

Синтез фторсодержащих октагидро-2*H*-хроменов в присутствии каталитической системы $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$

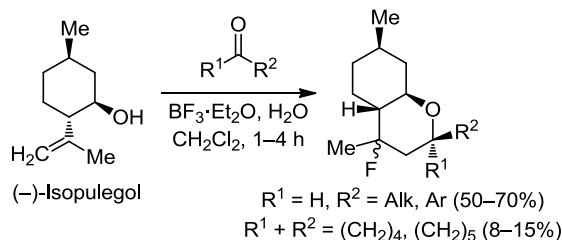
Ирина В. Ильина¹, Оксана С. Патрушева¹, Дина В. Корчагина¹,
Константин П. Волчо^{1,2*}, Нариман Ф. Салахутдинов^{1,2}

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

² Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова, 2, Новосибирск 630090, Россия

Поступило 29.04.2020

Принято 21.05.2020



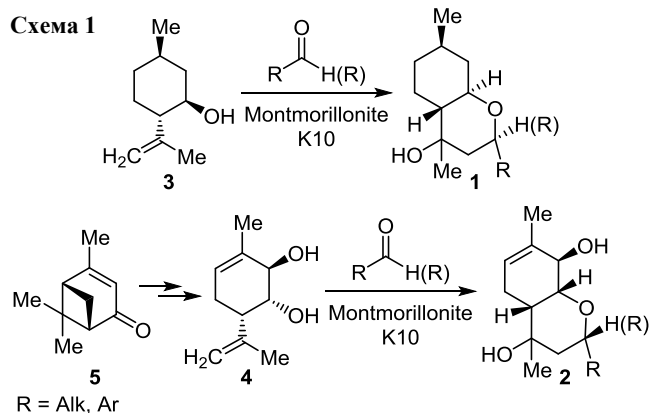
Осуществлен синтез фторсодержащих октагидро-2*H*-хроменов с помощью реакции Принса между монотерпеноидом (–)-изопулеголом и карбонильными соединениями в присутствии системы $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$, выступающей в роли кислотного катализатора и источника фтора. Использование легкодоступного и удобного в обращении реагента $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ делает этот метод получения фторпроизводных простым и практичным.

Ключевые слова: изопулегол, кислотные катализаторы, монотерпены, фторорганические соединения, хромены, эфиры трифтористого бора, реакция Принса.

Получение новых хиральных гетероциклических соединений на основе природных веществ, в частности монотерпенов, является важным разделом современной органической химии. Особенностью многих монотерпенов является их невысокая стоимость, доступность, часто в энантимерно чистом виде, высокая многовариантная реакционная способность, что делает их привлекательной базой для создания уникальных физиологически активных агентов.¹

Одним из продуктивных подходов к синтезу гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов является их взаимодействие с карбонильными соединениями в присутствии кислотных катализаторов, что позволяет получить обширный набор соединений с различными структурами, в том числе с неизвестными ранее типами углеродных скелетов.^{1d} Многие полученные таким образом гетероциклические соединения проявляют высокую биологическую активность, например нейропротекторную, анальгетическую, противовирусную, цитотоксическую.^{1c,d,2}

Ранее нами было обнаружено, что ряд соединений с гидрированным 2*H*-хроменовым остовом **1** и **2** (схема 1) демонстрирует существенную анальгетическую или противовирусную активность. Соединения **1** и **2** получают реакцией циклизации по Принсу взаимодействием спиртов *para*-ментанового ряда – (–)-изопулегола (**3**) или диола **4**, синтезированного из (–)-вербена (**5**), с

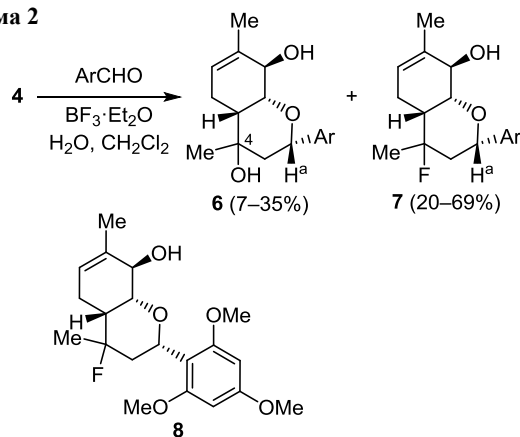


ароматическими,^{2b,3} алифатическими^{2g,4} или гетероароматическими^{2f,5} альдегидами, а также симметричными алифатическими кетонами^{2d,2h,6} (схема 1).

В качестве катализаторов превращений мы использовали коммерчески доступные гетерогенные кислотные катализаторы – монтмориллонитовые глины. Также нами была показана высокая эффективность применения активированных кислотой галлуазитовых нанотрубок для селективного синтеза полигидро-2*H*-хроменолов по реакции циклизации Принса.⁷ Кроме этого, для синтеза соединений с гидрированным 2*H*-хроменоловым остовом из (–)-изопулегола (3) или цитронеллала и карбонильных соединений в литературе описано применение катализаторов различных типов, таких как монтмориллонитовые глины,^{1d,8} цеолиты и мезопористые материалы,⁹ кислоты Льюиса^{8b} и иод.¹⁰

Недавно нами на примере реакций диола 4 и ароматических альдегидов было показано, что при использовании в качестве катализатора реакции Принса системы $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$, кроме гетероциклических соединений 6 с гидрированным 2*H*-хроменоловым типом остова, содержащих в положении С-4 гидроксильную группу, образуются также фторированные по этому положению соединения с общей структурой 7 (схема 2).¹¹ Выходы соединений 6 варьировались в пределах 7–35%, выходы фторсодержащих хроменолов 7 достигали 20–69%. Ряд полученных таким образом соединений продемонстрировал существенную активность против вируса гриппа типа А (H1N1), как, например, фторсодержащее соединение 8, которое сочетает высокую антивирусную активность и низкую цитотоксичность^{2c} (схема 2).

Схема 2

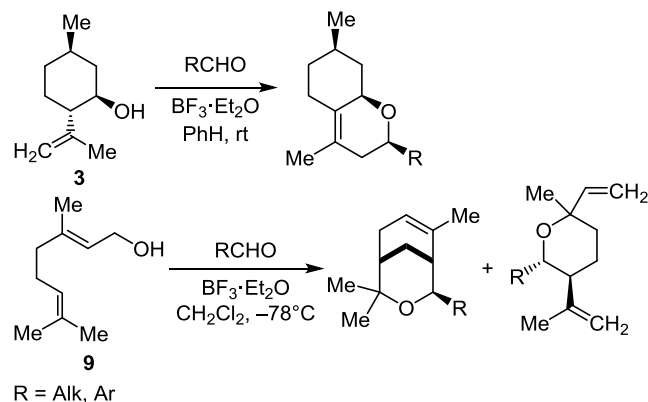


Замена гидроксигруппы в положении 4 2*H*-хроменолового остова на другие атомы, например введение серо- и азотсодержащих фрагментов,¹² является важным для исследования зависимости структура – биологическая активность. Особый интерес представляет введение в молекулу биологически активного соединения атома фтора, поскольку замена связи С–ОН на связь С–F может изменить липофильность и электростатические взаимодействия, увеличить метаболическую стабильность соединения¹³ и, как результат, оказать влияние на его физиологическую активность.¹⁴

В связи с этим расширение диапазона фторирующих реагентов, доступных для синтетической органической химии, и развитие методов введения атома фтора в органические молекулы являются крайне актуальными.

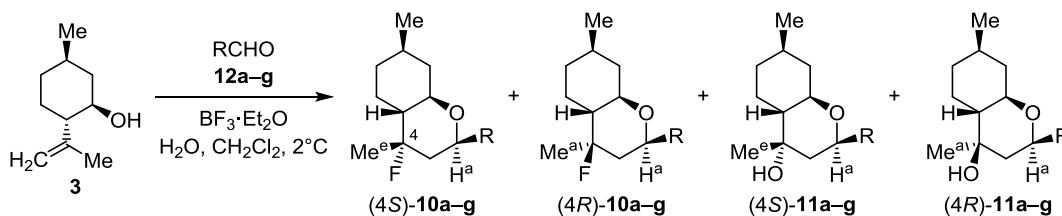
Синтезу тетрагидропиранового фрагмента, содержащего атом фтора в положении С-4, взаимодействием гомоаллильных спиртов с альдегидами по реакции Принса посвящен целый ряд работ. В большинстве известных синтезов фторированных тетрагидропиранов используется сильная кислота Льюиса $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, которая выступает одновременно в качестве и кислотного катализатора, активирующего альдегид, и источника фтора.¹⁵ В качестве фторирующих агентов также применяли и другие кислоты, например TiF_4 ,¹⁶ комплекс $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,¹⁷ ионную жидкость $\text{Et}_4\text{NF} \cdot 5\text{HF}$,¹⁸ нуклеофильный фторирующий реагент DMPU/HF .¹⁹ В качестве субстратов, однако, в этих реакциях использовались относительно простые гомоаллильные спирты, такие как бут-3-ен-1-ол и его замещенные аналоги. До наших работ единственными примерами превращений по Принсу монотерпеноидов в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ были реакции (–)-изопулегола (3) или гераниола (9) с альдегидами, однако в обоих случаях образовывались олефиновые продукты, не содержащие атома фтора (схема 3).²⁰ В настоящей работе мы исследовали применимость предложенного нами ранее метода получения фторсодержащих полигидро-2*H*-хроменолов^{2c,11} в реакции циклизации по Принсу, используя в качестве реагентов (–)-изопулегол (3) и различные карбонильные соединения в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$.

Схема 3



Синтез октагидро-2*H*-хроменолов осуществляли в одну стадию взаимодействием (–)-изопулегола (3) с карбонильными соединениями различных типов (ароматическими, алифатическими, гетероароматическими альдегидами, симметричными алифатическими кетонами) в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ в CH_2Cl_2 при температуре 2 °С в течение времени, за которое достигалась полная конверсия (–)-изопулегола (3) по методике, описанной ранее.^{2c,11} Ход реакций контролировали методом ГЖХ. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ выступал в роли и кислотного катализатора, и источника фтора, приводя, как и в случае аналогичных реакций диола 4, к

Схема 4



образованию двух пар эпимеров, содержащих в положении С-4 или атом фтора, или гидроксильную группу (соединения **10a–g** и **11a–g** соответственно, схема 4, табл. 1).

Взаимодействие (–)-изопулегола (**3**) с бензальдегидом (**12a**) протекает селективно с преимущественным образованием (4S)-изомера фторида **10a**, в качестве побочных продуктов была получена диастереомерная смесь гидроксипроизводных **11a** с преобладанием (4R)-изомера. Введение в реакцию альдегида с электроноакцепторной нитрогруппой приводит к небольшому снижению как выхода целевого фторида (4S)-**10c** (с 70 до 60%), так и селективности в отношении гидроксипроизводных **11c**. Наличие в положении 4 ароматического цикла электронодонорной метоксигруппы не оказывает существенного влияния на выходы соединений **10**, по сравнению с реакцией с альдегидом **12c**, однако существенно влияет на стереоселективность процесса образования фторзамещенных октагидро-2H-хроменов **10b**, что приводит к образованию соединений (4S)- и (4R)-**10b** в примерно равном соотношении. Следует отметить, что снижение выходов гидроксипроизводных **11a–c** сопровождается уменьшением содержания (4S)-изомеров, что, возможно, связано с меньшей устойчивостью этих соединений в условиях реакций.

В результате взаимодействия (–)-изопулегола (**3**) с гетероароматическими 2-фуранкарбальдегидом (**12d**) и 2-тиофенкарбальдегидом (**12e**) в качестве основных продуктов образуются фторпроизводные октагидро-2H-хроменов **10d** и **10e** с хорошими выходами 70 и 60% соответственно. Конденсация (–)-изопулегола (**3**) с кротоновым альдегидом (**12f**) протекает неселективно при образовании как фторпроизводного **10f**, так и гидроксисоединения **11f**. Фторпроизводное октагидро-2H-хромена **10g** было синтезировано из циклогексанкарбальдегида (**12g**) с выходом 60% ((4S)/(4R) = 2:1).

Таким образом, выбранные нами альдегиды **12a–g** проявили высокую активность в реакциях с (–)-изопулеголом (**3**), суммарные выходы соединений с октагидро-2H-хроменовым остовом **10** и **11** составили 75–90%. Целевые фторпроизводные октагидро-2H-хроменов **10a–g** образуются с хорошими выходами (58–70%) и селективностью, за исключением соединения **10f**, синтезированного из кротонового альдегида (**12f**), который является наиболее активным в реакциях нуклеофильного присоединения среди альдегидов **12a–g**.

Ранее нами на примере реакций диола **4** с ароматическими альдегидами в присутствии BF₃·Et₂O–H₂O было показано, что на соотношение фтор- и гидрокси-

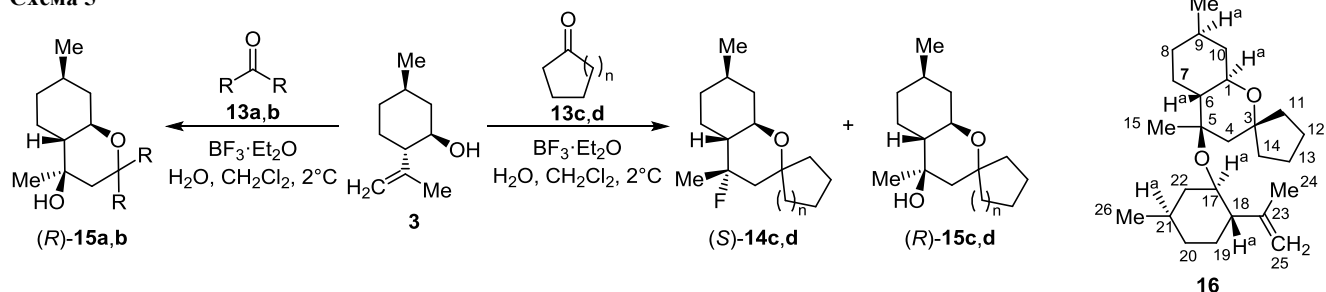
Таблица 1. Условия реакций получения и выходы соединений **10** и **11 a–g**

Альдегид	R	Время реакции, ч	Продукты			
			Соединение	Выход, % ((4S)/(4R))	Соединение	Выход, % ((4S)/(4R))
12a	Ph	2.5	10a	70 (1:0)	11a	20 (1:4.5)
12b	4-MeOC ₆ H ₄	2.5	10b	58 (1.3:1)	11b	14 (1:35)
12c	4-O ₂ NC ₆ H ₄	2.5	10c	60 (1:0)	11c	25 (1.5:1)
12d	2-Фурил	2	10d	70 (7:1)	11d	20 (1:2)
12e	2-Тиенил	1	10e	60 (3.5:1)	11e	30 (1:3)
12f	(E)-MeCH=CH	1	10f	50 (1:1)	11f	40 (1:1)
12g	Cy	2	10g	60 (2:1)	11g	15 (1:0)

хроменов могут влиять множество факторов, таких как температура реакции, соотношение реагентов (количество альдегида, BF₃·Et₂O, H₂O), степень конверсии исходного диола **4**, а также была продемонстрирована возможность превращения гидроксипроизводных хроменов во фторсодержащие аналоги.¹¹ Кроме того, при изучении реакций (–)-изопулегола (**3**) с тиофен-2-карбоксальдегидом^{5b} и ацетоном,⁷ катализируемых гетерогенными кислотными алюмосиликатными катализаторами, было обнаружено, что стереоселективность процессов образования октагидро-2H-хроменов (соотношение (4R)- и (4S)-изомеров) зависит от концентрации кислотных центров, температуры реакции, начальной концентрации реагентов. Таким образом, для точного понимания регио- и стереоселективности процесса образования фтор- и гидроксизамещенных октагидро-2H-хроменов требуется дальнейшее детальное изучение катализа реакций Принса системой BF₃·Et₂O–H₂O.

Применение данной методики с использованием системы BF₃·Et₂O–H₂O для катализа конденсации (–)-изопулегола (**3**) и кетонов привела к совершенно другим результатам (схема 5, таб. 2). Так, в результате взаимодействия спирта **3** с ациклическими симметричными алифатическими кетонами – ацетоном (**13a**) и 3-пентаном (**13b**) – образуются исключительно (4R)-изомеры октагидро-2H-хроменов **15a,b** с невысокими выходами (36 и 31% соответственно). Кроме того, в реакциях (–)-изопулегола (**3**) с кетонами **13a,b** получены смеси, состоящие из трех соединений, которые по данным хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР (присутствие сигналов олефиновых протонов), являются продуктами дегидратации октагидро-2H-хроменов **15a** и **15b** и содержат

Схема 5



двойную связь в положении С-4 (общий выход 3% в реакции с ацетоном (**13a**) и 8% в реакции с 3-пентаноном (**13b**)). Образование продуктов дегидратации хроменолов наблюдалось и при проведении реакций (–)-изопулегола (**3**) с кетонами в присутствии гетерогенных катализаторов.^{2d,7} Невысокие выходы продуктов реакций с кетонами **13a,b**, по-видимому, также можно объяснить процессами осмоления исходного (–)-изопулегола (**3**) при взаимодействии с менее реакционноспособными, чем альдегиды, кетонами **13a,b**.

В случае реакций с циклическими кетонами – циклопентанон (**13c**) и циклогексанон (**13d**) – фторсодержащие соединения (4*S*)-**14c** и (4*S*)-**14d** образуются с низкими выходами (15 и 8% соответственно), основным направлением этих превращений является образование (4*R*)-изомеров гидроксипроизводных октагидро-2*H*-хроменов **15c,d**. Следует отметить высокую диастереоселективность реакций конденсации (–)-изопулегола (**3**) и кетонов в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$. Интересно, что в качестве минорного продукта в реакции (–)-изопулегола (**3**) с циклопентанон (**13c**) мы выделили соединение **16** (выход 3%), которое является эфиром хроменолола (4*R*)-**15c** и (–)-изопулегола (**3**). Ранее соединение такого структурного типа было получено при взаимодействии спирта **3** с ацетоном (**13a**) в присутствии активированной кислотой галлуазита (природного глинистого алюмосиликатного минерала, представляющего собой многослойные нанотрубки).⁷

Необходимо отметить, что, как нами показано ранее,^{2c,11} в реакциях диола **4** с ароматическими альдегидами в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ среди фторированных продуктов наблюдалось преимущественное образование (4*R*)-изомеров, у которых метильная группа у атома С-4 находится в экваториальном положении. Среди гидроксипроизводных 2*H*-хроменов, полученных из диола **4**, как правило, основными являлись (4*S*)-изомеры с аксиально расположенной метильной группой. Аналогичная закономерность наблюдается и для диастереомерного распределения продуктов взаимодействия (–)-изопулегола (**3**) с карбонильными соединениями. Среди фторпроизводных 2*H*-хроменов (за исключением продукта реакции с кротоновым альдегидом (**12f**)) основными являются изомеры с экваториальным расположением метильной группы, то есть (4*S*)-изомеры. Мажорными изомерами соединений с гидроксигруппой являются изомеры с аксиальной метильной группой, то есть (4*R*)-изомеры,

Таблица 2. Условия реакций получения и выходы соединений **14**, **15 a–d**

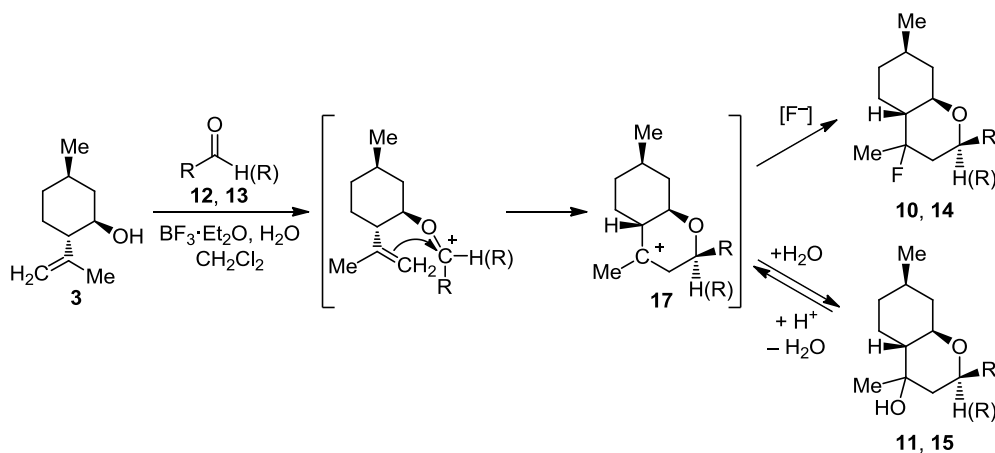
Кетон	R	n	Время реакции, ч	Продукты			
				Соединение	Выход, % ((4 <i>S</i>)/(4 <i>R</i>))	Соединение	Выход, % ((4 <i>S</i>)/(4 <i>R</i>))
13a	Me	–	2	14a	–	15a	36 (0:1)
13b	Et	–	18	14b	–	15b	31 (0:1)
13c	–	1	4	14c	15 (1:0)	15c	61 (0:1)
13d	–	2	4	14d	8 (1:0)	15d	56 (0:1)

за исключением продуктов реакций с 4-нитробензальдегидом (**12c**) и алифатическими альдегидами **12f,g**.

Известно, что в реакционной среде, содержащей $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, при наличии H_2O может происходить образование гидрата $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, поскольку, по сравнению с Et_2O , взаимодействие между молекулой H_2O и BF_3 относительно более сильное.²¹ $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, в свою очередь, является сильной кислотой Бренстеда и может быть представлен как $\text{H}^+(\text{BF}_3 \cdot \text{OH})^-$. Исходя из этих данных, можно предположить, что при использовании 5-кратного избытка H_2O по отношению к $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в реакционной среде могут присутствовать $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и продукты их частичного гидролиза, которые выступают и в качестве кислотных катализаторов, и в качестве источников фтора. Активированное в этих условиях карбонильное соединение представляет собой электрофильную частицу, которая присоединяется к гидроксигруппе (–)-изопулегола (**3**) с образованием после отщепления H_2O и внутримолекулярной циклизации карбокатиона **17** (схема 6). Далее карбокатион **17** может взаимодействовать или с источником фторид-иона, образуя продукты **10**, **14**, или с молекулой H_2O , приводя к образованию соединений **11**, **15** (схема 6). Образующиеся гидроксисоединения **11** и **15**, вероятно, могут также переходить, как это было показано нами ранее,¹¹ во фториды **10** и **14**, взаимодействуя с источником фтора по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ или через протонирование и дегидратацию, ведущую к образованию карбокатиона **17** (схема 6).

Таким образом, мы успешно синтезировали фторзамещенные октагидро-2*H*-хромены при использовании каталитической системы $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ для реакции циклизации по Принсу между (–)-изопулеголом и альдегидами. Однако данный метод имеет ограничения в случае применения в качестве карбонильного компонента алифатических кетонов.

Схема 6



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance-III 600 (600 и 150 МГц соответственно) и Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl_3 . В качестве внутреннего стандарта использованы сигналы растворителя (7.24 м. д. для ядер ^1H , 76.9 м. д. для ядер ^{13}C). Отнесения в спектрах ЯМР ^{13}C сделаны на основании спектров ЯМР ^{13}C , записанных в режиме J -модуляции (JMOD), двумерных спектров гетероядерной корреляции на прямых (COSY и ^{13}C - ^1H HSQC, $^1J_{\text{C,H}} = 135$ и 145 Гц соответственно) и дальних константах спин-спинового взаимодействия (COLOC и HMBC, $^2,3J = 10$ и 7 Гц соответственно), а также двумерных спектров гомоядерной корреляции (COSY, NOESY). Нумерация атомов в соединениях **10**, **11**, **14–16** дана для удобства отнесения сигналов в спектрах ЯМР и не совпадает с нумерацией атомов по номенклатуре ИЮПАК (схема 5, а также примеры в файлах сопроводительной информации предыдущих работ^{2d,11,22}); индексы "а" и "е" обозначают соответственно аксиальное и экваториальное положение протона. Соотношение диастереоизомеров определено по спектрам ЯМР ^1H : по соотношению площадей пиков протона H-3а. Элементный состав определен по данным масс-спектров высокого разрешения, зарегистрированных на спектрометре Thermo Scientific DFS в режиме полного сканирования в диапазоне m/z 0–500, ионизация электронным ударом (70 эВ) при прямом вводе образца. Удельное вращение определено на поляриметре polAAR 3005 для растворов веществ в CHCl_3 . Разделение реакционных смесей проведено с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Macherey-Nagel 60–200 μm), элюент – EtOAc в гексане, градиент от 0 до 100%. Анализ фракций осуществлен методом ГЖХ на приборе Agilent 7820A, кварцевая колонка HP-5 (сополимер 5% дифенил – 95% диметоксисилоксан) длиной 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина стационарной фазы 0.25 мкм, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель – He (скорость потока 2 мл/мин, деление потока 99:1). Хромато-масс-спектры записывали на газовом хроматографе Hewlett Packard 5890/II с квадрупольным масс-спектрометром

HP MSD 5971 в качестве детектора, кварцевая колонка HP-5MS 30000 \times 0.25 мм, газ-носитель – He.

В работе использованы коммерчески доступные реагенты (Sigma-Aldrich, Acros) чистотой не менее 98%. Оптическая чистота исходного (–)-изопулегола (**3**) характеризуется значением $[\alpha]_D^{30} -21^\circ$ (c 0.4, CHCl_3). CH_2Cl_2 очищен пропусканием через прокаленный Al_2O_3 .

Получение фторсодержащих гексагидро-2H-хроменов 10a–g, 11a–g, 14c,d, 15a–d реакцией (–)-изопулегола (**3**) и карбонильных соединений **12a–g**, **13a–d** (общая методика).^{2c,11} Раствор 500 мг (3.3 ммоль) (–)-изопулегола (**3**) и 3.3 ммоль карбонильного соединения **12a–g**, **13a–d** в 5 мл CH_2Cl_2 охлаждают до 2 °С. Затем к раствору 690 мг (4.9 ммоль) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в 5 мл CH_2Cl_2 добавляют 440 мкл (24.4 ммоль) H_2O и тщательно перемешивают. Полученную белую эмульсию $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ по каплям добавляют к смеси карбонильного соединения **12a–g**, **13a–d** и (–)-изопулегола (**3**), реакционную смесь перемешивают при 2 °С в течение времени, за которое достигается полная конверсия (–)-изопулегола (**3**) (контроль методом ГЖХ). Затем к реакционной смеси добавляют 10% раствор NaHCO_3 до прекращения вспенивания, органическую фазу отделяют от водной, водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 (2 \times 15 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывают, раствор упаривают при пониженном давлении. Остаток разделяют методом колоночной хроматографии.

Соединения **10a,c,d,e,g**, **11a,c,d,e,g** получены по общей методике и описаны ранее.²²

(2R,4S,4aR,7R,8aR)- и **(2R,4R,4aR,7R,8aR)-4,7-Диметил-2-(4-метоксифенил)-4-фтороктагидро-2H-хромен ((4S)- и (4R)-10b)**. Выход 546 мг (58%), соотношение диастереомеров (4S)-**10b**/(4R)-**10b** = 1.3:1, светло-желтое масло. Спектры ЯМР записаны для смеси (4S)-**10b**/(4R)-**10b** = 2:1.

Соединение (4S)-10b. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.90–1.03 (1H, м, 8- CH_2 акс.); 0.97 (3H, д, $J_{18,9a} = 6.6$, 18- CH_3); 1.07–1.16 (1H, м, 10- CH_2 акс.); 1.16–1.39 (2H, м, 6- CH акс., 7- CH_2 акс.); 1.36 (3H, д, $J_{17,F} = 21.4$, 17- CH_3); 1.44–1.60 (1H, м, 9- CH акс.); 1.74–1.80 (1H, м, 8- CH_2 экв.); 1.74 (1H, д. д. д., $^3J_{4a,F} = 39.4$,

$J_{4a,4e} = 14.2$, $J_{4a,3a} = 11.8$, 4-CH₂ акс.); 1.91 (1H, д. м, $J_{7e,7a} = 13.2$, 7-CH₂ экв.); 2.01–2.08 (1H, м, 10-CH₂ экв.); 2.07 (1H, д. д. д, $J_{4e,4a} = 14.2$, $^3J_{4e,F} = 9.6$, $J_{4e,3a} = 2.4$, 4-CH₂ экв.); 3.56–3.63 (1H, м, 1-CH акс.); 3.78 (3H, с, 19-OCH₃); 4.75 (1H, д. д, $J_{3a,4a} = 11.8$, $J_{3a,4e} = 2.2$, 3-CH акс.); 6.86–6.90 (2H, м, 13,15-CH); 7.28–7.31 (2H, м, 12,16-CH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 158.8 (C-14); 134.4 (C-11); 127.0 (C-12,16); 113.5 (C-13,15); 93.2 (д, $^1J_{CF} = 171.6$, C-5); 75.6 (C-1); 74.1 (C-3); 55.0 (C-19); 48.3 (д, $^2J_{CF} = 20.2$, C-6); 45.6 (д, $^2J_{CF} = 21.4$, C-4); 41.1 (C-10); 34.3 (C-8); 31.0 (C-9); 24.1 (д, $^2J_{CF} = 24.9$, C-17); 22.3 (д, $^3J_{CF} = 2.6$, C-7); 22.0 (C-18). Найдено, m/z : 292.1836 [M]⁺. C₁₈H₂₅OF. Вычислено, m/z : 292.1833.

Соединение (4R)-10b. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 0.91–1.04 (1H, м, 8-CH₂ акс.); 0.97 (3H, д, $J_{18,9a} = 6.6$, 18-CH₃); 1.07–1.22 (2H, м, 7,10-CH₂ акс.); 1.45 (3H, д. д, $J_{17,F} = 23.2$, $J_{17,4a} = 0.6$, 17-CH₃); 1.46–1.60 (1H, м, 9-CH акс.); 1.58–1.65 (1H, м, 6-CH акс.); 1.72–1.78 (1H, м, 8-CH₂ экв.); 1.97 (1H, д. м, $J_{7e,7a} = 13.1$, 7-CH₂ экв.); 1.99–2.08 (3H, м, 4-CH₂, 10-CH₂ экв.); 3.19–3.26 (1H, м, 1-CH акс.); 3.78 (3H, с, 19-OCH₃); 4.34–4.38 (1H, м, 3-CH акс.); 6.86–6.90 (2H, м, 13,15-CH); 7.27–7.31 (2H, м, 12,16-CH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 159.0 (C-14); 133.8 (C-11); 127.1 (C-12,16); 113.6 (C-13,15); 94.8 (д, $^1J_{CF} = 173.1$, C-5); 77.3 (д, $^3J_{CF} = 9.8$, C-1); 76.2 (д, $^3J_{CF} = 11.9$, C-3); 55.0 (C-19); 49.8 (д, $^2J_{CF} = 19.4$, C-6); 47.1 (д, $^2J_{CF} = 19.3$, C-4); 41.2 (C-10); 33.9 (C-8); 31.1 (C-9); 23.1 (C-7); 22.0 (C-18); 19.3 (д, $^2J_{CF} = 26.1$, C-17). Найдено, m/z : 292.1836 [M]⁺. C₁₈H₂₅OF. Вычислено, m/z : 292.1833.

(2R,4S,4aR,7R,8aR)- и (2R,4R,4aR,7R,8aR)-4,7-Диметил-2-((E)-проп-1-ен-1-ил)-4-фтороктагидро-2H-хромен ((4S)- и (4R)-10f). Выход 366 мг (50%), соотношение диастереомеров (4S)-10f/(4R)-10f = 1:1, светложелтое масло.

Соединение (4S)-10f. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 0.81–0.91 (1H, м, 8-CH₂ акс.); 0.90 (3H, д, $J_{15,9a} = 6.6$, 15-CH₃); 0.98–1.15 (2H, м, 6,10-CH₂ акс.); 1.18–1.28 (1H, м, 7-CH₂ акс.); 1.29 (3H, д, $J_{14,F} = 21.4$, 14-CH₃); 1.34–1.50 (1H, м, 9-CH акс.); 1.50 (1H, д. д. д, $^3J_{4a,F} = 39.7$, $J_{4a,4e} = 14.2$, $J_{4a,3a} = 11.6$, 4-CH₂ акс.); 1.65–1.72 (1H, м, 8-CH₂ экв.); 1.67 (3H, д. м, $J_{13,12} = 6.5$, 13-CH₃); 1.79–1.88 (2H, м, 4,7-CH₂ экв.); 1.92–1.99 (1H, м, 10-CH₂ экв.); 3.38–3.45 (1H, м, 1-CH акс.); 4.11–4.17 (1H, м, 3-CH акс.); 5.41–5.47 (1H, м, 11-CH); 5.69 (1H, д. к. д, $J_{12,11} = 15.4$, $J_{12,13} = 6.5$, $J_{12,3a} = 1.0$, 12-CH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 131.4 (C-11); 127.5 (C-12); 93.1 (д, $^1J_{CF} = 171.1$, C-5); 75.0 (C-1); 73.2 (C-3); 48.4 (д, $^2J_{CF} = 20.2$, C-6); 43.7 (д, $^2J_{CF} = 21.7$, C-4); 41.1 (C-10); 34.3 (C-8); 31.1 (C-9); 24.2 (д, $^2J_{CF} = 24.9$, C-14); 22.3 (д, $^3J_{CF} = 2.7$, C-7); 22.1 (C-15); 17.7 (C-13). Найдено, m/z : 226.1726 [M]⁺. C₁₄H₂₃OF. Вычислено, m/z : 226.1727.

Соединение (4R)-10f. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 0.85–0.95 (1H, м, 8-CH₂ акс.); 0.89 (3H, д, $J_{15,9a} = 6.6$, 15-CH₃); 0.95–1.10 (2H, м, 7,10-CH₂ акс.); 1.33 (3H, д. д, $J_{14,F} = 23.2$, $J_{14,4a} = 0.8$, 14-CH₃); 1.34–1.50 (2H, м, 6,9-CH акс.); 1.65–1.72 (1H, м, 8-CH₂ экв.); 1.66

(3H, д. м, $J_{13,12} = 6.5$, 13-CH₃); 1.76 (1H, д. д. к, $J_{4a,4e} = 12.6$, $J_{4a,3a} = 11.8$, $J_{4a,14} = 0.8$, 4-CH₂ акс.); 1.79–1.90 (2H, м, 4,7-CH₂ экв.); 1.92–1.99 (1H, м, 10-CH₂ экв.); 3.03–3.09 (1H, м, 1-CH акс.); 3.76–3.82 (1H, м, 3-CH акс.); 5.44–5.50 (1H, м, 11-CH); 5.69 (1H, д. к. д, $J_{12,11} = 15.4$, $J_{12,13} = 6.5$, $J_{12,3a} = 1.0$, 12-CH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 131.1 (C-11); 127.7 (C-12); 94.8 (д, $^1J_{CF} = 172.6$, C-5); 76.9 (д, $^3J_{CF} = 9.7$, C-1); 75.2 (д, $^3J_{CF} = 12.0$, C-3); 49.8 (д, $^2J_{CF} = 19.4$, C-6); 45.5 (д, $^2J_{CF} = 19.2$, C-4); 41.3 (C-10); 33.9 (C-8); 31.2 (C-9); 23.1 (C-7); 22.0 (C-15); 19.4 (д, $^2J_{CF} = 26.1$, C-14); 17.6 (C-13). Найдено, m/z : 226.1726 [M]⁺. C₁₄H₂₃OF. Вычислено, m/z : 226.1727.

(2R,4S,4aR,7R,8aR)- и (2R,4R,4aR,7R,8aR)-4,7-Диметил-2-(4-метоксифенил)октагидро-2H-хромен-4-ол ((4S)- и (4R)-11b). Выход 130 мг (14%), соотношение диастереомеров (4S)-11b/(4R)-11b = 1:35, белый порошок. Спектральные характеристики соединений (4S)- и (4R)-11b соответствуют опубликованным ранее.²³

(2R,4S,4aR,7R,8aR)- и (2R,4R,4aR,7R,8aR)-4,7-Диметил-2-((E)-проп-1-ен-1-ил)октагидро-2H-хромен-4-ол ((4S)- и (4R)-11f). Выход 290 г (40%), соотношение диастереомеров (4S)-11f/(4R)-11f = 1:1, белый порошок.

Соединение (4S)-11f. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 0.83–0.93 (1H, м, 8-CH₂ акс.); 0.88 (3H, д, $J_{15,9a} = 6.6$, 15-CH₃); 0.94–1.02 (1H, м, 10-CH₂ акс.); 1.01–1.16 (2H, м, 6-CH акс., 7-CH₂ акс.); 1.17 (3H, с, 14-CH₃); 1.37–1.49 (1H, м, 9-CH акс.); 1.48 (1H, д. д, $J_{4a,4e} = 13.7$, $J_{4a,3a} = 11.6$, 4-CH₂ акс.); 1.60 (1H, д. д, $J_{4e,4a} = 13.7$, $J_{4e,3a} = 2.4$, 4-CH₂ экв.); 1.65 (3H, д. д. д, $J_{13,12} = 6.5$, $J_{13,11} = 1.6$, $J_{13,3a} = 0.7$, 13-CH₃); 1.66–1.72 (1H, м, 8-CH₂ экв.); 1.76 (1H, д. м, $J_{7e,7a} = 12.6$, 7-CH₂ экв.); 1.93 (1H, д. м, $J_{10e,10a} = 12.3$, 10-CH₂ экв.); 3.40 (1H, д. д. д, $J_{1a,10a} = 11.2$, $J_{1a,6a} = 9.8$, $J_{1a,10e} = 4.2$, 1-CH акс.); 4.16 (1H, д. д. д. м, $J_{3a,4a} = 11.6$, $J_{3a,11} = 6.8$, $J_{3a,4e} = 2.4$, 3-CH акс.); 5.44 (1H, д. д. к, $J_{11,12} = 15.4$, $J_{11,3a} = 6.8$, $J_{11,13} = 1.6$, 11-CH); 5.67 (1H, д. к. д, $J_{12,11} = 15.4$, $J_{12,13} = 6.5$, $J_{12,3a} = 1.0$, 12-CH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м. д.: 131.9 (C-11); 127.1 (C-12); 74.8 (C-1); 73.1 (C-3); 69.1 (C-5); 49.3 (C-6); 46.1 (C-4); 41.3 (C-10); 34.4 (C-8); 31.2 (C-9); 28.2 (C-14); 22.4 (C-7); 22.1 (C-15); 17.7 (C-13). Найдено, m/z : 224.1767 [M]⁺. C₁₄H₂₄O₂. Вычислено, m/z : 224.1771.

Соединение (4R)-11f. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 0.81–0.91 (1H, м, 8-CH₂ акс.); 0.87 (3H, д, $J_{15,9a} = 6.6$, 15-CH₃); 0.91–1.00 (1H, м, 7-CH₂ акс.); 1.01 (1H, д. д. д, $J_{10a,10e} = J_{10a,9a} = 12.2$, $J_{10a,1a} = 10.8$, 10-CH₂ акс.); 1.15 (3H, д, $J_{14,4a} = 0.8$, 14-CH₃); 1.15 (1H, д. д. д, $J_{6a,7a} = 12.2$, $J_{6a,1a} = 10.2$, $J_{6a,7e} = 3.3$, 6-CH акс.); 1.32–1.45 (1H, м, 9-CH акс.); 1.49 (1H, д. д. к, $J_{4a,4e} = 12.7$, $J_{4a,3a} = 11.6$, $J_{4a,14} = 0.8$, 4-CH₂ акс.); 1.64 (3H, д. д. д, $J_{13,12} = 6.5$, $J_{13,11} = 1.7$, $J_{13,3e} = 0.7$, 13-CH₃); 1.63–1.69 (1H, м, 8-CH₂ экв.); 1.67 (1H, д. д, $J_{4e,4a} = 12.7$, $J_{4e,3a} = 2.2$, 4-CH₂ экв.); 1.86 (1H, д. м, $J_{7e,7a} = 12.9$, 7-CH₂ экв.); 1.92 (1H, д. м, $J_{10e,10a} = 12.2$, 10-CH₂ экв.); 3.08 (1H, д. д. д, $J_{1a,10a} = 10.8$, $J_{1a,6a} = 10.2$, $J_{1a,10e} = 4.3$, 1-CH акс.); 3.78–3.84 (1H, м, 3-CH акс.); 5.43 (1H, д. д. к, $J_{11,12} = 15.4$, $J_{11,3} = 6.6$, $J_{11,13} = 1.7$, 11-CH); 5.64 (1H, д. к. д, $J_{12,11} = 15.4$, $J_{12,13} = 6.5$,

$J_{12,3a} = 1.0$, 12-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 131.6 (C-11); 127.2 (C-12); 76.7 (C-1); 75.1 (C-3); 70.4 (C-5); 48.2 (C-4); 51.8 (C-6); 41.4 (C-10); 34.2 (C-8); 31.3 (C-9); 22.9 (C-7); 22.0 (C-15); 21.1 (C-14); 17.6 (C-13). Найдено, m/z : 224.1774 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 224.1771.

(4S,4aR,7R,8aR)-4,7-Диметил-4-фтороктагидроспиро[хромен-2,1'-циклопентан] ((4S)-14c). Выход 117 мг (15%), светло-желтое масло. $[\alpha]_{\text{D}}^{30} 13^\circ$ (c 0.2, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.82–0.92 (1H, м, 8-CH₂ акс.); 0.90 (3H, д, $J_{16,9a} = 6.6$, 16-CH₃); 0.92–1.01 (1H, м, 10-CH₂ акс.); 0.98–1.10 (1H, м, 6-CH акс.); 1.17–1.26 (1H, м, 7-CH₂ акс.); 1.27 (3H, д, $J_{15,F} = 21.1$, 15-CH₃); 1.41–1.60 (6H, м, 9-CH акс., 11-CH₂, 12,13-CH₂); 1.64–1.86 (7H, м, 4-CH₂, 7,8,10-CH₂ экв., 11,14-CH₂); 2.00–2.09 (1H, м, 14-CH₂); 3.41–3.48 (1H, м, 1-CH акс.). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 93.8 (д, $^1J_{\text{CF}} = 171.2$, C-5); 82.1 (д, $^3J_{\text{CF}} = 1.7$, C-3); 69.3 (C-1); 48.4 (д, $^2J_{\text{CF}} = 20.5$, C-6); 46.1 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.3$, C-4); 41.7 (C-11); 41.6 (C-10); 34.4 (C-8); 34.3 (д, $^3J_{\text{CF}} = 4.2$, C-14); 31.2 (C-9); 24.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 25.5$, C-15); 22.6 (C-13(12)); 22.4 (д, $^3J_{\text{CF}} = 3.0$, C-7); 22.4 (C-12(13)); 22.1 (C-16). Найдено, m/z : 240.1882 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{OF}$. Вычислено, m/z : 240.1884.

(4S,4aR,7R,8aR)-4,7-Диметил-4-фтороктагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан] ((4S)-14d). Выход 63 мг (8%), бесцветное масло. $[\alpha]_{\text{D}}^{30} 15^\circ$ (c 0.3, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.83–0.93 (1H, м, 8-CH₂ акс.); 0.91 (3H, д, $J_{17,9a} = 6.6$, 17-CH₃); 0.94–1.08 (2H, м, 6-CH акс., 10-CH₂ акс.); 1.17–1.26 (1H, м, 7-CH₂ акс.); 1.26 (3H, д, $J_{16,F} = 21.1$, 16-CH₃); 1.63–1.73 (2H, м, 8-CH₂ экв., 14-CH₂); 1.81 (1H, д, м, $J_{7e,7a} = 13.4$, 7-CH₂ экв.); 1.85–1.92 (2H, м, 4-CH₂ экв., 10-CH₂ экв.); 2.07–2.18 (1H, м, 15-CH₂); 3.46–3.52 (1H, м, 1-CH акс.); 1.28–1.52 (10H, м, 4-CH₂ акс., 9-CH акс., 11–15-CH₂). ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 94.1 (д, $^1J_{\text{CF}} = 171.7$, C-5); 71.8 (д, $^3J_{\text{CF}} = 1.7$, C-3); 67.5 (C-1); 48.5 (д, $^2J_{\text{CF}} = 20.7$, C-6); 46.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 19.7$, C-4); 41.6 (C-10); 40.6 (C-11); 34.5 (C-8); 32.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 5.7$, C-15); 31.2 (C-9); 25.9 (C-13); 25.2 (д, $^2J_{\text{CF}} = 25.7$, C-16); 22.3 (д, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$, C-7); 22.1 (C-17); 21.7 (C-12,14). Найдено, m/z : 254.2041 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{OF}$. Вычислено, m/z : 254.2040.

(4R,4aR,7R,8aR)-2,2,4,7-Тетраметилоктагидро-2H-хромен-4-ол ((4R)-15a). Выход 247 мг (36%), белый порошок. Спектральные характеристики соединения (4R)-15a соответствуют описанным ранее.^{2d}

(4R,4aR,7R,8aR)-4,7-Тетраметил-2,2-диэтилоктагидро-2H-хромен-4-ол ((4R)-15b). Выход 240 мг (31%), белый порошок. Спектральные характеристики соединения (4R)-15b соответствуют описанным ранее.^{2d}

(4R,4aR,7R,8aR)-4,7-Диметилоктагидроспиро[хромен-2,1'-циклопентан]-4-ол ((4R)-15c). Выход 471 мг (61%), светло-желтое масло. Спектральные характеристики соединения (4R)-15c соответствуют описанным ранее.^{2d}

(4R,4aR,7R,8aR)-4,7-Диметилоктагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан]-4-ол ((4R)-15d). Выход 453 мг (56%), белый порошок. Спектральные характеристики соединения (4R)-15d соответствуют описанным ранее.^{2d}

(4R,4aR,7R,8aR)-4,7-Диметил-4-[[[(1R,2S,5R)-5-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)циклогексил]окси]октагидроспиро[хромен-2,1'-циклопентан] (16). Выход 35 мг (3%), белый порошок. $[\alpha]_{\text{D}}^{30} -10^\circ$ (c 0.3, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.81–0.90 (3H, м, 7,8,20-CH₂ акс.); 0.87 (3H, д, $J_{26,9a} = 6.6$, 26-CH₃); 0.88 (3H, д, $J_{16,9a} = 6.6$, 16-CH₃); 0.90–0.97 (1H, м, 22-CH₂ акс.); 0.94–1.02 (1H, м, 10-CH₂ акс.); 1.09–1.16 (1H, м, 6-CH акс.); 1.14 (3H, с, 15-CH₃); 1.20–1.27 (1H, м, 14-CH₂); 1.28–1.37 (1H, м, 19-CH₂ акс.); 1.33–1.43 (2H, м, 9,21-CH акс.); 1.42–1.50 (2H, м, 11,12(13)-CH₂); 1.54–1.65 (4H, м, 8,19,20-CH₂ экв., 12(13)-CH₂); 1.56 (1H, д, $J_{4e,4a} = 12.9$, 4-CH₂ экв.); 1.64–1.72 (3H, м, 11,13(12)-CH₂); 1.70 (3H, уш. с, 24-CH₃); 1.77–1.86 (2H, м, 10-CH₂ экв., 18-CH акс.); 1.86 (1H, д, $J_{4a,4e} = 12.9$, 4-CH₂ акс.); 1.85–1.91 (3H, м, 7,22-CH₂ экв., 14-CH₂); 3.08 (1H, д. д. д, $J_{1a,10a} = 10.8$, $J_{1a,6a} = 10.4$, $J_{1a,10e} = 4.2$, 1-CH акс.); 3.35 (1H, д. д. д, $J_{17a,22a} = 10.4$, $J_{17a,18a} = 10.1$, $J_{17a,22e} = 4.2$, 17-CH акс.); 4.71–4.73 (1H, м, 25-CH₂); 4.73–4.75 (1H, м, 25-CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 148.6 (C-23); 111.1 (C-25); 82.9 (C-3); 74.4 (C-5); 72.0 (C-17); 71.1 (C-1); 52.0 (C-18); 50.2 (C-6); 47.5 (C-4); 45.5 (C-22); 43.4 (C-11); 42.1 (C-10); 34.5 (C-20(8)); 34.3 (C-8(20)); 34.1 (C-14); 31.7 (C-21(9)); 31.6 (C-9(21)); 21.6 (C-15); 30.9 (C-19); 25.1 (C-13(12)); 23.4 (C-7); 22.6 (C-12(13)); 22.4 (C-26); 22.2 (C-16,24). Найдено, m/z : 374.3183 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 374.3179.

Список литературы

- (a) Harvey, A. L.; Edrada-Ebel, R. A.; Quinn, R. J. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2015**, *14*, 111. (b) Newman, D. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589. (c) Salakhutdinov, N.; Volcho, K.; Yarovaya, O. *Pure Appl. Chem.* **2017**, *89*, 1105. (d) Patrusheva, O. S.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 771. [Успехи химии **2018**, *87*, 771.]
- (a) Pavlova, A. V.; Il'ina, I. V.; Morozova, E. A.; Korchagina, D. V.; Kurbakova, S. Yu.; Sorokina, I. V.; Tolstikova, T. G.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Lett. Drug Des. Discovery* **2014**, *11*, 611. (b) Il'ina, I.; Mikhailchenko, O.; Pavlova, A.; Korchagina, D.; Tolstikova, T.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N.; Pokushalov, E. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 5063. (c) Patrusheva, O. S.; Zarubaeva, V. V.; Shtro, A. A.; Orshanskaya, Y. R.; Boldyrev, S. A.; Ilyina, I. V.; Kurbakova, S. Yu.; Korchagina, D. V.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5158. (d) Ilyina, I. V.; Zarubaeva, V. V.; Lavrentieva, I. N.; Shtro, A. A.; Esaulkova, I. L.; Korchagina, D. V.; Borisevich, S. S.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2061. (e) Patrusheva, O. S.; Pavlova, A. V.; Korchagina, D. V.; Tolstikova, T. G.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Chem. Nat. Compd.* **2017**, *53*, 1066. (f) Nazimova, E.; Pavlova, A.; Mikhailchenko, O.; Il'ina, I.; Korchagina, D.; Tolstikova, T.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 1369. (g) Il'ina, I.; Pavlova, A.; Korchagina, D.; Ardashov, O.; Tolstikova, T.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 1415. (h) Il'ina, I. V.; Korchagina, D.; Morozova, E. A.; Tolstikova, T. G.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, *68*, 1061. [Изв. АН, Сер. хим. **2019**, 1061.]
- (a) Mikhailchenko, O.; Il'ina, I.; Pavlova, A.; Morozova, E.; Korchagina, D.; Tolstikova, T.; Pokushalov, E.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 3026.

- (b) Pavlova, A.; Mikhalechenko, O.; Rogachev, A.; Il'ina, I.; Korchagina, D.; Gatilov, Yu.; Tolstikova, T.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N. F. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 3821.
4. Il'ina, I. V.; Morozova, E. A.; Korchagina, D. V.; Volcho, K. P.; Tolstikova, T. G.; Salakhutdinov, N. F. *Lett. Drug Des. Discovery* **2020**, 17, 68.
 5. (a) Pavlova, A. V.; Nazimova, E. V.; Mikhalechenko, O. S.; Il'ina, I. V.; Korchagina, D. V.; Ardashov, O. V.; Morozova, E. A.; Tolstikova, T. G.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Chem. Nat. Compd.* **2016**, 52, 813. (b) Sidorenko, A. Yu.; Kravtsova, A. V.; Wärnå, J.; Aho, A.; Heinmaa, I.; Il'ina, I. V.; Ardashov, O. V.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F.; Murzin, D. Yu.; Agabekov, V. E. *Mol. Catal.* **2018**, 453, 139.
 6. Il'ina, I.; Morozova, E.; Pavlova, A.; Korchagina, D.; Tolstikova, T.; Volcho, K.; Salakhutdinov, N. F. *Med. Chem. Res.* **2020**, 29, 738.
 7. Sidorenko, A. Yu.; Kravtsova, A. V.; Il'ina, I. V.; Wärnå, J.; Korchagina, D. V.; Gatilov, Yu. V.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F.; Murzin, D. Yu.; Agabekov, V. E. *J. Catal.* **2019**, 380, 145.
 8. (a) Baishya, G.; Sarmah, B.; Hazarika, N. *Synlett* **2013**, 1137. (b) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Ganesh, A. V.; Narayana Kumar, G. G. K. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2963. (c) Timofeeva, M. N.; Volcho, K. P.; Mikhalechenko, O. S.; Panchenko, V. N.; Krupskaya, V. V.; Tsybulya, S. V.; Gil, A.; Vicente, M. A.; Salakhutdinov, N. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, 398, 26. (d) Timofeeva, M. N.; Panchenko, V. N.; Gil, A.; Zakusin, S. V.; Krupskaya, V. V.; Volcho, K. P.; Vicente, M. A. *Catal. Commun.* **2015**, 69, 234.
 9. (a) Stekrova, M.; Mäki-Arvela, P.; Leino, E.; Valkaj, K. M.; Eränen, K.; Aho, A.; Smeds, Kumar, A. N.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F.; Murzin, D. Yu. *Catal. Today* **2017**, 279, 56. (b) Stekrova, M.; Mäki-Arvela, P.; Kumar, N.; Behraves, E.; Aho, A.; Balme, Q.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F.; Murzin, D. Yu. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, 410, 260.
 10. Kishore, K. R.; Reddy, K.; Silva, L. F., Jr. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, 24, 1414.
 11. Mikhalechenko, O. S.; Korchagina, D. V.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 648.
 12. (a) Sarmah, B.; Baishya, G.; Baruah, R. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7561. (b) Sarmah, B.; Baishya, G.; Baruah, R. K. *RSC Adv.* **2014**, 4, 22387.
 13. O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.
 14. (a) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432. (b) Shibata, N.; Ishimaru, T.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 469. (c) Wender, P. A.; Billingsley, K. L. *Synthesis* **2013**, 1815.
 15. (a) Kataoka, K.; Ode, Y.; Matsumoto, M.; Nokami, J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2471. (b) Cresswell, A. J.; Davies, S. G.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 566. (c) Al-Mutairi, E. H.; Crosby, S. R.; Darzi, J.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; King, C. D.; Simpson, T. J.; Smith, R. W.; Willis, C. L. *Chem. Commun.* **2001**, 835.
 16. Bondalapati, S.; Reddy, U. C.; Kundu, D. S.; Saikia, A. K. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 320.
 17. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Anusha, B.; Subba Reddy, U. V.; Bhadra Reddy, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2872.
 18. Kishi, Yu.; Nagura, H.; Inagi, Sh.; Fuchigami, T. *Chem. Commun.* **2008**, 3876.
 19. Okoromoba, O. E.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3975.
 20. (a) Bondalapati, B.; Reddy, U. C.; Saha, P.; Saikia, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3428. (b) Saha, P.; Gogoi, P.; Saikia, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4626.
 21. Топчиев, А. В.; Завгородний, С. В.; Паушкин, Я. М. *Фтористый бор и его соединения как катализаторы в органической химии*; Изд.-во АН СССР: Москва, 1956, с. 50.
 22. Li-Zhulanov, N. S.; Il'ina, I. V.; Chicca, A.; Schenker, P.; Patrusheva, O. S.; Nazimova, E. V.; Korchagina, D. V.; Krasavin, M.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Med. Chem. Res.* **2019**, 28, 450.
 23. Silva, L. F., Jr.; Quintiliano, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2256.