

К. П. ВОЛЧО, Л. Н. РОГОЗА,
Н. Ф. САЛАХУТДИНОВ,
Г. А. ТОЛСТИКОВ

ПРЕПАРАТИВНАЯ ХИМИЯ ТЕРПЕНОИДОВ

2 (1)

*Моноциклические монотерпеноиды:
лимонен, карвон и их производные*

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СО РАН

К.П. Волчо, Л.Н. Рогоза,
Н.Ф. Салахутдинов, Г.А. Толстиков

ПРЕПАРАТИВНАЯ ХИМИЯ ТЕРПЕНОИДОВ

Часть 2 (1)
Моноциклические монотерпеноиды:
лимонен, карвон и их производные

НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО «АРТ-АВЕНЮ»
2008

УДК 547.597

ББК 24.2

П71

Рецензенты:

член-корреспондент, доктор химических наук *В.И. Овчаренко*

доктор химических наук *Э.Э. Шульц*, доктор химических наук *В.А. Ралдугин*

*Утверждено к печати Ученым советом
Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН*

П71 Препаративная химия терпеноидов: в 5 ч. – Ч. 2 Моноциклические
монотерпеноиды: лимонен, карвон и их производные / Волчо К.П.,
Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А.

Монография представляет собой первый в мировой литературе сборник препаративных методик, базирующихся на превращениях широко распространенных в природе и потому доступных моноциклических монотерпенов - карвона и лимонена. Большое внимание уделено методам получения синтонов, которые могут быть использованы широким кругом синтетиков. На особом месте стоят методики синтеза биологически активных соединений, хиральных лигандов и реагентов, применяемых в асимметрическом синтезе. В книге приведены методики получения около 400 соединений, для многих продуктов даны несколько альтернативных методик синтеза.

Книга адресуется научным сотрудникам, аспирантам, студентам, рекомендуется для практикумов по общей и специальной органической химии.

УДК 547.597

ISBN 5-9122-0035-3

ББК 24.2



© Коллектив авторов, 2008
© Новосибирский институт
органической химии СО РАН, 2008

ВВЕДЕНИЕ

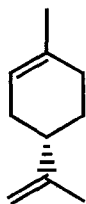
Настоящая монография является второй частью планируемой серии книг, посвященных препаративной химии терпеноидов. В первой части (Волчо К.П., Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. Препаративная химия терпеноидов. Т. 1. Бициклические монотерпеноиды. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2005) приведено около 500 методик химических превращений камфена, камфоры, 3-карена, изомерных пиненов и сабинена. Особое внимание было уделено методикам синтеза хиральных лигандов и реагентов, применяемых в асимметрическом синтезе.

Во данной книге приводятся отобранные из оригинальных источников и не подвергавшиеся дополнительной проверке методики синтеза производных моноциклических монотерпенов: лимонена и карвона. Эти соединения, являясь доступными душистыми веществами, востребованными парфюмерно-косметической промышленностью, обладают изумительной и разнообразной реакционной способностью. В книге приведены также методики превращений производных лимонена и карвона: эпоксидов, гидрированных производных, карвеола, периллового спирта и периллового альдегида.

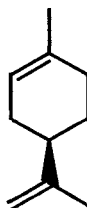
Глава 1

ЛИМОНЕН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

(*R*)-(+)-Лимонен



(*S*)-(-)-Лимонен



Синонимы: 1,8-*para*-ментадиен, 1-метил-4-изопропенилциклогексен-1, 4-изопропенил-1-метилциклогексен, дипентен.

CAS Registry Number: 5989-27-5 (*R*-форма), 5989-54-8 (*S*-форма), 138-86-3 (дипентен, рацемическая форма).

Бесцветная летучая жидкость с приятным запахом, плотность 0.8422 г/мл при 20 °С, т. кип. 176.5 °С/760 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{20} = +126.84$ и -123.7 . Хорошо растворим в неполярных органических растворителях, не растворим в пропиленгликоле, глицерине, воде. Легко окисляется на воздухе.

Лимонен – наиболее важный и наиболее часто встречающийся из монотерпеноидов (за исключением α -пинена); широко распространен в природе. (+)-Лимонен содержится в лимонном, померанцевом, апельсиновом маслах (получающихся в больших количествах при переработке цитрусовых), а также в маслах укропа, тмина, бергамота и др. (–)-Лимонен и дипентен входят в состав почти всех скипидаров и эфирных масел хвойных деревьев. (+)-Лимонен и (–)-лимонен выделяют из эфирных масел. Дипентен получают, главным образом, пиролизом α -пинена. Лимонен используют при составлении парфюмерных композиций, мыльных отдушек и пищевых эссенций, дипентен – для получения некоторых душистых веществ и флотореагентов, а также как растворитель для лаков, смол и восков.

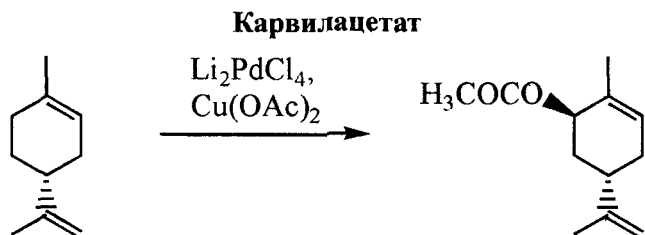
Химическая энциклопедия. М.: Сов. энциклопедия. 1990. Т. 2. С. 594.

П. де Майо. Терпеноиды. М.: Изд-во иностранной литературы. 1963. С. 46.

1.1. ПРЕВРАЩЕНИЯ ЛИМОНЕНА

1.1.1. РЕАКЦИИ ПО ЦИКЛОГЕКСЕНОВОМУ КОЛЬЦУ ЛИМОНЕНА

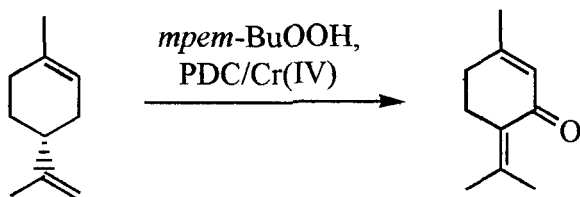
1.1.1.1. РЕАКЦИИ БЕЗ УЧАСТИЯ 1,2-ДВОЙНОЙ СВЯЗИ



К раствору красного цвета Li_2PdCl_4 , полученного смешиванием 0.0308 г (0.72 ммоль) LiCl и 0.043 г (0.24 ммоль) PdCl_2 в 20 мл AcOH при 85 °С, добавили 4 г (20 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и перемешивали 30 мин. Реакционную массу охладили до комнатной температуры и добавили 1 г (7.3 ммоль) лимонена. Для контроля продолжительности реакции использовали метод газовой хроматографии. По окончании реакции добавили 30 мл смеси гексана/эфира (1 : 1) и раствор перемешивали еще 30 мин. Органический слой отделили, а оставшийся слой промыли 10 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали 30 мл смеси гексана/эфира (1 : 1). Объединенные вытяжки нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили MgSO_4 . Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (гексан/эфир 9 : 1). Получили (86 %) *транс*-карвилацетат.

Ait allal B., El Firdoussi L., Allaoud S., Karim A. Molecules. 2001. N 6. P. 240.

3-Метил-6-(пропан-2-илиден)циклогекс-2-енон



К перемешиваемому раствору 0.525 г (3.8 ммоль) лимонена в 36 мл бензола и 35.6 г Celite добавили при 10 °С (7.6 ммоль) дихрома-

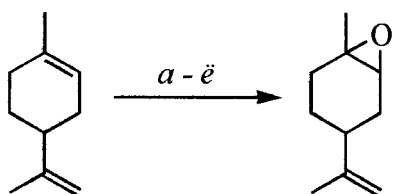
та пиридиния, а затем (7.6 ммоль) 70 % *трет*-бутилгидроксипероксида. Массу выдержали 15 мин при 10 °С, а затем перемешивали 4 ч при 25 °С. Добавили 114 мл диэтилового эфира и реакционную массу профильтровали через прокладку из Celite и промыли дважды 76 мл порциями диэтилового эфира. Объединенные вытяжки упарили, остаток очистили методом флэш-хроматографии (10 % этилацетат в петролейном эфире 40–60 °С). Получили лимонен (конверсия 48 %) и 0.130 г (23 %) 3-метил-6-(пропан-2-илиден)циклогекс-2-енона.

Chidambaram N., Chandrasekaran S. J. Org. Chem. 1987. V. 52. N 22. P. 5048–5051.

1.1.1.2. РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ 1,2-ДВОЙНОЙ СВЯЗИ

1.1.1.2.1. ЭПОКСИДИРОВАНИЕ ЛИМОНЕНА

Оксид лимонена (1,2-Эпоксимент-8-ен)



а. *мета*-СРВА

б. ГПТА, $\text{Mo}(\text{CO})_6$

в. моноадфталевая кислота

г. 35% H_2O_2 /PCWP

д. O_2 / $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ /FC-75

е. Охоне (пероксимonosульфат калия)

ё. пероксосульфонатный интермедиат

а. Глинообразную смесь 20.5 г (150 ммоль) (+)-(*R*)-лимонена ($[\alpha]_D^{20} = +123$ (масло)) и 25.2 г (300 ммоль) NaHCO_3 в 150 мл CH_2Cl_2 перемешивали при 0–5 °С и одновременно добавляли раствор 47 г (150 ммоль) 55 % *мета*-СРВА в 250 мл CH_2Cl_2 в течение 50 мин. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и добавили раствор 10 г Na_2SO_3 в 100 мл воды. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и разбавили 100 мл воды, после чего слои разделили. Водный слой экстрагировали 100 мл CH_2Cl_2 и объединенные органические вытяжки сушили сульфатом магния и концентрировали. Перегонкой в вакууме получили 14.42 г (63 %) (4*R*)-оксида лимонена (т. кип. 76–81 °С/9.8 мм рт. ст.; соотношение изомеров 60 : 40).

Аналогично из (–)-(*S*)-лимонена ($[\alpha]_D^{20} = -94$ (с 10, EtOH)) получили 15.03 г (66 %) (4*S*)-оксида лимонена (т. кип. 75–81 °С/9.7 мм рт.ст.; соотношение изомеров 60 : 40).

Cane D.E., Yang G., Coates R.M., Pyun H.-J., Hohn T.M. J. Org. Chem. 1992. V. 57. N 12. P. 3454.

б. В кипящий раствор 10.9 г лимонена и 0.10 г $\text{Mo}(\text{CO})_6$ в 100 мл абсолютного бензола приливали 8.85 г ГПТА (гидроперекиси *трет*-амила). По окончании прибавления реагента смесь кипятили еще 2 ч, охлаждали, промывали водой и сушили Na_2SO_4 . После упаривания бензола и перегонки в вакууме получили 8.67 г (71 %) окиси лимонена (т. кип. 75–78 °C/13 мм рт.ст.; смесь 1 β ,2 β - и 1 α ,2 α -изомеров (70 : 30)).

Юрьев В.П., Гайлюнас И.А., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А. ЖОХ. 1975. Т. 45. № 10. С. 2312–2317.

в. Раствор 80 мл (+)-лимонена в 500 мл хлороформа эпоксидировали смесью 170 мл 27 % перекиси водорода и 100 г измельченного фталевого ангидрида в течение 3 ч при 31 °C. Получили 40 г (70 %, в расчете на прореагировавший лимонен) 1,2-моноокиси лимонена (смесь *транс*- и *цис*-изомеров 60 : 40, данные ГЖХ).

(+)-Лимонен в эфирном растворе эпоксидировали при -5 ± 0 °C моноадфталевой кислотой, приготовленной по известному методу (ЖПХ. 1961. Т. 34. С. 946). Получили (80 %) оксид лимонена (в расчете на прореагировавший лимонен; смесь *транс*- и *цис*-изомеров 60 : 40, данные ГЖХ).

Кожин С.А., Зайцев В.В., Ионин Б.И. ЖОХ. 1978. Т. 48. № 1. С. 203–217.

г. К перемешиваемому раствору 0.041 г (0.5 моль %) пероксвольфрамофосфата $[\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3]_3\{\text{PO}_4[\text{W}(\text{O})(\text{O}_2)_2]_4\}^{3-}$ и (4.4 ммоль) 35 % H_2O_2 в 5 мл CHCl_3 добавили 4 ммоль лимонена и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 1.5 ч. По окончании реакции к смеси добавили воды и продукт экстрагировали дихлорметаном. Экстракт сушили над безводным MgSO_4 , упарили при пониженном давлении и очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан-этилацетат). Получили смесь *цис*- и *транс*-оксидов лимонена (97 %; конверсия 94 %).

Sakaguchi S., Nishiyama Y., Ishii Y. J. Org. Chem. 1996. V. 61. P. 5307–5311.

д. Реакцию проводили в атмосфере кислорода. К перемешиваемому раствору 1,2-дигидронафталина, (2 ммоль) лимонена в 5 мл FC-75 (перфтор-2-бутилтетрагидрофурана) и 2 мл толуола при 25 °C добавили

21.4 мг (4 моль %) $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. К гетерогенному бифазному раствору добавили 0.51 г (6 ммоль) пивальдегида в атмосфере кислорода. Окончание реакции контролировали методом ГЖХ. По окончании реакции добавили 5 %-й водный раствор K_2CO_3 , и трехфазную систему перемешивали дополнительно 15 мин при 25 °С. Фазу с фторированным растворителем отделили. Реакционную смесь экстрагировали эфиром (3x20 мл), затем промывали соляным раствором и сушили MgSO_4 . Растворитель удалили, остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле. Получили 0.29 г (96 %) оксида лимонена.

Ravikumar K.S., Barbier F., Begue J.-P., Bonnet-Deplon D. Tetrahedron. 1998. V. 54. P. 7457–7464.

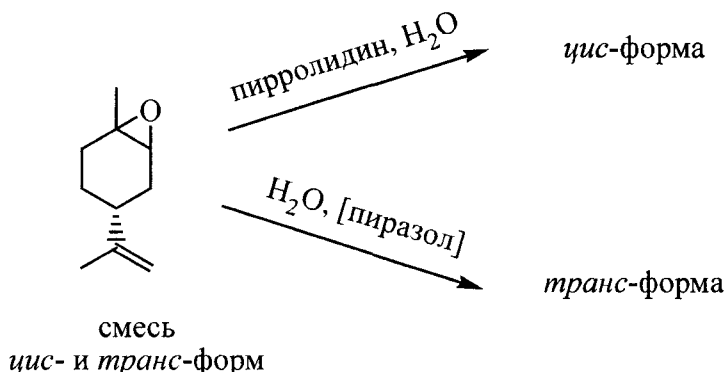
е. К раствору (1.8 ммоль) (S)-лимонена в 2 мл гексафторизопропанола добавили при 25 °С 40 мг (0.09 ммоль) 3Н,3Н,4Н,4Н-перфлюорodeкан-2-она ($\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_{13}$), растворенного в 1 мл гексафторизопропанола. Затем добавили 907 мг (10.8 ммоль) NaHCO_3 и 1 мл водного EDTA (10^{-4} моль/л), смесь энергично перемешали и к полученному раствору добавляли шприцем в течение 4 ч раствор 1.66 г (2.7 ммоль) Oxone® (торговая марка пероксимоносульфата калия $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) в 10 мл водного EDTA (10^{-4} моль/л). Реакционную смесь после добавления реагента перемешивали 0.5 ч, контролируя окончание реакции методом ГХ, затем вылили в 70 мл воды и экстрагировали этиловым эфиром (3x30 мл). Комбинированные органические вытяжки промыли 40 мл соляного раствора, растворители упарили, остаток очистили методом хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этиловый эфир (70:30)). Получили (71 %) 1,2-эпоксидент-8-ен.

Legros J., Crousse B., Bonnet-Deplon D., Begue J.-P. Tetrahedron. 2002. V. 58. P. 3993–3998.

е. Раствор 0.22 г (1 ммоль) 2-нитробензолсульфонилхлорида и (0.6 ммоль) лимонена в 2 мл ацетонитрила добавляли к гетерогенному раствору 0.222 г (3 ммоль) супероксида калия в 1 мл ацетонитрила при –35 °С в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 4.5 ч при –35 °С реакционную смесь концентрировали и затем экстрагировали хлороформом. Концентрированием органического слоя и путем дальнейшей очистки препаративной ТСХ получили (87 %) моноксидент лимонена.

Kim Y. H., Chung B.C. J. Org. Chem. 1983. V. 48. N. 9. P. 1562–1564.

Разделение *цис*- и *транс*-диастереомеров (*R*)-(+)-оксида лимонена



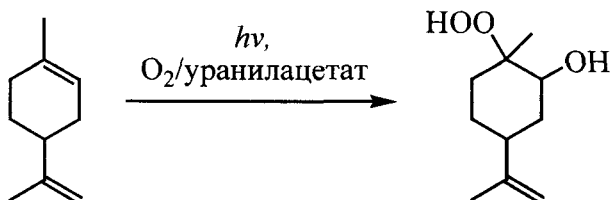
В 50 мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили 8.35 мл (0.10 моль) пирролидина, 16.4 мл (0.10 моль) (*R*)-(+)-оксида лимонена и 1.5 мл (0.08 моль) де-ионизированной воды. Реакционную смесь нагрели до кипения (100 °C) и перемешивали при кипячении 24 ч. После этого содержимое колбы перенесли в делительную воронку с 50 мл пентана, экстрагировали де-ионизированной водой (2x50 мл). Органический слой сушили безводным сульфатом магния, затем профильтровали в 100 мл круглодонную колбу, и пентан отогнали на ротационном испарителе. Остаток перегнали при пониженном давлении. Получили 5.49 г *цис*-(*R*)-(+)-оксида лимонена (т. кип. 68 °C/18 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{23} = +44$ (масло)).

В 50 мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили 4.57 г (0.03 моль) (*R*)-(+)-оксида лимонена, 0.34 г (0.005 моль) пиразола, и 16.2 мл деионизированной воды. Реакционную смесь нагрели до кипения (100 °C) и кипятили 5 ч. Затем реакционную массу поместили на водяную баню с температурой 80 °C. Смесь перенесли в делительную воронку и экстрагировали теплой (80 °C) деионизированной водой (2x30 мл) для удаления диола. Водный слой охладили в холодильнике для осаждения диола. В делительную воронку, содержащую органический слой, добавили избыток пентана и образовавшийся глинообразный белый порошок отфильтровали в вакууме. Смесь профильтровали вторично, чтобы удалить остатки 1,2-диола лимонена. Прозрачный пентановый слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали в 100 мл круглодонную колбу. Пентан удалили в вакууме на ротационном испарителе. Получили 2.01 г *транс*-(*R*)-(+)-оксида лимонена ($[\alpha]_D^{23} = +82$ (масло)).

Steiner D., Iviso L., Goralski Ch.T., Appell R.B., Gojkovic J.R., Singaram B. Tetrahedron: Asymmetry. 2002. V. 13. 2359–2363.

1.1.1.2.2. ПРОЧИЕ РЕАКЦИИ

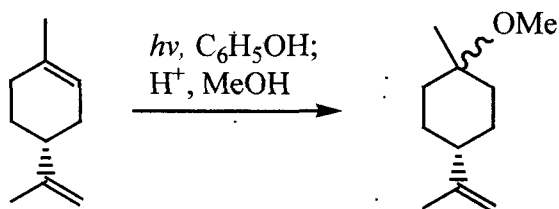
***β*-Гидроксигидропероксид лимонена**



Раствор лимонена, 1,2-диметилциклогексена или 2-метил-2-бутена в пиридине, содержащий эквивалентное количество дигидрата уранилацетата, облучали в течение 10–90 мин светом и пропускали через него кислород. Получили (32 %, данные ЯМР) *β*-гидроксигидропероксид, который выделили методом препаративной ТСХ (силикагель, т. кип. 45–55 °C/10⁻⁵ мм рт. ст.).

Murayama E., Sato T. Tetrahedron Lett. 1977. N 47. P. 4079.

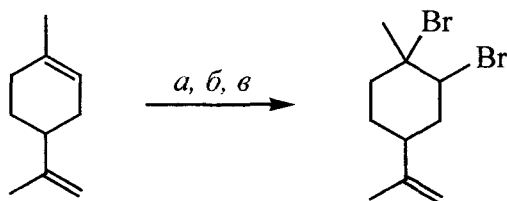
Метилловые эфиры *цис*- и *транс*-пара-мент-8-ен-1-илов



В 250 мл фотохимический реактор, продуваемый азотом, поместили раствор 20 г (147 ммоль) (+)-лимонена, 5 г (53 ммоль) фенола и 5 капель концентрированной серной кислоты в 210 мл (167 г, 5.2 моль) сухого метанола. Спустя 15 мин начали облучение. Течение реакции контролировали по ГЖХ. Время, необходимое для полной конверсии, составило около 48 ч. Затем раствор вылили в 900 мл 5 %-го водного раствора NaOH, содержащего 125 г NaCl, и смесь экстрагировали этиловым эфиром (2x100 мл). Эфирные слои объединили, промыли 50 мл насыщенного раствора NaCl, сушили безводным сульфатом натрия, затем профильтровали и сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток перегоняли дважды. Получили 12.8–13.2 г (52–53 %) смеси метиловых эфиров *цис*- и *транс*-пара-мент-8-ен-1-илов (т. кип. 90–95 °C/10 мм рт. ст.).

Organic Syntheses. N.Y.: John Wiley&Sons, Inc., 1973. V. 61. P. 112.

1,2-Дибром-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогексан (Дибромид лимонена)



а. $\text{Br}_2/\text{Et}_2\text{O}$

б. ТВСО, СТАВ

в. пербромид пиридиния

а. Раствор 5 г (+)-лимонена в 40 мл эфира перемешивали при -15°C и добавляли по каплям, сохраняя температуру, раствор брома в 20 мл этилового эфира. Раствор вылили в воду и экстрагировали легким петролейным эфиром. Сушили над K_2CO_3 , хроматографировали на 200 г нейтрального алюминия. Элюирование легким петролейным эфиром (400 мл) дает в первых фракциях (+)-лимонен, затем дибромид, содержащий небольшое количество лимонена.

Carman R.M., Venzke B.N. Aust. J. Chem. 1973. V. 26. P. 2235–2256.

б. К 0.1М раствору (+)-лимонена (371 мг) в хлористом метиле добавили необходимое количество (1 экв) СТАВ (бромид цетилтриметиламмония), и далее к смеси добавляли хлороформ до получения прозрачного раствора (хлороформ / хлористый метил в соотношении 1 : 4 по объему для 1 моль экв СТАВ). К перемешиваемому раствору добавили частями (1 экв) ТВСО (2,4,4,6-тетрабромциклогекса-2,5-диенон). Смесь позеленела и в течение 1 мин стала оранжевой. После этого добавили весь оставшийся ТВСО. После удаления растворителей в вакууме ($35^\circ\text{C}/300$ мм рт. ст.) к остатку добавили гексан, а нерастворившиеся материалы удалили фильтрованием. Гексановый слой промыли водным раствором NaOH и водным раствором NaCl , сушили MgSO_4 , а затем упаривали. Остаток очистили перегонкой и/или хроматографией на силикагеле. Получили (77 %) дибромид лимонена (т. кип. $45^\circ\text{C}/2.5$ мм рт. ст.).

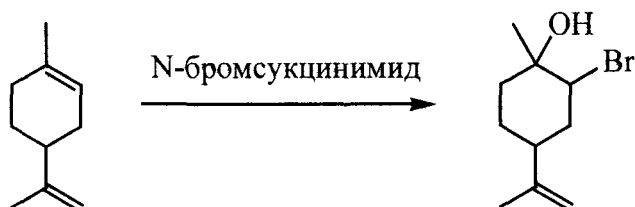
Carman R.M., Venzke B.N. Aust. J. Chem. 1973. V. 26. P. 2235–2256.

в. К перемешиваемому охлажденному до -60°C раствору (10 ммоль) лимонена в 20 мл ТГФ добавляли в течение 10 мин 3.2 г (10 ммоль) гидробромида пербромида пиридиния. Перемешивание продолжали 1–3 ч при -60°C . Затем ТГФ упарили, добавили 30 мл воды и смесь экстраги-

ровали пентаном (5x20 мл). Хлороформенные вытяжки промыли водой (3x20 мл), сушили $MgSO_4$, растворитель упарили. Остаток перегоняли в вакууме. Получили (55 %) продукт (т. кип. 70–80 °C/0.01–0.05 мм рт. ст.).

Husstet U., Schaefer H.J. Synthesis. 1979. P. 966–968.

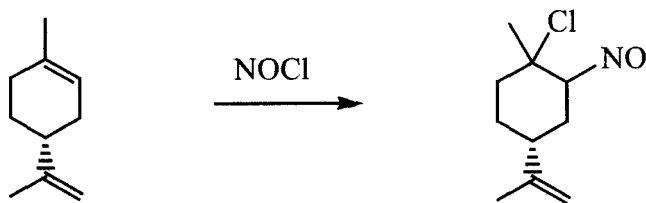
2-Бром-1-гидрокси-*пара*-мент-8-ен



Реакцию проводили в водном ацетоне при 10 °C, используя 20 ммоль (+)-лимонена и 20 ммоль *N*-бромсукцинимид и контролируя исчезновение олефина с помощью ГХ. По завершении реакции ацетон удалили в вакууме, остаток разбавили водой и затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3x15 мл). Органический слой промыли водой (2x30 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, 2 % этилацетат в гексане). Чистые фракции собирали и перегоняли при пониженном давлении. Получили (91 %) 2-бром-1-гидрокси-*пара*-мент-8-ен (т. кип. 88 °C/0.4 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{20} = +59$ (масло)).

Bettadaiah B.K., Gurudutt K.N., Srinivas P. J. Org. Chem. 2003. V. 68. P. 2460–2462.

Нитрозилхлорид лимонена

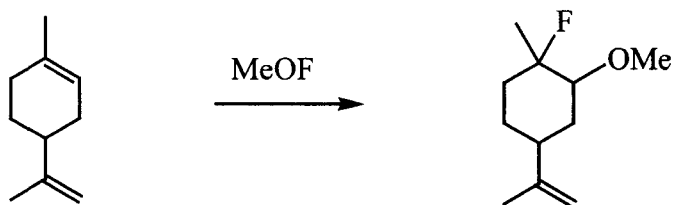


Раствор 40.8 г (0.3 моль) (+)-лимонена ($[\alpha]_D = +95$) в 40 мл изопропилового спирта охладили ниже 10 °C. Затем добавили из разных капельных воронок раствор 120 мл концентрированной HCl в 80 мл изопропилового спирта и концентрированный водный раствор 20.7 г (0.3 моль) нитрита натрия. Во время добавления температуру поддержи-

вали ниже 10 °С. Смесь дополнительно перемешивали 15 мин, затем поставили в холодильник на 1 ч. Отфильтровали осадок, промыли его спиртом. Небольшое количество твердого вещества выделили с помощью охлаждения и фильтрации из маточных жидкостей, оставшихся после промывания осадка. Получили 161.4 г (80.7 %) продукта ($[\alpha]_D^{25} = 226$ (EtOH)).

Reitsema R.H. J. Org. Chem. 1958. V.23. P. 2038–2039.

1-Фтор-4-изопренил-2-метокси-1-метил-циклогексан

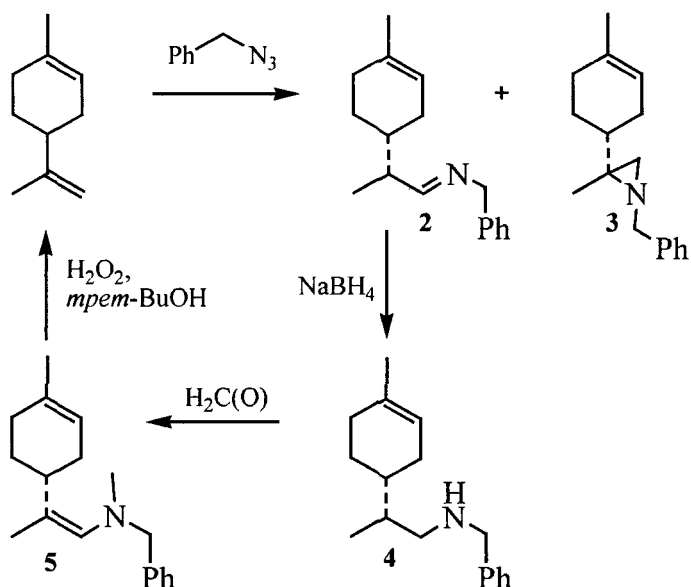


К охлажденной до -40 °С смеси MeOH/MeCN, содержащей MeOF, добавили 3 г (22 моль) лимонена в 5 мл хлористого метилена. После обычной водной обработки получили (42 %) 1-фтор-4-изопренил-2-метокси-1-метил-циклогексан.

Rozen Sh., Mischani E., Kol M., Ben-David I. J. Org. Chem. 1994. V. 59. N 15. P. 4281–4284.

1.1.2. РЕАКЦИИ ПО ИЗОПРЕНИЛЬНОЙ ГРУППЕ ЛИМОНЕНА

1.1.2.1. МЕТОД ЗАЩИТЫ 8,9-ДВОЙНОЙ СВЯЗИ



Смесь 189.13 г (1.39 моль) лимонена и 30.69 г (0.23 моль) бензаль-азида нагревали при 160 °С в течение 3 ч в атмосфере азота. Избыток лимонена отогнали при 118–122 °С/42 мм рт. ст., остаток перегнали при 115–145 °С/1 мм рт. ст. и получили 46.71 г желтой жидкости (молярное соотношение 2/3 = 1 : 1, данные ^1H ЯМР).

Далее провели реакцию 23.66 г выделенной желтой жидкости с 14 г (0.35 моль) NaBH_4 ($\text{NaBH}_4/2 \geq 3.5$) в 580 мл сухого изопропанола при 30 °С в течение 48 ч. Остаток, образовавшийся после обычной водной обработки реакционной смеси, перегнали при 110–135 °С/1 мм рт. ст. Получили 19.67 г прозрачной бесцветной жидкости, из 700 мг которой методом флэш-хроматографии выделили 263 мг (26 %) 3 и 324 мг (32 %) 4 (этилацетат/гексан 1 : 1).

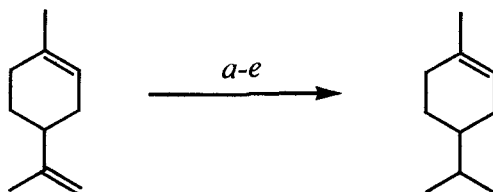
К 10.65 г неочищенного продукта реакции восстановления, охлажденного до 0 °С, добавили 9.34 мл (0.18 моль) 88 % HCO_2H и 9.24 мл формола (0.12 моль формальдегида) и спустя 2 мин колбу погрузили в кипящую воду на 2 мин. Затем добавили 160 мл 10 % NaOH и смесь экстрагировали гексаном (3x50 мл). Экстракт сушили, гексан отгоняли, а остаток перегоняли при 119–144 °С/1 мм рт. ст. Получили 6.38 г прозрачной жидкости 5, из 470 мг которой методом флэш-хроматографии выделили 370 мг (29 %) 5 (этилацетат/гексан 1 : 4).

Смесь 1.519 г неочищенного соединения **5**, 4 мл *трет*-BuOH и 1.8 мл (6 ммоль) 30 % H₂O₂ перемешивали при 25 °С в течение 110 ч. Добавили 5 мг MnO₂, чтобы разложить избыток перекиси, и смесь профильтровали. Растворитель упарили, а остаток выдержали при 25 °С/1 мм рт. ст. в течение 7 ч, затем нагрели 150 °С/1 мм рт. ст. в течение 1 ч. Жидкость, сконденсировавшаяся в ловушке, охлажденной до -78 °С, очистили методом колоночной хроматографии (гексан). Получили 200 мг лимонена.

De Oliveira D.F., Kover W.B. Tetrahedron Lett. 1995. V. 36. N 11. P. 1799–1802.

1.1.2.2. ГИДРИРОВАНИЕ

пара-Ментен (дигидролимонен)



- а. H₂/PtO₂
- б. H₂/Ni Реня
- в. H₂/Pt-Darco G-60
- г. NaBH₄/Amberlite/Ni(OAc)₂
- д. NaBH₄/CoCl₂
- е. Zn/NiCl₂/H₂O

а. Смесь 63.5 г (0.46 моль) (*R*)-(+)-лимонена и 160 мг оксида платины в 200 мл 95 % EtOH перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода 760 мм рт. ст. После пропускания 11.2 л (0.46 моль) водорода, раствор сушили сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удалили в вакууме, остаток перегоняли. Получили 55.2 г (87 %) дигидролимонена (т. кип. 55–60 °С/20 мм рт. ст.).

White J.D., Ruppert J.F., Avery M.A., Torii S., Nokami J. J. Am. Chem. Soc. 1981. V. 103. P. 1813.

б. При атмосферном давлении в токе водорода смешали 190 г (1.4 моль; $[\alpha]_D^{19} = +113$ (CHCl₃)) (*R*)-(+)-лимонена с 12 г W-4 никеля Ре-

нея. После пропускания 31.9 л водорода раствор профильтровали, чтобы удалить никелевый катализатор, и перенесли в делительную воронку, где смесь промыли 100 мл этилового спирта. Нижний слой содержал этанол вместе с непрореагировавшим лимоненом. Верхний слой перегнали. Получили 184 г (96 %) (*R*)-(+)-карвоментена (т. кип. 176–178 °C/735 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{20} = +96$).

Аналогично обработали 190 г (*S*)-(–)-лимонена. Получили 180 г (93 %) (*S*)-(–)-карвоментена (т. кип. 177 °C/732 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{20} = -47.3$ (CHCl₃)).

Jackman L.M., Webb R.L., Yick H.C. J. Org. Chem. 1982. V. 47. N 10. P. 1824–1831.

в. Свежеперегнанный (+)-лимонен (100.8 г; т. кип. 175–176 °C; $[\alpha]_D^{23} = +188.7$) гидрировали при комнатной температуре в аппарате гидрирования, используя 1.3 г 5 % платины на Bargo G-60 катализаторе. Один эквивалент водорода израсходовали в течение 60 мин. Температура реакционной колбы возросла в процессе гидрирования до 60 °C. Катализатор отфильтровали. Получили 121 мл (97.6 %) *para*-ментена (т. кип. 174–176 °C; $[\alpha]_D^{23} = +109$).

Newhall. J. Org. Chem. 1958. V. 23. P. 1274.

г. Приготовление BER (боргидридная форма анионообменной смолы). Водный раствор NaBH₄ (1М, 500 мл) перемешали с хлоридной формой анионообменной смолы (200 г Amberlite IRA-400 20–50 меш) в течение 15 мин. Полученную смолу промыли дистиллированной водой (3x100 мл) и дополнительно этиловым спиртом. Боргидридную форму анионообменной смолы сушили в вакууме при комнатной температуре в течение 12 ч. Получили 102 г сухой BER, которую хранили в атмосфере азота в холодильнике (~4 °C). Содержание водорода было постоянным в течение 6 недель.

К 0.25 г (1 ммоль) Ni(OAc)₂·4H₂O в 100 мл MeOH добавили 3.33 г (10 ммоль) BER и смесь медленно перемешивали при комнатной температуре. Сразу наблюдали черный слой Ni₂B. Спустя 1 мин добавили 1.36 г (10 ммоль) лимонена. Смесь перемешивали при кипячении в течение 1 ч. Полноту реакции подтвердили по ГХ и смолу отфильтровали. Метанол упарили при пониженном давлении. Получили 1.31 г (95 %) *para*-ментена.

Choi J., Yoon N.M. Synthesis. 1996. N 5. P. 597–599.

д. К раствору (10 ммоль) лимонена и 2.38 г (10 ммоль) $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 25 мл этанола в токе аргона при 0 °С добавили порциями 760 мг (20 ммоль) NaBH_4 . Раствор сразу потемнел. Смесь перемешивали в токе аргона при комнатной температуре в течение 3 ч и выливали в раствор HCl . Водный слой экстрагировали эфиром. Эфирный слой промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Получили (79 %, данные ЯМР) *para*-ментен.

Chung S.-K. J. Org. Chem. 1979. V. 44. N 6. P. 1014.

е. Цинковый порошок (100 г, 1.53 моль) активировали перемешиванием двух аликвот водного раствора HCl (10 %, 2x50 мл), фильтровали, хорошо промывали водой и ацетоном, сушили в вакууме и сразу использовали.

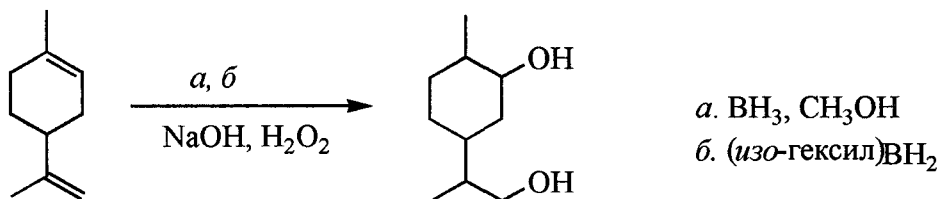
К энергично перемешиваемой суспензии 12 г (183.6 ммоль) активированного цинкового порошка и 10 г (42.1 ммоль) гексагидрата хлорида никеля в смеси 30 мл 2-метоксиэтанола и 30 мл воды добавили 5.10 г (37.4 ммоль) (4*R*)-(+)-лимонена и полученную реакционную смесь перемешивали 9 ч при 50 °С. Реакционную смесь затем фильтровали, разбавили 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали этиловым эфиром (2x40 мл). Этиловый экстракт сушили MgSO_4 и затем вторично обрабатывали свежеперегнанной порцией восстанавливающего реагента в течение 4 ч при 50 °С. Реакционную массу обработали как описано выше и остаток эфирного экстракта перегнали. Получили 3.36 г (65 %) (4*R*)-(+)-*para*-ментена (т. кип. 60 °С/22 мм рт. ст.).

Аналогично за 5 ч при 50 °С получили 3.76 г (73 %) (4*S*)-(–)-*para*-ментена (т. кип. 65 °С/20 мм рт. ст.).

Schneider D.F., Viljoen M.S. Tetrahedron. 2002. V. 58. P. 5307–5315.

1.1.2.3. ГИДРОБОРИРОВАНИЕ

(–)-(1*R*,2*R*,4*R*)-лимонен-2,9-диол



а. К охлажденным до 0 °С 18.5 мл (34 ммоль) раствора BH_3 в ТГФ

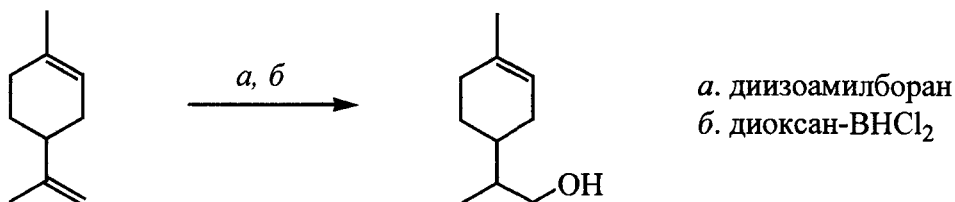
добавили 4.80 г (30.7 ммоль) (+)-лимонена и далее перемешивали 3 ч при температуре 25 °С, после чего прибавили 2.4 мл (60 ммоль) безводного метанола. Перегонкой получили 3.58 г (65 %) *B*-метокси-4,8-диметил-2-борабицикло[3.3.1]нонана (т. кип. 92–94 °С/5 мм рт. ст.) Окисление 3.0 г (16.7 ммоль) *B*-метокси-4,8-диметил-2-борабицикло[3.3.1]нонана, проведенное 6 мл 3N NaOH и 6 мл 30 % H₂O₂, дало 2.3 г (80 %) неочищенного продукта. Перекристаллизацией из эфира получили 1.76 г смеси чистых (–)-(1*R*,2*R*,4*R*)-лимонен-2,9-диолов (т. кип. 92–92.5 °С; $[\alpha]_D^{26} = -60$ (с 0.25, ТГФ и CCl₄ (1:3))).

Brown H.C., Pfaffenberger C.D. Tetrahedron. 1975. V. 31. P. 925–928.

б. К 50 мл ТГФ при 0 °С в течение 1 ч добавили по 12 мл 1.5M (+)-лимонена (т. кип. 171–173 °С/743 мм рт. ст.; $[\alpha]_D = +99$) и *изо*-гексилборана. После окисления щелочной перекисью водорода водную фазу насытили K₂CO₃. Перегонкой получили диол (т. кип. 152–155 °С/4.8 мм рт. ст.).

Brown H.C., Pfaffenberger C.D. J. Am. Chem. Soc. 1967. V 89. N 21. P. 5475–5477.

Терпинеол (*пара*-мент-1-ен-9-ола)



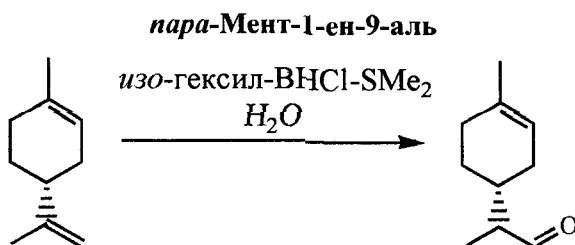
а. К (0.165 моль) диизоамилборана (J. Am. Chem. Soc. 1961. V. 83. P. 1241) в диглиме при 0 °С добавили 20.4 г (0.15 моль; т. кип. 174 °С/742 мм рт.ст.; $[\alpha]_D^{25} = +125$) *d*-лимонена в течение 5 мин. Реакционную смесь оставили на 3 ч при комнатной температуре, затем окисляли щелочным раствором перекиси водорода (50 мл 3N раствора NaOH и 50 мл 30 %-го раствора перекиси водорода). Далее реакционную массу обрабатывали обычным способом. После перегонки получили 18.3 г (79 %) терпинеола (т. кип. 115–116 °С/10 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{20} = +99$ (с 4.2, C₆H₆)).

Brown H.C., Zweifel G. J. Am. Chem. Soc. 1961. V. 83. P. 1241.

б. Сухую 50 мл круглодонную колбу, охлажденную до 0 °С в токе азота, загрузили 7.5 мл (10 ммоль) раствора диоксан-дихлорборана в

дихлорметане и к нему добавили 1.36 г (10 ммоль) лимонена. Содержимое перемешивали 2 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси медленно добавили воды, а затем 10 мл (30 ммоль) 3М раствора NaOH. Затем добавили 3 мл метанола и следом медленно прибавили (12 ммоль) перекиси водорода. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 3 ч и 1 ч при 40 °С. Органическое соединение экстрагировали этиловым эфиром. Экстракт сушили, растворитель упарили. Получили 1.35 г (90.5 %) *пара*-мент-1-ен-9-ола.

Kanth J.V.B., Brown H.C. J. Org. Chem. 2001. V. 66. P. 5359–5365.

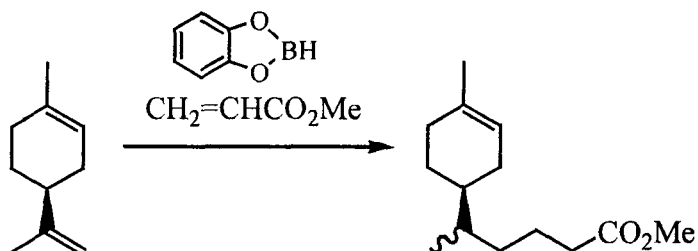


Раствор *изо*-гексилхлорборана (*J. Org. Chem.* 1980. V. 45. P. 4540) получили путем добавления 39.2 мл (330 ммоль, 10 % избыток) 2,3-диметил-2-бутена к смеси 33 мл (300 ммоль) $H_2BCl_2 \cdot SMe_2$, 4.4 мл (60 ммоль) SMe_2 и 73 мл дихлорметана при 0 °С. После добавления реагента смесь нагрели до 25 °С и перемешивали 1.5 ч. Полученный раствор являлся 2.0М раствором *изо*-гексилборана в SMe_2 .

К раствору 4.9 мл (30 ммоль) *d*-лимонена в 10 мл дихлорметана добавили 15 мл (30 ммоль) раствора *изо*-гексилхлорборана при 0 °С и смесь перемешивали в течение 1 ч при 25 °С, контролируя по ^{11}B ЯМР появление пика δ 80 (свободный R_2BCl). Растворитель удалили при пониженном давлении, остаток растворили в 15 мл ТГФ и добавили 0.54 мл (30 ммоль) воды. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 25 °С, затем добавили по каплям 15 мл пиридина. При пониженном давлении удалили ТГФ и остаток растворили в 20 мл дихлорметана. Окисление проводили при помощи 29.2 г (135 ммоль) РСС (хлорхромат пиридиния, $C_5H_5N \cdot HCl \cdot CrO_3$), перемешанного с 10 г безводного NaOAc (для предотвращения возможной миграции двойной связи). Реакционную массу обработали обычным способом. Получили 3.1 г (68 %) *пара*-мент-1-ен-9-оля (т. кип. 59–61 °С/0.4 мм рт. ст.).

Brown H.C., Kulkarri S.U., Rao C.G., Patil V.D. Tetrahedron. 1986. V. 42. N 20. P. 5515–5522.

Метилловый эфир 5-(4-метилциклогекс-3-енил)гексаноата

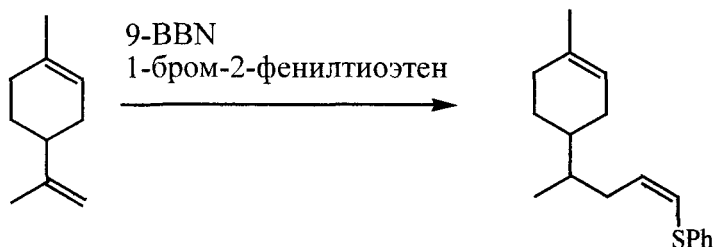


К раствору 3 ммоль (*S*)-(-)-лимонена и (2 моль %) родиевого катализатора, полученного из 15 мг (0.03 ммоль) $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ и 32 мг (0.12 ммоль) PPh_3 (Tetrahedron: Asymmetry. 1991. V. 2. P. 613), прикатали 0.64 мл (6 ммоль) катехолборана при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C и оставили на ночь при -25°C . Затем добавили 0.15 мл (3.6 ммоль) метанола при 0°C и перемешивали 15 мин, поддерживая температуру. Растворитель удалили в вакууме. Желтый раствор (9.0 ммоль) РТОС-ОМе (*N*-метоксикарбонил-оксипиридин-2-тиона), только что полученный путем перемешивания раствора 1.41 г (9.45 ммоль) натриевой соли (*N*-гидроксипиридин-2-тиона) и 0.7 мл (9 ммоль) метилхлорформата в 15 мл бензола в течение 1 ч в темноте, прибавили при комнатной температуре к *B*-алкилкатехолборану в 15 мл бензола, 1.35 мл (15 ммоль) метилакрилата и 0.36 мл (3 ммоль, 1 экв) DMPU. Реакционную смесь облучали при 10°C 150 Вт вольфрамовой лампой в течение ночи и обработали 1N NaOH. Водный слой трижды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические вытяжки промыли насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (гексан/этилацетат). Получили 479 мг (48 %) метилового эфира 5-(4-метилциклогекс-3-енил)-2-(2-пиридилсульфанил)гексаноата.

К раствору 189 мг (0.57 ммоль) метилового эфира 5-(4-метилциклогекс-3-енил)-2-(2-пиридилсульфанил)гексаноата в 4 мл уксусной кислоты добавили при комнатной температуре 654 мг (10 ммоль) цинкового порошка. Окончание реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную массу фильтровали и промывали этиловым эфиром. Фильтрат четыре раза промывали водой и четыре раза насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (гексан/этилацетат 98 : 2). Получили 116 мг (91 %) метилового эфира 5-(4-метилциклогекс-3-енил)гексаноата.

Renaud Ph., Ollivier C., Weber V. J. Org. Chem. 2003. V. 68. P. 5769–5772.

(Z)-(4-(4-Метилциклогекс-3-енил)пент-1-енил)(фенил)сульфан

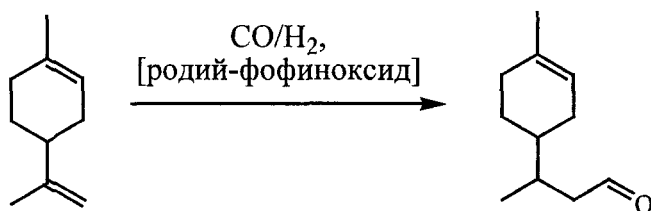


К раствору (3.15 ммоль) лимонена в 1 мл ТГФ добавили при 0 °С 4.2 мл (2.1 ммоль) 0.5М раствора в ТГФ 9-BBN (9-борабицикло[3.3.1]нонан). Смесь медленно нагрели до комнатной температуры, затем перемешивали 3 ч. Далее добавили 12 мл бензола, (0.06 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, (2.2 ммоль) (Z)-1-бром-2-фенилтиоэтена и 2 мл 3М водного раствора NaOH и реакционную массу кипятили с обратным холодильником 5 ч. После завершения реакции реакционную массу разбавили гексаном, органическую фазу отделили и сушили сульфатом магния. Продукт выделяли методом хроматографии (силикагель, гексан). Получили (90 %) (Z)-(4-(4-метилциклогекс-3-енил)пент-1-енил)(фенил)сульфана.

Hoshino Y, Ishiyama T, Miyara N, Suzuki A. Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. N 32. P. 3983–3986.

1.1.2.4. ГИДРОФОРМИЛИРОВАНИЕ

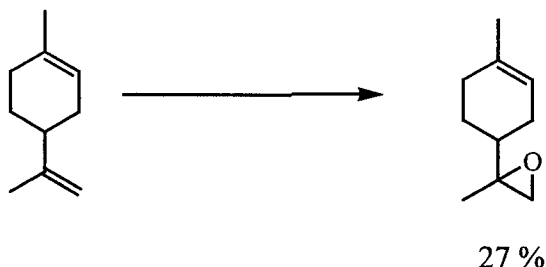
3-(4-Метилциклогекс-3-енил)бутаналь



Смесь (2 ммоль) лимонена, 2 мл хлороформа, (0.006 ммоль) $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{Cod})_2$, (0.012 ммоль) $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{NMe}_2$, содержащую внутренний стандарт (*пара*-ксилол), нагревали в автоклаве в течение 1.5 ч при 80 °С со смесью CO : H_2 в соотношении 1 : 1. После растворитель удалили на ротационном испарителе, остаток растворили в диэтиловом эфире и фильтровали через нейтральный алюминий. Растворитель удалили. Получили (100 %, конверсия 83 %) 3-(4-метилциклогекс-3-енил)бутаналь.

1.1.2.5. 8,9-ЭПОКСИДИРОВАНИЕ

8,9-Эпоксид-1-пара-ментен



Смесь 32 мл бензонитрила, 30 мл 35 % раствора перекиси водорода и 11 г Na_2CO_3 в 210 мл метанола энергично перемешали. К перемешиваемому раствору добавили 50 мл (*R*)-лимонена и продолжили перемешивание в течение 4 ч. Смесь вылили на воду и экстрагировали пентаном. Получили масло, содержащее смесь 8,9-моноэпоксидов (30 %), 1,2-моноэпоксидов (30 %), непрореагировавший лимонен и бензонитрил. Лимонен и бензонитрил отогнали при 100 °C/40 мм рт. ст. Получили смесь эпоксидов (~50 : 50).

Carman R.M., De Voss J.J., Greenfield K.L. Aust. J. Chem. 1986. V. 39. N 3. P. 441.

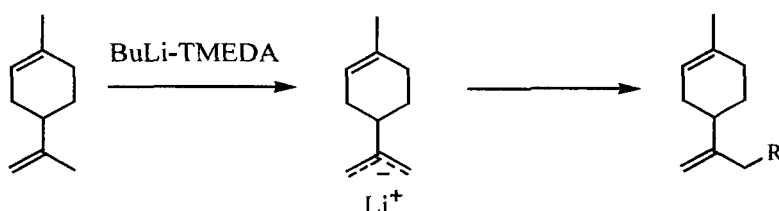
К смеси 68 г (0.5M) лимонена ((*R*)-(+)) или (*S*)-(-)), 51.5 г (0.5M) бензонитрила, 12.5 мл 0.1M водного раствора Na_2HPO_4 и 375 мл метанола добавили по каплям в течение 15 мин 48.5 г (0.5M) 35 % раствора перекиси водорода. К полученной массе добавили в течение 20 мин 12.5 мл 0.5M водного раствора NaOH (температура реакционной массы около 40 °C при внешнем охлаждении). Экзотермическая реакция продолжалась 25–40 мин после добавления NaOH. Затем добавили 5 %-й водный раствор NaOH до получения pH 9.5÷10.0 (температура около 40 °C). Затем массу разбавили водой, трижды экстрагировали хлороформом, трижды промыли 10 % водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, затем один раз 5 %-м водным раствором KI и окончательно просто водой, сушили сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток обработали петролевым эфиром (30–50 °C), оставили на

1 ч при комнатной температуре и профильтровали. После упаривания растворителя получили 87 г смеси соединений, содержащей 27 % данного моноэпоксида. Аналитический образец очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, толуол/этилацетат; т. кип. 26 °С/0.133 Па).

Demole et al. Patent US 4478865. 1984.

1.1.2.6. МЕТАЛЛИРОВАНИЕ

9-*R*-пара-мента-1,8(10)диены



R = *n*-C₄H₉; (CH₂)₆CH₃; CH₂CH=C(CH₃)₂; CH₂CH=C(CH₃)CH₂CH₂CH=C(CH₃)₂; CH(OH)CH=C(CH₃)₂; CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂; CH(OH)Ph
OH; CH₂OH; CH₂CH₂OH;
C(O)H;
CO₂CH₃;

Общая методика для получения (R)-9-замещенных пара-мента-1,8(10)-диенов. Хорошо перемешиваемый раствор 1 г (7.35 ммоль) лимонена в 1.88 г (16.2 ммоль) TMEDA охладили до –60 °С, затем прикапали 14.7 мл (16.2 ммоль) *sec*-BuLi и перемешивали 15–20 мин. Затем смесь нагрели до комнатной температуры в течение 20 мин и перемешивали еще 1 ч. Массу снова охладили до –60 °С, прикапали (18.4 ммоль) электрофила и нагрели до 0 °С в течение 1 ч. После обычной обработки остаток очистили методом колоночной хроматографии (10 г силикагеля).

(R)-9-[(ξ)-(α-гидроксибензил)]-пара-мента-1,8(10)диен. В реакции использовали 1 г (7.35 ммоль) лимонена и 1.95 г (18.4 ммоль) бензальдегида. Фракцию, элюированную 25 % AcOEt в гексане с колонки с силикагелем, собирали, растворитель удаляли в вакууме. Получили 1.44 г (81 %) (R)-9-[(ξ)-(α-гидроксибензил)]-пара-мента-1,8(10)диена.

(R)-9-Бутил-пара-мента-1,8(10)диен. В реакции использовали 2.52 г (18.4 ммоль) бутилбромид и в качестве элюента гексан. Получили 1.12 г (79%) (R)-9-бутил-пара-мента-1,8(10)диена ($[\alpha]_D^{21} = +59 (c 1.65, EtOH)$).

(R)-9-Гидрокси-пара-мента-1,8(10)диен.

а. Металлирование 0.80 г (5.9 ммоль) лимонена проводили по общей методике. Раствор охладили до $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в атмосфере кислорода. Затем нагрели до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. После погашения 5 мл *трет*-BuOH, реакционную массу разбавили 50 мл H_2O , затем 30 мл AcOEt и 10 мл 25 % раствора Na_2SO_3 . Полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали AcOEt (3x30 мл). Объединенные вытяжки промыли солевым раствором и сушили Na_2SO_4 . Растворитель упарили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (10 г силикагеля; 25 % AcOEt в гексане). Получили 0.43 г (48 %) (R)-9-гидрокси-пара-мента-1,8(10)диена ($[\alpha]_D^{21} = +103$ (с 1.5, EtOH)).

Hiroshi S., Iwasaki G., Kohshi U., Kiyoshi S. Chem. Pharm. Bull. 1984. V. 32. N 11. P. 4632–4636.

б. К перемешиваемому раствору комплекса *n*-BuLi-TMEDA, полученному из 138 мл (309 ммоль) *n*-BuLi в гексане и 46.5 мл (309 ммоль) TMEDA, добавили 100 мл (618 ммоль) 4*R*(+)-лимонена в течение 10 мин. Полученный раствор, который стал темно-красным в течение 30 мин, перемешивали при комнатной температуре 24 ч, а затем охладили до $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через охлажденный раствор пропускали газообразный кислород до тех пор, пока раствор не обесцветился. Полученную массу обработали 280 мл 25 % водного раствора сульфита натрия в течение 2 ч при комнатной температуре. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали эфиром (3x200 мл). Объединенные органические вытяжки сушили, эфир упарили при комнатной температуре в вакууме, затем отогнали TMEDA и лимонен ($60\text{ }^{\circ}\text{C}/50\text{ мм рт. ст.}$). Остаток перегнали в вакууме. Получили 17.03 г (36 %) 1-гидрокси-пара-мента-1,8(10)диена (т. кип. $104\text{ }^{\circ}\text{C}/1\text{ мм рт. ст.}$; $[\alpha]_D^{25} = +106$ (с 0.38, EtOH)).

Kaufmann T.S., Srivastava R.P., Sindelar R.D. OPPI. 1994. V. 26. P. 513.

(R)-9-Гептил-пара-мента-1,8(10)диен. К перемешиваемому раствору 7.93 г (+)-лимонена в 24.4 мл TMEDA при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота прикапали 114 мл 1.4М раствора *sec*-BuLi в гексане. После этого раствор перемешивали 0.5 ч при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ и 1 ч при комнатной температуре, затем снова охладили до $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ и прикапали 13.71 г гептилбромида. Далее перемешивали 1 ч при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и реакционную массу вылили в соляной раствор, экстрагировали этилацетатом. Экстракт промыли, сушили, растворитель удалили в вакууме. Остаток перегнали при пониженном давлении,

собирая фракцию 9.72 г (71 %) (*R*)-9-гептил-*para*-мента-1,8(10)диена (т. кип. 110–115 °C/3 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{28} = +28.3$ (с 1.45, CHCl₃)).

Hiroshi S., Kawahara T., Sakai K. Chem. Pharm. Bull. 1986. V. 34. N 2. P. 550–557.

Аналогично (*R*)-9-гептил-*para*-мента-1,8(10)диену с использованием геранилбромиды получены (68.2 %) (+)- и 66.4 %) (–)-аксиниссены.

Kodama K., Higuchi R., Miyamoto T., Van Soest R.W.M. Organic Lett. 2003. V. 5. P. 169.

3-(4-Метилциклогекс-3-енил)бут-3-ен-1-ол. К перемешиваемому раствору 50 мл (0.075 моль) 1.5М *n*-BuLi в гексане прикапали последовательно 11.3 мл (8.8 г, 0.076 моль) сухого TMEDA и 25 мл (21 г, 0.154 моль) *d*-лимонена. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и оставили на ночь при комнатной температуре. Затем перемешивание продолжили и добавили небольшими порциями в течение 30 мин 3 г (0.10 моль) параформальдегида. Во время прибавления реагента и в течение 3.5 ч после его прибавления температуру раствора поддерживали ниже 30 °C. Затем добавили 50 мл воды, слои разделили. Водный слой экстрагировали трижды диэтиловым эфиром. Объединенные органические вытяжки хорошо промыли 5 %-м раствором NaCl, 1М раствором HCl и снова 5 %-м раствором NaCl, сушили и упарили. Остаток перегнали в вакууме. Получили 12.5 г лимонена и 5.89 г (57 % на прореагировавший лимонен) 3-(4-метилциклогекс-3-енил)бут-3-ен-1-ола (т. кип. 72–84 °C/0.1–0.15 мм рт. ст.).

Crawford R.J. J. Org. Chem. 1972. V. 37. N 22. P. 3543.

3-(4-Метилциклогекс-3-енил)бут-2-еналь. К перемешиваемому раствору 175 мл (298 ммоль) 1.7М *n*-BuLi в гексане в атмосфере азота прикапали 35 г (300 ммоль) TMEDA. К полученному желтому раствору медленно добавили 110 мл (678 ммоль) (+)-лимонена и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Получившийся темно-красный раствор метилированного лимонена добавили к охлажденной до –78 °C и энергично перемешиваемой смеси 100 мл сухого DMF и 150 мл гексана. По окончании экзотермической реакции реакцию массу нагрели до 0 °C и затем погасили 5 %-м раствором HCl. Слои разделили, водный слой экстрагировали эфиром. Объединенные органические вытяжки промыли соевым раствором, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. К остатку добавили 250 мл сухого эфира и затем

перемешивали с 50 г алюминия (степень активности I) в течение 2 ч. Далее алюминий отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Объединенные фильтраты сконцентрировали в вакууме. Остаток перегнали. Получили 60 мл (370 ммоль) (+)-лимонена и 20.9 г (127 ммоль; 43 % на *n*-BuLi) чистого (3*R*)-(4-метилциклогекс-3-енил)бут-2-еналя (смесь *E*:*Z* изомеров 85:15). Смесь *E*:*Z* изомеров (3*R*)-(4-метилциклогекс-3-енил)бут-2-еналя разделили методом хроматографии (гексан/этилацетат 95 : 5), получив (*E*)-изомер ($[\alpha]_D^{20} = +115.4$ (с 1.15, CHCl₃)) и (*Z*)-изомер ($[\alpha]_D^{20} = -8.4$ (с 2.1, CHCl₃)).

Аналогично получили (*E*)- и (*Z*)-изомеры (3*S*)-(4-метилциклогекс-3-енил)бут-2-еналя, используя (–)-лимонен ((*E*)-изомер: $[\alpha]_D^{20} = -105.9$ (с 2.5, CHCl₃); (*Z*)-изомер: $[\alpha]_D^{20} = +7.4$ (с 1.8, CHCl₃)).

Fuganti C., Serra S. J. Chem. Soc. P. T. 1. 2000. P. 97–101.

Металлирование лимонена. К перемешиваемому раствору 200 мл (0.30 моль) 1.5М *n*-BuLi в гексане в сухой атмосфере инертного газа (азот или аргон) добавили по каплям 45 мл (35 г, 0.30 моль) TMEDA. Кристаллический осадок, образовавшийся во время экзотермической реакции, растворился, когда реагент был добавлен полностью. К полученному желтому раствору прикапали 100 мл (84 г, 0.62 моль) (+)- или (–)-лимонена. Перемешивали 1 ч и получили темно-красный раствор, который оставили на ночь при комнатной температуре.

(–)-β-Бисаболен. Раствор металлированного лимонена в гексане получили из 67 мл (0.10 моль) 1.5М *n*-BuLi в гексане, 15 мл (11.7 г, 0.10 моль) TMEDA и 33 мл (27.7 г, 0.20 моль) (–)-лимонена. Раствор перемешивали, охлаждая до –60 °С, и прикапали 15.2 г (0.10 моль) 1-бром-3-метил-2-бутена (Helv. Chim. Acta. 1946. V. 29. P. 1133). Скорость добавления реагента регулировали так, чтобы температура реакции не поднималась выше –40 °С. Далее раствор нагрели до комнатной температуры и затем добавили 50 мл воды, слои разделили, водный слой трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические вытяжки промыли раствором NaCl, 3М раствором HCl, раствором бикарбоната натрия и снова раствором NaCl, сушили и упаривали. Остаток перегнали. Получили 16.8 г лимонена и 8.64 г (42 % на *n*-BuLi, 53 % на прореагировавший лимонен) бесцветного масла (т. кип. 60–80 °С/ 0.1 мм рт. ст.; смесь (–)-(S)-4,4-диметил-2-(4-метил-3-циклогексен-1-ил)1,5-гексадиена и (–)-β-бисаболена 1 : 4, которую разделили методом preparative хроматографии и последующей молекулярной перегонкой). Получили (–)-β-бисаболен (т. кип. (баня) 65 °С/0.05 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{30} = -68$ (с 0.33, EtOH)).

Аналогично получили (+)-β-бисаболен ($[\alpha]_D^{30} = +74$ (с 0.36, EtOH)).

(-)-(S)-4-(4-Метил-3-циклогексен-1-ил)-4-пентен-1-ол. Раствор металлизированного лимонена получили из 200 мл (0.29 моль) 1.45M *n*-BuLi в гексане, 45 мл (35 г, 0.30 моль) TMEDA и 100 мл (84 г, 0.62 моль) (-)-лимонена. Раствор перемешивали, охлаждая до -60 °C, и пропускали сухой газообразный оксид этилена. Скорость добавления оксида этилена регулировали так, чтобы температура реакции не поднималась выше -40 °C. После окончания экзотермической реакции добавление оксида этилена продолжали и раствор нагрели до комнатной температуры. Затем добавили воды, слой разделили, водный слой трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические вытяжки промыли раствором NaCl, 3M раствором HCl и снова раствором NaCl, сушили и упаривали. Остаток перегнали. Получили 33 г лимонена и 28.8 г (55 % на *n*-BuLi) (-)-(S)-4-(4-метил-3-циклогексен-1-ил)-4-пентен-1-ола (т. кип. 92–97 °C/0.2 мм рт. ст.). Аналитический образец очистили методом препаративной хроматографии и последующей молекулярной перегонкой (т. кип. (баня) 80 °C/0.1 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{30} = -75$ (с 0.35, EtOH)).

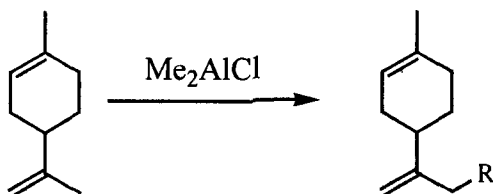
(+)-6-Метил-2-[4-метил-3-циклогексен-1-(R)-ил]-1-гептен-4-(RS)-ол. Раствор металлизированного лимонена получили из 50 мл (0.075 моль) 1.5M *n*-BuLi в гексане, 11.3 мл (8.8 г, 0.076 моль) TMEDA и 25 мл (21 г, 0.154 моль) (+)-лимонена. Раствор перемешивали, охлаждая до -50 °C, и прикапали 10 мл (8 г; 0.093 моль) свежеперегнанного изо-валеральдегида. Скорость добавления реагента регулировали так, чтобы температура реакции не поднималась выше -20 °C. Далее раствор нагрели до комнатной температуры, затем добавили 50 мл воды, слой разделили, водный слой трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические вытяжки промыли раствором NaCl, 0.5M раствором HCl и снова раствором NaCl, сушили и упаривали. Остаток перегнали. Получили 9.6 г лимонена и 10.14 г (61 % на *n*-BuLi) (+)-6-метил-2-[4-метил-3-циклогексен-1-(R)-ил]-1-гептен-4-(RS)-ола (т. кип. 79–101 °C/0.1 мм рт. ст.). Аналитический образец очистили методом препаративной хроматографии и последующей молекулярной перегонкой (т. кип. (баня) < 90 °C/0.05 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{30} = +68$ (с 0.35, EtOH)).

(+)-6-Метил-2-[4-метил-3-циклогексен-1-(R)-ил]-1.5-гептадиен-4-(RS)-ол. Раствор металлизированного лимонена получили из 160 мл (0.24 моль) 1.5M *n*-BuLi в гексане, 36 мл (28 г, 0.24 моль) TMEDA и 80 мл (67 г, 0.49 моль) (+)-лимонена. Раствор перемешивали, охлаждая до -27 °C, и прикапали 21.5 г (0.26 моль) 3-метил-2-бутенала (Bull. Soc. Chim. FR. 1965. P. 1007) в течение 10 мин, поддерживая температуру раствора не выше -6 °C. Перемешивание продолжали 20 мин. Когда

температура раствора достигла 2 °С, добавили 100 мл воды. Слои разделили, водный слой трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические вытяжки промыли раствором NaCl, сушили и упаривали. Остаток перегнали. Получили лимонен и 31.2 г (59 % на *n*-BuLi) (+)-6-метил-2-[4-метил-3-циклогексен-1-(*R*)-ил]-1.5-гептадиен-4-(*RS*)-ола (т. кип. 79–115 °С/ 0.15–0.25 мм рт. ст.). Аналитический образец очистили методом препаративной хроматографии и последующей молекулярной перегонкой (т. кип. (баня) < 100 °С/0.05 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{30} = +68$ (с 0.35, EtOH)).

Crawford R.J. Erman W.F., Broaddus C.D. J. Am. Chem. Soc. 1972. V. 94. P. 4298–4306.

(4-Метилциклогекс-3-енил)гекс-5-ен-3-олы



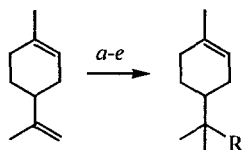
Смесь (1.1 экв) лимонена и (1.5 экв; 1.1М раствор в гептане) Me_2AlCl обработали 0.35М раствором *изо*-вальдеральдегида в дихлорметане при 25 °С. Смесь перемешивали в течение ночи и затем погасили добавлением фосфатного буфера (рН 4). Получили (65 %) 4-(4-метилциклогекс-3-енил)пент-4-ен-2-ол.

Аналогично получили (79 %) 2,2-диметил-5-(4-метилциклогекс-3-енил)гекс-5-ен-3-ол.

Shider B.B., Rodini D.J. Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. P. 1815–1818.

1.1.2.7. ПРОЧИЕ РЕАКЦИИ

8-Замещенные пара-ментены



- | | |
|---|--|
| a. 1. $\text{Hg}(\text{BH}_4)_2$ /нуклеофил; 2. NaBH_4 | $\text{R} = \text{OMe}, \text{OAc}, \text{N}_3, \text{NH}_2, \text{NHAc}$ |
| б. $\text{HgO}/\text{трет-BuCO}_2\text{H}; \text{)))}$ | $\text{R} = \text{OH}$ |
| в. г/о HCl ; | $\text{R} = \text{Cl}$ |
| г. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{глина}$; | $\text{R} = \text{OEt}$ |
| д. $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}^+$; | $\text{R} = \text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ |
| е. $\text{RSH}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ | $\text{R} = \text{CH}_2\text{SCH}_3$ (1);
$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (2);
$\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ (3);
$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ (4); CH_2SPh (5) |

а. Сольвомеркуризацию лимонена проводили, перемешивая 1 экв водного $\text{Hg}(\text{BF}_4)_2$ в разных растворителях при -20°C . Для демеркуризации использовали избыток NaBH_4 и далее выделяли неочищенный продукт (выход, данные ^{13}C ЯМР). Получили (87 %) 4-(2-метоксипропан-2-ил)-1-метилциклогекс-1-ен (безводный $\text{Hg}(\text{BF}_4)_2$ в сухом метаноле); (85 %) 2-(4-метилциклогекс-3-енил)пропан-2-ил-ацетат (5 экв AcOH в ТГФ); (80 %) 4-(2-азидопропан-2-ил)-1-метилциклогекс-1-ен (водный $\text{Hg}(\text{BF}_4)_2$ и 5 экв NaN_3 в смеси ТГФ и воды 1 : 1; восстановление щелочным NaBH_4); (75 %) 2-(4-метилциклогекс-3-енил)пропан-2-амин (водный $\text{Hg}(\text{BF}_4)_2$ и 5 экв NaN_3 в смеси ТГФ и воды 1 : 1; восстановление 5 экв NaBH_4 в кипящем диглиме в течение 2 ч); (80 %) *N*-(2-(4-метилциклогекс-3-енил)пропан-2-ил)ацетамид (безводный $\text{Hg}(\text{BF}_4)_2$ в сухом CH_3CN ; восстановление водным щелочным NaBH_4).

Mattos M.C.S., Kover W.B., Aznar F., Barluenga J. Tetrahedron Lett. 19092. V. 33. N 34. P. 4863–4866.

б. Смесь (1.2 ммоль) *трет-BuCO}_2\text{H}, 0.216 г (1 ммоль) желтого HgO , 0.136 г (1 ммоль) лимонена, 2.5 мл ТГФ и 2.5 мл воды обработали ультразвуком до полного обесцвечивания (7 мин), при этом реакцию ускорили добавлением 1 капли 70 % HClO_4 . Смесь затем восстанавливали и обрабатывали (*J. Org. Chem.* 1970. V. 35. P. 1844–1850). Для реакции восстановления добавили 10 мл 3М раствора NaOH , затем 10 мл 0.5М раствора NaBH_4 в 3М растворе NaOH (количества реагентов, необходимые для 10 ммоль исходного лимонена). Наблюдали осаждение ртути. Далее давали NaCl или Na_2CO_3 до насыщения водного слоя. Верхний органический слой отделили и выделили (80 %) α -терпинеола.*

Einhorn J., Einhorn C., Luche J.-L. J. Org. Chem. 1989. V. 54. N 19. P. 4479.

в. Безводный газообразный HCl пропускали через предварительно высушенный 200 г лимонен при 0 °C в течение 2 ч. Смесь оставили стоять на ночь, затем промыли водой, насыщенным раствором NaHCO₃, сушили Na₂SO₄ и перегоняли. Получили 80 г лимонена и 140 г α-терпенилхлорида (т. кип. 62–64 °C/1–2 мм рт. ст.).

Gurudutt K.N., Ravindranath B., Srinivas P. Tetrahedron. 1982. V. 38. N 12. P. 1843–1846.

з. К 1.2 г глины асканит-бентонит прибавили 1 мл спирта и отогнали на ротационном испарителе в течение 5 мин при температуре бани 40 °C, добавили 90 мг лимонена в 5 мл CH₂Cl₂, растворитель отогнали и выдерживали 70 ч при комнатной температуре. После обработки реакционную смесь делили на колонке с 25 г SiO₂, элюируя раствором, содержащим 0–3 % диэтилового эфира в гексане. Выделили 36 мг непрореагировавшего лимонена и 69 мг (95 % на прореагировавший лимонен) 8-этоксylimонена (V).

Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А. ЖОрХ. 1999. Т. 35. № 10. С. 1583–1584.

д. Эквимолярную смесь дипентена и ацетонитрила при интенсивном перемешивании прибавляли по каплям к охлажденной льдом концентрированной серной кислоте, взятой в избытке. Перемешивание реакционной смеси продолжали двое суток, после чего реакционную смесь разбавляли водой и нейтрализовали водным раствором аммиака. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, сушили хлоридом кальция и растворитель отгоняли. Остаток перекристаллизовывали из этилового спирта. Получили (90 %) *N*-пара-менте-1-ен-8-илацетамид (т. пл. 121 °C).

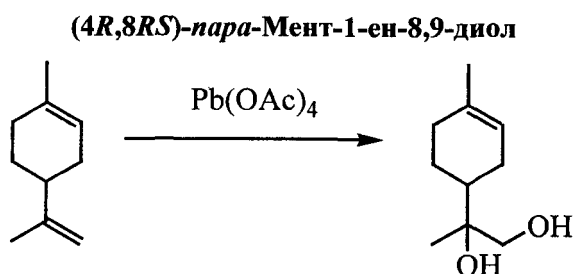
Козлов Н.Г., Попова Л.А., Новикова М.Г. ЖОрХ. 1986. Т. 22. № 3. С. 536–540.

е. Через раствор (0.037 моль) (±)-лимонена в 50 мл хлороформа, содержащий 1.5 мл BF₃ · Et₂O, пропускали (0.688 моль) метилмеркаптан, полученный нагреванием (100 °C) 250 г 20 % раствора NaOH и 150 г соли изотиурония CH₃SC(NH)NH₂ · HI. Через 2 ч к реакционной смеси добавили 500 мл воды, продукты реакции экстрагировали хлороформом, сушили сульфатом магния. После отгонки растворителя продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии (силикагель, гександиэтиловый эфир, 50 : 1). Получили (50 %) 9-метилтио-пара-мент-1-ен.

К 0.015 моль (±)-лимонена добавили при комнатной температуре в процессе перемешивания (0.0195 моль) соответствующий тиол в

20 мл дихлорметана и 0.5 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Через 1–3 ч к реакционной смеси добавили 200 мл воды, продукты реакции экстрагировали дихлорметаном, сушили сульфатом магния. После удаления растворителя аддукты очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, гексанидиэтиловый эфир, 50 : 1 (№ 3, 4), 10 : 1 (№ 2)). Получили (40–70 %) 9-алкил(фенил)тио-*para*-мент-1-ены (соединения № 2–5).

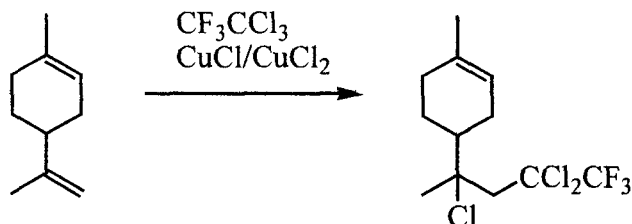
Моргунова В.А., Никитина Л.Е., Племенков В.В., Фазлыева М.Г., Чугунов Ю.В. ЖОрХ. 2000. Т. 36. № 4. С. 512–514.



К перемешиваемому раствору 50 г (+)-(*R*)-лимонена ($[\alpha]_D = +120$ (масло)) в 750 мл бензола при 65 °С в течение 1 ч добавили 400 г $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (Реагенты для органического синтеза. 1970. Москва. Т. 3. С. 208), смоченного уксусной кислотой, и перемешивание продолжали в течение 6 ч. Нерастворившийся материал удалили и фильтрат промыли водой, затем сушили и упарили до 62 г сиропообразного остатка. Последний гидролизовали 2 % метанольным раствором КОН при 60 °С в течение 45 мин, затем добавили воды и экстрагировали дихлорметаном. Выделили 37 г масла, из которого перегонкой получили 23.3 г (37 %) уротерпенола (т. кип. 100–110 °С/3.5 мм рт. ст.). Вискозообразное масло кристаллизовали (т. пл. 28–35 °С из Et_2O /гексан; $[\alpha]_D = +81.2$; $[\alpha]_{579} = +84.9$ (с, 1.08 EtOH)).

Carman R.M., Greenfield K.L., Robinson W.T. Aust. J. Chem. 1986. V. 39. P. 21.

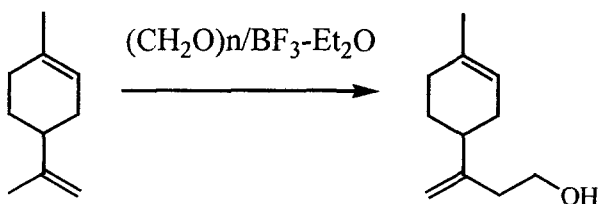
1-Метил-4-(2,4,4-трихлор-5,5,5-трифторпентан-2-ил)циклогекс-1-ен



Смесь 39.5 г (25 мл, 0.211 моль) CF_3CCl_3 , 75 мл *трет*-BuOH, 0.5 г смеси 1 : 1 $\text{CuCl/CuCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 3 г этиламина и 29.4 г (0.216 моль) (*R*)-(+)-лимонена нагревали до 62–73 °С в течение 5 дней. Обработка дала 56.9 г неочищенного продукта, перегонкой которого получили 6.7 г лимонена и 34.9 г (65 % на прореагировавший лимонен; 95 % чистота; т. кип. 78–100 °С/0.15–0.2 мм рт. ст.) 1-метил-4-(2,4,4-трихлор-5,5,5-трифторпентан-2-ил)циклогекс-1-ена. Аналитически чистый образец получили повторной перегонкой (т. кип. 88–91 °С/ 0.3 мм рт. ст.).

Van der Puy M. J. Fluor. Chem. 1993. V. 61. N 1, 2. P. 133–140.

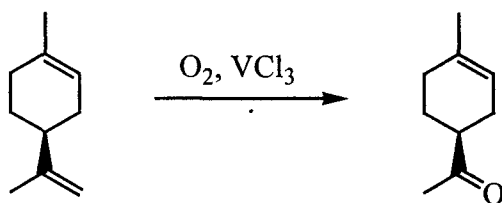
9-Гидроксиметил-1.8(10)-пара-ментадиен



К перемешиваемой смеси 90.5 г (0.665 моль) *d*-лимонена, 9.9 г (0.33 моль) параформальдегида и 300 мл сухого дихлорметана при комнатной температуре в токе сухого аргона добавили в течение 20 мин раствор 1 мл $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ в 60 мл сухого дихлорметана. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, обработали 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и далее провели обычную обработку. Получили 26 г (47 %) 9-гидроксиметил-1.8(10)-пара-ментадиена (т. кип. 81–91 °С/0.3 мм рт. ст.).

Blomquist A.T., Himics R.J. J. Org. Chem. 1968. V. 33. P. 1156–1159.

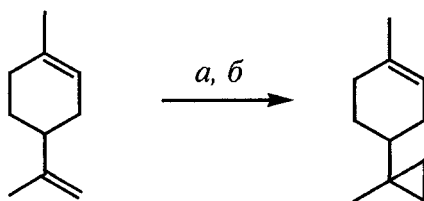
(S)-(-)-4-Ацетил-1-метилцикло-гекс-1-ен



В 50 мл круглодонную колбу в токе кислорода поместили 25 мг (0.16 ммоль) VCl_3 , 71 мг (0.32 ммоль) $2\text{-OH-C}_6\text{H}_4\text{-CH=N-CH(CO}_2\text{Me)CH}_2\text{OH}$ и 15 мл ацетона. Массу перемешивали 20 мин при комнатной температуре, затем добавили 407 мг (3 ммоль) (S)-лимонена ($[\alpha]_D^{20} = -100$ (с 10, EtOH)), 2.16 мг (14.95 ммоль; 5 экв) 4-хлортиофенола и 15 мл ацетона. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем растворитель удалили, остаток перегнали в вакууме. Выделили 430 мг неочищенного продукта (т. кип. $120^\circ\text{C}/1\text{ мм рт. ст.}$), который очистили методом хроматографии (силикагель, пентан/ Et_2O 95 : 5). Получили 300 мг (73 %) (S)-(-)-4-ацетил-1-метилцикло-гекс-1-ена ($[\alpha]_D^{20} = -97$ (с 3.6, CHCl_3)).

Baucherel X., Uziel J., Juge S. J. Org. Chem. 2001. V. 66. P. 4504–4510.

1-Метил-4-(1-метил-циклопропил)циклогексен



а. Получение Zn-Cu смеси. Навеску 32.8 г (0.5 моль) цинкового порошка последовательно промыли 3 %-м раствором соляной кислоты (4x25 мл), дистиллированной водой (4x30 мл), 2 % водным раствором сульфата меди (2x50 мл), дистиллированной водой (4x30 мл), абсолютным этанолом (4x30 мл) и абсолютным эфиром (5x25 мл), затем перенесли в воронку Бюхнера, промыли безводным диэтиловым эфиром, плотно закрыли резиновой перемычкой и сушили в вакууме до достижения комнатной температуры.

К полученной Zn-Cu смеси (16.3 г цинка, 0.33 моль) в 165 мл безводного диэтилового эфира добавили 0.15 моль лимонена, 0.30 моль ме-

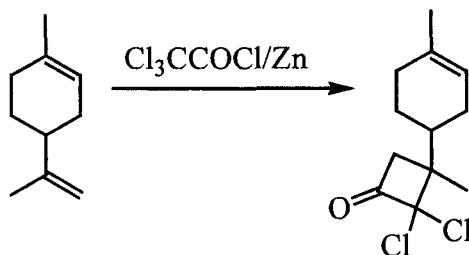
тилениодида и 25 мл диэтилового эфира. Далее смесь кипятили 70 ч. Реакционную смесь охладили и профильтровали в воронку Бюхнера. Осадок промыли диэтиловым эфиром. Эфирный раствор экстрагировали 5 %-м раствором соляной кислоты (3x50 мл), водным раствором бикарбоната натрия (3x50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водные вытяжки промыли диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои профильтровали через безводный сульфат магния. Растворитель отогнали. Получили (51 %) 1-метил-4(1-метил-циклопропил)циклогексен (т. кип. 69.5–70.2 °C/8 мм рт. ст.).

Shechter Sh. J. Org. Chem. 1959. V. 244. P. 1825.

б. Раствор (2.98 моль) лимонена и диазаметана (полученного из 2 г N-метил-N-нитрозомочевины) в 20 мл эфира охладили на водяной бане со льдом и добавили 10 мг Pd(OAc)₂. Наблюдали выделение газа (N₂). Перемешивали 10 мин, эфир удаляли в вакууме. Остаток перегоняли. Получили (82 %) 1-метил-4(1-метил-циклопропил)циклогексен (т. кип. 80 °C/13 мм рт. ст.).

Minoru S. Synthesis. 1981. V. 9. P. 714.

3-Метил-3(4-метил-3-циклогексенил)циклобутанон

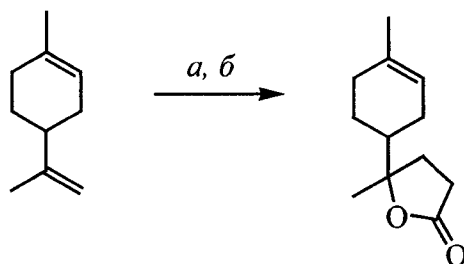


В условиях воздействия ультразвуком раствор (3.75 ммоль) Cl_3CCOCl в 20 мл сухого диэтилового эфира прикапали в течение 45 мин к смеси раствора (2.5 ммоль) лимонена в 40 мл сухого диэтилового эфира и 490 мг (7.5 ммоль) цинкового порошка. Скорость прибавления регулировали так, чтобы поддерживать температуру 15–20 °C. Обработку ультразвуком продолжали еще 30 мин после окончания прибавления реагента. Затем добавили диэтиловый эфир и смесь профильтровали. Фильтрат промыли водой (2x25 мл), насыщенным водным раствором карбоната натрия (4x25 мл) и солевым раствором (2x25 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия и растворитель отогнали при пониженном давлении. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель).

Получили (66 %) 3-метил-3(4-метил-3-циклогексенил)циклобутанон.

Boivin J., Fouquet E., Zard S.Z. *Tetrahedron*. 1994. V.50. N 6. P. 1757–1768.

Норбисаболид



а. Только что полученные 53.6 г $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ (*Chem. Ind. L.*: 1981. P. 96) и 98 г AcOK нагревали при 100 °С в токе азота в смеси 200 мл AcOH и 200 мл уксусного ангидрида. При перемешивании прикапали 13.6 г лимонена. Температуру быстро повысили до 120 °С и коричневый цвет реакционной массы превратился в белый. Перемешивание продолжали более 1 ч. После экстракции кислотную фракцию перегоняли и сразу же нагревали до 80 °С с 40 мл муравьиной кислоты в течение 1 ч. После обычной обработки и перегонки получили 8.4 г (43 %) норбисаболида (т. кип. 128–133 °С/0.3 мм рт. ст.).

Gadat Ch. Synth. Commun. 1984. V. 14. N 13. P. 1191–1192.

б. К перемешиваемой смеси 2.72 г (0.02 моль) (*R*)-(+)-лимонена и 2.88 г (0.02 моль) кислоты Мельдрума в 40 мл ацетонитрила добавили 21.92 г (0.04 моль) нитрата аммония-церия (IV) при 5 °С в течение 15 мин. Реакционную массу перемешивали дополнительно 30 мин для завершения реакции (ТСХ и отсутствие цвета нитрата аммония-церия (IV)), затем разбавили 50 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный экстракт промыли раствором бикарбоната натрия, бикарбонатный слой подкислили и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный слой промыли водой, сушили безводным сульфатом натрия и растворитель удалили. Получили 3.6 г (76 %) вязкообразной жидкости лактонкарбоновой кислоты.

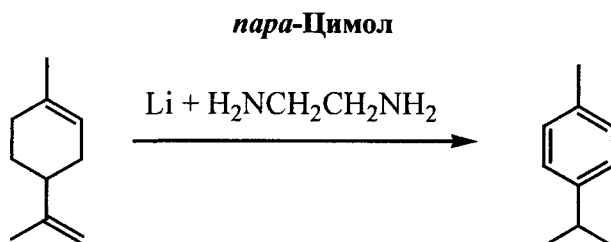
К раствору 0.952 г (4 ммоль) лактонкарбоновой кислоты в 5 мл DMF добавили 0.5 г поли-4-винилпиридина и смесь перемешивали 2 ч при 80 °С. Реакционную смесь охладил, фильтровали, фильтрат разбавили 20 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный экс-

тракт промыли водным раствором бикарбоната натрия, водой, сушили безводным сульфатом натрия и растворитель отогнали. Получили 0.742 г (96 %) норбисаболида.

Solabannavar S.B., Helavi V.B., Desai U.V., Mane R.B. Tetrahedron Lett. 2002. V. 43. P. 4535–4536.

1.1.3. ПРОЧИЕ РЕАКЦИИ ЛИМОНЕНА

1.1.3.1. ДЕГИДРИРОВАНИЕ

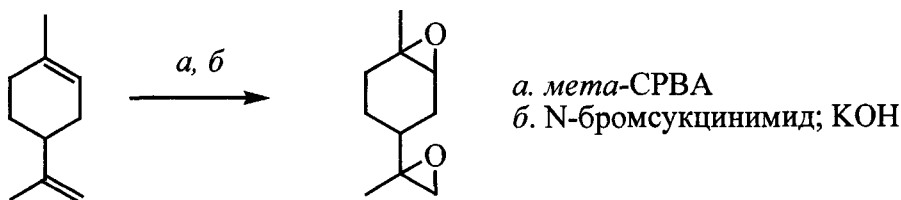


К раствору *N*-литийэтилендиамина, полученного из 4.17 г (0.60 моль) лития и 187 мл этилендиамина, добавили 27.2 г (0.20 моль) *d*-лимонена. Прибавление реагента сопровождалось энергичным выделением газа. Затем смесь нагревали 4.5 ч. Получили (98.1 %) *пара*-цимола.

Reggel L., Friedman S. Wender I. J. Org. Chem. 1958. V. 23. P. 1136–1138.

1.1.3.2. ДИЭПОКСИДИРОВАНИЕ

1,2,8,9-Диэпокси-*пара*-ментан (Диэпоксид лимонена)



а. Раствор (*R*)-(+)-лимонена ($[\alpha]_D^{19} = +126$ (масло)) в дихлорметане обработали (2.2 экв) мета- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$ при 0 °С в течение 4 ч. Получили (72.9 %) диэпоксид лимонена.

Mori K., Kato M. Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. N 8. P. 981–982.

К перемешиваемой и охлаждаемой льдом смеси 3 г (22.1 ммоль) (–)-лимонена ($[\alpha]_D^{22} = -105$ (масло)) в 120 мл сухого дихлорметана и 80 мл насыщенного раствора NaHCO_3 порциями добавили 10.4 г (48.1 ммоль) 80 % *мета*-СРВА. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 9 ч. Затем добавили 10 мл 10 % раствора NaHSO_3 . Органический слой отделили и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические вытяжки промыли 10 % раствором Na_2CO_3 и соевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очистили методом хроматографии (30 г силикагеля, гексан/диэтиловый эфир 8 : 1 ~ 6 : 1) и перегонкой. Получили 2.17 г (58.6 %) 4(*S*)-(–)-1,2,8,9-диэпоксид-*пара*-ментана (т. кип. 81 °С/ 3 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{20} = -44.9$ (с 3, Et_2O)).

Аналогично из 20.2 г (147 ммоль) (+)-лимонена ($[\alpha]_D^{19} = +126$ (масло); 98 % *ee*) получили 18 г (72.9 %) 4(*R*)-(+)-1,2,8,9-диэпоксид-*пара*-ментана (т. кип. 76–76 °С/2.5 мм. рт. ст.; $[\alpha]_D^{22} = +50.1$ (с 2.99, Et_2O)).

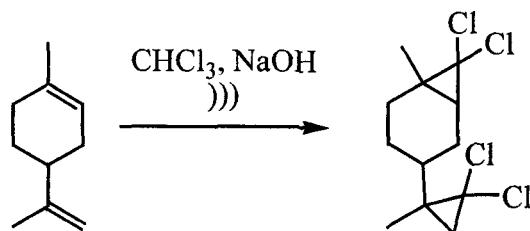
Mori K., Kato M. Tetrahedron Lett. 1986. V. 42. N 21. P. 5895–5900.

б. В колбу с мешалкой и капельной воронкой загрузили (0.2 моль) *N*-бромсукцинимид, 10 мл 1,4-диоксана, 50 мл воды и 10 г CaCO_3 . При перемешивании добавили (0.1 моль) (±)-лимонена. Реакционную смесь перемешивали 6 ч, затем выливали на воду и фильтровали через воронку Бюхнера. Продукты реакции экстрагировали диэтиловым эфиром, объединенные органические вытяжки промывали водой, затем 5 % раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, сушили MgSO_4 . После отгонки эфира получили (70 %) желтого маслообразного вещества – бромгидрина лимонена, к которому прикапали 10 % водно-спиртовой раствор KOH (15 г KOH , 15 мл воды, 150 мл $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, после чего добавляли воду и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирные вытяжки промыли водой до нейтральной реакции и сушили MgSO_4 . После перегонки в вакууме получили (57 %) диоксид лимонена (т. кип. 91–92 °С/5 мм рт. ст.; эквимольная смесь *цис*- и *транс*-изомеров).

Старцева В.А., Никитина Л.Е., Племенков В.В. ЖОрХ. 2001. Т. 37. С. 46–48.

1.1.3.3. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ

7,7-Дихлор-4-(2,2-дихлор-1-метилциклопропил)-1-метилбицикло[4.1.0]гептан

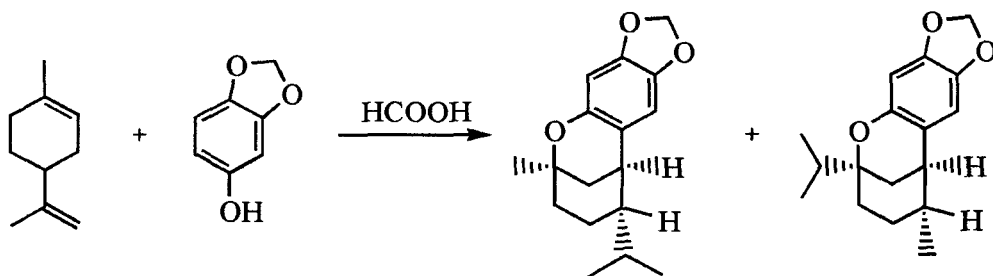


Смесь 0.8 г (20 ммоль) порошкообразного NaOH и (2 ммоль) лимонена, растворенную в 20 мл хлороформа, поместили в 100 мл трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой. Колбу поместили в ультразвуковую баню на расстоянии 1.25 см от ее дна. Затем смесь перемешивали и подвергали воздействию ультразвука 3 ч (температура бани не превышала 40°C). Далее содержимое колбы центрифугировали и органический слой отделили, хлороформ отогнали при пониженном давлении, остаток растворили в диэтиловом эфире, промыли водой, сушили сульфатом магния и перегоняли. Получили (95 %) 7,7-дихлор-4-(2,2-дихлор-1-метилциклопропил)-1-метилбицикло[4.1.0]гептан.

Regen S.L., Singh A. J. Org. Chem. 1982. V. 47. N 8. P. 1587–1588.

1.1.3.4. ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОДУКТЫ

Фенольная конденсация лимонена

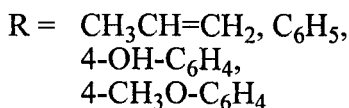
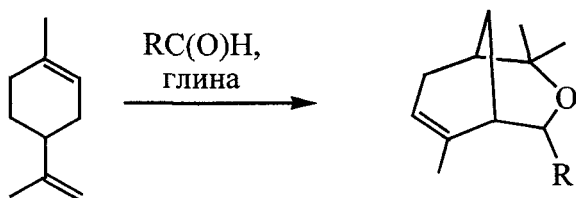


Смесь 13.8 г (0.1 моль) 5-бензодиоксила, 13.6 г (0.1 моль) лимонена и 500 мл 50 %-й муравьиной кислоты кипятили 24 ч, затем охладили

до комнатной температуры. Выделили масло, которое перегнали. Получили 23.8 г (87 %) смеси двух изомерных соединений примерно в равных количествах. Эту смесь разделили методом хроматографии (алюминий с активностью 3; Skelly F/эфир 95 : 5).

Stevens K.L., Jurd L., Manners G. Tetrahedron. 1974. V. 30. P. 2075.

2,2,6-Триметил-4-*R*-3-окса-бицикло[3.3.1]нон-6-ены



К 0.65 г глины асканит-бентонит в 1.5 мл CH_2Cl_2 прибавили раствор 58 мг дипентена и 60 мг кротонового альдегида в 1.5 мл CH_2Cl_2 , перемешивали 2 ч при 20 °С. После обработки и колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – раствор, содержащий 0–4 % диэтилового эфира в пентане) выделили 31 мг (43 %) 2,2,6-триметил-4-(проп-1-енил)-3-окса-бицикло[3.3.1]нон-6-ена.

К суспензии 0.75 г асканит-бентонита в 4 мл CH_2Cl_2 добавили раствор 100 мг лимонена ($[\alpha]_{590}^{20} = +123$) и 150 мг бензальдегида в 4 мл CH_2Cl_2 , выдержали 1 ч при 20 °С. После обработки и колоночной хроматографии на колонке с 10 г SiO_2 (элюент – 1 %-й раствор диэтилового эфира в пентане) выделили 24 мг исходного лимонена и 102 мг (выход на прореагировавшее исходное 75.4 %) 2,2,6-триметил-4-фенил-3-окса-бицикло[3.3.1]нон-6-ена (т. пл. 88–89 °С; $[\alpha]_{590}^{20} = +200.9$ (с 79, CHCl_3)).

Волчо К.П., Татарова Л.Е., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Аульченко И.С., Ионе К.Г., Бархаш В.А. ЖОрХ. 1994. Т. 30. N 5. С. 641–653.

К суспензии 2 г глины в 10 мл CH_2Cl_2 прибавили раствор 400 мг дипентена и 180 мг *пара*-оксибензальдегида в 10 мл CH_2Cl_2 и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Отфильтровали катализатор, отогнали растворитель и делили полученную реакционную массу на колонке с 25 г SiO_2 , элюируя раствором, содержащим 5–20 % диэтилового

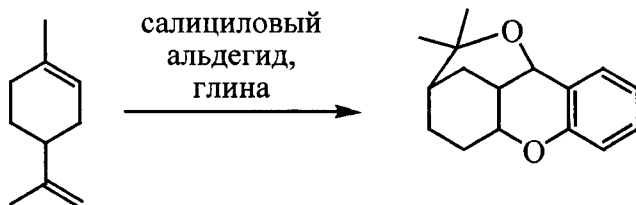
эфира в пентане. Получили 147 мг (выход 39 %) 4-(4,4,8-триметил-3-окса-бицикло[3.3.1]нон-7-ен-2-ил)фенола (т. пл. 141–142°C).

Volcho K.P., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F., Barkhash V.A. Tetrahedron Letters. 1996. V. 37. № 34. P 6181–6184.

К суспензии 3 г глины в 10 мл CH_2Cl_2 прибавили раствор 600 мг дипентена и 300 мг *para*-метоксибензальдегида в 10 мл CH_2Cl_2 и перемешивали 1 ч 10 мин при комнатной температуре. После обработки реакцию смесь делили на колонке с 15 г SiO_2 , элюируя раствором, содержащим 0–3 % диэтилового эфира в пентане. Выделили 229 мг (выход 38 %) 4-(4-метоксифенил)-2,2,6-триметил-3-окса-бицикло[3.3.1]нон-6-ена.

Волчо К.П. Взаимодействие некоторых олефинов монотерпенового ряда и их производных с альдегидами на алюмосиликатных катализаторах: дис. ... канд. хим. наук. Новосибирск, 1997.

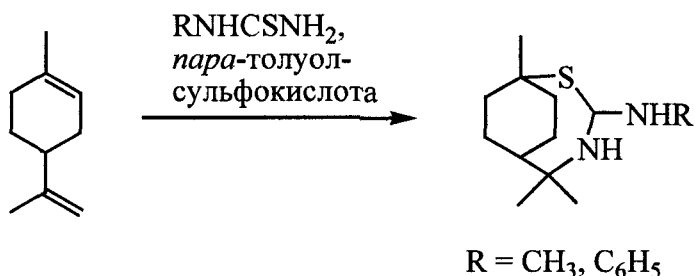
2,2,8-Триметил-3,7-диокса-5,6-бензотрицикло[6.2.2.0^{4,12}]додекан



К 1 г глины асканит-бентонит прибавили раствор 85 мг салицилового альдегида в 5 мл CH_2Cl_2 , растворитель отогнали на ротационном испарителе, добавили 91 мг лимонена в 5 мл CH_2Cl_2 , растворитель опять отогнали и выдерживали 0.5 ч при комнатной температуре. Продукт и непрореагировавшие исходные соединения смыли с катализатора 15 мл диэтилового эфира, реакцию смесь делили на колонке с 10 г SiO_2 , элюируя раствором, содержащим 0–2 % диэтилового эфира в гексане. Выделили 42 мг непрореагировавшего салицилового альдегида и 66 мг (выход на прореагировавший альдегид 73 %) 2,2,8-триметил-3,7-диокса-5,6-бензотрицикло[6.2.2.0^{4,12}]додекана.

Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А. ЖОрХ. 1999. Т. 35. Вып. 10. С. 1583–1584.

3-*R*-1,5,5-триметил-2-тиа-4-азабицикло[4.2.2]дец-3-ены

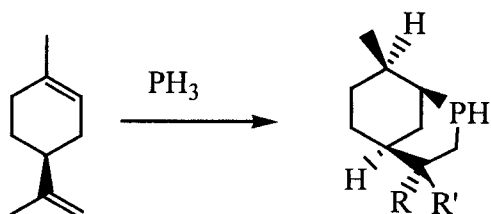


Смесь, состоящую из 100 г (0.735 моль) (+)-лимонена, 99 г (1.1 моль) метилтиомочевины и 171 г (0.9 моль) моногидрата *para*-толуолсульфокислоты нагревали и перемешивали на паровой бане в течение 3 дней. Продукт промыли диэтиловым эфиром и водой, затем нагревали с избытком 4N гидроксида натрия. Полученное коричневое твердое вещество отфильтровали, промыли холодной водой, перекристаллизовали из гексана, обесцветили Norit A и снова перекристаллизовали из гексана. Получили 57.4 г (34.6 %) 3-метиламино-1,5,5-триметил-2-тиа-4-азабицикло[4.2.2]дец-3-ена (т. кип. 147–148 °C).

Смесь, состоящую из 50 г (0.369 моль) (+)-лимонена, 90 г (0.65 моль) фенилтиомочевины и 92.5 г (0.485 моль) *para*-толуолсульфокислоты, нагревали и перемешивали на паровой бане в течение 3 дней. Коричневый маслообразный продукт промыли диэтиловым эфиром и водой, затем нагревали с избытком 4N гидроксида натрия. Полученное твердое вещество отфильтровали и перекристаллизовали из этанола. Получили 22 г (20.6 %) 3-анилино-1,5,5-триметил-2-тиа-4-азабицикло[4.2.2]дец-3-ена (т. кип. 165–166 °C).

King L.C., Stern E.W. J. Org. Chem. 1958. V. 23. P. 1928–1930.

4,8-Диметил-2-фосфа-бицикло[3.3.1]нонаны



смесь фосфинов
 $R = H; R' = CH_3$
 $R = CH_3; R' = H$

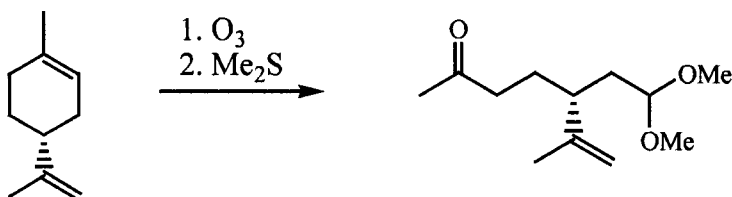
Толуольный раствор AIBN медленно прикапали к лимонену и PH_3 в толуоле при $75^\circ C$ и реакцию продолжали в течение дальнейших 4 ч. Продукты выделили перегонкой. Получили ($> 85\%$) смеси (1*S*,4*S*,5*S*,8*R*)-4,8-диметил-2-фосфа-бицикло[3.3.1]нонана и (1*S*,4*R*,5*S*,8*R*)-4,8-диметил-2-фосфа-бицикло[3.3.1]нонана в соотношении 1 : 08 (данные ^{31}P ЯМР и ГХ-МС анализа).

Robertson A., Bradaric Ch., Frampton Ch.S., McNulty J., Capretta A. Tetrahedron Lett. 2001. V. 42. P. 2609–2612.

1.1.4. РЕАКЦИИ, ПРИВОДЯЩИЕ К ИЗМЕНЕНИЮ СТРУКТУРЫ ЛИМОНЕНА

1.1.4.1. АЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОДУКТЫ

(5*R*)-7,7-Диметокси-5-изопренил-гептан-2-он

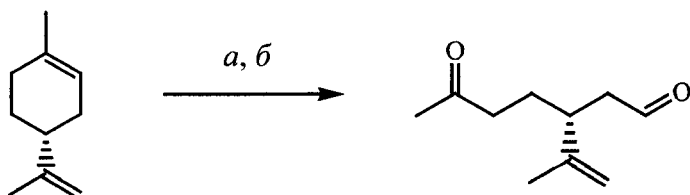


Кислород из озонowego генератора, содержащий озон, пропускали через раствор 1 г (7.35 ммоль) (*R*)-лимонена в 30 мл MeOH при $-78^\circ C$ до полного исчезновения исходного соединения (ТСХ). Затем к смеси добавили 0.5 мл Me_2S и каталитическое количество TsOH. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч смесь вылили в воду и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные вытяжки

промыли насыщенным раствором NaHCO_3 , водой, соевым раствором и сушили MgSO_4 . Затем растворитель упарили, остаток очистили методом хроматографии (силикагель, петролейный эфир/ацетон 10 : 1). Получили 1.14 г (73 %) бесцветного масла (5*R*)-7,7-диметокси-5-изопренил-гептан-2-она ($[\alpha]_D^{21} = +12$ (c 0.94, CHCl_3)).

Yue X., Li Y. Synthesis. 1996. V. 6. P. 736–740.

(*R*)-(+)-3-Изопренил-6-оксогоптаналь



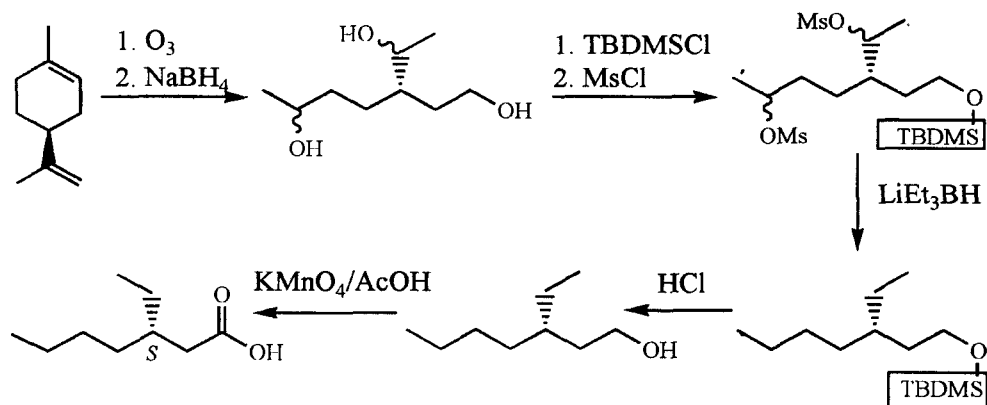
a. Раствор 27.3 г (0.2 моль (+)-лимонена в 50 мл уксусной кислоты и 50 мл этилацетата охладили до -5°C и затем пропускали через него кислород, содержащий 5 объемных % озона, со скоростью 80 $\text{дм}^3/\text{ч}$ в течение 3 ч при температуре $-5 \pm 0^\circ\text{C}$. Полученную смесь затем прикапали к перемешиваемой суспензии 18 г (0.26 моль) цинкового порошка в 150 мл воды с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 40°C . Продукт реакции выделяли экстракцией пятью 80 мл порциями бензола. Бензольные экстракты объединили, промыли раствором Na_2CO_3 и соевым раствором, растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 21 г (62 %) (*R*)-(+)-3-изопренил-6-оксогоптаналь (т. кип $80\text{--}83^\circ\text{C}/0.5$ мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{20} = +17.5$ (масло); $[\alpha]_D^{20} = +19.6$ (c 0.4, CH_3OH)).

Kula J., Podlejski J. Liebigs Ann. Chem. 1985. V. 10. P. 2098–2100.

б. В 220 мл сухого метиленхлорида растворили 10.1 г (74.3 ммоль) (*R*)-(+)-лимонена и через раствор пропускали 1 молярный эквивалент озона при -78°C . Затем добавили 7.3 г цинкового порошка и 13 мл уксусной кислоты и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Затем массу оставили до достижения комнатной температуры и после перемешивали в течение ночи. После фильтрации раствор промыли 5 % водным раствором NaHCO_3 и обработали. Получили 9 г (72 %) маслообразного (*R*)-3-(1-метилэтенил)-6-оксогоптаналь ($[\alpha]_D = +14$ (c 1.1, CHCl_3)).

Ronchetti F., Toma L. Tetrahedron. 1986. V. 42. N 23. P. 6535–6540.

3-(S)-Этил-гептановая кислота



Триол. Озон пропускали через перемешиваемый раствор 10 г (73.4 ммоль) (S)-лимонена в 100 мл метанола при комнатной температуре в течение 10 мин и далее реакционную смесь перемешивали еще 20 мин. Эту операцию с пропусканием озона и перемешиванием повторили трижды. Затем через реакционную смесь пропустили азот, чтобы освободиться от избытка озона, и содержимое охладили до -45°C . После этого к реакционной смеси прибавили 6.5 г (0.17 моль) порошкообразного боргидрида натрия за период не менее 15 мин так, чтобы температура реакционной смеси была в пределах $-45 \div -30^{\circ}\text{C}$. Массу перемешивали при -30°C в течение 10 мин, затем нагрели до комнатной температуры и перемешивали еще 10 мин. Избыток боргидрида натрия разложили медленным добавлением воды. Метанол упарили на ротационном испарителе, а остаток вылили на воду, насыщенную хлоридом натрия, и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Получили 8.29 г (64 %) сиропообразного триола.

а. Двустадийное получение бис-мезилата. Раствор 243 мг (1.38 ммоль) в 3 мл дихлорметана и 0.3 мл (2.15 ммоль) триэтиламина перемешивали с 0.5 г безводного сульфата натрия в течение 5 мин. Затем добавили 9 мг DMAP и 212 мг (1.36 ммоль) TBDMSCl и смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промыли насыщенным соевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Получили 0.41 г (100 %) диола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Раствор 215 мг (0.73 ммоль) диола в 3 мл дихлорметана и 0.39 мл (2.76 ммоль) триэтиламина охладили до 0°C и обработали 145 мкл

(1.84 ммоль) мезилхлорида. После перемешивания в течение 10 мин при 0 °С реакционную смесь вылили в 5 %-й водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали смесью этилацетат/гексан 1 : 1. Экстракт промыли насыщенным соевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Получили 0.34 г (100 %) бис-мезилат, который сразу же использовали в следующей реакции из-за его нестабильности.

б. Одностадийное получение бис-мезилата. Раствор 1.8 г (10.2 ммоль) в 25 мл дихлорметана и 2.8 мл (20 ммоль) триэтиламина перемешивали с 5 г безводного сульфата натрия в течение 10 мин. Затем добавили 1.6 г (10.3 ммоль) TBDMSCl , и смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Затем охладили до 0 °С, обработали последовательно 4.2 мл (30 ммоль) триэтиламина и 2 мл (25 ммоль) мезилхлорида и перемешивали 15 мин. Массу вылили в 5 %-й водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали смесью этилацетат/гексан 1 : 1. Экстракт промыли насыщенным соевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Получили 5.03 г желтого сиропобразного бис-мезилата.

TBDMS-эфир. Раствор 250 мг (0.56 ммоль) бис-мезилата в 2 мл ТГФ обработали 1.7 мл (1.7 ммоль) Super-Hydride® (1М раствор LiBEt_3H в ТГФ) и перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Дополнительный 1 мл (1 ммоль) Super-Hydride® добавили к реакционной смеси и кипятили с обратным холодильником 35 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу погасили водой и экстрагировали гексаном. Экстракт сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Маслообразный остаток очистили методом хроматографии (силикагель, гексан). Получили 119 мг (82 %) бесцветного масла TBDMS-эфира ($[\alpha]_D^{25} = +0.19$ (с 15.1, CHCl_3)).

Спирт. Смесь 106 мг (0.4 ммоль) TBDMS-эфира, 2 мл ТГФ и 1 мл воды обработали 0.3 мл концентрированной HCl . После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 мин смесь кипятили с обратным холодильником 30 мин и затем охладили. Массу вылили на воду, нейтрализовали NaHCO_3 и экстрагировали смесью этилацетат/гексан 1 : 1. Экстракт сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили методом хроматографии. Получили 62 мг (100 %) бесцветного маслообразного спирта ($[\alpha]_D^{25} = -0.36$ (с 5.9, CHCl_3)).

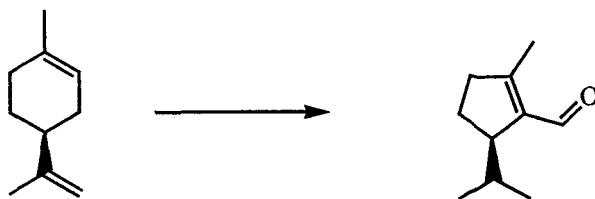
3-(S)-этил-гептановая кислота. Смесь 0.32 г (2.2 ммоль) спирта с предыдущей стадии, 1.4 г (8.8 ммоль) перманганата калия, 3 мл ацетона, 0.9 мл уксусной кислоты и 6 мл воды нагревали в течение 11 ч при 90 °С. После охлаждения коричневую массу разбавили 10 мл гексана и 5 % водным раствором HCl , затем добавили 1.3 г твердого NaHCO_3 при

энергичном перемешивании. Полученную бесцветную массу экстрагировали гексаном. Экстракт промыли насыщенным соевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Получили 264 мг (75 %) бесцветной маслообразной 3-(*S*)-этил-гептановой кислоты.

Chiu C.K.-F. Tetrahedron: Asymmetry. 1995. V. 6. N 4. P. 881–884.

1.1.4.2. ПРОДУКТЫ С ПЯТИЧЛЕННЫМ ЦИКЛОМ

(+)-(*R*)-1-Метил-3-изопропилциклопентен-2-карбоксальдегид



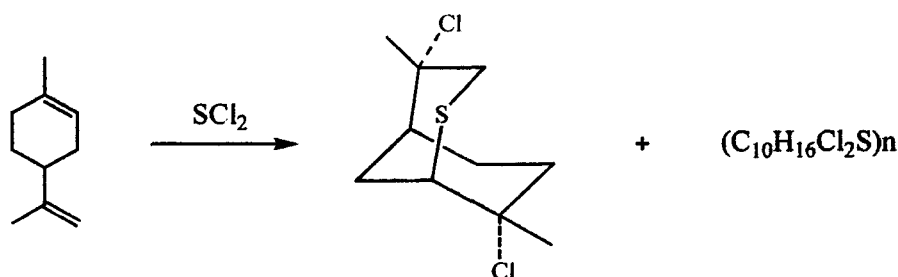
В сосуд для гидрирования поместили 50 г (0.37 моль) (*S*)-лимонена и 0.1 г оксида платины. Смесь гидрировали при давлении не превышающем 30 psi до тех пор, пока не израсходовали 1 экв водорода. Протекание этой сильно экзотермичной реакции контролировали при помощи ^1H ЯМР. После того как весь лимонен израсходовался, смесь профильтровали. Получили 48 г (94 %) *пара*-мент-1-ена ($[\alpha]_D^{20} = -99.38$ (с 16, CHCl_3)), который использовали без дальнейшей очистки и растворили в 50 мл хлороформа, содержащего 37 г бикарбоната натрия. Смесь охладил до 0 °С и в течение более 2 ч прикапали к ней 85 мл (0.45 моль) 40 %-й водный раствор надуксусной кислоты. Полученную смесь продолжали перемешивать 18 ч. Избыток окислителя разложили 10 %-м раствором бисульфита натрия. После разделения слоев органическую фазу промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили и растворитель удалили. Выделили эпоксид ($[\alpha]_D^{20} = -46.78$ (с 16, CHCl_3)), к которому добавили 300 мл 1 %-го водного раствора серной кислоты. Смесь энергично перемешивали 12 ч, затем экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические вытяжки промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем соевым раствором, сушили и концентрировали. Получили неочищенный диол, который растворили в 150 мл ТГФ. К полученному раствору при 0 °С добавили раствор периодата натрия (103 г в 400 мл), смесь энергично перемешивали при 0 °С в течение 4 дней. Реакционную массу профильтровали и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты промыли водой

и соевым раствором, сушили и концентрировали. Получили кетоальдегид ($[\alpha]_D^{20} = +15.1$ (с 10, CHCl_3)), который смешали с 300 мл бензола и обработали 3 мл пиперидина и 3 мл уксусной кислоты. Смесь кипятили в течение 1 ч с сопутствующим удалением воды при помощи ловушки Дина-Старка. После охлаждения бензольный раствор промыли 10 %-м раствором соляной кислоты, насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили, отгоняли растворитель и перегоняли в вакууме. Получили 33 г (62 % из *пара*-мент-1-ена) (+)-(*R*)-1-метил-3-изопропилциклопентен-2-карбоксальдегида ($[\alpha]_D^{20} = +7.31$ (с 12, CHCl_3)).

Wright J., Drtina G.J., Roberts R.A., Paquette L.A. J. Am. Chem. Soc. 1988. V. 110. N 17. P. 5806–5817.

1.1.4.3. ПРОЧИЕ

(4*S*,8*S*)-4,8-Дихлор-4,8-диметил-2-тиа-бицикло[3.3.1]нонан



а. К 100 мл гексана при $-10 \pm 0^\circ\text{C}$ в атмосфере аргона добавили в течение 5 ч при перемешивании одновременно раствор 13.9 г лимонена в 100 мл гексана и раствор 11.7 г SCl_2 в 100 мл гексана. Реакционную смесь выдерживали 20 ч при 5°C , затем растворитель удалили. Получили 24 г (99 %) смеси аддуктов.

б. К раствору 5 г лимонена в 15 мл дихлорметана при $10-15^\circ\text{C}$ добавили в течение 2.5 ч при перемешивании в атмосфере аргона раствор 4.07 г SCl_2 в 35 мл гексана. Затем растворитель удалили. Получили 8.5 г (98 %) смеси аддуктов, идентичных полученным методом *а*.

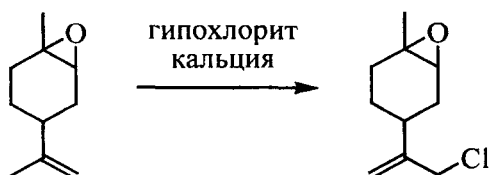
Толстиков Г.А., Лерман Б.М., Комисарова Н.Г., Зеленова Л.М. ЖОрХ. 1983. Т. 19. № 2. С. 321–332.

1.2. ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ЛИМОНЕНА

1.2.1. РЕАКЦИИ ЭПОКСИДОВ ЛИМОНЕНА

1.2.1.1. РЕАКЦИИ 1,2-МОНОЭПОКСИДА

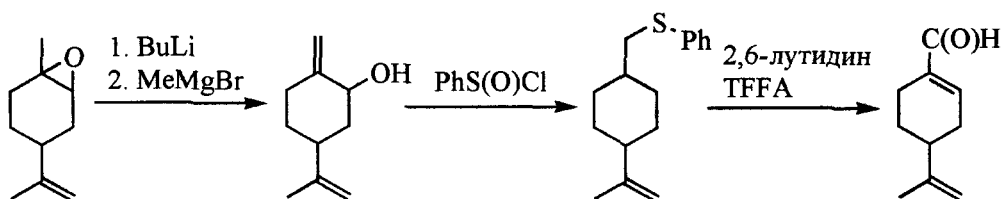
Моноэпоксид 10-хлорлимонена



К суспензии 6.7 г 70 %-го гипохлорита кальция в 10 мл воды добавили 7.6 г (50 ммоль) моноэпоксида лимонена в 200 мл дихлорметана. Около 45 г сухого льда добавили небольшими порциями при перемешивании в течение 2 ч. После этого реакционную массу отфильтровали от нерастворимых солей. Органический слой отделили, сушили сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перегнали в вакууме. Получили 7.02 г (75.5 %) бесцветной жидкости моноэпоксида 10-хлорлимонена (т. кип. 58–69 °C/0.3 мм рт. ст.).

Hegde S.G., Wolinsky J. J. Org. Chem. 1982. V. 47. N 16. P. 3148–3150.

Перилловый альдегид



Раствор 43.2 мл (263.2 ммоль) изопропилциклогексиламина в 300 мл толуола при 0 °C обработали 111.5 мл (263.2 ммоль) 2.36М раствора *n*-BuLi в гексане. Спустя 15 мин прикапали 97.5 мл (263.2 ммоль) 2.70М раствора MeMgBr в эфире. Перемешивание при 0 °C продолжали 45 мин, в течение которых образовывался белый осадок. Затем прибавили раствор 10 г (65.6 ммоль) оксида (+)-лимонена и продолжали перемешивание при 0 °C в течение 24 ч или до полного исчезновения оксида ли-

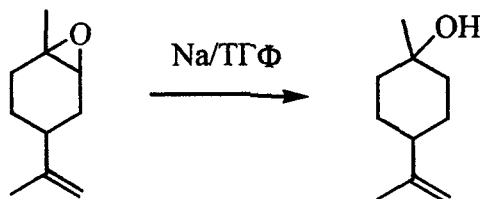
монена (ТСХ). Реакционную массу нейтрализовали 3 %-м водным раствором HCl и трижды промыли таким же раствором, затем насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водой. Сушили над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняли. Маслообразный остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, 10 % EtOAc/гексан). Получили 8.75 г (87.5 %) 2(*R,S*)-4-(*R*)-1(7),8-*para*-ментадиен-2-ола ($[\alpha]_D^{18} = +34$ (CH₂Cl₂)).

Раствор 8.15 г (53.6 ммоль) 2(*R,S*)-4-(*R*)-1(7),8-*para*-ментадиен-2-ола в 200 мл сухого дихлорметана обработали 18.6 мл (134 ммоль) триэтиламина и охладили до -78 °C в токе азота. Затем прикапали раствор 7.75 г (53.6 ммоль) фенилсульфенилхлорида в 10 мл дихлорметана. Дополнительное количество фенилсульфенилхлорида в дихлорметане добавляли небольшими порциями до полного исчезновения исходного спирта (ТСХ). Реакционную массу разбавили водой, трижды промыли 3 %-м водным раствором HCl, затем водой и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель отогнали, а остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, 20 % EtOAc/гексан). Получили 8.48 г (61 %) периллилфенилсульфоксида ($[\alpha]_D^{18} = +63.1$ (CH₂Cl₂)).

К перемешиваемому раствору 10 г (38.5 ммоль) периллилфенилсульфоксида и 13.4 мл (115.4 ммоль) 2,6-лутидина в 300 мл сухого ацетонитрила при -40 °C прикапали раствор 16.3 мл (115.4 ммоль) трифторуксусного ангидрида в 30 мл ацетонитрила. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 ч. К реакционной массе добавили раствор 15.6 г (57.5 ммоль) хлорида ртути в 300 мл воды и перемешивание продолжали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную массу разбавили 1.5 л гексана и трижды промыли 3 %-м водным раствором HCl, затем насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водой. Сушили над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняли. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, 10 % EtOAc/гексан). Получили 3.69 г (64 %) (*R*)-(+)-периллового альдегида ($[\alpha]_D^{18} = +128.6$ (CHCl₃)).

Tius M.A., Kerr M.A. Synth. Commun. 1988. V. 18. N 16–17. P. 1905–1911.

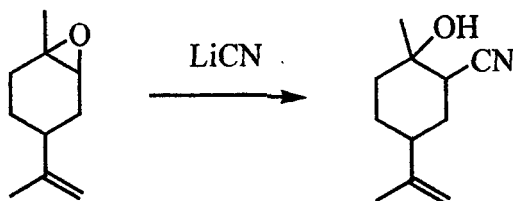
β -Терпинеол



Раствор (20 моль) оксида лимонена в 100 мл безводного ТГФ перемешивали с (0.05 г-атом) натрия при 65 °С в течение 14 ч. По окончании реакции смесь осторожно разбавили водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный экстракт сушили сульфатом натрия, эфир удаляли, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, 1–10 % EtOAc в гексане). Получили (70 %) β -терпинеол (смесь *цис*- и *транс*-изомеров 2 : 5; т. кип. 198 °С/690 мм рт. ст.).

Gurudutt K.N., Pasha M.A., Ravindranath B., Srinvas P. Tetrahedron. 1984. V. 40. N 9. P. 1629–1632.

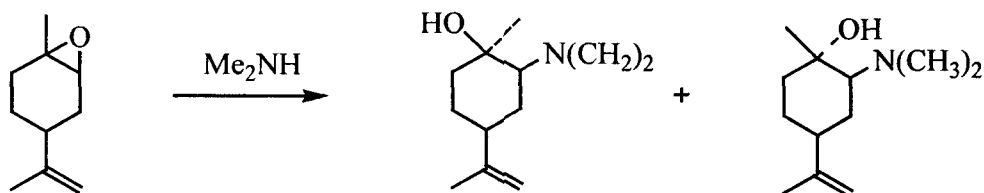
β -Гидроксинитрил лимонена



Раствор (2.04 ммоль) оксида лимонена в 6 мл безводного ТГФ обрабатывали (3 экв) цианида лития, полученный раствор нагревали до кипения 18 ч в токе азота до полного исчезновения оксида (ТСХ). Далее провели экстракцию диэтиловым эфиром и выделили маслообразный продукт, который растворили в дихлорметане и обработали Florisil®, затем растворитель упарили. Получили (72 %) β -гидроксинитрил лимонена.

Ciacco J.A., Stanescu C., Bontemps J. Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. N 11. P. 1431–1434.

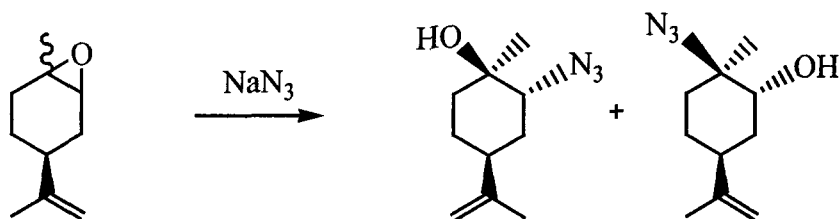
2-Диметиламино-*пара*-ментен-1-олы



Смесь 59.5 г *пара*-ментен-1,2-эпоксида и 100 мл 25 %-го водного раствора диметиламина перемешивали в 300 мл автоклаве при 135–140 °С в течение 7 ч. Эту процедуру повторили и затем объединили два полученных неочищенных продукта, сконцентрировали и перегнали в вакууме. Получили 119.4 г (77.4 %) смеси *транс*-изомеров 2-диметиламино-*пара*-ментен-1-олов (т. кип. 98–103 °С/1.5 мм рт. ст.). Образец продукта повторно перегнали (т. кип. 86–93 °С/1.1 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{23} = +24.6$).

Newhall W.F. J. Org. Chem. 1964. V. 29. N 1. P 185–187.

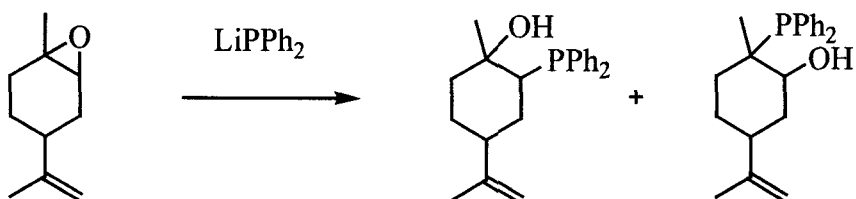
Азидо-5-изопропенил-2-метил-1-циклогексанола



К раствору 76 г (0.50 моль) (–)-оксида лимонена (смесь *цис*- и *транс*- 1 : 1) в 200 мл метанола добавили 65 г (1 моль) азид натрия и 27 г (0.50 моль) хлорида аммония. Реакционную смесь кипятили при перемешивании на магнитной мешалке 24 ч, затем охладили до комнатной температуры и твердые вещества отфильтровали. Метанол отогнали в вакууме, маслообразный остаток разбавили 200 мл диэтилового эфира, профильтровали, сушили сульфатом магния и сконцентрировали. Получили 96 г (98 %) смеси азидо-5-изопропенил-2-метил-1-циклогексанола (1 : 1), которую использовали далее без дополнительной очистки.

Voronkov M.V., Gontcharov A.V., Kanamarlapudi R.C., Richardson P.F., Wang Z.-M. OPRD. 2006. V. 9. P. 221–224.

**2-Дифенилфосфино-1-метил-4-изопропенилциклогексанол и
2-дифенилфосфино-2-метил-5-изопропенилциклогексанол**



К раствору 1.117 г (6 ммоль) PPh_2H и 0.913 г (6 ммоль) (+)-*транс*-оксида лимонена в 5 мл ТГФ при -78°C прикапали 3.8 мл (6 ммоль) 1.6М раствора BuLi в гексане. Смесь перемешивали 1 ч, затем нагрели до комнатной температуры и еще перемешивали 1 ч. Затем смесь охладдили до 0°C и гидролизовали медленным добавлением 20 мл 10 %-го водного дегазированного раствора NH_4Cl . Водный слой экстрагировали ТГФ (3x10 мл) и объединенные органические вытяжки сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали до белого осадка, который перекристаллизовали из смеси ТГФ и гексана. Получили 1.97 г (97 %) (+)-*транс*-2-дифенилфосфино-1-метил-4-изопропенилциклогексанола в виде белых кристаллов, чувствительных к воздуху.

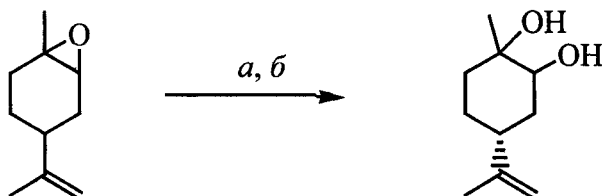
К раствору 1.117 г (6 ммоль) PPh_2H и 0.913 г (6 ммоль) (+)-*цис*-оксида лимонена в 5 мл ТГФ при -78°C прикапали 3.8 мл (6 ммоль) 1.6М раствора BuLi в гексане. Смесь нагрели до -10°C и перемешивали 2 ч. Затем смесь гидролизовали медленным добавлением 20 мл 10 %-го водного дегазированного раствора NH_4Cl . Водный слой экстрагировали ТГФ (3x10 мл) и объединенные органические вытяжки сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Получили 1.72 г (85 %) смеси (+)-*цис*-2-дифенилфосфино-1-метил-4-изопропенилциклогексанола (70 %) и (+)-*цис*-2-дифенилфосфино-2-метил-5-изопропенилциклогексанола (30 %) в виде вязкой смеси, чувствительной к воздуху.

К раствору 3.91 г (21 ммоль) PPh_2H и 6.4 г (42 ммоль) (+)- или (-)-оксида лимонена (смесь *цис*- и *транс*-изомеров) в 20 мл ТГФ при -78°C прикапали 13.1 мл (21 ммоль) 1.6М раствора BuLi в гексане. Смесь перемешивали 1 ч и гидролизовали медленным добавлением 20 мл 10 %-го водного дегазированного раствора NH_4Cl , затем смесь нагрели до комнатной температуры, и слой, содержащий ТГФ, отделили. Водный слой экстрагировали ТГФ (3x10 мл), и объединенные органические вытяжки сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали до белого осадка, который перекристаллизовали из смеси ТГФ и гексана. Получили 6.88 г (97 %) (+)-*транс*-2-дифенилфосфино-1-метил-4-изо-

пропенилциклогексанола или 6.53 г (92 %) (–)-*транс*-2-дифенилфосфино-1-метил-4-изопропенилциклогексанола в виде белых кристаллов, чувствительных к воздуху.

Muller G., Sainz D. J. Organomet. Chem. 1995. V. 495. P. 103–111.

8-*пара*-Ментен-1,2-диол



а. Смесь 181.8 г (1.19 моль) монооксида лимонена и 1 л 1%-й серной кислоты встряхивали 1 ч и после охлаждения отделили осадок, который растворили в кипящей воде и удалили небольшое количество желтого масла. Раствор охладили и получили 50 г белого твердого 8-*пара*-ментен-1,2-диола, который сушили над P_2O_5 (т. пл. 73–74 °С; $[\alpha]_D^{25} = +28.75$ (с 0.0334, $CHCl_3$)).

Wolinski J., Barker W. J. Am. Chem. Soc. 1960. V. 82. P. 636.

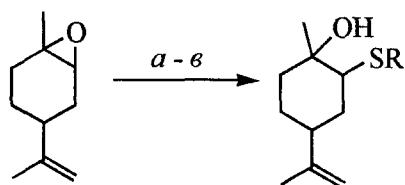
б. Смесь 50 г (0.33 моль) (+)-монооксида лимонена, 109 г (1.65 моль) KOH, 165 мл DMSO и 150 мл воды нагревали при 110 °С в течение 3 дней. Затем провели экстрактивную обработку. Выделенный масляный остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, гексан/АсОEt 3 : 1). Получили 42.9 г (76 %) масла (4*R*)-8-*пара*-ментен-1,2-диола.

Kido F., Yamaji K., Sinha S.C., Abiko T. Kato M. Tetrahedron. 1995. V. 51. N 28. P. 7697.

К перемешиваемому раствору 138 г (0.91 моль) (–)-оксида лимонена в 300 мл ДМСО добавили при комнатной температуре 1 л (4.55 моль) 30 %-го водного раствора KOH и продолжили перемешивание при 110 °С в течение 18 ч. Реакционную массу охладили до комнатной температуры и затем нейтрализовали при 0 °С концентрированной HCl. Продукт экстрагировали смесью диэтилового эфира и дихлорметана в соотношении 2 : 1. Экстракт упарили, остаток перекристаллизовали из смеси метанола и воды. Получили 133 г (86 %) кристаллов (4*S*)-8-*пара*-ментен-1,2-диола (т. пл. 86–87 °С).

Kido F., Abiko T., Kato M. J. Chem. Soc. P. T. 1. 1995. P. 2989–2994.

1-Метил-2-(*R*-тио)-4-изопропенил-циклогексанола



- а. Ph
 б. *n*-децил
 в. R = CH₂CH₂OH, CH₃, CH₂CH=CH₂,
 (CH₂)₃CH₃, CH₂Ph, CH₂Ph(*мета*-OPh)

а. К перемешиваемому раствору (20 ммоль) тиюфенола в 10 мл метанола, помещенного в 50 мл круглодонную двухгорлую колбу с капельной воронкой и термометром, добавили (21 ммоль) MnO₂ (Merck, 90 %, активированный). Смесь охладили на бане со льдом до 0 °С и к ней медленно прикапали (63 ммоль) 35 %-й HCl, поддерживая температуру реакционной смеси не выше 10 °С. Раствор перемешивали 27 ч. Затем выпили в 70 мл солевого раствора, нейтрализовали 1М раствором NaOH и экстрагировали дихлорметаном (4x20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упарили. Остаток очистили методом хроматографии (силикагель, пентан-диэтиловый эфир). Получили (88 %) 1-метил-2-фенилтио-4-изопропенил-циклогексанол.

Gabbi C., Ghelfi F., Grandi R. Synth. Commun. 1997. V. 27. N 16. P. 2857–2863.

б. Смесь (5 ммоль) (+)-оксида лимонена, (5 ммоль) тиюфенола и (10 моль %) InCl₃ в 10 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Затем реакционную массу разбавили водой (2x10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2x15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме. Остаток очистили методом хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 2 : 8). Получили (75 %) (1*S*,2*S*,4*R*)-1-метил-2-фенилтио-4-изопропенил-циклогексанол. Водный слой концентрировали в вакууме для возврата катализатора.

Аналогично получили (70 %) (1*S*,2*S*,4*R*)-1-метил-2-децилтио-4-изопропенил-циклогексанол.

Vadav J.S., Reddy B.V.S., Baishya G. Chem. Lett. 2002. P. 906–907.

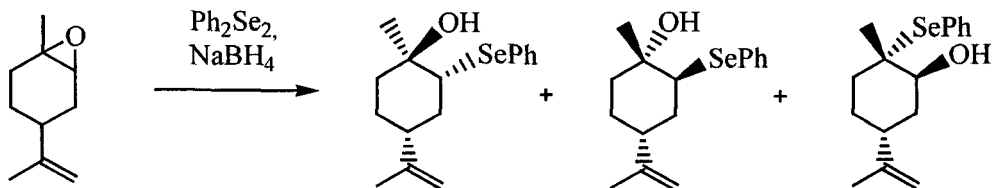
в. К раствору EtONa в абсолютном EtOH (0.065 моль натрия, 50 мл этанола) добавили (0.021 моль) 2-меркаптоэтанола и (0.013 моль) (±)-1,2-окиси лимонена. Реакционную смесь нагревали при 80 °С и перемешивании 3-5 ч, разбавляли водой, промывали раствором NH₄Cl, экстрагировали диэтиловым эфиром, сушили сульфатом магния и растворитель отгоняли. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/Et₂O 10 : 1). Получили (42 %) смесь изомеров

1-метил-2-(2-гидроксиэтилтио)-4-изопропенил-циклогексанола.

Смесь (0.013 моль) (\pm)-1,2-окиси лимонена, (0.0195 моль) соответствующей соли изотиурония и раствор EtONa в абсолютном EtOH (0.028 моль натрия, 10 мл этанола) нагревали при 80 °C в процессе перемешивания в течение 3–5 ч. Реакционную смесь промывали раствором NH_4Cl , водой, экстрагировали диэтиловым эфиром, сушили сульфатом магния и растворитель отгоняли. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ Et_2O 10 : 1). Получили (45 %) смеси изомеров 1-метил-2-метилтио-4-изопропенил-циклогексанола или (40 %) смеси изомеров 1-метил-2-аллилтио-4-изопропенил-циклогексанола или (44 %) смеси изомеров 1-метил-2-бутилтио-4-изопропенил-циклогексанола или (56 %) 1-метил-2-бензилтио-4-изопропенил-циклогексанола или (69 %) 1-метил-2-(3-феноксибензилтио)-4-изопропенил-циклогексанола.

Моргунова В.А., Никитина Л.Е., Племенков В.В., Ключков В.В., Шайхутдинов Р.А. ЖОрХ. 1999. Т. 35. Вып. 1. С. 44.

**(1*S*,2*S*,4*R*)-1-метил-2-(фенилселанил)-4-изопропенилциклогексанол и
(1*S*,2*S*,5*R*)-2-метил-2-(фенилселанил)-5-изопропенилциклогексанол**

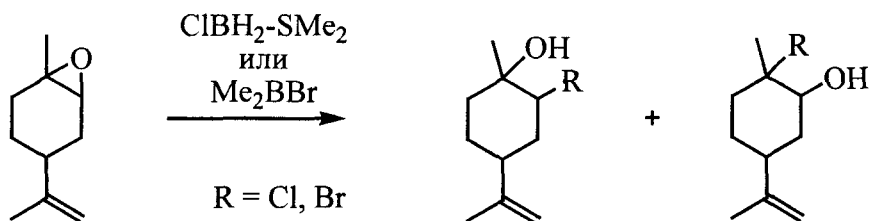


Реакцию проводили в атмосфере азота. К суспензии 3.89 г (12.5 ммоль) дифенилдиселенида в 70 мл этилового спирта при перемешивании и температуре 0 °C добавили небольшими порциями 784 мг (20.8 ммоль) NaBH_4 . Реакционную массу перемешивали 30 мин, затем добавили раствор (20.8 ммоль) оксида лимонена (смесь *цис*- и *транс*-форм) в 70 мл этилового спирта. Далее перемешивание продолжили еще 3 ч при комнатной температуре. Реакционную массу вылили в 100 мл насыщенного раствора NaCl . Сушили Na_2SO_4 . Желтый маслообразный остаток очистили методом хроматографии (силикагель, гексан/ EtOAc 24 : 1). Получили (1 %) (1*R*,2*R*,4*R*)-1-метил-2-(фенилселанил)-4-изопропенилциклогексанол, (30 %) (1*S*,2*S*,4*R*)-1-метил-2-(фенилселанил)-4-изопропенилциклогексанол и (21 %) (1*S*,2*S*,5*R*)-2-метил-2-(фенилселанил)-5-изопропенилциклогексанол.

Kametani T. Kurobe H., Nemoto H. J. Chem. Soc. P. T. 1. 1981. P. 756–760.

2-*R*-1-Метил-4-изопропенилциклогексанол и

2-*R*-2-Метил-5-изопропенилциклогексанол



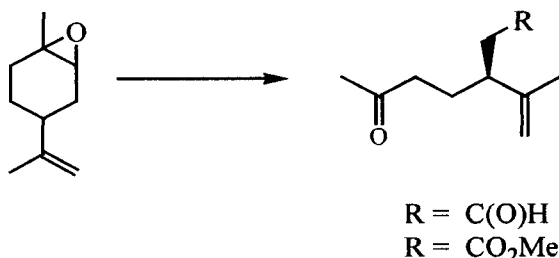
Реакцию проводили в атмосфере аргона. К раствору (1 ммоль) оксида лимонена в 2 мл ТГФ при -60°C добавили (1 ммоль) $\text{ClBH}_2\text{-SMe}_2$ и полученный раствор перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавили раствор хлорида аммония и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты промыли солевым раствором, сушили безводным сульфатом натрия и упарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (петролейный эфир/диэтиловый эфир 1 : 1). Получили (68 %) смесь 2-хлор-1-метил-4-изопропенилциклогексанола и 2-хлор-2-метил-5-изопропенилциклогексанола (64 : 36).

Bovicelli P., Mincione E., Ortaggi G. Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. N 30. P. 3719.

К перемешиваемому раствору 152 мг (1 ммоль) (+)-оксида лимонена (смесь *цис*- и *транс*-форм) в 9 мл сухого дихлорметана, охлажденного до -78°C , добавили 0.025 мл (0.2 ммоль) триэтиламина и 1.3 мл 1.56М раствора Me_2BBr в дихлорметане. Через 15 мин перемешивания при -78°C реакционную массу сифонировали через трубку в 10 мл энергично перемешиваемого насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Органический слой промыли солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упарили. Масляный остаток, являющийся смесью продуктов (соотношение 4 : 1; данные ^1H ЯМР), разделили препаративной ТСХ (EtOAc /гексан 1 : 9). Получили 30 мг (13 %) 2-бром-2-метил-5-изопропенилциклогексанола и 160 мг (69 %) 2-бром-1-метил-4-изопропенилциклогексанола.

Guindon Y., Therien M., Girard Y., Yoakim Ch. J. Org. Chem. 1987. V. 52. N 9. P. 1680.

(S)-5-(2,2-Диметоксиэтил)-6-метилгепт-6-ен-2-он



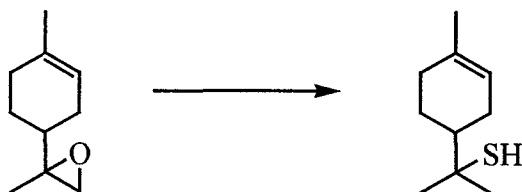
Раствор 10.4 г (68.3 ммоль) (S)-оксида лимонена в 100 мл диэтилового эфира прикапали к перемешиваемой смеси 17.2 г (75.5 ммоль) дигидрата надйодной кислоты $HI O_4 \times 2H_2O$ в 170 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 2 ч и затем нерастворившиеся материалы отфильтровывали. Фильтрат промыли водой, насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и соевым раствором, сушили сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Получили 11.3 г (98 %) масла (R)-7-оксо-4-(проп-1-ен-2-ил)октаналя, который сразу использовали далее без дополнительной очистки.

Раствор 11 г (96.1 ммоль; 79 % чистоты) $NaClO_2$ в 100 мл воды прикапали в течение 2 ч к ледяной смеси 11.3 г (67.2 ммоль) (R)-7-оксо-4-(проп-1-ен-2-ил)октаналя и 11.6 г (96.7 ммоль) NaH_2PO_4 в 100 мл ДМСО и 100 мл воды. Реакционную массу перемешивали 18 ч при комнатной температуре, затем разбавили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром для удаления неокисленных соединений, затем подкислили соляной кислотой и снова экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный слой промыли водой и соевым раствором, сушили сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученную карбоновую кислоту обработали диазометаном по обычной методике. Продукт очистили методом хроматографии (110 г силикагеля; гексан/ $EtOAc$ 10 : 1). Получили 8.80 г (65 % в расчете на оксид лимонена) бесцветного масла (S)-5-(2,2-диметоксиэтил)-6-метилгепт-6-ен-2-она. Аналитический образец перегнали в вакууме (т. кип. 100–101 °C/3 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{26} = -2.66$ (с 1.09, $CHCl_3$)).

Takikawa H., Sano S., Mori K. Liebigs Ann./Recueil. 1997. P. 2495–2498.

1.2.1.2. РЕАКЦИИ 8,9-МОНОЭПОКСИДА

1-пара-Ментен-8-тиол



К перемешиваемой смеси 8.82 г (0.116 моль) тиомочевины, 40 мл воды и 3.48 мл (0.06 моль) серной кислоты прикапали в течение 1 ч при 5 °С 17.65 г (0.116 моль) (±)-8,9-эпокси-1-пара-ментена. Далее перемешивали 10 мин при 5 °С и 14 ч при 20 °С, затем вылили в 20 мл воды и охладили до 0 °С. Осажденные кристаллы собрали, промыли водой и сушили при 40 °С/0.01 мм. рт. ст. Получили 30.66 г (95 %) тиурониевой соли.

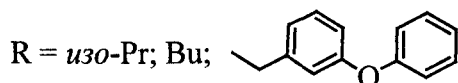
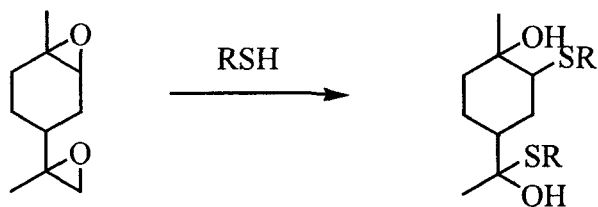
Раствор 11.66 г (0.11 моль) Na_2CO_3 в 60 мл воды прикапали в течение 1 ч при 25 °С к перемешиваемой смеси 30.66 г (0.11 моль) полученной тиурониевой соли в 430 мл воды. Реакционную массу перемешивали 20 мин при 20–25 °С и 15 мин при 50 °С, трижды экстрагировали пентаном. Объединенные органические вытяжки трижды промыли водой. Выделили 15.16 г неочищенного продукта, который перегнали в вакууме. Получили 10.67 г (57 %) 8,9-эпителио-1-пара-ментена (т. кип. 43 °С/0.001 мм рт. ст.).

Раствор 1 г (5.95 ммоль) 8,9-эпителио-1-пара-ментена в 20 мл безводного ТГФ прикапали в токе азота к перемешиваемой глине 0.114 г (3 ммоль) LiAlH_4 в 5 мл кипящего ТГФ. Кипятили с перемешиванием 1 ч, затем охладили и добавили 6 мл воды при 0 °С. Смесь перемешивали 10 мин, стабилизировали добавлением 5 мг ВНА (2-трет-бутил-4-метоксифенол), экстрагировали трижды диэтиловым эфиром. Объединенные органические вытяжки дважды промыли насыщенным раствором NaCl . Обычной обработкой и перегонкой неочищенного продукта (к которому дополнительно добавили 5 мг ВНА) получили 0.767 г (76 %) (±)-1-пара-ментен-8-тиола (т. кип. 40 °С/0.001 мм рт. ст.).

Demole E., Enggist P., Ohloff G. Helv. Chim. Acta. 1982. V. 65. N 6. P. 1785–1794.

1.2.2. РЕАКЦИИ ДИЭПОКСИДОВ

2,9-Ди-(*R*-тио)-*транс-пара*-ментан-1,8-дио́лы

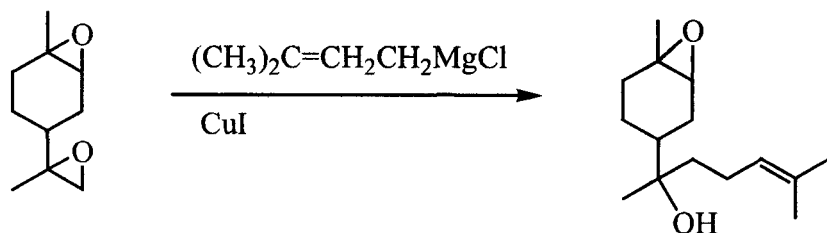


К раствору 1.5 г (0.065 моль) этилата натрия в 50 мл абсолютно-го этанола добавили (0.021 моль) соответствующий меркаптан RSH (R = *изо*-Pr, Bu) и 1 г (0.0065 моль) диэпоксида лимонена. Реакционную смесь нагрели при перемешивании до 80 °С в течение 3–5 ч, после охлаждения разбавили водой, промыли раствором хлорида аммония, экстрагировали диэтиловым эфиром, сушили MgSO_4 . После удаления растворителя продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ Et_2O (содержание эфира 20–50 %)). Получили (56 и 60 %) 2,9-ди-(*изо*-пропил- или бутилтио)-*транс-пара*-ментан-1,8-дио́лы.

Смесь 0.228 г (0.0015 моль) диэпоксида лимонена, (0.0045 моль) соли *мета*-феноксибензилизотиурония в растворе, полученном из 0.138 г (0.006 моль) натрия и 30 мл абсолютного этанола, перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охладили до 20 °С, промыли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промыли раствором хлорида аммония, водой и сушили сульфатом магния. После отгонки растворителя продукт выделяли методом колоночной хроматографии (силикагель, диэтиловый эфир). Получили (60 %) 4-(1-гидрокси-1-(3-феноксибензилтио)-этил)-1-метил-2-(3-феноксибензилтио)-циклогексанол.

Старцева В.А., Никитина Л.Е., Племенков В.В. ЖОрХ. 2001. Т. 37. С. 46–48.

6-Метил-(3',4'-эпокси-4'-метилциклогексил)-5-гептен-2-олы



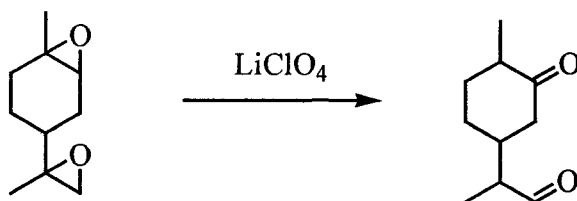
Реактив Гриньяра получили из 19 г (182 ммоль) 4-хлор-2-метил-2-бутена и 13.3 г (547 г-атом) магния, используя каталитическое количество 1,2-дихлорэтана в качестве инициатора.

К перемешиваемой и охлаждаемой смеси 12 г (71.4 ммоль) (4*S*)-(-)1,2,8,9-диэпокси-*пара*-ментана и 1.8 г (9.5 ммоль) CuI в 300 мл сухого ТГФ прикапали реактив Гриньяра в течение 15 мин в токе аргона и полученную смесь перемешивали при -25°C 30 мин. Затем вылили в насыщенный раствор хлорида аммония и отфильтровали от нерастворившегося материала. Фильтрат экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный экстракт промыли солевым раствором, сушили MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очистили методом хроматографии (400 г силикагеля). Получили 2.26 г (18.8 %) исходного соединения (гексан/ Et_2O 8 : 1) и 11 г (80 % на прореагировавший диэпоксиментан) (1'*S*)-6-метил-(3',4'-эпокси-4'-метилциклогексил)-5-гептен-2-ола (гексан/ Et_2O (6 : 1 ~ 2 : 1)).

Аналогично из 6.60 г (39.3 ммоль) (4*R*)-(+)-1,2,8,9-диэпокси-*пара*-ментана получили 7.48 г (84.1 % на прореагировавший диэпоксиментан) (1'*R*)-6-метил-(3',4'-эпокси-4'-метилциклогексил)-5-гептен-2-ола.

Mori K., Kato M. Tetrahedron. 1986. V. 42. N 21. P. 5895–5890.

2-(4-Метил-3-оксоциклогексил)пропаналь



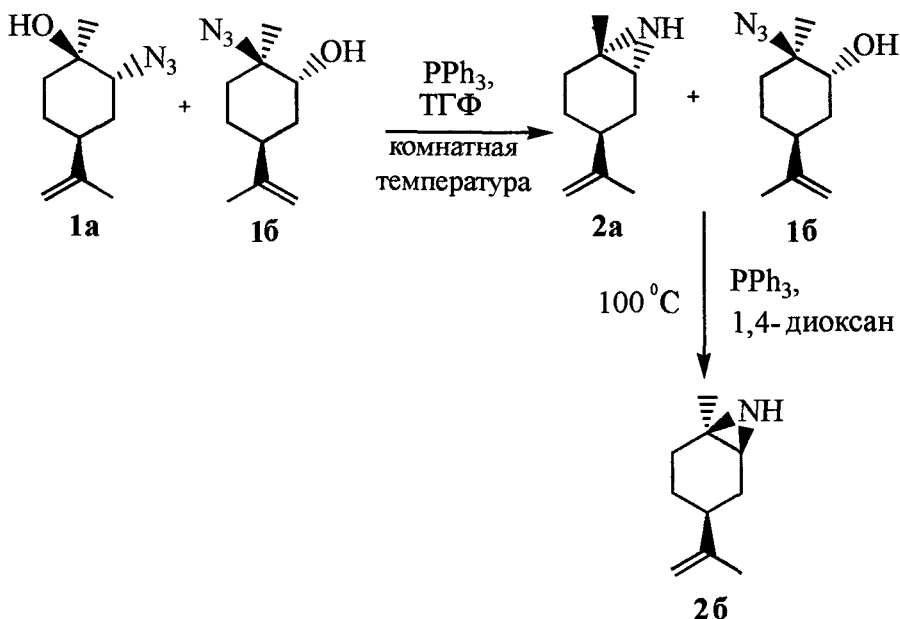
Реакцию проводили в токе азота. К ледяному раствору 2 мл 5M LPDE (5M LiOCl_4 в Et_2O) добавили 0.01 моль диэоксида лимонена. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали

4 ч (реакцию проводили под контролем ТСХ и ГХ). После водной обработки продукт очистили или препаративной ТСХ или колоночной хроматографией. Получили (70 %) 2-(4-метил-3-оксоциклогексил)пропаналь.

Sudha R., Malola N.K., Geetha S.V., Sankararaman S. J. Org. Chem. 1996. V. 61. N 5. P. 1877–1879.

1.2.3. БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЛИМОНЕНЫ

1-Метил-4-изопропенил-7-аза-бицикло[4.1.0]гептаны



Раствор 96 г (98 %) неочищенной смеси азидо-5-изопропенил-2-метил-1-циклогексанолов (1 : 1) в 200 мл ТГФ добавили 75 г (0.28 моль) трифенилфосфина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 дня и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворили в 200 мл диэтилового эфира и профильтровали. Фильтрат промыли водным раствором лимонной кислоты (2x100 мл, 96 г в 200 мл воды). Органический слой промыли, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло содержит непрореагировавший азидо-спирт **16** и используется на следующей стадии без дополнительной очистки. Водный слой промыли DCM (2x150 мл) и добавили ~90 мл 1N водного раствора NaOH, чтобы pH стало равным 7. Затем экстрагировали диэтиловым эфиром (2x200 мл). Эфирный экстракт сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в ва-

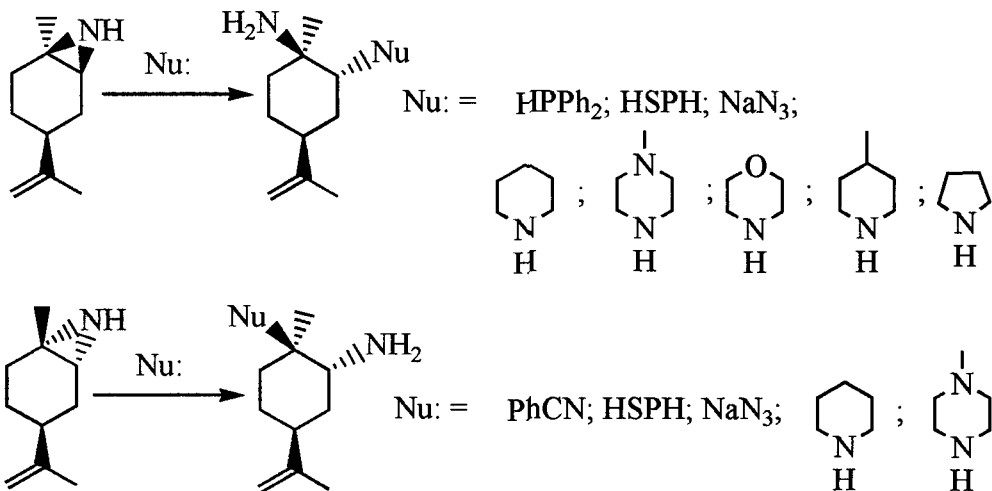
кууме, остаток перегоняли в вакууме. Получили 25 г (67 %) бесцветного масла (1*S*,4*S*,6*R*)-1-метил-4-изопропенил-7-аза-бицикло[4.1.0]гептана **2a** (т. кип. 60–65 °C/2 мм рт. ст.).

Неочищенный азидо-спирт **16** растворили в 200 мл 1,4-диоксана и раствор кипятили 36 ч с 75 г (0.28 моль) трифенилфосфина, затем охладили до комнатной температуры и разбавили 300 мл диэтилового эфира. Далее отфильтровали трифенилфосфиноксид, а органический фильтрат промыли водным раствором лимонной кислоты (2x100 мл, 96 г в 200 мл воды). Водный слой отделили, промыли DCM (2x150 мл) и добавили 1*N* водный раствор NaOH, чтобы pH стало равным 7. Затем экстрагировали диэтиловым эфиром (2x200 мл). Эфирный экстракт сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, остаток перегоняли в вакууме. Получили 22 г (59 %) бесцветного масла (1*R*,4*S*,6*S*)-1-метил-4-изопропенил-7-аза-бицикло[4.1.0]гептана **26** (т. кип. 55–60 °C/2 мм рт. ст.).

Voronkov M.V., Gontcharov A.V., Kanamarlapudi R.C., Richardson P.F., Wang Z.-M. OPRD. 2006. V. 9. P. 221–224.

1-Метил-2-*Nu*-4-изопропил-циклогексиламины,

2-Метил-2-*Nu*-5-изопропил-циклогексиламины

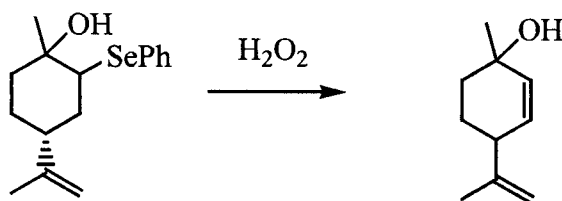


К раствору (70 ммоль) соответствующего изомера азиридина лимонена в 20 мл 2-пропанола добавили (210 ммоль) соответствующего нуклеофила, а затем каталитическое количество 0.27 г (5 ммоль) хлорида аммония. Реакционную смесь нагревали при 80 °C на магнитной мешалке в течение 1–2 дней. После охлаждения реакционную массу концентрировали в вакууме для удаления растворителя и избытка нуклеофила. Продукты выделили методом колоночной хроматографии или

перегонкой в вакууме. Получили (57 %) 2-дифенилфосфанил-4-изопропенил-1-метил-циклогексиламин (96 ч); (65 %) 4-изопропенил-1-метил-2-фенилсульфанил-циклогексиламин (48 ч); (68 %) 2-азидо-4-изопропенил-1-метил-циклогексиламин (96 ч); (72 %) 4-изопропенил-1-метил-2-пиперидин-4-ил-циклогексиламин (48 ч; т. кип. 135 °C/1 мм рт. ст.); (85 %) 4-изопропенил-1-метил-2-(4-метил-пиперазин-1-ил)-циклогексиламин (48 ч; т. кип. 133 °C/1 мм рт. ст.); (92 %) 4-изопропенил-1-метил-2-морфолин-4-ил-циклогексиламин (24 ч; т. кип. 130 °C/1 мм рт. ст.); (74 %) 4-изопропенил-1-метил-2-(4-метилпиперидин-1-ил)-циклогексиламин (48 ч; т. кип. 120 °C/1 мм рт. ст.); (66 %) 4-изопропенил-1-метил-2-пирролидин-4-ил-циклогексиламин (24 ч; т. кип. 170 °C/1 мм рт. ст.); (35 %) 6-изопропенил-3а-метил-2-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-бензоимидазол (72 ч); (94 %) 5-изопропенил-2-метил-2-фенилсульфанил-циклогексиламин (24 ч); (63 %) 2-азидо-5-изопропенил-2-метил-циклогексиламин (48 ч); (65 %) 5-изопропенил-2-метил-2-пиперидин-4-ил-циклогексиламин (24 ч); (71 %) 5-изопропенил-2-метил-2-(4-метил-пиперазин-1-ил)-циклогексиламин (24 ч).

Voronkov M.V., Kanamarlapudi R.C., Richardson P. Tetrahedron Lett. 2005. V. 46. P. 6907–6910.

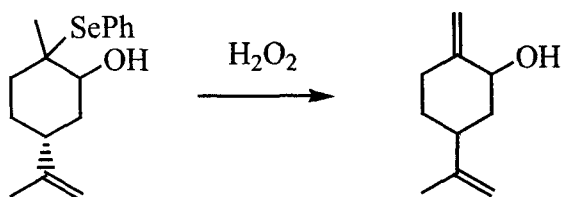
пара-Мента-2,8-диен-1-ол



К перемешиваемому раствору 382 мг (1*S*,2*S*,4*R*)-1-метил-2-(фенилселанил)-4-изопропенилциклогексанола в 4 мл ТГФ при 0 °C добавили 1 мл 30 % перекиси водорода. Перемешивали 20 мин при 0 °C и добавили 20 мл ТГФ и 1 мл пиридина. Затем реакционную массу кипятили 1 ч. Далее растворитель упарили, к остатку добавили 10 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промыли насыщенным раствором хлорида натрия и сушили сульфатом натрия. Растворитель удалили и остаток очистили методом хроматографии (5 г силикагеля; гексан/EtOAc 1 : 1). Получили 133 мг (70.8 %) пара-мента-2,8-диен-1-ола.

Kametani T. Kurobe H., Nemoto H. J. Chem. Soc. P. T. 1. 1981. P. 756–760.

пара-Мента-1,8-диен-транс-2-ол

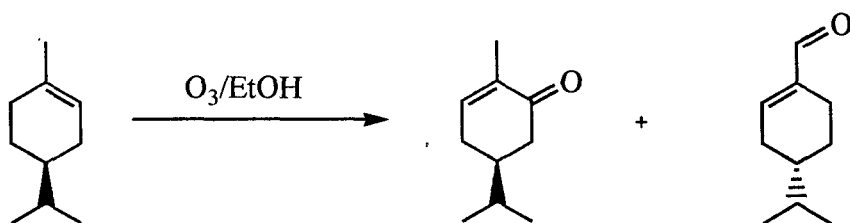


Аналогично *пара*-мента-2,8-диен-1-олу из (1*S*,2*S*,5*R*)-2-метил-2-(фенилселанил)-5-изопропенилциклогексанола получили (70.3 %) *пара*-мента-1,8-диен-транс-2-ол.

Kametani T. Kurobe H., Nemoto H. J. Chem. Soc. P. T. 1. 1981. P. 756–760.

1.2.4. ДИГИДРОЛИМОНЕН

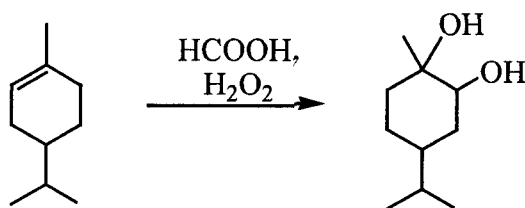
(+)-Карвотанацетон и (+)-фелландраль



К раствору 11.5 г (83.6 ммоль) (+)-дигидролимонена ($[\alpha]_D = 91.7$) в 15 мл 95 % EtOH, перемешиваемому при кипячении, прикапали в течение 5 ч 9.3 г (84 ммоль) SeO₂ в 50 мл 95 % EtOH. Смесь нагревали до кипения еще 15 ч, затем охладили и отфильтровали 5.5 г (83 %) SeO₂. Растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток перегнали с паром. Дистиллят дважды экстрагировали Et₂O. Объединенные органические вытяжки промыли водой, сушили безводным сульфатом натрия, концентрировали на ротационном испарителе и перегнали в вакууме. Получили 9.7 г отгона (т.кип 100–140 °C/13 мм рт. ст.) и 1 г остатка. Отгон содержит 7.2 г (75 %) (+)-карвотанацетона ($[\alpha]_D = 28.6$), 1 г (10 %) (+)-фелландраля ($[\alpha]_D = 117.4$) и 1.3 г (14 %) ненасыщенного углеводорода (данные ГХ).

Wiberg K.B., Nielsen S.D. J. Org. Chem. 1964. V. 29. P. 3353–3361.

транс-пара-Ментан-1,2-дио́лы



Смесь 200 мл 90 % муравьиной кислоты и 75.2 г (0.752 моль) 34 % перекиси водорода прикапали в течение 1 ч к 120 мл (0.717 моль) дигидролимонена. Смесь перемешивали и охлаждали на водяной бане так, чтобы температура во время смешивания реагентов была равна 35 °С. Перемешивание при 35 °С продолжали еще 2 ч. Затем добавили 5 г бисульфита натрия для разложения перекиси и значительную часть муравьиной кислоты упарили при 50 °С в вакууме. К бесцветному маслообразному остатку добавили 1 л 95 % этилового спирта и такое количество этанольного раствора КОН, чтобы $\text{pH} = 11\div 12$. Смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре и затем добавили концентрированной соляной кислоты так, чтобы $\text{pH} = 6$. Весь спирт удалили в вакууме при 50 °С. Остаток поместили в этиловый эфир, водную фазу выбросили за ненадобностью, а эфирный раствор сушили безводным сульфатом натрия. После удаления диэтилового эфира при пониженном давлении 100.6 г остатка перегнали. Получили 74.3 г бесцветного вязкообразного масла *транс-пара-ментан-1,2-диолов* (т. кип. 102–108 °С/1 мм рт. ст.), которое медленно кристаллизуется при комнатной температуре.

Смесь диолов растворили в 200 мл горячего бензола. Раствор охладили и добавили 400 мл петролейного эфира (30–60 °С). Получили 52.6 г бесцветных призм высокоплавящихся *транс-диолов* (т. пл. 84–87 °С). Несколькими перекристаллизациями из смеси бензола и петролейного эфира получили продукт со следующими характеристиками (т. пл. 86.6–88.6 °С; $[\alpha]_D^{25} = +48$ (10 % ацетоновый раствор).

Фильтрат от вышеописанных кристаллизаций упарили в вакууме до сухого остатка, который растворили в 100 мл петролейного эфира. Получили 9.6 г бесцветных игл низкоплавящихся *транс-диолов* (т. пл. 51–54 °С). Несколькими перекристаллизациями из петролейного эфира получили продукт со следующими характеристиками (т. пл. 54–55 °С; $[\alpha]_D^{25} = +25$ (10 % ацетоновый раствор).

Newhall W.F. J. Org. Chem. 1958. V. 23. P. 1274.

(4R)-Изопропил-1-метилциклогексеноксид

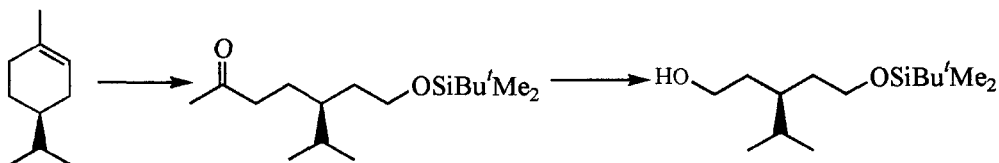


К смеси 55.2 г (0.40 моль) дигидролимонена ((4R)-изопропил-1-метилциклогексена) и раствора 73 г Na_2CO_3 в 500 мл дихлорэтана, перемешиваемой при температуре льда, прикапали 120 г (0.63 моль) 40 % надуксусной кислоты в течение 1.5 ч. Через 2.5 ч смесь промыли водой, водным раствором NaHCO_3 , концентрированным соляным раствором, сушили сульфатом магния, профильтровали, удалили растворитель и остаток перегнали в вакууме. Получили 54.9 г (89 %) (4R)-изопропил-1-метилциклогексеноксида (т. кип. 33–35 °C/0.07 мм. рт. ст.).

White J.D., Ruppert J.F., Avery M.A., Torii S., Nokami J. J. Am. Chem. Soc. 1981. V. 103. P. 1813.

(S)-5-(*трет*-Бутилдиметилсилокси)-3-изопропилпентилметилкетон,

(S)-5-(*трет*-бутилдиметилсилокси)-3-изопропилпентанол



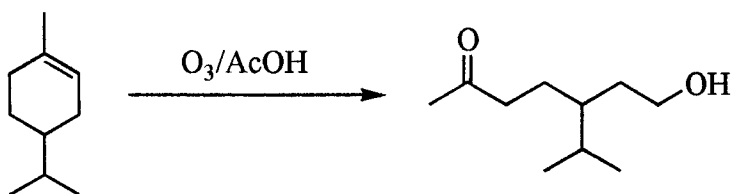
Озон барботировали через раствор 21.6 г (S)-(-)-дигидролимонена в 200 мл смеси $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 : 1) при -78 °C в течение 1 ч, после чего добавили 26.2 г NaBH_4 и смесь оставили на ночь. Затем добавили 1 моль соляной кислоты до получения pH 7.0, после чего упарили при пониженном давлении для удаления метанола. Остаток экстрагировали Et_2O и экстракт промыли водой и соевым раствором. После обычной обработки получили 27.7 г диола, раствор которого в 350 мл CH_2Cl_2 обработали 26 г $\text{TBDMS}-\text{Cl}$, 24 мл Et_3N и 2.8 г DMAP при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промыли (1 моль) соляной кислоты, 10 %-м водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором. После обычной обработки выделили 145.5 г остатка, который очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ EtOAc). Получили 36 г (80 %) моносилевого эфира, который растворили в 400 мл сухого

CH_2Cl_2 , а затем добавили к нему 240 г PDC, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Далее массу дважды профильтровали. Фильтрат промыли 1 моль соляной кислоты, 10 %-м водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором. После обычной обработки выделили 34 г остатка, который очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ EtOAc). Получили 30.9 г (85 %) масла (*S*)-5-(*трет*-бутилдиметилсилокси)-3-изопропилпентилметилкетона.

Раствор 30.9 г (*S*)-5-(*трет*-бутилдиметилсилокси)-3-изопропилпентилметилкетона в 400 мл хлороформа обработали 53 г *мета*-CPBA при 40 °C в течение ночи. Смесь профильтровали и фильтрат промыли 10 %-м водным раствором NaSO_3 , 10 %-м водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором. После обычной обработки выделили 31 г ацетата, который гидролизовали 400 мл 5 %-го раствора KOH в MeOH при комнатной температуре в течение ночи. После разбавления водой и удаления MeOH при пониженном давлении смесь экстрагировали Et_2O и эфирный раствор (1 моль) промыли соляной кислотой и соевым раствором. После обычной обработки выделили остаток, который очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ EtOAc). Получили 10 г (35 %) масла (*S*)-5-(*трет*-бутилдиметилсилокси)-3-изопропилпентанола.

Tori M., Uchida N., Sumida A., Furuta H., Asakawa Y. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1995. P. 1513–1518.

5-(2-Гидроксиэтил)-6-метилгептан-2-он

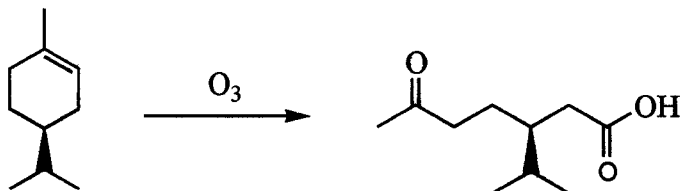


Раствор (0.1 моль) *пара*-мент-1-ена ($[\alpha]_D^{20} = 68$) в 300 мл AcOH озонировали при 5–10 °C. Затем к смеси добавили раствор 16 г AcONa в 50 мл воды и полученный раствор поместили в катодную ячейку для электрохимического восстановления. Наличие промежуточного пероксида контролировали с помощью йодного индикатора. Раствор после электрохимического восстановления концентрировали в вакууме (25–30 мм рт. ст.) до объема ~ 100 мл, затем добавили 200 мл воды и экстрагировали Et_2O (2x50 мл). Экстракт промыли 5 %-м водным раствором карбоната натрия и водой, сушили MgSO_4 , растворитель удалили при пониженном давлении и остаток перегнали в вакууме. Получили (70 %) 5-(2-гидрок-

сиэтил)-6-метилгептан-2-он (т. кип. 106–108 °C/1 мм рт. ст.).

Gora J., Smigielski K., Kula J. Synthesis. 1982. N 4. P. 310–312.

(R)-3-(1-Метилэтил)-6-оксептаноата метиловый эфир

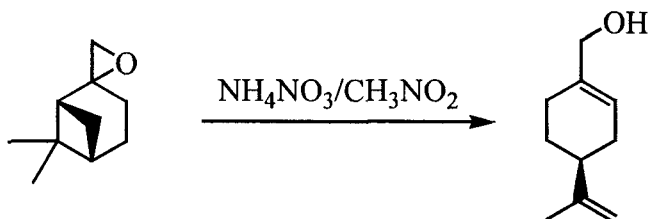


Озон барботировали через раствор 152 г (1.1 моль) дигидролимонена (90 %) в 760 мл ацетона при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 8 ч. После удаления избытка озона при помощи азота к полученному проозонированному раствору при $-70\div-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин добавили 125 мл (1 моль) реагента Джонса (реагент Джонса получают растворением 26.7 г CrO_3 в 23 мл концентрированной H_2SO_4 и последующим разбавлением смеси водой до объема 100 мл). Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока она не нагрелась до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, и затем для разложения избытка реагента добавили 10 мл MeOH . Далее реакционную массу сконцентрировали в вакууме, остаток разбавили водой и экстрагировали Et_2O . Экстракт промыли холодным 15 %-м водным раствором NaOH (5x100 мл), водный слой подкислили холодным 4N раствором HCl , насытили NaCl и экстрагировали Et_2O . Экстракт промыли солевым раствором, сушили MgSO_4 и концентрировали. Полученную кислоту обработали избытком CH_2N_2 в течение 5 мин, обработкой выделили эфир, который перегнали при пониженном давлении. Получили 154 г (77 %) метилового эфира (R)-3-(1-метилэтил)-6-оксептаноата (т. кип. 84–85 °C/0.65 мм рт. ст.; $[\alpha]_D = 2.33$ (с 1.29, CHCl_3)).

Kitahara T., Mori K. J. Org. Chem. 1984. V. 49. N 18. P. 3281–3285.

1.2.5. ПЕРИЛЛОВЫЙ СПИРТ

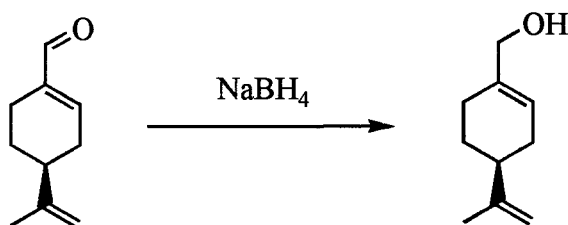
1.2.5.1. ПОЛУЧЕНИЕ ПЕРИЛЛОВОГО СПИРТА



К перемешиваемой суспензии 3 г (0.037 моль) нитрата аммония в 160 мл нитрометана прикапали в течение 1 ч при 80 °С раствор 45.6 г (0.3 моль) эпоксида (–)-β-пинена в 40 мл нитрометана. Реакционную массу перемешивали еще 4 ч при этой же температуре, затем при пониженном давлении отогнали нитрометан до получения красного маслообразного остатка, к которому добавили 300 мл 2 %-го водного раствора NaOH и 300 мл гексана. Органический слой отделили, водный экстрагировали гексаном (3×100 мл). Органические слои объединили, промыли 50 мл солевого раствора и сушили безводным сульфатом магния. Затем растворитель удалили, а красный масляный остаток перегнали в вакууме. Получили 31 г (68 %) желтого масла (–)-периллового спирта (т. кип. 152 °С/30 мм рт. ст.; $[\alpha]_D = -58.2$ (с 1.3, CH₃OH)).

Аналогично получили (65 %) желтого масла (+)-периллового спирта ($[\alpha]_D = +52$ (с 1.76, CH₃OH, 89 % ee)).

Wang Q., Fan S.Y., Wong H.N.C., Li Z., Fung B.M., Tweig R.J., Nguyen H.T. Tetrahedron. 1993. V. 49. N 3. P. 619–638.

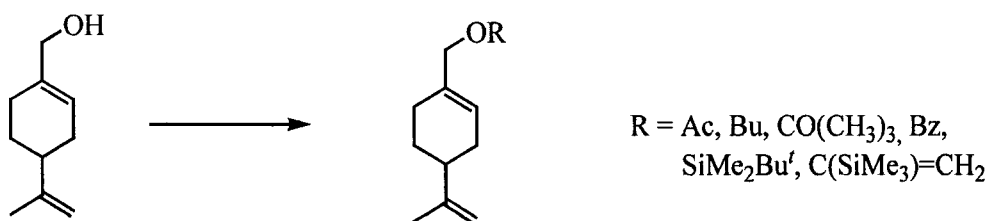


Раствор 5 г (–)-периллальдегида ($[\alpha]_D = -113$ (EtOH)) в 50 мл смеси EtOH/Et₂O 9 : 1 и раствор 1.4 г NaBH₄ оставили в течение 1 ч при комнатной температуре. После обычной обработки и перегонки при 100 °С/17 мм рт. ст. получили 4.405 г (87 %) (–)-периллового спирта ($[\alpha]_D = -82$).

Buchecker R.M., Urs E., Conrad H. Helv. Chim. Acta. 1982. V. 65. N 3. P. 896–912.

1.2.5.2. РЕАКЦИИ ПО СПИРТОВОЙ ГРУППЕ

(4*S*)-(–)-Периллуксусный эфир, (4*S*)-(–)-периллбутиловый эфир,
(*S*)-(–)-периллпивалат, (*S*)-(–)-периллбензоат,
трет-бутилдиметилсилиловый эфир *пара*-мента-1,8-диен-7-ола,
(*R*)-перилл(триметилсилил)виниловый эфир



Смесь 5 г (33 ммоль) (4*S*)-периллового спирта, 100 мл пиридина и 25 мл уксусного ангидрида перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, затем вылили на лед и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный экстракт промыли 0.5М раствором серной кислоты, сушили сульфатом магния и растворитель удалили в вакууме. Желтый маслообразный остаток очистили методом колоночной хроматографии (гексан/*Et*₂O 4 : 1). Получили 5.8 г (90 %) (4*S*)-(–)-периллуксусного эфира.

Carman R.M., Garner A. C. Aust. J. Chem. 1996. V. 49. N 7. P. 741–750.

К перемешиваемой глине 4.4 г (100 ммоль; 85 % дисперсия в масле) в 60 мл сухого ТГФ при 45–50 °С в атмосфере азота добавили раствор 16.4 г (13 мл; 120 ммоль) *n*-бутилбромида в 20 мл безводного ТГФ, а затем прикапали раствор 12.2 г (80 ммоль) (*S*)-(–)-периллового спирта в 20 мл безводного ТГФ. Реакционную массу кипятили 10 ч, затем охладили и гидролизовали, прикапывая воду в количестве, необходимом для растворения любого осадка. Водный слой отделили и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x250 мл). Объединенные органические вытяжки промыли 50 мл солевого раствора, сушили безводным сульфатом магния и упарили. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/*Et*OAc 50 : 1). Получили 15 г (90 %) бесцветного масла (*S*)-(–)-периллбутилового эфира ($[\alpha]_D^{22} = -57.9$ (с 1.33, CHCl₃)).

Wang Q., Fan S.Y., Wong H.N.C., Li Z., Fung B.M., Tweig R.J., Nguyen H.T. Tetrahedron. 1993. V. 49. N 3. P. 619–638.

К перемешиваемому раствору 38 г (0.25 моль) (*S*)-(-)-периллового спирта и 25 мл (0.3 моль) безводного пиридина в 250 мл безводного диэтилового эфира при 0 °С прикапали 45.2 г (0.38 моль) пивалоилхлорида. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали 4 ч. Затем вылили в 250 мл смеси льда и воды и перемешивали 1 ч. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3x250 мл). Объединенные органические слои промыли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 50 мл солевого раствора, сушили безводным сульфатом натрия и упарили. Остаток перегнали в вакууме. Получили 54 г (92 %) бесцветного масла (*S*)-(-)-периллпивалата (т. кип. 108 °С/3.5 мм рт.ст.; $[\alpha]_D = -55.3$ (с 10, CHCl_3)).

Аналогично из 38 г (0.25 моль) (*R*)-(+)-периллового спирта получили 52.7 г (90 %) (*R*)-(+)-периллпивалата (силикагель, гексан/ EtOAc 20 : 1; $[\alpha]_D = +54$ (с 7.24, CHCl_3)).

Wang Q., Fan S.Y., Wong H.N.C., Li Z., Fung B.M., Tweig R.J., Nguyen H.T. Tetrahedron. 1993. V. 49. N 3. P. 619–638.

К раствору 7.73 г (55 ммоль) бензоилхлорида в 50 мл диэтилового спирта добавили 50 ммоль (*S*)-(-)-периллового спирта и 55 ммоль триэтиламина при 0 °С в токе азота. После перемешивания при 0 °С в течение 2 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи реакционную массу вылили в 70 мл этилацетата и промыли 2N HCl (2x10 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой сушили сульфатом магния и концентрировали. Остаток перегнали при пониженном давлении. Получили (100 %) (*S*)-(-)-периллбензоат.

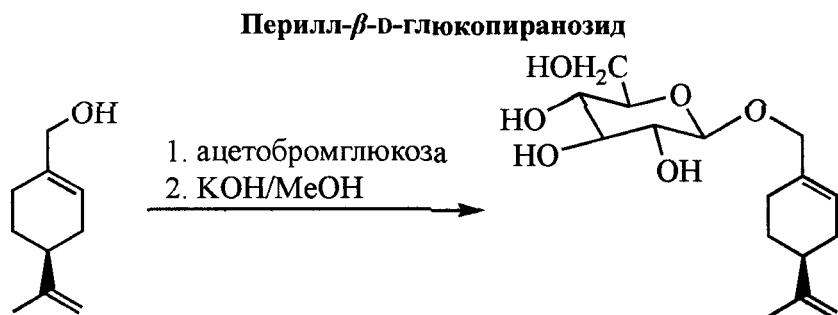
Yasui K., Fugami K., Tanaka S., Tamaru Y. J. Org. Chem. 1995. V. 60. N 5. P. 1365–1380.

Смесь 4 г (26 ммоль) (4*S*)-периллового спирта, 4 г (26 ммоль) *трет*-бутилдиметилхлорсилана и 4 г (59 ммоль) имидазола перемешивали 12 ч при 25 °С в 10 мл диметилформамида. Смесь вылили в 100 мл воды, экстрагировали гексаном, сушили сульфатом магния и растворитель удалили. Прозрачный маслообразный остаток очистили методом колоночной хроматографии (гексан/ Et_2O 19 : 1). Получили *трет*-бутилдиметилсилиловый эфир *пара*-мента-1,8-диен-7-ола.

Carman R.M., Garner A. C. Aust. J. Chem. 1996. V. 49. N 7. P. 741–750.

Смесь 10 ммоль (*R*)-периллового спирта, 0.637 г (2 ммоль) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ и 1.5 г (10 ммоль) (1-этоксизетинил)триметилсилана перемешивали при комнатной температуре 8–12 ч. Реакционную массу вылили в 5 %-й раствор гидроксида калия и экстрагировали гексаном. Экстракт сушили сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан или Et_2O /гексан 1 : 50). Получили (37 %) (*R*)-перилл(триметилсилил)виниловый эфир.

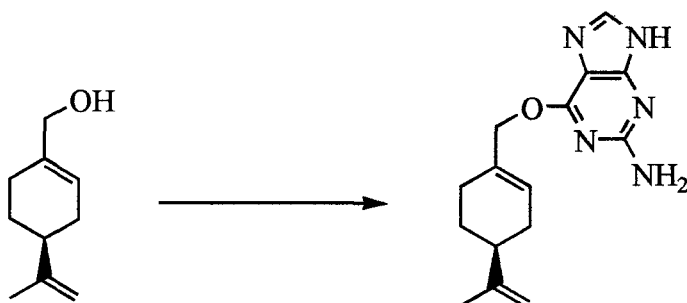
Maruoka K., Banno H., Yamamoto H. Tetrahedron: Asymmetry. 1991. V. 2. N 7. P. 647–662.



К раствору 17 г ацетобромглюкозы и 6.5 г (–)-периллового спирта ($[\alpha]_D^{20} = -102.1$ (масло)) добавили 11 г цианида ртути и смесь перемешивали 2 ч при 50 °С. Реакционную массу обработали как обычно и остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель) и последующей кристаллизацией. Получили 7.2 г бесцветных игл (–)-перилл-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозид, которые растворили в 50 мл метилового спирта и раствор обработали 50 мл 10 %-го раствора KOH в метиловом спирте. Реакционную массу перемешивали 5 ч при комнатной температуре, затем обработали как обычно и остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель) и последующей кристаллизацией. Получили 3.5 г бесцветных игл (–)-перилл- β -D-глюкопиранозид (периллозида А).

Fujita T., Ohira K., Miyatake K., Nakano Y., Nakayama M. Chem. Pharm. Bull. 1995. V. 43. N 6. P. 920–926.

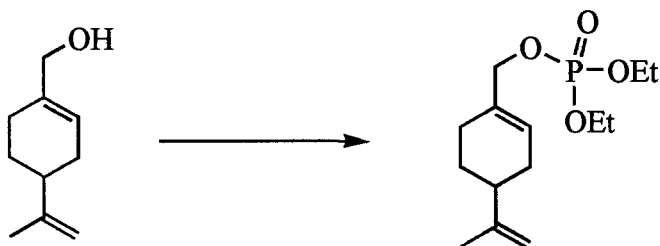
***O*⁶-[(*S*)-(4-Изопропенилциклогекс-1-енил)метил]гуанин**



Смесь 3.66 г (24 ммоль) (*S*)-периллового спирта, 0.21 г (8.8 ммоль) гидрида натрия в 6 мл DMSO перемешивали 1 ч и затем добавили 1.00 г (4.4 ммоль) 2-аминотриметилпурин-6-илхлорида аммония. Реакционную смесь перемешивали в токе азота при комнатной температуре до полного отсутствия исходного соединения (данные ТСХ). Затем нейтрализовали стеклянной уксусной кислотой и растворитель отогнали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из метилового спирта. Получили (64 %) *O*⁶-[(*S*)-(4-изопропенилциклогекс-1-енил)метил]гуанин (т. пл. 190–192 °С).

Griffin R.J., Arris Ch.E., et al. J. Med. Chem. 2000. V. 43. N 22. P. 4071–4083.

Периллдиэтилфосфат

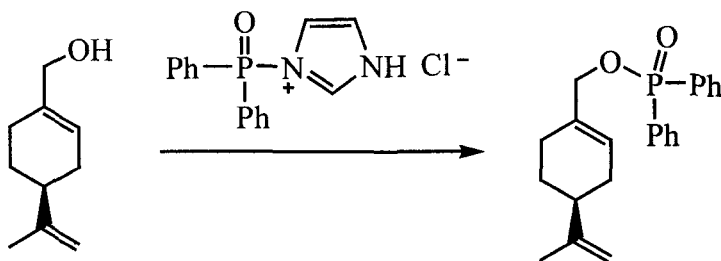


К раствору 40 ммоль периллового спирта и 7.9 мл (0.2 моль) пиридина в 40 мл дихлорметана добавили 7.3 г (42 ммоль) диэтилхлорфосфата при 0 °С в токе азота. Полученную белую глину перемешивали при 0 °С 1 ч и затем при комнатной температуре 30 мин. Смесь разбавили 100 мл диэтилового эфира, промыли 2*N* HCl (3x20 мл), соевым раствором (20 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2x20 мл) и сушили сульфатом магния. Растворители удалили в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/EtOAc 4 : 1).

Получили (90–100 %) периллдиэтилфосфат.

Yasui K., Fugami K., Tanaka S., Tamaru Y. J. Org. Chem. 1995. V. 60. N 5. P. 1365–1380.

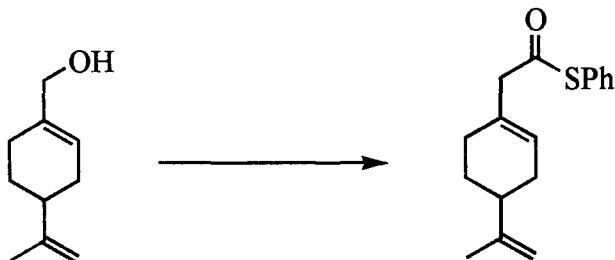
(S)-(4-(Проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)метилдифенилфосфинат



Суспензию хлорида 3-(дифенилфосфиноил)имидазолина получили, прикапывая (0.95–1.00 экв) $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ к избытку (1.5–2.0 экв) имидазола, который растворили в минимальном объеме $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (1 : 1). К этой смеси при энергичном перемешивании прикапали (1 экв) (–)-перилловый спирт и перемешивали 4 ч. Добавили 2 объема диэтилового спирта до полного осаждения хлорида имидазолина, который удалили фильтрованием. Фильтрат промыли последовательно дважды каждым из растворов (5 %-м раствором H_2SO_4 , 2.5 % раствором NaOH , водой, насыщенным раствором CuSO_4), и один раз соевым раствором. Затем сушили сульфатом натрия. Растворитель упарили на ротационном испарителе. Остаток очистили методом хроматографии (силикагель, EtOAc /гексан 1 : 8). Получили (82 %) бесцветное масло (S)-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)метилдифенилфосфината.

McCallum J. S., Liebeskind L.S. Synthesis. 1993. V. 8. P. 819–823.

Фенил-2-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)этанттиоат

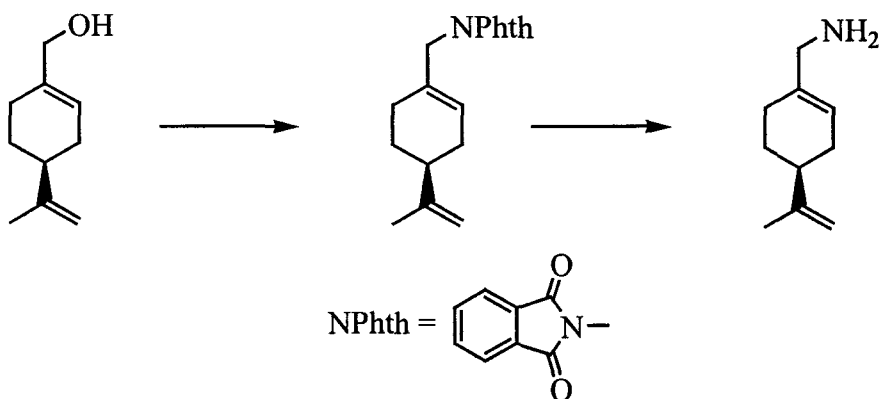


В 45 мл автоклав с перемешиванием поместили 0.06 ммоль $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.24 ммоль PPh_3 , 0.1 ммоль *para*-TsOH, 2 ммоль перилло-

вого спирта, 2 ммоль тиофенола и 10 мл сухого дихлорметана. Авто-
клав трижды продули CO, чтобы вытеснить весь воздух, и установили
давление 400 psi. Смесь перемешивали при 100–120 °C (температура
масляной бани) в течение 5 дней. После охлаждения удалили избы-
ток CO, реакцию массу профильтровали, растворитель отогна-
ли на ротационном испарителе. Остаток очистили методом препа-
ративной ТСХ (силикагель, гексан/EtOAc 10 : 1). Получили (64 %)
фенил-2-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)этантоат.

Xiao W.-J., Alper H. J. Org. Chem. 1998. V. 63. N 22. P. 7939–7944.

***N*-Периллфталимид, перилламин**



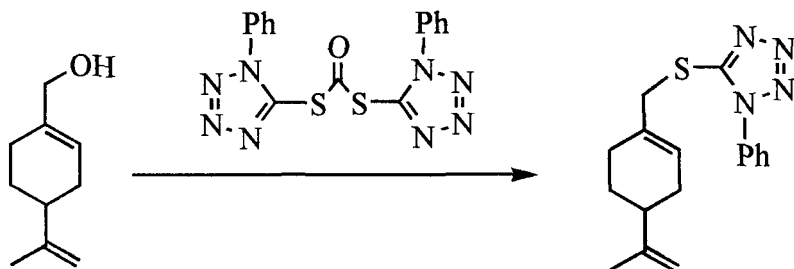
К раствору 0.45 ммоль *S*-периллового спирта, 86 мг (0.58 ммоль) фталимида и 153 мг (0.58 ммоль) PPh_3 в 5 мл безводного ТГФ при комнатной температуре в темноте прикапали (0.585 ммоль) DIAD. Реакционную массу перемешивали 4 ч, затем добавили 20 мл воды и водный слой экстрагировали гексаном (3x15 мл). Объединенные органические вытяжки промыли солевым раствором, сушили сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат упарили в вакууме. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, 1 %-й EtOAc/гексан). Получили (98 %) *N*-периллфталимид.

В 5 мл 0.3М раствора гидразингидрата в метаноле растворили 130 мг (0.46 ммоль) *N*-периллфталимида. Реакционную массу перемешивали 0.5 ч при комнатной температуре, затем добавили 2 мл 5 %-й HCl, и смесь перемешивали дополнительно 12 ч. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат разбавили равным объемом воды, подкислили ($pH < 2$) и промыли диэтиловым эфиром. Органический слой отбросили, к водному слою добавили твердый KOH ($pH > 10$), затем экстрагировали

диэтиловым эфиром (2x15 мл). Объединенные органические слои промыли соевым раствором, сушили сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Аналитический образец очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, 3 %-й MeOH/CH₂Cl₂). Получили 62 мг (88 %) перилламина.

Sen S.E., Roach S.L. Synthesis. 1995. N 7. P. 756–758.

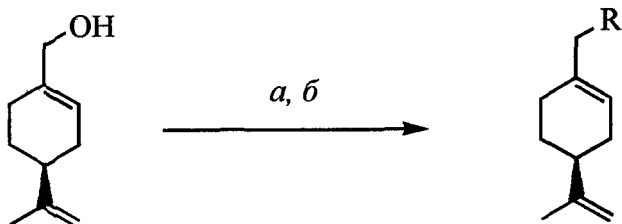
1-Фенил-5-((4-(проп-1-ен-ил)циклогек-1-енил)метилтил)-1H-тетразол



К раствору (1 ммоль) периллового спирта и 0.42 г (1.1 ммоль) *S,S*-бис-(1-фенил-1H-тетразол-5-ил)дитиокарбоната в 10 мл ацетонитрила добавили при комнатной температуре в течение 24 ч раствор 0.101 г (1 ммоль) триэтиламина в 0.5 мл ацетонитрила. Реакционную массу упарили и к остатку добавили этилацетат. Эфирный слой промыли 4 %-м раствором NaHCO₃, водой, 1N раствором HCl, соевым раствором, сушили сульфатом натрия. Органический слой упарили, и остаток очистили методом препаративной ТСХ (бензол/ацетон 300 : 1). Получили (98 %) 1-фенил-5-((4-(проп-1-ен-ил)циклогек-1-енил)метилтил)-1H-тетразол.

Takeda K., Tsuboyama K., Torii K., Murata M., Ogura H. Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. N 33. P. 4105–4108.

Периллгалогениды



R = Cl (a), Br (b)

а. В 25 мл круглодонной колбе растворили в 10 мл CH_2Cl_2 0.588 г (4.4 ммоль) *para*-хлорсукцинимид (NCS), Смесь охладили при 0 °С и прикапали 0.352 мл (4.8 ммоль) Me_2S . Затем смесь охладили до –20 °С и медленно добавили 0.62 мл (3.9 ммоль) (*S*)-(–)-периллового спирта. Раствор нагрели до 0 °С, перемешивали 1 ч, разбавили 10 мл холодного солевого раствора и сушили сульфатом магния. Продукт очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, 10 % EtOAc/гексан). Получили 0.654 г (96 %) легкого желтого масла (*S*)-периллхлорида.

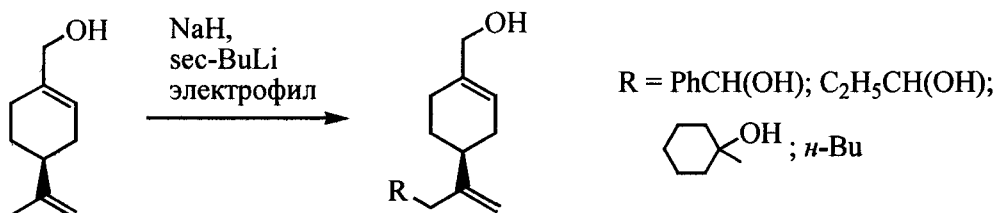
Eumner J.T., Gibbs B.S., Zahn T.J., Sebolt-Leopold J.S., Gibbs R.A. Bioorg. Med. Chem. 1999. V. 2. P. 241–250.

б. Раствор 2 г (–)-периллового спирта в 100 мл сухого Et_2O прикапали при перемешивании и температуре –20 °С к 1.43 г PBr_3 . Затем реакционную массу оставили нагреваться до комнатной температуры и далее перемешивали еще 5 ч. Раствор вылили на лед, промыли водой и раствором NaHCO_3 . После сушки и упаривания получили 2.55 г (–)-периллбромид, который использовали без дальнейшей очистки.

Buchecker R.M., Urs E., Conrad H. Helv. Chim. Acta. 1982. V. 65. N 3. P. 896–912.

1.2.5.3. РЕАКЦИИ ПО ИЗОПРЕНИЛЬНОЙ ГРУППЕ

(*S*)-9-Замещенные 7-гидрокси-*para*-мента-1,8(10)-диены



Общая методика. К суспензии 0.32 г (7.9 ммоль) NaH в 5 мл сухого гексана при 5 °С прикапали 0.8 г (5.3 ммоль) (–)-периллового спирта. Смесь перемешивали 1 ч при 50 °С до получения желтой суспензии, затем охладили до –60 °С. Далее прикапали 1.28 г (11.6 ммоль) TMEDA и 10.5 мл (11.6 ммоль) *sec*-BuLi. Смесь перемешивали 10–20 мин при –60 °С, затем нагрели до комнатной температуры в течение 1 ч до получения красно-оранжевой суспензии. Смесь снова охладили до –60 °С и прикапали (13.2 ммоль) электрофила. Реакционную массу нагревали до 0 °С в течение 1 ч. Остаток, полученный после обычной водной обра-

ботки, очистили методом колоночной хроматографии (10 г силикагеля). Получили следующие соединения.

(S)-7-Гидрокси-9-[(ξ)-(α-гидроксибензил)]-пара-мента-1,8(10)-диен. Для реакции использовали 0.8 г (0.53 ммоль) (–)-периллового спирта и 1.39 г (13.2 ммоль) бензальдегида, в качестве элюента 14 %-й ацетон в бензоле по объему. Получили 0.87 г (45 %) бесцветного масла (S)-7-гидрокси-9-[(ξ)-(α-гидроксибензил)]-пара-мента-1,8(10)-диена.

(S)-7-Гидрокси-9-[(ξ)-1-гидроксипропан-1-ил]-пара-мента-1,8(10)-диен. Для реакции использовали 1 г (6.6 ммоль) (–)-периллового спирта и 0.95 г (14.5 ммоль) пропаналя, в качестве элюента 11 %-й ацетон в гексане по объему. Получили 0.34 г (25 %) бесцветного масла (S)-7-гидрокси-9-[(ξ)-1-гидроксипропан-1-ил]-пара-мента-1,8(10)-диена.

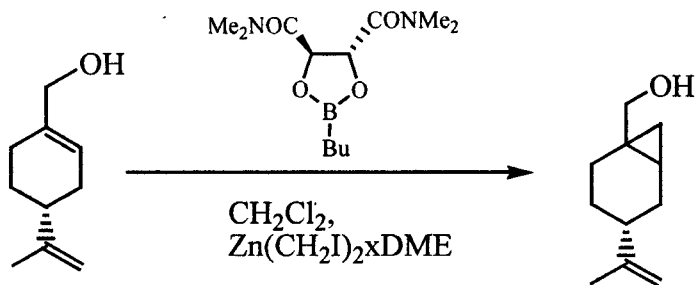
(S)-7-Гидрокси-9-(1-гидроксициклогексан-1-ил)-пара-мента-1,8(10)-диен. Для реакции использовали 0.7 г (4.6 ммоль) (–)-периллового спирта и 1.13 г (11.5 ммоль) циклогексанона, в качестве элюента 20 %-й AcOEt в гексане по объему. Получили 0.83 г (72 %) бесцветного масла (S)-7-гидрокси-9-(1-гидроксициклогексан-1-ил)-пара-мента-1,8(10)-диена (т. пл. 85–86 °C).

(S)-9-Бутил-7-гидрокси-пара-мента-1,8(10)-диен. Для реакции использовали 0.8 г (5.3 ммоль) (–)-периллового спирта и 1.8 г (13.2 ммоль) бутилбромид, в качестве элюента 20 %-й AcOEt в гексане по объему. Получили 0.606 г (40 %) бесцветного масла (S)-9-бутил-7-гидрокси-пара-мента-1,8(10)-диена ($[\alpha]_D^{21} = -80$ (с 1.5, EtOH)).

Suemune H., Iwasaki G., Ueno K., Sakai K. Chem. Pharm. Bull. 1984. V. 32. N 11. P. 4632–4636.

1.2.5.4. ПРОЧИЕ РЕАКЦИИ

(4-(Проп-1-ен-2-ил)-бицикло[4.1.0]гептан-1-ил)метанол



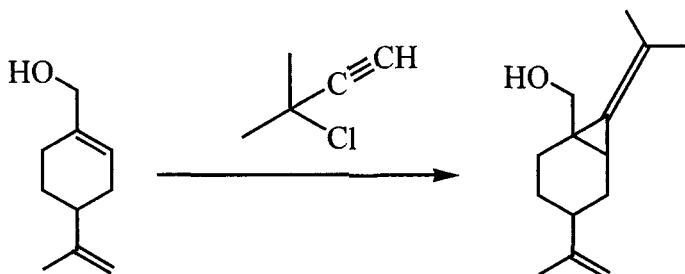
К раствору (1 ммоль) (R)-периллового спирта и (1.2 ммоль) диок-

саборолана в 10 мл дихлорметана при -10°C прикапали 0.49М раствор $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2 \cdot \text{DME}$ в дихлорметане. Полученный прозрачный раствор перемешивали 2 ч при той же температуре. Затем медленно добавили насыщенный раствор NH_4Cl и следом 10 %-й водный раствор HCl . Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промыли насыщенным раствором Na_2SO_3 , 2М водным раствором NaOH , содержащим 30 %-й водный раствор H_2O_2 , насыщенными водными растворами NH_4Cl и NaCl , сушили сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель). Получили ($< 75\%$) ((4*R*)-4-(проп-1-ен-2-ил)бицикло[4.1.0]гептан-1-ил)метанол.

Аналогично из (*S*)-периллового спирта получили ((*S*)-4-(проп-1-ен-2-ил)бицикло[4.1.0]гептан-1-ил)метанол.

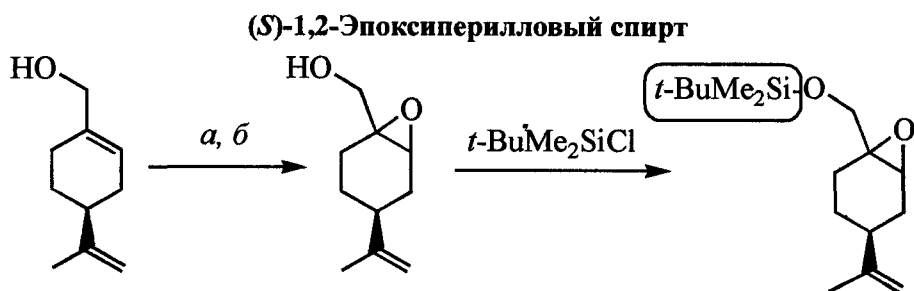
Charette A.B., Juteau H., Lebel H., Deschenes D. Tetrahedron Lett. 1996. V. 37. N 44. P. 7925–7928.

**(4-Изопропенил-7-(2-метил-пропенилиден)-
-бицикло[4.1.0]гепт-1-ил)метанол**



К смеси 25 мл бензола, 25 мл 50 % KOH и 0.32 г дибензо-18-краун-6 добавили (20 ммоль) 3-хлор-3-метил-1-бутен в присутствии (40 ммоль) периллового спирта. Реакционную массу энергично перемешивали в течение 5 дней при комнатной температуре в токе азота. Смесь разбавили 50 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3х30 мл). Объединенные экстракты сушили сульфатом натрия и упарили. Продукт очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, диэтиловый эфир/гексан 1 : 10). Получили (34 %) (4-изопропенил-7-(2-метил-пропенилиден) бицикло[4.1.0]гепт-1-ил)-метанол.

Sheu J.-H., Yen Ch.-F., Chan Ya.-L., Chung J.-F. J. Org. Chem. 1990. V. 55. N 18. P. 5232–5233.



a. *трет*-BuOOH, VO(AcAc)₂

б. *трет*-BuOOH, Ti(O-*изо*-Pr)₄

(–)-диэтилтарtrat, молекулярные сита

a. К перемешиваемому раствору 20 г (0.12 моль) (S)-(–)-периллового спирта и 0.60 г (2 моль %) VO(acac)₂ в 320 мл дихлорметана при 0 °C медленно добавили 33 мл (0.18 моль) ~5.5M раствора безводной *трет*-BuOOH в декане. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 30 мин, затем добавили 4.4 мл (60 ммоль) диметилсульфида и перемешивали еще 45 мин. Раствор разбавили насыщенным раствором NaHCO₃ и перемешивали 1 ч. Слои разделили и раствор экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты сушили сульфатом магния, и растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, 20–30 % EtOAc/гексан). Получили 20.1 г (99 %) прозрачного легкого желтого масла (S)-1,2-эпоксипериллового спирта.

Marshall J.A., Sehon C.A. J. Org. Chem. 1997. V. 62. N 13. P. 4313–4320.

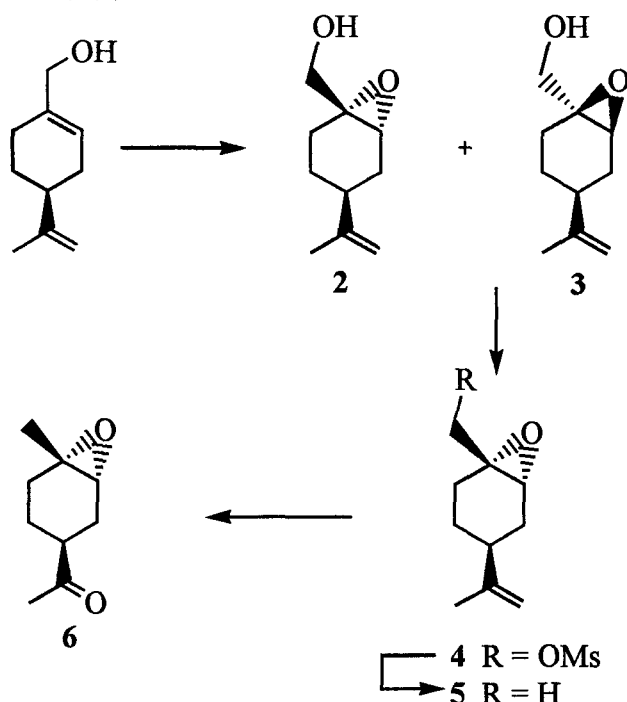
б. В токе азота 7.5 г размолотых активированных 4Å молекулярных сит перемешали с 600 мл дихлорметана, и перемешиваемую смесь охладили до –20 °C. Затем добавили 5.6 г (19.7 ммоль) Ti(O-*изо*-Pr)₄, 4.87 г (23.6 ммоль) (–)-диэтилтарtrата и 30 г (197 ммоль) (S)-(–)-периллового спирта, и перемешиваемую смесь охладили до –20 °C перед добавлением 79 мл (300 ммоль) 3.8M раствора *трет*-BuOOH в толуоле. Реакционную массу перемешивали в течение ночи при –20 °C, добавили 72 мл воды и оставили нагреваться до комнатной температуры. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенные вытяжки промыли соевым раствором, сушили сульфатом магния, растворитель упарили. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (Et₂O/пентан 50 : 50). Получили 28.1 г (85 %) масла (S)-(–)-1,2-эпоксипериллового спирта.

Tanner D.A., Pher G., Tedenborg L., Somfai P. Tetrahedron. 1994. V. 50. N 30. P. 9135–9144.

В токе азота при перемешивании в 400 мл дихлорметана растворили 36.5 г (242 ммоль) *трет*-бутилдиметилсилилхлорида, 24.5 г (242 ммоль) триэтиламина и 2.69 г (22 ммоль) 4-диметиламинопиридина, и раствор охладили до 0 °С. В полученную смесь добавили раствор 37 г (220 ммоль) (*S*)-(-)-1,2-эпоксипериллового спирта в 5 мл дихлорметана и затем перемешивали 2 ч. В реакционную массу добавили 200 мл воды, органический слой отделили, водный слой экстрагировали дихлорметаном (2x10 мл). Органические вытяжки промыли солевым раствором, сушили сульфатом магния и упарили досуха. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (10 % Et₂O в пентане). Получили 58.9 г (95 %) масла силилового эфира (*S*)-(-)-1,2-эпоксипериллового спирта.

Tanner D.A., Pher G., Tedenborg L., Somfai P. Tetrahedron. 1994. V. 50. N 30. P. 9135–9144.

(1*S*,2*R*,4*S*)-(-)-4-Ацетил-1,2-эпокси-1-метилциклогексан



К перемешиваемому раствору 0.73 мл (2.47 ммоль) в 30 мл дихлорметана при -20 °С добавили шприцем в токе аргона 0.60 г (2.91 ммоль)

диэтил-*d*-тартрата в 0.50 мл дихлорметана; через 10 мин добавили 0.34 г (2.24 ммоль) (*S*)-(-)-периллового спирта в 0.30 мл дихлорметана и через 20 мин, все еще при -20°C , добавили 0.56 мл (4.48 ммоль) *трет*-бутилгидропероксида в 0.70 мл дихлорметана. Полученный гомогенный раствор перемешивали при -20°C в течение 2 ч, затем добавили 0.65 мл (8.85 ммоль) диметилсульфида и перемешивали 40 мин при той же температуре. Холодную реакционную массу медленно вылили в 35 мл энергично размешиваемого насыщенного $\sim 5\%$ -го водного раствора фторида калия при комнатной температуре, и перемешивание продолжили в течение 12 ч. Далее водную фазу насытили хлоридом натрия, и осадок неорганических фторидов отфильтровали. Фазы разделили, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили сульфатом натрия, и после фильтрации растворитель упарили. Остаток очистили методом хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 8 : 2). Получили 0.35 г (93 %) смеси (1*R*,2*R*,4*S*)-(-)-1,2-эпокси-1-гидроксиметил-4-изопропенилциклогексана (**2**) и его изомера (**3**) (94 : 6; $[\alpha]_D = -55.5$ (*c* 0.4, CHCl_3)).

К раствору 0.29 г (1.73 ммоль) соединений (**2**) и (**3**) в 2 мл сухого пиридина прикапали при 0°C 0.20 мл (2.58 ммоль) мезилхлорида. Перемешиваемую реакционную массу нагрели до комнатной температуры (~ 45 мин) и затем вылили в смесь воды и льда. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой и сушили в вакуумном эксикаторе. Получили 0.42 г (99 %) бесцветных кристаллов (1*R*,2*R*,4*S*)-(-)-1,2-эпокси-4-изопропенил-1-(метилсульфонилоксиметил)циклогексана (**4**) (т. пл. $77-78^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = -48.7$ (*c* 2.3, CHCl_3)).

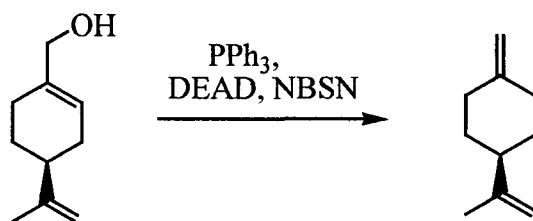
К суспензии 0.14 г (3.69 ммоль) LiAlH_4 в 50 мл безводного диэтилового эфира при 0°C прикапали раствор 0.44 г (1.79 ммоль) соединения (**4**) в 10 мл безводного диэтилового эфира. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин и затем прикапали воду при 0°C . Белый осадок перемешивали 15 мин при комнатной температуре, затем отфильтровали через смесь силикагеля и Celite (1 : 1) и промыли диэтиловым эфиром. Фильтрат промыли солевым раствором (2×15 мл) и сушили сульфатом магния. Остаток, полученный после фильтрации и упаривания растворителя, очистили методом хроматографии (силикагель, гексан/ EtOAc 9 : 1). Получили 0.19 г (70 %) бесцветного масла (1*S*,2*R*,4*S*)-(-)-1,2-эпокси-4-изопропенил-1-метилциклогексана (**5**) ($[\alpha]_D = -30.4$ (*c* 0.56, MeOH)).

К перемешиваемой суспензии 0.11 г (0.70 ммоль) перманганата калия и 0.01 г (0.03 ммоль) дибензо-18-краун-6 в 10 мл безводного дихлорметана при комнатной температуре добавили 0.05 г (0.33 ммоль) соеди-

нения (5). Перемешивание продолжали 8 ч, затем добавили насыщенный водный раствор метабисульфита натрия до полного исчезновения коричневого цвета. Смесь профильтровали, органическую фазу отделили, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3x8 мл). Объединенные органические вытяжки промыли солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очистили методом хроматографии (силикагель, гексан/EtOAc 8 : 2). Получили 0.037 г (73 %) бесцветного масла (1*S*,2*R*,4*S*)-(-)-4-ацетил-1,2-эпокси-1-метилциклогексана (6) ($[\alpha]_D = -51.3$ (*c* 2.1, CHCl₃)).

Baptistella L.H.P., Aleixo A.M. Liebigs Ann. Chem. 1994. P. 785–789.

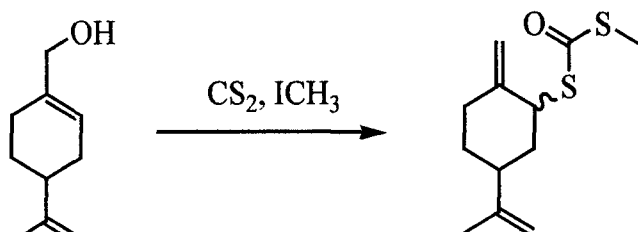
1-Метилен-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогексан



К раствору 0.34 г (1.3 ммоль; 1.3 экв) трифенилфосфина в 3.5 мл ТГФ при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавили 0.19 мл (1.2 ммоль; 1.2 экв) DEAD (диэтилазодикарбоксилат). Через 5 мин к холодной реакционной смеси добавили (1 ммоль, 1 экв) периллового спирта, а через 10 мин после этого 0.26 г (1.2 ммоль; 1.2 экв) NBSN (*орто*-нитробензолсульфонилгидразин; *Myers A.G., Kukkola P.J. J. Am. Chem. Soc. 1996. V. 188*). Реакционную массу выдержали 1 ч при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до полного исчезновения исходного спирта (данные ТХ), затем нагрели до $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ и оставили на 30 мин. Затем реакционный раствор разделили между 30 мл диэтилового эфира и 30 мл воды. Органический слой отделили и промыли второй 30 мл порцией воды, затем сушили сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом хроматографии (силикагель). Получили (76 %) 1-метилен-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогексан.

Myers A.G., Zheng B. Tetrahedron Lett. 1996. V. 37. N 28. P. 4841–4844.

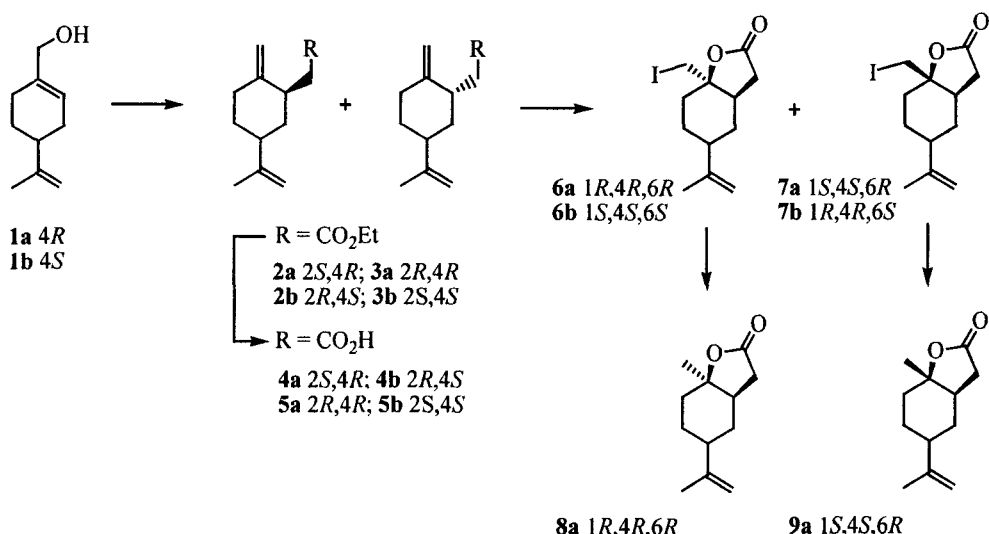
***S*-Метил-*S*-карвеилдитиокарбонат**



В течение 30 мин при 10–15 °С перемешивали 1.7 г (11 ммоль) этиленового спирта с суспензией 1.65 г порошкообразного KOH в 30 мл сухого Me₂SO. Затем прикапали 1.98 г (или 1.56 мл) сухого CS₂ таким образом, чтобы температура не превышала 10 °С. Реакционную массу перемешивали 30 мин и к оранжевому раствору добавили 3.3 г (1.45 мл) ICH₃. Смесь перемешивали при 5 °С в течение 1 ч. Раствор вылили в небольшой объем ледяной воды, чтобы избежать образования эмульсии. Органическую фазу экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный слой промыли насыщенным раствором хлорида натрия до достижения pH 7 и затем сушили. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток (2.3 г; выход 85 %) очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан, содержащий 100 мг (Me₂S)₂C=S; гексан/CH₂Cl₂ 90 : 10). Получили 1.2 г (65 %) *S*-метил-*S*-карвеилдитиокарбоната.

Chatzopoulos-Ouar F., Descotes G. J. Org. Chem. 1985. V. 50. N 1. P. 118–120.

7а-Метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-гексагидробензофуран-2(3H)-оны



Смесь 1.155 г (7.6 ммоль) (4R)-(+)-периллового спирта (**1a**), 10 мл (55 ммоль) триэтилортоацетата и 1 капли пропионовой кислоты (катализатор) нагревали при 138 °С в течение 9 ч (этиловый спирт постоянно удаляли из реакционной смеси). Затем триэтилортоацетат отогнали, и остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/EtOH 18 : 0.5). Получили 1.44 г (85 %) неразделимой смеси изомеров **2a** (88 %) и **3a** (12 %) ($[\alpha]_D^{20} = +23.35$ (с 1.2, ацетон)).

Аналогично из 1.287 г (8.4 ммоль) (4S)-(–)-периллового спирта получили 1.506 г (81 %) неразделимой смеси изомеров **2b** (87 %) и **3b** (13 %) ($[\alpha]_D^{20} = -20.76$ (с 1.7, ацетон)).

В 20 мл раствора KOH/EtOH (0.3 г KOH) растворили 1.4 г (6.3 ммоль) смеси изомеров **2a** и **3a** и кипятили 2 ч. Затем реакционную массу концентрировали в вакууме для удаления этилового спирта. Остаток разбавили водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Водный раствор нейтрализовали добавлением 0.1M HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты промыли соевым раствором, сушили сульфатом магния и упарили в вакууме. Получили 1.1 г (90 %) смеси кислот **4a** и **5a** ($[\alpha]_D^{25} = +18.2$ (с 1.2, ацетон)).

Аналогично из 1.5 г смеси изомеров **2b** и **3b** получили 1.19 г (91 %) смеси кислот **4b** и **5b** ($[\alpha]_D^{25} = -19.4$ (с 1.0, ацетон)).

К раствору 1.23 г (5.8 ммоль) кислот **4a** и **5a** в 20 мл диэтилового эфира добавили 18 мл 0.5M раствора NaHCO₃. Смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин и затем кипятили. К кипящей смеси постепенно добавили раствор 5.8 г KI и 2.95 г I₂ в 23 мл воды. Смесь

перемешивали при кипячении 8 ч. После охлаждения разбавили 50 мл диэтилового эфира и промыли раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Затем эфирный слой отделили, промыли насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Выделили (87 %) смесь иодолактонов **6a** и **7a**, которую очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ EtOH 9 : 1) и перекристаллизовали из смеси *n*-гексана/ EtOAc 4.5 : 1. Получили 1.252 г чистого продукта **6a** (т. пл. 79–80 °C; $[\alpha]_D^{22} = -47.5$ (с 1.26, ацетон)) и 0.094 г чистого продукта **7a** (т. пл. 79–82 °C; $[\alpha]_D^{22} = +9.23$ (с 0.9, ацетон)).

Аналогично из 0.97 г кислот **4b** и **5b** получили 1.12 г (70 %) смеси кислот иодолактонов **6b** и **7b**, из которой выделили 0.5 г чистого продукта **6b** (т. пл. 76–78 °C; $[\alpha]_D^{23} = +44.4$ (с 1, ацетон)) и 0.072 г чистого продукта **7b** (т. пл. 78–80 °C; $[\alpha]_D^{25} = -24.2$ (с 0.94, ацетон)).

К раствору 0.17 г (0.05 ммоль) раствора иодолактона **6a** в 2 мл сухого бензола добавили 0.55 г (1.9 ммоль) гидрида трибутилолова. Смесь перемешивали 7 дней при комнатной температуре и затем очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ EtOH 9 : 1). Получили 0.06 г (60 %) лактона **8a** (т. пл. 62–64 °C; $[\alpha]_D^{26} = -32.8$ (с 0.84, ацетон)).

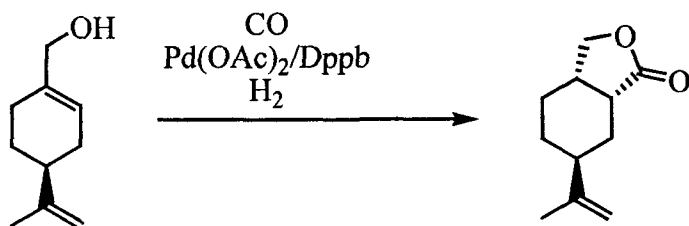
Аналогично из 0.11 г **6b** получили 0.05 г (76.5 %) соединения **8b** (т. пл. 64–65 °C; $[\alpha]_D^{26} = +38.4$ (с 1.08, ацетон)).

Аналогично из 0.062 г продукта **7a** получили 0.028 г (74.5 %) **9a** ($[\alpha]_D^{25} = -3.6$ (с 1.2, ацетон)).

Аналогично из 0.082 г **7b** получили 0.031 г (62.4 %) соединения **9b** (т. пл. 64–65 °C; $[\alpha]_D^{27} = +7.5$ (с 0.5, ацетон)).

Paruch E., Ciunik Z., Nawrot J., Wawrzenczyk C. J. Agric. Food Chem. 2000. V. 48. N 10. P. 4973–4977.

Гексагидро-(6*S*)-изопренил-1(3*H*)-изобензофуранон



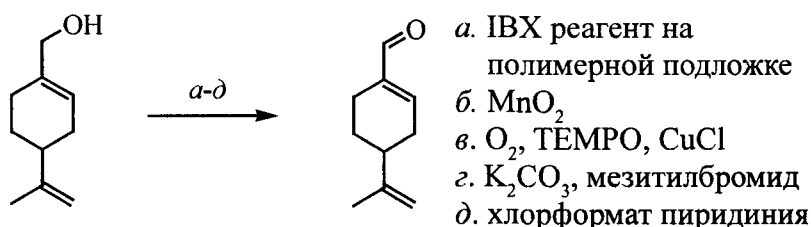
Реакцию проводили по стандартной методике Шленка в атмосфере азота. Раствор (0.04 моль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и (0.04 ммоль) Dppb (1,4-бис(дифенилфосфино)бутан) в 5 мл дихлорметана перемешивали при ком-

натной температуре 20 мин. Затем добавили (1.0 ммоль) (S)-периллового спирта, растворенного в 5 мл дихлорметана, и раствор перенесли в автоклав емкостью 45 мл. Реактор продули тремя порциями CO и установили давление 400 psi CO, затем подали водород так, чтобы общее давление стало равным 800 psi. Автоклав поместили на предварительно нагретую масляную баню и реакционную смесь перемешивали 18 ч при 110 °C. Реактор охладили до комнатной температуры и сняли давление. Катализатор удалили фильтрованием. Фильтрат упарили. Остаток очистили препаративной ТСХ, ВЭЖХ или вакуумной перегонкой. Получили (56 %) гексагидро-(6S)-изопренил-1(3H)-изобензофуранон.

Brunnen M., Alper H. J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. N 22. P. 7565–7568.

1.2.6. ПЕРИЛЛОВЫЙ АЛЬДЕГИД

1.2.6.1. ПОЛУЧЕНИЕ ПЕРИЛЛОВОГО АЛЬДЕГИДА



а. (–)-Перилловый спирт растворили в ТГФ (5 мл/1 г полимера) и затем добавили (1.2 экв) 1-гидрокси-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он-1-оксида (IBX) на полимерной подложке (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2001. V. 40. N 23. P. 4393–4394). Реакционную массу размешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем профильтровали и промыли. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, растворитель удалили в вакууме. Остаток очистили методом флэш-хроматографии. Получили (92 %) (–)-перилловый альдегид.

Muelbaier M., Giannis A. Angew. Chem. Int. Ed. 2001. V. 40. N 23. P. 4393–4394.

б. К тщательно перемешиваемой суспензии 17.4 г (0.2 моль) MnO_2 добавили 1.52 г (10 ммоль) (–)-периллового спирта при 0 °C. В тот момент, когда исходный спирт отсутствовал в реакционной смеси (данные ТСХ), массу профильтровали, а отфильтрованный диоксид магния промыли гексаном. Фильтрат и промывочный гексан объединили и рас-

творитель удалили при пониженном давлении. Получили 1.2 г (80 %) бесцветного масла (–)-периллового альдегида, которое использовали без дальнейшей очистки.

Аналогично из (+)-периллового спирта получили (80 %) бесцветное масло (+)-периллового альдегида, которое использовали без дальнейшей очистки.

Wang Q., Fan S.Y., Wong H.N.C., Li Z., Fung B.M., Tweig R.J., Nguyen H.T. Tetrahedron. 1993. V. 49. N 3. P. 619–638.

в. Смесь (1 ммоль) (*R*)-периллового спирта, 7.8 г (0.05 ммоль) ТЕМПО и 4.95 мг (0.05 ммоль) CuCl в 1.5 мл [bmim][PF₆] (1-бутил-3-метилимидазолий гексафторфосфат (Chem. Commun. 1994. P. 299) нагревали при 65 °C с перемешиванием на магнитной мешалке в течение 16 ч в токе O₂ (1 атм). Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3x8 мл). Эфирный слой концентрировали в вакууме. Фильтрацией экстракта через небольшую прокладку с силикагелем получили (90 %; 98 % конверсия) (*R*)-перилловый альдегид.

Ansari I.A., Gree R. Org. Lett. 2002. Vol.4. N 9. P. 1507–1509.

г. К продуваемой аргоном смеси (1 моль %) Pd(OAc)₂, (3 моль %) трифенилфосфина и (2.2 моль) K₂CO₃ шприцем при комнатной температуре добавили смесь (2 ммоль) периллового спирта и (2.2–2.4 ммоль) мезитилбромид в 2 мл безводного DME. Глинообразную реакционную массу перемешивали и нагревали при 85 °C в течение 12 ч. По окончании реакции (данные VPC) смесь вылили в воду и дважды экстрагировали диэтиловым эфиром (20 и 10 мл). Объединенные органические вытяжки промыли насыщенным раствором хлорида натрия и сушили сульфатом магния. Растворитель упарили. Остаток очистили (перегонка; колоночная хроматография на силикагеле или препаративная VPC). Получили (92 %; 96 % конверсия) перилловый альдегид.

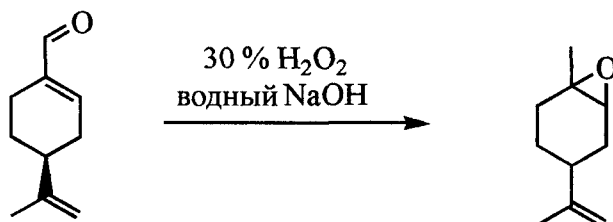
Tamaru Y., Yamada Y., Inoue K., Yamamoto Y., Yoshida Z. J. Org. Chem. 1983. V. 48. N 8. P. 1286–1292.

д. Смесь 3.2 г (21 ммоль) (4*S*)-периллового спирта и 13.6 г (63 ммоль) хлорформата пиридиния перемешивали 3 ч в 250 мл сухого дихлорметана. Затем добавили 250 мл сухого диэтилового эфира, смесь профильтровали и растворитель удалили. Получили 2.9 г (92 %) (4*S*)-периллового альдегида.

Carman R.M., Garner A. C. Aust. J. Chem. 1996. Vol. 49. N 7. P. 741–750.

1.2.6.2. РЕАКЦИИ ПО ЦИКЛОГЕКСЕНОВОМУ КОЛЬЦУ

4-Изопропенил-1,2-эпоксидциклогексанкарбальдегид

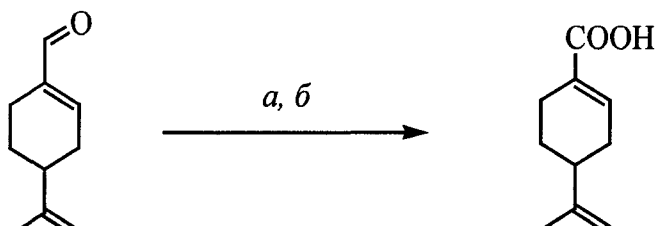


К перемешиваемой смеси 0.751 г (5 ммоль) (–)-периллового альдегида, 1.5 мл (15 ммоль) 30 % H_2O_2 и 10 мл MeOH прикапали при 0 °C 0.4 мл (2.5 ммоль) NaOH и перемешивали далее 30 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь вылили на воду и экстрагировали Et_2O . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/AcOEt 10: 1). Получили 0.431 г (52 %) 4-изопропенил-1,2-эпоксидциклогексанкарбальдегида.

Kido F., Abiko T., Kato M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1992. V. 2. P. 229–234.

1.2.6.3. РЕАКЦИИ ПО АЛЬДЕГИДНОЙ ГРУППЕ

Перилловая кислота



а. Оксид серебра получили добавлением водного раствора 1.7 г (10 ммоль) нитрата серебра к водному раствору 0.40 г (10 ммоль) гидроксида натрия. Перемешивание во время смешивания реагентов обеспечивает полное протекание реакции и приводит к образованию коричневой полутвердой смеси. Влажный оксид залили 20 мл воды и обработали 1.94 г (48.5 ммоль) гранулированного гидроксида натрия при энергичном перемешивании, сохраняя температуру 55–60 °C, и добавили (*S*)-(–)-периллальдегид, только что полученный из 1.52 г (10 ммоль) (*S*)-(–)-перил-

лового спирта. Реакционную массу перемешивали 20 мин, затем черную серебряную суспензию отфильтровали и промыли несколькими порциями горячей дистиллированной воды. Холодный фильтрат и промывные воды объединили и подкислили разбавленной соляной кислотой, затем экстрагировали дихлорметаном (3x100 мл) и сушили безводным сульфатом магния. Продукт очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/EtOAc 4 : 1). Получили 1.25 г (75 % из периллового спирта) (*S*)-(-)-перилловой кислоты, которую перекристаллизовали из гексана. Получили бесцветные призмы продукта (т. пл. 130–132 °C; $[\alpha]_D^{25} = -111.85$ (с 1.94, CHCl₃)).

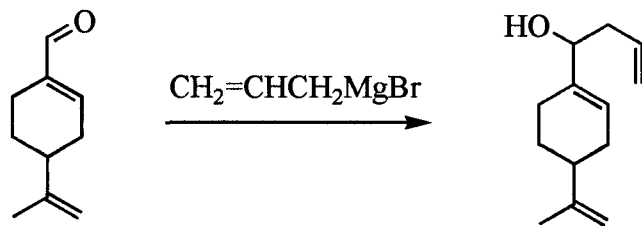
Аналогично из неочищенного (*R*)-(+)-периллальдегида (только что полученного из 1.52 г (10 ммоль) (*R*)-(+)-периллового спирта) получили (77 % из периллового спирта) бесцветные призмы (*R*)-(+)-перилловой кислоты (т. пл. 130–132 °C; $[\alpha]_D^{26} = +98.84$ (с 0.86, CHCl₃)).

Wang Q., Fan S.Y., Wong H.N.C., Li Z., Fung B.M., Tweig R.J., Nguyen H.T. Tetrahedron. 1993. V. 49. N 3. P. 619–638.

б. Раствор 330 г (3.64 ммоль) NaClO₂ и 470 г NaHPO₄ в 1300 мл воды прикапали при охлаждении на льду к смеси 150 г (1 ммоль) (*S*)-(-)-периллальдегида, 525 мл 2-метил-2 бутена и 1 л *трет*-BuOH. Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, после чего органический слой отделили. Водный слой экстрагировали Et₂O. Объединенные органические вытяжки промыли водой и солевым раствором, сушили MgSO₄, концентрировали в вакууме. Остаток дважды перекристаллизовали из н-гексана. Получили 81.2 г (48.9 %) (*S*)-(-)-перилловой кислоты (т. пл. 130–131 °C; $[\alpha]_D = -104$ (с 4.00, EtOH)).

Kitahara T., Horiguch A., Mori K. Tetrahedron. 1988. V. 44. N 15. P. 4713–4720.

1-(1-Гидрокси-3-бутенил)-4-(1-метилэтенил)циклогексен

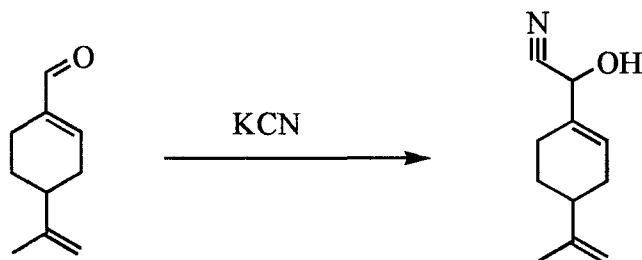


К раствору 22.8 мл (0.264 моль) аллилбромид и 13.6 мл (0.160 моль) в 50 мл диэтилового эфира добавили при 0 °C в процессе пе-

ремешивания на магнитной мешалке 15.3 г (0.640 моль) магниевой стружки в 200 мл диэтилового эфира в токе азота. Реакционную массу перемешивали 2 ч. Затем в течение 1 ч прикапали 25 г (0.150 моль) периллового альдегида в 50 мл диэтилового эфира и перемешивали в течение ночи. Избыток магния отфильтровали и полученный раствор погасили 400 мл водного раствора хлорида аммония. Слои разделили и водный слой экстрагировали эфиром (2x200 мл). Объединенные органические экстракты промыли 200 мл водного раствора хлорида аммония, 200 мл бикарбоната натрия, 200 мл воды и соевым раствором. Растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток перегнали в вакууме. Получили 30 г (93 %) 1-(1-гидрокси-3-бутенил)-4-(1-метилэтенил)циклогексена (т. кип. 102–105 °C/1.5 мм рт. ст.).

Hauser F.M., Baghdanov V.M. Tetrahedron. 1984. V. 40. N 22. P. 4719–4724.

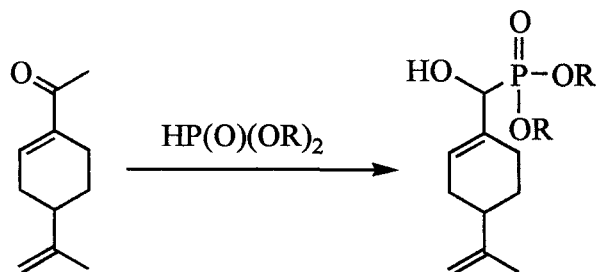
2-Гидрокси-2-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)ацетонитрил



Раствор 3 г (20 ммоль) (*S*)-(-)-периллового альдегида в 20 мл безводного Et₂O при 0 °C обработали 1.6 мл (28 ммоль) ледяной уксусной кислоты и по окончании добавили 1.8 г (28.8 ммоль) KCN. Реакционный сосуд нагрели до комнатной температуры в конденсаторе сухого льда. Через 3 ч реакционную массу перемешивали при комнатной температуре еще 48 ч. Полученную белую суспензию обработали 100 мл Et₂O и 50 мл воды. Водный слой экстрагировали Et₂O (3x100 мл). Объединенные органические вытяжки сушили MgSO₄, фильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (EtOAc/гексан 25 : 75). Получили 3.36 г (95 %) светло-желтого масла 2-гидрокси-2-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)ацетонитрила.

McGuirk P.R., Collum D.B. J. Org. Chem. 1984. V. 49. N 5. P. 843–852.

Диметилловый и ди-*трет*-бутиловый эфиры (*S*)-(пара-мент-1,8-диен-7-ол-7-ил)фосфониевой кислоты



R = Me, *трет*-Bu

В сухую 25 мл круглодонную колбу поместили 2 мл ацетонитрила, 0.151 г (0.16 мл; 1 ммоль) (*S*)-периллового альдегида, 0.28 мл (2 ммоль) триэтиламина и 0.14 мл (1.5 ммоль) диметилфосфита. Раствор перемешивали 24 ч в токе аргона. Растворитель удалили и продукт очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, 70 % метанол/вода). Получили 0.35 г (100 %) масла диметилового эфира (*S*)-(пара-мент-1,8-диен-7-ол-7-ил)фосфониевой кислоты.

В сухой 50 мл колбе при комнатной температуре в течение 2 ч перемешивали 0.152 г (1.0 ммоль) (*R*)-периллового спирта и 1.3 г (15 ммоль) MnO_2 в 22 мл гексана. Затем раствор профильтровали, трижды промыли диэтиловым эфиром. После концентрации получили неочищенный (*R*)-перилловый альдегид (смесь альдегида и спирта 5 : 1, данные ^1H ЯМР), который использовали далее без дополнительной очистки. В сухую 25 мл круглодонную колбу поместили 2 мл ацетонитрила, 0.150 г неочищенного (*R*)-периллового альдегида, 0.28 мл (2 ммоль) триэтиламина и 0.14 мл (1.5 ммоль) диметилфосфита. Раствор перемешивали 24 ч в токе аргона. Растворитель удалили и продукт очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, 5 % метанол/ CHCl_3). Получили 0.126 г (48 % из (*R*)-периллового спирта) диметилового эфира (*R*)-(пара-мент-1,8-диен-7-ол-7-ил)фосфониевой кислоты.

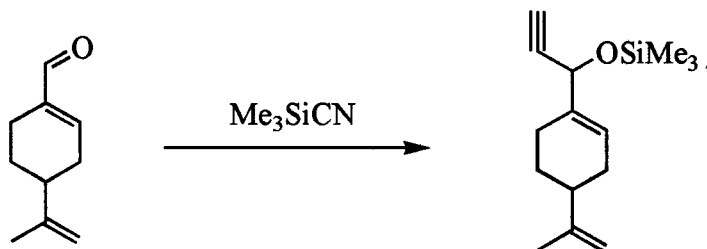
В сухую 50 мл круглодонную колбу поместили в токе аргона 0.583 г (3 ммоль) ди-*трет*-бутилфосфита, 0.47 мл (3 ммоль) (*S*)-периллового альдегида, 4 мл PhH и 0.4 мл триэтиламина. К смеси медленно добавили 0.07М (0.204 г в 5 мл этанола) раствор этоксида натрия. Раствор перемешивали 15 мин и добавили 0.40 мл триэтиламина. Спустя 30 мин растворитель удалили и продукт очистили методом флэш-хроматографии (силикагель, 5 % метанол/ CHCl_3). Получили 0.362 г (35 %) прозрач-

ного масла ди-*трет*-бутилового эфира (*S*)-(пара-мент-1,8-диен-7-ол-7-ил)фосфониевой кислоты.

Аналогично из 0.125 г (0.65 ммоль) ди-*трет*-бутилфосфита, 0.097 г (0.65 ммоль) (*R*)-(-)-периллового альдегида, 1.5 мл PhH, 0.15 мл триэтиламина, 0.5М (0.06 г в 2 мл этанола) этоксида натрия и дополнительных 0.15 мл триэтиламина получили 0.201 г (91 %) прозрачного масла ди-*трет*-бутилового эфира (*R*)-(пара-мент-1,8-диен-7-ол-7-ил)фосфониевой кислоты (силикагель, 5 % метанол/ CHCl_3).

Eumner J.T., Gibbs B.S., Zahn T.J., Sebolt-Leopold J.S.; Gibbs R.A. Bioorg. Med. Chem. 1999. V. 2. P. 241–250.

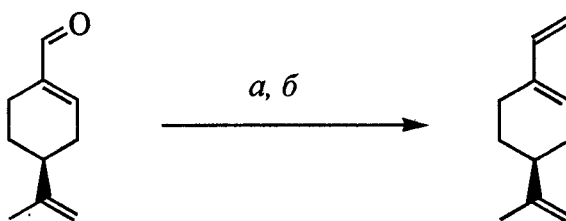
1-(Цианотриметилсилоксимэтил)-4-изопропенил-1-циклогексен



К раствору (5 ммоль) (+)- или (-)-периллового альдегида в 10 мл сухого дихлорметана добавили при помощи шприца 0.75 мл (6 ммоль) триметилсилилцианида при 0 °С. Затем к реакционной смеси добавили 0.07 мл (0.5 ммоль) триэтиламина и перемешивали при комнатной температуре в токе азота 2 ч. Получили (95–98 %) (+)- или (-)-1-(цианотриметилсилоксимэтил)-4-изопропенил-1-циклогексен.

Schueler M., Zorn H., Slawin, Alexandra M.Z., Berger R.G. Synth. Commun. 2004. V. 34. N 14. P. 2591–2600.

(*S*)-(-)-Этенил-4-изопропенилциклогексен



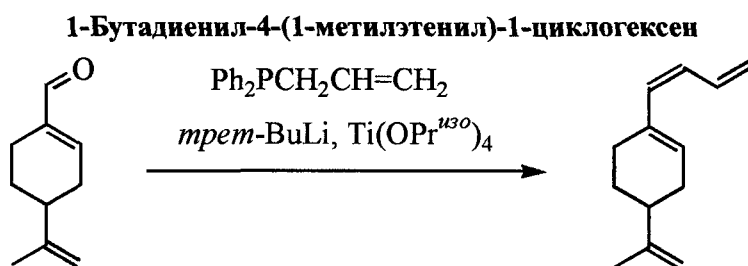
a. К 260 мл сухого ТГФ добавили 46.35 г (0.11 ммоль) метилтрифенилфосфонийиодида (*J. Am. Chem. Soc.* 1960. V. 82. P. 3919) и ох-

ладили до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере сухого азота. Затем прикапали 34.6 мл (0.09 ммоль) 2.6М раствора *n*-BuLi в гексане. Смесь пожелтела и ее нагрели до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем добавили 12.75 г (0.085 ммоль) (*S*)-(-)-периллового альдегида в 20 л сухого ТГФ. Реакционную массу перемешивали 8 ч при комнатной температуре. Оранжево-красный раствор погасили 200 мл воды и обработали Et₂O (3x100 мл). Органический слой промыли несколько раз водой, сушили MgSO₄, упарили и перегнали в вакууме. Получили 10.5 г (85 %) (*S*)-(-)-этенил-4-изопропенилциклогексена (т. кип. 81–84 °C/10.5 мм рт. ст.).

Harirchian B., Bauld N.L. J. Am. Chem. Soc. 1989. V. 111. N 5. P. 1826–1828.

б. К раствору 0.012 г (0.013 ммоль) хлортрис(трифенилфосфин) родия и 1.44 г (5.5 ммоль) трифенилфосфина в 50 мл ТГФ добавили последовательно 0.42 мл (5.5 ммоль) 2-пропанола и 0.75 г (5 ммоль) (*S*)-(-)-периллальдегида. К полученной красной смеси добавили 1.2 мл (7 ммоль) раствора триметилсилилдиазометана. Наблюдали выделение газа и полученный темно-оранжевый раствор перемешивали при 25 °C. По окончании реакции (данные ГХ или ТСХ) добавили 3.09 г (5 ммоль) Охоне® и полученную смесь перемешивали 3 ч при 60 °C. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (1 % Et₂O/пентан). Получили 0.67 г (91 %) (*S*)-(-)-этенил-4-изопропенилциклогексена.

Paquet V., Lebel H. Synthesis. 2005. V. 11. P. 1901–1905.

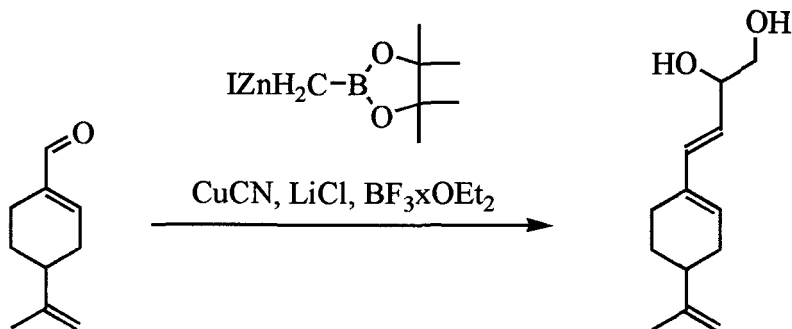


К раствору 0.54 г (2.4 ммоль) аллилдифенилфосфина в 8 мл ТГФ прикапали 1 мл (2.4 ммоль) 2.4М раствора *т*-BuLi в пентане при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Затем при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ прикапали 0.71 мл (2.4 ммоль) тетраизопропоксида титана, полученный красный раствор перемешивали 10 мин при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и, поддерживая эту температуру, в течение 5 мин добавили 2 ммоль периллово-

го альдегида. Реакционную массу перемешивали при указанной температуре 10 мин и затем при 0 °С в течение 1 ч, после чего при 0 °С добавили 0.15 мл (2.4 ммоль) иодметана, массу перемешивали при комнатной температуре 2 ч и вылили на охлажденный до льда водный раствор соляной кислоты. Продукт трижды экстрагировали Et₂O, объединенные эфирные вытяжки промыли соевым раствором и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель). Получили 0.23 г (76 %) [(Z)-1-бутадиенил]-4-(1-метилэтенил)-1-циклогексена.

Ikeda Y., Ukai J., Ikeda N., Yamamoto H. Tetrahedron. 1987. Vol. 43. N 4. P. 723–730.

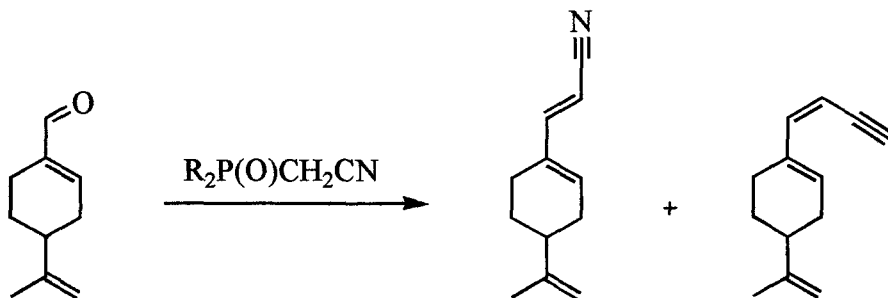
[4-(2-Пропенил)циклогексенил]-1,2-этандиол



Типовая методика. Раствор (3 ммоль) цинкового реагента в ТГФ добавили к смеси 2.4 ммоль CuCN и 4.8 ммоль LiCl в 3 мл ТГФ при –30 °С. Смесь медленно нагрели до 0 °С в течение 0.5 ч. При –78 °С к смеси добавили 1 ммоль альдегида и 4 ммоль эфира трифтористого бора. Баню нагрели до комнатной температуры в течение 1–2 ч и смесь перемешивали 1 ч. Реакционную смесь вылили в 5 мл Et₂O и обработали 20 мл NH_4Cl (pH 8) при комнатной температуре в течение 2 ч. Продукт экстрагировали Et₂O, промыли соевым раствором, сушили MgSO_4 и профильтровали. Фильтрат обработали 3 мл 3М водного раствора AcONa и 2 мл 30 % H_2O_2 в течение ночи. Диол экстрагировали Et₂O и сушили MgSO_4 . Хроматографией на силикагеле выделили смесь диола и пинакола. Сублимация пинакола в вакууме или перекристаллизация позволяет получить аналитически чистый образец. По этой методике получили (57 %) [4-(2-пропенил)циклогексенил]-1,2-этандиол.

Sakai M., Saito S., Kanai G., Suzuki A., Miyaura N. Tetrahedron. 1996. V. 52. N 3. P. 915–924.

3-(4-(Проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)акрилонитрил

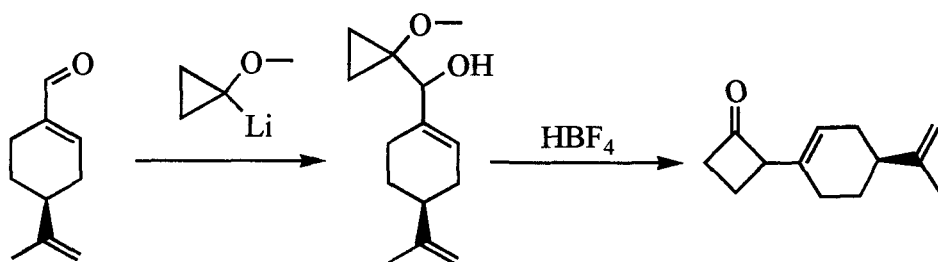


$R = EtO; \text{изо-}PrO; Ph$

К (3 ммоль) диэтилцианометилфосфоната (или диизопропилцианометилфосфаната или дифенилцианометилфосфиноксида), растворенным в 24 мл свежеперегнанного сухого ТГФ, добавили в токе аргона (3 ммоль) 1.6М раствора BuLi в гексане или 0.34 г свежевозогнанного *трет*-BuOK. Смесь перемешивали 20 мин при комнатной температуре (или при 0 °C или при -78 °C), затем шприцем добавили (3 ммоль) периллового альдегида так, чтобы температура оставалась постоянной. Смесь перемешивали 5 ч при той же температуре, затем добавили 20 мл 10 %-го водного раствора HCl. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали Et₂O или циклогексаном (4x40 мл). Объединенные органические вытяжки промыли водой (2x15 мл), сушили MgSO₄ и упарили в вакууме. Получили (95 %) смесь изомеров 3-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)акрилонитрила (2Z/2E = 25/75; 20/80; ≤ 5/95, данные ¹H ЯМР и GPC/MS), которую очищали методом ТСХ (силикагель, CH₂Cl₂/гексан 60 : 40).

Etemad-Moghadam G., Seyden-Penne J. Synth. Commun. 1984. V. 14. N 6. P. 565–574.

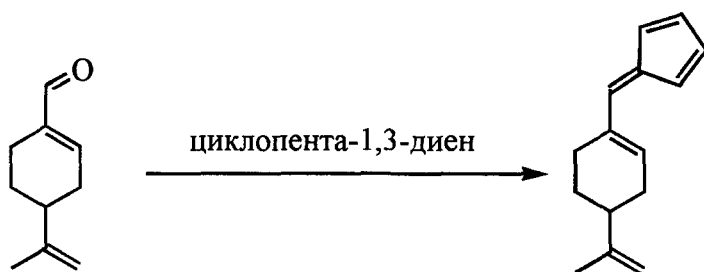
2-(4-(2-Пропенил)циклогексен-1-ил)циклбутанон



К полученному раствору (40 ммоль) 1-литио-1-метоксициклопропана в 200 мл ТГФ при -78°C добавили 5.7 мл (37 ммоль) (*S*)-(-)-периллальдегида и реакционную массу перемешивали 0.5 ч. Реакционную массу погасили водой и добавили Et_2O . Органический слой дважды промыли водой для удаления тиопероксида лития и дважды 5 %-й HCl , сушили MgSO_4 , упарили. Получили желтый маслообразный неочищенный спирт, к которому добавили 60 мл ТГФ, а затем медленно при 25°C 6 мл HBF_4 (48 %-й водный раствор). Реакционную массу перемешивали 15 мин и затем вылили в Et_2O . Органический слой промыли дважды 5 % NaHCO_3 и один раз водой, сушили MgSO_4 , упарили, остаток перегнали в вакууме. Получили 4.7 г (67 % из периллового альдегида) 2-(4-(2-пропенил)циклогексен-1-ил)циклбутанона (т. кип. $105\text{--}108^{\circ}\text{C}/0.5\text{ мм рт. ст.}$).

Cohen T., Bhupathy M., Matz J.R. J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. N 3. P. 520–525.

6-(4-Изопропенил-1-циклогексенил)фульвен

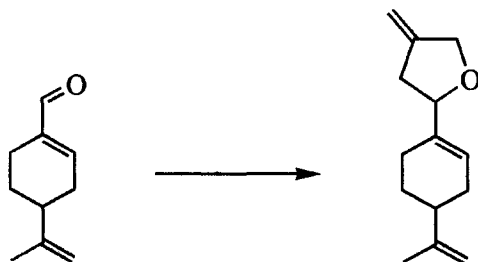


К 1.2 г (0.02 моль) MeONa в 15 мл метанола добавили при 0°C 1.2 мл (0.015 моль) свежеперегнанного циклопентадиена, а затем (0.02 моль) периллового альдегида. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, подкислили 1.5 г уксусной кислоты, разбавили 50 мл воды и экстрагировали Et_2O (2x50 мл). После

удаления растворителя в вакууме остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир). Получили (97 %) 6-(4-изопропенил-1-циклогексенил)фульвен.

Erden I., Xu F.-P., Sadoun A., Smith W., Sheff G., Ossun M. J. Org. Chem. 1995. V. 60. N 4. P. 813–820.

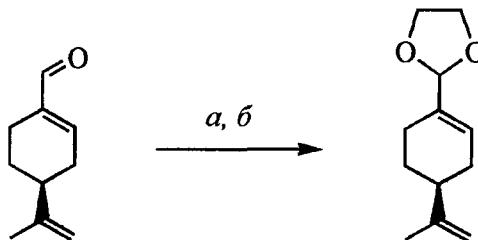
4-Метилен-2-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)-тетрагидрофуран



В 1 мл диоксана растворили 0.28 г (1.5 ммоль) 2-[(триметилсилил)метил]-3-ацетокси-1-пропена и поместили в 1 мл шприц, прикрепленный к шприцевому насосу. В сухую трубку поместили 0.0093 г (42 мкмоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и продули азотом. Добавили 2 мл диоксана и смесь нагревали при 70 °С до гомогенного состояния. Затем быстро добавили 0.055 г (264 мкмоль) триизопропилфосфита и раствор стал прозрачным. Затем добавили (1 ммоль) периллальдегида, и из шприца начали добавление прекурсора ТММ (тетраметиленметана), которое продолжали 4 ч. После этого добавили 2 мл Et_2O , профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили методом флэш-хроматографии (гексан/ EtOAc 95 : 5). После перегонки в вакууме (1 мм рт. ст.) получили (71 %) 4-метилен-2-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)-тетрагидрофуран.

Trost B.M., King S.A., Schmidt T. J. Am. Chem. Soc. 1989. V. 111. N 15. P. 5902–5915.

(S)-2-(4-(Проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)-1,3-диоксолан



а. В реакционную колбу, содержащую (1 мл/моль периллового альдегида) сухого дихлорметана, в токе азота добавили (0.01 экв) Me_3SiOTf . Смесь охладили до -78°C , затем добавили (1.2 экв) 1,2-бис((триметилсилил)окси)этана и следом (1 экв) периллового альдегида и перемешивали 3 ч при -78°C . Затем к реакционной смеси добавили при этой же температуре 0.25 экв пиридина, далее вылили на насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали несколько раз дихлорметаном. Объединенные органические слои промыли насыщенным раствором NaCl , сушили смесью K_2CO_3 и MgSO_4 1 : 1, затем сконцентрировали и остаток перегнали в вакууме. Получили (79 %) (*S*)-2-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)-1,3-диоксолана (т. кип. $60^\circ\text{C}/0.4$ мм. рт. ст.).

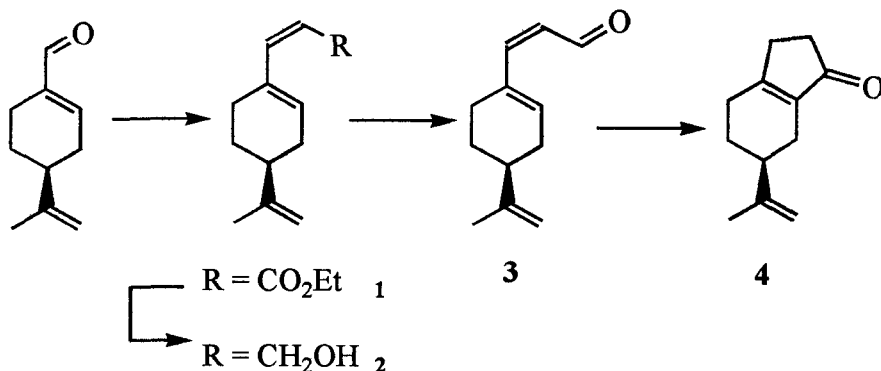
Hwu J.R., Leu L.-C., Robl J.A., Anderson D.A., Wetzel J.M. J. Org. Chem. 1987. V. 52. N 2. P. 188–191.

б. Типовая методика. В 100 мл двухгорлую круглодонную колбу, содержащую (50 ммоль) альдегида, (0.25 ммоль) *L*-тартаровой кислоты и (50 ммоль) безводного MgSO_4 в 50 мл бензола добавили в течение 20 мин раствор (100 ммоль) этиленгликоля в 10 мл бензола. Реакционную массу нагрели до кипения и выдержали 24 ч. Затем смесь охладили, добавили 0.5 ммоль твердого NaHCO_3 для нейтрализации кислоты, перемешивали 30 мин и профильтровали. Фильтрат промыли дихлорэтаном (3x10 мл) и сконцентрировали, получив ацеталь высокой степени чистоты, который затем перегнали в вакууме.

Из 1.451 г (9.66 ммоль) (*S*)-(-)-периллальдегида получили 1.783 г (95 %) (*S*)-2-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)-1,3-диоксолана, которые перегнали в вакууме, выделив 1.633 г (87 %) этого же продукта (т. кип. $56^\circ\text{C}/1$ мм. рт. ст.).

Lu T.-J., Yang J.-F., Sheu L.-J. J. Org. Chem. 1995. V. 60. N 9. P. 2931–2934.

(6*S*)-6-Изопропенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-инден-1-он



К раствору 3.22 г (8.70 ммоль) этилового эфира [бис-(2,2,2-трифторэтоксифосфорил)уксусной кислоты и 4.95 г (18.72 ммоль) 18-краун-6 в 60 мл ТГФ прибавили в токе азота при -78°C 19.08 мл (9.54 ммоль) 0.5М раствора бис(триметилсилил)амида калия в толуоле. Через 5 мин добавили раствор 1.0 г (6.1 ммоль) (*S*)-(-)периллового альдегида в 4 мл ТГФ. Через 1 ч к реакционной смеси добавили насыщенный раствор NH_4Cl . Массу вылили на воду и экстрагировали Et_2O . Объединенные органические вытяжки промыли солевым раствором, сушили MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ Et_2O 40 : 1). Получили 1.15 г (85 %) желтого масла этилового эфира (4*S*)-3-(4-изопропенил-циклогекс-1-енил)-акриловой кислоты (1) ($[\alpha]_D^{25} = -141$ (*c* 0.33)).

К раствору 0.50 г (2.3 ммоль) соединения (1) в 20 мл CH_2Cl_2 добавили раствор 4.60 мл (4.60 ммоль) 1.0М раствора ДИВАН в гексане при -78°C в токе азота. Через 20 мин к реакционной смеси добавили насыщенный водный раствор соли Рачелла и экстрагировали EtOAc . Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ EtOAc 10 : 1). Получили 0.360 г (88 %) желтого масла (4*S*)-3-(4-изопропенил-циклогекс-1-енил)-проп-2-енола (2) ($[\alpha]_D^{25} = -102$ (*c* 0.51)).

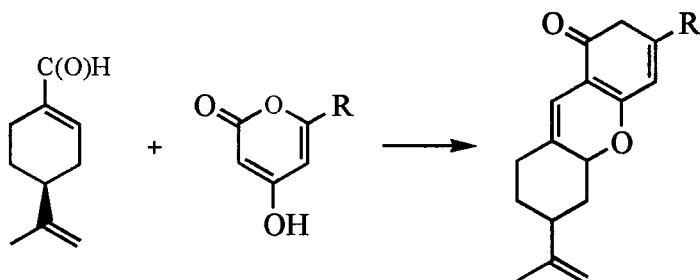
К суспензии 3.30 г (37.9 ммоль) активированного MnO_2 в 25 мл CH_2Cl_2 добавили раствор 0.340 г (1.90 ммоль) соединения (2) в 3 мл CH_2Cl_2 при -78°C в токе азота. Через 2 ч реакционную массу профильтровали и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ EtOAc 12 : 1). Получили 0.180 г (56 %) желтого масла (4*S*)-3-(4-изопропенил-циклогекс-1-енил)-проп-2-енала (3) ($[\alpha]_D^{25} = -41$ (*c* 0.95)). Из-за высокой чувствительности альдегид немедленно использовали на следующей стадии.

К раствору 0.100 г (0.57 ммоль) соединения (3) в 25 мл CH_2Cl_2 до-

бавили 0.11 мл (0.11 ммоль) 1.0М раствора Me_2AlCl в гексане при -78°C в токе азота. Раствор нагрели до 23°C . Через 16 ч реакционную массу погасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические вытяжки промыли солевым раствором, сушили MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ EtOAc 15 : 1). Получили 0.022 г (22 %) (6*S*)-6-изопропенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-инден-1-она (4) ($[\alpha]_D = -94$ (с 0.30)).

Miller A.K., Banghart M.R., Beaudry C.M., Suh M., Trauner D. *Tetrahedron*. 2003. V. 59. N 45. P. 8919–8930.

**(5*aS*,7*S*)-7-Изопропенил-3-*R*-1*H*,7*H*-5*a*,6,8,9-тетрагидро-1-оксо-
пирано[4,3-*b*][1]бензопираны**



$R = \text{Me}, 3\text{-пиридил}$
 $3,4\text{-диметоксифенил}$

Раствор 1 г (7.93 ммоль) 4-гидрокси-6-метил-2-пирона, 1.191 г (7.93 ммоль) (*S*)-периллового альдегида и (0.5 экв) *L*-пролина в 5 мл этилацетата нагревали при 70°C в атмосфере аргона в течение 24 ч. Массу охладили до комнатной температуры, разбавили 100 мл хлористого метилена, дважды 30 мл порциями насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, 60 мл воды и 60 мл солевого раствора, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до 0.2 г остатка, который очистили методом колоночной хроматографии. Получили 1.596 г (78 %) желтых кристаллов (5*aS*,7*S*)-7-изопропенил-3-метил-1*H*,7*H*-5*a*,6,8,9-тетрагидро-1-оксопирано[4,3-*b*][1]бензопирана (т. пл. $140\text{--}141^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{22} = +31.9$ (с 0.75, CHCl_3)).

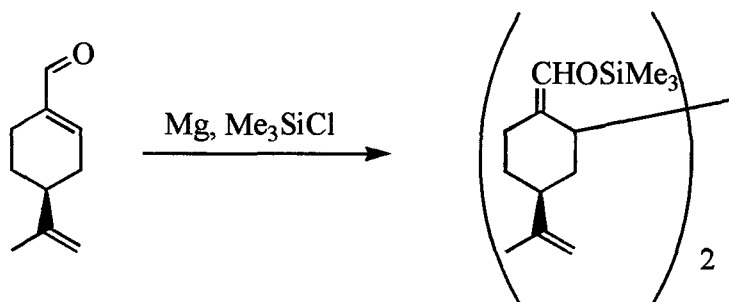
Аналогично из 0.2 г (1.06 ммоль) 4-гидрокси-6-(3-пиридил)-2-пирона (*J. Org. Chem.* 1997. V. 62. N 20. P. 6888–6896) и 0.16 г (1.06 ммоль) (*S*)-периллового альдегида получили 0.221 г (65 %) желтых кристаллов

(5*aS*,7*S*)-7-изопропенил-3-(3-пиридил)-1*H*,7*H*-5*a*,6,8,9-тетрагидро-1-оксопирано[4,3-*b*][1]-бензопирана (т. пл. 99–100 °C; $[\alpha]_D^{22} = +100.6$ (*c* 0.77, CH₂Cl₂)).

Аналогично из 0.2 г (0.81 ммоль) 4-гидрокси-6-(3,4-диметоксифенил)-2-пирона (J. Org. Chem. 1997. V. 62. N 20. P. 6888–6896) и 0.121 г (0.81 ммоль) (*S*)-периллового альдегида получили 0.193 г (63 %) желтых кристаллов (5*aS*,7*S*)-7-изопропенил-3-(3,4-диметоксифенил)-1*H*,7*H*-5*a*,6,8,9-тетрагидро-1-оксопирано[4,3-*b*][1]-бензопирана (т. пл. 119–120 °C; $[\alpha]_D^{22} = +90.4$ (*c* 0.76, CHCl₃)).

Hua D.H., Chen Y., Sin H.-S., Maroto M.J., Robinson P.D., Newell S.W., Perchellet E.M., Ladesich J.B., Freman J.A., Perchellet J.-P., Chiang P.K. J. Org. Chem. 1997. V. 62. N 20. P. 6888–6896.

5,5'-Диизопропенил-2,2'-бис(триметилсиланилоксиметилен)-бициклогексил

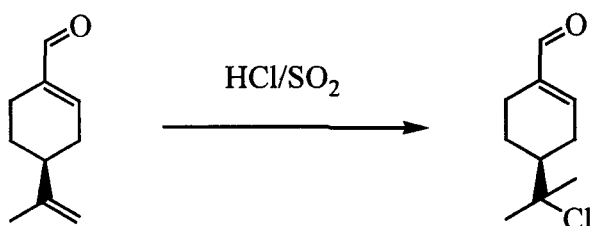


К 40 мл безводного DMF, содержащего 10 ммоль (*S*)-(-)-периллового альдегида и 50 ммоль магниевой стружки, прикапали при 5 °C (100 ммоль) TMSCl, растворенного в 10 мл безводного DMF. Раствор перемешивали 24 ч при комнатной температуре и затем провели стандартную водную обработку. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель Merck 60, 70–230 меш; гексан/EtOAc 5 : 1). Получили (53 %) 5,5'-диизопропенил-2,2'-бис(триметилсиланилоксиметилен)бициклогексил.

Maekawa H., Sakai M., Uchida T., Kita Y., Nishiguchi I. Tetrahedron Lett. 2004. V. 45. N 3. P. 607–609.

1.2.6.4. РЕАКЦИИ ПО ИЗОПРЕНИЛЬНОЙ ГРУППЕ

(S)-4-(2-Хлорпропан-2-ил)циклогекс-1-енкарбальдегид

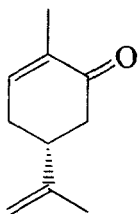


Через раствор 22.5 г (150 ммоль) (S)-периллальдегида в 500 мл диоксида серы при -45°C пропускали хлористый водород в течение 40 мин до полного исчезновения исходного соединения (данные ЯМР). Диоксид серы отогнали, добавили 20 мл Et_2O и полученный раствор упарили на ротационном испарителе до коричневой жидкости. Получили с количественным выходом (S)-4-(2-хлорпропан-2-ил)циклогекс-1-енкарбальдегид.

Braish T. F., Saddler J. C., Fuchs P. L. J. Org. Chem. 1988. V. 53. N 16. P. 3647–3658.

Глава 2

КАРВОН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



(*R*)-карвон

Синонимы: *пара*-мента-1,8-диен-6-он, 2-метил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-он, карвол.

CAS Registry Number: 6485-40-1 (*R*-форма), 2244-16-8 (*S*-форма), 22327-39-5 (рацемическая форма).

LD₅₀ (крысы, перорально) 1640 мг/кг.

Маслообразная жидкость с приятным запахом, плотность 0.960 г/мл при 20 °С, т. кип. 228–230 °С/760 мм рт. ст., $[\alpha]_D^{20} = -61$ (масло) (*R*-(*L*)-форма), +61 (масло) (*S*-(*D*)-форма). (*R*)-Карвон применяется в фармацевтике и пищевой промышленности.

2.1. ВЫДЕЛЕНИЕ КАРВОНА

Карвон широко распространен. Он содержится в больших количествах в тминном и укропном эфирных маслах, масле кудрявой мяты, обладает высокой оптической чистотой.

ВЫДЕЛЕНИЕ КАРВОНА ИЗ УКРОПНОГО МАСЛА

В аппарат с мешалкой и обратным холодильником емкостью 250 л поместили 18.7 кг (68 моль) гептагидрата сульфата натрия в виде насыщенного водного раствора и 39 кг укропного масла (78 моль карвона) и, перемешивая в течение 1.5 ч при температуре 95–96 °С, реакционную массу нейтрализовали 27 %-й серной кислотой (38 моль). После охлаждения до 15–20 °С слили нижний слой (водный раствор моногидросульфонового производного карвона), затем верхний, содержащий 29 кг непрореагировавшего масла (7 моль карвона). Нижний слой в этом же аппарате обработали 32–35 %-м раствором NaOH (56 моль) при температуре 40–45 °С в течение 0.5 ч. После охлаждения верхний слой, содержащий технический карвон, слили. Выход технического карвона 10.8 кг (92 %). Технический карвон перегнали в вакууме. Получили 9.9 кг (85 %) парфюмер-

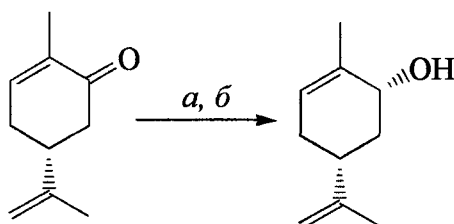
ного карвона (т. кип. 86–88 °С/6 мм рт. ст.; плотность 0.955–0.960 г/см³/20 °С; $[\alpha]_D^{20}$ = от +50 до +65 (масло); содержание кетонов не ниже 98 %).

Кустова С.Д., Круглова М.В. Патент СССР 572490. 1977.

2.2. ПРЕВРАЩЕНИЯ КАРВОНА

2.2.1. ГИДРИРОВАНИЕ КАРВОНА

Карвеол



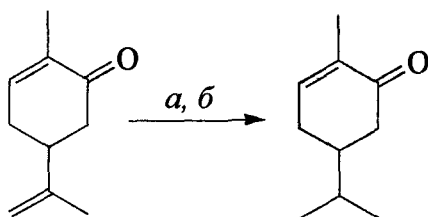
а. К раствору 7 г (0.047 моль) (*R*)-карвона и 19.269 г (0.95 моль) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ в 97 мл безводного метанола медленно в течение 10 мин добавили 2.026 г (0.536 моль) NaBH_4 . Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавили 200 мл воды, экстрагировали диэтиловым эфиром (4x250 мл). Объединенные эфирные растворы промыли насыщенным водным раствором NaCl (3x200 мл) и водой (1x200 мл), высушили над MgSO_4 , растворитель отогнали в вакууме. Получили 6.16 г (87 %) карвеола (чистота по ГЖХ > 95 %, соотношение *цис*-/*транс*-изомеров составило 33 : 1).

DeShong P., Mowery M.E., Soli E.D., Manoso A.S., Patterson M.C., Handy C.J., Brescia M.-R. Patent US 6414173. 2002.

б. Раствор 45.0 г (0.3 моль) (*R*)-карвона ($[\alpha]_D = -59.55$) в 75 мл безводного диэтилового эфира прибавили по каплям к суспензии 3.1 г (0.33 экв) LiAlH_4 в 75 мл безводного диэтилового эфира. По окончании прибавления смесь кипятили с использованием обратного холодильника 1 ч. К охлажденной реакционной смеси осторожно добавили 15 мл воды, затем 200 мл 10 %-й соляной кислоты. Эфирный слой отделили и высушили Na_2SO_4 . Эфир отогнали в вакууме (вес остатка составил 43.9 г), остаток перегнали в вакууме. Получили 42.4 г (92.9 %) карвеола (смесь *цис*- и *транс*-изомеров с предпочтительным содержанием *цис*-изомера; $[\alpha]_D = -36.2$; т. кип. 109–111 °С/12 мм рт. ст.).

Reitsema R.H. J. Am. Chem. Soc. 1953. V. 75, N 8. P. 1996–1997.

8,9-Дигидрокарвон



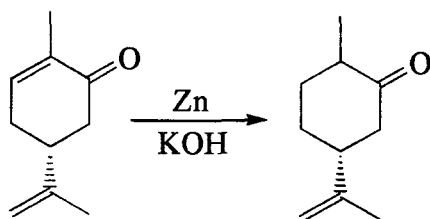
а. Поместили 8.0 г (0.07 моль) диметилглиоксима в автоклав, продули автоклав азотом, затем добавили 0.24 г (0.001 моль) $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0.09 г NaOH, 0.08 г пиридина и 50 мл метанола. Смесь перемешали, добавили 200 г (1.33 моль) карвона, запустили водород (давление 26 атм) и нагрели автоклав до 60 °С. Реакцию продолжали в течение 5–6 ч, поддерживая давление водорода от 14 до 24 атм. После прекращения поглощения водорода реактор охладили. Метанол отогнали при 100 °С, реакционную смесь промыли 10 %-м раствором серной кислоты, водой и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Остаток перегнали при остаточном давлении 10 мм рт. ст., собирая непрореагировавший карвон (конверсия 80 %) и дигидрокарвон. Получили более 152 г 8,9-дигидрокарвона (выход в пересчете на прореагировавший карвон составил более 95 %).

Ehmann W.J. Patent US 4020108. 1977.

б. В двугорлую колбу емкостью 0.5 л, снабженную магнитной мешалкой и подсоединенную к прибору для гидрирования при атмосферном давлении, поместили 0.9 г (0.9 ммоль) свежеприготовленного $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ (методика синтеза приведена в статье *Osborn J.A., Jardine F.H., Young J.F., Wilkinson G.* J. Chem. Soc. (A). 1966. P. 1711) и 160 мл перегнанного над CaH_2 бензола, второе горло закрыли септой, смесь перемешивали до полной гомогенизации. Систему вакуумировали и заполнили водородом. Шприцом добавили 10 г (0.066 моль) карвона, шприц промыли бензолом (2х10 мл). Гидрирование проводили при перемешивании до поглощения теоретически рассчитанного количества водорода (~3.5 ч). Раствор отфильтровали через колонку (диаметр 4 см) со 120 г флорисила (60–100 меш), колонку промыли 300 мл диэтилового эфира, растворители отогнали в вакууме, желтый остаток перегнали в вакууме. Получили 9.1–9.5 г (90–94 %) 8,9-дигидрокарвона (т. кип. 100–102 °С/14 мм рт. ст.).

Ireland R.E., Bey P. Org. Syntheses. Coll. V. 6. 459; V. 53. P. 63.

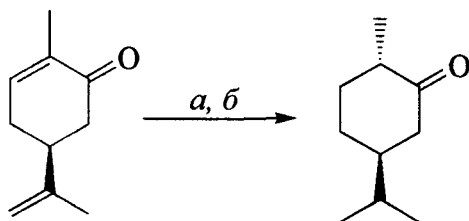
1,2-Дигидрокарвон



Смесь 20 мл (19.2 г, 0.128 моль) (*R*)-карвона, 50 г цинковой пыли, 100 мл воды, 25 г КОН, и 250 мл этилового спирта кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Спирт отогнали, остаток перегнали с паром. Дистиллят экстрагировали гексаном, растворитель отогнали. Получили масло, содержащее более 90 % (данные ЯМР ^1H) смеси *цис*- и *транс*-изомеров 1,2-дигидрокарвона.

Carman R.M., Venzke B.N. Aust. J. Chem. 1973. V. 26. P.1977–2007.

(2*S*,5*S*)-Карвоментон



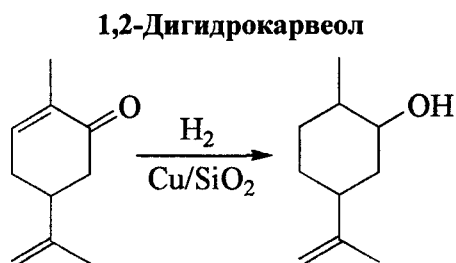
а. К перемешиваемой суспензии 7.56 г (115.6 ммоль) цинкового порошка и 3.15 г (13.3 ммоль) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в смеси 25 мл воды и 25 мл 2-метоксиэтанола добавили 3.0 г (20 ммоль) (*S*)-карвона и перемешивали 5 ч при 35 °С. Реакционную смесь отфильтровали, разбавили 40 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x20 мл). Растворитель отогнали, остаток разделили на силикагеле, (элюент – диэтиловый эфир/петролейный эфир 1 : 4). Получили 1.85 г (60 %) (2*S*,5*S*)-карвоментона ($[\alpha]_D^{20} = -8.9$ (масло); т. кип. 110 °С/15 мм рт. ст.).

Schneider D.F., Viljoen M.S. Tetrahedron. 2002. V. 58. P. 5307–5315.

б. Раствор 12 г (0.08 моль) (*R*)-карвона в 100 мл абсолютного этанола гидрировали при давлении водорода 3 атм в присутствии 10 %-го Pd/C. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровали, фильтрат разбавили водой и экстрагировали гекса-

ном. Экстракт тщательно промыли 50 мл 5 %-го водного раствора NaOH и прилили к раствору, содержащему 80 мл воды, 15 г бихромата натрия и 7 мл серной кислоты и перемешивали в течение 2 ч. Органический слой отделили, растворитель отогнали. Получили 7.7 г (62 %) карвоментона.

Carman R.M., Venzke B.N. Aust. J. Chem. 1973. V. 26. P.1977–2007.

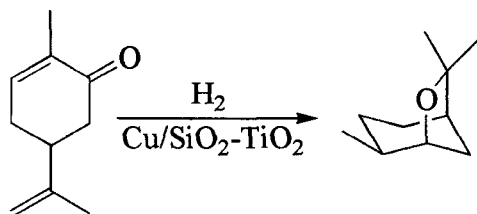


Приготовление катализатора: к 25 мл водного раствора $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \times 3\text{H}_2\text{O}$ (160 г/л) добавили концентрированный водный раствор NH_4OH до достижения pH 9, прибавили 10 г SiO_2 и медленно разбавили смесь 3 л воды, осадок отфильтровали, промыли водой, высушили в течение ночи при 120 °С и прокалили 3 ч при 350 °С, перед использованием катализатор восстановили водородом при 270 °С при атмосферном давлении, удалили образовавшуюся при восстановлении воду в вакууме.

Раствор 0.3 г (2 ммоль) карвона в 12 мл толуола перенесли в токе водорода в реактор с 0.3 г предварительно восстановленного катализатора и гидрировали водородом при атмосферном давлении в течение 9 ч при 90 °С при перемешивании на магнитной мешалке. Катализатор отфильтровали, растворитель отогнали в вакууме. Получили 1,2-дигидрокарвеол в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (конверсия 100 %, селективность 94 %, данные ЯМР ^1H).

Ravasio N., Antenori M., Gargano M., Mastrorilli P. Tetrahedron Lett. 1996. V. 37. P. 3529–3532.

4,7,7-Триметил-6-оксабицикло[3.2.1]октан



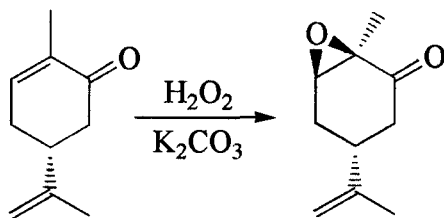
Приготовление катализатора проводили аналогично синтезу катализатора для получения 1,2-дигидрокарвеола, заменив SiO_2 на смесь SiO_2 - TiO_2 (0.3 % TiO_2).

Смесь 0.3 г предварительно восстановленного катализатора, 0.3 г (2 ммоль) карвона и 14 мл толуола гидрировали водородом при давлении 6 атм в течение 7 ч при 110 °С в автоклаве. Катализатор отфильтровали, растворитель отогнали в вакууме, остаток разделили методом колоночной хроматографии. Получили 0.157 г (51 %) 4,7,7-триметил-6-оксабицикло[3.2.1]октана в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 96 : 4 (данные ЯМР ^1H).

Ravasio N., Leo V., Babudri F., Gargano M. Tetrahedron Lett. 1997. V. 38. P. 7103–7106.

2.2.2. ЭПОКСИДИРОВАНИЕ КАРВОНА

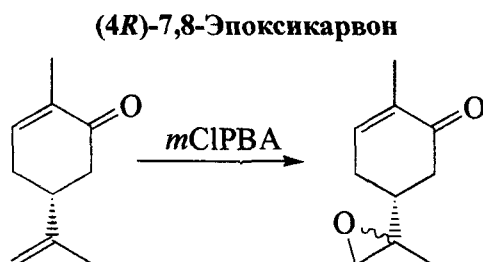
(1*R*, 4*R*, 6*R*)-1,6-Эпоксикарвон



Раствор 50 г (0.333 моль) (*R*)-карвона в 120 мл метанола поместили в трехгорлую литровую круглодонную колбу, снабженную капельной воронкой с противодавлением. К реакционной смеси добавили 100 мл 30 %-й водной H_2O_2 , смесь охладили до 5 °С и прибавили к ней при перемешивании по каплям 100 мл 0.289N раствора K_2CO_3 в течение 45 мин, поддерживая температуру не выше 10 °С. По окончании прибавления охлаждение сняли, реакция продолжалась при перемешивании при 25 °С еще около 5 ч (контроль хода реакции осуществляли с

помощью ГЖХ). К реакционной смеси добавили 400 мл воды, NaCl и экстрагировали диэтиловым эфиром (5x150 мл). Объединенные экстракты высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали в вакууме, получив 55 г бесцветного масла, которое перегнали в вакууме. Получили 47.5 г (86 %) (1*R*, 4*R*, 6*R*)-1,6-эпоксикарвона (т. кип. 70 °C/0.6 мм рт. ст.; соотношение *цис*-/*транс*-изомеров 19 : 1 (данные ГЖХ)).

McChesney J.D., Thompson T.N. J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 3473–3481.

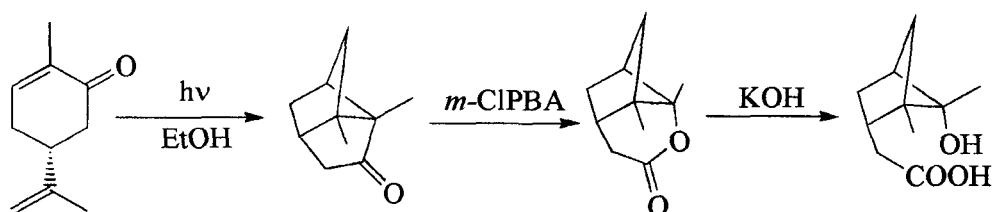


Раствор 50 г (0.333 моль) (*R*)-карвона в 1 л CH_2Cl_2 охладили до 0 °C в атмосфере азота и порциями в течение 20 мин добавили 75.0 г (0.369 моль) 85 %-й *мета*-хлорнадбензойной кислоты (*m*CPBA). Реакционную смесь перемешивали 13 ч при 0 °C, добавили 100 мл 10 %-го водного раствора Na_2SO_3 , осадок отфильтровали и тщательно промыли CH_2Cl_2 . Объединенные фильтраты промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водой, насыщенным водным раствором NaCl, высушили K_2CO_3 , растворитель упарили, желтый остаток перегнали в вакууме. Получили 47.8 г (86.5 %) (4*R*)-7,8-эпоксикарвона (58–61 °C/0.05 мм рт. ст.).

Baldwin J.E., Broline B.M. J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 2857–2865.

2.2.3. ЦИКЛИЗАЦИИ И ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

Карвонкамфора, 1,2-диметил-3-оксатрицикло[4.3.0.0^{2,8}]нонан-4-он, син-2-карбоксиметил-1-экзо-5-диметил-эндо-5-гидроксибицикло[2.1.1]гексан



Раствор 50.0 г (0.33 моль) (*S*)-карвона в 2500 мл 95 %-го этилового спирта в 3 л круглодонной колбе в атмосфере азота при перемешивании облучали лампой темного света в течение 23 дней. К раствору добавили несколько миллилитров водного раствора аммиака до pH 7, затем 100 мл бензола, растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток перегнали в вакууме, собрав фракцию 1 (21.4 г, т. кип. 88–92 °C/13 мм рт. ст.), содержащую почти чистую карвонкамфору (данные ГЖХ), и фракцию 2 (8.4 г, т. кип. 92–95 °C/13 мм рт. ст.), содержащую почти в равных количествах карвонкамфору, карвон и 5-диметил-2-этоксикарбонилметилбицикло[2.1.1]гексан (данные ГЖХ). Фракцию 2 растворили в растворе 1 г KOH в смеси 5 мл воды и 20 мл этанола и кипятили 1 ч с использованием обратного холодильника, затем добавили еще 1 г KOH и кипятили еще 3 ч. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, растворитель отогнали, остаток поместили в 1 л колбу со 100 мл воды, прибавили небольшими порциями насыщенный водный раствор KMnO_4 с периодическим добавлением кусочков сухого льда для поддержания нейтральной среды, пока не было добавлено 133 мл раствора и цвет не стал удерживаться в течение нескольких минут. Перегонкой с паром получили 1.74 г почти чистой карвонкамфоры. Этот продукт объединили с фракцией 1 и повторили обработку щелочью и KMnO_4 . Остаток перегнали с паром, сублимировали при 100 °C/10 мм рт. ст. Получили 17.3 г (35 %) карвонкамфоры (т. пл. 99–103 °C).

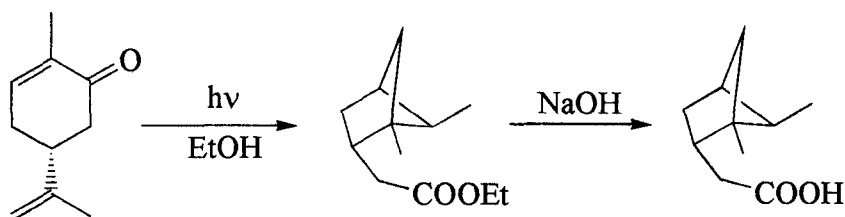
Раствор 1.12 г (7.5 ммоль) карвонкамфоры и 2.03 г (10 ммоль) 85 %-й *мета*-хлорнадбензойной кислоты ($m\text{CPBA}$) в 35 мл сухого бензола выдерживали в темноте 5 дней. К реакционной смеси добавили 50 мл диэтилового эфира, промыли водными растворами NaHCO_3 , $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$, щавелевой кислоты, затем водой, водным раствором

Na_2CO_3 и опять водой, высушили, растворитель отогнали. Получили 1.25 г (100 %) 1,2-диметил-3-оксатрицикло[4.3.0.0^{2,8}]нонан-4-она.

Раствор 1.7 г (10 ммоль) 1,2-диметил-3-оксатрицикло[4.3.0.0^{2,8}]нонан-4-она и 0.595 г (11 ммоль) KOH в 20 мл абсолютного этанола оставили на ночь при комнатной температуре, добавили кусочки сухого льда, растворитель отогнали, влажный остаток обработали бензолом и отфильтровали. Фильтрат упарили, получили 1.95 г (83 %) натриевой соли *син*-2-карбоксиметил-1-экзо-5-диметил-эндо-5-гидроксибицикло[2.1.1]гексана. В сухом виде эта соль нерастворима в бензоле, но в непросохшем от этанола виде или в смеси бензола с этанолом хорошо растворима. Водный раствор полученной соли подкислили фосфорной кислотой, экстрагировали диэтиловым эфиром, растворитель отогнали, остаток быстро перекристаллизовали из смеси CCl_4 с гексаном. Получили *син*-2-карбоксиметил-1-экзо-5-диметил-эндо-5-гидроксибицикло[2.1.1]гексан (т. пл. 114.5–115 °C).

Meinwald J., Schneider R.A. J. Am. Chem. Soc. 1965. V. 87, N 22. P. 5218–5229.

**1-экзо-5-Диметил-*син*-2-этоксикарбонилметилбицикло[2.1.1]гексан,
син-2-карбоксиметил-1-экзо-5-диметилбицикло[2.1.1]гексан**



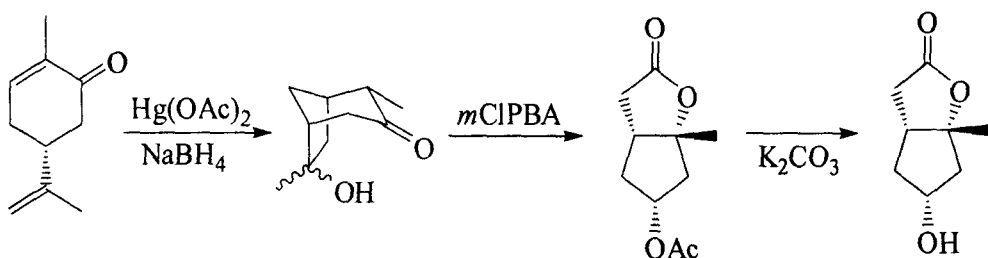
Раствор 2.5 г (17 ммоль) (*S*)-карвона в 500 мл абсолютного этанола в атмосфере азота облучали 7 дней ртутной лампой высокого давления. Растворитель отогнали, к остатку прибавили воду и диэтиловый эфир, органический слой отделили, промыли водным раствором NaHCO_3 , водой, высушили, растворитель отогнали, остаток перегнали с паром. Получили 2.4 г (73 %) 1-экзо-5-диметил-*син*-2-этоксикарбонилметилбицикло[2.1.1]гексана.

Смесь 0.622 г 1-экзо-5-диметил-*син*-2-этоксикарбонилметилбицикло[2.1.1]гексана и 20 мл 5 %-го водного раствора NaOH интенсивно перемешивали при кипячении с использованием обратного холодильника 3.5 ч. Полученный гомогенный раствор промыли диэтиловым эфиром, подкислили и экстрагировали эфиром, экстракт промыли водой, высу-

шили, растворитель отогнали, желтый остаток (0.529 г) перегнали в вакууме. Получили 0.480 г (89 %) *син*-2-карбоксиметил-1-экзо-5-диметилбицикло[2.1.1]гексана (т. кип. 120 °С/8 мм рт. ст.).

Meinwald J., Schneider R.A. J. Am. Chem. Soc. 1965. V. 87, N 22. P. 5218–5229.

(1*R*,2*S*,5*R*,6*R*(*S*))-6-Гидрокси-2,6-диметилбицикло[3.2.1]октан-3-он, ацетат (3*aR*,5*R*,6*aR*)-6*a*-метил-2-оксо-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-5-ола, (3*aR*,5*R*,6*aR*)-5-гидрокси-6*a*-метил-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-он



Раствор 65.0 г (433 ммоль) (*R*)-карвона в смеси 1 л ТГФ/Н₂О (1 : 1) в инертной атмосфере смешали со 140.2 (440 ммоль) Hg(OAc)₂. Раствор перемешивали 15 мин при комнатной температуре, раствор постепенно окрашивался в лимонно-желтый цвет. Добавили 12.3 г (220 ммоль) СаО, перемешивали 50 мин, суспензия окрасилась в оранжевый цвет, прибавили 900 мл ТГФ и охладили до 0 °С. К реакционной смеси добавили суспензию 16.7 г (440 ммоль) NaBH₄ в 400 мл холодного безводного метанола, раствор пенился из-за выделения водорода. Выпавшую ртуть отфильтровали, метанол и ТГФ отогнали в вакууме, водный раствор экстрагировали хлороформом (4х400 мл), объединенные органические фазы промыли поочередно 200 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl, 200 мл воды, сушили Na₂SO₄. Растворитель отогнали в вакууме, остаток разделили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан/этилацетат 9 : 1). Фракция 1 (5.3 г) содержала исходный карвон. Получили 25.8 г (35 %) (1*R*,2*S*,5*R*,6*R*)-6-гидрокси-2,6-диметилбицикло[3.2.1]октан-3-она (фракция 2; $[\alpha]_D^{20} = +35.4$ (с 1.6, CHCl₃); в растворе CDCl₃ присутствует в виде смеси кетоформы и циклического полуацетала (данные ЯМР ¹H)) и 25.3 г (35 %) (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-гидрокси-2,6-диметилбицикло[3.2.1]октан-3-она (фракция 3; $[\alpha]_D^{20} = +17.0$ (с 1.0, CHCl₃)).

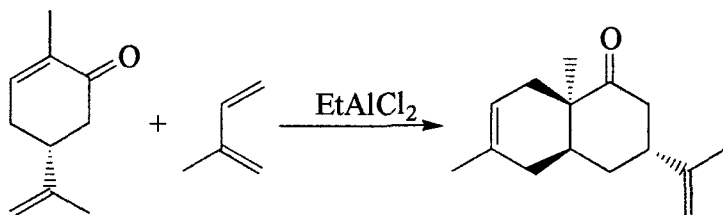
К раствору 25 г (149 ммоль) (1*R*,2*S*,5*R*,6*R*)-6-гидрокси-2,6-диметил-

бицикло[3.2.1]октан-3-она в 600 мл CH_2Cl_2 добавили порциями при перемешивании 121 г 85 %-й *мета*-хлорнадбензойной кислоты (*mCIPBA*). Смесь кипятили с использованием обратного холодильника с ловушкой для воды в течение 5 дней. Раствор охладили, отфильтровали выпавшую *мета*-хлорбензойную кислоту, тщательно промыли ее гексаном. Объединенные органические слои сконцентрировали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан/этилацетат, градиент от 9 : 1 до 7 : 3), получили 28.3 г желтого масла, которое перегнали в вакууме. Получили 25.1 г (85 %) ацетата (3*aR*,5*R*,6*aR*)-6*a*-метил-2-оксо-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-5-ола ($[\alpha]_D^{20} = +46.5$ (*c* 1.0, CHCl_3); бесцветные иглы; т. пл. 34 °С (пер. пентан/эфир)).

Раствор 23 г (116 ммоль) ацетата (3*aR*,5*R*,6*aR*)-6*a*-метил-2-оксо-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-5-ола в 400 мл смеси метанол/вода (1 : 1) смешали при комнатной температуре с 50 мл 4*M* раствора K_2CO_3 в воде и перемешивали 20 ч. К реакционной смеси добавили 2*M* соляную кислоту до достижения pH 1 и встряхивали смесь с хлороформом до исчезновения продукта в водной фазе (по ТСХ). Объединенные органические фазы высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, оставшееся желтое масло очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан/этилацетат, градиент от 7 : 3 до 1 : 1). Получили 17.7 г (98 %) (3*aR*,5*R*,6*aR*)-5-гидрокси-6*a*-метил-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она ($[\alpha]_D^{20} = +17.3$ (*c* 1.0, CHCl_3); т. пл. 97 °С (пер. этилацетат)).

Weinges K., Reichert H., Huber-Patz U., Irngartinger H. Liebigs Ann. Chem. 1993. P. 403–411.

(3*R*,4*aS*,8*aR*)-6,8*a*-Диметил-3-(проп-1-ен-2-ил)-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-нафталин-1(2*H*)-он

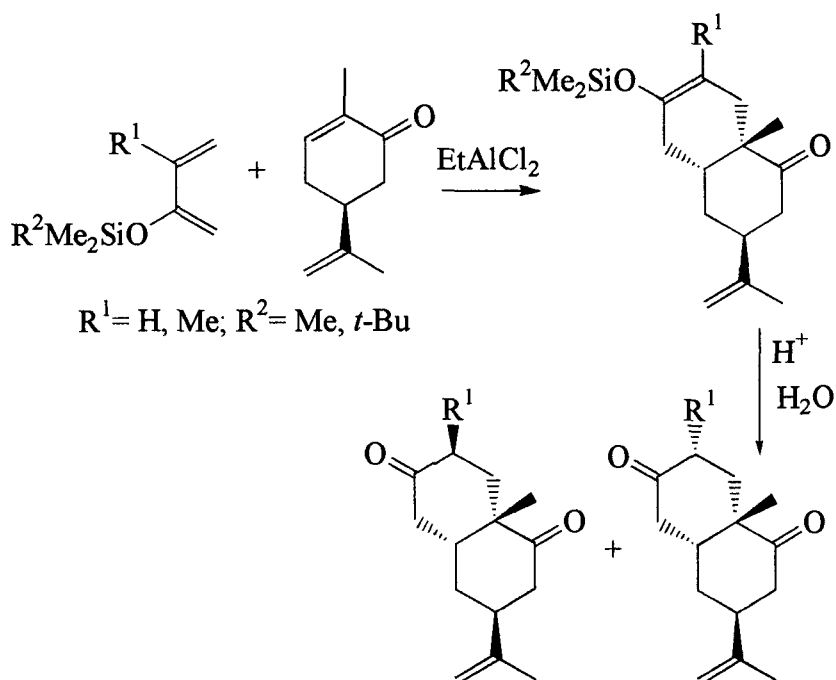


К раствору 0.751 мг (5.0 ммоль) (*R*)-карвона в 10 мл сухого толуола прибавили 1 мл (1.0 ммоль) 1*M* раствора EtAlCl_2 в гексане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота 20 мин, добавили 1.36 мл (15 ммоль) изопрена и перемешивали при комнатной

температуре в атмосфере азота 48 ч. К реакционной смеси добавили 10 мл ледяной воды и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои высушили MgSO_4 , растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан/этилацетат 10 : 1). Получили 1.09 г (100 %) (3*R*,4*aS*,8*aR*)-6,8*a*-диметил-3-(проп-1-ен-2-ил)-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-нафталин-1(2*H*)-она ($[\alpha]_D^{20} = +17.5$ (с 0.6, CHCl_3); соотношение *транс*- и *цис*-изомеров (сочленение колец относительно изопропенильной группы) 11.6 : 1, *de* 84 % (данные ГЖХ)).

Shing T.K.M., Lo H.Y., Mak T.C.W. Tetrahedron. 1999. V. 55. P. 4643–4648.

(3*S*,4*aR*,8*aS*)-3-Изопропенил-8*a*-метил-2,3,4,4*a*,5,7,8,8*a*-октагидро-нафталин-1,6-дион, (3*S*,4*aR*,7*R*,8*aR*)-7,8*a*-диметил-3-изопропенил-2,3,4,4*a*,5,7,8,8*a*-октагидронафталин-1,6-дион, (3*S*,4*aR*,7*S*,8*aR*)-7,8*a*-диметил-3-изопропенил-2,3,4,4*a*,5,7,8,8*a*-октагидронафталин-1,6-дион



К раствору 2–5 г (*S*)-карвона в 50–100 мл толуола шприцом добавили 0.5 экв 1.8*M* раствора EtAlCl_2 в толуоле и перемешивали 15 мин при комнатной температуре, затем прибавили 1.5 экв силиксидие-

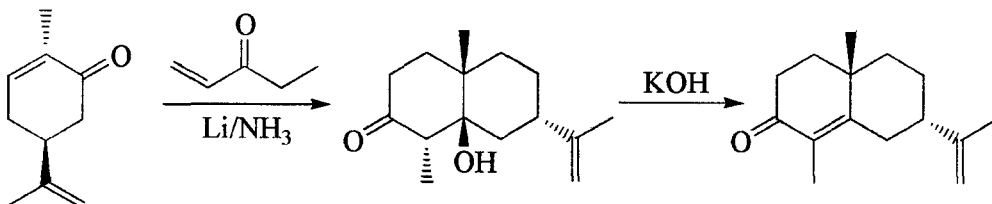
на и перемешивали при комнатной температуре до окончания реакции 2–4 ч. Реакционную смесь подкислили 4N соляной кислотой и перемешивали при комнатной температуре 2–48 ч, разбавили водой, экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 , высушили, растворитель отогнали, остаток раделили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир/этилацетат 9 : 1).

Используя в качестве исходного диена 2-триметилсилокси-1,3-бутадиен получили 73 % (3*S*,4*aR*,8*aS*)-3-изопропенил-8*a*-метил-2,3,4,4*a*,5,7,8,8*a*-октагидронафталин-1,6-диона ($[\alpha]_D = -39.9$ (с 0.3, CHCl_3); т. пл. 56–57 °C).

Используя в качестве исходного диена 2-трет-бутилдиметил-силокси-3-метил-1,3-бутадиен получили (3*S*,4*aR*,7*R*,8*aR*)-7,8*a*-диметил-3-изопропенил-2,3,4,4*a*,5,7,8,8*a*-октагидронафталин-1,6-дион ($[\alpha]_D = -42.3$ (с 0.3, CHCl_3)) и (3*S*,4*aR*,7*S*,8*aR*)-7,8*a*-диметил-3-изопропенил-2,3,4,4*a*,5,7,8,8*a*-октагидронафталин-1,6-дион ($[\alpha]_D = +62.2$ (с 0.3, CHCl_3); т. пл. 96 °C) в соотношении 1 : 1.1, общий выход 74 %.

Haaksma A.A., Jansen B.J.M., de Groot A. Tetrahedron. 1992. V. 48. P. 3121–3130.

**(4*aS*,7*S*)-1,4*a*-Диметил-7-(проп-1-ен-2-ил)-
4,4*a*,5,6,7,8-гексагидронафталин-2(3*H*)-он**

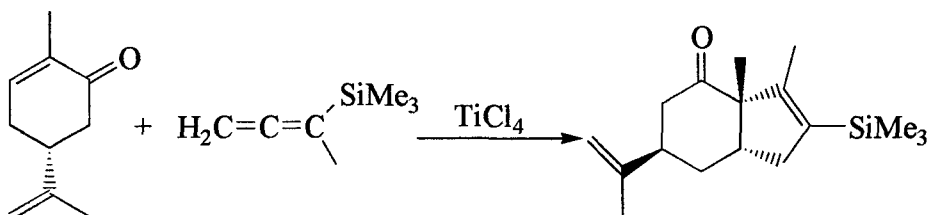


В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником с сухим льдом в атмосфере аргона поместили 0.760 г (0.44 моль) литиевой проволоки и добавили 11 мл (0.44 моль) свежеперегнанного над натрием жидкого аммиака. После растворения лития добавили 30 мл сухого ТГФ и при перемешивании по каплям и слабом кипении прибавили раствор 7.5 г (50 ммоль) (*S*)-карвона и 3.7 г (50 ммоль) трет-бутилового спирта в 20 мл сухого ТГФ. По завершении прибавления отсоединили обратный холодильник и отогнали аммиак с током азота. Смесь охладил до -78 °C и прибавили шприцом в течение 3 мин 6.72 г (80 ммоль) этилвинилкетона. Затем смесь согрели до 20 °C и выдержали при

этой температуре 1 ч. К реакционной смеси добавили 50 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , 200 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промыли 50 мл 1N соляной кислоты, 50 мл воды и насыщенным водным раствором NaCl (2x50 мл), высушили MgSO_4 , растворитель отогнали. Остаток (11.2 г), содержащий (1*S*,4*aS*,7*S*,8*aS*)-8*a*-гидрокси-1,4*a*-диметил-7-(проп-1-ен-2-ил)-октагидронафталин-2(1*H*)-он и дигидрокарвон (данные ГЖХ), кипятили с использованием обратного холодильника с 8 %-м раствором KOH в этаноле в течение 1 ч. Смесь разбавили водой, трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты промыли водой, насыщенным водным раствором NaCl , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали. Остаток (9.5 г) подвергли фракционной перегонке. Получили 1.5 г дигидрокарвона (т. кип. 49–50 °C/0.17 мм рт. ст.) и 5.3 г (49 %) (4*aS*,7*S*)-1,4*a*-диметил-7-(проп-1-ен-2-ил)-4,4*a*,5,6,7,8-гексагидронафталин-2(3*H*)-она((+)-6-эпи- α -киперона) (т. кип. 80–81 °C/0.01 мм рт. ст.). Кубовый остаток подвергли хроматографии на SiO_2 (элюент – этилацетат/гексан 20 : 80), выделили дополнительно 2.0 г (18 %) (4*aS*,7*S*)-1,4*a*-диметил-7-(проп-1-ен-2-ил)-4,4*a*,5,6,7,8-гексагидронафталин-2(3*H*)-она, общий выход составил 67 %.

Ziegler F.E., Hwang K.-J. J. Org. Chem. 1983. V. 48. P. 3349–3351.

1,3*a*,5,6,7,7*a*-Гексагидро-3,3*a*-диметил-6-(1-метилэтенил)-2-(триметилсил)-4*H*-инден-4-он

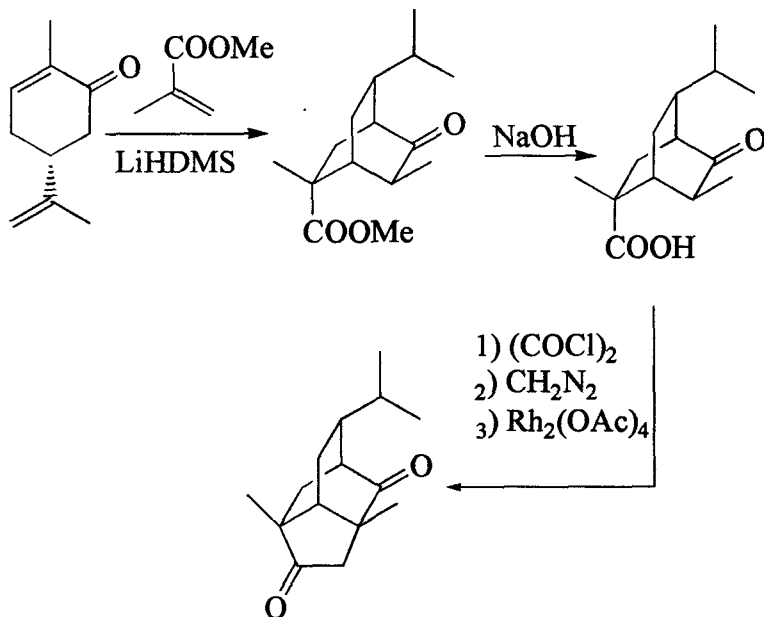


В трехгорлую полулитровую колбу, оснащенную механической мешалкой, капельной воронкой с противодавлением, термометром и системой подачи азота (предварительно колбу высушили в вакууме и заполнили азотом), поместили 115 г (0.077 моль) (*R*)-карвона, 10.8 г (0.079 моль) 1-метил-1-(триметилсилил)аллена (*Danheiser R.L., Tsai Y.M., Fink D.M. Org. Synth. 1993. Coll. V. 8. P. 471*) и 180 мл сухого CH_2Cl_2 . Реакцию проводили в атмосфере азота. Смесь охладили до температуры ниже –75 °C (сухой лед – ацетон) и по каплям в течение 1 ч прибавили раствор 17.4 г (0.092 моль) свежеперегнанного TiCl_4 в 10 мл CH_2Cl_2 . Через 30 мин

охлаждающую баню удалили и дали реакционной смеси нагреться до 0 °С в течение ~30 мин. Полученный темно-красный раствор медленно перелили в двухлитровую колбу, содержащую перемешиваемую на магнитной мешалке смесь 400 мл воды и 400 мл диэтилового эфира. Водную фазу отделили и экстрагировали диэтиловым эфиром (2х200 мл), объединенные органические фазы промыли 250 мл воды, 250 мл насыщенного водного раствора NaCl, высушили MgSO₄, растворитель отогнали на ротационном испарителе, желтый остаток перегнали в вакууме. Получили 17.5 г (82 %) 1,3а,5,6,7,7а-гексагидро-3,3а-диметил-6-(1-метилэтенил)-2-(триметилсилил)-(3аа,6а,7аа)-4Н-инден-4-она ($[\alpha]_D^{20} = -157.8$ (с 1.57, CH₂Cl₂); т. кип. 98–101 °С/0.03 мм рт. ст.).

Danheiser R.L., Fink D.M., Tsai Y.-M. Org. Synth. 1993. Coll. V. 8. P. 347.

Метилловый эфир (1R,2R,4S,6S,8R)-8-изопропенил-2,6-диметил-5-оксобицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты, (1R,2R,4S,6S,8R)-8-изопропенил-2,6-диметил-5-оксобицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота, (1S,3R,6R,7S,9R)-9-изопропенил-3,6-диметилтрицикло [4.3.1.0^{3,7}]декан-2,5-дион



К охлажденному до –78 °С раствору 4.22 мл (20 ммоль) гексаме-

тилдисилазана в 36 мл сухого гексана медленно при перемешивании прибавили 12.5 мл (20 ммоль) 1.6М раствора *n*-бутиллития в гексане и перемешивали смесь 15 мин. К полученному раствору по каплям прибавили раствор 3.0 г (20 ммоль) (*R*)-карвона в 30 мл сухого гексана, перемешивали реакционную смесь в течение 45 мин при -78°C и прибавили 2.14 мл (20 ммоль) метилметакрилата и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь пропустили через короткую колонку с силикагелем, растворитель отогнали, остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – этилацетат/гексан 1 : 20). Получили 3.0 г (60 %) метилового эфира (1*R*,2*R*,4*S*,6*S*,8*R*)-8-изопропенил-2,6-диметил-5-оксобицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты ($[\alpha]_D^{22} = -43.5$ (*c* 3.77, метанол); т. пл. $59-61^{\circ}\text{C}$ (пер. из гексана)).

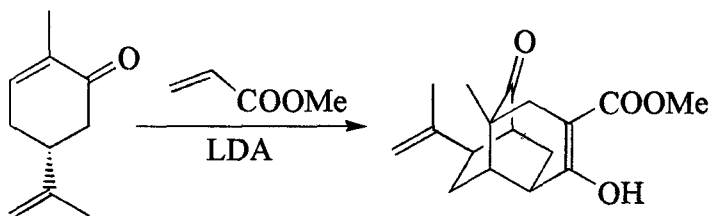
К раствору 1.0 г (4 ммоль) метилового эфира (1*R*,2*R*,4*S*,6*S*,8*R*)-8-изопропенил-2,6-диметил-5-оксобицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты в 5 мл метанола добавили 5 мл 10 %-го водного раствора NaOH и кипятили с использованием обратного холодильника в течение 8 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, промыли 10 мл CH_2Cl_2 . Водный слой подкислили 3*N* соляной кислотой и экстрагировали CH_2Cl_2 , растворитель отогнали. Получили 0.87 г (92 %) (1*R*,2*R*,4*S*,6*S*,8*R*)-8-изопропенил-2,6-диметил-5-оксобицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты ($[\alpha]_D^{25} = -47.7$ (*c* 1.30, CHCl_3); т. пл. $119-120^{\circ}\text{C}$ (пер. из смеси гексан/ CH_2Cl_2)).

К раствору 0.5 г (2.12 ммоль) (1*R*,2*R*,4*S*,6*S*,8*R*)-8-изопропенил-2,6-диметил-5-оксобицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты в 3 мл сухого бензола при перемешивании добавили 0.93 мл (10.6 ммоль) оксалил хлорида и перемешивали реакционную смесь 2 ч при комнатной температуре. Бензол и избыток оксалил хлорида отогнали в вакууме, полученный хлорангидрид растворили в 5 мл сухого диэтилового эфира и добавили по каплям к 25 мл охлажденного до 0°C перемешиваемого раствора диазометана (приготовлен из 3 г *N*-нитрозо-*N*-метилмочевины и 30 мл 60 %-го водного раствора KOH). Реакционную смесь медленно нагрели до комнатной температуры, перемешивали 2 ч, избыток диазометана и эфир аккуратно отогнали, остаток быстро пропустили через колонку с нейтральной окисью алюминия (элюент – CH_2Cl_2). Получили 0.495 г (90 %) соответствующего диазокетона. К перемешиваемому кипящему раствору 4 мг ацетата родия в 30 мл сухого CH_2Cl_2 добавили по каплям раствор 0.495 г (1.91 ммоль) полученного диазокетона в 10 мл CH_2Cl_2 и кипятили реакционную смесь с использованием обратного холодильника в течение 4 ч. Растворитель отогнали, остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – этилацетат/гексан

1 : 10). Получили 0.392 г (89 %) (1*S*,3*R*,6*R*,7*S*,9*R*)-9-изопропенил-3,6-диметилтрицикло[4.3.1.0^{3,7}]декан-2,5-диона ($[\alpha]_D^{26} = -45.5$ (*c* 1.32, CHCl₃); т. пл. 111–113 °С (пер. из смеси гексан/этилацетат)).

Srikrishna A., Gharpure S.J. J. Org. Chem. 2001. V. 66. P. 4379–4385.

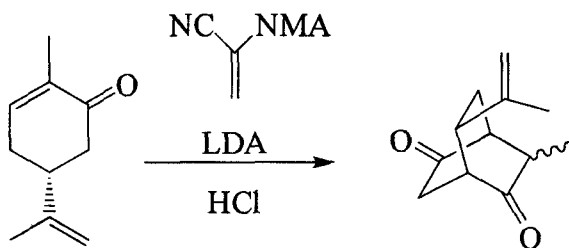
Метилловый эфир 4-гидрокси-10-изопропенил-7-метил-11-оксотрицикло[5.3.1.0^{3,8}]ундец-4-ен-5-карбоновой кислоты



Раствор (*R*)-карвона, 1 экв литийдиизопропиламида и 1 экв гексаметилофосфорамид в ТГФ обработали двумя экв метилакрилата, реакцию проводили при температуре от –20 °С до комнатной температуры в течение 6 ч. Получили 40 % метилового эфира 4-гидрокси-10-изопропенил-7-метил-11-оксотрицикло[5.3.1.0^{3,8}]ундец-4-ен-5-карбоновой кислоты ($[\alpha]_D^{25} = -43.52$ (*c* 0.85, CHCl₃); т. пл. 103–104 °С).

Maiti S., Bhaduri S., Achari B., Banerjee A.K., Nayak N.P., Mukherjee A.K. Tetrahedron Lett. 1996. V. 37. P. 8061–8062.

(7*S*)-3-Метил-7-(проп-1-ен-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-2,5-дион

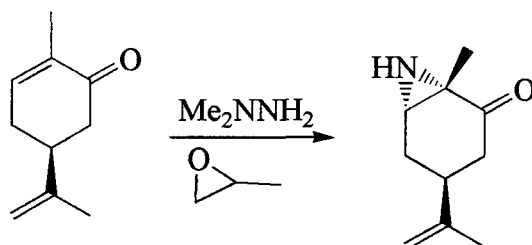


К перемешиваемому раствору 1 г (10 ммоль) диизопропиламина в 10 мл ТГФ при 0 °С в атмосфере аргона прибавили по каплям 6.5 мл (10 ммоль) 1.52М раствора BuLi в гексане и перемешивали 20 мин при 0 °С. Раствор охладили до –78 °С и прибавили по каплям раствор 1.5 г (10 ммоль) (*R*)-карвона в 10 мл ТГФ, перемешивали 1.5 ч, затем прибавили по каплям раствор 1.58 г (10 ммоль) 2-(*N*-метиланилино)-

акрилонитрила в 5 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре, затем добавили 25 мл 3N соляной кислоты и перемешивали еще 40 ч. Органическую фазу отделили, водную экстрагировали диэтиловым эфиром (3x30 мл). Объединенные органические фазы промыли 10 мл воды, 5 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , опять 10 мл воды, высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали в вакууме, остаток перегнали. Получили 1.25 г (65 %) (7S)-3-метил-7-(проп-1-ен-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-2,5-диона (т. кип. 60 °C/0.01 мм рт. ст.).

Ahlbrecht H., Dietz M., Schon C., Baumann V. Synthesis. 1991. P. 133–140.

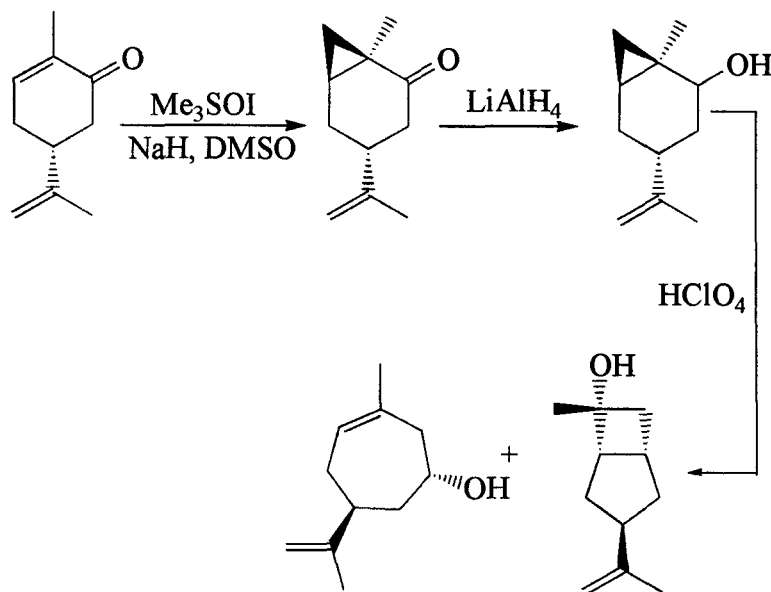
(1S,4S,6S)-1-Метил-4-изопропенил-7-азабицикло[4.1.0]гептан-2-он



Смесь 0.92 г (15.6 ммоль) диметилгидразина, 0.6 г (10 ммоль) метилоксирана и 8 мл изопропилового спирта нагрели до 50 °C, выдержали при этой температуре 3 ч и добавили по каплям при перемешивании раствор 0.15 г (1 ммоль) (S)-карвона в смеси 12 мл изопропилового спирта и 3 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 70 °C, растворитель отогнали, остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – этилацетат/гексан (10-30 % этилацетата)). Получили 0.068 г (41 %) (1S,4S,6S)-1-метил-4-изопропенил-7-азабицикло[4.1.0]гептан-2-она.

Oves D., Ferrero M., Fernandez S., Gotor V. J. Org. Chem. 2003. V. 68. P. 1154–1157.

(1*R*,4*R*,6*S*)-4-Изопропенил-1-метилбицикло[4.1.0]гептан-2-он,
(1*R*,4*R*,6*S*)-4-изопропенил-1-метилбицикло[4.1.0]гептан-2-ол,
(1*R*,6*S*)-6-изопропенил-3-метил-3-циклогептен-1-ол,
(1*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-3-изопропенил-6-метилбицикло[3.2.0]гептан-6-ол



Смесь 96 г (1.23 моль) диметилсульфоксида и 180 мл MeI кипятят с использованием обратного холодильника в атмосфере азота в течение 3 дней. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают хлороформом, высушивают. Получили 145 г (53.6 %) триметилхлосульфониум йодида (Me_3SOI), который перекристаллизовали из воды и высушили в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 .

В трехгорлую круглодонную колбу поместили 0.021 моль NaH (50 %-я суспензия в минеральном масле) и промыли трижды легкокипящим петролевым эфиром для удаления минерального масла. К колбе немедленно подсоединили механическую мешалку, обратный холодильник со входом сухого азота и капельную воронку с противодавлением. Систему вакуумировали для удаления следов петролевого эфира, убрали вакуум и добавили 4.62 г (0.021 моль) Me_3SOI . Систему несколько раз вакуумировали и снова наполняли азотом, после чего медленно прибавляли по каплям 25 мл диметилсульфоксида, перемешивали 15–20 мин, при этом наблюдалось интенсивное выделение водорода. Получили молочно-белую реакционную смесь, содержащую диметилхлосульфониум метилид.

К полученной смеси в атмосфере азота при перемешивании и небольшом охлаждении ледяной баней прибавили раствор 3.0 г (0.02 моль) (*R*)-карвона в 3 мл диметилсульфоксида. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем 1 ч при 50 °С, вылили в 80 мл холодной воды и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты дважды промыли водой, высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 2.65 г (81.3 %) (1*R*,4*R*,6*S*)-4-изопропенил-1-метилбицикло[4.1.0]гептан-2-она (т. кип. 109–110 °С/10 мм рт. ст.).

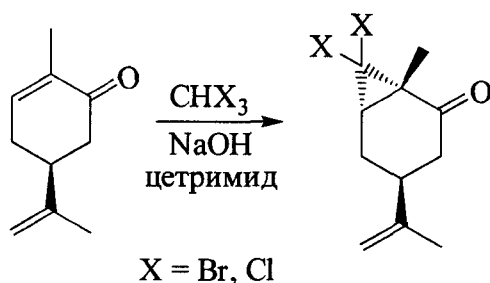
Corey E.J., Chaykovsky M. J. Am. Chem. Soc. V. 87. N 6. P. 1353–1364.

Раствор 1.0 г (6.09 ммоль) (1*R*,4*R*,6*S*)-4-изопропенил-1-метилбицикло[4.1.0]гептан-2-она ($[\alpha]_D^{22} = -9.8$ (с 7.84, CHCl_3)) в 4 мл безводного диэтилового эфира добавили по каплям при перемешивании к суспензии 0.120 г (3.21 ммоль) LiAlH_4 в 15 мл диэтилового эфира. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, добавили по каплям при 0 °С насыщенный раствор NH_4Cl , осадок отфильтровали. Фильтрат экстрагировали 50 мл этилацетата, органический слой промыли насыщенным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток (1.05 г) разделили на короткой колонке с силикагелем (элюент – гексан/этилацетат 80 : 20). Получили 0.955 г (94 %) смеси (2*R*)- и (2*S*)-изомеров (1*R*,6*S*)-6-изопропенил-3-метил-3-циклогептен-1-ола (могут быть разделены повторной колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – гексан/этилацетат 85 : 15)).

К раствору 1.00 г (6 ммоль) смеси (2*R*)- и (2*S*)-изомеров (1*R*,6*S*)-6-изопропенил-3-метил-3-циклогептен-1-ола в 14 мл ацетона при комнатной температуре по каплям добавили 8 мл 7 %-го водного раствора HClO_4 . Реакционную смесь перемешивали 22 ч, нейтрализовали 10 %-м водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали диэтиловым эфиром (3x20 мл), органический слой промыли насыщенным водным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток разделили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – гексан/этилацетат/ацетон 100 : 15 : 5). Получили 0.611 г (61 %) (1*R*,6*S*)-6-изопропенил-3-метил-3-циклогептен-1-ола ($[\alpha]_D^{22} = -4.1$ (с 11.40, CHCl_3)) и 0.110 мг (11 %) (1*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-3-изопропенил-6-метилбицикло[3.2.0]гептан-6-ола ($[\alpha]_D^{22} = +4.9$ (с 4.98, CHCl_3)).

de Faria M.L., Magalhaes R. de A., Silva F.C., Matias L.G. de O., Ceschi M.A., Brocksom U., Brocksom T.J. Tetrahedron: Asymmetry. 2000. V. 11. P. 4093–4103.

(1*S*,4*S*,6*S*)-7,7-Дибромо-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)бицикло[4.1.0]гептан-2-он, (1*S*,4*S*,6*S*)-7,7-дихлоро-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)бицикло[4.1.0]гептан-2-он

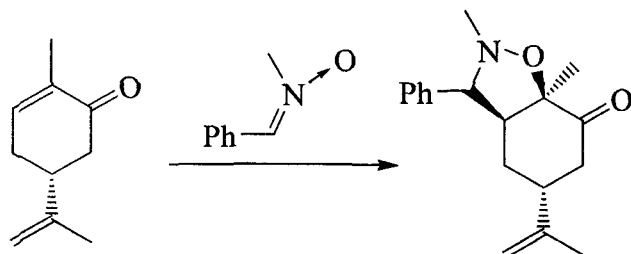


Смесь 40 г (0.27 моль) (*S*)-карвона, 80 г (0.32 моль) бромойформа, 0.5 г цетримид (цетилтриметиламмоний бромид) и 100 мл 10М водного раствора NaOH перемешивали 6 ч при 50 °С, затем 60 ч при 20 °С. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3х100 мл), эфирный экстракт высушили MgSO₄, растворитель отогнали в вакууме 14 мм рт. ст., остаток разделили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 62 г (73 %) (1*S*,4*S*,6*S*)-7,7-дибromo-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)бицикло[4.1.0]гептан-2-она (содержит примесь ~10 % *цис*-изомера (данные ЯМР ¹H)).

К перемешиваемой смеси 20 г (0.133 моль) карвона, 16 г (0.134 моль) хлоройформа и 0.5 г цетримид при 25 °С прибавили раствор 30 г NaOH в 60 мл воды с такой скоростью, чтобы температура не превышала 30 °С. Смесь перемешивали 3 дня, после обработки остаток перегнали в вакууме, выделив часть непрореагировавшего карвона. Получили 11.3 г (39 %) 1*S*,4*S*,6*S*-7,7-дихлоро-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)бицикло[4.1.0]гептан-2-она (т. кип. 115–123 °С/0.55 мм рт. ст.).

Baird M.S., Buxton S.R., Sadler P. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1984. P. 1379–1385.

7-Оксо-2,7а-диметил-5-изопропенил-3-фенил-2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидро-бенз[1,2-d]изоксазол

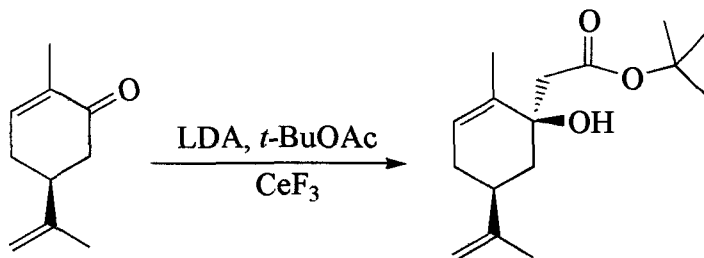


Смесь 2.7 г (20 ммоль) N-метил-N-фенилнитрона и 15.6 мл (15 г, 100 ммоль) карвона выдержали 46 ч при 110 °С в атмосфере азота. Нагрели баню до 210 °С и отогнали продукт при остаточном давлении 0.1 мм рт. ст. Получили 4.83 г (85 %) 7-оксо-2,7а-диметил-5-изопропенил-3-фенил-2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидробенз[1,2-d]изоксазола.

Huisgen R., Hauck H., Grashey R., Seidl H. Chem. Ber. 1968. V. 101. P. 2568–2584.

2.2.4. РЕАКЦИИ КАРВОНА ПО КЕТОГРУППЕ

***трет*-Бутиловый эфир 2-[(5*S*,1*R*)-1-гидрокси-2-метил-5-(1-метилвинил)циклогекс-2-енил]уксусной кислоты**

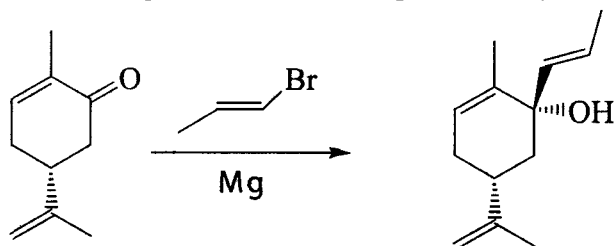


Раствор 136 мл (1.04 моль) диизопропиламина в 400 мл ТГФ охладили до –40 °С и в течение 7 мин добавили 416 мл (1.04 моль) 2.5М раствора *n*-BuLi в гексане, поддерживая температуру –40 ± 10 °С. Смесь перемешивали 5 мин, охладили до –70 °С, добавили в течение 8 мин 140 мл (1.04 моль) *трет*-бутилового эфира уксусной кислоты, поддерживая температуру ниже –60 °С. Полученную смесь перемешивали 20 мин при –70 °С и добавили одной порцией 78.8 г (0.4 моль) CeF₃. Через 3 мин добавили в течение 7 мин 125 мл (0.8 моль) (*S*)-карвона, поддержи-

вая температуру ниже $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Перемешивали реакционную смесь 5 мин при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, добавили 240 мл смеси (1 : 1) уксусной кислоты и этанола, температура при этом поднялась до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. После окончания разогрева охлаждающую баню удалили, полученную суспензию разбавили 300 мл этанола и 400 мл этилацетата и дали согреться до комнатной температуры. Осадок отфильтровали, промыли этилацетатом (3x300 мл), объединенные фильтраты последовательно промыли 400 мл воды, 400 мл 0.5N соляной кислоты, 400 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и 400 мл насыщенного водного раствора NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток высушили при $70\text{ }^{\circ}\text{C}/5\text{ мм рт. ст.}$ Получили 207 г (97 %) *трет*-бутилового эфира 2-[(5*S*,1*R*)-1-гидрокси-2-метил-5-(1-метилвинил)циклогекс-2-енил]уксусной кислоты (*de* > 95 %).

Kabat M.M., Garofalo L.M., Daniewski A.R., Hutchings S.D., Liu W., Okabe M., Radinov R., Zhou Y. J. Org. Chem. 2001. V. 66. P. 6141–6150.

(1*S*,5*R*,*E*)-2-Метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-1-(проп-1-енил)циклогекс-2-енол



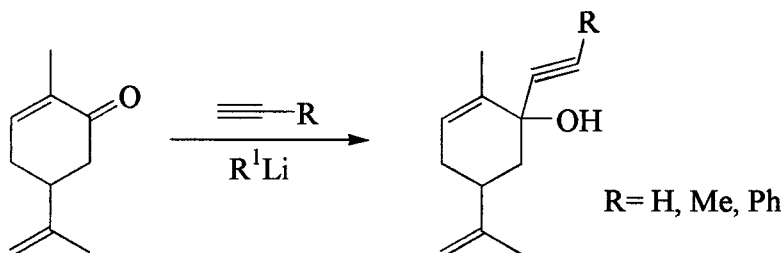
К суспензии 0.2 г (8.3 ммоль) Mg в 20 мл ТГФ добавили 1 мл (1.41 г, 8.3 ммоль) (*E*)-1-пропенилбромид, перемешивали 5 ч при комнатной температуре, охладили до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и добавили 0.83 г (5.5 ммоль) (*R*)-карвона. Охлаждающую баню убрали, реакционная смесь нагрелась до комнатной температуры. Полученную смесь вылили в насыщенный водный раствор NH_4Cl , продукт экстрагировали, очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 20 : 80). Получили 0.86 г (81 %) (1*S*,5*R*,*E*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-1-(проп-1-енил)циклогекс-2-енала.

Hong S., Lindsay H.A., Yaramasu T., Zhang X., McIntosh M.C. J. Org. Chem. 2002. V. 67. P. 2042–2055.

1-Этинил-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енол,

2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-1-(проп-1-инил)циклогекс-2-енол,

2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-1-(фенилэтинил)циклогекс-2-енол



К смеси 64 г (0.5 моль) нафталина и 500 мл ТГФ добавили 7 г (1 моль) металлического лития и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота 1 ч. Через смесь медленно пропустили ток сухого ацетилена, затем постепенно добавили 150 г (1 моль) карвона, перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавили метанол, воду, органический слой отделили с помощью изопропилового эфира. Экстракт промыли водой, высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 70.4 г (40 %) 1-этинил-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енола (88–92 °C/3 мм рт. ст.).

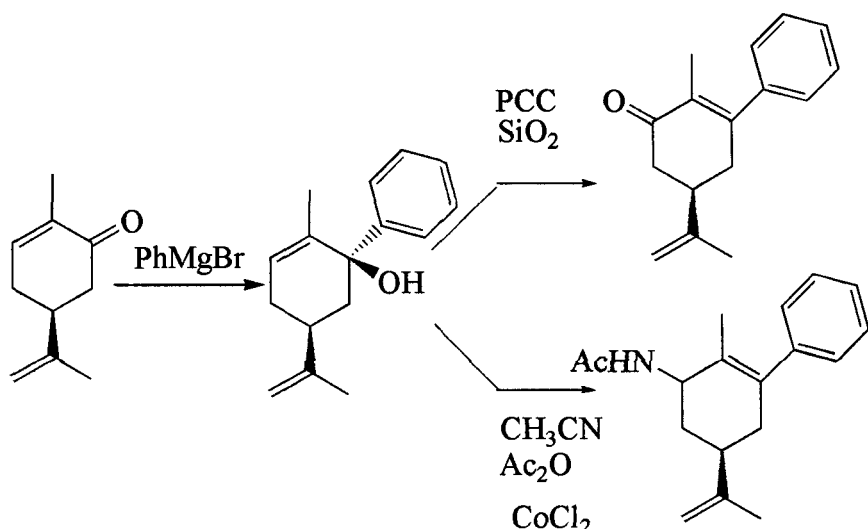
К смеси 64 г (0.5 моль) нафталина, 500 мл ТГФ и 7 г (1 моль) металлического лития в атмосфере азота постепенно добавили 40 г (1 моль) метилацетилена, затем медленно прибавили 150 г (1 моль) карвона. Получили 133 г (70 %) 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-1-(проп-1-инил)циклогекс-2-енола (96 °C/3 мм рт. ст.).

Suga K., Watanabe S., Suzuki T. Can. J. Chem. 1968. V. 46. P. 3041–3045.

К раствору 1 экв фенилацетилена в 25 мл сухого ТГФ добавили 1.2 экв *n*-BuLi при –20 °C. Реакционную смесь перемешивали 0.5 ч при –20 °C, затем 0.5 ч при комнатной температуре и по каплям при 0 °C прибавили раствор 1.5 экв карвона в ТГФ. Смесь перемешивали 1 ч, затем нагрели до 50 °C, охладили, добавили насыщенный водный раствор NH_4Cl , экстрагировали этилацетатом. Экстракт промыли насыщенным водным раствором NH_4Cl , насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир 1 : 9). Получили 70 % 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-1-(фенилэтинил)циклогекс-2-енола.

Mukhopadhyay M., Reddy M.M., Maikap G.C., Iqbal J. J. Org. Chem. 1995. V. 60. P. 2670–2676.

**(1*S*,5*S*)-2-Метил-1-фенил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енол,
(*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-3-фенилциклогекс-2-енон,
3-ацетамидо-5-изопропенил-2-метил-1-фенилциклогекс-1-ен**



К свежеприготовленной суспензии фенилмагнибромид, полученной из 1.92 г (80 ммоль) магния и 8.4 мл (80 ммоль) бромбензола в 80 мл сухого диэтилового эфира, при перемешивании и охлаждении ледяной баней в течение 1 ч прибавили раствор 6 г (40 ммоль) (*S*)-карвона в 20 мл сухого диэтилового эфира. Смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре, вылили в 80 мл охлажденного льдом раствора фосфатного буфера с pH 7. Эфирный слой отделили, водную фазу экстрагировали эфиром (3x30 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na₂SO₄, растворитель отогнали. Получили 8.21 г (90 %) (1*S*,5*S*)-2-метил-1-фенил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енола в виде светло-желтого масла, которое использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

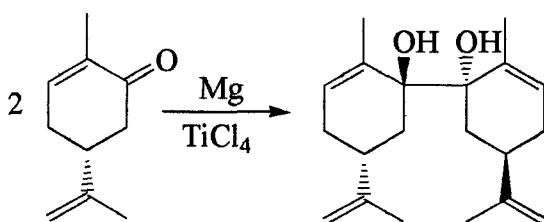
К суспензии 12.8 г (60 ммоль) хлорохромата пиридиния (PCC) и 12.8 г SiO₂ (100–200 меш) в 50 мл сухого CH₂Cl₂ при перемешивании прибавили одной порцией раствор 8.21 г (36 ммоль) (1*S*,5*S*)-2-метил-1-фенил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енола в 50 мл сухого CH₂Cl₂. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре, затем загрузили на колонку со 100 г SiO₂ и элюировали CH₂Cl₂. Растворитель отогнали, остаток чистили колоночной хроматографией на SiO₂ (30 г), элюент – бензол. Получили 7.7 г (95 %; 85 % на обе стадии) (*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-3-фенилциклогекс-2-енона ($[\alpha]_D^{26} = -102.6$ (с 1.14, CHCl₃)).

Srikrishna A., Hemamalini P. Tetrahedron. 1992. V. 48. P. 9337–9354.

К раствору 0.065 г (0.5 ммоль) CoCl_2 в ~120 мл сухого ацетонитрила добавили 2.28 г (10 ммоль) (1*S*,5*S*)-2-метил-1-фенил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енола и 1.22 г (12 ммоль) уксусного ангидрида. Реакционную смесь нагрели до 80 °С и выдержали при этой температуре 15–20 ч (контроль по ТСХ). Растворитель отогнали, к остатку добавили ~50 мл этилацетата, органический слой тщательно промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5x20 мл), водой (3x20 мл), 30 мл насыщенного водного раствора NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель). Получили 1.29 г (48 %) 3-ацетамидо-5-изопропенил-2-метил-1-фенилциклогекс-1-ена (т. пл. 129 °С, смесь диастереомеров).

Mukhopadhyay M., Reddy M.M., Maikap G.C., Iqbal J. J. Org. Chem. 1995. V. 60. P. 2670–2676.

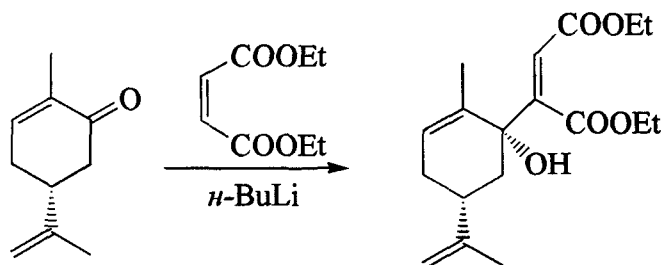
(1*S*,1'*S*,5*R*,5'*R*)-2,2'-Диметил-5,5'-ди(проп-1-ен-2-ил)-1,1'-би(циклогекс-2-ен)-1,1'-диол



В сухую двугорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, поместили 2.43 г (0.1 моль) магния в 100 мл безводного ТГФ. Смесь охладил до –60 °С и добавили по каплям 18.97 г (0.1 моль) TiCl_4 . Реакционную смесь постепенно, в течение 3–4 ч согрели до комнатной температуры и перемешивали полученную черную суспензию еще 20 ч. К смеси по каплям при перемешивании добавили раствор 7.51 г (0.05 моль) (*R*)-карвона в 7.41 г (0.1 моль) *трет*-бутилового спирта и перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Разложение реакционной смеси проводили с помощью смеси льда с NH_4Cl , продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, органический слой промыли насыщенным водным раствором NaCl , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток перекристаллизовали из смеси хлороформ/пентан. Получили 5.3 г (70 %) (1*S*,1'*S*,5*R*,5'*R*)-2,2'-диметил-5,5'-ди(проп-1-ен-2-ил)-1,1'-би(циклогекс-2-ен)-1,1'-диола ($[\alpha]_D^{22} = +19$ (с 0.9, этанол); т. пл. 172 °С).

Pons J.-M., Santelli M. J. Org. Chem. 1989. V. 54. P. 877–884.

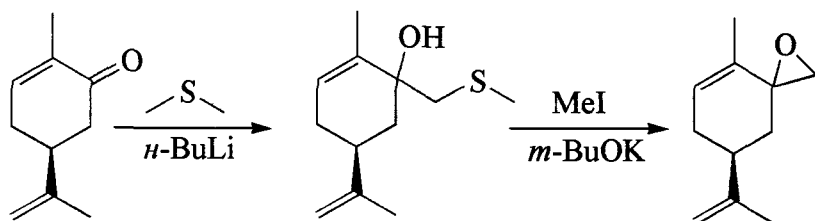
Диэтиловый эфир 2-((1*R*,5*R*)-1-гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил)малоновой кислоты



К охлажденному до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору 1.87 г (13.3 ммоль) тетраметилпиридина в ~65 мл ТГФ прибавили по каплям в течение 5 мин 8.3 мл (13.3 ммоль) 1.6М раствора *n*-BuLi в гексане. Полученный раствор перемешивали 5 мин при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, нагрели в течение 25 мин до $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, вновь охладили до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и прибавили шприцом в течение 1 мин раствор 2.29 г (13.3 ммоль) диэтилового эфира малоновой кислоты и 1.00 г (6.8 ммоль) (*R*)-карвона в 10 мл ТГФ. Раствор перемешивали 10 мин при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, нагревали в течение 30 мин до комнатной температуры, добавили 100 мл диэтилового эфира и 100 мл воды. Органическую фазу отделили, высушили MgSO_4 , растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, диэтиловый эфир/петролейный эфир (градиент от 1 : 9 до 1 : 1)). Получили 1.46 г (68 %) диэтилового эфира 2-((1*R*,5*R*)-1-гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил)малоновой кислоты ($[\alpha]_D^{25} = -37$).

Harrowven D.C., Poon H.S. Tetrahedron. 1996. V. 52. 1389–1398.

**(5*S*)-2-Метил-1-(метилтиометил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енол,
7(*S*)-7-изопропенил-4-метил-1-оксаспиро[2.5]октан**



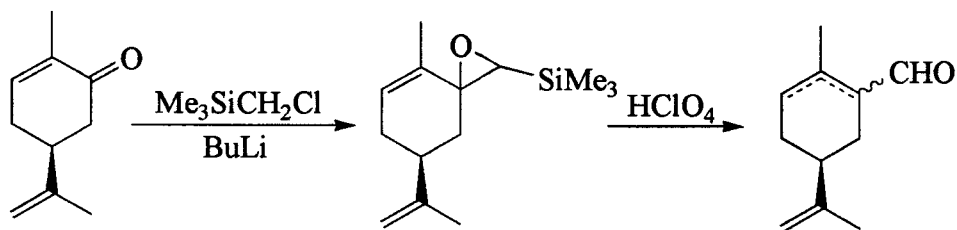
К охлажденному ледяной баней 28.6 мл (50 ммоль) 1.75М раствора *n*-BuLi в гексане добавили 5.8 г (50 ммоль) тетраметилэтилендиамина, смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали 30 мин, затем охладили до 0 °С и добавили 3.13 г (50 ммоль) диметилсульфида. Полученный светло-желтый раствор перемешивали 3.5 ч при комнатной температуре, охладили до –78 °С и добавили раствор 7.5 г (50 ммоль) (*S*)-карвона в 30 мл ТГФ в течение 5 мин. Смесь нагрели до комнатной температуры, вылили в смесь 150 мл диэтилового эфира и 150 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl. Органическую фазу отделили, промыли 150 мл воды, высушили Na₂SO₄, растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток перегнали в вакууме. Получили 10 г (94 %) (5*S*)-2-метил-1-(метилтиометил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енола.

К раствору 4.24 г (20 ммоль) (5*S*)-2-метил-1-(метилтиометил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енола в 10 мл сухого ацетона добавили 5.67 г (40 ммоль) MeI. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали в вакууме. Получили 4.88 г (89 %) (((5*S*)-1-гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил)метил)-диметилсульфониум йодида.

К суспензии 7.08 г (20 ммоль) (((5*S*)-1-гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил)метил)диметилсульфониум йодида в 250 мл ТГФ добавили 2.9 г (25.9 ммоль) свежесублимированного *трет*-BuOK. Смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре, добавили 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃ (500 мл) и вылили в 250 мл диэтилового эфира. Водную фазу отделили, экстрагировали диэтиловым эфиром (4x100 мл), объединенные органические фазы промыли 500 мл насыщенного раствора NaHCO₃, 500 мл насыщенного раствора NaCl и высушили MgSO₄, K₂CO₃. Растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 3 г (92 %) 7(*S*)-7-изопропенил-4-метил-1-оксаспиро[2.5]октана (смесь диастереомеров 4.5 : 1).

Tanis S.P., McMills M.C., Herrinton P.M. J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 5887–5889.

5-Изопропенил-2-метилциклогекс-2-ен-1-оксиран-2-илметилтриметилсилан, 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2(или 1)-енкарбальдегид



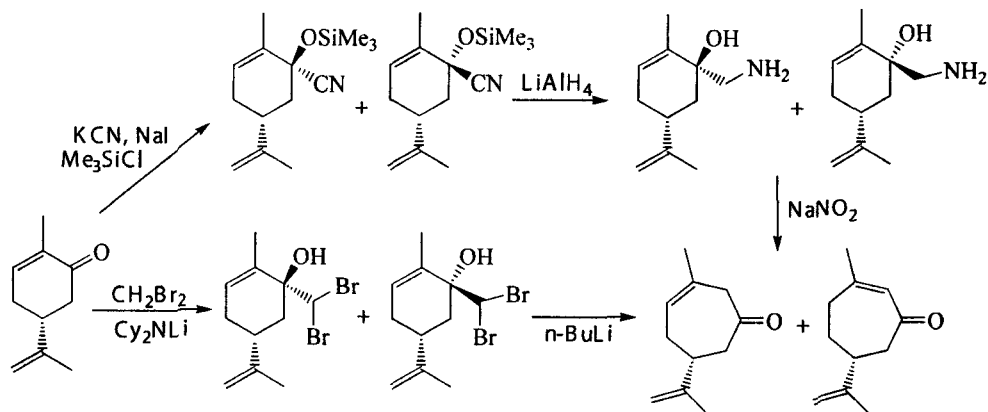
К охлажденному до -78°C перемешиваемому раствору 1 экв хлорметилтриметилсилана в сухом ТГФ в атмосфере аргона прибавили по каплям 1.05 экв 1.1М раствора BuLi в гексане. К полученному желтому раствору через 5 мин добавили 1.05 экв тетраметилэтилендиамина и перемешивали 0.5 ч, давая температуре подняться до -55°C . Получили $\sim 1\text{M}$ раствор хлорметил(триметилсилил)лития.

К свежеприготовленному раствору, содержащему 20 ммоль хлорметил(триметилсилил)лития, при -78°C добавили 2.0 г (13.3 ммоль) (S)-карвона и согрели реакционную смесь до 20°C в течение 1.5 ч. Смесь обработали насыщенным водным раствором NH_4Cl , экстрагировали диэтиловым эфиром, растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 2.4 г (76 %) 5-изопропенил-2-метилциклогекс-2-ен-1-оксиран-2-илметилтриметилсилана (т. кип. $75\text{--}83^\circ\text{C}/0.4\text{ мм рт. ст.}$).

Раствор 0.5 г (2 ммоль) 5-изопропенил-2-метилциклогекс-2-ен-1-оксиран-2-илметилтриметилсилана в 6 мл 20 %-го водного ТГФ смешали с 0.5 мл 70 % HClO_4 и перемешивали 2 ч при 20°C . Смесь разбавили 20 мл воды, экстрагировали CH_2Cl_2 (3x20 мл), органический слой высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 0.27 г (78 %) смеси 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енкарбальдегида и 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енкарбальдегида в соотношении 0.65 : 0.35 (т. кип. $85^\circ\text{C}/0.4\text{ мм рт. ст.}$).

Burford C., Cooke F., Roy G., Magnus P. Tetrahedron. 1983. V. 39. P. 867–876.

(1*R*(*S*),5*R*)-5-Изопропенил-2-метил-1-триметилсиланил-окси-циклогекс-2-ен-1-карбонитрил, (1*R*(*S*),5*R*)-1-аминометил-5-изопропенил-2-метил-циклогекс-2-енол-1, (*R*)-6-изопропенил-3-метил-циклогепт-3-енон, (1*R*(*S*),5*R*)-1-дибромометил-5-изопропенил-2-метил-циклогекс-2-енол-1



К смеси 2.6 г (17.4 ммоль) NaI с 55 мл безводного ацетонитрила при комнатной температуре последовательно прибавили в течение 2 ч 16.8 г (343 ммоль) безводного KCN, 16.5 мл (129 ммоль) свежеперегнанного Me_3SiCl и 0.51 мл (6.4 ммоль) сухого пиридина. К полученной смеси добавили раствор 12.9 г (86 ммоль) (*R*)-карвона в 10 мл безводного ацетонитрила и перемешивали 62 ч. Добавили гексан, холодную воду, органическую фазу отделили, промыли холодной водой, насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ и высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали в вакууме. Получили 20.9 г (97 %) смеси (1*R*,5*R*)-5-изопропенил-2-метил-1-триметилсиланил-окси-циклогекс-2-ен-1-карбонитрила ($[\alpha]_D^{25} = -124$ (с 2.9, CHCl_3)) и (1*S*,5*R*)-5-изопропенил-2-метил-1-триметилсиланил-окси-циклогекс-2-ен-1-карбонитрила в соотношении 9 : 1 (данные ГЖХ).

Раствор 21.6 г (86.6 ммоль) смеси (1*R*(*S*),5*R*)-5-изопропенил-2-метил-1-триметилсиланил-окси-циклогекс-2-ен-1-карбонитрилов в 15 мл безводного диэтилового эфира прибавили к суспензии LiAlH_4 в 75 мл безводного эфира при 0 °С, перемешивали 2 ч при 0 °С. К реакционной смеси последовательно добавили 7.8 мл воды, 7.8 мл 15 %-го водного раствора NaOH и снова 23 мл воды. Осадок отфильтровали, растворитель отогнали в вакууме. Получили 10.0 г (67 %) смеси (1*R*,5*R*)-1-аминометил-5-изопропенил-2-метил-циклогекс-2-енола-1 ($[\alpha]_D^{25} = -92.2$ (с 2.0, CHCl_3); т. пл. 99.2–99.7 °С) и (1*S*,5*R*)-1-аминометил-5-изопропенил-2-метил-циклогекс-2-енола-1.

К смеси 10.05 г (55.4 ммоль) (1*R*(*S*),5*R*)-1-аминометил-5-изопропе-

нил-2-метил-циклогекс-2-енолов-1 и 110 мл 10 %-го водного раствора уксусной кислоты при 0 °С прибавили 29 мл 1.29М водного раствора NaNO_2 . Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0 °С, 2 ч при комнатной температуре, опять охладили до 0 °С и прибавили 15 %-й водный раствор NaOH до достижения pH 10, экстрагировали диэтиловым эфиром, объединенные экстракты промыли насыщенным водным раствором NaCl и высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 9.5 : 0.5). Получили 6.34 г (68 %) (*R*)-6-изопропенил-3-метил-циклогепт-3-енона ($[\alpha]_D^{25} = +30$ (*c* 0.26, CHCl_3)) и 0.71 г (10 %) (*R*)-6-изопропенил-3-метил-циклогепт-2-енона ($[\alpha]_D^{25} = +49$ (*c* 0.13, CHCl_3)).

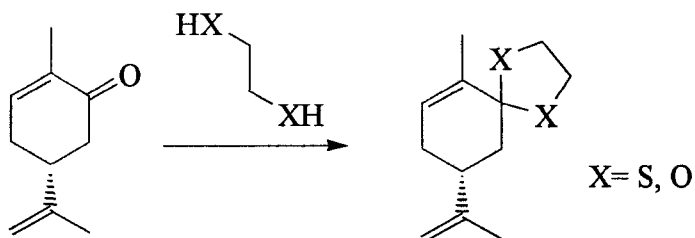
К раствору 7.48 г (41.3 ммоль) *N,N*-дициклогексилamina в 30 мл безводного ТГФ при 0 °С прибавили 6 мл (42 ммоль) 7М раствора *n*-BuLi в гексане, получив *N,N*-дициклогексиламид лития, охладили раствор до -78 °С и обработали раствором 5.0 г (33.3 ммоль) (*R*)-карвона и CH_2Br_2 в 50 мл сухого ТГФ. Смесь перемешивали 1 ч при -78 °С, добавили воду, продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракт высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали в вакууме, остаток отфильтровали через силикагель (элюент – гексан/этилацетат 9 : 1), растворитель отогнали, получили 8.23 г (77 %) смеси (1*R*,5*R*)-1-дибромометил-5-изопропенил-2-метил-циклогекс-2-енола-1 ($[\alpha]_D^{25} = -65.8$ (*c* 1.5, CHCl_3)) и (1*S*,5*R*)-1-дибромометил-5-изопропенил-2-метил-циклогекс-2-енола-1 ($[\alpha]_D^{25} = -20.4$ (*c* 1.2, CHCl_3)), индивидуальные соединения выделили колоночной хроматографией (силикагель, гексан/этилацетат 9.5 : 0.5).

Раствор 5.0 г (15.5 ммоль) смеси (1*R*(*S*),5*R*)-1-дибромометил-5-изопропенил-2-метил-циклогекс-2-енолов-1 в 50 мл безводного ТГФ охладили до -78 °С и обработали 4.6 мл (32.2 ммоль) 7М раствора *n*-BuLi в гексане и перемешивали при этой температуре 1 ч, затем 15 мин при 0 °С. К реакционной смеси добавили диэтиловый эфир, затем 1М соляную кислоту до pH 3, водную фазу отделили и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты промыли насыщенным водным раствором NaCl и высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 9.5 : 0.5). Получили 1.19 г (47 %) (*R*)-6-изопропенил-3-метил-циклогепт-3-енона и 0.10 г (4 %) (*R*)-6-изопропенил-3-метил-циклогепт-2-енона.

Brocksom T.J., Brocksom U., de Sousa D.P., Frederico D. Tetrahedron: Asymmetry. 2005. V. 16. P. 3628–3632.

(9*R*)-9-Изопропенил-6-метил-1,4-дитиаспиро[4.5]дец-6-ен,

(9*R*)-9-изопропенил-6-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-6-ен



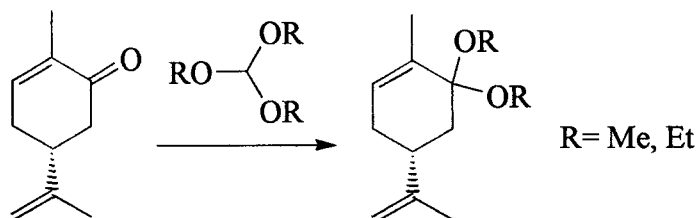
Смесь 1.5 г (10 ммоль) (*R*)-карвона, 1.03 г (11 ммоль) этан-1,2-дитиола, 0.5 г природной каолининовой глины (глину предварительно подготовили прокалкой при 550 °С с последующим кипячением с 2М соляной кислотой (соотношение глина/кислота 1:4), промывкой водой до отсутствия ионов хлора и сушкой в течение 12 ч при 110 °С) и 25 мл бензола кипятили 4–12 ч (контроль по ТСХ) с насадкой Дина-Старка. Катализатор отфильтровали, растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель). Получили 1.3 г (72 %) (9*R*)-9-изопропенил-6-метил-1,4-дитиаспиро[4.5]дец-6-ена.

Ponde D.E., Deshpande V.H., Bulbule V.J., Sudalai A., Gajare A.S. J. Org. Chem. 1998. V. 63. P. 1058–1063.

Смесь из 150 г (1 моль) (*R*)-карвона, 124 г (2 моль) этиленгликоля, 500 мл толуола и 2 г KHSO_4 кипятили с водяной ловушкой до окончания выделения воды. Реакционную смесь отфильтровали, промыли водой, нейтрализовали, растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили (9*R*)-9-изопропенил-6-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-6-ена (т. кип. 83 °С/0.7 мм рт. ст.).

Surburg H., Loges H., Machinek A. Patent DE 10235968. 2004.

(*R*)-Карвондиметилацеталь, (*R*)-карвондиэтилацеталь



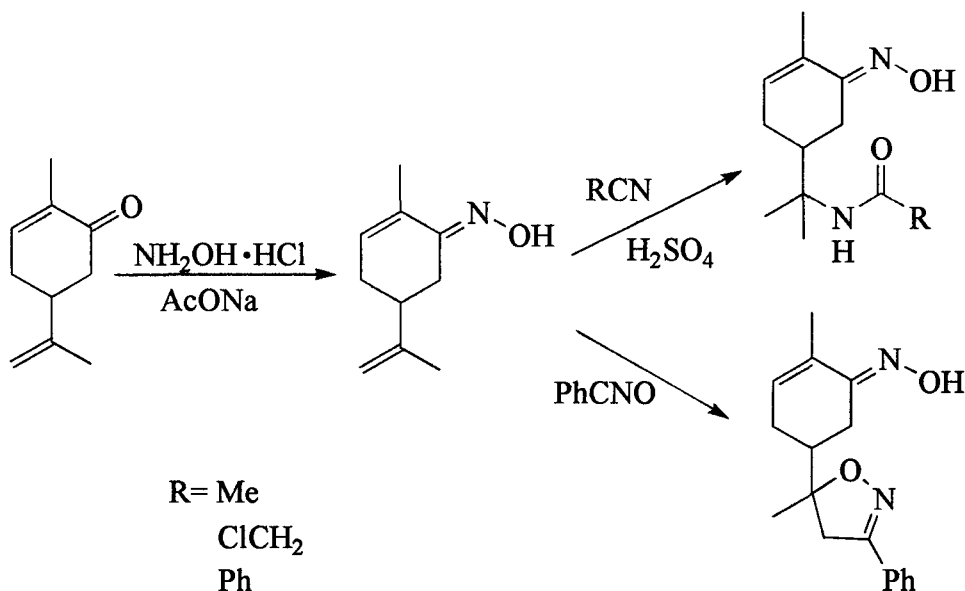
К смеси 16.1 г (0.15 моль) триметилортоформиата, 20 мл метанола

и 0.01 г *para*-толуолсульфохлорида добавили 15 г (0.1 моль) (*R*)-карвона. Реакционную смесь перемешивали 5 мин, добавили 2 г NaHCO_3 , отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме, остаток растворили в диэтиловом эфире и промыли до нейтральной реакции. Растворитель отогнали, остаток, состоящий из 1/3 карвондиметилацетала и 2/3 непрореагировавшего карвона, перегнали в вакууме. Получили (*R*)-карвондиметилацеталь (т. кип. 84 °C/2 мм рт. ст.).

Аналогично из (*R*)-карвона, триэтилортоформиата и этанола получили (*R*)-карвондиэтилацеталь (т. кип. 82 °C/0.75 мм рт. ст.).

Surburg H., Loges H., Machinek A. Patent DE 10235968. 2004.

Оксим карвона, оксим 8-N-ацетиламино-*para*-мент-6-ен-2-она, оксим 8-N-(хлорацетил)амино-*para*-мент-6-ен-2-она, оксим 8-N-(бензоиламино)амино-*para*-мент-6-ен-2-она, оксим 2-метил-5-(5-метил-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)циклогекс-2-енона



К раствору 15 г (0.1 моль) карвона в 70 мл этилового спирта при перемешивании прибавили теплый раствор 13.7 г (0.2 моль) солянокислого гидроксиламина в 100 мл воды и 11 г (0.13 моль) ацетата натрия в 20 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при 65–70 °C, раствор вылили на лед, выпавшее кристаллическое вещество отфильтровали и перекристаллизовали из этилового спирта. Получили 14.8 г (90 %) оксима карвона (т. пл. 72–73 °C).

Раствор 3.2 г (19 ммоль) оксима карвона в 10 г ацетонитрила охладили баней с жидким азотом и медленно по каплям прибавили 8 г концентрированной серной кислоты. Температуре смеси дали постепенно подняться до комнатной и перемешивали 18 ч. Реакционную смесь вылили в избыток охлажденного водного аммиака, экстрагировали хлороформом, сушили MgSO_4 . Кристаллический продукт реакции отмыли горячим диэтиловым эфиром от ацетамида и очистили перекристаллизацией из ацетона. Получили 3.7 г (85 %) оксима 8-N-ацетиламино-*пара*-мент-6-ен-2-она (т. пл. 226–227 °C).

Из 3.2 г оксима карвона, 10 г хлорацетонитрила и 9 г серной кислоты по описанной выше методике получили 3.5 г (70 %) оксима 8-N-(хлорацетил)амино-*пара*-мент-6-ен-2-она (т. пл. 206–207 °C).

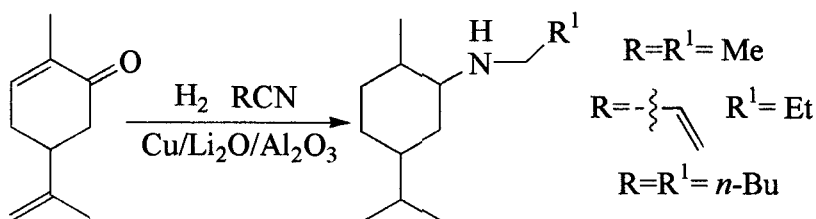
Из 3.2 г оксима карвона, 10 г бензонитрила и 9 г серной кислоты по описанной выше методике получили 4.4 г (80 %) оксима 8-N-бензоиламино-*пара*-мент-6-ен-2-она (т. пл. 208–209 °C).

Козлов Н.Г., Басалаева Л.И. ЖОХ. 1997. Т. 67. С. 657–660.

Раствор 0.415 г (2.5 ммоль) оксима карвона, 0.390 г (2.5 ммоль) N-гидроксibenзимидоил хлорида (получили путем взаимодействия оксима бензальдегида с хлорирующими агентами) и 0.260 г (2.5 ммоль) триэтиламина в 30 мл диэтилового эфира перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (оксид бензонитрила образовывался из N-гидроксibenзимидоил хлорида и триэтиламина *in situ*). Выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровали, фильтрат промыли водой (2x20 мл). Органический слой высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток перекристаллизовали из смеси этанол/вода, выделили 0.228 г непрореагировавшего оксима карвона (конверсия 45 %). Получили 0.240 г (34 %, 75 % на прореагировавший оксим карвона) оксима 2-метил-5-(5-метил-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)циклогекс-2-енона (т. пл. 193–195 °C).

Shiue C.-Y., Lawler R.G., Clapp L.B. J. Org. Chem. 1976. V. 41. P. 2210–2212.

**N-Этил-2-метил-5-изопропилциклогексиламин,
N-пропил-2-метил-5-изопропилциклогексиламин,
N-бутил-2-метил-5-изопропилциклогексиламин**



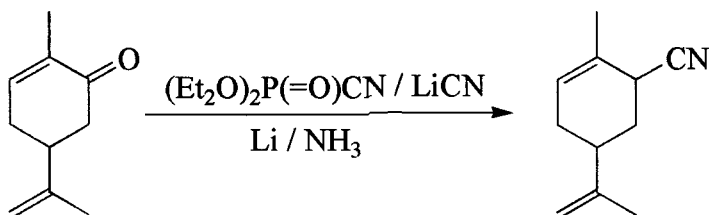
Смесь 15.0 г (0.1 моль) карвона и 6.2 г (0.15 моль) ацетонитрила пропускали со скоростью 0.2 л/ч через слой катализатора, содержащего 15 % меди и 2 % окиси лития, нанесенных на γ -окись алюминия, при 210 °С под давлением водорода 12 атм, продукт выделили методом препаративной ГЖХ. Получили 11.9 г (65 %) N-этил-2-метил-5-изопропилциклогексиламина (т. кип. 194–195° С/755 мм рт. ст.).

Смесь 15.0 г (0.1 моль) карвона и 7.9 г (0.15 моль) акрилонитрила пропускали со скоростью 0.25 л/ч через слой вышеуказанного катализатора при 220 °С под давлением водорода 15 атм, продукт выделили методом препаративной ГЖХ. Получили 13.8 г (70 %) N-пропил-2-метил-5-изопропилциклогексиламина (т. пл. 162–163 °С/15 мм рт. ст.).

Смесь 15.0 г (0.1 моль) карвона и 10.4 г (0.15 моль) бутиронитрила пропускали со скоростью 0.2 л/ч через слой вышеуказанного катализатора при 230 °С под давлением водорода 20 атм, продукт выделили методом препаративной ГЖХ. Получили 12.7 г (60 %) N-бутил-2-метил-5-изопропилциклогексиламина (т. пл. 224–225° С/755 мм рт. ст.).

Бардышев И.И., Козлов Н.Г. Патент СССР 765257. 1980.

2-Метил-5-изопренилциклогекс-2-енкарбонитрил

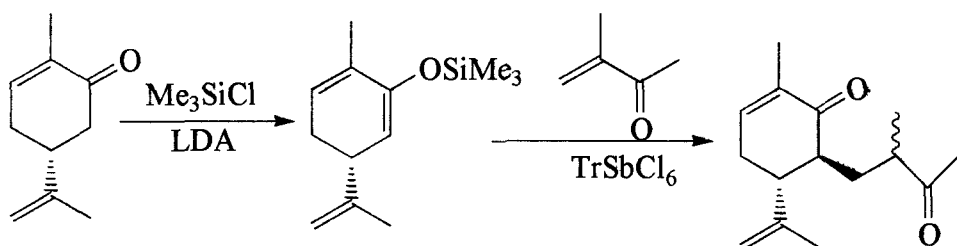


К раствору 0.150 г (1 ммоль) карвона и 0.49 г (3 ммоль) диэтилцианофосфоната (DEPC) в 20 мл ТГФ добавили 0.100 г (3 ммоль) LiCN. Смесь перемешивали 10 мин при комнатной температуре, разбавили

10 мл воды и экстрагировали смесью гексана с этилацетатом (1 : 1). Экстракт промыли водой, насыщенным водным раствором NaCl, высушили, растворитель отогнали. Остаток растворили в 4 мл ТГФ и прибавили при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ к перемешиваемому раствору 0.048 г (7 ммоль) лития в 20 мл свежеперегнанного жидкого аммиака. Смесью перемешивали 10 мин, обработали 0.6 мл изопрена до исчезновения синего цвета. Дали аммиаку улетучиться, добавили насыщенный водный раствор NH_4Cl , экстрагировали 100 мл гексана. Экстракт промыли водой, высушили, растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, бензол/гексан 1 : 1). Получили 0.143 г (89 %) 2-метил-5-изопренилциклогекс-2-енкарбонитрила (смесь *цис*-/ *транс*-изомеров в соотношении 1 : 1).

Yoneda R., Osaki T., Harusawa S., Kurihara T. J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1. 1990. P. 607–610.

(R)-Триметил(6-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)циклогекса-1,5-диенокси)силан, (5R,6S)-2-метил-6-((R(S))-2-метил-3-оксобутил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон



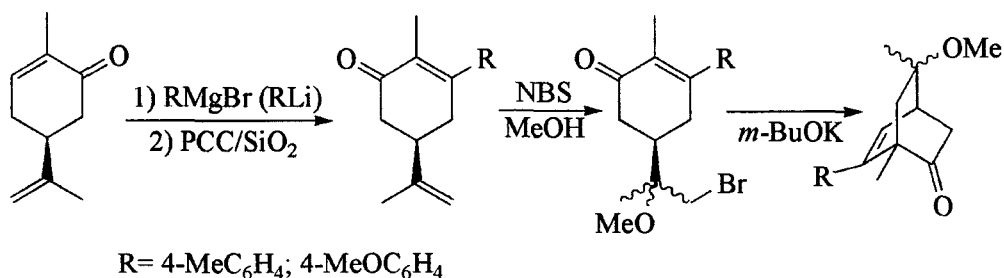
Раствор 0.6 г (4 ммоль) (*R*)-карвона в 10 мл ТГФ при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавили к перемешиваемому раствору 4.32 ммоль литийдиизопропиламида в 10 мл ТГФ в присутствии каталитических количеств фенантролина. Через 20 мин к смеси прибавили 0.6 мл (4.75 ммоль) триметилсилилхлорида, дали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч, до исчезновения красной окраски аниона фенантролина. Раствор вылили в холодный насыщенный водный раствор NaHCO_3 и NaCl (1 : 1). Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром с последующей обычной обработкой, растворитель отогнали. Получили (*R*)-триметил(6-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)циклогекса-1,5-диенокси)силан, который можно использовать в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

К перемешиваемой смеси 5.55 г (25 ммоль) (*R*)-триметил(6-метил-

3-(проп-1-ен-2-ил)циклогекса-1,5-диенокси)силана и 2.27 г (27 ммоль) 3-метилбут-3-ен-2-она при -78°C добавили 0.786 г (1.36 ммоль) тритилгексахлорида сурьмы. Через 5 мин к реакционной смеси добавили 4 мл пиридина, согрели до комнатной температуры и добавили смесь 40 мл 2М соляной кислоты с 50 мл ТГФ. Смесь перемешивали 1 ч, водную фазу экстрагировали петролейным эфиром, объединенные органические фазы последовательно промыли 1М соляной кислотой, насыщенным водным раствором NaHCO_3 , высушили, растворитель отогнали, остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – петролейный эфир/этилацетат 92 : 8). Получили 0.4 г (68 %) (5*R*,6*S*)-2-метил-6-((*R*(*S*))-2-метил-3-оксобутил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енона (смесь *транс*-/*цис*-изомеров в соотношении 78 : 22).

Baranovsky A.V., Jansen B.J.M., Meulemans T.M., de Groot A. Tetrahedron. 1998. V. 54. P. 5623–5634.

(*R*)-2-Метил-3-(4-метилфенил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон, (*R*)-2-метил-3-(4-метоксифенил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон, (*R*)-5-(1-бром-2-метоксипропан-2-ил)-2-метил-3-*пара*-толилциклогекс-2-енон, (*R*)-5-(1-бром-2-метоксипропан-2-ил)-2-метил-3-(4-метоксифенил)циклогекс-2-енон, (1*S*,4*S*)-8-метокси-1,8-диметил-6-*пара*-толилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-он, (1*S*,4*S*)-8-метокси-1,8-диметил-6-(4-метоксифенил)-бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-он



В двугорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой с противодавлением поместили 0.480 г (20 ммоль) Mg, несколько кристаллов йода и 15 мл сухого диэтилового эфира. К полученной суспензии при перемешивании прибавили по каплям в течение 1 ч раствор 3.42 г (20 ммоль) 4-бромтолуола в 20 мл сухого диэтилового эфира, реакционную смесь охлаждали ледяной баней сразу после инициации реакции. К полученному 4-метилфенилмагний

бромиду добавили по каплям раствор 2.25 г (15 ммоль) (*S*)-карвона в 10 мл сухого диэтилового эфира. Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, медленно вылили в 20 мл фосфатного буфера с pH 7 и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x20 мл). Объединенные экстракты последовательно промыли водой, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na₂SO₄, растворитель отогнали. Остаток (3.6 г) растворили в 10 мл CH₂Cl₂ и прибавили к перемешиваемой суспензии 6.48 г (30 ммоль) хлорохромата пиридиния (PCC) на 6.48 г SiO₂ в 10 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, пропустили через колонку с 50 г SiO₂ (элюент – CH₂Cl₂). Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 3 : 100). Получили 2.52 г (70 %) (*R*)-2-метил-3-(4-метилфенил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енона ($[\alpha]_D^{25} = -100.6$ (с 0.8, CHCl₃)).

К охлажденному до -78 °C раствору 3.74 г (20 ммоль) *пара*-броманизола в 25 мл ТГФ при перемешивании в атмосфере азота прибавили 12.5 мл (20 ммоль) 1.6М раствора *n*-BuLi в гексане и перемешивали при этой температуре 0.5 ч. Полученный раствор прибавили к раствору 2.25 г (15 ммоль) (*S*)-карвона в 10 мл сухого ТГФ при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре, добавили 10 мл водного раствора NH₄Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x20 мл). Объединенные экстракты промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na₂SO₄, растворитель отогнали. Остаток (3.87 г) окислили с помощью 6.48 г (30 ммоль) хлорохромата пиридиния (PCC) на 6.48 г SiO₂ в 40 мл CH₂Cl₂ как в предыдущем случае. Получили 2.1 г (55 %) (*R*)-2-метил-3-(4-метоксифенил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-ен-она ($[\alpha]_D^{25} = -71.8$ (с 3, CHCl₃)).

К охлажденному до 0 °C раствору 2.4 г (10 ммоль) (*R*)-2-метил-3-(4-метилфенил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енона в 25 мл смеси метанол/CH₂Cl₂ (2 : 3) прибавили порциями в течение 1.5 ч 2.14 г (12 ммоль) N-бромсукцинимид и перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили 30 мл CH₂Cl₂, промыли 2 %-м водным раствором NaOH, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na₂SO₄. Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель (50 г), этилацетат/гексан 1 : 10). Получили 2.4 г (68 %) (*R*)-5-(1-бром-2-метоксипропан-2-ил)-2-метил-3-*пара*-толилциклогекс-2-енона (смесь двух изомеров в соотношении 1 : 1).

Аналогично, взаимодействием 2.56 г (10 ммоль) (*R*)-2-метил-3-(4-метоксифенил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енона с 2.14 г (12 ммоль) N-бромсукцинимид в течение 12 ч получили 3.17 г (87 %) (*R*)-5-(1-бром-

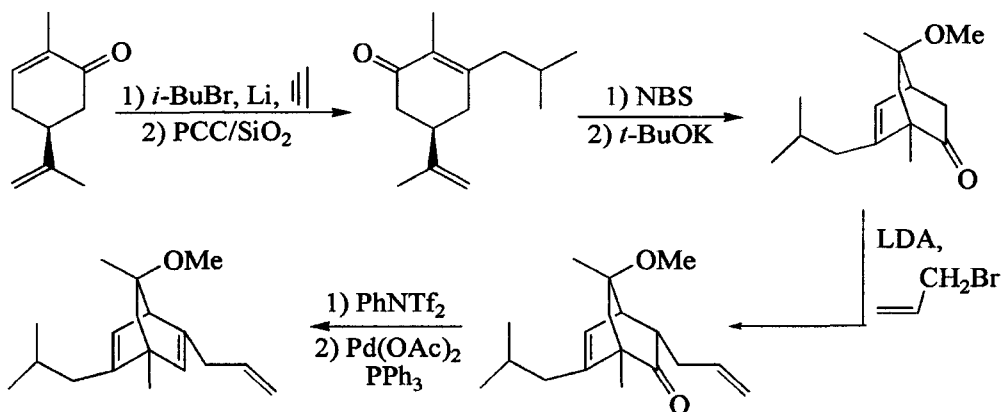
2-метоксипропан-2-ил)-2-метил-3-(4-метоксифенил)циклогекс-2-енона (смесь двух изомеров в соотношении 1 : 1; $[\alpha]_D^{25} = -81$ (с 3.9, CHCl_3)).

Раствор 2.1 г (6 ммоль) (*R*)-5-(1-бром-2-метоксипропан-2-ил)-2-метил-3-*пара*-толилциклогекс-2-енона в 5 мл сухого ТГФ быстро добавили при перемешивании и охлаждении ледяной баней к смеси 9 мл (9 ммоль) 1М раствора *трет*-BuOK в *трет*-BuOH и 4 мл сухого ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре, разбавили 30 мл диэтилового эфира, промыли 15 мл 0.5М соляной кислоты, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель (50 г), этилацетат/гексан 1 : 20). Получили 1.46 г (90 %) (1*S*,4*S*)-8-метокси-1,8-диметил-6-*пара*-толилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-она (смесь двух изомеров в соотношении 1 : 1).

Аналогично, взаимодействием 2.2 г (6 ммоль) (*R*)-5-(1-бром-2-метоксипропан-2-ил)-2-метил-3-(4-метоксифенил)циклогекс-2-енона и 9 мл (9 ммоль) 1М раствора *трет*-BuOK в *трет*-BuOH в 9 мл сухого ТГФ в течение 12 ч получили 1.225 г (70 %) (1*S*,4*S*)-8-метокси-1,8-диметил-6-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-она (смесь двух изомеров в соотношении 1 : 1; $[\alpha]_D^{25} = -155.67$ (с 6.17, CHCl_3)).

Srikrishna A., Sharma G.V.R., Danieloss S., Hemamalini P. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1996. P. 1305–1311.

(5*R*)-3-Изобутил-5-изопропенил-2-метил-2-циклогексен-1-он,
(1*S*,4*S*,8*R*)-6-изобутил-8-метокси-1,8-диметилбицикло[2.2.2]окт-6-ен-
2-он, (1*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-аллил-7-изобутил-5-метокси-1,5-диметилбицик-
ло[2.2.2]окт-7-ен-2-он, (1*R*,4*R*,8*R*)-5-аллил-2-изобутил-8-метокси-1,8-
диметилбицикло[2.2.2]окт-2,5-диен



Раствор 3.13 мл (3 г, 19.9 ммоль) (*S*)-карвона, 0.693 г (99.8 ммоль) Li и 8.69 мл (79.9 ммоль) изобутилбромида в 150 мл ТГФ подвергли воздействию ультразвука в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охладили до 0 °С и медленно добавили насыщенный водный раствор NH_4Cl , затем холодную воду. ТГФ удалили, органический слой трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали. Остаток растворили в 35 мл CH_2Cl_2 и добавили к суспензии 8.4 г (38.9 ммоль) хлорохромата пиридиния на 8.4 г силикагеля (PCC/SiO_2) в 35 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали 3 ч, пропустили через короткую колонку с силикагелем (элюент – CH_2Cl_2). Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 10 : 1). Получили 2.15 г (52 %) (*5R*)-3-изобутил-5-изопропенил-2-метил-2-циклогексен-1-она ($[\alpha]_D^{27} = +59.7$ (с 0.95, CHCl_3)).

К раствору 2.11 г (10.2 ммоль) (*5R*)-3-изобутил-5-изопропенил-2-метил-2-циклогексен-1-она в 11 мл CH_2Cl_2 при –10 °С добавили маленькими порциями в течение 1 ч 2.18 г (12.3 ммоль) *N*-бромсукцинимид (NBS). Реакционную смесь согрели до комнатной температуры и оставили на ночь, затем разбавили CH_2Cl_2 и промыли 1М водным раствором NaOH . Органический слой отделили, водный раствор трижды экстрагировали CH_2Cl_2 , объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток чистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат/гексан 85 : 15). Продукт (2.17 г) растворили в 11 мл ТГФ и добавили к раствору 1.18 г *t*-BuOK в 10.5 мл *t*-BuOH при 0 °С. Реакционную смесь согрели до комнатной температуры и перемешивали 28 ч. К раствору прибавили 75 мл диэтилового эфира, трижды промыли 0.5М соляной кислотой, высушили Na_2SO_4 , остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 5 : 1). Получили 0.336 г (14 %) (1*S*,4*S*,8*R*)-6-изобутоксид-8-метокси-1,8-диметилбицикло[2.2.2]окт-6-ен-2-она ($[\alpha]_D^{28} = +320.76$ (с 1.37, CHCl_3)), 0.133 г (6 %) диастереомера и 0.845 г (35 %) смеси фракции.

К раствору 0.210 мл (1.58 ммоль) диизопропиламина, 0.5 мл 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1*H*)-пиримидона (DMPU) в 5 мл ТГФ при 0 °С прибавили по каплям 1.44 мл (1.58 ммоль) 1.6М раствора *n*-BuLi в гексане и перемешивали 10 мин при 0 °С. Раствор охладили до –78 °С и прибавили 0.250 г (1.06 ммоль) (1*S*,4*S*,8*R*)-6-изобутил-8-метокси-1,8-диметилбицикло[2.2.2]окт-6-ен-2-она, перемешивали 1 ч при –78 °С и добавили 0.140 мл (1.58 ммоль) свежеперегнанного аллилбромида. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при –78 °С, согрели до комнатной

температуры и перемешивали еще 5 ч. Раствор разбавили диэтиловым эфиром, добавили насыщенный водный раствор NH_4Cl , органический слой отделили, водный слой трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 10 : 1). Получили 0.254 г (87 %) (1*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-аллил-7-изобутил-5-метокси-1,5-диметилбицикло[2.2.2]окт-7-ен-2-она ($[\alpha]_D^{29} = +189.0$ (*c* 0.93, CHCl_3)).

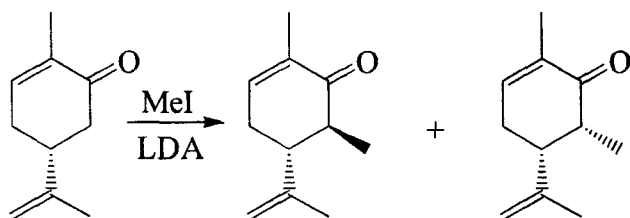
К раствору 0.364 мл (3.5 ммоль) диизопропиламина и 0.350 мл 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1*H*)-пиримидона (DMPU) в 3.5 мл ТГФ при 0 °С добавили по каплям 2.55 мл (3.5 ммоль) 1.4*M* раствора *n*-BuLi в гексане и перемешивали 10 мин при 0 °С. Раствор охладили до –78 °С и прибавили 0.243 г (0.88 ммоль) (1*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-аллил-7-изобутил-5-метокси-1,5-диметилбицикло[2.2.2]окт-7-ен-2-она, перемешивали 1 ч при –78 °С и добавили раствор 1.25 г (3.5 ммоль) PhNTf_2 (*N,N*-(трифторметилсульфонил)анилин) в 1 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при –78 °С, согрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Раствор разбавили диэтиловым эфиром, добавили насыщенный водный раствор NH_4Cl , органический слой отделили, водный слой трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 10 : 1). Получили 0.348 г (1*R*,4*R*,8*R*)-5-аллил-2-изобутил-8-метокси-1,8-диметилбицикло[2.2.2]окт-2,5-диена (загрязнен PhNTf_2 , использовали в качестве лиганда без дополнительной очистки, аналитически чистый образец получили повторной колоночной хроматографией; $[\alpha]_D^{34} = -46.2$ (*c* 0.50, CHCl_3)).

Полученный триен использовали в качестве лиганда в высокоселективном асимметрическом катализируемом Rh (I) присоединении эфиров борной кислоты к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям.

Defieber C., Paquin J.-F., Serna S., Carreira E.M. Org. Lett. 2004. V. 6. P. 3873–3876.

2.2.5. РЕАКЦИИ КАРВОНА ПО 6-МУ ПОЛОЖЕНИЮ

(6*S*(*R*),5*R*)-2,6-Диметил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-он

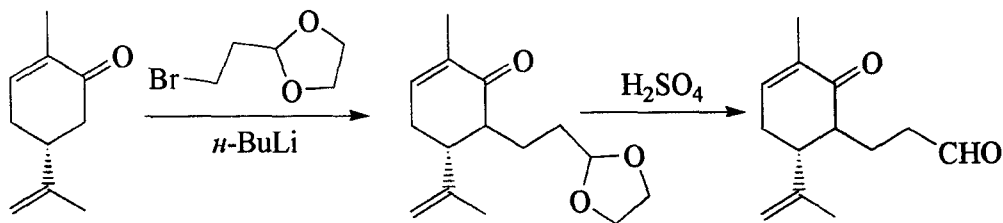


К охлажденному до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору 10 мл (71.4 ммоль) диизопропиламина в 200 мл ТГФ в атмосфере аргона добавили по каплям 46 мл (73.6 ммоль) 1.6М раствора *n*-BuLi в гексане. Смесь перемешивали 1 ч при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, охладили до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и добавили шприцом по каплям 10 мл (63.8 ммоль) (*R*)-карвона. Смесь перемешивали 1 ч при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, охладили до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ и добавили 5.2 мл (82.9 ммоль) MeI. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4 ч при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, вылили в насыщенный водный раствор NH_4Cl , экстрагировали диэтиловым эфиром (3x200 мл). Объединенные эфирные экстракты промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 , насыщенным водным раствором NaCl, высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/диэтиловый эфир 10 : 1). Получили 6.23 г (59 %) (6*S*,5*R*)-2,6-диметил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-она ($[\alpha]_D^{22} = +19.7$ (с 1, CHCl_3)) и 2.08 г (20 %) (6*R*,5*R*)-2,6-диметил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-она ($[\alpha]_D^{22} = +36.2$ (с 1, CHCl_3)).

Hua D.H., Takasu K., Huang X., Millward G.S., Chen Y., Fan J. Tetrahedron. 2000. V. 56. P. 7389–7398.

(5*R*)-6-((1,3-Диоксолан-2-ил)-2-этил)-5-изопропенил-2-метил-2-циклогексен-1-он,

3-5(*R*)-изопропенил-2-метил-1-оксо-2-циклогексен-6-ил)-пропаналь

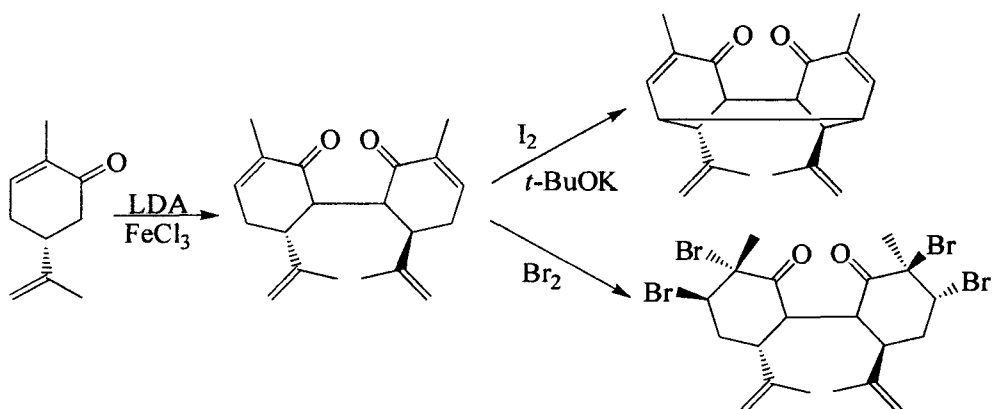


Раствор 8.095 г (57.14 ммоль) циклогексилизопропиламина в 95 мл сухого ТГФ смешали с 34.32 мл (54.76 ммоль) 1.6М раствора *n*-BuLi в гексане при 0 °С в атмосфере аргона и добавили 5.0 г (33.3 ммоль) (*R*)-карбона, цвет реакционной смеси поменялся с желтого на оранжевый. К смеси прибавили 9.82 мл (83.3 ммоль) 1-бром-2-(1,3)-диоксолан-илэтана и кипятили 16 ч с использованием обратного холодильника. После добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl и экстракции диэтиловым эфиром органический слой промыли 2N HCl, высушили Na₂SO₄, растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме (90 °С/4 мм рт. ст.). Получили 5.25 г (63 %) (5*R*)-6-((1,3-диоксолан-2-ил)-2-этил)-5-изопропенил-2-метил-2-циклогексен-1-она. Аналитически чистый образец получили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 1 : 9).

Смесь 0.515 г (2.46 ммоль) (5*R*)-6-((1,3-диоксолан-2-ил)-2-этил)-5-изопропенил-2-метил-2-циклогексен-1-она, нескольких миллилитров диэтилового эфира и 5.7 мл 2N H₂SO₄ перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, органическую фазу промыли водой, высушили MgSO₄, растворитель отогнали. Получили 0.440 г (87 %) 3-(5(*R*)-изопропенил-2-метил-1-оксо-2-циклогексен-6-ил)-пропаналя.

Buchbauer G., Hofinghoff J., Froese A. Monatshefte Chem. 1998. V. 129. P. 705–710.

(4*R*,5*R*)-5-Изопропенил-4-((1*R*,6*R*)-6-изопропенил-3-метил-2-оксо-3-циклогексенил)-2-метил-1-циклогексен-3-он, (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-11,12-ди-изопропенил-4,9-диметилтрицикло[5.3.1.1^{2,6}]додека-3,9-диен-5,8-дион, (1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-5-изопропенил-4-((1*R*,3*R*,4*R*,6*R*)-6-изопропенил-3,4-дибром-3-метил-2-оксоциклогексил)-1,2-дибром-2-метилциклогексан-3-он



К раствору 1.57 мл (12 ммоль) диизопропиламина в 10 мл сухого ТГФ при -78°C прибавили 4.8 мл (12 ммоль) 2.5М раствора *n*-BuLi в гексане. Полученную суспензию перемешивали 15 мин и добавили 1.57 мл (10 ммоль) (*R*)-карвона при -78°C , перемешивали 30 мин, прибавили при той же температуре раствор 1.78 г (11 ммоль) безводного FeCl₃ в 100 мл сухого ДМФА и перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем 12 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавили 10 мл 1М соляной кислоты, экстрагировали пентаном (3х20 мл), промыли 10 мл 1М соляной кислоты, 10 мл воды, 10 мл насыщенного водного раствора NaCl и высушили Na₂SO₄. Летучие вещества отогнали, маслянистый остаток перекристаллизовали из метанола. Получили 0.95 г (60%) (4*R*,5*R*)-5-изопропенил-4-((1*R*,6*R*)-6-изопропенил-3-метил-2-оксо-3-циклогексенил)-2-метил-1-циклогексен-3-она ($[\alpha]_D^{25} = -64.5$ (с 2.1, метанол); т. пл. 107°C).

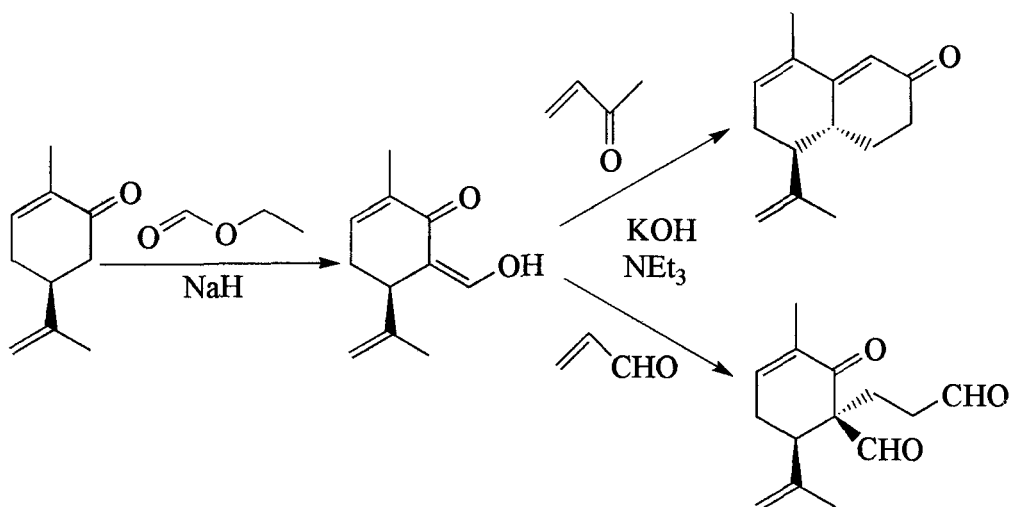
К суспензии 0.112 мг (1 ммоль) *трет*-бутилата калия в 1 мл сухого ТГФ при 0°C добавили по каплям раствор 0.15 г (0.5 ммоль) (4*R*,5*R*)-5-изопропенил-4-((1*R*,6*R*)-6-изопропенил-3-метил-2-оксо-3-циклогексенил)-2-метил-1-циклогексен-3-она в 3 мл сухого ТГФ. Раствор перемешивали 30 мин при 0°C , охладили до -78°C и добавили по каплям раствор 0.257 г йода в 3 мл ТГФ. Реакционную смесь оставили на 2 ч при комнатной температуре, добавили 10 мл насыщенного водного раство-

ра $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, экстрагировали диэтиловым эфиром (3x15 мл), объединенные органические слои высушили Na_2SO_4 . Летучие вещества отогнали, маслянистый остаток перекристаллизовали из гексана. Получили 0.14 г (95 %) (1*R*,2*R*,6*R*,7*R*)-11,12-диизопропенил-4,9-диметилтрицикло[5.3.1.1^{2,6}]додека-3,9-диен-5,8-диона (т. пл. 256 °C).

К раствору 0.600 г (2 ммоль) (4*R*,5*R*)-5-изопропенил-4-((1*R*,6*R*)-6-изопропенил-3-метил-2-оксо-3-циклогексенил)-2-метил-1-циклогексен-3-она в 5 мл CCl_4 прибавили по каплям раствор 0.2 мл (4 ммоль) брома в 10 мл CCl_4 , смесь перемешивали 20 мин, летучие вещества отогнали, очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан). Получили 0.900 г (73 %) (1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-5-изопропенил-4-((1*R*,3*R*,4*R*,6*R*)-6-изопропенил-3,4-дибром-3-метил-2-оксоциклогексил)-1,2-дибром-2-метилциклогексан-3-она ($[\alpha]_D^{22} = +108.6$ (с 2.0, CH_2Cl_2); т. пл. 170–173 °C).

Mazzega M., Fabris F., Cossu S., De Lucchi O., Lucchini V., Valle G. Tetrahedron. 1999. V. 55. P. 4427–4440.

(5*R*)-6-Гидроксиметилен-5-изопропенил-2-метил-2-циклогексен-1-он,
(5*R*)-6-изопропенил-8-метил-4,4а,5,6-тетрагидро-2(3*H*)-нафталинон,
(1*R*,6*R*)-1-(3'-оксопропил)-6-изопропенил-3-метил-2-оксо-3-цикло-
гексен-1-карбальдегид



Раствор 12.0 г (80 ммоль) (*S*)-карвона и 14.8 г (160 ммоль) этилового эфира муравьиной кислоты в 100 мл сухого диэтилового эфира при комнатной температуре по каплям прибавили к 4.8 г (100 ммоль) 50 %-й суспензии NaH в минеральном масле. Смесь перемешивали в течение

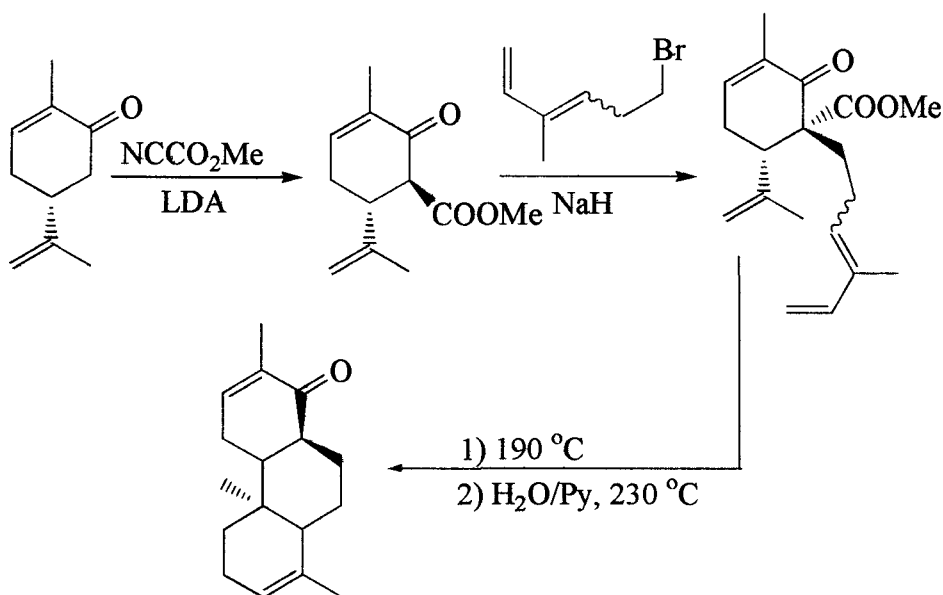
ночи, промыли 1М водным раствором КОН (3х100 мл). Объединенные водные слои подкислили соляной кислотой и экстрагировали диэтиловым эфиром, экстракты промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили MgSO₄, растворитель отогнали в вакууме. Получили 13.9 г (97 %) (5*R*)-6-гидроксиметил-5-изопропенил-2-метил-2-циклогексен-1-она. Аналитически чистый образец получили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 98 : 2); $[\alpha]_D^{25} = +7.6$ (с 6.6, CHCl₃).

К раствору 5.5 г (30.9 ммоль) (5*R*)-6-гидроксиметил-5-изопропенил-2-метил-2-циклогексен-1-она, 5 мл триэтиламина и одной гранулы КОН в 100 мл этилацетата добавили при 0 °С метилвинилкетон. Смесь перемешивали 2.5 ч при 0 °С, подкислили 2М соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом. Растворитель отогнали, остаток растворили в 100 мл метанола и добавили при 0 °С водный раствор КОН. Через 1 ч метанол отогнали, продукт экстрагировали этилацетатом. После обычной обработки остаток перекристаллизовали из диизопропилового эфира. Получили 3.4 г (71 %) (5*R*)-6-изопропенил-8-метил-4,4а,5,6-тетрагидро-2(3*H*)-нафталинона (т. пл. 71–72 °С).

Раствор 13.1 г (73.6 ммоль) (5*R*)-6-гидроксиметил-5-изопропенил-2-метил-2-циклогексен-1-она в 200 мл этилацетата обработали 8.7 г (85.9 ммоль) триэтиламина, добавили одну гранулу КОН, охладили до 0 °С и добавили по каплям при перемешивании 4.8 г (85.9 ммоль) свежеперегнанного акролеина. Через 1 ч реакционную смесь разбавили диэтиловым эфиром и промыли разбавленной соляной кислотой, высушили MgSO₄. Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель). Получили 15.9 г (92 %) (1*R*,6*R*)-1-(3'-оксипропил)-6-изопропенил-3-метил-2-оксо-3-циклогексен-1-карбальдегида.

Baranovsky A.V., Jansen B.J.M., Meulemans T.M., de Groot A. Tetrahedron. 1998. V. 54. P. 5623–5634.

Метилловый эфир (1*S*,6*R*)-3-метил-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен карбоновой кислоты, метилловый эфир (1*R*,6*S*)-3-метил-1-(4-метилгекса-3,5-диенил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен карбоновой кислоты, (4*S*,10*aS*)-4,4*a*,5,6,8*a*,9,10,10*a*-октагидро-2,4,6,8-триметил-фенантрен-1(4*6H*)-он



К 44.3 мл (31.1 ммоль) 0.7М раствора литийдиизопропиламида в ТГФ при -78°C по каплям прибавили раствор 3.98 г (25.9 ммоль) (*R*)-карвона в 20 мл ТГФ. Смесь согрели до -10°C и перемешивали при этой температуре 1 ч, затем охладили до -78°C и добавили 4.5 мл гексаметилфосфорамид, затем 3.2 мл (38.9 ммоль) метилового эфира цианмуравьиной кислоты. Через 30 мин реакционную смесь вылили в насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром. После обычной обработки и отгонки растворителя остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 9 : 1). Получили 5.4 г (98 %) метилового эфира (1*S*,6*R*)-3-метил-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен карбоновой кислоты ($[\alpha]_D^{18} = -30$ (c 2.8, CHCl_3); т. кип. $103^{\circ}\text{C}/2$ мм рт. ст.).

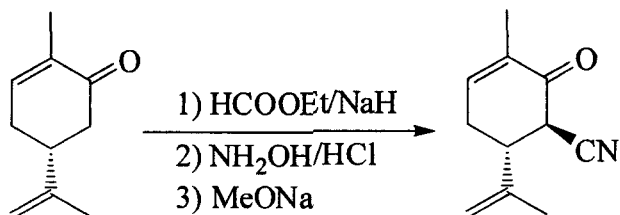
К перемешиваемой суспензии 14.9 ммоль (0.650 г 55 %-й суспензии в масле) предварительно отмытого от масла NaH в 15 мл ДМФА при 0°C в процессе перемешивания прибавили по каплям шприцом раствор 2.51 г (12.1 ммоль) метилового эфира (1*S*,6*R*)-3-метил-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен карбоновой кислоты в 7.5 мл ДМФА. После

прекращения выделения водорода смесь согрели до комнатной температуры, перемешивали 1 ч, охладили до 0 °С и прибавили 5.28 г (30.1 ммоль) смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров 6-бром-3-метилгекса-1,3-диенов в соотношении 72 : 28. Реакционную смесь перемешивали 4 дня при комнатной температуре, разбавили водой, вылили в насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты промыли насыщенным водным раствором NaCl , высушили, растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/диэтиловый эфир 9 : 1). Получили 2.53 г (70 %) метилового эфира (1*R*,6*S*)-3-метил-1-(4-метилгекса-3,5-диенил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен карбоновой кислоты (в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 72 : 28).

Раствор 2.31 г метилового эфира (1*R*,6*S*)-3-метил-1-(4-метилгекса-3,5-диенил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен карбоновой кислоты (в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 72 : 28) в 60 мл толуола и каталитического количества эпоксида пропилену запаяли в ампулу и выдержали при температуре 185–190 °С в течение 5 дней. Смесь охладили, ампулу вскрыли, растворитель отогнали в вакууме, остаток отфильтровали через небольшой слой силикагеля (элюент – гексан/диэтиловый эфир 9 : 1). Остаток, полученный после отгонки растворителя, поместили в ампулу, содержащую 60 мл смеси воды и пиридина (99 : 1), ампулу запаяли в вакууме и выдержали при температуре 230 °С в течение 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры содержимое ампулы вылили в воду и экстрагировали диэтиловым эфиром. После обычной обработки и отгонки растворителя остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/диэтиловый эфир 9 : 1). Получили 1.11 г (59 %) (4*S*,10*aS*)-4,4*a*,5,6,8*a*,9,10,10*a*-октагидро-2,4*b*,8-триметилфенантрен-1(4*bH*)-она ($[\alpha]_D^{25} = -35$ (с 3.8, CHCl_3); т. пл. 102–104 °С (пер. из гексана)).

Abad A., Agullo C., Arno M., Cantin A., Cunat A.C., Meseguer B., Zaragoza R.J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1997. P. 1837–1843.

(1*R*,6*R*)-3-Метил-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогексенкарбонитрил

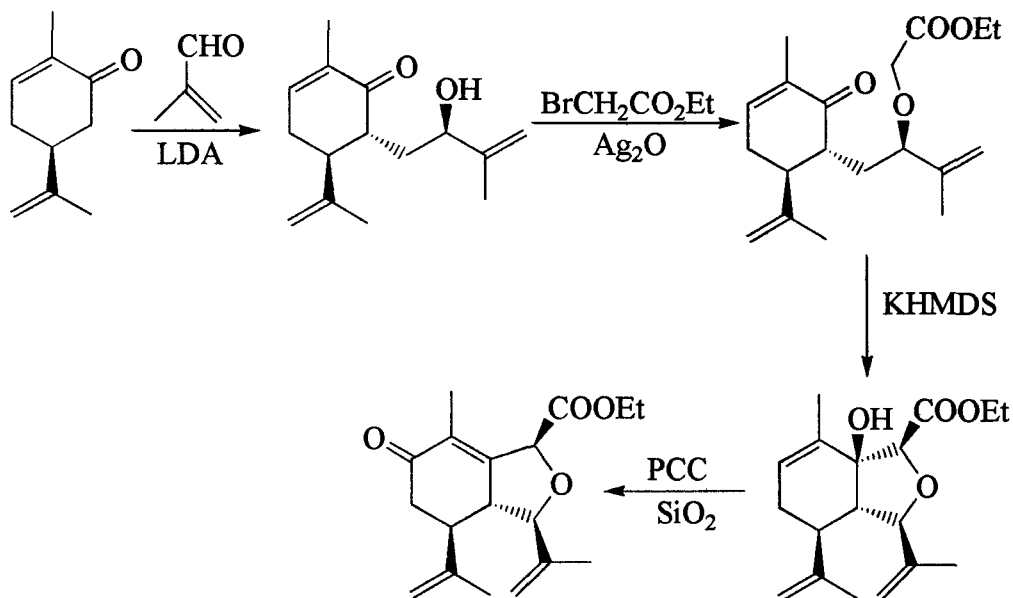


К суспензии 0.900 г (30 ммоль) 80 %-го NaH в минеральном масле в 100 мл диэтилового эфира одновременно добавили 4.5 г (30 ммоль) (*R*)-карвона и 4.44 г (60 ммоль) этилформиата при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи, промыли 1М водным раствором KOH (3x100 мл), объединенные водные слои подкислили и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x100 мл). Эфирные экстракты промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили MgSO_4 , растворитель отогнали. Раствор 4.45 г остатка в смеси 42 мл хлороформа и 18 мл этанола обработали 3.99 г (57 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и 4.66 г (56 ммоль) безводного AcONa и перемешивали смесь в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавили 250 мл диэтилового эфира, промыли насыщенным водным раствором NaCl (3x25 мл), высушили MgSO_4 , растворитель отогнали. Остаток растворили в 50 мл диэтилового эфира, добавили 50 мл 1М раствора MeONa в метаноле и перемешивали 24 ч. Растворитель отогнали в вакууме, остаток растворили в воде, подкислили 4М соляной кислотой и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x50 мл). Эфирные экстракты промыли насыщенным водным раствором NaCl (3x25 мл), высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, остаток перекристаллизовали из смеси гексан/метил-*трет*-бутиловый эфир (4 : 1). Получили 3.36 г (64 %) (1*R*,6*R*)-3-метил-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогексенкарбонитрила ($[\alpha]_D^{25} = -13.8$ (с 2.15, CHCl_3); т. пл. 81–83 °C).

Jansen B.J.M., Hendrix C.C.J., Masalov N., Stork G.A., Meulemans T.M., Macaev F.Z., de Groot A. Tetrahedron. 2000. V. 56. P. 2075–2094.

(5*S*,6*R*)-6-((*R*)-2-Гидрокси-3-метилбут-3-енил)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон, этиловый эфир 2-((*R*)-3-метил-1-((1*R*,6*S*)-3-метил-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енил)бут-3-ен-2-илокси)уксусной кислоты, (1*S*,3*R*,3*aS*,4*S*,7*aS*)-этиловый эфир 7*a*-гидрокси-7-метил-3,4-ди(проп-1-ен-2-ил)-1,3,3*a*,4,5,7*a*-гексагидроизобензофуран-1-карбоновой кислоты, (1*S*,3*R*,3*aR*,4*S*)-этиловый эфир 7-метил-6-оксо-3,4-ди(проп-1-ен-

2-ил)-1,3,3а,4,5,6-гексагидроизобензофуран-1-карбоновой кислоты



К раствору 12.2 мл (86.7 ммоль) диизопропиламина в 100 мл ТГФ добавили по каплям 54.2 мл (86.7 ммоль) 1.6М раствора *n*-BuLi в гексане при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и добавили по каплям 8.7 г (57.8 ммоль) (*S*)-карвона, перемешивали еще 15 мин, добавили по каплям 8.1 г (115.6 ммоль) α -метилакролеина. Смесь перемешивали 4 ч при -78°C , прибавили 5 мл (86.7 ммоль) уксусной кислоты, выдержали еще 20 мин при -78°C , согрели до комнатной температуры, добавили 200 мл диэтилового эфира и промыли 150 мл воды. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3x100 мл), объединенные органические слои промыли 150 мл насыщенного водного раствора NaCl, высушили MgSO_4 , растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 1 : 7). Получили 12.3 г (97 %) (5*S*,6*R*)-6-((*R*)-2-гидрокси-3-метилбут-3-енил)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енона.

К раствору 4.0 г (18.1 ммоль) (5*S*,6*R*)-6-((*R*)-2-гидрокси-3-метилбут-3-енил)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енона в 26 мл безводного ДМФА добавили 16.8 г (72.6 ммоль) Ag_2O , 12.2 г (72.6 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты и 7.8 г (72.6 ммоль) 2,6-лутидина. Реакционную смесь перемешивали 7 дней при 4°C , пропустили через короткую колонку с силикагелем, промыв 100 мл диэтилового эфира. Полученный раствор промыли 100 мл 3N соляной кислотой, водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3x50 мл). Объединенные органи-

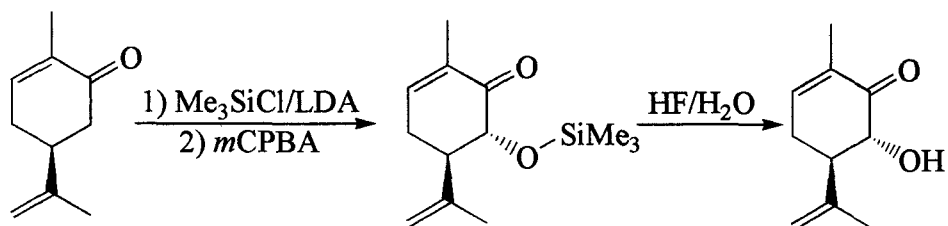
ческие слои промыли 100 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , 100 мл насыщенного водного раствора NaCl , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 1 : 7). Получили 3.9 г (70 %) этилового эфира 2-((*R*)-3-метил-1-((1*R*,6*S*)-3-метил-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енил)бут-3-ен-2-илокси)уксусной кислоты.

К раствору 2.1 г (6.8 ммоль) 2-((*R*)-3-метил-1-((1*R*,6*S*)-3-метил-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енил)бут-3-ен-2-илокси)уксусной кислоты в 20 мл диэтилового эфира при -78°C добавили в течение 5 мин 16.2 мл (8.1 ммоль) 0.5М раствора гексаметилдисилазана калия (KHMDs) в толуоле. По окончании прибавления к смеси при -78°C добавили 0.62 мл (10.7 ммоль) уксусной кислоты. Смесь выдержали 10 мин при -78°C , согрели до комнатной температуры, добавили 50 мл диэтилового эфира и промыли 50 мл воды. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3x30 мл), объединенные органические слои промыли 50 мл насыщенного водного раствора NaCl , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 1 : 10). Получили 1.8 г (87 %) (1*S*,3*R*,3*aS*,4*S*,7*aS*)-этилового эфира 7*a*-гидрокси-7-метил-3,4-ди(проп-1-ен-2-ил)-1,3,3*a*,4,5,7*a*-гексагидроизобензофуран-1-карбоновой кислоты.

К раствору 1.5 г (4.9 ммоль) (1*S*,3*R*,3*aS*,4*S*,7*aS*)-этилового эфира 7*a*-гидрокси-7-метил-3,4-ди(проп-1-ен-2-ил)-1,3,3*a*,4,5,7*a*-гексагидроизобензофуран-1-карбоновой кислоты в 50 мл безводного CH_2Cl_2 прибавили предварительно смешанные 10.8 г (48.9 ммоль) хлорохромата пиридиния на силикагеле (PCC/SiO_2) и 3–4 капли толуола. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, пропустили через короткую колонку с силикагелем, промыв 100 мл диэтилового эфира. Растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 1 : 10). Получили 1.1 г (75 %) (1*S*,3*R*,3*aR*,4*S*)-этилового эфира 7-метил-6-оксо-3,4-ди(проп-1-ен-2-ил)-1,3,3*a*,4,5,6-гексагидроизобензофуран-1-карбоновой кислоты.

Chai Y., Vicic D.A., McIntosh M.C. Org. Lett. 2003. V. 5. P. 1039–1042.

(5*R*,6*R*)-2-Метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-6-(триметилсилокси)циклогекс-2-енон, (5*R*,6*R*)-6-гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон



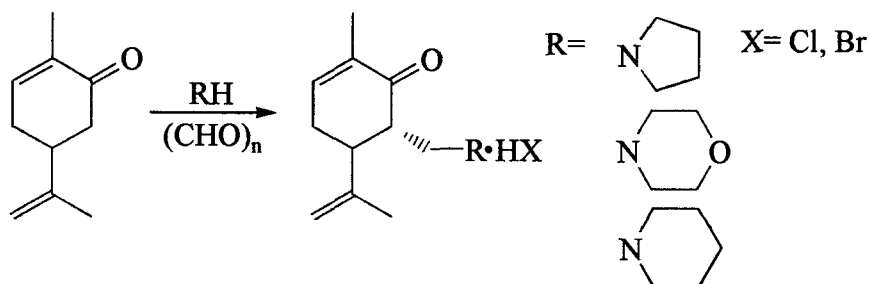
К раствору 3.75 г (37.1 ммоль) диизопропиламина в 50 мл ТГФ при -78°C медленно добавили 15.7 г (37 ммоль) *n*-BuLi. Смесь перемешивали 10 мин, затем добавили 5.0 г (33.2 ммоль) (*S*)-карвона, перемешивали еще 10 мин и прибавили при -78°C по каплям 7.6 г (70 ммоль) триметилсилилхлорида. Реакционную смесь согрели до комнатной температуры и перемешивали 2 ч, вылили в холодный водный раствор NaHCO_3 , трижды экстрагировали гексаном. Объединенные органические экстракты высушили MgSO_4 , растворитель отогнали в вакууме. Получили 6.93 г (94 %) желтого масла.

К раствору 5.88 г полученного вещества в 200 мл CH_2Cl_2 добавили 9.17 г (31.9 ммоль) *мета*-хлорнадбензойной кислоты при 0°C в течение 10 мин. Смесь перемешивали 1 ч при 0°C , вылили в насыщенный водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным водным раствором NaCl . Объединенные органические экстракты высушили MgSO_4 , растворитель отогнали в вакууме. Получили 4.69 г (74 %) (5*R*,6*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-6-(триметилсилокси)циклогекс-2-енона (соотношение *транс*-/*цис*-изомеров 7 : 1).

К раствору 2.00 г (8.40 ммоль) (5*R*,6*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-6-(триметилсилокси)циклогекс-2-енона (смесь *транс*-/*цис*-изомеров) в 20 мл ацетонитрила в течение 10 мин при 0°C прибавили 0.365 мл (10.1 ммоль) 48 %-й HF. Реакционную смесь согрели до комнатной температуры, перемешивали 30 мин, растворитель отогнали в вакууме, остаток трижды экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным водным раствором NaCl , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 1 : 4). Получили 0.56 г (40 %) (5*R*,6*R*)-6-гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енона.

Hong S., Lindsay H.A., Yaramasu T., Zhang X., McIntosh M.C. J. Org. Chem. 2002. V. 67. P. 2042–2055.

Гидрохлорид (6*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-6-(пирролидин-1-илметил)циклогекс-2-енона, гидрохлорид (6*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-6-(пиперидин-1-илметил)циклогекс-2-енона, гидробромид (6*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-6-(морфолинометил)циклогекс-2-енона



К раствору 15.2 г (0.1 моль) карвона, 11.0 г (0.1 моль) гидрохлорида пирролидина и 4.5 г (0.15 моль) параформа в 50 мл безводного этанола добавили 5.0 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь кипятили с использованием обратного холодильника в течение 10 ч, избыток этанола отогнали, осадок вылили в 200 мл воды. Непрореагировавший карвон экстрагировали гексаном, к водной фазе добавили 10 %-й КОН и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты высушили над КОН, осушитель отфильтровали, растворитель отогнали, получили (2*S*,6*S*)-2-((диэтиламино)метил)-3-изопропил-6-метилциклогексанон в виде светло-коричневого масла, которое растворили в диэтиловом эфире и обработали эфирным раствором HCl. Осадок отфильтровали, перекристаллизовали из смеси ацетон/диэтиловый эфир (1 : 1). Получили 13.3 г (56.3 %) гидрохлорида (6*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-6-(пирролидин-1-илметил)циклогекс-2-енона (т. пл. 133–134 °C).

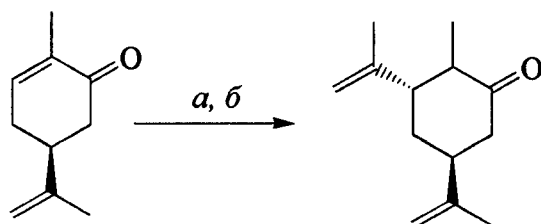
Смесь 13.5 г (0.09 моль) карвона, 5.5 г (0.045 моль) гидрохлорида пиперидина, 1.3 г (0.045 моль) параформа и 10 мл ледяной уксусной кислоты выдержали 4 ч при 95–100 °C до образования чистого красно-коричневого раствора. Уксусную кислоту отогнали, осадок нагрели с 30 мл гексана для удаления непрореагировавшего карвона. Гексановый слой удалили, к остатку добавили 10 %-й водный КОН и тщательно экстрагировали хлороформом. Хлороформные слои высушили K₂CO₃, растворитель отогнали. Остаток (8.5 г) растворили в диэтиловом эфире и обработали эфирным раствором HCl. Остаток отфильтровали, перекристаллизовали из смеси ацетон/метанол (9 : 1). Получили 14.9 г (67.1 %) гидрохлорида (6*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-6-(пиперидин-1-илметил)циклогекс-2-енона (т. пл. 139–143 °C).

Аналогично получили гидробромид (6*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-6-(морфолинометил)циклогекс-2-енона (выход 43.4 %; т. пл. 141–146 °С).

Witkiewicz K., Rykowski Z., Machon Z., Lipnicka U., Burak K. *Pharmazie*. 1988. V. 43. P. 84–86.

2.2.6. РЕАКЦИИ КАРВОНА ПО 3-МУ ПОЛОЖЕНИЮ

(3*S*,5*S*)-2-Метил-3,5-ди(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон

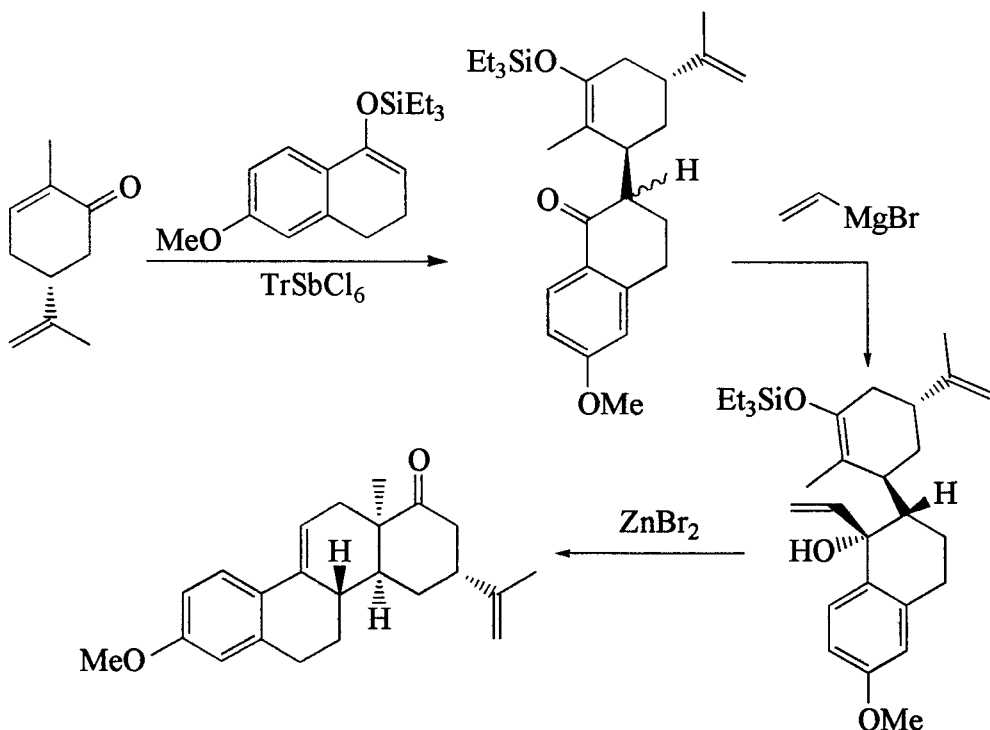


а. К раствору 9.68 г (80 ммоль) 2-бромпропена в 160 мл абсолютного диэтилового эфира медленно по каплям при -78°C прибавили 95 мл 1.7М раствора *трет*-бутиллития в пентане и перемешивали 1 ч при -78°C . К смеси прибавили 3.58 г (40 ммоль) CuCN , медленно согрели смесь до -20°C и выдержали при этой температуре 30 мин. Затем реакцию смесь опять охладили до -78°C и смешали с 4.51 г (30 ммоль) (*S*)-карвона. Реакционную смесь медленно согрели до комнатной температуры и осторожно смешали с насыщенным водным раствором NH_4Cl . Раствор разбавили этилацетатом, промыли 3 раза насыщенным водным раствором NH_4Cl , объединенные водные фазы дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, диэтиловый эфир/гексан 1 : 9). Получили 5.48 г (95 %) (3*S*,5*S*)-2-метил-3,5-ди(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона.

б. К смеси 5.4 г (220 ммоль) магниевой стружки и 60 мл ТГФ по каплям прибавили раствор 25.41 г (210 ммоль) 2-бромпропена в 200 мл ТГФ с такой скоростью, чтобы смесь слегка кипела. Смесь перемешивали 15 мин, охладили до 0°C и прибавили раствор 22.53 г (150 ммоль) (*S*)-карвона в 100 мл ТГФ. Реакционную смесь медленно нагрели до комнатной температуры и обработали аналогично варианту *а*. Получили 25.38 г (88 %) (3*S*,5*S*)-2-метил-3,5-ди(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона.

Steinmeyer A., Neef G., Muller G., Knolker H.-J. Patent US 5886233. 1999.

6-Метокси-2-((1*S*,5*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-3-(триэтилсилокси)-циклогекс-2-енил)-3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-он, (1*S*,2*S*)-6-метокси-2-((1*S*,5*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-3-(триэтилсилокси)циклогекс-2-енил)-1-винил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ол, (3*R*,4*aS*,12*aR*)-8-метокси-12*a*-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,4,4*a*,5,6,12,12*a*-октагидрокризен-1(11*H*)он



К раствору 8.8 г (50 ммоль) 6-метокситетралона в 60 мл ацетонитрила прибавили 8.3 мл (60 ммоль) триэтиламина, 9.1 г (60 ммоль) хлортриэтилсилана и 9 г (60 ммоль) NaI. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем добавили 100 мл петролейного эфира и 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Экстрагировали петролейным эфиром, органическую фазу высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток перегнали. Получили 12.0 г (83 %) [6-метокси-3,4-дигидро-1-нафталенил]окси]триэтилсилана.

К раствору 2.03 г (7 ммоль) [6-метокси-3,4-дигидро-1-нафталенил]окси]триэтилсилана и 0.525 г (3.5 ммоль) (*R*)-карвона в 15 мл CH_2Cl_2 при -78°C добавили 0.035 г (0.06 ммоль) TrSbCl_6 и дали реакционной смеси нагреться до -40°C . Через 1 ч к образовавшейся желтой смеси прибавили несколько капель пиридина для разложения катализатора, смесь

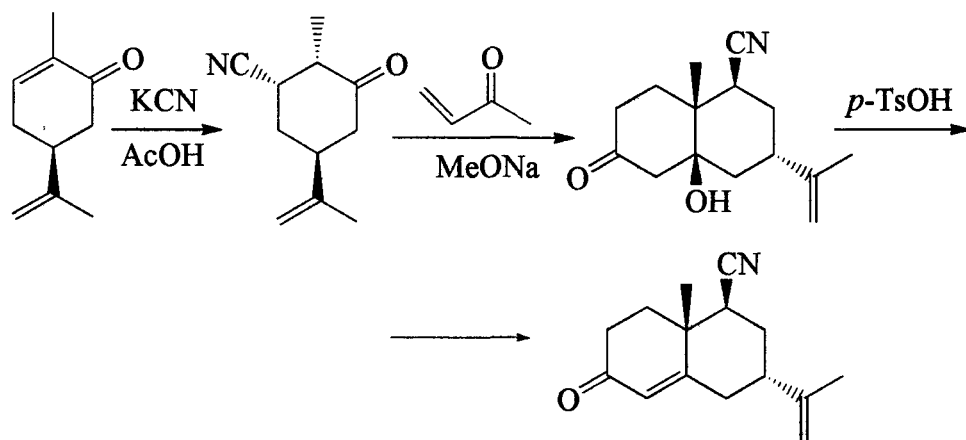
сразу стала бесцветной. Реакционную смесь согрели до комнатной температуры, промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na₂SO₄, растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат/пиридин 98 : 1 : 1). Получили 1.36 г (88 %) 6-метокси-2-((1*S*,5*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-3-(триэтилсилокси)циклогекс-2-енил)-3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-она (смесь диастереоизомеров в соотношении 7 : 1).

К 1*M* раствору 15 ммоль винилмагнийбромида в ТГФ при 0 °С медленно добавили раствор 1.32 г (3 ммоль) 6-метокси-2-((1*S*,5*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-3-(триэтилсилокси)циклогекс-2-енил)-3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-она в 15 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0 °С, затем 4–5 ч при комнатной температуре. К смеси добавили 25 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl, экстрагировали этилацетатом (3x75 мл). Этилацетатный раствор высушили Na₂SO₄, растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат (градиент с 1 % пиридина)). Получили 0.95 г (68 %) (1*S*,2*S*)-6-метокси-2-((1*S*,5*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-3-(триэтилсилокси)циклогекс-2-енил)-1-винил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ола.

Суспензию 0.47 г (1 ммоль) (1*S*,2*S*)-6-метокси-2-((1*S*,5*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-3-(триэтилсилокси)циклогекс-2-енил)-1-винил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ола и 0.22 г (1 ммоль) ZnBr₂ в 20 мл сухого CH₂Cl₂ перемешивали в атмосфере азота 1 ч при –78 °С. Затем реакционную смесь согрели до комнатной температуры, при этом она стала прозрачной и зеленой. Через 2 ч смесь вылили в 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, органический слой отделили, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3x50 мл). Объединенные органические слои высушили Na₂SO₄, растворитель аккуратно отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 9 : 1). Получили 0.22 г (66 %) (3*R*,4*aS*,12*aR*)-8-метокси-12*a*-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,4,4*a*,5,6,12,12*a*-октагидрокризен-1(11*H*)-она.

Dratch S., Charnikhova T., Saraber F.C.E., Jansen B.J.M., de Groot A. Tetrahedron. 2003. V. 59. P. 4287–4295.

(1*S*,2*S*,5*S*)-5-Изопропенил-2-метил-3-оксоциклогексан-1-карбонитрил, (1*S*,3*S*,4*aS*,8*aR*)-4а-гидрокси-декагидро-3-изопропенил-8а-метил-6-оксо-1-нафталинкарбонитрил, (1*S*,3*S*,8*aR*)-3-изопропенил-8а-метил-1,2,3,4,6,8,8а-октагидро-6-оксо-1-нафталинкарбонитрил



К раствору 25.0 г (0.167 моль) (*S*)-карвона в 75 мл 96 %-го этанола при 0 °С медленно добавили раствор 15 г (0.23 моль) KCN в 35 мл воды. К полученной коричневой смеси в течение 2 ч добавили 11 мл (0.17 моль) ледяной уксусной кислоты. Через некоторое время продукт начал кристаллизоваться. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение ночи. Осадок отфильтровали, промыли смесью вода/этанол (1 : 2), перекристаллизовали из этанола. Получили 28.1 г (95 %) (1*S*,2*S*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-3-оксоциклогексан-1-карбонитрила ($[\alpha]_D^{20} = +10.2$ (с 0.2, CHCl₃); т. пл. 95–96 °С).

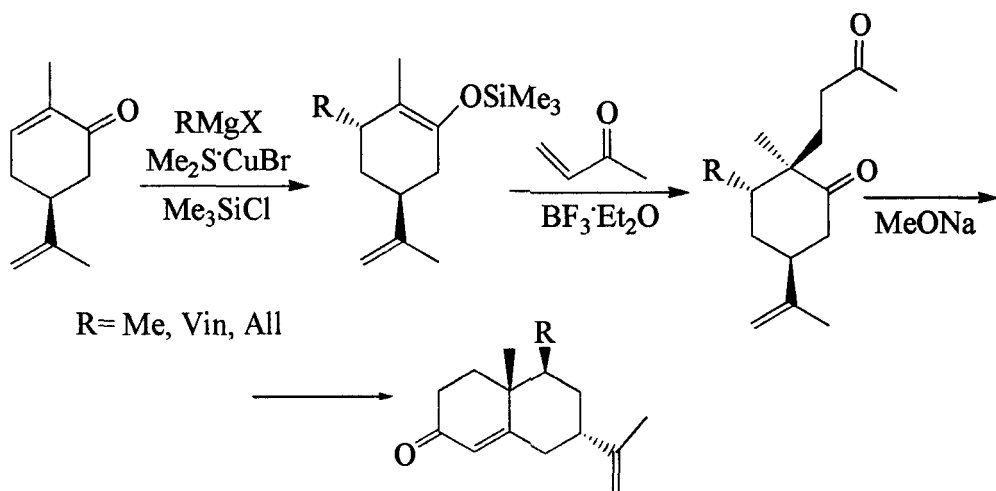
К раствору 50.0 г (0.282 моль) (1*S*,2*S*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-3-оксоциклогексан-1-карбонитрила и 75 мл (0.9 моль) метилвинилкетона в 600 мл метанола при 0 °С добавили по каплям 150 мл 1М раствора MeONa в метаноле. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, при этом наблюдалось выпадение продукта в осадок. К смеси добавили 1000 мл воды и оставили на ночь при 0 °С. Осадок отфильтровали, промыли водой и высушили в вакууме над P₂O₅. Получили 62.7 г (90 %) (1*S*,3*S*,4*aS*,8*aR*)-4а-гидрокси-декагидро-3-изопропенил-8а-метил-6-оксо-1-нафталинкарбонитрила ($[\alpha]_D^{20} = -41.3$ (с 0.3, CHCl₃); т. пл. 191–192 °С).

К раствору 134 г (0.54 моль) (1*S*,3*S*,4*aS*,8*aR*)-4а-гидрокси-декагидро-3-изопропенил-8а-метил-6-оксо-1-нафталинкарбонитрила в 1 л толуола при кипячении с обратным холодильником прибавили 0.9 г *пара*-толуолсульфокислоты, реакционную смесь кипятили с насадкой Дина-Старка в

течение 1 ч. Органический слой промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 , насыщенным водным раствором NaCl , высушили MgSO_4 . Растворитель отогнали, остаток перекристаллизовали из этанола. Получили 112 г (91 %) (1*S*,3*S*,8*aR*)-3-изопропенил-8*a*-метил-1,2,3,4,6,8,8*a*-октагидро-6-оксо-1-нафталинкарбонитрила ($[\alpha]_D = +202$ (с 0.4, CHCl_3); т. пл. 106–107 °C).

Verstegen-Haaksma A.A., Swarts H.J., Jansen B.J.M., de Groot A. Tetrahedron. 1994. V. 50. P. 10073–10082.

(3*S*,5*S*)-2,3-Диметил-5-изопропенил-1-триметилсилилоксициклогекс-1-ен, (3*R*,5*S*)-3-винил-5-изопропенил-2-метил-1-триметилсилилоксициклогекс-1-ен, (3*S*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-3-(проп-2-енил)-1-триметилсилилоксициклогекс-1-ен, (2*R*,3*S*,5*S*)-2,3-диметил-5-изопропенил-2-(3-оксобутил)циклогексанон, (2*R*,3*R*,5*S*)-3-винил-5-изопропенил-2-метил-2-(3-оксобутил)циклогексанон, (2*R*,3*S*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-2-(3-оксобутил)-3-(проп-2-енил)циклогексанон, (4*aR*,5*S*,7*S*)-4*a*,5-диметил-4,4*a*,5,6,7,8-гексагидро-7-изопропенилнафталин-2(3*H*)-он, (4*aR*,5*R*,7*S*)-5-винил-4,4*a*,5,6,7,8-гексагидро-7-изопропенил-4*a*-метилнафталин-2(3*H*)-он, (4*aR*,5*S*,7*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-гексагидро-7-изопропенил-4*a*-метил-5-(проп-2-енил)нафталин-2(3*H*)-он



К раствору 0.35 г (1.7 ммоль) $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ и 10 мл (57 ммоль) гексаметилфосфорамид (НМРА) в 40 мл ТГФ по каплям при -40 °C в атмо-

сфере азота прибавили 15 мл 3М раствора метилмагнийбромида в диэтиловом эфире. Через 10 мин прибавили 4.0 г (26.7 ммоль) (*S*)-карвона и 6.68 мл (53 ммоль) Me_3SiCl . Реакционную смесь перемешивали 1 ч при -40°C , добавили 5.05 г (50 ммоль) Et_3N , затем 50 мл воды. Смесь трижды экстрагировали диэтиловым эфиром, объединенные органические слои промыли водой, высушили, растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир). Получили 5.46 г (86 %) (3*S*,5*S*)-2,3-диметил-5-изопропенил-1-триметилсилилоксициклогекс-1-ена (смесь *транс*-/и*с*-изомеров в соотношении 93 : 7 (данные ГЖХ); $[\alpha]_D = -72.4$ (*c* 0.6, CHCl_3)).

Аналогично проводили реакцию раствора 0.34 г (1.7 ммоль) $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$, 11.6 мл (67 ммоль) НМРА, 30 мл ТГФ и 50 мл 1М раствора винилмагнийбромида в ТГФ с раствором 5.0 г (33.3 ммоль) (*S*)-карвона и 8.45 мл (67 ммоль) Me_3SiCl в 25 мл ТГФ в течение 30 мин при -40°C . К реакционной смеси добавили 6.77 г Et_3N , 50 мл воды и обрабатывали как указано выше. Получили 6.70 г (80 %) (3*R*,5*S*)-3-винил-5-изопропенил-2-метил-1-триметилсилилоксициклогекс-1-ена (смесь *транс*-/и*с*-изомеров в соотношении 97 : 3 (данные ГЖХ); $[\alpha]_D = -186$ (*c* 0.3, CHCl_3)).

К раствору 11.0 г (53.5 ммоль) $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ в 100 мл ТГФ при -100°C в атмосфере азота прибавили 25 мл 2М раствора аллилмагнийбромида в ТГФ. Через 15 мин при -100°C по каплям в течение 30 мин добавили раствор 5.0 г (33.3 ммоль) (*S*)-карвона и 8.45 мл (67 ммоль) Me_3SiCl в 25 мл ТГФ. Через 1.5 ч к реакционной смеси добавили 5.97 г (33.3 ммоль) НМРА и 6.73 г (67 ммоль) Et_3N , затем 50 мл воды. Смесь трижды экстрагировали петролейным эфиром, объединенные органические слои промыли водой, высушили, растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир). Получили 6.42 г (73 %) (3*S*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-3-(проп-2-енил)-1-триметилсилилоксициклогекс-1-ена (смесь *транс*-/и*с*-изомеров в соотношении 94 : 6 (данные ГЖХ); $[\alpha]_D = -43.5$ (*c* 0.5, CHCl_3)).

(3*S*,5*S*)-2,3-Диметил-5-изопропенил-1-триметилсилилоксициклогекс-1-ен растворили в CH_2Cl_2 (1 ммоль/мл), добавили 2 экв нитрометана. В атмосфере азота раствор охладили до -78°C и добавили 2 экв метилвинилкетона, через 30 мин по каплям прибавили 1 экв $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, температуру подняли до -65°C и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. К смеси добавили насыщенный водный раствор NaHCO_3 , водный слой трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промыли водой, высушили, растворитель отогнали, остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – этилацетат/петролейный эфир 1 : 10). Получили (2*R*,3*S*,5*S*)-

2,3-диметил-5-изопропенил-2-(3-оксобутил)циклогексанон (65 %; de 92 %; $[\alpha]_D = -38.3$ (с 0.3, $CHCl_3$)).

Аналогично из (3*R*,5*S*)-3-винил-5-изопропенил-2-метил-1-триметилсилилоксициклогекс-1-ена получили (2*R*,3*R*,5*S*)-3-винил-5-изопропенил-2-метил-2-(3-оксобутил)циклогексанон (65 %; de 94 %; $[\alpha]_D = -38.1$ (с 0.4, $CHCl_3$)).

Аналогично из (3*S*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-3-(проп-2-енил)-1-триметилсилилоксициклогекс-1-ена получили (2*R*,3*S*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-2-(3-оксобутил)-3-(проп-2-енил)циклогексанон (75 %; de 92 %; $[\alpha]_D = -62.2$ (с 0.2, $CHCl_3$)).

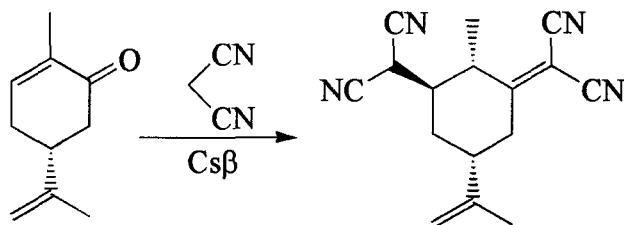
(2*R*,3*S*,5*S*)-2,3-Диметил-5-изопропенил-2-(3-оксобутил)циклогексанон растворили в 0.2*M* растворе MeONa в метаноле и перемешивали смесь 20 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавили воду, трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промыли водой, высушили, растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир 1 : 10). Получили (4*aR*,5*S*,7*S*)-4*a*,5-диметил-4,4*a*,5,6,7,8-гексагидро-7-изопропенилнафталин-2(3*H*)-он (87 %; de 98 %; $[\alpha]_D = +155$ (с 0.4, $CHCl_3$)).

Аналогично из (2*R*,3*R*,5*S*)-3-винил-5-изопропенил-2-метил-2-(3-оксобутил)циклогексанона получили (4*aR*,5*R*,7*S*)-5-винил-4,4*a*,5,6,7,8-гексагидро-7-изопропенил-4*a*-метилнафталин-2(3*H*)-он (89 %; de 98 %; $[\alpha]_D = +54.7$ (с 0.3, $CHCl_3$)).

Аналогично из (2*R*,3*S*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-2-(3-оксобутил)-3-(проп-2-енил)циклогексанон получили (4*aR*,5*S*,7*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-гексагидро-7-изопропенил-4*a*-метил-5-(проп-2-енил)нафталин-2(3*H*)-он (95 %; de 96 %; $[\alpha]_D = +74.0$ (с 0.3, $CHCl_3$)).

Verstegen-Haaksma A.A., Swarts H.J., Jansen B.J.M., de Groot A. Tetrahedron. 1994. V. 50. P. 10073–10082.

2,2'-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексан-1-ил-3-илиден)дimalононитрил

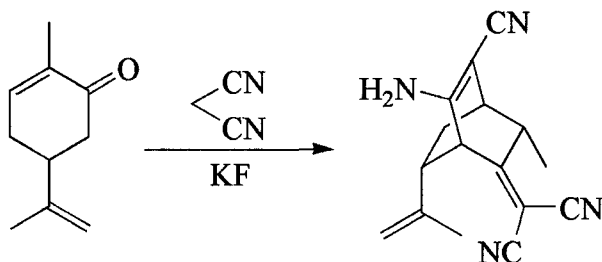


К 0.04 г цеолита Csβ, предварительно прокаленного в течение

2 ч при 500 °С, добавили раствор 0.15 г (2.2 ммоль) малононитрила в 2 мл диэтилового эфира, эфир отогнали и прибавили по каплям 0.150 г (1 ммоль) (*R*)-карвона. Реакционную смесь выдерживали 7 суток при комнатной температуре, добавили 5 мл диэтилового эфира, катализатор отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром. Растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, диэтиловый эфир/гексан (градиент от 1 : 100 до 95 : 5)). Получили 0.053 г непрореагировавшего карвона (конверсия 65 %) и 0.089 г (52 % на прореагировавший карвон) 2,2'-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)бициклогексан-1-ил-3-илиден)дималононитрила ($[\alpha]_{580}^{20} = +24$ (*c* 8.9, CHCl₃)).

Volcho K.P., Kurbakova S.Yu., Korchagina D.V., Suslov E.V., Salakhutdinov N.F., Toktarev A.V., Echevskii G.V., Barkhash V.A. J. Mol. Catal. A: Chem. 2003. V. 195. P. 263–274.

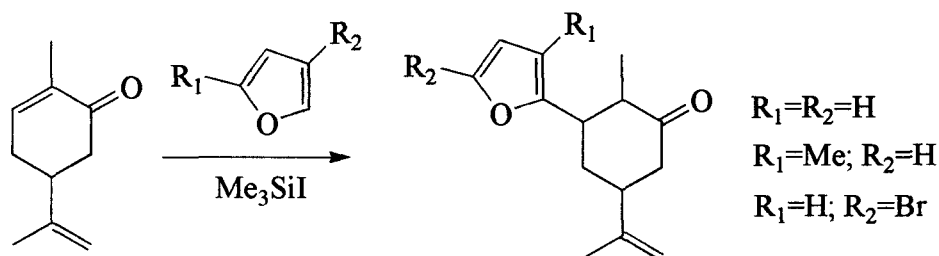
2-(3-Амино-2-циано-7-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)бицикло[2.2.2]окт-2-ен-8-илиден)малононитрил



Смесь 10 г (0.067 моль) карвона, 10 г (0.15 моль) малононитрила, 10 г безводного KF, 30 мл ДМФА и 30 мл этиленгликоля выдерживали в течение 10 ч при комнатной температуре, затем разбавили водой. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из метанола. Получили 7.1 г (40 %) 2-(3-амино-2-циано-7-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)бицикло[2.2.2]окт-2-ен-8-илиден)малононитрила (т. пл. 208 °С).

ApSimon J.W., Hooper J.W., Laishes B.A. Can. J. Chem. 1970. V. 48. P. 3064–3075.

3-(Фуран-2-ил)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон, 2-метил-3-(5-метилфуран-2-ил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон, 3-(3-бромфуран-2-ил)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон

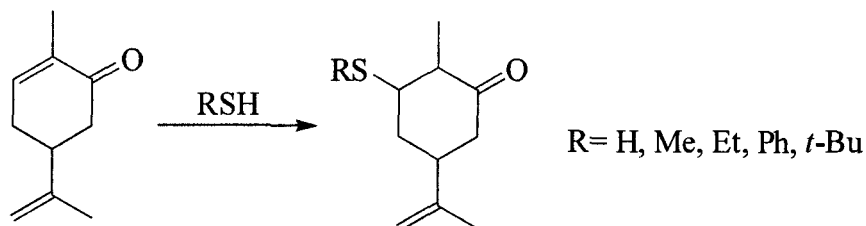


К раствору 1.0 экв карвона в CH_2Cl_2 при $-78^\circ C$ прибавили 1.1 экв Me_3SiI и перемешивали 1 ч, добавили 1.0 экв соответствующего фурана, затем 2 экв 2-метил-2-бутена. Реакционную смесь выдержали в течение 2–3 ч при $-78^\circ C$ (при $0^\circ C$ в случае бромсодержащего фурана) до исчезновения енона (контроль по ИК-спектру). К реакционной смеси добавили раствор $(Me_3Si)NH$ в CH_2Cl_2 , полученный раствор разбавили гексаном и отфильтровали. Для получения кетона триметилсилиловый эфир обработали разбавленной соляной кислотой. Продукт очистили методом колоночной хроматографии.

В зависимости от используемого фурана получили: 3-(фуран-2-ил)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон (выход 88 %); 2-метил-3-(5-метилфуран-2-ил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон (выход 89 %); 3-(3-бромфуран-2-ил)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон (выход 95 %).

Kraus G.A., Gottschalk P. Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. P. 2727–2730.

3-Меркапто-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон, 2-метил-3-(метилтио)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон, (2*S*,3*R*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-3-этилтиоциклогексанон, (2*S*,3*R*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-3-фенилтиоциклогексанон, (2*S*,3*R*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-3-*трет*-бутилтиоциклогексанон



Смешали 15 г (0.1 моль) карвона и раствор 1 г (0.018 моль) КОН в 100 мл абсолютного этанола. Раствор охладили до -75°C и пропускали в него H_2S , пока не поглотилось 20 мл H_2S . Реакционную смесь оставили на ночь в автоклаве при комнатной температуре, затем нагрели до 50°C , выдержали при этой температуре 2 ч (давление составляло около 8.5 атм), затем охладили, обработали диэтиловым эфиром. Эфирный раствор промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили, растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 6.3 г (34 %) 3-меркапто-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона (смесь 3 диастереоизомеров в соотношении 1 : 1 : 1 с примесью ~10 % карвона).

Смешали 15 г (0.1 моль) карвона с 0.5 г (0.005 моль) триэтиламина и при комнатной температуре пропускали в него MeSH, пока не поглотилось 20 мл MeSH. Реакционную смесь оставили на ночь в автоклаве при комнатной температуре, затем нагрели до 50°C , выдержали при этой температуре 2 ч. Избыток метилмеркаптана отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 14.9 г (75 %) 2-метил-3-(метилтио)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона (т. кип. $105\text{--}107^{\circ}\text{C}/0.2$ мм рт. ст.; смесь 2 диастереоизомеров в соотношении 1 : 4).

Lamparsky D., Schudel P. Patent US 3950429. 1976.

К смеси 10 г (67 ммоль) (*R*)-карвона, 2.5 г (30 ммоль) ацетата натрия в метаноле при охлаждении ледяной баней по каплям при перемешивании добавили 4.8 г (77 ммоль) этантиола. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 0°C , вылили в 150 мл воды, экстрагировали хлороформом (2x50 мл). Хлороформные экстракты несколько раз промыли водой, высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, оста-

ток перегнали в вакууме. Получили 9.5 г (67 %) (2*S*,3*R*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-3-этилтиоциклогексанона ($[\alpha]_D^{20} = -61$ (с 2.3, CHCl_3); т. пл. 76–78 °С; т. кип. 109–110 °С/0.3 мм рт. ст.).

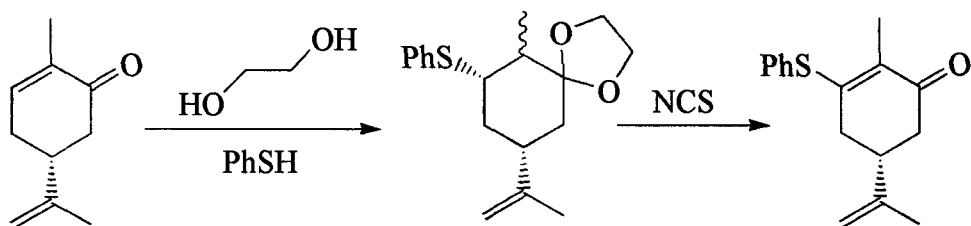
К смеси 2.9 г (19 ммоль) (*R*)-карвона, 3 г (37 ммоль) ацетата натрия и 10 мл метанола в атмосфере азота при охлаждении ледяной баней по каплям при перемешивании добавили 2 мл (20 ммоль) тиофенола. Выпавший продукт перемешивали с водой для удаления ацетата натрия, перекристаллизовали из водного метанола. Получили 3.3 г (65 %) (2*S*,3*R*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-3-фенилтиоциклогексанона ($[\alpha]_D^{20} = -121$ (с 0.7, CHCl_3); т. пл. 76–78 °С).

Смесь 8.0 г (53 ммоль) (*R*)-карвона, 2.5 г (30 ммоль) ацетата натрия и 10 мл метанола перемешивали в течение 15 мин и добавили по каплям 6 г (67 ммоль) *трет*-бутилмеркаптана. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре, после обработки водой и экстракции хлороформом растворитель и непрореагировавший карвон отогнали в вакууме, остаток перекристаллизовали из водного метанола. Получили 3.4 г (46 %) (2*S*,3*R*,5*S*)-5-изопропенил-2-метил-3-*трет*-бутилтиоциклогексанона ($[\alpha]_D^{20} = -24$ (с 1, CHCl_3); т. пл. 68.5–69.5 °С).

Hargreaves M.K., Rabari L.F. Monatsh. Chem. 1983. V. 114. P. 195–209.

(7*S*,9*S*)-9-Изопропенил-6-метил-7-фенилтио-1,4-диоксаспиро[4.5]декан,

(*S*)-2-метил-3-(фенилтио)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон



Смесь 3.0 г (20 ммоль) (*R*)-карвона, 2.5 г (40 ммоль) этиленгликоля, 2.60 г (23.7 ммоль) тиофенола, 0.07 г *пара*-толуолсульфокислоты и 50 мл бензола кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 10 ч (через 2.5 ч после начала кипячения добавили дополнительно 0.05 г *пара*-толуолсульфокислоты). Раствор охладили, промыли разбавленным водным раствором NaOH, водой, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток (6.44 г) очистили методом колоночной хроматографии (силикагель (150 г), петролейный эфир/бензол (градиент от 2 : 1 до чистого бензола)). Получили 4.19 г (69 %) (7*S*,9*S*)-9-изопропенил-6-метил-7-фенилтио-1,4-диоксаспиро[4.5]декана

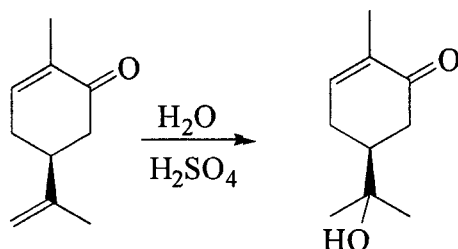
(смесь диастереомеров, т. пл. 88–96 °С).

Смесь 0.304 г (1.0 ммоль) (7*S*,9*S*)-9-изопропенил-6-метил-7-фенилтио-1,4-диоксаспиро[4.5]декана, 0.190 г (1.4 ммоль) N-хлорсукцинимид (NCS) и 5 мл CCl₄ перемешивали 6 ч при 0 °С. Реакционную смесь согрели до комнатной температуры, полученную суспензию отфильтровали, растворитель из фильтрата отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/бензол 1 : 2). Получили 0.165 г (64 %) (*S*)-2-метил-3-(фенилтио)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енона.

Bakuzis P., Bakuzis M.L.F. J. Org. Chem. 1981. V. 46. P. 235–239.

2.2.7. РЕАКЦИИ КАРВОНА ПО ИЗОПРОПИЛЕНОВОЙ ГРУППЕ

(*S*)-Карвонгидрат

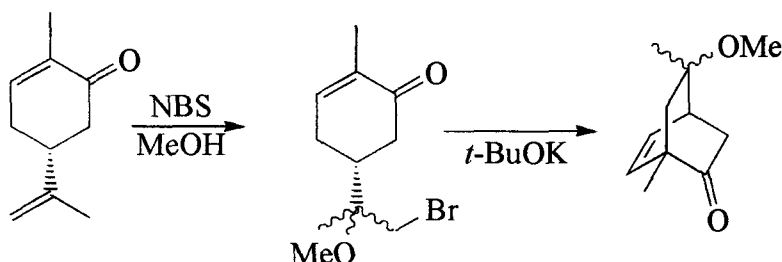


К 10-кратному избытку 40 %-й серной кислоты при перемешивании и температуре 0÷–10 °С прибавили порциями по 200 г 1 кг (*S*)-карвона ($[\alpha]_D^{20} = +59.5$) и перемешивали при этой температуре 70 ч. Реакционную смесь при хорошем охлаждении нейтрализовали 50 %-м водным раствором KOH, разбавили трехкратным избытком воды для растворения выпавшего K₂SO₄. Полученный раствор трижды экстрагировали бензолом, бензол отогнали, остаток встряхивали с 10 %-м водным раствором NaOH для удаления карвакрола (~40 г). После промывания до нейтральной реакции остаток перегнали в вакууме с высоким дефлегматором (135 °С/11 мм рт. ст.). Полученное масло выморозили, выпавший осадок отделили на центрифуге. Получили ~350 г практически чистого (*S*)-карвонгидрата ($[\alpha]_D^{20} = +41.5 \div 43$; т. пл. 41–42 °С (пер. из петролейного эфира)). Из супернатанта дальнейшими фракционированием и вымораживанием дополнительно получили 100–150 г (*S*)-карвонгидрата (общий выход 55–60 %).

Аналогично, из (*R*)-карвона ($[\alpha]_D^{20} = -59.6$) получили (*R*)-карвонгидрат ($[\alpha]_D^{20} = -43$; т. пл. 40–41 °С).

Schmidt H. Chem. Ber. 1953. V. 86. P. 1437–1444.

**(*R*)-5-(1-Бром-2-метоксипропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енон,
(1*S*,4*S*)-8-метокси-1,8-диметилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-он**



К охлажденному до 0 °С раствору 4.5 г (30 ммоль) (*R*)-карвона в 45 мл смеси метанол/ CH_2Cl_2 (2 : 3) прибавили порциями в течение 1.5 ч 6.4 г (36 ммоль) *N*-бромсукцинимид (NBS) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили 50 мл CH_2Cl_2 , промыли 2 %-м водным раствором NaOH, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 1 : 10). Получили 6.4 г (82 %) (*R*)-5-(1-бром-2-метоксипропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енона (смесь двух изомеров в соотношении 1 : 1).

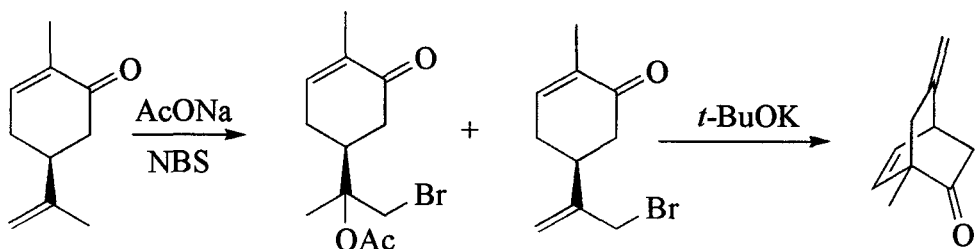
При охлаждении гексанового раствора полученной смеси изомеров индивидуальный (*R*)-5-((2*S*)-1-бром-2-метоксипропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енон выпадает в осадок ($[\alpha]_D^{25} = +7$ (с 1, CHCl_3); т. пл. 65–66 °С).

Раствор 2.61 г (10 ммоль) (*R*)-5-(1-бром-2-метоксипропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енона (смесь двух изомеров в соотношении 1 : 1) в 10 мл сухого ТГФ быстро добавили при перемешивании и охлаждении ледяной баней к смеси 15 мл (15 ммоль) 1М раствора *трет*-BuOK в *трет*-BuOH и 5 мл сухого ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре, разбавили 30 мл диэтилового эфира, промыли 15 мл 0.5М соляной кислоты, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 1 : 4). Получили 1.08 г (60 %) ((1*S*,4*S*)-8-метокси-1,8-диметилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-она (смесь двух изомеров в соотношении 1 : 1).

При проведении реакции из индивидуального (*R*)-5-(2*S*-1-бром-2-метоксипропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енона получили ((1*S*,4*S*,8*R*)-8-метокси-1,8-диметилбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-он ($[\alpha]_D^{26} = -408$ (с 1.8, CHCl_3)).

Srikrishna A., Sharma G.V.R., Danielloss S., Hemamalini P. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1996. P. 1305–1311.

**(R)-5-(3-Бромпроп-1-ен-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енон,
(R)-5-(1-бром-2-ацетоксипропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енон,
(1S,4S)-1-метил-8-метиленбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-он**



Раствор 4.5 г (30 ммоль) (*S*)-карвона и 1.8 г (22 ммоль) AcONa в 45 мл смеси CH_2Cl_2 и уксусной кислоты охладили ледяной баней, добавили при перемешивании небольшими порциями в течение 1.5 ч 6.4 г (36 ммоль) *N*-бромсукцинимид (NBS) и перемешивали 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили 50 мл CH_2Cl_2 , промыли водой (3х30 мл), водным раствором NaHCO_3 (3х30 мл), насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 1 : 3). Получили 1.25 г (18 %) (*R*)-5-(3-бромпроп-1-ен-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енона и 4.33 г (50 %) (*R*)-5-(1-бром-2-ацетоксипропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енона (смесь двух изомеров).

Srikrishna A., Hemamalini P. J. Org. Chem. 1990. V. 55. P. 4883–4887.

Раствор 0.458 г (2 ммоль) (*R*)-5-(3-бромпроп-1-ен-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енона в 3 мл сухого ТГФ быстро добавили при перемешивании и охлаждении ледяной баней к смеси 5 мл (2.5 ммоль) 0.5М раствора *трет*-BuOK в *трет*-BuOH и 2 мл сухого ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре, разбавили 20 мл диэтилового эфира, промыли 10 мл 0.5М соляной кислоты, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 1 : 9). Получили 0.133 г (45 %) (1*S*,4*S*)-1-метил-8-метиленбицикло[2.2.2]окт-5-ен-2-она ($[\alpha]_D^{20} = -578$ (*c* 2.15, CHCl_3)).

Srikrishna A., Sharma G.V.R., Daniieldoss S., Hemamalini P. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1996. P. 1305–1311.

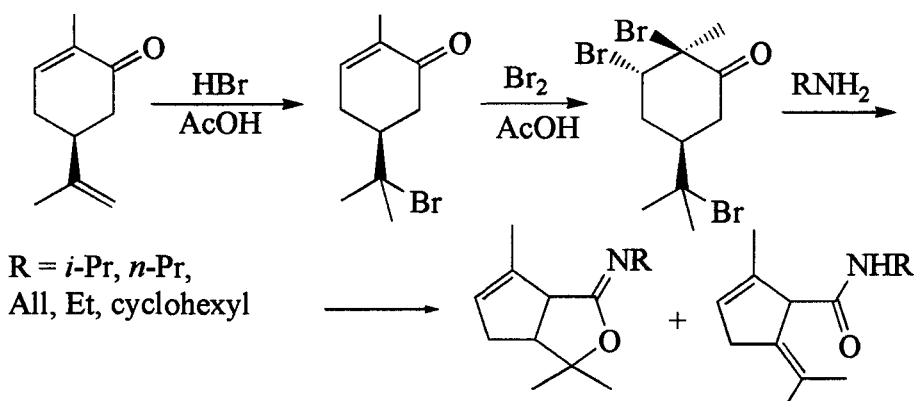
промыли 1 %-м водным раствором NH_4OH (3x20 мл), насыщенным водным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель (15 г); этилацетат/гексан 1 : 2). Получили 0.100 г (60 %) 6-гидрокси-2,6-диметилбицикло[3.2.1]октан-3-она (смесь двух изомеров в соотношении 1 : 1).

Аналогично, из 0.275 г (1 ммоль) (*S*)-5-(1-бром-2-этоксипропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енона получили 0.117 г (60 %) 6-этоксид-2,6-диметилбицикло[3.2.1]октан-3-она (смесь двух изомеров в соотношении 1 : 1).

Аналогично, из 0.337 г (1 ммоль) (*S*)-5-(2-бензилокси-1-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енона получили 0.185 г (72 %) 6-бензилоксид-2,6-диметилбицикло[3.2.1]октан-3-она (смесь двух изомеров в соотношении 1 : 1).

Srikrishna A., Hemamalini P. J. Org. Chem. 1990. V. 55. P. 4883–4887.

5-(2-Бромпропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енон, (2*S*,3*S*,5*R*)-2,3-дибром-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогексанон, N-(3,3,6-триметил-3а,4-дигидро-3Н-циклопента[с]фуран-1(6аН)-илиден)пропан-2-амин, N-(3,3,6-триметил-3а,4-дигидро-3Н-циклопента[с]фуран-1(6аН)-илиден)пропан-1-амин, N-(3,3,6-триметил-3а,4-дигидро-3Н-циклопента[с]фуран-1(6аН)-илиден)проп-2-ен-1-амин, N-(3,3,6-триметил-3а,4-дигидро-3Н-циклопента[с]фуран-1(6аН)-илиден)этанамиин, N-(3,3,6-триметил-3а,4-дигидро-3Н-циклопента[с]фуран-1(6аН)-илиден)циклогексанамиин



Раствор 40.0 г (0.266 моль) карвона в 40 мл уксусной кислоты добавили к 100 мл холодной уксусной кислоты, насыщенной сухим HBr . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, затем вылили в смесь воды со льдом, трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный раствор тщательно промыли водой и 10 %-м водным

раствором NaHCO_3 , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, получили 57.4 г (94 %) светло-красного масла, которое закристаллизовалось при охлаждении, перекристаллизовали из гексана. Получили 55.7 г 5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енона (т. пл. 37–39 °C).

Из (S)-карвона аналогично получили (S)-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енона (т. пл. 31–32 °C).

К раствору 40.0 г 5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енона в 100 мл уксусной кислоты прибавили по каплям при охлаждении и перемешивании в течение 1.5 ч раствор 27.7 г (0.173 моль) брома в 25 мл уксусной кислоты. Раствор перемешивали 2 ч при 0 °C, затем вылили в смесь воды со льдом, трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный раствор тщательно промыли водой и 10 %-м водным раствором NaHCO_3 , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, получили 64.4 г (94 %) желтого масла, которое закристаллизовалось в состоянии покоя, перекристаллизовали из гексана. Получили 63.2 г 2,3-дибром-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогексанона (т. пл. 73–75 °C).

Аналогично из (S)-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогекс-2-енона получили (2S,3S,5R)-2,3-дибром-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогексанон.

Wolinsky J., Hamsher J.J., Hutchins R.O. J. Org. Chem. 1970. V. 35. P. 207–214.

К перемешиваемому раствору 30.0 г (76.8 ммоль) (2S,3S,5R)-2,3-дибром-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогексанона в 300 мл безводного диэтилового эфира прибавили по каплям в течение 15 мин 50 г (840 ммоль) изопропиламина. Смесь перемешивали в течение 67 ч при комнатной температуре, затем отфильтровали 30.3 г выпавшего осадка гидробромида изопропиламина. Фильтрат трижды экстрагировали 10 %-й серной кислотой. Органический слой высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, остаток растерли в порошок с пентаном. Получили 0.90 г (5.7 %) N-изопропил-2-метил-5-(пропан-2-илиден)циклопент-2-енкарбоксамид (т. пл. 126–132 °C (пер. из смеси этанол/вода)). Сернокислотный экстракт нейтрализовали и экстрагировали диэтиловым эфиром, высушили, растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 11.7 г (74 %) N-(3,3,6-триметил-3а,4-дигидро-3Н-циклопента[с]фуран-1(6аН)-илиден)пропан-2-амина (т. кип. 67–68 °C/1 мм рт. ст.).

Раствор 20.0 г (51.2 ммоль) (2S,3S,5R)-2,3-дибром-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогексанона и 24.2 г (410 ммоль) *n*-пропиламина в 250 мл диэтилового эфира перемешивали 70 ч, затем отфильтровали выпавший осадок гидробромида *n*-пропиламина (19.8 г). Растворитель из

фильтрата отогнали, из оставшегося масла выпали кристаллы, которые отфильтровали, получили 1.25 г (12 %) 2-метил-5-(пропан-2-илиден)-N-пропилциклопент-2-енкарбоксамида (т. пл. 115–118 °С (пер. из гексана, затем из смеси этанол/вода)). Фильтрат перегнали в вакууме, получили 6.50 г (62 %) N-(3,3,6-триметил-3а,4-дигидро-3Н-циклопента[с]фуран-1(6аН)-илиден)пропан-1-амин (т. кип. 72–75 °С/0.5 мм рт. ст.).

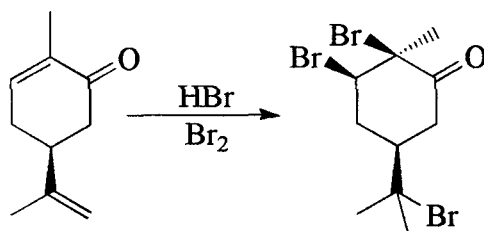
Раствор 20.0 г (51.2 ммоль) (2*S*,3*S*,5*R*)-2,3-дибром-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогексанона и 29.2 г (512 ммоль) аллиламина в 300 мл диэтилового эфира перемешивали 70 ч в атмосфере азота. Удалили жидкий слой гидробромида аллиламина, из остатка отогнали эфир, оставшееся оранжевое масло частично закристаллизовалось. Осадок отфильтровали, растерли в порошок с пентаном. Получили 1.23 г N-аллил-2-метил-5-(пропан-2-илиден)циклопент-2-енкарбоксамида (т. пл. 111–114 °С (пер. из гексана, затем из смеси этанол/вода)). Фильтрат перегнали в вакууме, получили 0.60 г (общий выход 17 %) N-аллил-2-метил-5-(пропан-2-илиден)циклопент-2-енкарбоксамида (т. кип. 120–126 °С/0.65 мм рт. ст.) и 7.20 г (69 %) N-(3,3,6-триметил-3а,4-дигидро-3Н-циклопента[с]фуран-1(6аН)-илиден)проп-2-ен-1-амин (т. кип. 79–83 °С/0.75 мм рт. ст.).

Смесь 7.82 г (0.020 моль) (2*S*,3*S*,5*R*)-2,3-дибром-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогексанона и 4.50 г (0.200 моль) безводного этиламина в 100 мл сухого бензола выдержали при комнатной температуре в течение 70 ч. Отфильтровали выпавшие 7.3 г гидробромида этиламина, из остатка при стоянии выпали пушистые кристаллы, которые отфильтровали и растерли в порошок с пентаном. Получили 0.29 г (7.5 %) 2-метил-5-(пропан-2-илиден)-N-этилциклопент-2-енкарбоксамида (т. пл. 130–133 °С (пер. из смеси этанол/вода)). Фильтрат перегнали в вакууме. Получили 2.72 г (70.5 %) N-(3,3,6-триметил-3а,4-дигидро-3Н-циклопента[с]фуран-1(6аН)-илиден)этанамин (т. кип. 60 °С/0.35 мм рт. ст.).

Смесь 25.0 г (0.064 моль) (2*S*,3*S*,5*R*)-2,3-дибром-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогексанона и 50.7 г (0.512 моль) циклогексиламина в 300 мл безводного диэтилового эфира перемешивали 72 ч. Смесь обрабатывали как в случае изопропиламина. Получили 2.6 г (16.3 %) 2-метил-5-(пропан-2-илиден)-N-циклогексил-циклопент-2-енкарбоксамида (т. пл. 143–147 °С (пер. из смеси этанол/вода)) и 9.10 г (57 %) N-(3,3,6-триметил-3а,4-дигидро-3Н-циклопента[с]фуран-1(6аН)-илиден)циклогексанамина (т. кип. 98–101 °С/0.25 мм рт. ст.).

Wolinsky J., Hutchins R.O., Gibson T.W. J. Org. Chem. 1968. V. 33. P. 407–411.

(2*S*,3*R*,5*R*)-и (2*R*,3*S*,5*S*)-2,3-Дибром-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогексанон

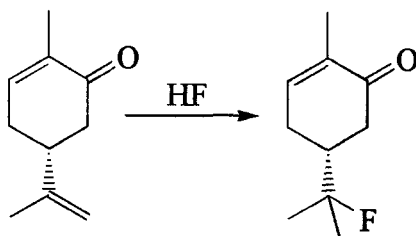


К раствору 10.0 г (0.067 моль) карвона в 50 мл уксусной кислоты прибавили по каплям при перемешивании и охлаждении 40 мл холодной уксусной кислоты, насыщенной сухим HBr. Полученный раствор перемешивали 1 ч при 0 °С, затем добавили по каплям раствор 10.7 г (0.067 моль) брома в 25 мл уксусной кислоты. Полученный темный раствор перемешивали 2 ч при 0 °С, затем вылили в смесь воды со льдом, экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный раствор промыли водой и 10 %-ным водным раствором NaHCO₃, высушили MgSO₄, растворитель отогнали, получили 24.2 г светло-коричневого масла, которое растворили в горячем гексане. Раствор охладили до 0 °С, выпавший осадок отфильтровали. Получили 10.4 г (40 %) (2*S*,3*R*,5*R*)-и (2*R*,3*S*,5*S*)-2,3-дибром-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогексанона (т. пл. 124–125 °С).

Растворитель из фильтрата отогнали, остаток охладили до –20 °С. Получили 12.4 г (48 %) (2*S*,3*S*,5*R*)- и (2*R*,3*R*,5*S*)-2,3-дибром-5-(2-бромпропан-2-ил)-2-метилциклогексанона.

Wolinsky J., Hamsher J.J., Hutchins R.O. J. Org. Chem. 1970. V. 35. P. 207–214.

(*R*)-2-Метил-5-(2-фторпропан-2-ил)циклогекс-2-енон

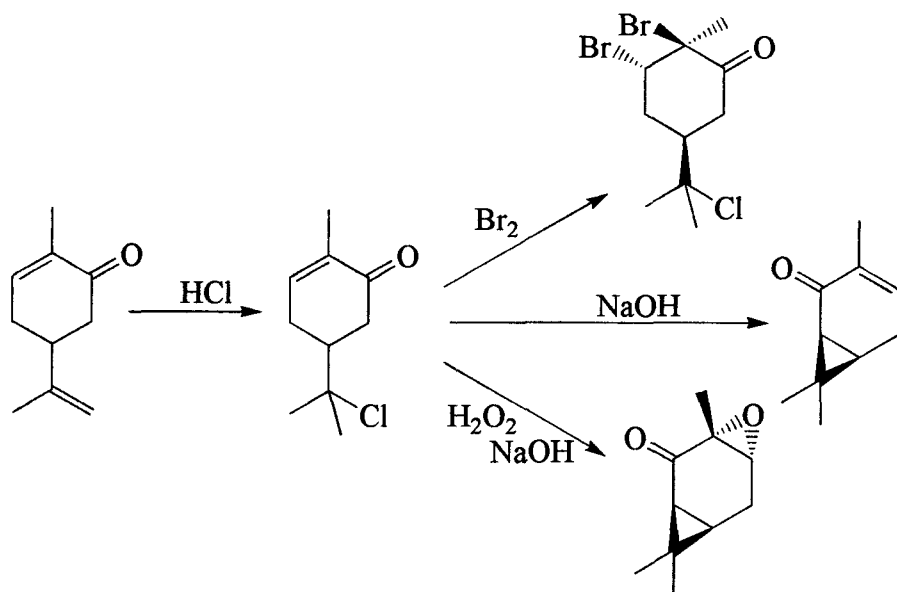


Раствор 1.5 г (10 ммоль) (*R*)-карвона в 2.5 мл ТГФ добавили в течение 10 мин к 10 мл 70 %-го раствора HF в пиридине при охлаждении льдом. Через 1.5 ч к реакционной смеси добавили 20 мл ледяной воды,

смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3x10 мл). Объединенные органические экстракты высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали в вакууме. Получили 1.56 г (92 %) (*R*)-2-метил-5-(2-фторпропан-2-ил)циклогекс-2-енона ($[\alpha]_D^{20} = -90$).

Maas D.D., Blagg M., Wiemer D.F. J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 853–856.

2-Метил-5-(2-хлорпропан-2-ил)циклогекс-2-енон, (2*S*,3*S*,5*R*)- и (2*R*,3*R*,5*S*)-2,3-дихлор-2-метил-5-(2-хлорпропан-2-ил)циклогексанон, (+)-кар-3-ен-2-он, (+)- α -3,4-эпоксикаран-2-он



Раствор 100 мл холодной уксусной кислоты, насыщенной сухим HCl, прибавили по каплям при охлаждении и перемешивании к раствору 25.0 г (0.167 моль) карвона в 20 мл холодной уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем вылили в смесь воды со льдом, трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный раствор тщательно промыли водой и 10 %-м водным раствором NaHCO_3 , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, получили 25.6 г (83.4 %) 2-метил-5-(2-хлорпропан-2-ил)циклогекс-2-енона (светло-желтое масло).

К раствору 15.0 г (0.081 моль) 2-метил-5-(2-хлорпропан-2-ил)циклогекс-2-енона в 50 мл уксусной кислоты добавили по каплям при охлаждении и перемешивании раствор 13.0 г (0.082 моль) брома в 25 мл

уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 10–15 °С, затем вылили в смесь воды со льдом. После обработки как в предыдущем случае получили светло-коричневое масло, которое перекристаллизовали из гексана. Получили 20.67 г (74 %) (2*S*,3*S*,5*R*)- и (2*R*,3*R*,5*S*)-2,3-дихлор-2-метил-5-(2-хлорпропан-2-ил)циклогексанона (т. пл. 55–57 °С).

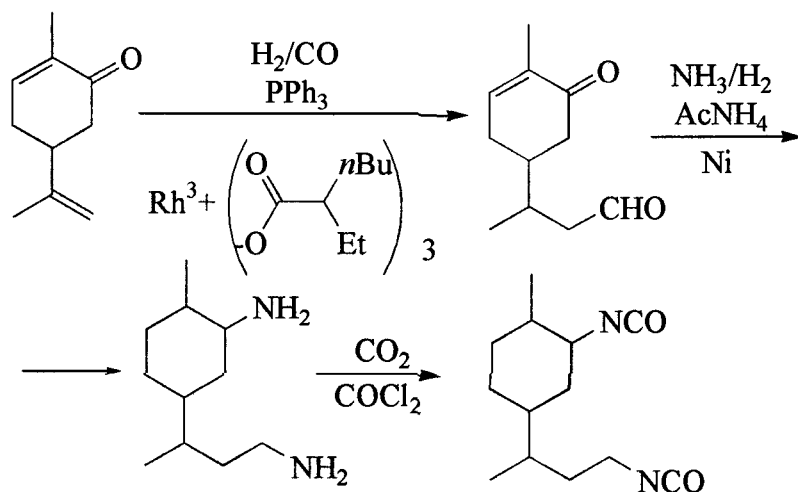
Wolinsky J., Hamsher J.J., Hutchins R.O. J. Org. Chem. 1970. V. 35. P. 207–214.

Раствор 10.0 г (0.25 моль) NaOH в 50 %-м водном ДМСО прибавили по каплям в процессе перемешивания при 0 °С к раствору 48 г (0.25 моль) (–)-2-метил-5-(2-хлорпропан-2-ил)циклогекс-2-енона в 20 %-м водном ДМСО. Через 1 ч реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3x150 мл), объединенные органические слои промыли водой до нейтральной реакции водного слоя, высушили MgSO₄, растворитель отогнали. Получили 43 г смеси, содержащей 40 % непрореагировавшего исходного, 17 % эйкарвона и 42 % (+)-кар-3-ен-2-она (данные ГЖХ). Смесь разделили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 5 : 95). Получили 16.6 г (67 %, в расчете на прореагировавшее исходное) (+)-кар-3-ен-2-она ($[\alpha]_D^{25} = +153$).

К раствору 3.72 г (20 ммоль) (–)-2-метил-5-(2-хлорпропан-2-ил)циклогекс-2-енона и 7.5 мл (73.5 ммоль) 30 %-й водной перекиси водорода в 30 мл метанола при 0 °С прибавили в течение 10 мин 10 мл 4*N* водного раствора NaOH. Реакционную смесь согрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К смеси добавили 50 мл воды, экстрагировали CH₂Cl₂ (3x30 мл), объединенные органические экстракты высушили MgSO₄, растворитель отогнали. Получили 2.83 г (85 %) (+)-α-3,4-эпоксикаран-2-она.

Maas D.D., Blagg M., Wiemer D.F. J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 853–856.

**3-(4-Метил-5-оксоциклогекс-3-енил)бутаналь,
5-(4-аминобутан-2-ил)-2-метилциклогексанамин,
3-(3-изоцианато-4-метилциклогексил)-бутилизотиоцианат**



В стальной автоклав загрузили 2000 г (13.3 моль) карвона, 5 л толуола, 1.3 г 2-этилгексаноата родия (III) и 152 г PPh_3 и выдержали при 150 °С при давлении 280 атм смеси водорода и монооксида углерода (1 : 1) в течение 2 ч. Растворитель отогнали в вакууме 8 мм рт. ст., остаток перегнали в вакууме 0.08 мм рт. ст. Получили 1910 г (80 %) 3-(4-метил-5-оксоциклогекс-3-енил)бутаналь (чистота 80 %, основная примесь 3-(4-метил-5-оксоциклогексил)бутаналь).

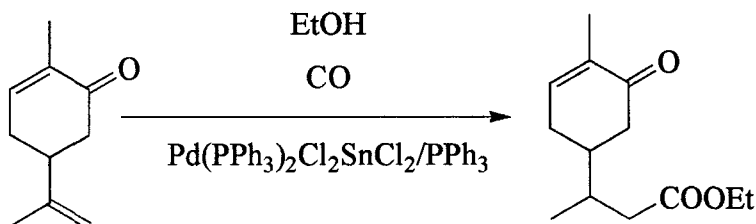
В стальной автоклав загрузили 100 г (0.56 моль) 3-(4-метил-5-оксоциклогекс-3-енил)бутаналь, 30 г никеля Ренея, 5 г ацетата аммония и 750 мл этанола. Автоклав продули азотом, залили 350 мл жидкого аммиака и заполнили водородом под давлением 80 атм. Реакционную смесь выдержали 1 ч при 100 °С, подняв давление водорода до 110 атм. Затем дали испариться избытку аммиака, катализатор отфильтровали, растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 76.5 г (75 %) 5-(4-аминобутан-2-ил)-2-метилциклогексанамина (т. кип. 108–111 °С/0.08 мм рт. ст.).

Раствор 100 г (0.54 моль) 5-(4-аминобутан-2-ил)-2-метилциклогексанамина в 750 мл сухого хлорбензола насытили углекислым газом при 0 °С. Охлаждение прекратили, смесь нагрели до кипения и пропускали через нее фосген в течение 8 ч при 150 °С. Непрореагировавший фосген удалили током азота, растворитель отогнали в вакууме 8 мм рт. ст., остаток перегнали в вакууме. Получили 89.5 г 3-(3-изоцианато-4-метилциклогексил)-бутилизотиоцианата (т. кип. 125–127 °С/0.2 мм рт. ст.).

Синтезированный изоцианат использовали для получения полиуретановых смол.

Klein G., Arlt D., Braden R. Patent US 4505860. 1985.

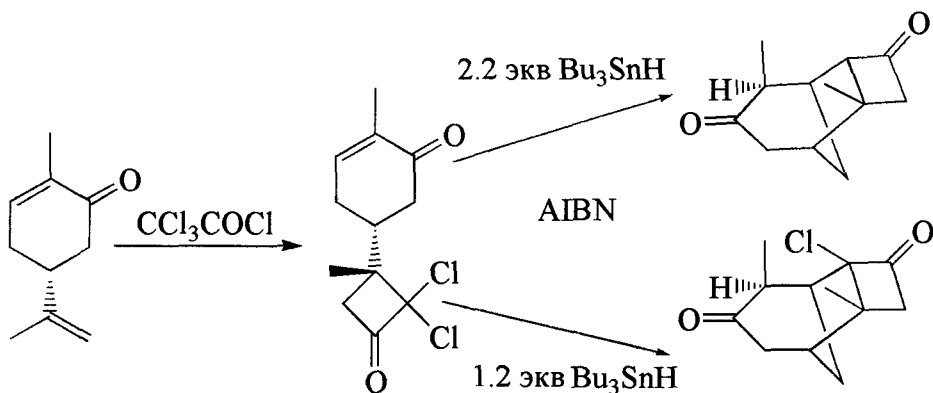
Этиловый эфир 3-(4-метил-5-оксоциклогекс-3-енил)бутановой кислоты



В стальной автоклав емкостью 50 мл поместили 0.031 г (0.045 ммоль) Pd(PPh₃)₃Cl₂, 0.025 г (0.11 ммоль) SnCl₂·2H₂O и 0.024 г (0.09 ммоль) PPh₃ и перенесли в него в атмосфере аргона раствор 0.675 г (4.5 ммоль) карвона и 2.8 г (61 ммоль) этанола в 20 мл толуола. Автоклав наполнили СО под давлением 40 атм, нагрели до 100 °С и выдержали при этой температуре и перемешивании в течение 20 ч. После охлаждения и обработки продукт очистили методом колоночной хроматографии (силикагель). Конверсия исходного карвона составила 95 %, чистота продукта 99 % (данные ГЖХ). Для аналитических целей продукт очистили методом колоночной хроматографии (силикагель). Получили этиловый эфир 3-(4-метил-5-оксоциклогекс-3-енил)бутановой кислоты (2 диастереомера в соотношении 48 : 52 (данные ГЖХ)).

Benedek C., Prokai L., Toros S., Heil B. J. Mol. Catal. A: Chem. 2001. V. 165. P. 15–21.

(*R*)-5-((*R*)-2,2-Дихлор-1-метил-3-оксоциклобутил)-2-метилциклогекс-2-енон, (*9S*)-5,9-диметилтрицикло[4.3.1.0^{2,5}]декан-3,8-дион, (*9S*)-2-хлор-5,9-диметилтрицикло[4.3.1.0^{2,5}]декан-3,8-дион



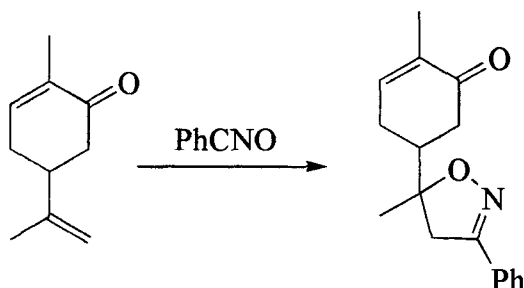
Раствор 2.2–2.7 г (12–15 ммоль) трихлорацетил хлорида в 20 мл безводного диэтилового эфира добавили в течение 0.2–2 ч к суспензии 15 г (10 ммоль) (*R*)-карвона и 13 г (20 ммоль) цинковой пыли. В процессе прибавления смесь подвергали ультразвуковому воздействию (УЗ баня Branson 2200, 175.5 Вт) при температуре бани 20–30 °С. Реакцию проводили в течение 0.5–3 ч в условиях ультразвукового воздействия, затем отфильтровали, фильтрат промыли водой, насыщенным водным раствором NaHCO_3 , насыщенным водным раствором NaCl , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали. Остаток пропустили через короткую колонку с SiO_2 (элюент – диэтиловый эфир). Получили 21.1 г (81 %) (*R*)-5-((*R*)-2,2-дихлор-1-метил-3-оксоциклобутил)-2-метилциклогекс-2-енона (смесь двух диастереомеров в соотношении 85 : 15, чистый (*R*)-5-((*R*)-2,2-дихлор-1-метил-3-оксоциклобутил)-2-метилциклогекс-2-енон получили очисткой методом колоночной хроматографии (силикагель); т. пл. 129–130 °С, пер. из смеси гексан/диэтиловый эфир 20 : 1).

Раствор 0.780 г (3.0 ммоль) (*R*)-5-((*R*)-2,2-дихлор-1-метил-3-оксоциклобутил)-2-метилциклогекс-2-енона, 1.8 мл (6.7 ммоль, 2.2 экв) Bu_3SnH и 0.049 г (0.3 ммоль) азобисизобутиронитрила (AIBN) в 66 мл бензола кипятили с использованием обратного холодильника в течение 3.5 ч. Реакционную смесь обработали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU), продукт очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/диэтиловый эфир 10 : 1). Получили 0.294 г (51 %) (*9S*)-5,9-диметилтрицикло[4.3.1.0^{2,5}]декан-3,8-диона ($[\alpha]_D^{22} = +142.7$ (*c* 0.011, EtOH); т. пл. 75–77 °С).

При проведении этой же реакции с 1.2 экв Bu_3SnH получили с выходом 71 % (9S)-2-хлоро-5,9-диметилтрицикло[4.3.1.0^{2,5}]декан-3,8-дион.

Dowd P., Zhang W., Geib S.J. Tetrahedron. 1995. V. 51. P. 3435–3454.

2-Метил-5-(5-метил-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)циклогекс-2-енон

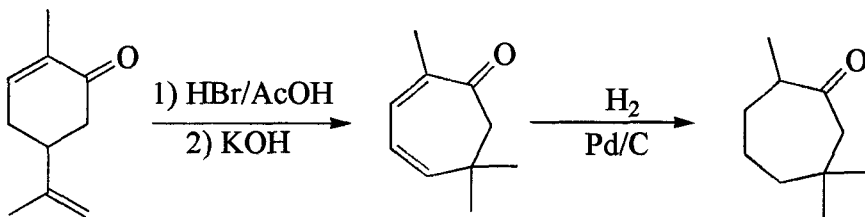


Раствор 0.375 г (2.5 ммоль) карвона, 0.390 г (2.5 ммоль) N-гидроксibenзимидоил хлорида (получают взаимодействием оксима бензальдегида с хлорирующими агентами) и 0.260 г (2.5 ммоль) триэтиламина в 30 мл диэтилового эфира перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (оксид бензонитрила образовывался из N-гидроксibenзимидоил хлорида и триэтиламина *in situ*). Выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровали, фильтрат промыли водой (2x20 мл). Органический слой высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток перекристаллизовали из смеси этанол/вода. Получили 0.530 г (83 %) 2-метил-5-(5-метил-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)циклогекс-2-енона (т. пл. 110–112 °C).

Shiue C.-Y., Lawler R.G., Clapp L.B. J. Org. Chem. 1976. V. 41. P. 2210–2212.

2.2.8. ДРУГИЕ РЕАКЦИИ КАРВОНА

Эйкарвон, тетрагидроэйкарвон



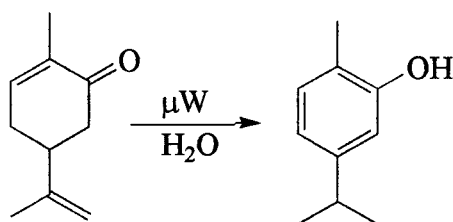
К раствору 295 г (3.66 моль) безводного HBr в 1.0 л ледяной ук-

сусной кислоты при эффективном охлаждении до 5–10 °С и быстром перемешивании медленно добавили 200 г (1.33 моль) свежеперегнанного карвона. Охлаждающую баню удалили, перемешивали еще 15 мин. Полученный оранжевый раствор вылили в 2 л воды, трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные экстракты трижды промыли водой, затем насыщенным водным раствором NaHCO_3 до основной реакции, и снова водой, до нейтральной реакции. Органический раствор высушили Na_2SO_4 и добавили по каплям к перемешиваемому охлажденному раствору 145 г КОН в 550 мл безводного метанола. По завершении прибавления суспензию перемешивали при кипячении с использованием обратного холодильника в течение 15 мин, затем вылили в смесь льда и серной кислоты. Органический слой отделили, водный трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои трижды промыли 10 %-м водным раствором NaOH для удаления карвакрола, затем водой до нейтральной реакции, высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали в вакууме, остаток перегнали. Получили 130 г (65 %) эйкарвона (т. кип. 46–49 °С/1.5 мм рт. ст.).

В автоклав поместили 223 г (1.49 моль) эйкарвона и 8.5 г 10 % Pd/C, гидрировали при давлении водорода от 1 до 3.5 атм до прекращения поглощения водорода. Реакционную смесь отфильтровали, фильтрат перегнали. Получили 215 г (94 %) тетрагидроэйкарвона (т. кип. 47–50 °С/1.5 мм рт. ст.).

Welch S.C., Walters R.L. J. Org. Chem. 1974. V. 39. P. 2665–2673.

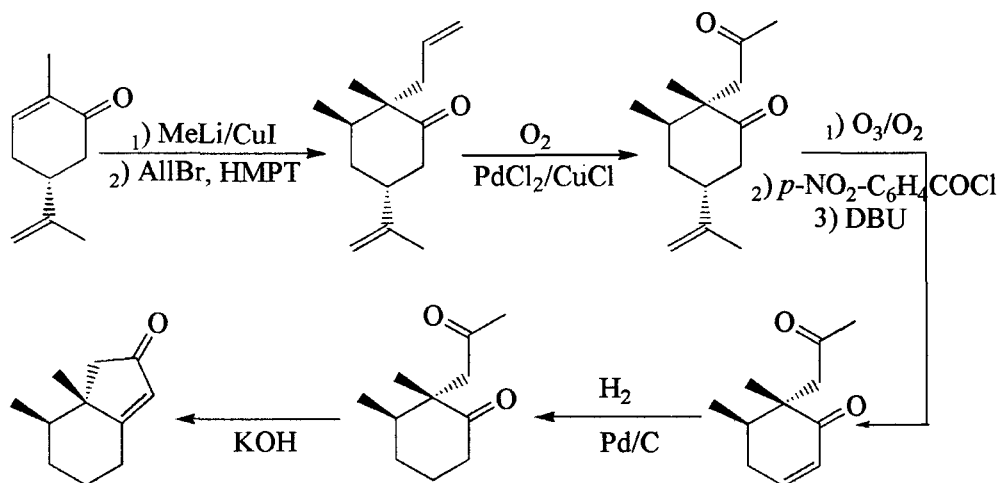
Карвакрол



Смесь 2 мл (1.93 г, 13 ммоль) карвона и 48 мл воды выдержали в течение 10 мин в автоклаве, оборудованном микроволновым излучателем (1.2 кВт) при 250 °С. Реакционную смесь быстро охладили, водную фазу насытили NaCl и экстрагировали диэтиловым эфиром (4x20 мл). Получили 1.83 г (95 %) карвакрола.

An J., Bagnell L., Cablewski T., Strauss C.R., Trainor R.W. J. Org. Chem. 1997. V. 62. P. 2505–2511.

(2*S*,3*R*,5*R*)-2-Аллил-2,3-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон,
 (2*S*,3*R*,5*R*)-2,3-диметил-2-(2-оксопропил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон, (5*R*,6*S*)-5,6-диметил-6-(2-оксопропил)циклогекс-
 2-енон, (2*S*,3*R*)-2,3-диметил-2-(2-оксопропил)циклогексанон,
 (7*R*,7*aS*)-7,7*a*-диметил-5,6,7,7*a*-тетрагидро-1*H*-инден-2(4*H*)-он



К охлажденному до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору LiMe_2Cu , приготовленному из 1.9 г (10 ммоль) CuI и 26 мл (20 ммоль) 0.765*M* раствора MeLi в диэтиловом эфире, добавили при перемешивании в течение 15 мин раствор 1.0 г (6.67 ммоль) (*R*)-карвона в 15 мл сухого эфира. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем в течение 5 мин добавили смесь 8.0 г (5.6 мл, 66.1 ммоль) аллилбромид и 1.43 г (1.4 мл, 8 ммоль) три(диметиламино)фосфина ($\text{P}(\text{NMe}_2)_3$, HMPT). Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, добавили 25 %-й водный раствор аммиака, экстрагировали диэтиловым эфиром (3x15 мл). Эфирный экстракт промыли насыщенным водным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 1 : 48). Получили 1.22 г (89 %) (2*S*,3*R*,5*R*)-2-аллил-2,3-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона (смесь диастереомеров в соотношении 9 : 1, индивидуальный продукт имел $[\alpha]_D^{24} = +37.0$ (с 1.2, CHCl_3)).

Суспензию 0.061 г (0.34 ммоль) PdCl_2 и 0.500 г (5 ммоль) CuCl в 2.5 мл ДМФА и 0.5 мл (27.8 ммоль) воды перемешивали в кислородной атмосфере (из баллона) в течение 1 ч при комнатной температуре и добавили раствор 1.03 г (5 ммоль) (2*S*,3*R*,5*R*)-2-аллил-2,3-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона (смесь диастереомеров в соотношении 9 : 1) в 1 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной тем-

пературе в кислородной атмосфере, добавили 5 мл 3N соляной кислоты и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x10 мл). Эфирный экстракт промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан (градиент от 1 : 20 до 1 : 10)). Получили 0.086 г (13 %) (2*R*,3*R*,5*R*)-2,3-диметил-2-(2-оксопропил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона и 0.775 г (70 %) (2*S*,3*R*,5*R*)-2,3-диметил-2-(2-оксопропил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона ($[\alpha]_D^{23} = +6.1$ (с 1.14, CHCl_3); т. пл. 53–54 °С (пер. из гексана)).

Через охлажденный до –90 °С раствор 1.0 г (4.5 ммоль) (2*S*,3*R*,5*R*)-2,3-диметил-2-(2-оксопропил)-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона, 0.23 мл метанола и 0.100 г NaHCO_3 в 20 мл CH_2Cl_2 пропускали смесь озона с кислородом до появления голубой окраски раствора. Избыток озона удалили продуванием кислородом. К реакционной смеси добавили 1.35 мл (1.32 г, 16.7 ммоль) пиридина и 2.48 г (13.4 ммоль) свежеперегнанного *n*-нитробензоилхлорида и медленно в течение 1 ч согрели до комнатной температуры, полученную смесь кипятили 20 ч с использованием обратного холодильника, выпавший осадок отфильтровывали. Отогнали растворитель из фильтрата, к остатку добавили 50 мл диэтилового эфира, промыли 15 мл 2N соляной кислоты, 20 мл 10 %-го водного раствора NaOH , насыщенным водным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан (градиент от 1 : 10 до 1 : 5)). Получили 0.020 г (5*R*,6*S*)-5,6-диметил-6-(2-оксопропил)циклогекс-2-енона. Дальнейшим элюированием смесью этилацетат/гексан (градиент от 1 : 5 до 1 : 2) выделили 0.824 г уксусного эфира (1*R*,3*R*,4*S*)-3,4-диметил-5-оксо-4-(2-оксопропил)циклогексан-1-ола и 0.200 г (2*S*,3*R*,5*R*)-5-ацетил-2,3-диметил-2-(2-оксопропил)циклогексанона. К раствору 0.824 г уксусного эфира (1*R*,3*R*,4*S*)-3,4-диметил-5-оксо-4-(2-оксопропил)циклогексан-1-ола в 10 мл CH_2Cl_2 добавили 0.45 мл (450 мг, 3 ммоль) 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) и перемешивали 1 ч. Реакционную смесь разбавили 10 мл CH_2Cl_2 , промыли 10 мл 3 N соляной кислоты, водным раствором NaHCO_3 , насыщенным водным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан (градиент от 1 : 10 до 1 : 5)). Получили 0.422 г (общий выход 55 %) (5*R*,6*S*)-5,6-диметил-6-(2-оксопропил)циклогекс-2-енона ($[\alpha]_D^{26} = -71.3$ (с 2.3, CHCl_3)).

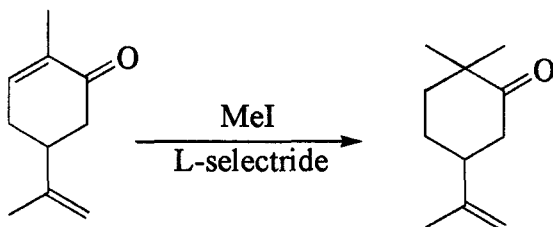
К предварительно активированному 0.04 г 10 %-го Pd/C добавили раствор 0.342 г (1.9 ммоль) (5*R*,6*S*)-5,6-диметил-6-(2-оксопропил)циклогекс-

2-енона в 4 мл сухого этилацетата. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Катализатор отфильтровали, растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии на короткой колонке (силикагель, этилацетат/гексан 1 : 10). Получили 0.300 г (87 %) (2*S*,3*R*)-2,3-диметил-2-(2-оксопропил)циклогексанола ($[\alpha]_D^{26} = -88.2$ (с 2.9, CHCl_3)).

Раствор 0.217 г (1.19 ммоль) (2*S*,3*R*)-2,3-диметил-2-(2-оксопропил)циклогексанола в 1.2 мл метанола и 0.72 мл (1.39 ммоль) 10 %-го водного раствора КОН выдержали в течение 4 ч при 120 °С в запаянной трубке. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой, экстрагировали диэтиловым эфиром (2х5 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 1 : 10). Получили 0.179 г (92 %) (7*R*,7*aS*)-7,7*a*-диметил-5,6,7,7*a*-тетрагидро-1*H*-инден-2(4*H*)-она ($[\alpha]_D^{25} = -8.2$ (с 2.1, CHCl_3)).

Srikrishna A., Reddy T.J. Tetrahedron. 1998. V. 54. P. 11517–11524.

2,2-Диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон

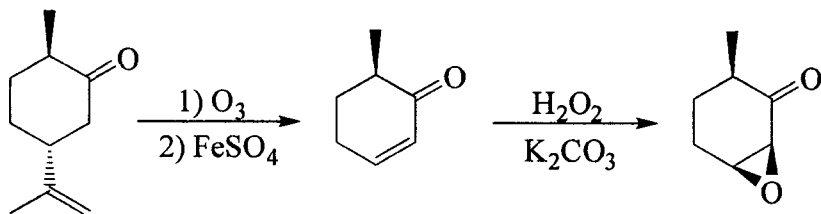


Раствор 0.350 г (2.33 ммоль) карвона в 2.3 мл сухого ТГФ охладили до –70 °С и добавили 2.3 мл 1.0М раствора $\text{Li}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]_3\text{ВН}$ (L-Selectride) в ТГФ, выдержали 1 ч при –70 °С и добавили шприцом 0.19 мл (3 ммоль) MeI. Через 5 мин охлаждающую баню удалили, смесь согрели до комнатной температуры и перемешивали 1 ч. Реакционную смесь охладили до 0 °С и обработали 7 мл 10 %-го водного раствора NaOH и 5 мл 30 %-й перекиси водорода. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Водный слой отделили и экстрагировали гексаном (3х20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (2х20 мл), водным раствором NaHCO_3 (2х20 мл), 10 мл насыщенного водного раствора NaCl, высушили MgSO_4 , растворитель отогнали. Получили 0.363 г (95 %) 2,2-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанола.

Fortunato J.M., Gahem B. J. Org. Chem. 1976. V. 41. P. 2194–2200.

2.3. ПРЕВРАЩЕНИЯ ГИДРИРОВАННЫХ КАРВОНОВ

(1*S*,3*R*,6*S*)-3-Метил-7-окса-бицикло[4.1.0]гептан-2-он

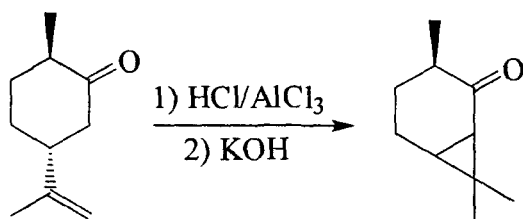


Через раствор 4.7 г (30.8 ммоль) (+)-*транс*-дигидрокарвона в 200 мл метанола при -30°C пропускали озон до появления голубой окраски. Затем через раствор пропустили аргон до исчезновения окраски. Реакционную смесь согрели до -20°C и добавили 12.3 г (61.6 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Через 15 мин небольшими порциями добавили 8.5 г (37 ммоль) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Зеленый раствор выдержали 8 ч при -20°C , затем 3 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавили 200 мл воды, экстрагировали диэтиловым эфиром (5x100 мл). Объединенные эфирные экстракты промыли 100 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , 10 мл насыщенного водного раствора NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 1.36 г (40 %) (*R*)-6-метилциклогекс-2-енона ($[\alpha]_D^{21} = +91$ (масло), $+70$ (с 3.0, CHCl_3); т. кип. $33-35^{\circ}\text{C}/2.5$ мм рт. ст.).

К охлажденному до 0°C раствору 6.57 г (59.6 ммоль) (*R*)-6-метилциклогекс-2-енона, 1.5 мл (140 ммоль) 30 %-й перекиси водорода, 50 мл воды и 100 мл метанола медленно добавили насыщенный водный раствор K_2CO_3 . Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0°C , добавили 300 мл воды, экстрагировали диэтиловым эфиром (5x100 мл). Объединенные эфирные экстракты промыли 100 мл насыщенного водного раствора NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 80 : 20). Получили 6.0 г (80 %) (1*S*,3*R*,6*S*)-3-метил-7-окса-бицикло[4.1.0]гептан-2-она ($[\alpha]_D^{21} = +43$ (с 1.2, CHCl_3)).

Solladie G., Hutt J. J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 3560—3566.

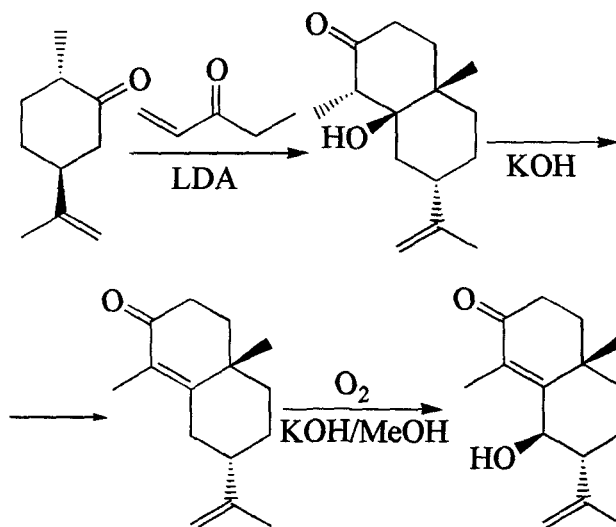
2-Карон



К раствору 25.0 г (0.16 моль) (+)-дигидрокарвона в 150 мл CHCl_3 добавили каталитические количества безводного AlCl_3 . Через смесь в течение 5 ч пропускали сухой HCl до исчезновения пика олефиновых протонов в ИК-спектре. Раствор отфильтровали, растворитель отогнали. Остаток (31.3 г) охладил ледяной баней и добавили к нему порциями раствор 14.0 г (0.24 моль) KOH в 70 мл метанола. Смесь перемешивали 16 ч при постепенном повышении температуры реакции до комнатной, в процессе таяния льда. Реакционную смесь отфильтровали, разбавили 100 мл диэтилового эфира, промыли насыщенным водным раствором NaCl (3x50 мл), высушили, растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 20.8 г (83 %) (–)-2-карона (т. кип. 80–94 °C/7.2 мм рт. ст.).

Huffman J.W., Swain W.E., Jacobus J., McPhail A.T. J. Org. Chem. 1980. V. 45. P. 3088–3096.

(1*S*,4*aS*,7*S*,8*aS*)-8а-Гидрокси-1,4а-диметил-7-(проп-1-ен-2-ил)-октагидро-нафталин-2(1*H*)-он, (4*aS*,7*S*)-1,4а-диметил-7-(проп-1-ен-2-ил)-4,4а,5,6,7,8-гексагидронафталин-2(3*H*)-он



К перемешиваемому раствору 10.4 г (0.10 моль) сухого диизопропиламина в 100 мл сухого ТГФ при 0 °С в атмосфере аргона прибавили в течение 20 мин 45.4 мл (0.1 моль) 2.2М раствора *n*-BuLi в гексане и перемешивали 1 ч. Полученный раствор прибавили в течение 7 мин к перемешиваемому и охлажденному до 0 °С раствору 16.7 г (0.11 моль, чистота 93 %) (–)-дигидрокарвона в 30 мл ТГФ. По окончании прибавления раствор согрели до 20 °С и перемешивали при этой температуре 24 ч. Раствор охладили до –78 °С и добавили в течение 20 мин раствор 12.6 г (0.15 моль) этилвинилкетона в 10 мл ТГФ, после чего раствор согрели до 20 °С и перемешивали при этой температуре 4 ч. Реакционную смесь вылили в смесь 70 мл 3N соляной кислоты и 70 г льда, экстрагировали диэтиловым эфиром (4x100 мл). Объединенные органические экстракты промыли 50 мл воды, 100 мл насыщенного водного раствора NaCl, высушили MgSO₄, растворитель отогнали, получили 34 г маслянистой жидкости. Часть полученной смеси (21.1 г) очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 20 : 80). Получили 13.0 г (92 %, в расчете на 93 %-ю чистоту дигидрокарвона и с учетом оставшихся 12.9 г неочищенного продукта) (1*S*,4*aS*,7*S*,8*aS*)-8а-гидрокси-1,4а-диметил-7-(проп-1-ен-2-ил)-октагидронафталин-2(1*H*)-она ($[\alpha]_D^{22} = -54.6$ (с 3.2, метанол); т. пл. 108 °С).

Раствор 0.440 г (1.86 ммоль) (1*S*,4*aS*,7*S*,8*aS*)-8а-гидрокси-1,4а-диметил-7-(проп-1-ен-2-ил)-октагидронафталин-2(1*H*)-она в 5 мл 8 %-го раствора КОН в этаноле кипятили 1 ч с использованием обратного холодильника. Смесь разбавили 15 мл воды, экстрагировали диэтиловым эфиром (3x10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой, насыщенным водным раствором NaCl, высушили MgSO₄, растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 20 : 80). Получили 0.390 г (94 %) (4*aS*,7*S*)-1,4а-диметил-7-(проп-1-ен-2-ил)-4,4а,5,6,7,8-гексагидронафталин-2(3*H*)-она ((+)-6-эпи-α-киперона).

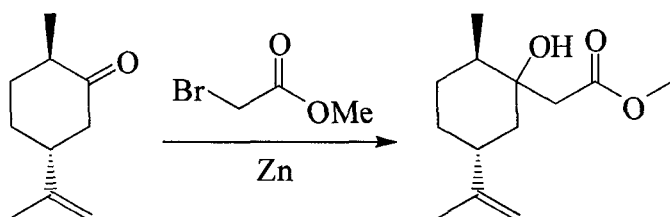
Ziegler F.E., Hwang K.-J. J. Org. Chem. 1983. V. 48. P. 3349–3351.

Раствор 4.54 г (0.021 моль) (4*aS*,7*S*)-1,4а-диметил-7-(проп-1-ен-2-ил)-4,4а,5,6,7,8-гексагидронафталин-2(3*H*)-она в 70 мл 10 %-го метанольного раствора КОН интенсивно перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре с доступом атмосферного воздуха. Реакционную смесь нейтрализовали 1N соляной кислотой, метанол отогнали в вакууме. К остатку добавили 200 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl, экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой, насыщенным водным раствором NaCl, вы-

сушили NaSO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 20 : 80). Получили 5.02 г (100 %) (4a*S*,7*R*,8*R*)-8-гидрокси-1,4a-диметил-7-(проп-1-ен-2-ил)-4,4a,5,6,7,8-гексагидронафталин-2(3*H*)-она.

Aladro F.J., Guerra F.M., Moreno-Dorado F.J., Bustamante J.M., Jorge Z.D., Massanet G.M. Tetrahedron. 2001. V. 57. P. 2171–2178.

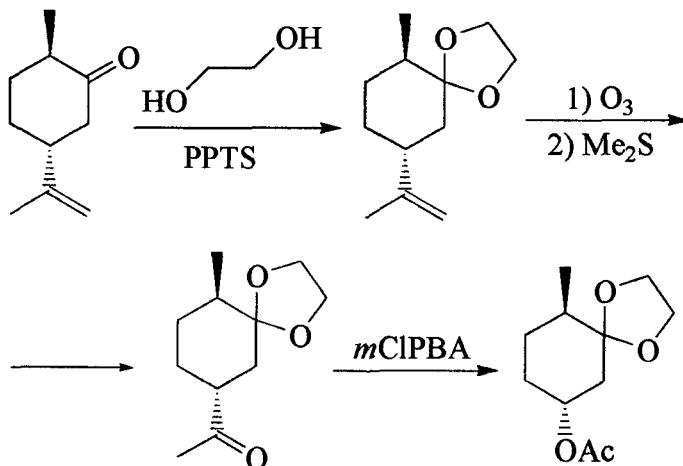
Метилловый эфир 2-((2*R*,5*R*)-1-гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексил)уксусной кислоты



Смесь 15.2 г (0.1 моль) (+)-дигидрокарвона ($[\alpha]_D^{23} = +20$ (CHCl_3); т. кип. 51 °C/0.03 мм рт. ст.) и 15.3 г (0.1 моль) метилового эфира бромуксусной кислоты растворили в 140 мл смеси бензола и толуола (по объему 1 : 1) и прибавили в течение 25 мин к 6.54 г (0.1 моль) активированного небольшим кристаллом йода дробленного цинка, предварительно промытого кислотой и высушенного. Во время прибавления реакционная смесь слабо кипела. Смесь перемешивали 2 ч, добавили раствор 0.11 экв концентрированной серной кислоты в 100 мл воды. Органический слой отделили, водный экстрагировали диэтиловым эфиром (3x20 мл). Объединенные органические экстракты высушили MgSO_4 , растворитель отогнали в вакууме 20 мм рт. ст., остаток перегнали в вакууме. Получили 16.8 г (74 %) метилового эфира 2-((2*R*,5*R*)-1-гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексил)уксусной кислоты ($[\alpha]_D^{23} = -2$ (CHCl_3); т. кип. 104–106 °C/0.03 мм рт. ст.).

Hogg J.A., Jackson R.W. Patent US 2872488. 1959.

(6*R*,9*R*)-6-Метил-9-(проп-1-ен-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан, 1-((7*R*,10*R*)-10-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ил)этанон, (7*R*,10*R*)-10-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ил ацетат



Раствор 8.93 г (58.6 ммоль) (+)-*транс*-дигидрокарвона, 7.3 г (117 ммоль) этиленгликоля и 1.46 г (6.2 ммоль) *пара*-толуолсульфоната пиридина (PPTS) в 150 мл бензола кипятили 1 ч с насадкой Дина-Старка. Растворитель отогнали, к остатку добавили 100 мл диэтилового эфира и 100 мл воды. Органическую фазу отделили, промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили MgSO₄, растворитель отогнали. Получили 11.5 г (100 %) (6*R*,9*R*)-6-метил-9-(проп-1-ен-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана ($[\alpha]_D^{21} = -14$ (масло)).

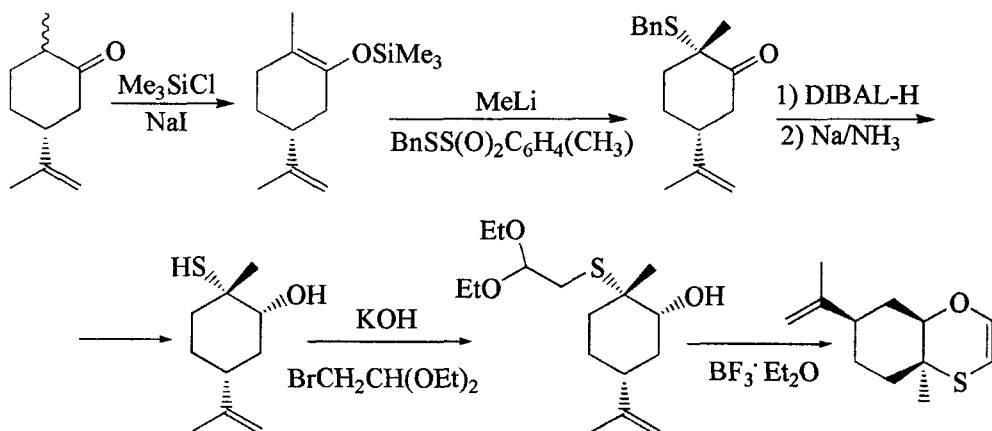
Через раствор 11.52 г (58.7 ммоль) (6*R*,9*R*)-6-метил-9-(проп-1-ен-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана в 300 мл метанола при -30°C пропустили озон до появления голубой окраски. Затем через раствор пропустили аргон до исчезновения окраски. К реакционной смеси добавили 20 мл Me₂S и перемешивали 8 ч при комнатной температуре. Растворитель отогнали, к остатку добавили 100 мл диэтилового эфира и 100 мл воды. Органическую фазу отделили, водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2x50 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили MgSO₄, растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 9.31 г (80 %) 1-((7*R*,10*R*)-10-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ил)этанона ($[\alpha]_D^{21} = -17.5$ (масло); т. кип. $110^\circ\text{C}/2.0$ мм рт. ст.).

Смесь 2 г (10 ммоль) 1-((7*R*,10*R*)-10-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ил)этанона, 6.5 г (30 ммоль) *мета*-хлорнадбензойной кислоты (*m*CPBA), 1 г (12 ммоль) NaHCO₃ и 30 мл CH₂Cl₂ перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровали, промыли 100 мл CH₂Cl₂.

Фильтрат промыли водным раствором Na_2SO_3 , затем насыщенным водным раствором NaHCO_3 , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ацетон 80 : 20). Получили 1.73 г (80 %) (7*R*,10*R*)-10-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ил ацетата.

Solladie G., Hutt J. J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 3560–3566.

(4*R*)-4-Изопропенил-1-метил-2-триметилсилилокси-1-циклогексен, (2*S*,5*R*)-2-(бензилтио)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон, (1*R*,2*S*,5*R*)-2-меркапто-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанол, (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(2,2-дизтоксизетилтио)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанол, (4*aS*,7*R*,8*aR*)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-4*a*-метил-7-(проп-1-ен-2-ил)-бензо[*b*][1,4]оксатинн



Раствор 2.92 г (19.5 ммоль) NaI в 22 мл сухого ацетонитрила добавили по каплям к смеси 1.48 г (9.7 ммоль) дигидрокарвона, 2.12 г (19.5 ммоль) SiMe_3Cl и 2.96 г (29.3 ммоль) сухого триэтиламина и перемешивали полученный раствор 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. К смеси добавили 30 мл льда, экстрагировали гексаном (3x15 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным раствором NH_4Cl до нейтральной реакции, высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали. Получили 1.95 г (89 %) (4*R*)-4-изопропенил-1-метил-2-триметилсилилокси-1-циклогексена.

de Faria M.L., Magalhaes R. de A., Silva F.C., Matias L.G. de O., Ceschi M.A., Brocksom U., Brocksom T.J. Tetrahedron: Asymmetry. 2000. V. 11. P. 4093–4103.

К раствору 3.66 г (16.35 ммоль) (4*R*)-4-изопропенил-1-метил-2-триметилсилилокси-1-циклогексена в 33 мл при 0 °С прибавили по каплям 10.3 мл (16.35 ммоль) 1.58М раствора метиллития в диэтиловом эфире. Раствор перемешивали 1 ч при 0 °С, затем прибавили шприцом раствор 5.0 г (17.99 ммоль) бензилтиотозилата и 8.5 мл (49.05 ммоль) гексаметилфосфорамиды в 33 мл ТГФ при –78 °С. Смесь перемешивали при этой температуре 3.5 ч, добавили 10 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl, водный слой отделили и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x50 мл). Объединенные органические слои высушили MgSO₄, растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир 2.5 : 97.5). Получили 3.75 г (84 %) (2*S*,5*R*)-2-(бензилтио)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона (смесь диастереомеров в соотношении 4 : 1; $[\alpha]_D^{18} = +167.3$ (с 0.55, CHCl₃)).

К раствору 6.0 г (21.9 ммоль) (2*S*,5*R*)-2-(бензилтио)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона (смесь диастереомеров в соотношении 4 : 1) в 100 мл CH₂Cl₂ при –78 °С прибавили 32.8 мл (32.8 ммоль) 1М раствора диизобутилалюминий гидрида (DIBAL-H) в гексане. Раствор перемешивали 2 ч при –78 °С, затем последовательно добавили 5 мл метанола, 20 мл воды и 1.5 г тартрата натрия, смесь перемешивали 10 мин, экстрагировали диэтиловым эфиром (3x100 мл). Объединенные органические слои высушили MgSO₄, растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир (градиент от 5 : 95 до 20 : 80)). Получили 4.05 г (67 %) (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(бензилокси)-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогексантиола ($[\alpha]_D^{18} = +32.6$ (с 0.46, CHCl₃)).

В трехгорлую колбу сконденсировали при –78 °С 105 мл аммиака, прибавили 1.71 г (74.1 ммоль) натрия и перемешивали 30 мин. К полученной смеси прибавили при –78 °С раствор 3.9 г (14.1 ммоль) (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(бензилокси)-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогексантиола в 47 мл ТГФ и выдержали при этой температуре 50 мин. К реакционной смеси последовательно добавили 25 мл метанола и 50 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl, смесь нагрели до комнатной температуры в течение 2 ч. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3x100 мл), высушили MgSO₄, растворитель отогнали в вакууме. Получили 1.93 г (73 %) (1*R*,2*S*,5*R*)-2-меркапто-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанола.

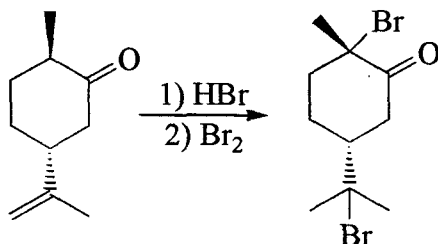
Смесь 1.93 г (10.38 ммоль) (1*R*,2*S*,5*R*)-2-меркапто-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанола, 1.7 мл (11.41 ммоль) диэтилацетата бромацетальдегида, 1.42 г (25.42 ммоль) порошкообразного КОН и 19 мл 95 %-го этанола кипятили с использованием обратного холодильника в течение

16 ч. Растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир 5 : 95). Получили 1.65 г (53 %) (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(2,2-диэтоксиэтилтио)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанола ($[\alpha]_D^{18} = +38.1$ (*c* 0.21, CHCl₃).

К раствору 0.500 г (1.66 ммоль) (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(2,2-диэтоксиэтилтио)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанола в 8 мл диэтилового эфира при 0 °С добавили 0.42 мл (3.3 ммоль) BF₃·Et₂O, смесь согрели до комнатной температуры и перемешивали 18 ч. К реакционной смеси добавили 5 мл воды, экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл), высушили MgSO₄, растворитель отогнали в вакууме, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан). Получили 0.171 г (50 %) (4*aS*,7*R*,8*aR*)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-4*a*-метил-7-(проп-1-ен-2-ил)бензо[*b*][1,4]оксатиина ($[\alpha]_D^{18} = +328.0$ (*c* 0.25, CHCl₃).

Aggarwal V.K., Angelaud R., Bihan D., Blackburn P., Fieldhouse R., Fonquerna S.J., Ford G.D., Hynd G., Jones E., Jones R.V.H., Jubault P., Palmer M.J., Ratcliffe P.D., Adams H. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 2001. P. 2604–2622.

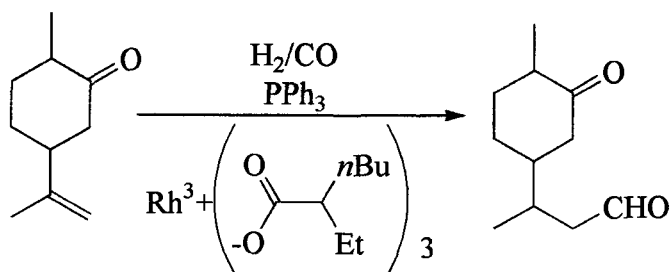
(1*S*, 4*R*)-1,8-Дибромо-*пара*-ментан-2-он



К раствору 3.1 г (0.02 моль) (1*R*, 4*R*)-1,2-дигидрокарвона в 10 мл уксусной кислоты при перемешивании при 0 °С прибавили по каплям 45 %-й раствор HBr в уксусной кислоте. Через 1 ч к реакционной смеси добавили раствор 1.1 мл брома в ледяной уксусной кислоте. Смесь быстро обесцвечивалась. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали петролейным эфиром, растворитель отогнали, оставшееся масло при охлаждении закристаллизовалось. Получили 3.7 г (58 %) (1*S*, 4*R*)-1,8-дибромо-*пара*-ментан-2-она ($[\alpha]_D = +205$; т. пл. 70–71 °С (пер. из метанола)).

Carman R.M., Venzke B.N. Aust. J. Chem. 1973. V. 26. P. 1977–2007.

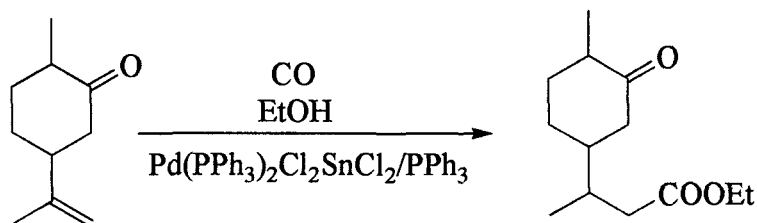
3-(4-Метил-5-оксоциклогексил)бутаналь



В стальной автоклав загрузили 50 г (0.33 моль) дигидрокарвона, 200 мл толуола, 0.013 г 2-этилгексаноата родия (III) и 1.5 г PPh_3 и выдержали при 150 °С при давлении 280 атм смеси водорода и монооксида углерода (1 : 1) в течение 2 ч. Растворитель отогнали в вакууме 8 мм рт. ст., остаток перегнали в вакууме. Получили 51.5 г (86 %) 3-(4-метил-5-оксоциклогексил)бутанала (т. кип. 98–100 °С/0.08 мм рт. ст.).

Klein G., Arlt D., Braden R. Patent US 4505860. 1985.

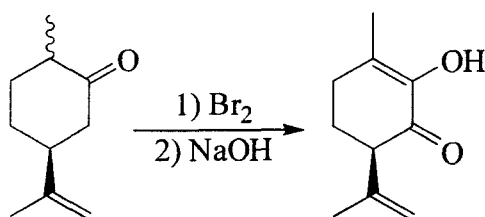
Этиловый эфир 3-(4-метил-5-оксоциклогексил)бутановой кислоты



В стальной автоклав емкостью 50 мл поместили 0.031 г (0.045 ммоль) $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0.025 г (0.11 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и 0.024 г (0.09 ммоль) PPh_3 и перенесли в него в атмосфере аргона раствор 0.684 г (4.5 ммоль) дигидрокарвона и 2.8 г (61 ммоль) этанола в 20 мл толуола. Автоклав наполнили CO под давлением 40 атм, нагрели до 100 °С и выдержали при этой температуре при перемешивании в течение 20 ч. После охлаждения и обработки продукт очистили методом колоночной хроматографии (силикагель), конверсия исходного карвона составила 96 %, чистота продукта 90 % (данные ГЖХ). Для аналитических целей продукт очистили методом колоночной хроматографии (силикагель). Получили этиловый эфир 3-(4-метил-5-оксоциклогексил)бутановой кислоты (2 диастереомера в соотношении 1 : 1 (данные ГЖХ)).

Benedek C., Prokai L., Toros S., Heil B. J. Mol. Catal. A: Chem. 2001. V. 165. P. 15–21.

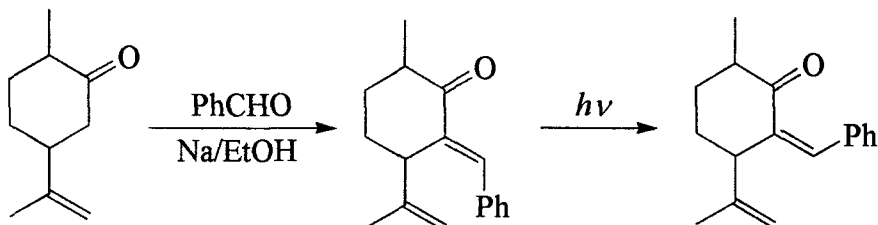
(4R)-2-Гидроксн-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон



К раствору 3.10 г (20.1 ммоль) смеси (2R,2S)- и (2S,5S)-дигидрокарвонов (1 : 1) в 10 мл диэтилового эфира добавили по каплям при -10°C в течение 10 мин 6.44 г (40.3 ммоль) брома и перемешивали в течение 7 ч при -10°C . К смеси добавили 10 мл диэтилового эфира, последовательно промыли 30 мл насыщенного водного раствора NaCl, насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2x30 мл) и 30 мл насыщенного водного раствора NaCl, сушили MgSO_4 , растворитель отогнали. Остаток растворили в 10 мл ТГФ и прибавили по каплям при -10°C к 4 мл (40 ммоль) 10М водного раствора NaOH и перемешивали при этой температуре 50 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 4 мл 10М соляной кислоты при -10°C , экстрагировали этилацетатом (2x20 мл), растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель (активирован 1 ч при 120°C), диэтиловый эфир/петролейный эфир 1 : 4). Получили 2.02 г (60 %) (4R)-2-гидроксн-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енона ($[\alpha]_D^{20} = -52.9$ (с 10, EtOH); т. пл. 83.7°C ; ee 90 % (по данным ВЭЖХ на фазе Chiralcel OB-H)).

Schneider D.F., Viljoen M.S. Tetrahedron. 2002. V. 58. P. 5307–5315.

**(E)-2-бензилиден-6-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон,
(Z)-2-бензилиден-6-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон**



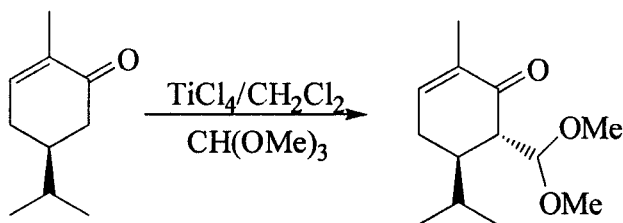
К раствору 21.0 г (138 ммоль) дигидрокарвона и 12.2 мл (121 ммоль) свежеперегнанного бензальдегида в 170 мл абсолютного этанола при перемешивании в атмосфере азота прибавили раствор, приготовленный из 250 мл абсолютного этанола и 3.75 г (163 ммоль) Na. Реакционную

смесь выдержали при комнатной температуре в течение 9 дней, этанол отогнали и добавили воду и диэтиловый эфир. Эфирный слой отделили, промыли водным раствором NaHCO_3 , дважды водой, высушили. Растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 9.7 г непрореагировавшего дигидрокарвона (т. кип. 60–65 °C/0.7 мм рт. ст.) и 11.3 г (63 % на прореагировавший дигидрокарвон) (*E*)-2-бензилиден-6-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона (смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 94 : 6; т. кип. 146–150 °C/0.7 мм рт. ст.).

Раствор 0.403 г смеси *E*- и *Z*-изомеров 2-бензилиден-6-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона в соотношении 94 : 6 в 80 мл метанола облучали лампой темного света (550 Вт) в течение 17 ч. Растворитель отогнали в вакууме. Получили чистый (*Z*)-2-бензилиден-6-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон.

Schneider R.A., Meinwald J. J. Am. Chem. Soc. 1967. V. 89. P. 2023–2032.

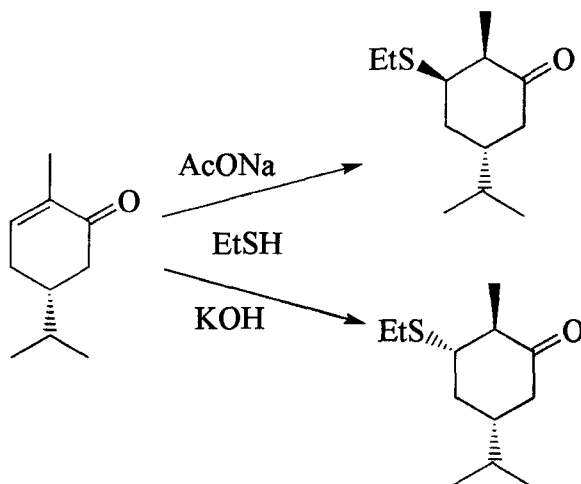
1-Метил-4(*S*)-изопропил-5(*R*)-диметилацеталь-1-циклогекс-6-он



К перемешиваемому раствору 86.7 г (0.57 моль) (*S*)-8,9-дигидрокарвона в 1.6 л CH_2Cl_2 добавили в течение 5 мин 64.0 мл (110.7 г, 0.58 моль) TiCl_4 при -78°C . Смесь перемешивали 15 мин, затем в течение 5 мин добавили 100.0 мл (74.2 г, 0.57 моль) диизопропилэтиламина. Полученный темно-красный раствор перемешивали 1.5 ч при -78°C , добавили в течение 7 мин 125.0 мл (121.2 г, 1.1 моль) $\text{CH}(\text{OMe})_3$, перемешивали еще 4 ч при -78°C , затем согрели до 0°C в течение 25 мин. Реакционную смесь вылили в 1.5 л насыщенного водного раствора NH_4Cl , экстрагировали CH_2Cl_2 (3x800 мл). Экстракт высушили MgSO_4 , растворитель отогнали.

Повторили весь синтез, исходя из 87.3 г (0.59 моль) (*S*)-8,9-дигидрокарвона. Объединенные остатки быстро пропустили через короткую колонку (силикагель, диэтиловый эфир/петролейный эфир 1 : 4). Получили 38.2 г (0.25 моль) непрореагировавшего (*S*)-8,9-дигидрокарвона и 158.6 г (61 %) 1-метил-4(*S*)-изопропил-5(*R*)-диметилацеталь-1-циклогекс-6-она ($[\alpha]_D^{25} = +19$ (с 2.5, CHCl_3)).

**(2*S*,3*R*,5*S*)-5-Изопропил-2-метил-3-этилтиоциклогексанон,
(2*S*,3*S*,5*S*)-5-изопропил-2-метил-3-этилтиоциклогексанон**

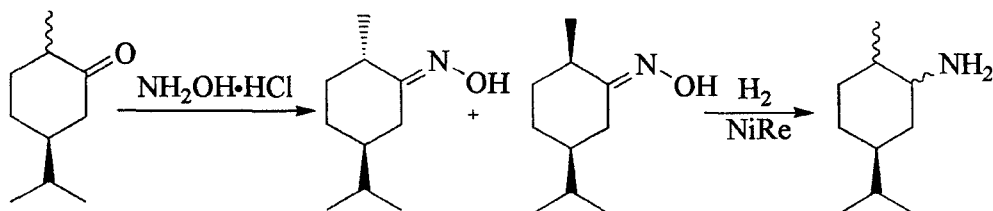


К смеси 5.6 г (37 ммоль) (*R*)-карвонацетона, 1.3 г (16 ммоль) ацетата натрия в метаноле при охлаждении ледяной баней по каплям при перемешивании добавили 4 мл (3.4 г, 54 ммоль) этантиола. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при 0 °С, вылили в 100 мл воды, экстрагировали хлороформом (2х30 мл). Хлороформные экстракты несколько раз промыли водой, высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 4.25 г (54 %) (2*S*,3*R*,5*S*)-5-изопропил-2-метил-3-этилтиоциклогексанона ($[\alpha]_D^{20} = -60.4$ (с 4, CHCl_3); т. кип. 119–120 °С/1.2 мм рт. ст.).

К смеси 7.1 г (47 ммоль) (*R*)-карвонацетона и 4 мл (3.4 г, 54 ммоль) этантиола добавили раствор 2.3 г (41 ммоль) КОН в 5 мл этанола. Смесь нагревали на кипящей водяной бане в течение 6 ч, охладили, вылили в воду, водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный раствор промыли водой, высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 4.6 г (46 %) (2*S*,3*S*,5*S*)-5-изопропил-2-метил-3-этилтиоциклогексанона ($[\alpha]_D^{20} = -5.4$ (с 2, CHCl_3); т. кип. 132–134 °С/5 мм рт. ст.).

Hargreaves M.K., Rabari L.F. Monatsh. Chem. 1983. V. 114. P. 195–209.

Оксим *транс*-5-изопропил-2-метилциклогексанона, оксим *цис*-5-изопропил-2-метилциклогексанона, 5-изопропил-2-метилциклогексанамин



Смесь 77 г (0.5 моль) карвоментона (смесь 2 изомеров), 200 мл 90 %-го водного этанола, 45 г (0.65 моль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и 55 г (0.65 моль) Na_2CO_3 перемешивали 24 ч. К реакционной смеси добавили воду, отделили бесцветное масло, которое быстро закристаллизовалось, несколько раз промыли его диэтиловым эфиром. После обработки объединенных эфирных растворов получили 79 г (93 %) оксима 5-изопропил-2-метилциклогексанона (смесь 2 изомеров).

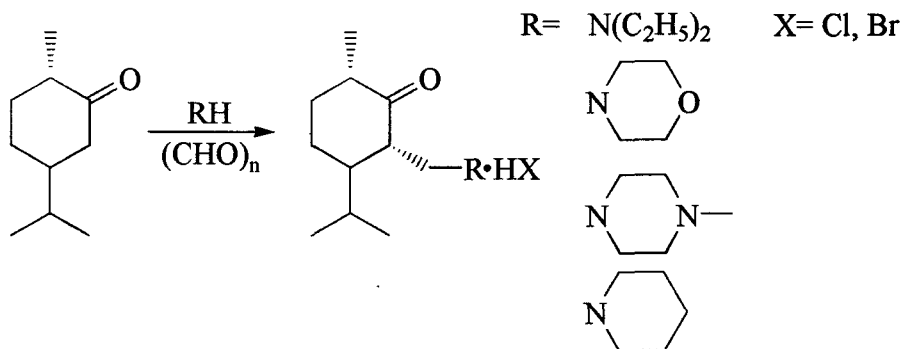
Разделение 20 г полученной смеси оксимов проводили на колонке с 800 г SiO_2 (0.2–0.5 мм), элюент – бензол/уксусная кислота/петролейный эфир (т. кип. 50–70 °C) (2 : 3 : 20). Получили 10.5 г *транс*-изомера оксима 5-изопропил-2-метилциклогексанона (т. пл. 102–103 °C) и 6.5 г *цис*-изомера оксима 5-изопропил-2-метилциклогексенона.

Смесь 90 г оксима 5-изопропил-2-метилциклогексанона (смесь 2 изомеров), 45 мл концентрированного водного аммиака, 250 мл метанола и 20 г свежеприготовленного никеля Ренея гидрировали водородом при перемешивании и атмосферном давлении. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровали, промыли этанолом. Фильтрат подкислили соляной кислотой, растворитель отогнали в вакууме. Остаток растворили в воде, обработали NaOH и перегнали с паром. Дистиллят экстрагировали диэтиловым эфиром, высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 40 г (50 %) 5-изопропил-2-метилциклогексанамина (смесь 4 изомеров).

Feltkamp H., Koch F., Thanh T.N. Liebigs Ann. Chem. 1967. V. 707. P. 78–86.

Гидробромид (2*S*,6*S*)-2-((диэтиламино)метил)-3-изопропил-6-метилциклогексанона, гидрохлорид (2*S*,6*S*)-3-изопропил-6-метил-2-(морфолинометил)циклогексанона, гидрохлорид (2*S*,6*S*)-3-изопропил-6-метил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)циклогексанона, гидробромид

(2*S*,6*S*)-3-изопропил-6-метил-2-(пиперидин-1-илметил)циклогексано́на



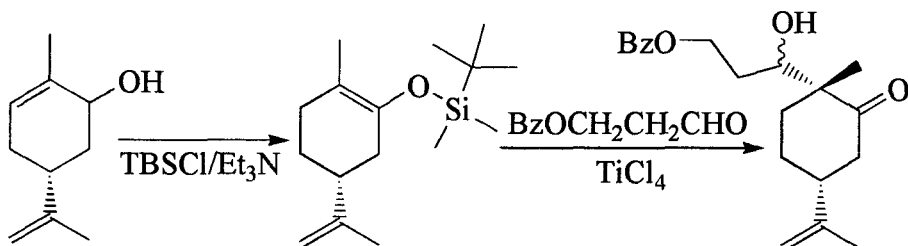
К раствору 15.4 г (0.1 моль) карвоментона, 11.0 г (0.1 моль) гидрохлорида диэтиламина и 4.5 г (0.15 моль) параформа в 50 мл безводного этанола добавили 5.0 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь кипятили с использованием обратного холодильника в течение 10 ч, избыток этанола отогнали и вылили в 200 мл воды. Непрореагировавший карвоментон экстрагировали гексаном, к водной фазе добавили 10 %-й КОН и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты высушили над КОН, осушитель отфильтровали, растворитель отогнали, получили (2*S*,6*S*)-2-((диэтиламино)метил)-3-изопропил-6-метилциклогексанон в виде светло-коричневого масла. Растворили 7.0 г (2*S*,6*S*)-2-((диэтиламино)метил)-3-изопропил-6-метилциклогексано́на в диэтиловом эфире и обработали эфирным раствором HBr. Осадок отфильтровали, перекристаллизовали из смеси ацетон/диэтиловый эфир (1 : 1). Получили гидробромид (2*S*,6*S*)-2-((диэтиламино)метил)-3-изопропил-6-метилциклогексано́на (расчетный выход 51.5 %; т. пл. 108–111 °С).

Аналогично получили гидрохлорид (2*S*,6*S*)-3-изопропил-6-метил-2-(морфолинометил)циклогексано́на (выход 75.8 %; т. пл. 145–147 °С); гидрохлорид (2*S*,6*S*)-3-изопропил-6-метил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)циклогексано́на (выход 65.2 %; т. пл. 130–132 °С) и гидробромид (2*S*,6*S*)-3-изопропил-6-метил-2-(пиперидин-1-илметил)циклогексано́на (выход 55.7 %; т. пл. 159–161 °С).

Witkiewicz K., Rykowski Z., Machon Z., Lipnicka U., Burak K. Pharmazie. 1988. V. 43. P. 84–86.

2.4. ПРЕВРАЩЕНИЯ КАРВЕОЛА

(*R*)-*трет*-Бутил-(5-изопропил-2-метил-циклогекс-1-енолокси)-диметилсилан, (*S*(*R*))-3-гидрокси-3-((1*R*,4*R*)-1-метил-2-оксо-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогексил)пропил бензоат

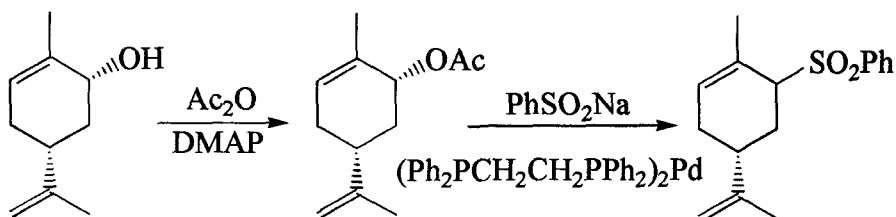


Карвеол получили гидрированием раствора 9 г (60 ммоль) (*R*)-карвона в 20 мл этанола в присутствии 0.9 г 10 %-го Pd/C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 30 ч, катализатор отфильтровали, к фильтрату, содержащему карвеол, добавили 250 мл сухого ДМФА, 24 мл (180 ммоль) NEt_3 и 13.1 г (87 ммоль) *трет*-бутилдиметилсилил хлорида. Реакционную смесь кипятили с использованием обратного холодильника в течение 2 дней, экстрагировали петролейным эфиром и сушили MgSO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/диэтиловый эфир). Получили 14.4 г (90 %) *трет*-бутил-(5β-изопропил-2-метил-циклогекс-1-енолокси)-диметилсилана.

Смесь 0.900 г (5 ммоль) 3-оксипропилбензоата и 1.33 г (5 ммоль) *трет*-бутил-(5β-изопропил-2-метил-циклогекс-1-енолокси)-диметилсилана в 5 мл CH_2Cl_2 добавили по каплям к охлажденному до -78°C раствору 0.5 мл (5 ммоль) TiCl_4 в 20 мл сухого CH_2Cl_2 в атмосфере аргона. Дали смеси нагреться до -40°C и перемешивали при этой температуре 2 ч. К реакционной смеси добавили водный раствор NaHCO_3 при -40°C , дали нагреться до комнатной температуры, экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракт промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 , насыщенным водным раствором NaCl , высушили MgSO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/диэтиловый эфир). Получили 0.670 г (33 %) (*S*)-3-гидрокси-3-((1*R*,4*R*)-1-метил-2-оксо-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогексил)пропил бензоата ($([\alpha]_D^{25} = +21$ (с 1.4, CHCl_3); т. пл. $84-86^\circ\text{C}$) и 0.332 г (16 %) (*R*)-3-гидрокси-3-((1*R*,4*R*)-1-метил-2-оксо-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогексил)пропил бензоата ($([\alpha]_D^{25} = +55$ (с 1.2, CHCl_3)).

Zheng G., Chen J., Fang L., Tang Z., Li Y. *Tetrahedron*. 2004. V. 60. P. 6177–6182.

Ацетат *цис*-карвеола, ((5*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енилсульфонил)бензол

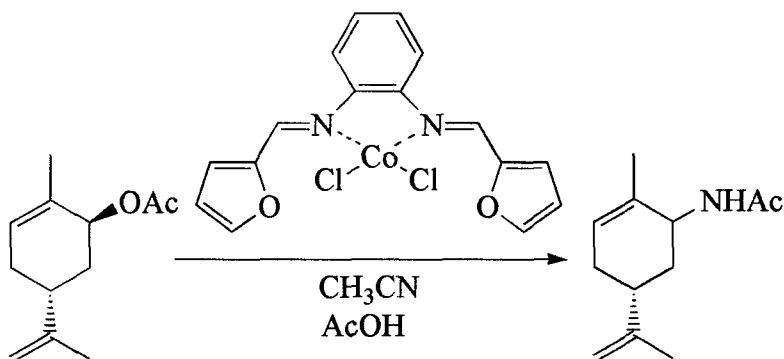


К раствору 1.52 г (10 ммоль) (–)-*цис*-карвеола (с примесью ~5÷10 % *транс*-карвеола) в 20 мл CH_2Cl_2 добавили 1.53 г (15 ммоль) уксусного ангидрида и 2.02 г (20 ммоль) триэтиламина, затем 0.02 г (0.16 ммоль) 4-(диметиламино)пиридина. Через 15 мин реакция закончилась (контроль по ТСХ). К реакционной смеси добавили 100 мл гексана и 50 мл 10 %-й соляной кислоты. Органический слой отделили, промыли 50 мл 10 %-го водного раствора NaOH, растворитель отогнали в вакууме, остаток пропустили через короткую колонку (силикагель, гексан). Получили 2.01 г (96 %) ацетата *цис*-карвеола.

Растворили 0.175 г (0.90 ммоль) ацетата *цис*-карвеола (с примесью 8 % ацетата *транс*-карвеола) в 4 мл 1,2-диметоксиэтана и добавили 1.00 г (6.09 ммоль) бензолсульфоната натрия и 0.04 г (0.044 ммоль) бис-(1,2-бис(дифенилфосфино)этан)палладия (0). Смесь кипятили с использованием обратного холодильника в течение 16 ч, добавили еще 0.075 г (0.083 ммоль) бис-(1,2-бис(дифенилфосфино)этан)палладия (0) и кипятили с обратным холодильником еще 24 ч. К реакционной смеси добавили 75 мл диэтилового эфира и 25 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , органический слой отделили, промыли 25 мл воды, высушили, растворитель отогнали в вакууме. Остаток очистили методом препаративной ТСХ (гексан/этилацетат 4 : 1). Получили 0.178 г (71 %) ((5*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енилсульфонил)бензола (смесь *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 72 : 27 (данные ЯМР ^1H)).

Trost B.M., Schmuff N.R. *J. Am. Chem. Soc.* 1985. V. 107. P. 396–405.

3-Ацетамидо-5-изопропенил-2-метилциклогекс-1-ен

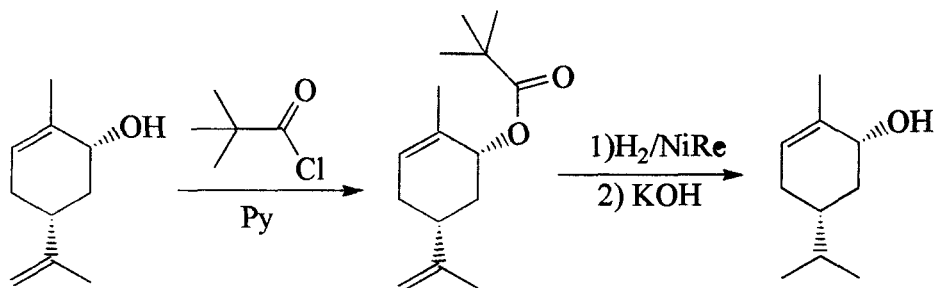


Катализатор синтезировали перемешиванием смеси 5.4 г (0.05 моль) *орто*-диаминобензола с 9.6 г (0.1 моль) фурфуrolа в 25 мл сухого метанола в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель отогнали в вакууме, остаток промыли петролейным эфиром. Получили N,N-дифурфуриденфенилендиамин. К раствору 2.64 г (0.01 моль) N,N-дифурфуриденфенилендиамина в 25 мл сухого ацетонитрила в атмосфере азота добавили 1.3 г (0.01 моль) CoCl_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре, растворитель отогнали в вакууме, остаток промыли петролейным эфиром и перекристаллизовали из CH_2Cl_2 . Получили 2.1 г (51 %) каталитического комплекса (зеленые кристаллы).

Смесь 1.7 г (0.01 моль) *транс*-карвилацетата, 0.82 г (0.02 моль) ацетонитрила, 0.025 г (0.06 ммоль) каталитического комплекса и 25 мл уксусной кислоты выдерживали при 80 °C в течение 13 ч. Растворитель отогнали, к остатку добавили ~50 мл этилацетата, органический слой тщательно промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5x20 мл), водой (3x20 мл), 30 мл насыщенного водного раствора NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель). Получили 1.34 г (79 %) 3-ацетамидо-5-изопропенил-2-метилциклогекс-1-ена (т. пл. 104–105 °C; смесь *син*- и *анти*-изомеров в соотношении 3 : 1).

Mukhopadhyay M., Reddy M.M., Maikap G.C., Iqbal J. J. Org. Chem. 1995. V. 60. P. 2670–2676.

**(1*R*,5*R*)-2-Метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил пивалат,
(1*R*,5*R*)-5-изопропил-2-метилциклогекс-2-енол**



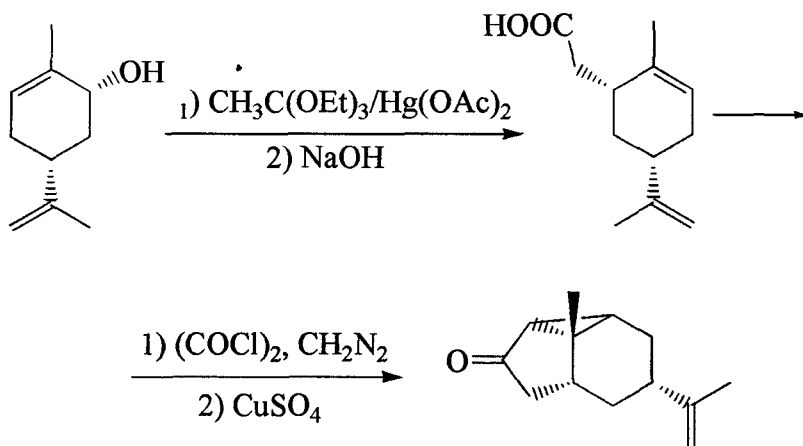
К раствору 15.2 г (0.1 моль) (1*R*, 5*R*)-карвеола и 11.8 г (0.15 моль) сухого пиридина в 60 мл диэтилового эфира прибавили при 0 °С 12.6 г (0.1 моль) пивалоил хлорида. Смесь перемешивали 36 ч при комнатной температуре, после обычной обработки остаток очистили перегонкой в вакууме. Получили 21.5 г (91 %) (1*R*,5*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил пивалата (т. кип. 137–138 °С/17 мм рт. ст.).

Суспензию 20 г (0.08 моль) (1*R*,5*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил пивалата и 0.7 г никеля Ренея в 250 мл метанола гидрировали водородом при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 12 ч. Катализатор отфильтровали, добавили 20 мл 5*N* водного раствора КОН и нагревали полученный раствор на водяной бане в течение 5 ч. Растворитель отогнали в вакууме, продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфир отогнали, остаток очистили перегонкой в вакууме. Получили 11.5 г (88 %) (1*R*,5*R*)-5-изопропил-2-метилциклогекс-2-енола (чистота 99 % (данные ГЖХ); $[\alpha]_D^{22} = -28.21$ (с 2.5, метанол); т. кип. 122–123 °С/15 мм рт. ст.).

Аналогично, из (1*S*, 5*S*)-карвеола получили (1*S*,5*S*)-5-изопропил-2-метилциклогекс-2-енол ($[\alpha]_D^{22} = +28.38$ (с 2.3, метанол)).

Grandi R., Pagnoni U.M., Trave R. Tetrahedron. 1974. V. 30. P. 4037–4040.

**2-((1*R*,5*S*)-2-Метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил)уксусная кислота,
(1*S*,2*S*,4*R*,6*R*,9*R*)-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)трицикло
[4.3.0.0^{2,9}]нонан-8 он**



Раствор 4.0 г (26.3 ммоль) (1*R*,5*R*)-*цис*-карвеола, 25 мл (136.6 ммоль) триэтилортоацетата и 0.025 г Hg(OAc)₂ поместили в запаянную ампулу и выдержали 6 дней при 180 °С. Реакционную смесь охладили, разбавили 90 мл диэтилового эфира, промыли 1М соляной кислотой, насыщенным водным раствором NaHCO₃, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na₂SO₄, растворитель отогнали в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 40 : 1). Получили 4.1 г (70 %) метилового эфира 2-((1*R*,5*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енид)уксусной кислоты.

К раствору 4.0 г (18 ммоль) 2-((1*R*,5*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енид)уксусной кислоты в 20 мл метанола добавили 30 мл 15 %-ного водного раствора NaOH и кипятили 8 ч с использованием обратного холодильника. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, подкислили 3М соляной кислотой и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x25 мл). Эфирный экстракт промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na₂SO₄, растворитель отогнали в вакууме. Получили 3.3 г (95 %) 2-((1*R*,5*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил)уксусной кислоты ([α]_D²⁴ = +21.3 (с 4.0, CHCl₃)).

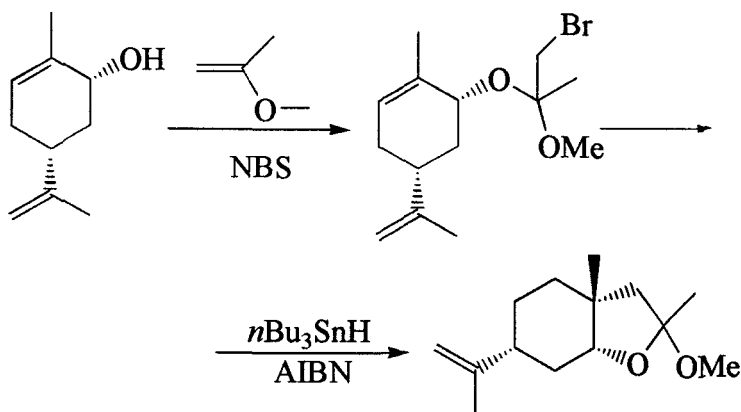
К перемешиваемому раствору 3.0 г (15.46 ммоль) 2-((1*R*,5*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил)уксусной кислоты в 6 мл сухого бензола медленно добавили 3.0 мл (34.9 ммоль) оксалил хлорида и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток оксалил хлорида отогнали в вакууме, к остатку добавили 10 мл сухо-

го диэтилового эфира и прибавили полученный раствор по каплям при перемешивании к охлажденному эфирному раствору диазометана (приготовлен из 30 г N-нитрозо-N-метилмочевины и 260 мл 60 %-го водного раствора KOH). Реакционную смесь медленно согрели до комнатной температуры, перемешивали 2 ч, осторожно отогнали избыток диазометана и диэтилового эфира. Остаток быстро пропустили через колонку (силикагель, гексан/этилацетат 5 : 1).

Полученный диазакетон (3 г) растворили в 30 мл сухого циклогексана и прибавили в течение 2 ч по каплям при перемешивании и кипячении к суспензии 14 г безводного CuSO_4 в 400 мл сухого циклогексана и кипятили с использованием обратного холодильника 4 ч. Реакционную смесь охладили, CuSO_4 отфильтровали, растворитель отогнали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат (градиент от 20 : 1 до 5 : 1)). Получили 1.46 г (50 %) (1*S*,2*S*,4*R*,6*R*,9*R*)-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)трицикло[4.3.0.0^{2,9}]нонан-8 она ($[\alpha]_D^{24} = -100.5$ (с 1.9, CHCl_3)).

Srikrishna A., Reddy T.J. J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1. 2001. P. 2040–2046.

(4*R*,6*R*)-6-(1-Бром-2-метоксипропан-2-илокси)-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен, (3*aR*,6*R*,7*aR*)-2-метокси-2,3*a*-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-октагидробензофуран



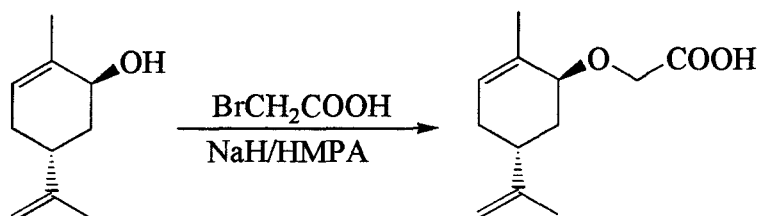
К охлажденному до $-50\text{ }^\circ\text{C}$ перемешиваемому раствору 0.500 г (6.4 ммоль) *цис*-карвеола и 0.62 мл (6.4 ммоль) 2-метоксипропена в 10 мл CH_2Cl_2 добавили в течение 15 мин раствор 0.570 г (3.2 ммоль) N-бромсукцинимид (NBS) в 20 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь медленно в течение 1.5 ч согрели до комнатной температуры, разбавили 15 мл CH_2Cl_2 ,

промыли 2 %-м водным раствором NaOH, водой, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na₂SO₄. Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (нейтральный Al₂O₃, этилацетат/гексан 1 : 40). Получили 0.660 г (66 %) (4*R*,6*R*)-6-(1-бром-2-метоксипропан-2-илокси)-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ена (смесь диастереомеров по 1-бром-2-метоксипропан-2-илокси-группе (1 : 1)).

Раствор 0.304 г (1.0 ммоль) (4*R*,6*R*)-6-(1-бром-2-метоксипропан-2-илокси)-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ена, 0.3 мл (1.1 ммоль) *n*-Bu₃SnH и каталитического количества азобисизобутиронитрила (AIBN) в 56 мл бензола кипятили с использованием обратного холодильника 2.5 ч. Реакционную смесь охладил, промыли 1 %-м водным раствором аммиака, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na₂SO₄. Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (нейтральный Al₂O₃, этилацетат/гексан 1 : 40). Получили 0.163 г (72 %) (3*aR*,6*R*,7*aR*)-2-метокси-2,3*a*-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-октагидробензофурана (смесь диастереомеров по положению метокси группы (1 : 1)).

Srikrishna A., Viswajanani R., Sattigeri J.A. Tetrahedron: Asymmetry. 2003. V. 14. P. 2975–2983.

2-((*E*)-2-Метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енилокси)уксусная кислота

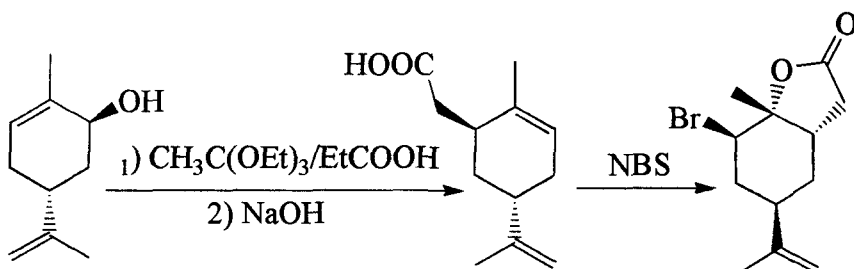


Свежеперегнанным пентаном (2x15 мл) промыли 10 г (75 ммоль) 30 %-й суспензии NaNH в минеральном масле, добавили 20 мл ТГФ и охладил до 0 °C. К полученной смеси прибавили по каплям раствор 5.2 г (34.2 ммоль) (±)-*транс*-карвеола в 10 мл ТГФ. Реакционную смесь согрели до комнатной температуры, затем 3 ч кипятили с использованием обратного холодильника. Смесь охладил до комнатной температуры и добавили 5 мл свежеперегнанного гексаметилфосфорамида (НМРА), затем раствор 5.7 г (41 ммоль) бромуксусной кислоты в 5 мл ТГФ и 5 ч кипятили с обратным холодильником. К реакционной смеси прибавили 25 мл холодной воды, затем 6*N* соляную кислоту до pH 4, экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промыли насыщен-

ным водным раствором NaCl, высушили Na₂SO₄, растворитель отогнали. Получили 5.5 г (77 %) 2-((*E*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енилокси)уксусной кислоты.

Bermejo F., Sandoval C. J. Org. Chem. 2004. V. 69. P. 5275–5280.

2-((1*S*,5*S*)-2-Метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил)уксусная кислота, (3*aS*,5*R*,7*R*,7*aR*)-7-бром-гексагидро-7*a*-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)бензофуран-2(3*H*)-он



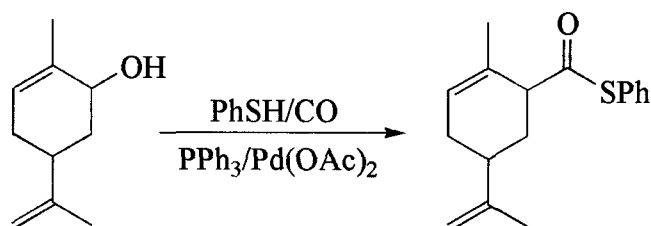
В трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную насадкой для перегонки, поместили 15 г (0.1 моль) (–)-транс-карвеола и 130 мл (0.7 моль) триэтилортоацетата. Смесь перемешивали 2 ч при 100 °С, затем прибавили несколько капель пропионовой кислоты, нагрели смесь до 135 °С и перемешивали при этой температуре 15 ч, отгоняя этанол. При прекращении отгонки этанола добавляли несколько капель пропионовой кислоты. Реакционную смесь охладили, разбавили этилацетатом и гидролизовали 400 мл 2*N* раствора соляной кислоты, органический слой отделили, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na₂SO₄, растворитель отогнали в вакууме. Остаток обработали раствором 8.5 г (0.15 моль) КОН в 60 мл смеси метанол/вода (3 : 1), кипятили с использованием обратного холодильника 2 ч. Метанол отогнали, остаток растворили в воде и промыли этилацетатом. Водный слой подкислили 6*N* соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом, органический раствор промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na₂SO₄, растворитель отогнали в вакууме. Получили 15.5 г (75 %) 2-((1*S*,5*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил)уксусной кислоты ($[\alpha]_D^{22} = +52.8$ (с 0.3, CHCl₃)).

К раствору 3.55 г (18 ммоль) 2-((1*S*,5*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енил)уксусной кислоты в 40 мл ацетона при 0 °С добавили 4.21 г (24 ммоль) *N*-бромсукцинимид (NBS), перемешивали 30 мин

при комнатной температуре. Растворитель отогнали, остаток растворили в диэтиловом эфире, вылили в 100 мл 10 %-го водного раствора NaHSO_3 , экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали в вакууме, твердый остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 7 : 3). Получили 4.2 г (86 %) (3a*S*,5*R*,7*R*,7a*R*)-7-бром-гексагидро-7a-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)бензофуран-2(3*H*)-она ($[\alpha]_D = -7.6$ (с 0.97, CHCl_3); т. пл. 78–80 °C (пер. из гексана)).

Rico R., Zapico J., Bermejo F., Sanni S.B., Garcia-Granda S. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1998. P. 293–303.

S-Фенил 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енкарботиоат

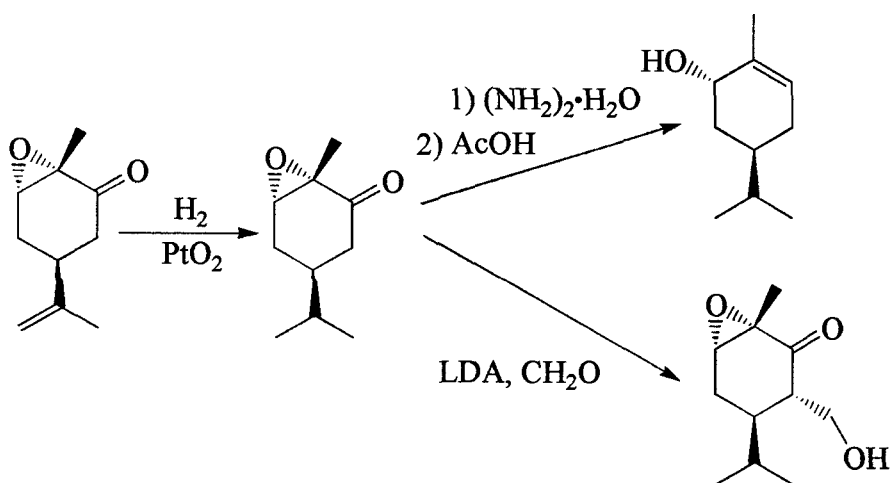


В 45 мл автоклав поместили 0.013 г (0.06 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.063 мг (0.24 ммоль) PPh_3 , 0.017 г (0.1 ммоль) *para*-толуолсульфонокислоты, 0.300 г (2.0 ммоль) карвеола, 0.220 г (2.0 ммоль) тиофенола и 10 мл сухого CH_2Cl_2 . Автоклав трижды продули CO для удаления атмосферного воздуха и подняли давление CO до 7 атм. Смесь выдержали в автоклаве при перемешивании в течение 5 дней при температуре бани 100–120 °C, охладили, реакционную смесь отфильтровали через Florisil, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Остаток очистили методом препаративной ТСХ, (гексан/этилацетат 10 : 1). Получили 0.387 г (72 %) S-фенил 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енкарботиоата.

Xiao W.-J., Alper H. *J. Org. Chem.* 1998. V. 63. P. 7939–7944.

2.5. ПРЕВРАЩЕНИЯ ЭПОКСИДОВ КАРВОНА

(1*S*,4*S*,6*S*)-7,8-Дигидро-1,6-эпоксикарвон, (1*S*,3*S*,4*R*,6*S*)-3-(гидроксиметил)-4-изопропил-1-метил-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-2-он, (1*S*,5*R*)-5-изопропил-2-метилциклогекс-2-енол



Смесь 101.8 г (612 ммоль) технического (1*S*,4*S*,6*S*)-1,6-эпоксикарвона, 0.72 г (3.18 ммоль) PtO_2 и 500 мл этанола перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при 25 °С в течение 12 ч. Катализатор отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром, растворитель отогнали, продукт очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, 5 % этилацетат в гексане). Получили 97.8 г (95 %) (1*S*,4*S*,6*S*)-7,8-дигидро-1,6-эпоксикарвона.

К раствору 14.06 мл (107.26 ммоль) диизопропиламина в 400 мл ТГФ при –78 °С добавили 67.1 мл (107.3 ммоль) 1.6М раствора *n*-BuLi в гексане. Реакционную смесь согрели до 0 °С, перемешивали 30 мин, затем охладили до –78 °С и по каплям в течение 1.5 ч добавили через катетер раствор 15.0 г (89.2 ммоль) (1*S*,4*S*,6*S*)-7,8-дигидро-1,6-эпоксикарвона в 100 мл ТГФ и перемешивали еще 30 мин. К реакционной смеси при –78 °С добавили через катетер в течение 1 ч раствор формальдегида, приготовленный пропусканием формальдегида (получен нагревом 33.0 г (1.10 моль) параформа до 140 °С) через 500 мл ТГФ при –78 °С в течение 45 мин. Реакционную смесь согрели до 0 °С, добавили 100 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром (3х300 мл). Объединенные органические экстракты высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток пропустили через короткую колонку (силикагель, этилацетат/гексан 10 : 90). Получили

10.9 г (62 %) (1*S*,3*S*,4*R*,6*S*)-3-(гидроксиметил)-4-изопропил-1-метил-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-2-она.

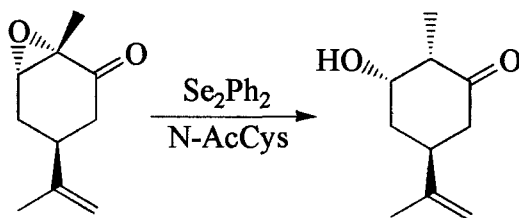
Nicolaou K.C., VanDelft F., Hosokawa S., Kim S., Li T., Ohshima T., Pfefferkorn J., Vourloumis D., Xu J.-Y., Winssinger N. Patent US 5965718. 1999.

К раствору 18 г (0.1 моль) (1*S*,4*S*,6*S*)-7,8-дигидро-1,6-эпоксикарвона в 120 мл метанола добавили при перемешивании при 0 °С по каплям 12.8 г (0.26 моль) гидразингидрата. Через 30 мин к раствору добавили 15 мл 7 %-го раствора уксусной кислоты в метаноле, поддерживая температуру не выше 2–3 °С, выдержали при этой температуре 6 ч, затем вылили в 150 мл смеси льда с водой, экстрагировали CH₂Cl₂. Растворитель отогнали, остаток дважды перегнали в вакууме. Получили 9.8 г (59 %) (1*S*,5*R*)-5-изопропил-2-метилциклогекс-2-енола (чистота 98 % (данные ГЖХ); $[\alpha]_D^{22} = -152.0$ (с 2, метанол); т. кип. 115 °С/22 мм рт. ст.).

Аналогично, из (1*R*,4*R*,6*R*)-7,8-дигидро-1,6-эпоксикарвона получили (1*R*,5*S*)-5-изопропил-2-метилциклогекс-2-енол ($[\alpha]_D^{22} = +151.4$ (с 2, метанол)).

Grandi R., Pagnoni U.M., Trave R. Tetrahedron. 1974. V.30. P.4037–4040.

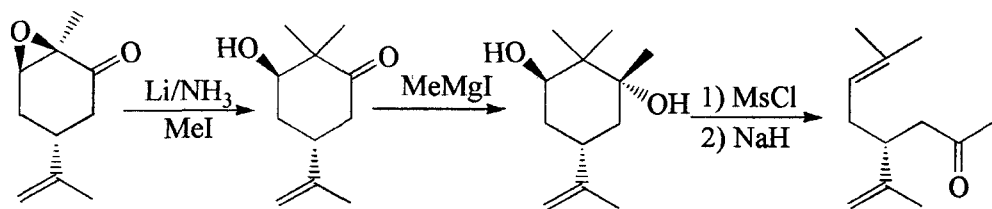
(2*S*,3*S*,5*S*)-3-Гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанон



К перемешиваемому дегазированному раствору 0.20 г (1.2 ммоль) (1*S*,4*S*,6*S*)-1,6-эпоксикарвона, 0.6 г (3.6 ммоль) N-ацетилцистеина и 0.019 г (0.06 ммоль) дифенилдиселенида в 25 мл метанола в атмосфере аргона добавили 0.6 мл (3.6 ммоль) 6М водного раствора NaOH и перемешивали 1.5 ч. Реакционную смесь разбавили 20 мл воды, насытили NaCl, экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные экстракты высушили MgSO₄, растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат (градиент)). Получили 0.18 г (86 %) (2*S*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексанона ($[\alpha]_D^{25} = +18.5$ (с 0.01, CHCl₃); т. пл. 68 °С (пер. из гексана)).

Engman L., Stern D. J. Org. Chem. 1994. V. 59. P. 5179–5183.

**2,2-Диметил-3(R)-гидрокси-5(R)-изопропенилциклогексанон,
(1R,3R,5R)-1,2,2-триметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексан-1,3-диол,
(R)-7-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)окт-6-ен-2-он**



Раствор 0.491 г (2.95 ммоль) (1R,4R,6R)-1,6-эпоксикарвона в 10 мл диэтилового эфира добавили к раствору 0.0621 г (8.95 ммоль) лития в 50 мл жидкого аммиака и перемешивали в течение 70 мин. К полученной реакционной смеси прибавили раствор 1.72 г (12.1 ммоль) MeI в 10 мл диэтилового эфира. Через 15 мин добавили 2.5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , дали аммиаку улететь и обработали реакционную смесь 10 мл насыщенного водного раствора NaCl и 10 мл 0.1N соляной кислоты. Водную фазу отделили и экстрагировали диэтиловым эфиром (5x10 мл). Объединенные экстракты высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали в вакууме, получив 0.520 г желтого масла, которое очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан 15 : 85). Получили 0.35 г (65 %) 2,2-диметил-3(R)-гидрокси-5(R)-изопропенилциклогексана.

McChesney J.D., Thompson T.N. J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 3473–3481.

К перемешиваемому раствору 1.64 г (9.11 ммоль) 2,2-диметил-3(R)-гидрокси-5(R)-изопропенилциклогексана в сухом ТГФ при 0 °C в атмосфере азота прибавили по каплям в течение 20 мин 10 мл (20 ммоль) 2М раствора MeMgI в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 20 ч при комнатной температуре, добавили 10 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , экстрагировали диэтиловым эфиром (2x50 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промыли водой (2x50 мл), насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 7 : 1). Получили 1.17 г (65 %) (1R,3R,5R)-1,2,2-триметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексан-1,3-диола ($[\alpha]_D^{25} = +8.54$ (с 0.82, CHCl_3)).

К перемешиваемому раствору 0.375 г (1.89 ммоль) (1R,3R,5R)-1,2,2-триметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексан-1,3-диола в 10 мл сухого

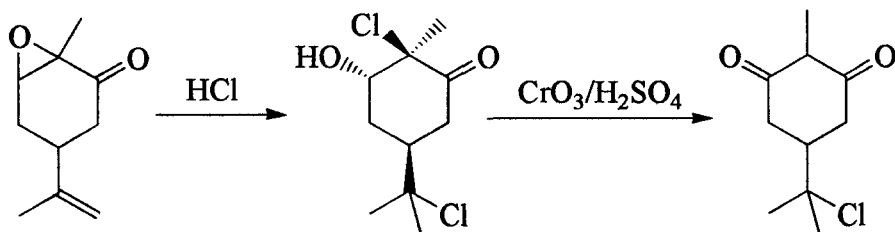
пиридина при 0 °С в атмосфере азота прибавили одной порцией 0.85 мл (11 ммоль) метансульфонилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 14 ч при комнатной температуре, добавили 50 мл воды, экстрагировали диэтиловым эфиром (3x50 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промыли водой (3x25 мл), насыщенным водным раствором CuSO_4 (2x25 мл), высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 6 : 1). Получили 0.343 г (66 %) (1*R*,3*R*,5*R*)-3-гидрокси-2,2,3-триметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексил метансульфоната ($[\alpha]_D = -19.58$ (с 2.72, CHCl_3)).

К раствору 0.114 г (0.41 ммоль) (1*R*,3*R*,5*R*)-3-гидрокси-2,2,3-триметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогексил метансульфоната в 8 мл сухого ТГФ в атмосфере азота прибавили одной порцией 0.130 мг NaH (5.4 ммоль) и кипятили с использованием обратного холодильника в течение 8 ч. Реакционную смесь охладил ледяной баней и медленно добавили к ней 1 мл метанола, затем 5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , экстрагировали диэтиловым эфиром (2x25 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промыли водой (2x20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (1x10 мл), высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток чистили колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент – петролейный эфир/этилацетат 20 : 1). Получили 0.058 г (79 %) (*R*)-7-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)окт-6-ен-2-она ($[\alpha]_D = +12.1$ (с 2.1, CHCl_3)).

Полученный продукт использовали в дальнейшем для синтеза производных лавандулола.

Mehta G., Karmakar S., Chattopadhyay S.K. Tetrahedron. 2004. V. 60. P. 5013–5017.

(2*R*,3*S*,5*S*)- и (2*S*,3*R*,5*R*)-3-Гидрокси-2-метил-2-хлор-5-(2-хлорпропан-2-ил)циклогексанон, 2-метил-5-(2-хлорпропан-2-ил)циклогексан-1,3-дион



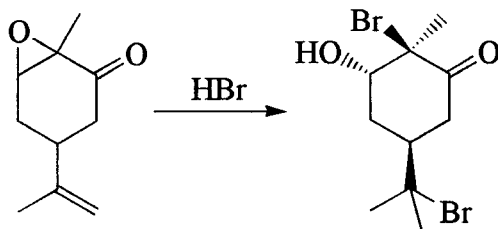
К раствору 3.0 г (0.018 моль) 1,6-эпоксикарвона в 5.0 мл уксусной кислоты прибавили 20 мл холодной уксусной кислоты, насыщенной сухим HCl. Полученный раствор выдержали 39 ч при 0 °С, затем

вылили в смесь воды со льдом, экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный раствор промыли водой и 10 %-м водным раствором NaHCO_3 , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, получили светло-коричневое масло, которое растворили в горячем гексане. Раствор охладили до 0 °С, выпавший осадок отфильтровали. Получили 2.36 г (55 %) смеси (2*R*,3*S*,5*S*)- и (2*S*,3*R*,5*R*)-3-гидрокси-2-метил-2-хлор-5-(2-хлорпропан-2-ил)циклогексанола (т. пл. 78–79 °С).

К раствору 0.400 г (1.7 ммоль) 3-гидрокси-2-метил-2-хлор-5-(2-хлорпропан-2-ил)циклогексанола в 10 мл ацетона добавили 1 мл свежеприготовленного реагента Джонса (реагент Джонса получают растворением 26,7 г CrO_3 в 23 мл концентрированной H_2SO_4 и последующим разбавлением смеси водой до объема 100 мл). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, обработали. Получили 0.390 г (98 %) 2-метил-5-(2-хлорпропан-2-ил)циклогексан-1,3-диона (т. пл. 68–69 °С).

Wolinsky J., Hamsher J.J., Hutchins R.O. J. Org. Chem. 1970. V. 35. P. 207-214.

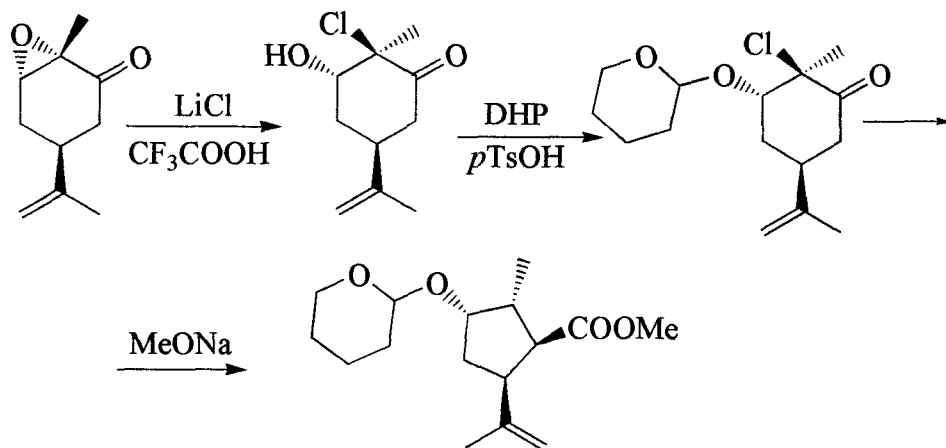
(2*R*,3*S*,5*S*)- и (2*S*,3*R*,5*R*)-2-Бром-5-(2-бромпропан-2-ил)-3-гидрокси-2-метилциклогексанон



Смесь 5.0 г (0.03 моль) 1,6-эпоксикарвона, 50 мл 48 %-й бромистоводородной кислоты и 40 мл CHCl_3 перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Хлороформный слой отделили, промыли водой, 5 %-м водным раствором NaHCO_3 , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали. Твердый остаток растворили в смеси гексана с диэтиловым эфиром, выдержали над активированным углем, охладили, выпавший осадок отфильтровали. Получили 4.35 г (44 %) (2*R*,3*S*,5*S*)- и (2*S*,3*R*,5*R*)-2-бром-5-(2-бромпропан-2-ил)-3-гидрокси-2-метилциклогексанола (т. пл. 95–96 °С).

Wolinsky J., Hamsher J.J., Hutchins R.O. J. Org. Chem. 1970. V. 35. P. 207-214.

(2*R*,3*S*,5*S*)-3-Гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-2-хлор-циклогексанон, метиловый эфир (1*S*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-илокси)циклопентанкарбоновой кислоты



Раствор 4.3 г (26 ммоль) (1*S*,4*S*,6*S*)-1,6-эпоксикарвона в 100 мл сухого ТГФ охладили до 0 °С и добавили к нему 1.8 г (43 ммоль) LiCl и 4.9 г (43 ммоль) CF₃COOH. Реакционную смесь перемешивали 20 мин при 0 °С, затем 2 ч при комнатной температуре. Добавили 500 мл воды, экстрагировали диэтиловым эфиром (3x100 мл). Объединенные органические слои промыли 100 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, 100 мл воды, 100 мл насыщенного водного раствора NaCl, высушили MgSO₄, растворитель отогнали в вакууме. Получили 5.2 г (99 %) (2*R*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-2-хлор-циклогексанона.

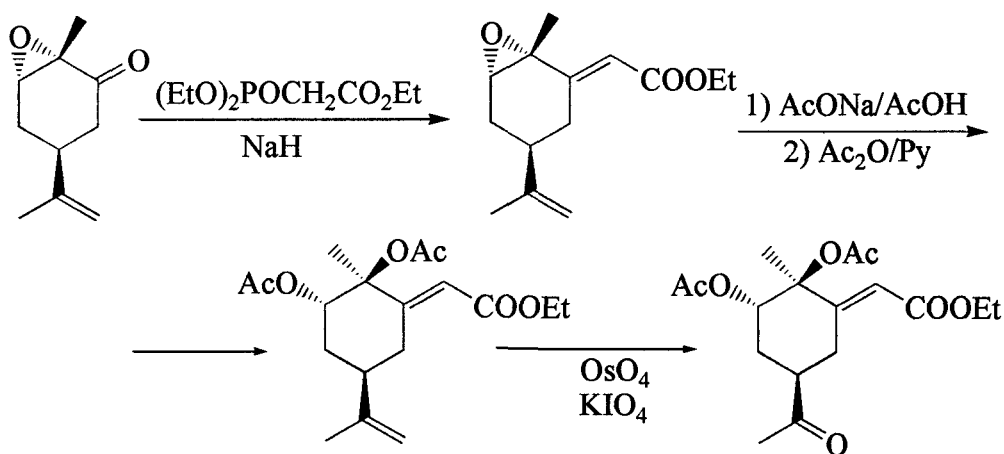
Раствор 5.2 г (26 ммоль) (2*R*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-2-хлор-циклогексанона в 100 мл сухого CH₂Cl₂ охладили льдом и добавили 6.4 г (76 ммоль) дигидропирана (DHP), затем 0.05 г *para*-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, медленно повышая температуру до комнатной. Растворитель отогнали в вакууме, остаток растворили в легкокипящем петролейном эфире и пропустили через короткую колонку с 5 г силикагеля. Получили 4.7 г (64 %) (2*R*,3*S*,5*S*)-2-хлор-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-илокси)-циклогексанона (смесь диастереомеров).

К 20 мл 1.2*M* раствора MeONa в метаноле добавили по каплям при охлаждении льдом в течение 10 мин раствор 4.7 г (16 ммоль) (2*R*,3*S*,5*S*)-2-хлор-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-илокси)циклогексанона в 10 мл сухого метанола. В процессе прибавления начал формироваться осадок, температуру реакционной сме-

си поддерживали не выше 15 °С. Реакционную смесь перемешивали 15 мин, добавили 300 мл воды, экстрагировали диэтиловым эфиром (3x100 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили $MgSO_4$, растворитель отогнали в вакууме. Получили 4.43 г (96 %) метилового эфира (1*S*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)циклопентанкарбонной кислоты (смесь 2 диастереомеров).

Pogrebnoi S., Saraber F.C.E., Jansen B.J.M., de Groot A. Tetrahedron. 2006. V. 62. P. 1743–1748.

(*E*)-Этиловый эфир 2-((1*R*,4*R*,6*S*)-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)-7-окса-бицикло[4.1.0]гептан-2-илиден)уксусной кислоты, (*E*)-этиловый эфир ((2*S*,3*S*,5*R*)-2,3-бисацетокси-5-(проп-1-ен-2-ил)-2-метилциклогексилиден)-уксусной кислоты, (*E*)-этиловый эфир ((2*S*,3*S*,5*R*)-5-ацетил-2,3-бисацетокси-2-метилциклогексилиден)уксусной кислоты



К смеси 6.65 г (0.158 моль) 57 %-й суспензии NaH в масле, промытой гексаном, в 200 мл безводного ТГФ медленно в атмосфере аргона при охлаждении льдом добавили 35.42 г (0.158 моль) этил(диэтоксифосфинил)ацетата. После прекращения интенсивного выделения водорода смесь перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре и медленно добавили к ней раствор 25.0 г (0.150 моль) (1*S*,4*S*,6*S*)-1,6-эпоксикарвона в 100 мл безводного ТГФ и перемешивали 20 ч. Растворитель отогнали в вакууме, к остатку добавили этилацетат и 2*N* водный раствор $NaHCO_3$, органическую фазу отделили, водную экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором

NaCl, высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель (1.2 кг), гексан/этилацетат 5 : 1). Получили 30.84 г (87 %) (*E*)-этилового эфира 2-((1*R*,4*R*,6*S*)-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)-7-окса-бицикло[4.1.0]гептан-2-илиден)уксусной кислоты ($[\alpha]_D^{25} = +37.3$ (с 0.5, этанол)) и 3.43 г (9.6 %) (*Z*)-этилового эфира 2-((1*R*,4*R*,6*S*)-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)-7-окса-бицикло[4.1.0]гептан-2-илиден)уксусной кислоты ($[\alpha]_D^{25} = +139.4$ (с 0.5, этанол)).

Раствор 22.2 г (93.94 ммоль) (*E*)-этилового эфира 2-((1*R*,4*R*,6*S*)-1-метил-4-(проп-1-ен-2-ил)-7-окса-бицикло[4.1.0]гептан-2-илиден)уксусной кислоты в 250 мл 1М раствора безводного ацетата натрия в уксусной кислоте перемешивали в атмосфере аргона в течение 16 ч при 50 °С. Смесь охладили, большую часть уксусной кислоты отогнали в вакууме. Остаток разбавили 300 мл воды, нейтрализовали при охлаждении льдом 1N водным раствором аммиака и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промыли водой, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток быстро пропустили через колонку с 0.8 кг силикагеля (элюент – гексан/этилацетат 3 : 1). Получили 23.42 г (84 %) (*E*)-этилового эфира ((2*S*,3*S*,5*R*)-2-ацетокси-3-гидрокси-5-(проп-1-ен-2-ил)-2-метилциклогексиден)уксусной кислоты ($[\alpha]_D^{25} = -77.3$ (с 0.5, этанол)).

Раствор 20.00 г (67.48 ммоль) (*E*)-этилового эфира ((2*S*,3*S*,5*R*)-2-ацетокси-3-гидрокси-5-проп-1-ен-2-ил-2-метилциклогексиден)уксусной кислоты в 100 мл безводного пиридина и 50 мл (0.53 моль) уксусного ангидрида перемешивали 15 ч при комнатной температуре. Летучие компоненты отогнали в вакууме, остаток растворили в этилацетате, последовательно промыли 1N соляной кислотой, водой, насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток перекристаллизовали из гептана. Получили 21.08 г (92 %) (*E*)-этилового эфира ((2*S*,3*S*,5*R*)-2,3-бисацетокси-5-(проп-1-ен-2-ил)-2-метилциклогексиден)уксусной кислоты ($[\alpha]_D^{25} = -69.1$ (с 0.5, этанол); т. пл. 85–85.5 °С).

Раствор 20.0 г (59.10 ммоль) (*E*)-этилового эфира ((2*S*,3*S*,5*R*)-2,3-бисацетокси-5-(проп-1-ен-2-ил)-2-метилциклогексиден)уксусной кислоты в 800 мл смеси ТГФ/вода (1 : 1) смешали с 10 мл 1 %-го водного раствора OsO_4 и 33.0 г (143.48 ммоль) мелко измельченного KIO_4 и интенсивно перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Большую часть ТГФ отогнали в вакууме, водный остаток разбавили 1.5 л воды и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промыли 1N водным раствором NaHSO_3 , водой, 2N водным раствором NaHCO_3 , насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 , раство-

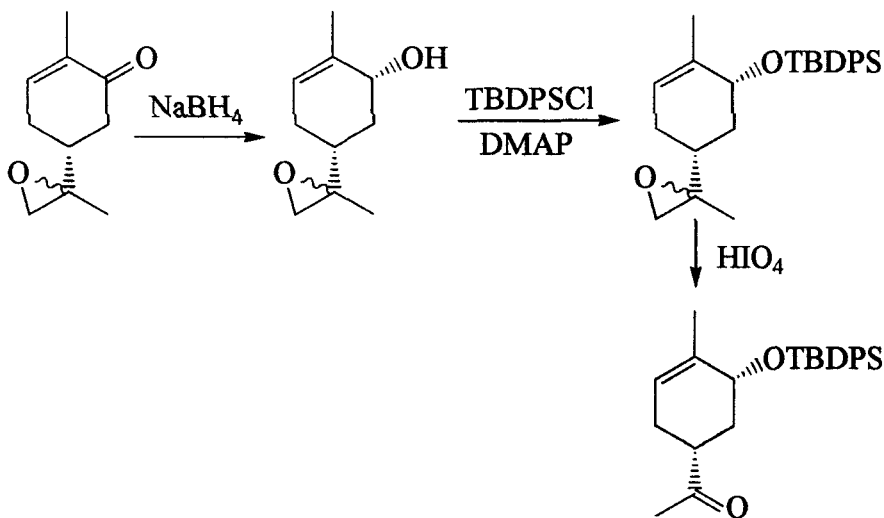
ритель отогнали. Получили 19.6 г (97 %) (*E*)-этилового эфира ((*2S,3S,5R*)-5-ацетил-2,3-бисацетокси-2-метилциклогексиден)уксусной кислоты ($[\alpha]_D^{25} = -24.5$ (с 0.5, этанол)).

Baggiolini E.G., Iacobelli J.A., Hennessy B.M., Batcho A.D., Séreno J.F., Uskoković M.R. J. Org. Chem. 1986. V. 51. P. 3098–3108.

(1*R,5R*)-7,8-Эпоксикарвеол, *трет*-бутилдифенилсилиловый эфир

(1*R,5R*)-7,8-эпоксикарвеола, *трет*-бутилдифенилсилиловый эфир

(1*R,5R*)-5-ацетил-2-метил-2-циклогексен-1-ола



К смеси 5.25 г (31.6 ммоль) (*4R*)-7,8-эпоксикарвона и 375 мл 0.8М водного раствора сахарозы добавили порциями в течение 5 мин 2.31 г (58.7 ммоль) 96 %-го NaBH_4 . Смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы высушили Na_2SO_4 , осушитель отфильтровали и добавили 2 капли триэтиламина, растворитель отогнали в вакууме. Получили 5.55 г (*1R,5R*)-7,8-эпоксикарвеола, который использовали на следующих стадиях без дальнейшей очистки.

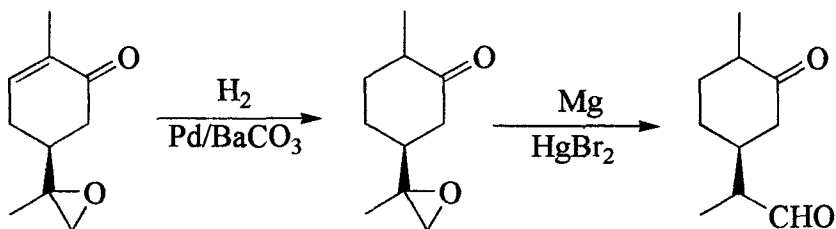
К раствору 1.58 г (9.4 ммоль) (*1R,5R*)-7,8-эпоксикарвеола в 40 мл CH_2Cl_2 добавили 1.34 г (19.7 ммоль) имидазола, затем 0.30 г (2.45 ммоль) 4-диметиламинопиридина (DMAP) и 2.88 г (10.5 ммоль) *трет*-бутилдифенилсилилхлорида (TBDPSCl). Реакционную смесь перемешивали 19 ч при комнатной температуре, добавили воды и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органическую фазу промыли насыщенным водным раство-

ром NaCl, высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан (400 мл 1 : 39; 800 мл 1 : 19)). Получили 2.76 г (73 %) *трет*-бутилдифенилсилилового эфира (1*R*,5*R*)-7,8-эпоксикарвеола (смесь диастереомеров в соотношении 93 : 7 (данные ГЖХ); $[\alpha]_D^{24} = -40.8$ (с 0.98, CHCl_3)).

К перемешиваемому раствору 3.27 г (14.3 ммоль) $\text{HIO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ в 110 мл ТГФ при 0 °С добавили раствор 4.88 г (12.0 ммоль) *трет*-бутилдифенилсилилового эфира (1*R*,5*R*)-7,8-эпоксикарвеола в 25 мл диэтилового эфира. Смесь перемешивали 1 ч при 0 °С, к полученному молочно-белому раствору добавили 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , перемешивали 15 мин, отфильтровали через целит, промыли диэтиловым эфиром. Фильтрат экстрагировали диэтиловым эфиром, объединенные органические фазы промыли водой, 5 %-м водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насыщенным водным раствором NaCl, высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, диэтиловый эфир/пентан (300 мл 1 : 19; 600 мл 1 : 9)). Получили 3.86 г (82 %) *трет*-бутилдифенилсилилового эфира (1*R*,5*R*)-5-ацетил-2-метил-2-циклогексен-1-ола (смесь диастереомеров в соотношении 94 : 6 (данные ГЖХ); $[\alpha]_D^{23} = -85.4$ (с 1.06, CHCl_3)).

Smitt O., Hogberg H.-E. Tetrahedron. 2002. V. 58. P. 7691–7700.

**(1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-Гидрокси-2,6-диметилбицикло[3.2.1]октан-3-он,
2-((1*S*)-4-метил-3-оксоциклогексил)пропаналь**



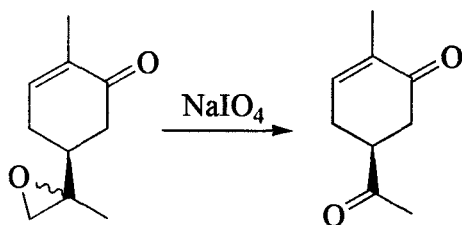
Смесь 5 г (0.03 моль) (4*S*)-7,8-эпоксикарвона, 35 мл этанола и Pd/BaCO_3 гидрировали водородом при давлении 7 атм в течение 20 ч. Получили 3.4 г (67 %) (5*S*)-2-метил-5-(2-метилоксиран-2-ил)циклогексанона (т. кип. 108–110 °С/3 мм рт. ст.).

К суспензии 3 г (0.125 моль) магниевого порошка в 300 мл сухого диэтилового эфира и 100 мл бензола добавили 21.6 г (0.06 моль) бромид ртуты и кипятили с использованием обратного холодильника в течение 2 ч, отфильтровали, получили 400 мл раствора. К 320 мл полученного раствора добавили раствор 5 г (0.03 моль) (5*S*)-2-метил-5-(2-метилокси-

ран-2-ил)циклогексанона в 30 мл диэтилового эфира и кипятили с обратным холодильником 2.5 ч. Растворители отогнали, остаток нагревали на водяной бане 1 ч. После обработки получили 3.1 г (62 %) 2-((1*S*)-4-метил-3-оксоциклогексил)пропаналя ($[\alpha]_D^{25} = -22.3$ (с 2.5, CHCl_3); т. кип. 72–75 °C/0.2 мм рт. ст.).

Howe R., McQuillin F.J., Temple R.W. J. Chem. Soc. 1959. P. 363–371.

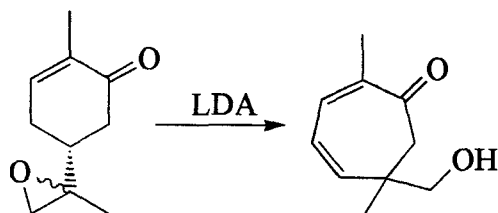
(5*S*)-5-Ацетил-2-метил-2-циклогексен-1-он



(4*S*)-7,8-Эпоксикарвон, полученный эпексидированием 360 мл (345.6 г, 2.3 моль) (*S*)-карвона *мета*-хлорнадбензойной кислотой, без дополнительной очистки, смешали с 3 л смеси лед-вода. К полученной суспензии при охлаждении ледяной баней добавили 180 мл 3*N* серной кислоты, не давая температуре подняться выше 20 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре 15 ч, добавили 180 мл 3*N* раствора NaOH до достижения pH 6.5. Отфильтровали небольшое количество выпавшей *мета*-хлорбензойной кислоты, фильтрат охладили до 0 °C и добавили к нему 490 г NaIO_4 в течение 30 мин, не давая температуре подняться выше 20 °C. Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем последовательно добавили 30 г Na_2SO_3 и 200 г NaHCO_3 . Суспензию отфильтровали, фильтрат экстрагировали CH_2Cl_2 (3x3 л). Объединенные органические фазы высушили Na_2SO_4 , растворитель отогнали. Остаток кристаллизовали из смеси гексан/этилацетат при 0 °C. Получили (5*S*)-5-ацетил-2-метил-2-циклогексен-1-он (выход не указан; $[\alpha]_D^{25} = +81$ (с 1, этанол); т. пл. 35 °C).

Hofheinz W., Schmid G., Stohler H. Patent US 5134240. 1992.

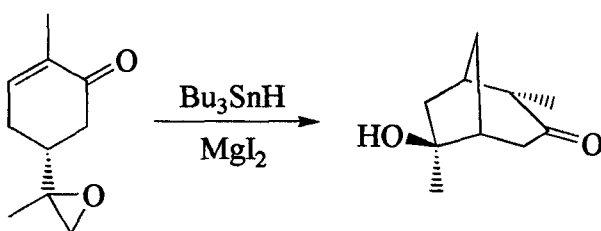
2,6-Диметил-6-гидроксиметилциклогепта-2,4-диен-1-он



Раствор 27.3 г (0.27 моль) сухого диизопропиламина в 500 мл сухого ТГФ охладили до 0 °С в атмосфере азота и прибавили к нему в течение 1 ч по каплям 92 мл (0.22 моль) 2.4М раствора *n*-бутиллития в гексане. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С и прибавили в течение 2 ч раствор 18.0 г (0.108 моль) (4*R*)-7,8-эпоксикарвона в 70 мл сухого ТГФ и перемешивали еще 5 ч при 0 °С. К реакционной смеси прилили 200 мл воды, водный слой отделили и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x100 мл). Объединенные экстракты и тетрагидрофурановый раствор промыли 5 %-й соляной кислотой, насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой, насыщенным водным раствором NaCl, высушили MgSO₄, растворитель отогнали, желтый остаток перегнали в вакууме. Получили 12.3 г (68.3 %) 2,6-диметил-6-гидроксиметилциклогепта-2,4-диен-1-она (70–80 °С/0.025 мм рт. ст.).

Baldwin J.E., Broline B.M. J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 2857–2865.

(1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-Гидрокси-2,6-диметилбицикло[3.2.1]октан-3-он



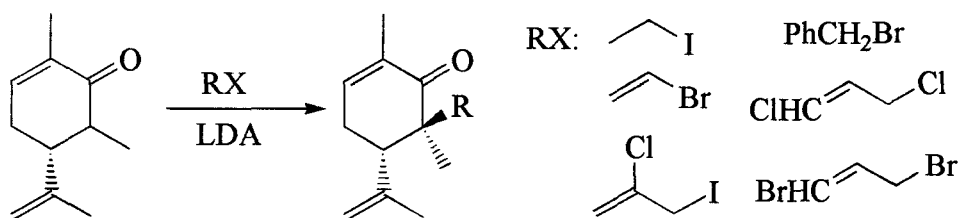
К перемешиваемому 0.02М раствору (4*R*)-7,8-эпоксикарвона в бензоле в атмосфере аргона прибавили 1.2 экв свежеприготовленного MgI₂ в диэтиловом эфире и довели до кипения. К полученной смеси при кипячении с использованием обратного холодильника в течение 2–6 ч прибавили шприцом 1.2 экв 0.02М раствора Bu₃SnH в бензоле с каталитическим количеством азобисизобутиронитрила (AIBN). Ход реакции контролировали по ТСХ. По окончании реакции растворитель отогнали

в вакууме, после обычной обработки остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель). Получили 40 % (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-гидрокси-2,6-диметилбицикло[3.2.1]октан-3-она и 40 % смеси диастереомеров (1*R*,5*R*)-6-гидрокси-2,6-диметилбицикло[3.2.1]октан-3-онов.

Bonini C., Di Fabio R., Mecozzi S., Righi G. Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 5369–5372.

2.6. ПРЕВРАЩЕНИЯ 6-МЕТИЛКАРВОНА

(5*S*,6*S*)-6-Этил-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон, (5*S*,6*S*)-6-винил-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон, (5*S*,6*S*)-6-(2-хлораллил)-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон, (5*S*,6*S*)-6-(бензил)-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон, (5*S*,6*S*)-6-(3-хлораллил)-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон, (5*S*,6*S*)-6-(3-бромаллил)-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон



К раствору 5.85 мл (41.6 ммоль) диизопропиламина в 30 мл безводного ТГФ в атмосфере азота при -10°C медленно добавили 26 мл 1.6М раствора *n*-BuLi в гексане. Смесь перемешивали 15 мин при -10°C и прибавили к ней по каплям раствор 5.25 г (32 ммоль) смеси (6*S*(и 6*R*),5*R*)-2,6-диметил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-онов в 45 мл безводного ТГФ и перемешивали 2 ч при -10°C . К полученной смеси при -10°C добавили 50 г (320 ммоль) EtI и перемешивали в течение ночи, медленно нагревая до комнатной температуры. После гидролиза 1*N* соляной кислотой, экстракции диэтиловым эфиром и сушки с помощью Na_2SO_4 растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 9 : 1). Получили 5 г (81 %) (5*S*,6*S*)-6-этил-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енона ($[\alpha]_D = -24.85$ (*c* 1.36, CHCl_3)).

Аналогично, алкилированием смеси (6*S*(и 6*R*),5*R*)-2,6-диметил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-онов 1.2 экв бромистого аллила в присутствии 1.3 экв литийдиизопропиламида получили (5*S*,6*S*)-6-винил-2,6-

диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон (выход 81 %; $[\alpha]_D = -60.9$ (с 1.6, CHCl_3)).

Аналогично, алкилированием смеси (6*S*(и 6*R*),5*R*)-2,6-диметил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-онов 1.2 экв 2-хлор-3-йодпропена в присутствии 1.3 экв литийдиизопропиламида получили (5*S*,6*S*)-6-(2-хлораллил)-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон (выход 88 %; $[\alpha]_D = -7.48$ (с 1, CHCl_3)).

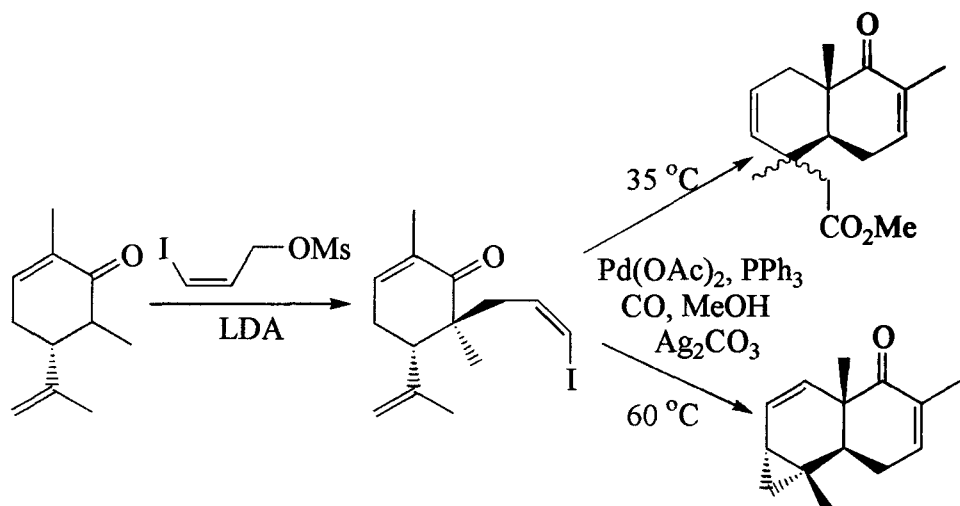
Аналогично, алкилированием смеси (6*S*(и 6*R*),5*R*)-2,6-диметил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-онов 1.2 экв бензилбромид в присутствии 1.3 экв литийдиизопропиламида получили (5*S*,6*S*)-6-(бензил)-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон (выход 95 %; $[\alpha]_D = -64.1$ (с 1.2, CHCl_3)).

Аналогично, алкилированием смеси (6*S*(и 6*R*),5*R*)-2,6-диметил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-онов 1.2 экв 1,3-дихлорпропена (смесь *Z* и *E*-изомеров) в присутствии 1.1 экв литийдиизопропиламида и 1 экв гексаметилфосфорамида получили (5*S*,6*S*)-6-(3-хлораллил)-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон (выход 87 %; $[\alpha]_D = -39.57$ (с 1.73, CHCl_3)).

Аналогично, алкилированием смеси (6*S*(и 6*R*),5*R*)-2,6-диметил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-онов 1.2 экв 1,3-дибромпропена (смесь *Z* и *E*-изомеров) в присутствии 1.3 экв литийдиизопропиламида получили (5*S*,6*S*)-6-(3-бромаллил)-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон (выход 85 %; $[\alpha]_D = -39.55$ (с 0.89, CHCl_3)).

Gesson J.-P., Jacquesy J.-C., Renoux B. Tetrahedron. 1989. V. 45. P. 5853–5866.

(5*S*,6*S*)-2,6-Диметил-6-(*цис*-3-йодо-2-пропенил)-5-изопропенил-2-циклогексенон, (4*aS*,5*S*(*R*),8*aS*)-1,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-5-(метоксикарбонилметил)-2,5,8*a*-триметилнафталин-1-он, (1*aR*,3*aS*,7*aS*,7*bR*)-1*a*,3*a*,4,7,7*a*,7*b*-гексагидро-3*a*,5,7*b*-триметил-1*H*-циклопропа[*a*]нафталин-4-он



К охлажденному до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору 10 мл (71.4 ммоль) диизопрпиламина в 200 мл ТГФ в атмосфере аргона добавили по каплям 46 мл (73.6 ммоль) 1.6М раствора *n*-BuLi в гексане. Смесь перемешивали 1 ч при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, охладили до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. К приготовленному таким образом и охлажденному до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору 21 ммоль литийдиизопропиламида в 30 мл ТГФ и 13 мл гексана в атмосфере аргона медленно добавили по каплям раствор 1.69 г (10.3 ммоль) смеси (6*S*(и 6*R*),5*R*)-2,6-диметил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-онов в 30 мл диэтилового эфира. Раствор перемешивали 45 мин при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и добавили 1.8 мл (10 ммоль) гексаметилфосфорамиды $((\text{CH}_3)_2\text{N})_3\text{PO}$, полученный раствор перемешивали 4 ч при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и добавили 5.68 г (22 ммоль) *цис*-3-йодо-2-пропенилметансульфонат. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при $0\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$, вылили в насыщенный водный раствор NaHCO_3 , экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные экстракты промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 , высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/ CH_2Cl_2 3 : 2). Получили 2.48 г (73 %) (5*S*,6*S*)-2,6-диметил-6-(*цис*-3-йодо-2-пропенил)-5-изопропенил-2-циклогексенона ($[\alpha]_D^{22} = -31.9$ (*c* 1.5, CHCl_3)) и 0.24 г непрореагировавших исходных.

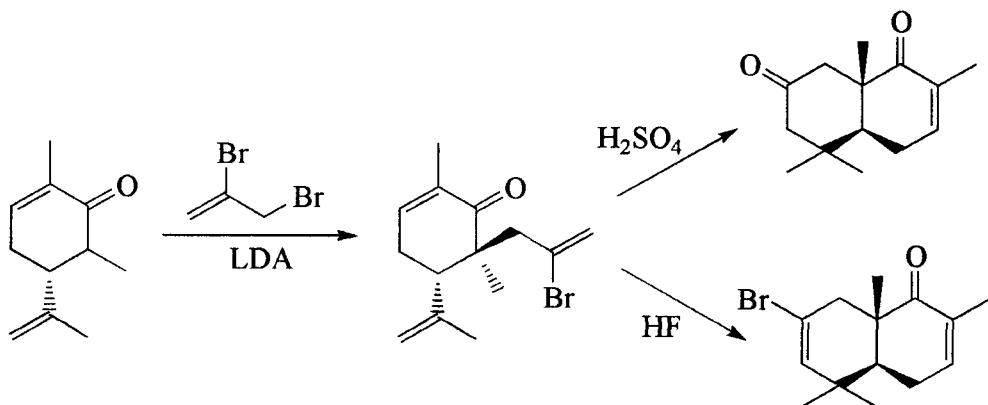
В сухую колбу поместили 0.387 г (1.7 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и 0.904 г

(3.4 ммоль) PPh_3 , вещества высушили в вакууме и в атмосфере аргона добавили 20 мл ДМФА, раствор перемешивали 1 ч при 25 °С и добавили раствор 0.569 г (1.74 ммоль) (5*S*,6*S*)-2,6-диметил-6-(*цис*-3-йодо-2-пропенил)-5-изопропенил-2-циклогексенона в 20 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 32 °С, добавили 0.476 г (1.7 ммоль) Ag_2CO_3 , запустили газообразный СО, затем добавили 10 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали 15 ч при 35 °С, отфильтровали, осадок промыли диэтиловым эфиром, фильтрат разбавили 50 мл воды. Смесь трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные экстракты промыли водой, насыщенным водным раствором NaCl, высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/диэтиловый эфир). Получили 0.228 г (50 %) (4*aS*,5*S*,8*aS*)-1,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-5-(метоксикарбонилметил)-2,5,8*a*-триметилнафталин-1-она ($[\alpha]_D^{22} = -15$ (с 1, CHCl_3)) и 0.104 г (23 %) (4*aS*,5*R*,8*aS*)-1,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-5-(метоксикарбонилметил)-2,5,8*a*-триметилнафталин-1-она ($[\alpha]_D^{22} = +80.6$ (с 1, CHCl_3)).

Раствор 0.0386 г (0.17 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и 0.0902 г (0.34 ммоль) PPh_3 в 2 мл ДМФА перемешивали 30 мин при 25 °С в атмосфере аргона и добавили раствор 0.0568 г (0.17 ммоль) (5*S*,6*S*)-2,6-диметил-6-(*цис*-3-йодо-2-пропенил)-5-изопропенил-2-циклогексенона в 2 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 60 °С, добавили 0.476 г (1.7 ммоль) Ag_2CO_3 и 0.5 мл метанола, затем запустили газообразный СО и выдержали 30 ч. Смесь отфильтровали, осадок промыли диэтиловым эфиром, фильтрат разбавили водой. Смесь трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные экстракты промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили MgSO_4 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/диэтиловый эфир 10 : 1). Получили 0.0222 г (64 %) (1*aR*,3*aS*,7*aS*,7*bR*)-1*a*,3*a*,4,7,7*a*,7*b*-гексагидро-3*a*,5,7*b*-триметил-1*H*-циклопропа[*a*]нафталин-4-она ($[\alpha]_D^{22} = -26.7$ (с 1.1, CHCl_3)) и 0.008 г (18 %) (4*aS*,5*R*,8*aS*)-1,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-5-(метоксикарбонилметил)-2,5,8*a*-триметилнафталин-1-она.

Hua D.H., Takasu K., Huang X., Millward G.S., Chen Y., Fan J. Tetrahedron. 2000. V. 56. P. 7389–7398.

**(5*S*,6*S*)-6-(2-Бромаллил)-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енон,
(4*aS*,8*aS*)-2,5,5,8*a*-тетраметил-4,4*a*,5,6,8,8*a*-гексагидронафталин-1,7-дион,
(4*aS*,8*aS*)-7-бром-2,5,5,8*a*-тетраметил-4*a*,5,8,8*a*-
тетрагидронафталин-1(4*H*)-он**



К раствору 5.85 мл (41.6 ммоль) диизопропиламина в 30 мл безводного ТГФ в атмосфере азота при -10°C медленно добавили 26 мл 1.6М раствора *n*-BuLi в гексане. Смесь перемешивали 15 мин при -10°C и прибавили к ней по каплям раствор 5.25 г (32 ммоль) смеси (6*S*(и 6*R*),5*R*)-2,6-диметил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-онов в 45 мл безводного ТГФ и перемешивали 2 ч при -10°C . К полученной смеси при -10°C добавили 7.68 г (38 ммоль) 2,3-дибромпропена и перемешивали в течение ночи, медленно нагревая до комнатной температуры. После гидролиза 1*N* соляной кислотой, экстракции диэтиловым эфиром и сушки с помощью Na_2SO_4 растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 9 : 1). Получили 7.6 г (84 %) (5*S*,6*S*)-6-(2-бромаллил)-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енона ($[\alpha]_D^{25} = +3.7$ (*c* 0.54, CHCl_3)).

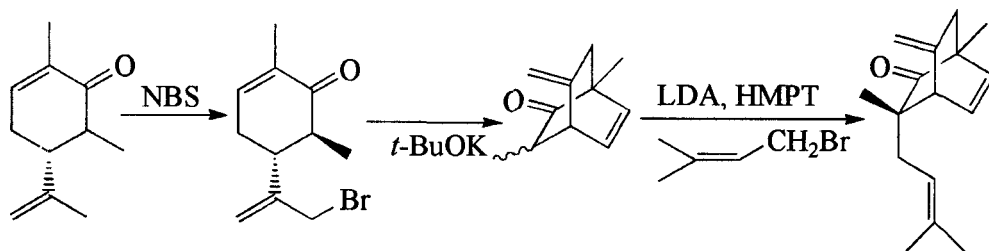
К 28 мл 80 %-й серной кислоты медленно прибавили 1.47 г (5.18 ммоль) (5*S*,6*S*)-6-(2-бромаллил)-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)-циклогекс-2-енона и перемешивали полученный раствор в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали CH_2Cl_2 , растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат 1 : 9). Получили 0.59 г (52 %) (4*aS*,8*aS*)-2,5,5,8*a*-тетраметил-4,4*a*,5,6,8,8*a*-гексагидронафталин-1,7-дион ($[\alpha]_D^{25} = -49.3$ (*c* 1.18, CHCl_3); т. пл. $61-62^{\circ}\text{C}$).

К 3 мл охлажденной до -40°C безводной HF, помещенной в тefло-

новую емкость, медленно добавили 0.127 г (0.448 ммоль) (5*S*,6*S*)-6-(2-бромаллил)-2,6-диметил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енона, поддерживая температуру $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, постепенно поднимая температуру с $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ до комнатной, затем вылили в ледяной насыщенный раствор NaHCO_3 , экстрагировали диэтиловым эфиром, растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель). Получили 0.11 г (87 %) (4*aS*,8*aS*)-7-бром-2,5,5,8*a*-тетраметил-4*a*,5,8,8*a*-тетрагидронафталин-1(4*H*)-она.

Gesson J.-P., Jacquesy J.-C., Renoux B. Tetrahedron. 1989. V. 45. P. 5853–5866.

(5*R*,6*S*)-5-(1-Бромпроп-2-ен-2-ил)-2,6-диметилциклогекс-2-енон, (1*S*,4*S*)-1,3-диметил-5-метиленбицикло[2.2.2]окт-7-ен-2-он, (1*S*,3*S*,4*R*)-1,3-диметил-3-(3-метилбут-2-енил)-5-метиленбицикло[2.2.2]окт-7-ен-2-он



К охлажденному до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору 0.121 г (0.74 ммоль) смеси (6*S*(и 6*R*),5*R*)-2,6-диметил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-онов в соотношении 5 : 1 в 2.5 мл смеси метанола и CH_2Cl_2 (2 : 3) при перемешивании медленно в течение 20 мин прибавили 0.144 г (0.81 ммоль) *N*-бромсукцинимид (NBS), медленно согрели реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали 16 ч. Реакционную смесь разбавили 3 мл воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (3x5 мл). Объединенные органические слои промыли 2 мл 5 %-го водного раствора NaOH , насыщенным водным раствором NaCl , высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан (градиент от 1 : 40 до 1 : 10)). Получили 0.121 г (68 %) (5*R*,6*S*)-5-(1-бромпроп-2-ен-2-ил)-2,6-диметилциклогекс-2-енона ($[\alpha]_D^{26} = -37.9$ (с 2.7, CHCl_3); т. пл. $52\text{--}53\text{ }^{\circ}\text{C}$ (пер. из гексана)).

К охлажденному до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору 35.9 ммоль *t*-BuOK (приготовлен из 1.4 г (35.9 ммоль) калия и 40 мл *трет*-бутилового спирта) в 56 мл ТГФ в атмосфере азота прибавили раствор 4.5 г (18.5 ммоль) (5*R*,6*S*)-5-(1-бромпроп-2-ен-2-ил)-2,6-диметилциклогекс-2-енона в 85 мл

ТГФ. Реакционную смесь медленно согрели до комнатной температуры и перемешивали 3 ч. Добавили воду, экстрагировали диэтиловым эфиром (3x50 мл). Эфирный экстракт промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан (градиент от 1 : 99 до 1 : 50)). Получили 1.75 г (58 %) (1*S*,4*S*)-1,3-диметил-5-метиленил-бицикло[2.2.2]окт-7-ен-2-она (смесь диастереомеров по положению метильной группы в соотношении 3 : 2; $[\alpha]_D^{26} = -525$ (с 3.4, CHCl_3)).

К охлажденному до -90°C раствору литийдиизопропиламида (приготовлен из 0.63 мл (0.452 г, 4.47 ммоль) диизопропиламина и 2.05 мл (4.43 ммоль) 2.16М раствора BuLi в гексане) в 3 мл сухого ТГФ в течение 10 мин добавили раствор 0.244 г (1.5 ммоль) (1*S*,4*S*)-1,3-диметил-5-метиленил-бицикло[2.2.2]окт-7-ен-2-она (смесь диастереомеров по положению метильной группы в соотношении 3 : 2) в 3 мл сухого ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 40 мин при -90°C , затем при той же температуре добавили 0.7 мл (0.714 г) трис(диметиламино)фосфина (НМРТ), перемешивали 10 мин. К реакционной смеси добавили 0.69 мл (0.882 г, 5.92 ммоль) пренилбромид, медленно согрели до комнатной температуры и перемешивали 8 ч. Разбавили смесь 2 мл воды, экстрагировали диэтиловым эфиром (3x15 мл). Объединенные органические экстракты промыли 2 мл 3*N* соляной кислоты, насыщенным водным раствором NaHCO_3 , насыщенным водным раствором NaCl, высушили Na_2SO_4 . Растворитель отогнали, остаток очистили методом колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/гексан (градиент от 1 : 50 до 1 : 20)). Получили 0.328 г (95 %) (1*S*,3*S*,4*R*)-1,3-диметил-3-(3-метилбут-2-енил)-5-метиленил-бицикло[2.2.2]окт-7-ен-2-она ($[\alpha]_D^{24} = -304$ (с 1.71, CHCl_3)).

Srikrishna A., Reddy T.J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1998. P. 2137–2144.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
Глава 1. ЛИМОНЕН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ	4
1.1. Превращения лимонена.....	5
1.1.1. Реакции по циклогексеновому кольцу лимонена.....	5
1.1.1.1. Реакции без участия 1,2-двойной связи.....	5
1.1.1.2. Реакции с участием 1,2-двойной связи.....	6
1.1.1.2.1. Эпоксидирование лимонена.....	6
1.1.1.2.2. Прочие реакции.....	10
1.1.2. Реакции по изопренильной группе лимонена.....	14
1.1.2.1. Метод защиты 8,9-двойной связи.....	14
1.1.2.2. Гидрирование.....	15
1.1.2.3. Гидроборирование.....	17
1.1.2.4. Гидроформилирование.....	21
1.1.2.5. 8,9-Эпоксидирование.....	22
1.1.2.6. Металлирование.....	23
1.1.2.7. Прочие реакции.....	29
1.1.3. Прочие реакции лимонена.....	36
1.1.3.1. Дегидрирование.....	36
1.1.3.2. Диэпоксидирование.....	36
1.1.3.3. Галогенирование.....	38
1.1.3.4. Полициклические продукты.....	38
1.1.4. Реакции, приводящие к изменению структуры лимонена.....	42
1.1.4.1. Ациклические продукты.....	42
1.1.4.2. Продукты с пятичленным циклом.....	46
1.1.4.3. Прочие.....	47
1.2. Превращения производных лимонена.....	48
1.2.1. Реакции эпоксидов лимонена.....	48
1.2.1.1. Реакции 1,2-моноэпоксида.....	48
1.2.1.2. Реакции 8,9-моноэпоксида.....	58
1.2.2. Реакции диэпоксидов.....	59
1.2.3. Бифункциональные лимонены.....	61
1.2.4. Дигидролимонен.....	64
1.2.5. Перилловый спирт.....	69
1.2.5.1. Получение периллового спирта.....	69
1.2.5.2. Реакции по спиртовой группе.....	70
1.2.5.3. Реакции по изопренильной группе.....	77
1.2.5.4. Прочие реакции.....	78
1.2.6. Перилловый альдегид.....	87
1.2.6.1. Получение периллового альдегида.....	87
1.2.6.2. Реакции по циклогексеновому кольцу.....	89
1.2.6.3. Реакции по альдегидной группе.....	89
1.2.6.4. Реакции по изопренильной группе.....	103
Глава 2. КАРВОН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ	104

2.1. Выделение карвона.....	104
2.2. Превращения карвона.....	105
2.2.1. Гидрирование карвона.....	105
2.2.2. Эпоксидирование карвона.....	109
2.2.3. Циклизации и циклоприсоединения.....	111
2.2.4. Реакции карвона по кетогруппе.....	125
2.2.5. Реакции карвона по 6-ому положению.....	145
2.2.6. Реакции карвона по 3-му положению.....	157
2.2.7. Реакции карвона по изопропиленовой группе.....	168
2.2.8. Другие реакции карвона.....	181
2.3. Превращения гидрированных карвонов.....	186
2.4. Превращения карвеола.....	200
2.5. Превращения эпоксидов карвона.....	209
2.6. Превращения 6-метилкарвона.....	221

Научное издание

**Волчо Константин Петрович
Рогоза Людмила Николаевна
Салахутдинов Нариман Фаридович
Толстиков Генрих Александрович**

**ПРЕПАРАТИВНАЯ ХИМИЯ
ТЕРПЕНОИДОВ**

Часть 2 (1)

**Моноциклические монотерпеноиды:
лимонен, карвон и их производные**

Оператор электронной верстки Миронова В.В

Подписано в печать 26.06.08. Формат 70х100 1/16. Усл. печ. л. 19,12

Уч.-изд. л. 21 Тираж 300 экз. Заказ 62

Издательство «Арт-авеню»
630090, Новосибирск, 56, ул. Смоленская, 6