Министерство науки и высшего образования Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УфИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи

КРАВЧЕНКО АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

продукты окислительных превращений природных ТЕРПЕНОИДОВ: ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В НАПРАВЛЕННОМ СИНТЕЗЕ

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

> Научный руководитель: кандидат химических наук Выдрина В.А.

оглавление

BBE,	ДЕНИЕ						5
ГЛА	ВА 1. ЛИ	TEPA	АТУРНЫЙ ОБЗО	ЭР «Гидробо	рирова	ние-окисление	
терп	еноидов	В	направленном	синтезе	низко	иолекулярных	
биор	егулятор	0 B »			•••••		12
1.1. [идробори	рован	ие-окисление мо	нотерпеноидо)в		13
1	.1.1. Аци	кличе	ские монотерпено	ОИДЫ			13
1	l .1.2. Мон	оцикл	ические монотер	пеноиды			18
1	l .1.3. Бици	іклич	еские монотерпен	юиды			30
1.2. [идробори	рован	ие-окисление сес	квитерпенои	дов		42
1	l .2.1. Аци	кличе	ские сесквитерпе	ноиды			42
1	l .2.2. Бици	іклич	еские сесквитерпо	еноиды	•••••		44
1	1 .2.3. Триг	цикли	ческие сесквитер	пеноиды			50
1	1 .2.4. Тетр	ацикл	ический сесквите	ерпеноид			56
1.3. [идробори	рован	ие-окисление дит	герпеноидов.			56
1	l .3.1. Триг	цикли	ческие дитерпено	иды			56
1.4. [идробори	рован	ие-окисление три	птерпеноидов			64
ГЛА	ВА 2. ОБ	СУЖ	дение резулн	ТАТОВ			67
2.1. Г	Іревращен	ния пр	ооизводных глици	рретовой кис	лоты		67
2	2.1.1. Син [*]	тез 3,	4-лактона 4-гидро	окси-3,4- <i>секо</i> -	-11-оксо	о-18β-олеан-12-	
e	ен-30-карб	бомето	окси-3-овой ки	слоты и изу	чение	его поведения	
	в условия	х нов	ой реакции в хим	ии АОС			67
2	2.1.2. Эфф	ектив	вный синтез 3β	-гидрокси-18	βН-олеа	ан-9(11),12(13)-	
Į	циен-30-он	зой кі	ислоты и 36,30-д	игидрокси-18	βН-олеа	ан-9(11),12(13)-	
Į	циена						71
2	2.1.3. Гидр	обор	ирование-окислен	ие произво	дных	глицирретовой	
ŀ	сислоты						72
2.2. (Экислител	ьные	превращения аби	етиновой ки	слоты и	её метилового	
	эфира						74

2.2.1. Гидроборирование-окисление метилового эфира абиетиновой	
кислоты	

кислоты	75
2.2.2. Озонолитические трансформации абиетиновой кислоты и её	
метилового эфира в присутствии пиридина	77
2.3. Синтез оптически активных макрогетероциклов, содержащих	
фрагмент гидразида (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-	
дикарбоновой кислоты, из Δ^3 -карена, (+)- α -пинена и <i>l</i> -ментола	79
2.4. Макролактонизация 3 <i>R</i> ,7-диметил-6 <i>S</i> -гидроксиоктановой и 12 <i>R</i> -	
гидроксиоктадец-9Е-еновой (рицинолевой) кислот	84
2.5. Стереоселективный синтез антилейкемического сесквитерпена (+)-	
капарратриена из <i>l</i> -ментола и тиглинового альдегида	92
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	95
3.1. Превращения производных глицирретовой кислоты	96
3.1.1. Синтез 3,4-лактона 4-гидрокси-3,4- <i>секо</i> -11-оксо-18β-олеан-12-ен-	
30-карбометокси-3-овой кислоты и изучение его поведения в условиях	
новой реакции в химии АОС	96
3.1.2. Эффективный синтез 3β-гидрокси-18βН-олеан-9(11),12(13)-диен-	
30-овой кислоты (8) и 36,30-дигидрокси-186H-олеан-9(11),12(13)-	
диена(11)	99
3.1.3. Гидроборирование-окисление производных глицирретовой	
кислоты	101
3.2. Окислительные превращения абиетиновой кислоты и её метилового	
эфира	103
3.2.1. Гидроборирование-окисление метилового эфира абиетиновой	
кислоты	104
3.2.2. Озонолитические трансформации абиетиновой кислоты и её	
метилового эфира в присутствии пиридина	107

3.3.	Синтез	оптически	активных	макрогетероциклов,	содержащих	
фраг	мент	гидразида	(1R, 4S)	-7-оксабицикло[2.2.1]	гепт-5-ен-2,3-	
дика	дикарбоновой кислоты, из Δ^3 -карена, (+)- α -пинена и <i>l</i> -ментола					
3.4. Макролактонизация 3 <i>R</i> ,7-диметил-6 <i>S</i> -гидроксиоктановой и 12 <i>R</i> -						
гидроксиоктадец-9Е-еновой (рицинолевой) кислот						112
3.5. Стереоселективный синтез антилейкемического сесквитерпена (+)-						
капарратриена из <i>l</i> -ментола и тиглинового альдегида						
ЗАКЛЮЧЕНИЕ						
выводы						
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ						126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ						

введение

Актуальность темы. Природные терпеноиды – продукты вторичного метаболизма, широко распространены в природе, разнообразны по химическому строению, с широким спектром биологической активности. Химия терпеноидов берёт своё начало от истоков органической химии и внесла существенный вклад в её развитие. В последние 3-4 десятилетия химиками-органиками большое внимание уделяется синтезу природных соединений вообще и терпеноидов в частности. Всё сказанное о целенаправленном синтезе терпеноидов может быть с успехом отнесено к исследованиям, связанным с химическими возможностями этого класса метаболитов. Как правило, эти работы направлены на химическую модификацию тех природных метаболитов, которые уже проявили ту или иную биологическую активность, с целью снятия нежелательных побочных эффектов, улучшения их в сторону селективности, а возможно, и изменения её. Это плодотворное и мощное направление в химии природных соединений, в том терпеноидов, приобрело самостоятельный характер, числе и как химия полусинтетических биологически активных веществ. Поэтому, несомненно, актуальным и востребованным является исследование новых превращений природных терпеноидов И их производных процессах озонолиза-В восстановления, восстановления-дегидратации, гидроборирования -окисления, макроциклизации, окисления по Байеру-Виллигеру, олефинирования по Виттигу и других. в направлении к известным и потенциально биологически, в том числе фармакологически активным низкомолекулярным биорегуляторам.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научноисследовательских работ УфИХ УФИЦ РАН по темам «Направленный синтез полных синтетических аналогов эндо-И экзо-гормонов насекомых» (регистрационный № 0120.0500678) и «Дизайн И направленный синтез органических свойствами» заданными (регистрационный № молекул С 0120.0801447) [проект «Хемо-, регио- и стереоселективные трансформации производных монотерпенов, моносахаридов и липидов в направленном синтезе»].

Физико-химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» УфИХ УФИЦ РАН.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 02.00.03 – «Органическая химия» ВАК РФ: п.1 (выделение и очистка новых соединений), п.3 (развитие рациональных путей синтеза сложных молекул), п.7 (выявление закономерностей типа «структура-свойство»).

Степень разработанности темы. Окислительные превращения в химии терпеноидов являются широко используемой и хорошо изученной областью. Большинство примеров реакции гидроборирования-окисления представлено для монотерпенов, гораздо меньшее – для сескви- и дитерпенов, для тритерпенов ограничены серратеном и производными бетулина. Причем большинство реакций выполнено для соединений с локализованными двойными связями, примеры для сопряженных двойных связей ограничены 1,3-диеновой системой *цис*-эудесма-6,11-диена и абиетиновой кислоты. Метиловый эфир абиетиновой кислоты и диеновые производные глицирретовой кислоты (3β-гидрокси-18βH-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овая кислота и 3β,30-дигидрокси-18βH-олеан-9(11),12(13)-диен) в реакцию гидроборирования комплексом ВН₃. ТГФ не вовлекались.

Озонолиз терпенов и окисление по Байеру-Виллигеру терпеновых циклогексанонов хорошо изучены и широко применяются в органическом синтезе. Однако синтетический потенциал продуктов этих реакций в химии низкомолекулярных биорегуляторов далеко не исчерпан.

Цель работы: получение продуктов окислительных превращений терпеноидов (Δ^3 -карена, (+)- α -пинена, *l*-ментола, абиетиновой и глицирретовой кислот) и применение их в направленном органическом синтезе.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

• синтез 2-оксепанона глицирретовой кислоты и исследование его поведения в условиях новой реакции в химии АОС;

• выявление закономерностей процесса гидроборирования-окисления 1,3диеновых фрагментов производных терпеновых (абиетиновой и глицирретовой) кислот комплексом BH₃ •TГФ;

• исследование процесса озонолиза-восстановления абиетиновой кислоты и её метилового эфира;

 синтез макрогетероциклов, содержащих фрагмент гидразида (1*R*,4*S*)-7оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты на основе продуктов озонолиза-восстановления из Δ³-карена, (+)-α-пинена и 3*p*-ментена;

• изучение взаимодействия 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой и рицинолевой кислот с дихлорангидридами ряда дикарбоновых кислот в присутствии пиридина;

• разработка синтеза из *l*-ментола (через стадию (-)-ментолактона) природного противоракового сесквитерпена (+)-капарратриена.

Научная новизна. Разработан эффективный однореакторный синтез 3βгидрокси-186Н-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты и соответствующего основанный на последовательной обработке избытком диенового диола, диизобутилалюминийгидрида (CH₂Cl₂, -70° C) и водой ГЛК и её метилового эфир, соответственно. Показано, что формирование сопряженной диеновой системы наблюдается также при обработке 2-оксепанонового производного по кольцу А метилового эфира ГЛК, однако оно в данном случае сопровождается образованием изобутилового ацеталя 2-оксепанола. Впервые установлено, что процесс гидроборирования-окисления вышеназванных 1,3-циклодиеновых ГЛК $BH_3 \bullet T\Gamma \Phi$ кислоты диола комплексом протекает И ИЗ как моногидроборирование предпочтительно по 9(11) двойной связи. Впервые изучен процесс гидроборирования-окисления комплексом ВН₃•ТГФ метилового эфира абиетиновой кислоты и показано, что реакция гидроборирования протекает преимущественно со стерически незагруженной β-стороны, впервые выделены и идентифицированы ранее неизвестные аллильный, гомоаллильный спирты и диол – продукты моногидроборирования по 7(8) и 13(14)-связям без их смещения и дигидроборирования, соответственно. Впервые показано, что 030Н0ЛИЗ

метилового эфира абиетиновой кислоты в метаноле в присутствии пиридина соответствующему 13(14)-связи, происходит с разрывом приводя К (метил (1aR,3R,6aS,7aS)-7а-формил-3,6а-диметил-7-(4эпоксикетоальдегиду метил-3-оксопентил)-декагидронафто[2,3-b]оксиран-3-карбоксилат). Впервые получены 3 оптически активных макрогетероцикла, содержащих по два сложноэфирных фрагмента адипиновой кислоты и дигидразидный остаток фармакофорной (1R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты с использованием гидроксикетонов – продуктов озонолитического расщепления природных монотерпенов (Δ^3 -карен, (+)- α -пинен и 3-*p*-ментен) и последующего хемоселективного восстановления триацетоксиборгидридом натрия. Найдены условия селективного образования оптически чистых моно- ди-, три-, тетра- и 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой пенталактонов кислоты продукта последовательного окисления *l*-ментола. Исходя из *l*-ментола (через стадию (-)ментолактона) осуществлен новый эффективный стереоселективный синтез оптически активного (+)-капарратриена с известной противораковой активностью с использованием на ключевой стадии олефинирования по Виттигу тиглинового альдегида с цитронеллилфосфораном.

Теоретическая значимость. Используя синтетический потенциал доступных природных метаболитов класса терпеноидов (*l*-ментола, Δ^3 -карена, (+)абиетиновой и глицирретовой кислот) в процессах озонолизаα-пинена. восстановления, гидридного восстановления сопряженных енонов и последующей дегидратации, гидроборирования-окисления 1,3-диенов, [1+1]-конденсации α,ωдикетонов с дигидразидами дикарбоновых кислот и внутри- и межмолекулярной 3R,7-диметил-6S-гидроксиоктановой лактонизации рицинолевой кислоты И кислоты, реакциях Байера-Виллигера и олефинирования по Виттигу разработан целый ряд синтезов соединения с известной фармакологической активностью ((+)-капарратриен) И потенциально полезных веществ, В том числе макрогетероциклов.

Практическая значимость. Исходя из природного *l*-ментола выполнен новый эффективный синтез оптически чистого аналога природного (+)-

капарратриена с известной противораковой активностью в виде смеси (4:1) 2E,4Eи 2E,4Z-стереоизомеров.

Методология и методы исследования. Научную основу методологии составляет системный подход, основанный на модификации природных терпеноидов и их производных в известные и потенциально полезные биорегуляторы с использованием реакций низкомолекулярные озонолизавосстановления алкенов, гидроборирования-окисления сопряженных диенов, окисления циклических кетонов по Байеру-Виллигеру, низкотемпературного 2-оксепанонов ДИБАГ, восстановления макроциклизации И других С привлечением современного исследовательского и аналитического оборудования: ИК-спектроскопии, спектрометрии ЯМР ¹Н и ¹³С, хроматомасс-спектрометрии, ГЖХ, ВЭЖХ, тонкослойной хроматографии и других.

Положения, выносимые на защиту.

Новые превращения природных терпенов и их производных в реакциях низкотемпературного (-70° C, CH₂Cl₂) восстановления 2-оксепанонов ДИБАГ, гидроборирования (комплексом ВH₃•ТГФ)-окисления 1,3-диеновых фрагментов терпеноидов, озонолиза-восстановления абиетиновой кислоты и её метилового эфира в присутствии пиридина, макроциклизации терпеновых гидроксикетонов и гидроксикислот с дигидразидом и дихлорангидридами ряда дикарбоновых кислот. Препаративный синтез оптически чистого сесквитерпена (+)-капарратриена, проявляющего противораковую активность, из природного *l*-ментола.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении синтетических экспериментов, разработке методик синтеза новых соединений, подготовке полученных соединений к физико-химическим методам анализа и интерпретации полученных результатов; формулировке основных научных выводов; представлении результатов работы на конференциях; подготовке материалов к публикации в научных журналах. Все данные и результаты, представленные в диссертации, принадлежат автору и получены им лично.

Степень достоверности. Достоверность представленных результатов обеспечена высоким методическим уровнем проведения работы и основана на значительном объёме экспериментальных данных, полученных с применением современного испытательного и аналитического оборудования, и статистической обработке полученных результатов.

Апробация работы. Материалы работы представлены на IX Всероссийской Интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области биои органической химии и биотехнологии» — Уфа (2015), на Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» с научной школой – Уфа (2015), на Научно-практической Молодежной конференции «Достижения и перспективы развития фитохимии» – Караганда (2015),Ш Всероссийской научно-практической на конференции международным участием – Уфа (2015), на III Всероссийской научнопрактической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья – Уфа (2015), на VIII Международной школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и её приложения в естествознании» – Уфа (2015), Всероссийской конференции молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений», 100-летия посвященной празднованию образования Республики Башкортостан. - Уфа (2017), на XIII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии», Уфа (2019).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 7 – из списков международного цитирования Web of Science и Scopus, тезисы 7 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы на тему «Гидроборирование-окисление терпеноидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов», обсуждения

результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (188 наименований). Объем работы составляет 148 страниц машинописного текста. Работа содержит 5 рисунков, 117 схем и 3 таблицы.

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность д.х.н., проф. Ишмуратову Г.Ю. и д.х.н. Яковлевой М.П. за формирование исследовательского взгляда на мир и неоценимые консультации, оказанные при выполнении работы.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР ГИДРОБОРИРОВАНИЕ-ОКИСЛЕНИЕ ТЕРПЕНОИДОВ В НАПРАВЛЕННОМ СИНТЕЗЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ

Гидроборирование алкенов, открытое Г. Брауном в 1959 г., в настоящее время приобрело важное значение в органической химии, особенно в многостадийных синтезах биологически активных природных соединений. Последовательность двух реакций – гидроборирования, представляющего собой гидридов бора двойной олефина присоединение ПО СВЯЗИ 1 через четырехцентровое промежуточное переходное состояние 2, и окисления полученного борорганического интермедиата 3 до спирта 4 – представляет собой метод гидратации алкенов 1, формально протекающий против правила Марковникова.



Наиболее часто в качестве гидроборирующих агентов используются получаемый *in situ* диборан, комплекс диборана с ТГФ, а также *бис*(1,2диметилпропил)боран (дисиамилборан) – (Sia)₂BH, 1,1,2-триметилпропилборан (тексилборан) – ТехBH₂ и 9-борабицикло[3,3,1]нонан (9-ББН).

Методы получения гидроборирующих агентов и основные закономерности процесса гидроборирования-окисления подробно описаны в монографии [1] и обзорных статьях [2, 3].

В данном обзоре рассмотрены примеры реакций гидроборированияокисления ряда терпеноидов, нашедших применение в целенаправленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов.

1.1. Гидроборирование-окисление монотерпеноидов 1.1.1. Ациклические монотерпеноиды

Мирцен 5, находящийся в эфирных маслах укропа, кориандра, багульника, лавра, вербены, хмеля (до 50%) и в скипидаре [4], содержит 3 двойные связи Гидроборирование 5 различной степени замещенности. триена 1 ЭКВ. дисиамилборана протекает региоселективно по наименее замещенной кратной связи, приводя после окисления борорганического интермедиата 6 щелочной перекисью водорода к мирценолу 7 с выходом 53%. Невысокий выход может быть объяснен, очевидно, сопряжением наиболее реакционноспособных двойных связей. Присоединение второго эквивалента дисиамилборана к соединению 6 проходит по С=СН₂ связи и приводит, после окисления промежуточного борорганического соединения 8, к образованию мирцендиола 9 с выходом 77% (схема 1.1) [5].



Схема 1.1

Гидроборирование комплексом BH₃•THF цитронеллола **10**, содержащегося в цитронелловом, гераниевом (до 40%), розовом (до 50%) и некоторых других эфирных маслах [6], и последующее окисление приводили к ожидаемому диолу **11** (схема 1.2) [7].



Гераниол 12 содержится гераниевом, В цитронелловом, розовом, лемонграссовом и некоторых других эфирных маслах [4]. Гидроборирование его дибораном в ТГФ протекает через образование промежуточных борорганических соединений 13-15 и даёт (после окисления) с выходом 63% смесь (7:3) 3,7диметил-1,2,6- 16 и 3,7-диметил-1,3,6- 17 -октантриолов [8]. Из образующейся смеси органоборанов перегонкой (при нагревании до 185°C) удалось выделить с 22% 8-изопропил-5-метил-1-бора-2-оксабицикло[3.3.0]октан выходом 15. окисление которого привело к 3,7-диметил-1,3,6-октантриолу 17. Окисление нелетучего остатка дало (после дистилляции) смесь 3,7-диметил-1-октен-6-ола 18 3,7-диметил-1,6-октандиола 19 (13%). Образование этих продуктов (46%) и может быть объяснено реакцией термического элиминирования частицы H₂B-O- BH_2 из интермедиата 14 с получением непредельного органоборана 20, окисление которого даёт спирт 18, а повторное гидроборирование дибораном кратной связи интермедиата 20 и окисление – диол 19 (схема 1.3).



Схема 1.3

Стереоселективное гидроборирование гераниола **12** проведено органобораном **21**, полученным *in situ* гидроборированием (+)-лимонена комплексом BH₂Cl•Et₂O с последующим восстановлением LiAlH₄ [9]. После окисления был выделен с конверсией 59% диол **22**, то есть реакция протекает только по $\Delta^{6,7}$ -двойной связи. Подобная реакция бутилового эфира гераниола **23** после окисления даёт смесь продуктов моно- и дигидроборирования – спиртов **24** (31%) и **25** (47%), разделенных хроматографически, энантиомерная чистота которых составляла 52% и 50%, соответственно [7] (схема 1.4).



Схема 1.4

Линалоол 26 является компонентом ароматических масел из базилика и лаванды, встречается в таких растениях, как чай, апельсин, виноград, манго, лимон, томат, имбирь, чеснок, клубника [10]. Продукты гидроборированияокисления его сильно зависят от соотношения реагентов. Так, реакция линалоола 26 с 1.4 мольным количеством борана в тетрагидрофуране даёт после окисления смесь 3,7-диметил-1,3,6-октантриола 27 (31%), 3,7-диметил-2,6-октандиола 28 (16%) и 3,7-диметил-3,6-октандиола 29 (1%), в то время как обработка 0.67 экв. борана приводит к смеси 3,7-диметил-1,3,6-октантриола (**27**) (9%) и 3,7-диметил-1-октен-3,6-диола **30** (34%) [8] (схема 1.5).



Схема 1.5

Образование диолов 28 и 29 можно объяснить, рассматривая схему превращений. Первоначально боран реагирует с гидроксильной группой линалоола 26 с получением алкоксиборана, который далее внутримолекулярно реагирует с тризамещенной двойной связью с образованием оксаборинана 31, который при окислении превращается в диол 30. В присутствии избытка борана промежуточное соединение 31 атакуется по С-2 и С-1 положениям с получением 32 и 33. Боран 33 является стабильным и после окисления превращается в триол 27. В β-замещенном органоборане 32 проходит легкая перегруппировка до 34. Реакция последнего с избытком борана с атакой атома бора по вторичному атому внутримолекулярным присоединением фрагмента углерода или B-H ПО третичному атому углерода после окисления приводит к 28 и 29, соответственно (схема 1.6).



Схема 1.6

В противоположность этому, реакция линалоола **26** с более стерически затрудненным дисиамилбораном протекает исключительно по C-1 центру, приводя с 66% выходом к 3,7-диметил-6-октен-1,3-диолу **35** (схема 1.7) [8].



1.1.2. Моноциклические монотерпеноиды (ряд ментана)

Монотерпен 2-(4-метилфенил)пропен (*пара*-цименен) **36** найден в эфирном масле ягод можжевельника рода *Juniperus*. Гидроборирование его дибораном в диоксане привело (после окисления) к образованию с выходом 90% смеси (9:1) первичного и третичных спиртов **37** и **38**, являющихся, соответственно, компонентами эфирных масел из листьев петрушки рода *Petroselinum* и череды рода *Bidens* L. (Asteraceae) (схема 1.8) [11].



19

Схема 1.8

Диеновый монотерпен у-терпинен 39 находится во многих маслах (укропном, кардамоновом, майорановом, кориандровом, тминном, померанцевом из Citrus aurantium) и скипидарах [10]. Гидроборирование его комплексом $BH_3 \bullet T\Gamma \Phi$ В ΤΓΦ не было региоселективным: хотя конверсия была удовлетворительной (76%) получены многочисленные продукты с выходами не выше 10%. Из реакционной смеси были выделены и идентифицированы: терпинен-4-ол 40 как продукт *цис*-присоединения к тетразамещенной двойной связи, пара-мент-4(8)-ен-2-ол 41 (8%), полученный конкурирующей реакцией по тризамещенной двойной связи, и пара-цимен-8-ол 42 (6%) как результат дегидрирования терпинен-4-ола 40 [12, 13]. Полученные монотерпеновые спирты могут быть использованы как новые ароматы в парфюмерии (схема 1.9).



Схема 1.9

Другой диеновый монотерпен (R)-(+)-лимонен **43** находится в тминовом масле растений *Carum carvi* L. и апельсиновом масле из *Citrus aurantium* L. (содержание до 90%). Гидроборирование лимонена **43** 2 экв. диборана или тексилборана в ТГФ протекает по обеим двойным связям региоселективно, приводя после окисления промежуточных борорганических соединений к смеси

спиртов (1*R*,2*R*,4*R*,8*S*)- **44а** и (1*S*,2*S*,4*R*,8*S*)- **44b** -*пара*-мент-2,9-диолов с выходами 90-100%. При использовании диборана соотношение *цис-/транс-* **44a** : **44b** оставалось практически постоянным (~7:3) [14, 15]. При использовании стерически более затрудненного тексилборана это соотношение выше и достигает 9:1 (схема 1.10) [14].



Схема 1.10

Выделенный хроматографически спирт **44a** использован в синтезе дитерпенового гликозида псевдоптерозина A **45**, присутствующего в морском коралле *Pegudopterogorgia elisabethae* и обладающего противовоспалительной и обезболивающей активностью (схема 1.11) [16].



Схема 1.11

В основе стереоизбирательного синтеза (–)-(1*R*,2*R*,4*R*)-карвоментола **46** из (+)-лимонена **43** лежит различие в скорости расщепления связей С-В: первичная связь органоборана гораздо быстрее протонируется карбоновыми кислотами, чем вторичная или третичная связи при идентичных условиях реакции [17, 18], и провести каждый последующий шаг протонолиза триалкилборана становится все труднее. Поэтому обработка 2-тексил-4,8-диметил-2-борабицикло[3.3.1]нонана **47** уксусной кислотой селективно расщепляет первичную С-В связь с получением **48**, последующее окисление которого даёт чистый карвоментол **46** (схема 1.12) [14].



Схема 1.12

Провести реакцию гидроборирования только по одной двойной связи (+)лимонена 43 с помощью диборана не представляется возможным, для её требуются более объёмный гидроборирующий осуществления агент дисиамилборан. Так, обработка R-(+)-лимонена 43 1 экв. этого реагента в диглиме [19, 20] позволяет (после окисления) получить продукты гидратации только по одной (экзо-циклической) двойной связи – смесь (3:2) первичных спиртов: (4R,8R)- 49а и (4R,8S)- 49b -*пара*-мент-1-ен-9-олов. Они использованы в синтезе 3,9-эпокси-1,4(8)-*пара*-ментадиена 50 – «эфира липы», который является основным компонентом запаха липы сердцевидной и липового мёда (схема 1.13) [21].



Схема 1.13

Выделенный из смеси непредельный спирт **49a** был использован в синтезе ряда терпенов: это сесквитерпен ювабион (Juvabione) **51** [16], обнаруженный в древесине истинных елей рода *Abies* и способный имитировать ювенильную активность, играя важную роль в хвойных растениях как вторая линия защиты от

травм, вызванных насекомыми, и грибковыми патогенами; сесквитерпен β селинен (Selinene) **52**, выделенный из сельдерея душистого или культурного *Ápium graveólens*, а также ароматический сесквитерпеноид оксидол **53**, выделенный из летучих веществ листьев *Nicotiana rustica*, заражённых вирусом табачной мозаики; новый тритерпеновый спирт Δ^{12} -изотируксуол **54**, выделенный из латекса низко растущих растений рода *Euphorbia*, а также необычный вторичный метаболит стеролов – паркеол **55**, который встречается главным образом в растениях, особенно отмечен у дерева ши *Vitellaria paradoxa* (схема 1.14).



Схема 1.14

(+)-Изолимонен **56**, содержащийся в небольшом количестве (менее 1%) в ряде масел наряду с лимоненом, гидроборируется 9-ББН регио-, но не стереоселективно, приводя к смеси (1:1) диолов **57** – полупродуктов в синтезе «лактона вина» **58** (ключевого ароматизатора различных белых вин) и его эпимера **58a** (схема 1.15) [22].



23

Схема 1.15

l-Ментол **59** содержится в эфирном масле перечной мяты *Méntha piperíta* и мяты полевой Méntha arvénsis. При действии на полученный из него (R)-4-ментен-3-он 60 [23] диборана, получаемого in situ, и последующем окислении щелочной перекисью водорода, а также при гидроборировании-окислении (1R,3R)-*n*-мент-4ен-3-ола 61 (получен гидридным восстановлением енона 60) была получена смесь (3:2) эпимерных (1R, 2R, 3S, 5R)-62a и (1R, 2R, 3R, 5R)-62b -5-метил-2-(1метилэтил)циклогексан-1,3-диолов. Это свидетельствует о том, что комплекс BH₃·THF является региоспецифичным, но мало стереоселективным гидроборирующим агентом (схема 1.16) [24].



Схема 1.16

Непредельный спирт терпинеол-4 **63** содержится в лавандовом масле и скипидарах [25]. Гидроборирование его получаемым *in situ* дибораном протекает регио- и стереоселективно со стороны изопропильной группы, и после окисления щелочной перекисью водорода приводит к (1*R*,3*S*,4*S*)-1-изопропил-4-метилциклогексан-1,3-диолу **64** с высоким выходом (схема 1.17) [13].



Схема 1.17

Другой непредельный монотерпеновый спирт изопулегол **65** содержится в гераниевом масле из листьев растений рода *Pelargonium* sp. [10]. Реакция гидроборирования-окисления его протекает региоселективно с образованием смеси (1*R*,3*R*,4*S*,8*R*)- **66a** и (1*R*,3*R*,4*S*,8*S*)- **66b** -*napa*-ментан-3,9-диолов (схема 1.18), диастереоизомерный состав которой сильно зависит от гидроборирующего агента. Так, реакция с дибораном в ТГФ или диглиме даёт соотношение стереоизомеров 7:1 [26, 27], обработка комплексом BH₃•ТГФ в ТГФ – 12:1 [28]. Наибольшая стереоселективность (22:1) достигается с использованием стерически затруднённого 9-ББН в ТГФ (таблица 1.1) [29].



R' R−−B−−H	Общий выход, %	Соотношение 66а/66b	Литература
диборан	84	7:1	[26, 27]
ΒΗ ₃ •ΤΓΦ	91	12:1	[28]
9-ББН	51	22:1	[29]

Таблица 1.1 – Реакция гидроборирования-окисления изопулегола.

Наблюдаемые стереохимические соотношения могут быть объяснены антипланарным *транс*-присоединением гидроборирующего агента к изопропильной группе первоначально образующегося бората **67** (схема 1.19.)



Схема 1.19

Диол 66а нашёл широкое применение в качестве оптически активного исходного материала В синтезе природных соединений, В частности противомалярийного препарата артемизинина 68 [30, 31] и ряда его аналогов [32], бисаболановых сесквитерпенов – β-турмерона 69 и β-сесквифелландрена 70 [33], серрулатанового дитерпена леубетанола 71, обладающего противотуберкулезной активностью [28] и нового дитерпенового алкалоида илеабетоксазола 72, выделенного из карибского морского хлыста Pseudopterogorgia elisabethae и показавшего 92% ингибирование Mycobacterium tuberculosis (H37Rv) [34]. Кроме того, диол 66a применён в синтезе (5S,9S)-, (5R,9S)- и (5R,9S)-стереоизомеров 5,9диметилпентадекана 73 – основного компонента полового феромона листовёртки кофейного дерева Leucoptera coffeella [27, 35]. Хиральный борат 74, полученный из диола **66а**, проявил антималярийную активность против *Plasmodium berghei yoelli (NK* 65) в дозе 160 мг/кг (схема 1.20) [31].



(+)-Неоизопулегол 75 содержится в листьях лимонного чайного дерева *Leptospermum citratum*. Гидроборирование его МОМ-эфира 76 дибораном в диглиме протекает с образованием смеси (3:1) стереоизомерных диолов 77а и 77b [36, 37], первый из которых, после хроматографического выделения, использован в синтезе бициклического соединения 78а, являющегося антиподом элизабеттриена 78b, обнаруженного в морском коралле *Pseudopterogorgia elisabethae*. (схема 1.21).



Схема 1.21

R-(–)-Карвон (*R*-**79**) найден в колосовой (остролистой) мяте (до 70%), *S*-(+)карвон (*S*-**79**) – в семенах тмина (50-60%), укропа (20-30 %), в цедре мандарина и апельсина в малых концентрациях [4]. Гидроборирование рацемического карвона **79** с помощью 9-ББН в ТГФ при кипячении даёт (после окисления борорганического интермедиата) диол **80** (75%), использованный в синтезе выделенного из хлопка сесквитерпена – 1-гидрокси-4-изопропил-7-метокси-1,6диметил-2(1H)-нафталенона **81** (схема 1.22) [15].



Схема 1.22

Гидроборирование *R*-(–)-карвона (*R*-**79**) 1.5 мольным количеством BH₃•THF с последующим окислением привело к смеси продуктов, из которой были выделены смесь (87:13) изомерных диолов **82a** и **82b** (56%) и моноеновый спирт **83** (13%) (схема 1.23) [38].



Образование их можно объяснить следующим образом: 1,2-присоединение борана к α,β-ненасыщенной карбонильной группе с последующим гидроборированием *экзо*-метиленовой двойной связи приводит к образованию

84. Поглощение гидридного иона оксония иона ЭТИМ промежуточным благоприятной стадией, поскольку является соединением оно связано с нейтрализацией заряда, что приводит к образованию важного органоборанового промежуточного соединения 85, которое при окислении даёт спирт 83 (схема 1.24).



Схема 1.24

Внутримолекулярное гидроборирование **85**, протекающее стереоселективно с α-стороны, приводит к органоборану **86**, который при окислении даёт диолы **82a** и **82b** (схема 1.25).



Схема 1.25

гидрирование *S*-(+)-карвона (S-79)Стереорегиоселективное на И 65% катализаторе Au/TiO₂ протекает с выходом с преимущественным транс-изомера дигидрокарвона 87 [39]. При образованием гидридном восстановлении последнего образуется *транс*-карвеол **88**, содержащийся в кудрявой мяте Mentha spicata [4]. Гидроборирование его ((-)-ipc)₂BH 89, получение которого описано в разделе 1.3, с последующим окислением привело к смеси (2:5) (1*S*,2*S*,4*S*,8*S*)- **44с** и (1*S*,2*S*,4*S*,8*R*)- **44d** -*пара*-мент-2,9-диолов. Выделенный из смеси 44d использован в синтезе элизаптерозина Б 90 – дитерпена из октакоралла горгонарии Pseudopterogorgia elisabethae [40], который проявил высокую активность против Plasmodium falciparum, вызывающего наиболее тяжёлые формы малярии (схема 1.26).



Схема 1.26

Гидроборирование *пара*-мента-1,5,8-триенов (*R*-91) и (*S*-91), полученных реакцией Шапиро из соответствующих изомеров карвона 79, с помощью дисиамилборана в ТГФ приводит после окисления к смесям (6:4) (4*R*,8*S*)- 92а и (4*R*,8*R*)- 92b *пара*-мента-1,5-диен-9-олов и (4*S*,8*S*)- 92c (4*S*,8*R*)- 92d *пара*-мента-1,5-диен-9-олов (схема 1.27) [41].



1.1.3. Бициклические монотерпеноиды

Представителями туйанового типа углеродного скелета являются сабинен 93 из эфирного масла (32-36 %) можжевельников рода *Juniperus* и α-туйен 94 – главный компонент скипидара босвеллии пильчатой или индийского ла́дана *Boswellia serrata*, а также эфирного масла из листьев хиноки (хвойное дерево, растущее на о. Тайвань) [42]. Гидроборирование обоих олефинов протекает региоспецифично по наименее замещенному атому углерода двойной связи со стороны, удаленной от циклопропанового кольца, однако реакции отличаются по стереоселективности (схема 1.28).



Так, реакция (+)-α-туйена **93** с эндо-двойной связью протекает стереоспецифично, и после окисления щелочной перекисью водорода образуется исключительно (–)-3-туйиловый спирт **95** (схема 1.29) [43].



Схема 1.29

Гидроборирование сабинена **94** с *экзо*-двойной связью проходит менее селективно и приводит к смеси двух спиртов *цис*- **96** и *транс*- **97**, соотношение которых не сильно зависит от гидроборирующего агента: для диборана в ТГФ оно составляет 35:65, а для дисиамилборана – 32:68 (схема 1.30).



Схема 1.30

Изоборнилановую структуру имеет α-фенхен **98**, содержащийся в малых количествах (до 1-2%) во многих эфирных маслах, в масле лабданума или каменной розы *Citrus ladaniferus* (до 10-12%) [4]. Из-за наличия в его молекуле диметилразветвленного мостика более затрудненной стороной олефина **98** является экзо-положение. Поэтому гидроборирование дибораном происходит преимущественно с эндо-стороны, приводя к соответствующему спирту в виде смеси (85:15) эндо- **99a** и экзо- **99b** изомеров (схема 1.31) [44].





Подобным образом гидроборируется и гомомонотерпеноид камфанового типа – 2-метиленборнан **100** из эфирного масла вигны *Vigna heterophylla lanceolata* – травянистого цветкового растения семейства бобовых [4]. Реакция олефина **100** с дисиамилбораном с последующим окислением щелочной перекисью водорода дала смесь (9:1) спиртов **101a** и **101b** (схема 1.32) [44].



Представителем изокамфанового ряда является камфен 102, который содержится в небольших количествах в скипидарах и лавандовом и фенхельном маслах [10]. Гем-диметилразветвленный фрагмент в α-положении к двойной связи камфена 102 вызывает такой же стереонаправляющий эффект (преимущественно *эндо*-положение), какой наблюдался для олефинов **98** В И **100**. Так, гидроборирование камфена 102 дибораном, протекающее региоселективно, приводит после окисления промежуточного органоборана 103 к смеси (1:9) камфанолов с преобладанием эндо-изомера 104а [44, 45]. Если же органоборан **103** подвергнуть перед окислением термической изомеризации (160°С в течение 6 дней), то соотношение экзо- 104b /эндо-104a изменяется до 50:50 (схема 1.33).



Схема 1.3

Вторым представителем изокамфанового типа является экзо-изокамфен **106** – продукт каталитического гидрирования борнеола **107** из древесины камфарного дерева *Dryobalanops camphora*. Процесс гидроборирования-окисления-ацетилирования олефина **106** значительно менее селективен: с выходом 59% образуется смесь (53:47) 6-экзо-ацетокси- **108** и 5-экзо-ацетокси- **109** -экзо-изокамфанов [46]. Отсутствие в мостике двух метильных заместителей меняет стереонаправленность реакции гидроборирования с эндо- (как наблюдалось для **104a** и **104b**) на экзо (схема 1.34).



Схема 1.34

Найденный в пробах человеческого молока монотерпен (2-оксо-1,8-цинеол) **110** был переведен в ен-амины **111а-с** [47], вовлечённые в реакцию гидроборирования дибораном (схема 1.35). Протекающая регио- и стереоспецифично она с высокими выходами приводит к аминоспиртам **112а-с** (таблица 1.2), являющимися удобными стартовыми соединениями для синтеза веществ с потенциальной фармакологической активностью [48].



Схема 1.35

Опыт	-NR ₂	Выход 111 , %	Выход 112 , %
a		81	85
b	N	85	82
С		78	95

Таблица 1.2 – Реакция гидроборирования окисления ен-аминовых производных 2оксо-1,8-цинеола **111 а-с.**

Влияние *гем*-диметилциклопропильной группировки на стереохимию присоединения диборана проявляется в ряду углеводородов каранового типа, представленного 2- **113**, 3- **114** и 4- **115** -каренами, содержащимися в скипидарах сосен рода *Pinus* [10]. Диборан атакует эти бициклические углеводороды, содержащие сочлененную с трехчленным кольцом циклогексеновую систему, с α- стороны. Так, гидроборирование (+)-2-карена **113** и (+)-3-карена **114** протекает регио- и стереоселективно, и после окисления приводит к единственным продуктам – (–)-*цис*-каран-*транс*-2-олу **116** и (–)-*цис*-каран-*транс*-4-олу [(–)-4-изокаранолу] **117** – с выходами 93 и 98%, соответственно (схема 1.36) [49-52].



Стерические затруднения для гидроборирования (–)-*цис*-кар-4-ена **115** не так очевидны, как для 2- и 3-каренов. Тем не менее, в результате реакции при сохранении стереоселективности получена региоизомерная смесь (1:4) двух

спиртов – (–)-цис-каран-*транс*-4-ола **118** и (–)-*цис*-каран-*транс*-5-ола **119**, что указывает на предпочтительность атаки атома бора на атом С-5 (схема 1.37) [51, 52].



Влияние *гем*-диметилциклобутановой группировки на стереохимию присоединения диборана проявляется в ряду углеводородов пинанового типа, представленном α- **120** и β- **121** -пиненами из смолы и скипидаров хвойных деревьев рода *Pinus* [4], и их гидроксильных производных.

Так, гидроборирование α-пинена **120** дибораном в тетрагидрофуране [14, 53] или диглиме [53], комплексом диборан-диметилсульфид [54, 55], тексилбораном [14] либо 9-ББН [56] протекает регио- и стереоселективно как анти-Марковниковское *цис*-присоединение с менее затрудненной стороны двойной связи и приводит к образованию диизопинокамфеилборана **89**, окисление которого щелочной перекисью водорода даёт изопинокамфеол **122** с высокими (80-94%) выходами (схема 1.38).



Схема 1.38

Бициклические органобораны легко изомеризуются. Например, при термической обработке органоборана **89** происходит не только перемещение атома бора в боковую цепь, но и переход заместителя из аксиального в экваториальное положение, так что при окислении изомеризованного органоборана **123а** образуется *транс*-миртанол **124а** (схема 1.39) [57, 58].



Присоединение гидроборирующего реагента К экзо-метиленовым углеводородам, бициклическим контролируемое кинетическим фактором, происходит с пространственно менее затрудненной стороны и приводит к наименее устойчивому аксиальному, или экзо-производному. В результате β-пинена 121 окислительного гидроборирования комплексом BH_3 - $T\Gamma\Phi$, стереоселективно образуется, протекающего регио-И после окисления борорганического интермедиата 123b, исключительно цис-миртанол 124b с высоким (94%) выходом (схема 1.40) [53, 59, 60].



Схема 1.40

Если промежуточный органоборан **123b** подвергнуть кратковременному нагреванию при 125°С, то он изомеризуется в термодинамически более устойчивое соединение с экваториально расположенным заместителем (*экзо*производное) **123a**, превращающееся при окислении в *транс*-миртанол **124a** (схема 1.41) [53, 60].


Схема 1.41

На примере гидроборирования α- **120** и β- **121** пиненов продемонстрирована возможность использования водного раствора диоксида хлора в качестве окислителя промежуточных органоборанов в изопинокамфеол **122** и *цис*-миртанол **124а**, соответственно (схема 1.42) [61].



Схема 1.42

125а-h (таблица 1.3), Сложные эфиры цис-миртанола полученные (DCC/DMAP) катализируемым ацилированием, показали высокую антибактериальную активность. Соединения 125b, 125c, 125f, 125g и 125h проявили ингибирующую активность (МИК 256 мг/л) против грамположительных бактерий Staphylococcus aureus, а соединения 125а, 125b, 125c и 125e – против грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* (МИК 128-256 мг/л). Соединение 125а показало сравнимую активность (МИК 128 мг/л) с бромогерамином для промышленной дезинфекции, (bromogeramine) – средством широко применяемым в Китае [62].

125 R 125 R

Таблица 1.3 – Структуры сложных эфиров *цис*-миртанола **125а-h**.

	125	R	125	R
O-R I25a-h	а	0	e	
	b	0	f	
	с		gg	
	d		h	

Реакции гидроборирования подвергались также непредельные спирты пинанового ряда. Так, присоединение диборана к миртенолу **126**, найденному в эфирном масле из мирта *Myrtus communis* и эвкалипта *Eucalyptus globulus*, [61, 63, 64] его простым эфирам **127-130** [65] и бромиду **131** [66] происходит со стороны, удаленной от *гем*-диметильной группировки, в β-положение к заместителю с образованием диола **132**, монозамещенных диолов **133-136** или бромгидрина **137**, соответственно (схема 1.42).



Схема 1.42

Интересно, что в случае терпенового спирта **138**, изомерного миртенолу **126**, атом бора присоединяется к наиболее замещенному углероду двойной связи. Получающийся борат-боран **139** частично претерпевает элиминирование до олефина **141**, в результате чего наряду с диолом **140** образуются спирты **142** и **143** (схема 1.43) [67].



При гидратации *транс*-пинокарвеола **144**, найденного в эфирном масле эвкалипта шаровидного *Eucalýptus globúlus*, образуется смесь (45:55) двух диолов с *транс*- **145a** и *цис*- **145b** расположением заместителей. Из этого следует, что боратная группировка оказывает значительное пространственное влияние, конкурирующее с влиянием *гем*-диметильной группы, и атака диборана не является уже стереоспецифической (схема 1.44) [64].



Схема 1.44

Применение в качестве гидроборирующего агента более объемного *бис*(3метил-2-бутил)борана радикально меняет стереохимическое течение реакции: в результате получается только диол с *цис*-расположением заместителей **145b** (схема 1.45).



Схема 1.45

Стереоизбирательная атака со стороны *гем*-диметильного мостика при применении диборана наблюдается в случае спирта **146**, изомерного *транс*-пинокарвеолу **144**: образуется исключительно диол **147** (схема 1.46) [67].



Схема 1.46

Также стереоизбирательно протекает гидратация *3*-метилен-*транс*нопинола **148** в диол **149**, тогда как 3-метиленнопинон **150** образует диолы **151** и **152**, поскольку атака карбонильной группы происходит как со стороны *гем*диметильного мостика, так и с противоположной стороны (схема 1.47) [67].



Схема 1.47

Атака карбонильной группы пинокарвона **153**, содержащегося в эфирном масле гальбанума (ферулы) *Ferula galbaniflua* Boiss, также не стереоспецифична и приводит к боратам **154** и **155**, которые при дальнейшем гидроборировании образуют, соответственно, диол **156** и 1,3-гликоли **157** и **158** (схема 1.48) [67].



Схема 1.48

цис-Вербенол **159** и вербенон **160**, содержащиеся в масле вербены лимонной *Verbena triphylla*, гидратируются через соответствующие органобораны регио- и стереоселективно в *транс*-3,4-пинандиол **161** (схема 1.49) [61].



Схема 1.49

1.2. Гидроборирование-окисление сесквитерпеноидов 1.2.1. Ациклические сесквитерпеноиды (тип фарнезана)

(*E*,*E*)-Фарнезол **162** содержится в некоторых эфирных маслах, например, неролиевом из цветков померанца *Citrus aurantium*, цитронелловом из листьев и стеблей цитронелла *Cymbopogon nardus L*., розовом из различных видов шиповника (розы) рода *Rosa*, а также в цветах липы *Tília*.

Фарнезол 162 подвергали реакции гидроборирования органобораном 21, полученным *in situ* при гидроборировании (+)-лимонена комплексом $BH_2Cl \cdot Et_2Oc$ последующим восстановлением LiAlH₄ [9], и после окисления получали смесь спиртов, разделенную хроматографически. Первая фракция содержала смесь (15:85) изомерных диолов 163 и 164, образованных реакцией по $\Delta^{6,7}$ - и $\Delta^{10,11}$ кратным Вторая включала продукт дигидроборирования СВЯЗЯМ. диастереомерный триол 165 (31%), в третьей находился продукт полного гидроксилирования тетраол **166** (5%) [7]. Результаты эксперимента _ свидетельствуют о резком уменьшении активности $\Delta^{2,3}$ -связи в реакции гидроборирования (схема 1.50).



Схема 1.50

Для синтеза гомофарнезола **167** – полупродукта в синтезе (±)-3α,6,6,9атетраметилпергидронафто[2,1-β]фурана ((±)-амброксида) **168**, который обладает душистыми свойствами и находит применение в парфюмерной промышленности [68] – проведено региоселективное гидроборирование дисиамилбораном олефина **169**, полученного, в свою очередь, последовательными реакциями окисления спирта **162** по Сверну и олефинирования промежуточного альдегида **170** метилидентрифенилфосфораном (схема 1.51) [69, 70].



Схема 1.51

1.2.2. Бициклические сесквитерпеноиды

Одним из представителей эудесманового типа сесквитерпеноидов является *цис*-эудесма-6,11-диен **171**, выделенный из эфирного масла ветивера *Vetiveriu zizunioides* (L.). Гидроборирование его с помощью комплекса BH₃•THF в TГФ было региоселективным (прошло по двойной связи изопропилиденового фрагмента), но не стереоселективным (после окисления получена эквимолярная смесь первичных эпимерных спиртов **172**) (схема 1.52) [71].



Схема 1.52

Дрименол 173, относящийся к типу дримана, является составной частью эфирного масла *Drymis winteri*. Восстановление его гидроксифункции через промежуточный мезилат 174 привело с хорошим выходом к непредельному углеводороду 175. Гидроборирование его комплексом BH₃•Me₂S в TГФ протекало регио- и стереоспецифично, и после окисления промежуточного спирта реактивом Джонса привело к кетону 176 в виде единственного стереоизомера, удаление кето-группы в котором проведено восстановлением Ni-Peнeя промежуточного тиокеталя 177. Полученный бициклан – 8β(H)-дриман 178 – биомаркер, широко распространенный в нефти различных возрастов и источников и рассматриваемый как продукт микробиологического происхождения (схема 1.53) [72].



Схема 1.53

Сесквитерпеноидный спирт 2-[(3*S*,5*R*,8*S*)-3,8-диметил-1,2,3,4,5,6,7,8октагидро-5-азуленил]-2-пропанол (шампакол) **179** обнаружен в масле из цветковых растений семейства гваякум *Guaiacum* и кипарисовой сосны рода калли́трис *Callítris*. Гидрирование его на катализаторе Ni-Peнeя и перекристаллизация полученной смеси позволяет разделить 1α,5α- **180a** и 1β,5β-**180b** изомеры (схема 1.54) [73].



Схема 1.54

Дегидратация спирта **180a**, проведенная пиролизом соответствующего бензоата, приводит к lα,5α-дигидро-α-гваяколу **181**, гидроборирование которого дибораном проходит региоселективно, приводя после окисления к спирту **182**. Последний является промежуточным соединением в синтезе 1α,5α-изомера

гексагидро-дегидрокостус-лактона **183** – компонента Тибетских древесных лекарственных растений рода *Vladimiria* (схема 1.55).



Схема 1.55

Производным бисаболана с неконденсированными кольцами является (+)баццанен **184**, изолированный из листьев печеночника *Bazzania pompeana* L. При реакции соединения **184**, содержащего *экзо*-метиленовую группу и тризамещенную двойную связь, с муравьиной кислотой получен циклобаццанен **185**, гидроборирование которого проходит региоспецифично с образованием циклобацценола **186** в виде одного оптического изомера (схема 1.56) [74].



Производным бисаболана с химахалановым скелетом является β-химахален **187** – основной компонент эфирного масла кедра гималайского *Cedrus deodara*. Действием хлоранила **188** в кипящем толуоле проведена его ароматизация с получением дегидро-ар-химахалена **189**, гидроборирование которого дибораном в ТГФ протекало региоспецифично и привело к образованию спирта **190** (схема 1.57) [75].



Схема 1.57

Производным гумулана, в котором происходит циклизация C5-C7, является кариофиллен **191**, содержащийся в некоторых эфирных маслах, например, бутонов и стеблей гвоздики, цейлонской корицы, западно-индийского сандалового дерева, котовника (14%), а также лаванды, чабреца, перца. Кариофиллен **191** существует в виде двух изомеров: собственно кариофиллена **191а** и изокариофиллена **191b** (рис. 1.1).



Рисунок 1.1

Поскольку кариофиллен **191а** существует в виде двух конформеров **191аа** и **191аb**, то реакция гидроборирования с помощью дициклогексилборана протекала с образованием (после окисления) смеси двух диастереомерных спиртов **192аа** и

192аb (выход 70%), окисленных в соответствующую смесь (3:1) кетонов **193аа** и **193аb**. Реакция по *экзо*-циклической двойной связи не проходила (схема 1.58) [12, 76, 77].



Гидроборирование изокариофиллена **191b** дициклогексилбораном протекает с образованием (после окисления) смеси (4:1) ненасыщенных спиртов **194** и **195**. Хотя реакция не является стереоселективной, образование основного продукта **194** указывает на преимущественную атаку диалкилборана на дизамещенную э*кзо*-циклическую двойную связь (схема 1.59).



Сесквитерпен (+)-эремоацеталь **196** выделен из кустарника *Eremophila rotundifolia*. Обработка его дибораном приводит после окисления к смеси, хроматография которой и ацетилирование даёт несколько фракций. Первая из них

(15%) содержит эпимерные вторичные ацетаты **197a** и **197b** в соотношении 5:4 [78]. Вторая фракция (9%) представлена гидроксиацетатом **198**, третья (40%) и четвёртая (17%) – диацетатами **199** и **200**, соответственно. Так как все полученные соединения представляют собой смесь регио- и стереоизомеров, следовательно, реакция гидроборирования протекает неселективно (схема 1.60) [79].



Схема 1.60

Окисление соответствующего диацетату **199** спирта **201** PCC/AcONa приводит к (–)-4-гидроксимиопорону **202**, выделенному из сладкого картофеля (батата) *Іротое́a batátas*, зараженного грибком *Fusarium solani* (схема 1.61).



Схема 1.61

1.2.3. Трициклические сесквитерпеноиды

Примером соединения, относящегося к ряду эремофилана (подгруппа аристолана), является *α*-ферулен **203** – основной компонент нейтральной фракции млечного сока ферулы обыкновенной *Ferula communis L*. Его гидроборированиеокисление приводит исключительно к спирту **204** с экваториальной ориентацией гидроксильной группы (схема 1.62) [80].



Схема 1.62

В подгруппу аристолана также входит каларен **205**, выделенный из аира *Acorus calamus* L. Узловая метильная группа в нем является α -ориентированной, а циклопропановое кольцо имеет β -ориентацию, поэтому атака двойной связи будет с предпочтительной α -стороны, а β -подход затруднен, что приводит в результате процесса гидроборирования-окисления к аксиальному спирту **206** (схема 1.63) [81].



Схема 1.63

Еще одним производным декалина является туйопсен **207** – один из главных компонентов кедровых эфирных масел (10-29%), полученных из различных видов можжевельников. Гидроборирование этого олефина, существующего в стероидной конформации, дибораном в ТГФ протекает с β-стороны (со стороны циклопропильного кольца, в отличие от 2- и 3-каренов) и даёт после окисления 3-туйопсанол **208** (схема 1.64) [82].





Гидроборирование BH₃-THF дигидротуопсена 209. комплексом полученного каталитическим 1,4-восстановлением соединения 207, после окисления привело с общим выходом 84% к смеси (77:23) двух спиртов 210 и 211. Дигидротуопсен 209 существует в виде стероидной *цис*-декалиновой формы, и атака гидроборирующего реагента проходит по наименее затрудненной β-стороне двойной связи (α-сторона является более затрудненной из-за аксиальных атомов водорода при С-5 и С-7), а наличие трех метильных групп при С-8 и С-9 (против одной при С-2) приводит к тому, что атака предпочтительно проходит по менее гидрогенизированному C-1 [83]. атому С-2, a Минорный продукт не гидроборирования 211 образован из промежуточного внутримолекулярного триалкилборана 212, как производного от первоначального моноалкилборана 213 в результате потери молекулы водорода (схема 1.65).



Схема 1.65

Лактон эудесманового типа дигидроизоалантолактон **214** был выделен из корней девясила кистистого *Inula racemosa* Hook f. Гидроборирование его газообразным дибораном в ТГФ приводит после окисления щелочной перекисью водорода исключительно к спирту **215** (схема 1.66) [84].



Схема 1.66

Еще одним представителем эудесманового типа, в котором тетрагидрофурановое кольцо образовано между атомами C-5 и C-11, является βагарофуран **216**, находящийся в агаровом масле алойного дерева *Aquilaria agallocha*. Гидроборирование его комплексом BH₃•TГФ в TГФ протекает с образованием (после окисления) исключительно спирта **217**. Окисление его хлорхроматом пиридиния и щелочная изомеризация полученного альдегида **218** привели к сесквитерпеноиду **219**, который по строению и стереохимии идентичен выделенному из этого же агарового масла (схема 1.67) [85].



Схема 1.67

Клавукерин В (clavukerin) **220**, выделенный из окинавского мягкого коралла *Clavularia koellikeri*, относится к типу сесквитерпенов, родственных гваяну. Региоселективным каталитическим гидрированием на Pd/C диен **220** был переведен в его 5,6-дигидроаналог **221**, окислительное гидроборирование которого давало 9α-спирт **222** (схема 1.68) [86].



Представителем аромадендранового типа сесквитерпеноидов, родственных гваяну, является α -гурьюнен **223**, обнаруженный в составе эфирного масла из гурьюн-бальзама, а также других растений рода *Dipterocarpus*. Гидроборирование его газообразным дибораном в ТГФ с последующим окислением щелочной H₂O₂ протекает с образованием смеси (1:1:2) разделенных хроматографически стереоизомерно чистых спиртов **224**, **225** и диола **226**, как продукта расщепления трехчленного цикла (схема 1.69) [87].



Производным гваяна, в котором возникла новая C-10(11) связь, является αпачулен **227**, содержащийся в пачулиевом эфирном масле. Гидроборирование его комплексом BH₃•TГФ в ТГФ проходит со стороны, удаленной от *гем*диметильной группировки с получением спирта **228** (схема 1.70) [88].



Схема 1.70

Производным бисаболана является синуларен **229** – основной компонент эфирных масел колоний мягких кораллов рода *Sinularia* [89]. Гидроборирование его дибораном и последующее окисление приводит к образованию первичного спирта **230** (схема 1.71) [90].



Схема 1.71

Другими производными бисаболана с цедрановым скелетом являются (–)-α-231 и (+)-β- 232 цедрены – сесквитерпены, найденные в кедровых маслах, которые извлекают из древесины и хвои различных видов кедра, туи и можжевельника.

(–)-α-Цедрен **231** может рассматриваться как производное бицикло[3.2.1]октана, в котором *эндо*-сторона двойной связи экранирована 4а-Н и 10-СН₃ группами. Поэтому гидроборирование его дибораном в тетрагидрофуране с последующим окислением щелочной перекисью водорода даёт только один изомер – (+)-2-изоцедранол **233** (схема 1.72) [12, 91].



Схема 1.72

Гидроборирование (+)-β-цедрена **232** дибораном в тетрагидрофуране после окисления щелочной перекисью водорода привело к смеси 96% (-)-9-изоцедранола **234** и 4% (-)-9-цедранола **235** (схема 1.73).



Гидроборирование-изомеризация (+)- β -цедрена **232** при 140°С в течение 4-12 ч после окисления даёт смесь спиртов **234** (24%) и **235** (76%), что указывает на изомеризацию *эндо*-метиленового органоборана в *экзо*-метиленовое производное (схема 1.74) [12, 91, 92].



Относящийся к типу лонгифолана сексвитерпен лонгифолен 236 выделен из высококипящей фракции некоторых хвойных смол, например, сосны длиннолистной *Pinus longifolia*. Гидроборирование его газообразным дибораном окисления к смеси (3.5 1) приводит после : спиртов 237 И 238, перекристаллизация которой позволяет выделить основной в чистом виде (схема 1.75) [93-95].



Схема 1.75

1.2.4. Тетрациклический сесквитерпеноид

Тетрациклический сесквитерпеноид анастрептен **239**, выделенный из печеночника *Anastrepta orcadensis*, гидроборируется комплексом BH_3 •THF в TГФ преимущественно с α -стороны, приводя к хроматографически разделимой смеси (2:1) изомеров **240** и **241** (схема 1.76) [96].



1.3. Гидроборирование-окисление дитерпеноидов 1.3.1. Трициклические дитерпеноиды

К типу абиетана относятся абиетиновая кислота **242**, как основной компонент канифоли и янтаря, а также изомерные ей неоабиетиновая **243** и левопимаровая **244** кислоты, получаемые из смолы деревьев хвойных пород *Pinus* (схема 1.77).



Данные по гидроборированию абиетиновой кислоты **242** достаточно противоречивые. Так как $\Delta^{7,8}$ -связь её является более реакционноспособной,

гидроборирование дисиамилбораном (либо 1 моль диборана) с последующим окислением даёт смесь соединений, из которой хроматографически выделены абиетинол 245 и 7β-диол 246 (15%), а избыток диборана приводит к образованию смеси диолов, из которой перекристаллизацией был выделен 7 β ,14 β -триол 247а (50%), а из маточного раствора – 7 α ,14 α -триол 247b (2%), следовательно, гидроборирование протекает преимущественно с β -стороны кратных связей (схема 1.78) [97].



Гидроборирование метилабиетата **248** дисиамилбораном приводит к смеси, из которой хроматографически были выделены гидроксиэфиры **250a** (23%) и **250b** (14%), то есть и в этом случае гидроборирование протекает преимущественно с βстороны кратных связей (схема 1.79) [97].



Восстановление абиетиновой 242, неоабиетиновой 243 или левопимаровой 244 кислот литием в жидком аммиаке приводит к образованию преимущественно 8(14)-дигидроабиетиновой кислоты 253а, гидроборирование двойной связи которой дибораном с последующей обработкой щелочной перекисью водорода дало с выходом 65% единственный β-диол 254 (схема 1.80) [98].



Схема 1.80

Гидроборирование дибораном метилового эфира 8(14)-дигидроабиетиновой кислоты **255а** проходит также селективно с β-стороны, но сопровождается частичным восстановлением сложноэфирной функции, приводя к двум продуктам: гидроксиэфиру **256a** (74%) и диолу **257a** (4%) (схема 1.81) [99].





Частичное гидрирование абиетиновой кислоты **242** в нейтральных и основных условиях на палладиевом катализаторе [100] ведёт к образованию непредельной кислоты **253b** с β-ориентацией изопропильной группы. Гидроборирование её метилового эфира **255b** проходит с α-стороны с образованием смеси α-гидроксиэфира **256b** (69%) и соответствующего ему диола **257b** (17%) (схема 1.82) [101].



Фото-присоединением метанола к метиловому эфиру абиетиновой кислоты **248** получено соединение **258**, гидроборирование которого дибораном преимущественно даёт 7α-гидроксисоединение **259a** с небольшой примесью βэпимера **259b** (схема 1.83) [101-103].



Трициклический терпен **260** получен нагреванием до 130°С левопимаровой кислоты **244** с формальдегидом и частичным гидрированием на катализаторе Адамса промежуточного соединения **251**. При гидроборировании олефина **260** дибораном образуется 7β-спирт **262**, вероятно, из-за того, что кольцо С принимает конформацию, в которой гидроксиметильная и изопропильная группы экваториальны и потому не создают пространственных затруднений для атаки с β-стороны (схема 1.84) [102].



Тип 263. пимарана дигидропимаровой представлен дигидросандаракопимаровой 264 И дигидроизопимаровой 265 кислотами, получаемыми из смолы деревьев хвойных пород Pinus. Они превращаются в гидроборирования-окисления соответствующие процессе В αгидроксипроизводные **266-268** (схема 1.85) [104].

Норримуен **269** – нордитерпеноид пимаранового типа из сердцевины желтой или розовой сосны *Halocarpus biformis (Dacrydium biforme)*. Атака его комплексом BH₃•TГΦ в TГΦ проходит с β-стороны и приводит после окисления к 9β-гидроксипроизводному (**270**) (схема 1.86) [105].

Каурановый тип дитерпеноидов представлен энт-каур-16-ен-19-овой 271, каур-15-ен-19-овой 272 и каур-9:11,19-диен-18-овой 273 кислотами, выделенными в виде смеси из веделии – родового растения из семейства подсолнечника *Wedelia*. Они без разделения были переведены в соответствующие метиловые эфиры 274-276 и вовлечены в реакцию с генерированным *in situ* дибораном в ТГФ. В результате, после окисления органоборанов получена смесь спиртов 277-279a,b, разделенных



Схема 1.86

хроматографически. Спирты 277 и 278 – продукты гидроборирования-окисления олефиновых эфиров 271 и 272, соответственно, а диолы 279а и 279b – диенового 273. Bce эфира три двойные связи В последнем гидроборируются региоспецифично (по наименее замещенному атому углерода), но лишь C15(16) и С16(17) кратные связи – стереоспецифично (с наименее затрудненной стороны), в то время как реакция гидроборирования С9(11) двойной связи преимущественно проходит с α-стороны, приводя к смеси (3.6:1) диолов 279а и 279b (схема 1.87) [106].



В чистом виде энт-кауреновая кислота **271** выделена из зеленых плодов ксилопии или ложного перца *Xylopia frutescens*. Гидроборирование её дибораном, генерированным *in situ*, протекает регио- и стереоселективно, сопровождается восстановлением карбоксильной функции и приводит к энт-17,19-дигидрокси-16βH-каурану **280** с высоким выходом (схема 1.88) [107].



Схема 1.88

Тип хибана (бейерана) представлен дитерпеном хибаеном 281, выделенным из эфирного масла листьев туевика поникающего или японского *Thujópsis* dolabráta. Гидроборирование-окисление этого олефина даёт смесь (2:3) спиртов 282 и 283 (схема 1.89) [108, 109].



Схема 1.89

Афидиколин 284 является метаболитом гриба Cephalosporium aphidicola. Гидроборирование его непредельного производного 285 протекает регио-, но не стереоселективно, приводя к эквимолярной смеси 16-эпимерных 17-спиртов 286 (схема 1.90) [110, 111].



1.4. Гидроборирование-окисление тритерпеноидов

К лупановому типу тритерпеноидов относится лупеол **287** и бетулин **288**, содержащиеся в коре деревьев семейства березовых *Betula alba* (схема 1.91).



Схема 1.91

Гидроборирование бетулина **288** дибораном проходит региоспецифично и после окисления щелочной перекисью водорода получен триоксилупан **289** (схема 1.92) [112-114].



Схема 1.92

Двойная связь в полученном из бетулина **288** луп-5-ен-3 β ,28-диоле **290** может быть использована для введения различных заместителей в кольцо Б. Так, её гидроборирование с помощью борана в ТГФ, проведенное в ампуле при 80°С, протекало регио- и стереоспецифично и после окисления щелочной перекисью водорода дало лупан-3 β ,6 α ,28-триол **291** как единственный продукт (схема 1.93) [115].



Схема 1.93

65

Из диацетата бетулина **292** и ацетата лупеола **293** были получены 30-нор-19лупановые производные **294** и **295**, при гидроборировании-окислении которых в обоих случаях были получены смеси двух гидрокси-производных: основными продуктами в обоих случаях были вторичные **296** и **297**, а минорными – более полярные третичные **298** и **299** спирты. α-Конфигурация приписана им на основании того, что диборан атакует со стерически менее затрудненной αстороны (схема 1.94) [116].



Схема 1.94

Соединения серратанового типа, представляющие собой важную группу пентациклических тритерпенов с необычным семичленным кольцом, идентифицированы во многих хвойных деревьях, например, сосне бе́лой кита́йской *Pinus armandii*. Гидроборирование-окисление серратена **297** протекает региоспецифично и приводит к образованию спирта **298** (схема 1.95) [117].



Схема 1.95

Из представленного обзора литературы можно сделать следующий вывод. Реакция гидроборирования-окисления широко используется в химии терпеноидов как для доказательства структуры новых, выделенных из природного сырья соединений, так и в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов, в том числе и терпенового строения. Причем большая часть примеров затрагивает И сесквитерпены, гораздо меньшее моноколичество ИХ ДЛЯ ДИ-И тритерпеноидов.

На основе обзора литературы опубликована обзорная статья [118].

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из ведущих мировых направлений создания новых ветеринарных и лекарственных препаратов являются синтетические превращения природных соединений. Последние в большинстве случаев имеют такие несомненные исходная преимущества биологическая активность как И природная подготовленность их молекул к синтетическим трансформациям. Поэтому новых направлений модификации метаболитов – разработка лидеров с получением на их основе соединений с той или иной фармакологической активностью является актуальной. Существенная часть препаратов, введённых в медицинскую практику за последние три десятилетия, получена так называемым полусинтезом на основе терпеноидов.

2.1. Превращения производных глицирретовой кислоты

Пентациклическое тритерпеноидное соединение глицирретовая кислота **1** нашла достаточно широкое применение в качестве субстратов в синтезе соединений, обладающих фармакологической активностью (противовирусной, противовоспалительной, антиоксидантной, противоопухолевой и другими). Химическая модификация глицирретовой кислоты является перспективным путем для конструирования новых биологически активных средств с улучшенными фармакологическими свойствами [119].

2.1.1. Синтез 3,4-лактона 4-гидрокси-3,4-*секо*-11-оксо-18β-олеан-12-ен-30карбометокси-3-овой кислоты и изучение его поведения в условиях новой реакции в химии АОС

Глицирретовая кислота **1** использована нами в качестве субстрата для синтеза тритерпенового оксепан-2-она **2**. Для этого кетоэфир **3**, полученный известным методом через стадии метилирования и окисления по Кори [120],

окислен по Байеру-Виллигеру надмуравьиной кислотой в хлористом метилене. Эта реакция протекала без затрагивания сопряженной еноновой системы с образованием целевого семичленного лактона **2** с выходом 88% (схема 2.1). Отмечаем что, ранее использованный в литературе более дорогой и менее доступный реагент – *мета*-хлорнадбензойная кислота даёт меньший выход (78%) оксепан-2-она (**2**) [121].



Схема 2.1.

Ранее сообщалось о новой реакции в химии алюминийорганических соединений – образовании *О*-изобутильных производных семичленных лактолов при низкотемпературной (-70°С) обработке двукратным и более мольным количеством диизобутилалюминийгидрида (–)-ментолактона [122], карвоментолактона и α-камфолида [123], β-камфолида, адамантанолактона, каранолактона, аллобетулонолактона и нораллобетулонолактона [124, 125] в хлористом метилене (схема 2.2).



Схема 2.2.

В продолжение этих исследований нами изучено поведение тритерпенового семичленного лактона 2 в условиях вышеназванной реакции. Установлено, что действительно, низкотемпературное гидридное восстановление протекает с образованием изобутилового ацеталя 4 и диола (5) с выходами 20% и 45%, соответственно. Отмечаем, что в обоих соединениях наблюдается превращение 1,3-еноновой системы в 1,3-диеновую в кольце С (схема 2.3).





 ^{13}C эксперимента, полученным ранее Согласно ланным ЯМР лля восстановления диизобутилалюминийгидридом низкотемпературного (-)ментолактона [122], вероятный путь формирования О-изобутильного производного оксепан-2-ола 4 предполагает в качестве алкилирующего агента промежуточно выделяющийся изобутилен, активированный алюминиевыми прозводными как кислотами Льюиса. Триендиол 5, продукт исчерпывающего восстановления по лактонному кольцу А гидридного И последующей дегидратации, предположительно образуется по маршруту $2 \rightarrow 6 \rightarrow 7$ (схема 2.4).

Ацеталь 4, как и изобутиловый ацеталь олеанановой структуры из аллобетулина [125], существует в виде единственного *R*-энантиомера по C^3 -асимметрическому центру: величина вицинальной КССВ протона при атоме C^3 с H^{2a} (9.0 Гц) указывает на аксиальную ориентацию ацетального протона и, следовательно, на экваториальную – Bu^{*i*}O-группы.

Таким образом, предложен эффективный реагент (надмуравьиная кислота) для окисления по Байеру-Виллигеру метилового эфира глицирретовой кислоты в соответствующий 2-оксепанон. Изучена реакция его низкотемпературного (-70°С) восстановления избытком (5 экв.) ДИБАГ в CH₂Cl₂. В качестве основного продукта идентифицирован 3,30-дигидрокси-3,4-*секо*-18β-олеан-4(23),9(11),12триен, в качестве минорного продукта – ожидаемый 3*R*-изобутокси-3,4-эпокси-30гидрокси-3,4-*секо*-18β-олеан-11,12-диен [122-124].





2.1.2. Эффективный синтез 3β-гидрокси-18βH-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты и 3β,30-дигидрокси-18βH-олеан-9(11),12(13)-диена

Ранее сопряжённый циклический диен **8** получали [126-128] из глицирретовой кислоты **1** в две стадии с общим выходом 66% обработкой субстрата $10\div60$ -кратным мольным количеством боргидрида натрия в смеси ТГФ-H₂O в присутствии щёлочи и последующей дегидратацией промежуточно образующейся эпимерной смеси (5.5:1) 11β- и 11α-гидроксипроизводных **9** кипячением в ТГФ в присутствии концентрированной HCl.

Нами разработан эффективный однореакторный синтез диеновой кислоты **8**, базирующийся на последовательной обработке кислоты **1** 3.3 мольным количеством ДИБАГ в хлористом метилене и водой, приведшей к целевой диеновой гидроксикислоте **1** с выходом 88% (схема 2.5) [130].



Схема 2.5

В развитие этой работы нами установлено, что при восстановлении метилового эфира глицирретовой кислоты **10**, полученного из кислоты **1**, согласно [131], в аналогичных условиях образуется с выходом 90% 3β,30дигидрокси-18βH-олеан-9(11),12(13)-диен **11** (схема 2.6)



Схема 2.6

Известно, что дигемифталатное производное диенового диола **11** ингибирует воспаление уха у мышей, вызванное арахидоновой кислотой и 12-*О*терадеканоилфорбол-13-ацетатом, а также острое воспаление лапок крыс, индуцированное каррагенином, гистамином и брандикинином в дозах менее 100 мг/кг. Кроме того, оно оказалось эффективным обезболивающим средством на модели «уксусные корчи» у мышей [119].

2.1.3. Гидроборирование-окисление производных глицирретовой кислоты

Для изучения реакций гидроксилирования природных терпеноидных сопряженных диенов нами изучен процесс гидроборирования-окисления 1,3диеновой системы гидроксикислоты **8** и диола **11**. Реакция гидроборирования диеновой кислоты **8** 3.3 мольным количеством BH_3 •ТГФ сопровождается полным восстановлением карбоксильной функции и частичной конверсией 1,3-диеновой системы, приводя после окисления к диендиолу **11** (30%) и хроматографически неделимой смеси трех спиртов (2:1:1, по соотношению в спектрах ЯМР ¹Н интенсивностей сигналов H_a -3 3.26, 3.31 и 3.21 м.д., соответственно): 3 β ,11,30-тригидрокси-18 β H-олеан-12(13)-ена **12**, 3 β ,12,30-тригидрокси-18 β H-олеан-9(11)-ена **13** и 3 β ,9,30-тригидрокси-18 β H-олеан-12(13)-ена **14**, соответственно (схема 2.7).


Аналогичная смесь (2:1:1) триолов **12-14** получена также при гидроборировании-окислении диендиола **11** (схема 2.8).

11
$$\xrightarrow{1) \text{ NaBH}_4, \text{ BF}_3 \cdot \text{Et}_2 \text{O}, \text{ THF}}$$

2) H₂O₂, AcONa $11 + 12 + 13 + 14$
10% 43% 25% 22%

Схема 2.8

Известно[132], что для производных глицирретовой кислоты с одной C12(13) кратной связью в кольце C устойчивой является конфигурация с B/Cсочленением колец с α-конфигурацией H-9: в спектре ЯМР ¹³С сигнал С-9 резонирует в области 55.00-56.00 м.д., сигнал H-9 в спектре ЯМР ¹Н при 1.30-1.40 м.д. Наличие в спектре ЯМР ¹³С смеси спиртов **12-14** сигнала 55.82 м.д. (СН, С-9) и в спектре ПМР сигнала 1.40 м.д. указывает на α-конфигурацию протона Н-9. Поскольку гидроборирование протекает как согласованный процесс через четырехцентровое переходное состояние [1], то гидроксильная группа при С-11 имеет также α-ориентацию, что указывает на образование 3β,11α,30-тригидрокси-186Н-олеан-12(13)-ена 12. Также известно [133]. что для производных глицирретовой кислоты с одной C-9(11) кратной связью в кольце C устойчивой является конфигурация с *С/D*-сочленением колец с β-конфигурацией H-13: в

спектре ЯМР ¹³С сигнал С-13 резонирует в области 39.00-41.00 м.д., сигнал Н-13 в спектре ЯМР ¹Н – при 1.00-2.00 м.д. Наличие в спектре ЯМР ¹³С образующейся смеси спиртов **12-14** сигнала 39.75 м.д. (СН, С-13) и в спектре ЯМР ¹Н сигнала 1.85 м.д. (1H, H-13) указывает на присутствие протона 13β-конфигурации. Поскольку гидроборирование – согласованный процесс, то гидроксильная группа при С-12 также имеет β-ориентацию, что указывает на образование 3β,12β,30тригидрокси-186H-олеан-9(11)-ена **13**. Наличие в спектре ЯМР ¹³С сигналов 74.45 м.д. (CH, C(9)OH) и 33.72 м.д. (CH, C-11) свидетельствует о присутствии 3β,9α,30тригидрокси-186Н-олеан-12(13)-ена 14. Так как у атома С-9 нет протона, определить конфигурацию гидроксильной группы по спектру ЯМР ¹Н не возможным. того, представляется Однако из-за что для производных глицирретовой кислоты с одной двойной C-12(13)-связью в кольце C устойчивой является конфигурация с *B*/*C*-сочленением колец с α-конфигурацией H-9[132], то гидроксильная группа, наиболее вероятно, имеет ту же конфигурацию.

Таким образом, показано, что восстановление метилового эфира глицирретовой кислоты диизобутилалюминийгидридом проходит с образованием диола с 1,3-диеновым фрагментом, процесс гидроборирования-окисления которого, как и соответствующей диен-30-овой кислоты **4** комплексом BH₃•ТГФ в ТГФ протекает как моногидроборирование преимущественно по 9(11) двойной связи.

2.2. Окислительные превращения абиетиновой кислоты и её метилового эфира

Абиетиновая кислота **15**, входящая в состав смолы хвойных и являющаяся основным компонентом канифоли и янтаря, характеризуется α-стероидным углеродным скелетом, названным «абиетановым». Ранее [134] рентгеноструктурным анализом 4-бромбензоата абиетинола была установлена абсолютная конфигурация абиетиновой кислоты как 4*R*,5*R*,9*R*,10*R*, то есть молекула имеет *транс/анти*-6/6/6-трициклический углеводородный скелет, в

котором кольцо *A* принимает типичную форму кресла, а циклогексеновые кольца *B* и *C*, содержащие сопряженные двойные связи, конформацию полукресла. Таким образом, её относительная стереохимия: *транс*-сопряжение колец *A* и *B*, *анти*- между протоном С-9 и метильной группой С-10 и компланарное для колец *B* и *C*. Из-за такого строения молекулы нами было высказано предположение, что α-сторона молекулы является более загруженной за счет карбоксильной группы, по сравнению с двумя метильными.

2.2.1. Гидроборирование-окисление метилового эфира абиетиновой кислоты

Ранее сообщалось [97]. что гидроборирование метилового эфира абиетиновой кислоты 16 очень большим избытком (1:500) дисиамилборана в растворе ТГФ протекает с затрагиванием только одной Δ-7(8)-связи и приводит к образованию метилового эфира 7-гидрокси-13α-изопропилподокарп-8(14)-ен-15αовой кислоты смеси (1.6:1.0) $7\beta/7\alpha$ -эпимеров, В виде разделенных хроматографически.

Нами представлены превращения метилабиетата **16** при действии раствора диборана в ТГФ при 20°С и последующей обработке промежуточных органоборанов системой H₂O₂-AcONa. Предполагалось, что процесс будет протекать по Δ -7(8)-и Δ -13(14)-фрагментам молекулы **16** без затрагивания сложноэфирной функции. Установлено, что сложноэфирная функция в субстрате действительно не затрагивалась. При этом в реакционной смеси обнаружены в соотношении 0.7:1.7:2.6:2.0 (по данным ВЭЖХ) продукт моногидроборирования по Δ -7(8)-связи **17**, региоизомерный ему Δ -8(14)-аллильный спирт **18**, продукты гидратации по Δ -13(14)-фрагменту **19**, а также по обеим двойным связям – диол **20** (схема 2.9) [135].



Схема 2.9

Влияние сложноэфирной группы метилабиетата **16** по сравнению с карбоксильной в абиетиновой кислоте [136] проявилось в активации Δ -13(14)связи, которая привела к образованию ранее неизвестного непредельного гидроксиэфира **19**. По-видимому, воздействие сложноэфирной группы на смещение Δ -13(14)-связи в положение Δ -8(14)-с образованием аллильного спирта **18** менее выражено, так как наряду с ним выделен и гомоаллильный спирт **17**.

В процессе работы проведено подробное отнесение сигналов в спектрах ЯМР известного соединения 18 из-за отсутствия их в литературе. Анализ спектров ЯМР полученных соединений 17-20 показал, что ширина сигнала протонов H-7 и H-14 на половине высоты (W_{1/2}) приблизительно равна 12 Гц. Это положение, OH означает, занимают аксиальное a группы что ОНИ экваториальное, что соответствует β-ориентации. Поскольку в соединении 2 гидроксильная группа находится в β-положении, а гидроборирование является согласованным процессом *цис*-присоединения, то β-конфигурацию будет также иметь протон при С-8. Так как сигнал метильной группы при С-17 в производном 20 проявляется при 0.6-0.9 м.д., этот химический сдвиг типичен для В/С транссочлененных подокарпанов [137], и, согласно [136], структура его будет 7β , 8β , 14β .

Таким образом, нами подтверждено предположение о том, что α -сторона молекулы является стерически загруженной и реакция гидроборирования протекает преимущественно с β -стороны и сложноэфирная группа инертна по отношению к комплексу ВН₃•ТНF. Кроме уже известного продукта гидроборирования-окисления **18**, были выделены и идентифицированы ранее неизвестные аллильный **19** и гомоаллильный **17** спирты и диол **20** – продукты моногидроборирования-окисления по Δ -7(8)- и Δ -13(14)-связям без их смещения и дигидроборирования, соответственно.

2.2.2. Озонолитические трансформации абиетиновой кислоты и её метилового эфира в присутствии пиридина

Получение кислородсодержащих терпеноидов из их предшественников представляет как научный, так и практический интерес, поскольку именно окисленные производные терпенов (спирты, альдегиды и кетоны, кислоты и сложные эфиры) являются обнаруженными в природе или получаемыми синтетически душистыми или лекарственными веществами [138]. Удобным и эффективным способом введения в ненасыщенные субстраты *О*-содержащих функциональных групп является озонолитическое расщепление двойных связей. Практический интерес для получения карбонильных соединений в одну стадию представляет озонолиз, осуществляемый в присутствии соединений – акцепторов пероксидного кислорода. Одним из наиболее популярных в современном органическом синтезе вариантов является озонолиз в присутствии пиридина [139]. Нами изучен озонолиз абиетиновой кислоты **15** и её метилового эфира **16** в хлористом метилене или метаноле в присутствии пиридина.

Трициклический дитерпен – абиетиновая кислота **15** – обладает широким спектром биологической активности, как и её производные [140]. Авторами [141] при изучении цитотоксической, антимикотической и противовирусной активности оксигенированных производных абиетиновой кислоты отмечается, что при введении различных функциональных групп может наблюдаться как

усиление биологической активности, так и её снижение. Одним из способов *О*функционализирования абиетиновой кислоты является её озонолитическое расщепление [141, 143-145].

При окислении субстратов **15** или **16** одним или двумя мольными эквивалентами озона в хлористом метилене в присутствии пиридина была отмечена низкая конверсия (~15%) исходных соединений. Так как известно, что для полного озонолитического расщепления подобных соединений требуется избыток озона [145], нами был выполнен низкотемпературный исчерпывающий озонолиз как самой кислоты **15**, так и её метилового эфира **16** в смеси CH₂Cl₂-Py. При этом из обоих субстратов с выходами более 90% получены стабильные 7α ,8 α -эпокси-13*R*,14*R*-триоксолановые производные **21** или **22** (схема 2.10) [146], абсолютная конфигурация которых была ранее определена в работе [140].



Схема 2.10

Исчерпывающий озонолиз метилабиетата **16** в смеси MeOH-Py приводит к окислению двойных связей и формированию эпоксикетоальдегида **23**, о чем свидетельствует дублет при 55.73 м.д. (С-7) и синглет при 61.21 м.д. (С-8), характерные для эпоксидного фрагмента; сигналы 199.57 и 213.60 м.д., соответствующие альдегидной и кето-группам, в спектрах ЯМР ¹³С, а также мультиплет 3.00-3.20 м.д. (Н-7 эпоксидного фрагмента) и синглет 9.10 м.д. (Н-14 альдегидной группы) в спектрах ЯМР ¹H (схема 2.11) [146].



Схема 2.11

Таким образом, нами продемонстрирована восстановительная способность пиридина по отношению к пероксидным продуктам озонолиза абиетиновой кислоты и её метилового эфира, которая, в свою очередь, зависит от природы растворителя и возрастает при переходе от неполярного хлористого метилена к метанолу.

2.3. Синтез оптически активных макрогетероциклов, содержащих фрагмент гидразида (1*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты, из Δ³-карена, (+)-α-пинена и *l*-ментола

Оксетановая кольцевая система представляет собой субъединицу важных биологически активных природных соединений, таких как таксоиды, тромбоксан A2 (TXA2), некоторых сесквитерпеновых лактонов, дитерпеноидов и среднециклических простых эфиров. С другой стороны, подобные соединения являются ценными мономерами в различных процессах полимеризации и хорошо зарекомендовали себя в качестве промежуточных соединений при создании лекарственных средств [147].

Ранее [148] исходя из доступного тетрагидропирана 24 предложен короткий и эффективный синтез 31-членного потенциально полезного макрогетероциклического соединения 25, содержащего гидразидный фрагмент (1*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты. Схема синтеза включала превращение исходного тетрагидропирана 24 через промежуточный гидроксикетон 26 в α , ω -дикетодиэфир 27 [149] и заключительную циклизацию его

в 1,4-диоксане при комнатной температуре в условиях высокого разбавления с дигидразидом (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты **28**, нашедшей широкое применение в синтезах кардиологических лекарственных веществ [150], гептановых аналогов простагландинов [151] и сополимеризации [152] (схема 2.12).



Схема 2.12

В продолжение этой работы из доступных природных монотерпеноидов (Δ^3 карена **29**, α -(+)-пинена **30** и *l*-ментола **31**) по аналогичной схеме через ранее синтезированные в лаборатории биорегуляторов насекомых УфИХ УФИЦ РАН α,ω -дикетодиэфиры **36**, **37** [149] и **38** [149, 153] из промежуточных гидроксикетонов, полученных, в свою очередь, озонолитическим расщеплением соответственно Δ^3 -карена **29**, α -(+)-пинена **30** и продукта региоселективной дегидратации *l*-ментола **31** – R-3-*пара*-ментена **35** – с последующим хемоселективным восстановлением пероксидов трис-ацетоксиборогидридом натрия были получены три оптически активных макрогетероцикла **42-44** с бициклическим окса-содержащим фрагментом (схема 2.13) [154].







Схема 2.13

81

При осуществлении [1+1]-конденсации при комнатной температуре в В диоксане 36 условиях высокого разбавления α, ω -дикетодиэфира С бициклическим дигидразидом 28 наблюдалось образование за 48 ч макроцикла 42 лишь в следовых количествах [154]. Для α,ω-дикетодиэфиров 37 и 38 в аналогичных условиях образования макроциклов не происходило, тогда как для доступного из тетрагидропирана 24 α,ω-дикетодиэфира 27 данная реакция в этих же условиях [148] протекала с выходом 64%. Добавление 1 экв. воды для увеличении растворимости кристаллического гидразида 28 при проведении реакции макроциклизации позволило осуществить синтез макролидов 42-44 с выходами, соответственно, 37%, 25% и 16% (схема 2.13) [154].

Наблюдаемое скоростей [1+1]-конденсации снижение реакции функционализированных сложноэфирными группами α,ω-дикетонов 36-38 с бициклическим дигидразидом 28 (при одинаковом времени проведения реакции – 48 ч) по сравнению с соответствующим метилразветвленным аналогом 27 демонстрируется уменьшением выходов макролидов 42-44. Это может быть объяснено как стерическими, так и электронными факторами. С одной стороны, более объемные (по сравнению метильной) С изопропильная, диметилциклобутильная и диметилциклопропильная группы затрудняют подход молекул нуклеофила – гидразида дикарбоновой кислоты 28 – к оксо-группам ациклических предшественников 36-38. С другой, указанные группы обладают бо́льшим (по сравнению с метильной группой) положительным индуктивным эффектом, что приводит к большей компенсации частичного положительного заряда на карбонильном атоме углерода и затрудняет атаку нуклеофилом. Гемдиметилзамещенный циклопропановый заместитель, находящийся в β-положении к карбонильной группе соединения 36, оказывает, по-видимому, меньшее влияние на процесс макроциклизации с гидразидом 28, и выход макроцикла 42 составляет 37%.

Структуры полученных макроциклов **42-44** установлены методами ИК, ЯМР ¹Н и ¹³С-спектроскопии, их чистота контролировалась ВЭЖХ и составляла не менее 95%. Анализ спектров ЯМР проводили сравнением со спектрами

82

исходных соединений: дикетоэфиров **35-37** и дигидразида **26**. В спектрах ЯМР ¹³С соединений 42-44 кроме синглетных сигналов атомов углерода сложноэфирных групп [171.98 м.д. – **42**, 172.20 м.д. – **43**, 172.40 м.д. – **44**] и смещённых по сравнению с исходным дигидразидом 28 [178.70 м.д.] синглетных сигналов атомов углерода групп NH-C=O [173.11 (173.49) м.д. - 42, 173.33 (173.45) м.д. -**43**, 173.34 (173.52) м.д. – **44**], присутствуют синглетные сигналы групп C=N [170.10 (170.31) м.д. – 42, 172.00 (172.10) м.д. – 43, 168.02 (168.51) м.д. – 44], квадруплетные сигналы групп CH₃-C=N (20.81 (22.00) м.д. (CH₃-C-8, CH₃-C-25) – 42, 16.94 (20.21) м.д. (CH₃-C-8, CH₃-C-25) - 43 и дублетный сигнал <u>CH</u>-C=N в области 18.66 (23.73) м.д. (CH₃-CH-C-4, CH₃-CH-C-23) – **44**. Наличие в фурановом фрагменте макрогетероциклов 38-40 по два дублетных сигнала атомов углерода (78.37 (78.65) (С-1, С-4) и 48.67 (48.10) (С-4а, С-28а) в 42, 78.89 (С-1, С-4) и 48.92 (48.31) (С-4а, С-28а) в 43, 77.40 (77.62) (С-27, С-30) и 48.18 (48.07) (С-26а, С-30а) в 44, а также удвоенных сигналов атомов углерода групп NH-C=O и CH₃-C=N с соотношением интенсивностей (~2:1) свидетельствует, что макрогетероциклы 42-44 представляют собой смеси иис/транс-изомеров с преобладанием последних. В спектрах ЯМР ¹Н макроциклов **42-44** имеются слабопольные уширенные сигналы [8.20 м.д. - 42, 8.49 м.д. - 43, 7.85 м.д. 44], величины химических сдвигов и интегральные интенсивности которых соответствуют двум амидным протонам NHC=О групп соединений 42-44.

Строение синтезированных макролидов **42-44** подтверждено данными массспектров, полученных методом ESI (электрораспыления), при этом были зарегистрированы интенсивные пики протонированных [M+H]⁺ и депротонированных [M–H]⁻ форм молекул **42-44**.

Таким образом, из Δ^3 -карена, (+)- α -пинена и *l*-ментола получены три оптически активных макрогетероцикла, содержащих по две сложноэфирные функции и бициклический окса-содержащий дигидразидный фрагмент. Синтез основан на [1+1]-конденсации промежуточных α,ω -дикетодиэфиров с дигидразидом (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты [154].

2.4. Макролактонизация 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой и 12*R*гидроксиоктадец-9*E*-еновой (рицинолевой) кислот

Краун-эфиры – макрогетероциклические соединения, содержащие в своих циклах более 11 атомов, из которых не менее четырёх – гетероатомы, которые связаны между собой этиленовыми мостиками. Краун-эфиры используются для концентрирования, разделения, очистки и регенерации металлов, в том числе редкоземельных; для разделения нуклидов, энантиомеров; как лекарственные препараты, антидоты, пестициды; для создания ион-селективных датчиков и мембран; как катализаторы в реакциях с участием анионов. Наличие хиральных атомов в некоторых макроциклических лигандах позволило использовать эти макроциклы для разделения рацемических солей, в частности, замещенных хиральных аммонийных солей. При этом применяют как метод жидкостной хроматографии, так и иммобилизацию оптически активных краун-эфиров на различных носителях. Возможно осуществление асимметрического синтеза на основе использования оптически активных краун-эфиров [155-157].

Для синтеза гибридных структур **45**, содержащих хиральные центры и фрагменты краун-эфиров, планировалось провести последовательные реакции [2+1]-конденсации дихлорангидридов ряда кислот с 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислотой **47** и [1+1]-конденсации промежуточной дикислоты **46** с полиэтиленгликолями (схема 2.14).



Ранее из *l*-ментола **31** был получен оптически активный макрогетероцикл **50** [158], содержащий две сложноэфирные функции и диацилгидразинный фрагмент, синтез которого заключался в последовательных реакциях [2+1]-конденсации дихлорангидрида глутаровой кислоты с метиловым эфиром 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты **48**, доступным из монотерпена **31** [159], и взаимодействия полученного тетраэфира **49** с гидразингидратом (схема 2.15).

Попытки вовлечь в реакцию [2+1]-конденсации с дихлорангидридами ряда двухосновных (глутаровой, адипиновой бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2.3-И 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоту **47** в дикарбоновой) кислот условиях, описанных для изостевиола [160] в недостатке пиридина в присутствии катализатора DMAP, не увенчались успехом: ожидаемые дикислоты 46а-с, содержащие по две сложноэфирные группы, не образовались. Об этом свидетельствует единственный сигнал О=СО- группы в спектре ЯМР ¹³С в области 174.26 м.д., смещенный по сравнению с таковым исходной кислоты 47 [177.84 м.д.]. У желаемых продуктов 46а-с в этой области было бы 2 сигнала: один соответствующий карбоксильной группе, а другой сложноэфирной. Во всех примерах получалась (по спектральным данным) одинаковая смесь продуктов. Отсутствие в её спектрах сигналов исходной гидроксикислоты 47 [в спектре ЯМР ¹³С сигнала 76.73 м.д. (СН-ОН), ЯМР ¹Н – уширенного сигнала 6.50 м.д. (ОН), в ИК-спектре – 3375 см⁻¹ (OH)] и смещение полосы поглощения 1716 см⁻¹, характеристичной для группы –СООН, до 1730 см⁻¹ (С=О сложного эфира) указывают на то, что в реакционной смеси отсутствуют исходная кислота 47, целевые дикислоты 46а-с и линейные продукты конденсации – полиэфиры с карбоксильными группами на концах цепи [161].



Спектры ИК-, ЯМР ¹Н и ¹³С продуктов реакции идентичны спектрам (–)-ментолактона **51** [159, 162], что позволяет с большой вероятностью предположить его наличие. Хроматографический анализ продуктов реакции, проведенный на различных колонках, также указывает на наличие только (–)-ментолактона **51**. Однако в масс-спектрах ХИАД (ацетонитрил, ацетонитрилвода) уверенно регистрировались как пики [M+H]⁺с m/z 171.05, 341.30, 511.45, 681.60 и 851.90 (рис. 2.1), соответствующие моно- **51**, ди- **52**, три- **53**, тетра- **54** и пента- **55** -лактонам, так и [M+H₂O+H]⁺ с m/z 359.30, 529.50, 699.65 и 869.90 лактонов **52-55** (рис. 2.2). Монолактон **51** регистрировался также в спектре отрицательных ионов (m/z 169.10), как и его гидратированный ион (m/z 187.15). Для исключения возможности образования полилактонов **52-55** из исходной гидроксикислоты **43** в условиях масс-спектрометрического анализа нами получен её масс-спектр [m/z 188.26] в тех же условиях: пиков полилактонов не обнаружено (рис. 2.3) [161].

86



Рисунок 2.1 - Масс-спектр АРСІ (ХИАД), пики [М+Н]⁺ для смеси 7-членного ментолактона **51**, 14-членного дилактона **52**, 21-членного трилактона **53**, 28-членного тетралактона **54** и 35-членного пенталактона **55**.

Из приведенных данных можно сделать вывод, что гидроксикислота **47** в пиридине в присутствии хлорангидридов дикарбоновых кислот и DMAP образует смесь 7-членного ментолактона **51**, 14-членного дилактона **52**, 21-членного трилактона **53**, 28-членного тетралактона **54** и 35-членного пенталактона **55**, разделить которую на сегодняшний день нам не представилось возможным. К тому же, в условиях ГЖХ полилактоны **52-55** не обнаруживаются, вероятно, из-за их нестабильности в условиях анализа.



Рисунок 2.2 - Масс-спектр АРСІ (ХИАД), пики $[M+H_2O+H]^+$ для смеси 7-членного ментолактона **51**, 14-членного дилактона **52**, 21-членного трилактона **53**, 28-членного тетралактона **54** и 35-членного пенталактона **55**.

Положительные ионы:



Рисунок 2.3 - Масс-спектр АРСІ (ХИАД), пики $[M+H]^+$ и $[M-H]^-$ 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты (**47**). С₁₀H₂₀O₃ (188.2640).

Образование смеси лактонов **51-55**, возможно, произошло при катализе гидрохлоридом DMAP, аналогично тому, что наблюдалось для рицинолевой кислоты [163] либо по реакции подобной этерификации по Ямагучи [164] через образование смешанных ангидридов из гидроксикислоты **47** и дихлорангидридов дикарбоновых кислот (схема 2.14) [161]. В пользу этого говорит эксперимент в отсутствие дихлорангидридов кислот, когда образования лактонов не наблюдается (схема 2.16).



Схема 2.16

Отмечаем, что в избытке пиридина образуется только монолактон **51** о чем свидетельствует масс-спектр ХИАД, где m/z 171.05 $[M+H]^+$, 212.05 $[M+H+MeCN]^+$. С₁₀H₁₈O₂ (170.2487) (рис. 2.4) [161].



Рисунок 2.4 - Масс-спектр АРСІ (ХИАД), для монолактона **51** при проведении реакции в избытке пиридина.

Макролактоны жирных кислот, в том числе 12*R*-гидроксиоктадец-9*Z*-еновой (рицинолевой) **56**, применяются для получения биоразлагаемых полиангидридов и полиэфиров, используемых как средства доставки лекарств к нужным биомишеням. Так, полиангидриды из дикислот ((*Z*)-12-(сукцинилокси)- и (*Z*)-12-(фумароилокси)-октадец-9-еновых), полученные этерификацией рицинолевой кислоты малеиновым или янтарным ангидридом, обладают требуемыми для этого физико-химическими и механическими свойствами. Причем обширное исследование их биосовместимости продемонстрировало токсикологическую инертность и способность к биоразложению [165].

В связи с этим в мировой литературе довольно подробно описаны синтезы монолактона рицинолевой кислоты ((Z)-9-октадецен-12R-олида) 57 и его смесей с другими полилактонами. Монолактон получали дегидратацией рицинолевой кислоты с помощью солей имидазола [166], промотируемой NaH реакцией метилового эфира рицинолевой кислоты с MeI [167], катализируемой липазой Р макроциклизацией рацемической 12-гидроксиоктадец-9Z-еновой кислоты [168], циклизацией рицинолевой кислоты или соответствующего ей триметилсилоксикарбоксилата при использовании в качестве эффективного TiCl₂(OTf)₂ $TiCl_2(ClO_4)_2$ 4катализатора или присутствии В трифторметилбензойного ангидрида [169], а также при действии реагента гипервалентного иода (III) – iodosodilactone [170]. Смесь моно- и дилактонов получена при макролактонизации рицинолевой кислоты с использованием системы Вос₂O-Et₃N/DMAP или Вос₂O-(i-Pr)₂NEt/пирролидинопиридин [171]. Использование системы DCC, DMAP и соляная кислота [172, 163] или при

присоединении рицинолевой кислоты к твердофазному носителю (смоле Меррифилда) с последующей обработкой каталитическим количеством оксида ди-*н*-бутилолова [173] приводят к образованию полилактонов с содержанием остатков рицинолевой кислоты до 6.

Нами разработан новый метод синтеза (*Z*)-9-октадецен-12*R*-олида **57**. Мы планировали на основе рицинолевой кислоты **56** получить 12*R*,21*R*-дигексил-13,20-диокса-14,19-диоксодотриаконта-9,23-диен-1,32-диовую кислоту **58** как возможный мономер для полиангидридов [174]. Предпосылкой для её синтеза служила выполненная нами [175] реакция [2+1]-конденсации метилового эфира рицинолевой кислоты **59** с дихлорангидридом адипиновой кислоты, приводящая к *бис*((9*Z*,12*R*)-1-метокси-1-оксооктадец-9-ен-12-ил)-1,4-гександиоату **60** – предшественнику макрогетероцикла **61** (схема 2.17).



Схема 2.17

Однако попытки вовлечь рицинолевую кислоту **56** в реакцию [2+1]конденсации с дихлорангидридом адипиновой кислоты в избытке пиридина в присутствии каталитических количеств DMAP не увенчались успехом: ожидаемая дикислота **58** с двумя сложноэфирными фрагментами не образовалась. Об этом свидетельствует единственный сигнал О=СО- группы в спектре ЯМР ¹³С в области 173.60 м.д., смещенный по сравнению с таковым исходной кислоты **56** (178.76 м.д.). Для продукта конденсации **58** в этой области было бы 2 сигнала: один соответствующий кислотной группе, а другой сложноэфирной (схема 2.18) [174].



Схема 2.18

Отсутствие в спектрах ЯМР продукта реакции сигналов исходной гидроксикислоты **56** – 71.68 м.д. (СН-ОН), уширенного сигнала 3.40 м.д. (СН-ОН), в ИК-спектре полосы поглощения 3382 см⁻¹ (ОН) и смещение таковой 1711 см⁻¹, характеристичной для группы СООН, до 1730 см⁻¹ (С=О сложного эфира) указывают на то, что в реакционной смеси отсутствуют исходная **56** и целевая **58** кислоты, а также линейные продукты конденсации – полиэфиры с карбоксильными группами на концах цепи.

Анализ спектров ИК-, ЯМР ¹Н и ¹³С свидетельствуют о том, что единственным продуктом реакции является монолактон – 13R-гексил-1-оксациклотридец-10*Z*-ен-2-он **57**. В масс-спектре ХИАД (ацетонитрил-вода) продукта реакции четко регистрировалась пики [M+H]⁺с m/z 281.25 и [M+MeCN+H]⁺ с m/z 322.20, соответствующие монолактону **57** (схема 2.19) [174].



Схема 2.19

Таким образом, рицинолевая кислота в избытке пиридина в присутствии дихлорангидрида адипиновой кислоты и DMAP превращается в 13-членный монолактон [174], который, вероятно, образуется по реакции подобной этерификации по Ямагучи [164] через образование смешанных ангидридов. Наиболее похожие на описанные нами условия синтеза представлены в работах [169] и [171], протекающие через промежуточные смешанные ангидриды рицинолевой и 4-трифторметилбензойной либо 3,3-диметил-2-оксабутановой кислот, соответственно, получаемых из ангидридов соответствующих кислот. В работе [169] использовался катализатор, полученный из солей редкого (титан) и драгоценного (серебро) металлов, и выход составил 72-83%.

2.5. Стереоселективный синтез антилейкемического сесквитерпена (+)капарратриена из *l*-ментола и тиглинового альдегида

Выделенный из произрастающего в Колумбии дерева Ocotea caparrapi сесквитерпеноид 3,7*R*,11-триметилдодека-2*E*,4*E*,10-триен ((+)-капарратриен) **62**, обладающий значительной фармакологической, в том числе и антилейкемической, активностью [176], ранее получали в рацемической [177] и оптически активной [178] формах с использованием в качестве субстратов (\pm)- и (+)-цитронеллалей **63** и тиглинового альдегида **64**. На ключевых стадиях формирования (2*E*,4*E*)-диенового фрагмента целевого капарратриена **62а** чаще всего применяли различные варианты реакции Виттига, при этом углеродный остов тиглинового альдегида **64** внедрялся после превращения его через стадии соответствующих спирта, бромида и фосфониевой соли в аллильный трифенилфосфоран (схема 2.20).



Схема 2.20

Нами разработана новая схема синтеза аналога (+)-капарратриена – 3,7R,11триметилдодека-2*E*,4,10-триена **62а** – исходя из *l*-ментола **31** и тиглинового альдегида 64. Она также базируется на реакции олефинирования по Виттигу, причем в качестве карбонильной компоненты выступает исходный сопряженный альдегид 64, а необходимый илид генерируется из трифенилфосфониевой соли 65 (R)-(-)-цитронеллилбромида 66 при действии на нее *н*-бутиллития. В свою оптически чистый бромид 66 получен в результате хемо- и очередь. региоселективных превращений кетоспирта 41, способ получения которого из *l*ментола 31 через (–)-ментолактон 51 в 3 стадии был описан ранее в лаборатории биорегуляторов насекомых УфИХ УФИЦ РАН [153]. Дальнейшие трансформации в направлении к (R)-(-)-цитронеллилбромиду **66** включали региоспецифичное Байеру-Виллигеру окисление по тетрагидропиранильного производного гидроксикетона **67**, однореакторное низкотемпературное (-70°C) гидридное восстановление полученного изопропилового эфира 68 и олефинирование *in situ* образующегося изопропилидентрифенилфосфораном, альдегида снятие тетрагидропиранильной защиты в соединении 69 с получением (R)-(+)цитронеллола 70 (схема 2.21). Целевой капарратриен получен в виде смеси (4:1) 2E, 4E-62a и 2E, 4Z-стереоизомеров 62c, по данным ГЖХ и ЯМР ¹H – по

интенсивности сигналов H-5: 5.48-5.60 (м, 0.8 H) и 5.23-5.31 (м, 0.2 H); и CH₃-3: 1.62 (с, 2.4 H) и 1.66 (с, 0.6 H), соответственно[179].

Таким образом, исходя из коммерчески доступных *l*-ментола **31** и тиглинового альдегида **64** с использованием на ключевой стадии реакции Виттига последнего с трифенилфосфораном, генерируемым из (R)-(–)цитронеллилбромида **66**, разработан стереоселективный синтез природного (+)капарратриена с известной противораковой активностью в виде смеси (4:1) 2*E*,4*E*-**59а** и 2*E*,4*Z*-**59с** стереоизомеров с общим выходом 16% в расчете на *l*-ментол **31** [179].



ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовалось оборудование ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН «Агидель» УФИЦ РАН. ИК спектры веществ снимали на приборе «Shimadzu IR Prestige-21» в КВг в диапазоне 400-4000 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С регистрировали на спектрометре «Bruker AM-300» с рабочей частотой 300.13МГц (¹Н) и 75.47 МГц (¹³С) и «Bruker Avance III 500 МНz» с рабочей частотой 500.13 МГц (¹H), 125.73 МГц (¹³C). Растворитель – CDCl₃, внутренний стандарт – сигнал растворителя. Химические сдвиги сигналов приведены в шкале δ , в миллионных долях (м.д.). Спектры ЯМР ¹³С регистрировали в режимах с широкополосной развязкой от протонов и JMOD. Отнесение сигналов спектров ЯМР и определение величин КССВ проводили, используя методы двойного резонанса и двумерной корреляционной спектроскопии COSY (H-H), COSY (C-H), HSQC, HMBC и NOESY-2D (H-H). Анализы ВЭЖХ выполнены на жидкостном хроматографе «Shimadzu – LC-20AD» с диодноматричным детектором SPD-M20A (Shimadzu) с использованием колонки Phenomenex 250 × 4.6 мм (сорбент – Luna C18 с диаметром частиц 5 мкм). В качестве подвижной фазы применялся элюент (вода – ацетонитрил) со скоростью потока 1 мл/мин. Аналитическая длина волны 215 нм. Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI) и химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД, АРСІ) были получены на квадрупольном жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu, шприцевой ввод образца, элюент – ацетонитрил/вода в соотношении 95/5, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и -3.5 кВ. Температура интерфейса ХИАД 250 °C. Температура нагревателя 200 °C, температура испарителя 230 °C. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 и 2.5 л/мин соответственно для ИЭР и ХИАД.. ГЖХ выполняли на приборах «Chrom-5» [длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-DMCS (0.16-0.20 мм), рабочая температура 50-300°С], «Chrom-41» [длина колонки 2.4 м, неподвижная фаза – РЕG-6000, рабочая температура 50-200°С], «Shimadzu GC-2014» [на HP-Innowax (30m × 0.25mm ×

0.25µm) (Agilent Technologies, США, температурный режим 50-240°C], [на DB-5 MS (30m × 0.25mm × 0.25µm) (Agilent Technologies, США, температурный режим 80-280°C], газ-носитель – гелий. Контроль TCX – на SiO₂ марки Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли SiO₂ (70-230) марки «Lancaster» (Великобритания). Оптическое вращение измерено на поляриметре «Perkin-Elmer-241-MC». Данные элементного анализа всех соединений соответствовали вычисленным. Производительность озонатора – 40 ммоль O₃/ч. Растворители сушили по стандартным методикам.

3.1. Превращения производных глицирретовой кислоты

3.1.1. Синтез 3,4-лактона 4-гидрокси-3,4-*секо*-11-оксо-18β-олеан-12-ен-30карбометокси-3-овой кислоты и изучение его поведения в условиях новой реакции в химии АОС

4-гидрокси-3,4-секо-11-оксо-18В-олеан-12-ен-30-Синтез 3.4-Лактона карбометокси -3-оевой кислоты (2). К перемешиваемой при 10°С смеси 2.5 мл (50.0 ммоль) свежеперегнанной муравьиной кислоты и 0.8 мл (43.0 ммоль) 30%ного пероксида водорода прикапывали раствор 2.42 г (5.0 ммоль) полученного известным методом [120] кетона 3 в 20 мл CH₂Cl₂. Перемешивали при комнатной температуре, спустя 3 ч к реакционной массе дополнительно прибавляли 0.8 мл (43 ммоль) 30% пероксида водорода. Через 4 ч (контроль TCX) реакционную массу выливали в 20 мл охлажденной воды, экстрагировали CHCl₃ (3 × 50 мл), последовательно промывали дистиллированной водой И насыщенными растворами (3 \times 10 мл) NaHCO₃, Na₂S₂O₃ и NaCl. Сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток (2.50 г) хроматографировали. Получили 2.20 г (88%) целевого лактона.

3,4-лактон 4-гидрокси-3,4-*секо*-11-оксо-18β-олеан-12-ен-30-карбометокси-3овой кислоты (2).



Белое вещество, т.пл. 168-170°С, α_D^{20} +185° (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н: 0.76 (3H, c, H-28), 1.09 (3H, c, H-29), 1.11 (3H, c, H-26), 1.32 и 1.33 (оба 3H, c, H-25 и H-27), 1.39 (3H, c, H-23), 1.05-2.23 (21H, м, H-1, H-2, H-5, H-6, H-7, H-15, H-16, H-18, H-19, H-21, H-22), 1.43 (3H, c, H-24), 3.64 (3H, c, OCH₃), 5.65 (1H, c, H-12).

Спектр ЯМР ¹³С 17.50 (к, С-25), 18.07 (к, С-26), 22.05 (т, С-6), 23.09 (к, С-27), 25.95 (к, С-24), 26.26 (т, С-15), 26.31 (т, С-16), 28.21 (к, С-29), 28.49 (к, С-28), 31.02 (т, С-21), 31.79 (с, С-17), 31.87 (т, С-7), 31.79 (к, С-23), 32.19 (т, С-2), 37.64 (т, С-22), 38.78 (т, С-1), 39.48 (с, С-10), 41.02 (т, С-19), 43.35 (с, С-8), 43.94 (с, С-20), 45.25 (с, С-14), 48.23 (д, С-18), 51.73 (к, СО₂<u>С</u>H₃), 54.23 (д, С-5), 61.30 (д, С-9), 85.61 (с, С-4), 128.48 (д, С-12), 169.46 (с, С-13), 175.58 (с, С-3), 176.81 (с, С-30), 198.77 (с, С-11). Ср. [121].

Восстановление 3,4 лактона 4-гидрокси-3,4-*секо*-11-оксо-18β-олеан-12-ен-30-карбометокси-3-оевой кислоты (2).

К раствору 5.0 мл (20.0 ммоль) 73%-ного раствора ДИБАГ в толуоле и 20 мл безводного CH_2Cl_2 по каплям прибавляли при -70°C 2.00 г (4.0 ммоль) оксепан-2она **2** в 20 мл безводного CH_2Cl_2 , выдерживали при -70°C 3 ч, температуру постепенно поднимали до 0°C, затем добавляли 50 мл смеси (1:1) ТГФ и воды. Температуру реакционной массы повышали до комнатной, разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 , фильтровали через слой Al_2O_3 (5 см), сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток (2.00 г) хроматографировали [SiO₂, ПЭ-Ви^{*t*}ОМе (10:1)] и получили 0.40 г (20%) диенового ацеталеспирта **4** и 0.81 г (45%) триенового диола **5**. ЗЯ-изобутокси-3,4-эпокси-30-гидрокси-3,4-секо-18β-олеан-11,12-диен (4).



Белое вещество, т.пл. 152°С, α_D²⁰+128° (*c* 0.5, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н: 0.85 (3H, c, H-28), 0.95 (3H, c, H-26), 0.97 (3H, c, H-27), 1.05 (3H, c, H-25), 1.13 (3H, c, H-23), 1.24 (3H, c, H-24), 1.25 (3H, c, H-29), 0.95-2.15 (21H, м, H-1, H-2, H-5, H-

6, H-7, H-15, H-16, H-18, H-19,H-21, H-22, H-2`), 3.03 (1H, дд, H_a-1`, J8.8, 7.9 Гц), 3.70 (1H, дд, H_b-1`, J8.8, 7.9 Гц), 4.57 д (1H, H_{*aкc*}-3, J9.0). 4.31 и 4.32 (по 1H, оба д, J = 7.1 Гц, H-30), 5.58 и 5.51 (по 1H, оба д, J = 5.7 Гц, H-11, H-12). Спектр ЯМР ¹³С: 18.15 (т, С-6), 19.10 (к, С-3`, CH₃-2`), 20.28 (к, С-25), 20.82 (к, С-26), 25.05 (к, C-27), 25.45 (т, С-15), 25.89 (к, С-24), 26.42 (т, С-16), 27.35 (к, С-29), 27.94 (к, С-23), 28.60 (к, С-28), 28.83 (д, С-2`), 29.05 (т, С-21), 29.09 (т, С-19), 31.05 (т, С-7), 32.01 (с, С-17), 32.50 (т, С-1), 34.75 (т, С-2), 35.40 (с, С-20), 35.90 (т, С-22), 41.03 (с, С-8), 41.20 (т, С-10), 43.07 (с, С-14), 44.87 (д, С-18), 51.76 (д, С-5), 70.65. (т, С-30), 74.19 (т, С-1`), 76.42 (с, С-4), 98.87 (с, С-3), 116.18 (с, С-11), 119.78 (д, С-12), 147.16 (с, С-13), 153.53 (д, С-9).

3,30-дигидрокси-3,4-секо-18β-олеан-4(23),9(11),12-триен (5).



Белое вещество. Т.пл. 218°С, α_D²⁰+215° (*c* 0.5, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H 0.86 (3H, c, C-28), 0.96 (3H, c, H-26), 0.98 (3H, c, H-27), 1.14 (3H, c, H-25), 1.74 (3H, c, H-24), 1.23 (3H, c, H-29), 0.97-2.25 (21H, м, H-1, H-2, H-5, H-6, H-7, H-15, H-16, H-

18, H-19, H-21, H-22, H-2`),3.59 (2H, т, J = 8.7 Гц, H-3), 4.31 и 4.33 (по 1H, оба д, J = 7.0 Гц, H-30), 4.67 и 4.87 (по 1H, оба уш. с, H-23), 5.49 и 5.55 (по 1H, оба д, J = 5.7 Гц, H-11, H-12). Спектр ЯМР ¹³С 18.42 (к, С-29), 19.26 (к, С-25), 20.85 (к, С-26), 23.43 (к, С-24), 25.05 (к, С-27), 25.47 (т, С-15), 26.57 (т, С-16), 28.45 (т, С-6),

28.62 (к, C-28), 28.77 (т, C-2), 30.05 (т, C-21), 32.05 (с, C-17), 33.45 (т, C-1), 34.46 (т, C-7), 35.35 (с, C-20), 37.02 (т, C-22), 38.75 (с, C-8), 38.82 (д, C-5), 40.39 (с, C-10), 42.05 (т, C-19), 43.96 (с, C-14), 45.04 (д, C-18), 61.58 (с, C-3), 70.55 (т, C-30), 114.12 (д, C-23), 115.03 (д, C-12), 116.33 (с, C-11), 145.45 (с, C-13), 146.52 (с, C-4), 151.59 (д, C-9).

3.1.2. Эффективный синтез 3β-гидрокси-18βH-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты (8) и 3β,30-дигидрокси-18βH-олеан-9(11),12(13)-диена (11)

Синтез Зβ-гидрокси-18рН-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты (8). К раствору 2.0 г (4.2 ммоль) глицирретовой кислоты 1 в 30 мл безводного CH_2Cl_2 (-70° C, Ar) по каплям прибавляли 3.5 мл (14.0 ммоль) 73%-ного раствора ДИБАГ в толуоле в 10 мл безводного CH_2Cl_2 , выдерживали при -70 °C 15 мин, после чего температуру реакционной массы повышали до комнатной и перемешивали 1 ч. Затем реакционную массу охлаждали до 0° С и прикапывали 10 мл H_2O , перемешивали 15 мин, разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 , фильтровали через слой Al_2O_3 (5 см), сушили Na_2SO_4 и упаривали. Получили 1.65 г 3β-гидрокси-18βH-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты 8 (88%).

Зβ-гидрокси-18βН-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты (8)



Белое вещество, т.пл. 183°С, α_D^{20} +165° (*с* 0.5, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.74 (3H, c, H-28), 0.80 (3H, c, H-27), 0.94 (3H, c, H-26), 0.98 (3H, c, H-25), 1.08 и 1.10 (оба 3H, оба с, H-23, H-24), 1.14 (3H, c, H-29), 1.30-2.00 (20H, м, H-1, H-2, H-5, H-6, H-7, H-15, H-16, H-18, H-19, H-21, H-22), 3.25 (1H, dd, H_α-3, J₁ = 11.1, J₂ = 4.8 Γμ,),4.31 и 4.34 (oбa μ , J = 7.1 Γμ, 2H, H-30), 5.50 и 5.54 (oбa μ , J = 5.7 Γμ, 2H, H-11, H-12). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 15.06 (CH₃, C-24), 17.92 (CH₂, C-6), 20.06 (CH₃, C-25), 20.91 (CH₃, C-26), 25.22 (CH₃, C-27), 25.58 (CH₂, C-15), 26.35 (CH₂, C-16), 27.68 (CH₂, C-2), 28.20 (CH₃, C-23), 28.42 (CH₃, C-28), 28.53 (CH₃, C-29), 30.93 (CH₂, C-7), 31.56 (CH₂, C-21), 32.16 (C, C-17), 37.08 (CH₂, C-22), 38.22 (CH₂, C-19), 38.69 (CH₂, C-1), 38.84 (C, C-4), 40.38 (C, C-8), 42.54 (C, C-10), 42.67 (C, C-14), 43.96 (C, C-20), 46.21 (CH, C-18), 51.09 (CH, C-5), 78.97 (CH, C-3),115.71 (CH, C-11), 121.45 (CH, C-12), 145.88 (C, C-13), 154.46 (C, C-9), 182.64 (C, C-30) [130].

Синтез 3β,30-дигидрокси-18βH-олеан-9(11),12(13)-диена (11). К раствору 2.03 г (4.2 ммоль) метилового эфира глицирретовой кислоты 10, полученного по методу [132], в 40 мл безводного CH_2Cl_2 (-70°C, Ar) по каплям прибавляли 3.5 мл (14.0 ммоль) 73%-ного раствора ДИБАГ в толуоле в 10 мл безводного CH_2Cl_2 , выдерживали при -70°C 15 мин, после чего температуру реакционной массы повышали до 22°C и перемешивали 1 ч. Затем реакционную массу охлаждали до 0°C и прикапывали 10 мл H₂O, перемешивали 15 мин, разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 , фильтровали через слой Al_2O_3 (5 см), сушили Na_2SO_4 и упаривали. Получили 1.85 г диенового спирта 11 (90%).

36,30-дигидрокси-186Н-олеан-9(11),12(13)-диен (11).



Белое вещество, т.пл. 168С, $[\alpha]_D^{20}$ +280° (*c* 0.10, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.78, 0.86, 0.87, 0.96, 0.98, 1.10, 1.16 (все с, H-23÷29, 21H), 1.23-2.17 (м, H-1, H-2, H-5, H-6, H-7, H-15, H-16, H-18, H-19, H-21, H-22, 20H), 3.21 (H_α-3, dd, J₁ = 4.7, J₂ = 11.0

Гц, 1Н), 4.31 и 4.34 (оба д, J = 7.1 Гц, 2Н, H-30), 5.54 и 5.49 (оба д, J = 5.7 Гц, 2Н, H-11, H-12). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃): 15.76, 20.05, 20.88, 25.21, 27.39, 28.50, 28.59 (CH₃, C-23÷C-29), 18.20, 25.49, 26.41, 27.75, 29.44, 29.64, 32.04, 36.39, 38.67 (CH₂,

C-1, C-2, C-6, C-7, C-15, C-16, C-19, C-21, C-22), 32.00, 35.44, 36.39, 38.84, 40.54, 41.98 (C, C-4, C-8, C-10, C-14, C-17, C-20), 44.94, 51.06 (CH, C-5, C-18), 70.55 (CH₂OH, C-30), 78.58 (CHOH, C-3), 115.37 (CH, C-11), 121.03 (CH, C-12), 146.24 (C, C-13), 154.46 (C, C-9).

3.1.3. Гидроборирование-окисление производных глицирретовой кислоты

Гидроборирование-окисление 3β -гидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)диен-30-овой кислоты (11). К суспензии 1.00 г (2.2 ммоль) диена 8 и 0.38 г (9.9 ммоль) NaBH₄ в 40 мл абс. ТГФ (Ar, 0°С) прибавляли по каплям раствор 1.79 мл (1.90 г, 13.2 ммоль) BF₃·Et₂O в 10 мл абс. ТГФ. Перемешивали 3.5 ч, добавляли 8.8 мл H₂O, через 10 мин прибавляли раствор 6.00 г AcONa в 3.6 мл H₂O и 3.6 мл 30% H₂O₂, перемешивали 16 ч, после чего разбавляли 200 мл МТБЭ, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток (0.82 г) флеш-хроматографировали [SiO₂, ПЭ-AcOEt (10:1)] и получили 0.27 г (28%) диенового спирта 11, а также 0.55 г (55%) смеси триолов 12, 13 и 14, в соотношении 2:1:1.

Гидроборирование-окисление Зβ,30-дигидрокси-18βH-олеан-**9(11),12(13)-диена.** К суспензии 0.97 г (2.2 ммоль) диенового диола **11** и 0.38 г

9(11),12(13)-диена. К суспензии 0.97 г (2.2 ммоль) диенового диола 11 и 0.38 г (9.9 ммоль) NaBH₄ в 40 мл абс. ТГФ (Ar, 0°С) прибавляли по каплям раствор 1.79 мл (1.90 г, 13.2 ммоль) BF₃·Et₂O в 10 мл абс. ТГФ. Перемешивали 3.5 ч, добавляли 8.8 мл H₂O, через 10 мин прибавляли раствор 6.00 г AcONa в 3.6 мл H₂O и 3.6 мл 30% H₂O₂, перемешивали 16 ч, после чего разбавляли 200 мл МТБЭ, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток (0.82 г) флеш хроматографировали [SiO₂, ПЭ-AcOEt (10:1)] и получили 0.09 г (10%) диенового спирта **11**, а также 0.71 г (70%) смеси триолов **12**, **13** и **14**, в соотношении 2:1:1.

3β,11α,30-тригидрокси-18βН-олеан-12(13)-ен (12).



Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃): 0.80, 0.82, 0.86, 0.97, 0.98, 1.07, 1.16 (все с, H-23÷H-29, 21H), 0.80-1.20 (м, H-5, H_a-15, H_a-16, 3 H), 1.23-2.17 (м, H-1, H-2, H-6, H-7, H-9, H_b15, H_b-16, H-18, H-19, H-21, H-22, 3 OH, 20H), 3.26 (H_α-3, дд, J₁ = 10.8, J₂ =

5.3 Гц, 1Н),3.60 (д, J = 10.5, 1H, H_a-30), 3.71 (д, J = 10.5 Гц, 2H, H_b-30), 4.35 (дд, J = 5.4, 2.9, 1H, H-11), 5.41 (д, J = 5.4 Гц, 1H, H-12). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃): 15.72, 16.83, 18.07, 25.23, 28.27, 28.44, 28.88 (CH₃, C-23÷C-29), 18.05, 25.30, 26.60, 26.76, 28.91, 29.70, 33.42, 35.10, 37.57 (CH₂, C-1, C-2, C-6, C-7, C-15, C-16, C-19, C-21, C-22), 32.20, 33.29, 36.25, 39.10, 40.38, 42.10, (C, C-4, C-8, C-10, C-14, C-17, C-20), 46.07, 52.42 (CH, C-5, C-18), 55.82 (CH, C-9), 66.31 (CH₂OH, C-30), 68.89 (CH, C-11), 78.63 (CH, C-3), 125.85 (CH, C-12), 148.15 (C, C-13).

Зβ,12β,30-тригидрокси-18βН-олеан-9(11)-ен (13).



Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃): 0.83, 0.85 , 0.89, 0.96, 0.99, 1.13, 1.14 (все с, H-23÷29, 21H), 1.20-2.07 (м, H-1, H-2, H-5, H-6, H-7, H-13, H-15, H-16, H-18, H-19, H-21, H-22, 3 OH, 24H), 3.31 (dd, $J_1 =$ 12.1, $J_2 = 3.7$ Гц, 1H, H_{α} -3), 3.47 (д, J =

10.7, 1H, H_a-30), 3.55 (д, J = 10.7, 1H, H_b-30), 4.12 (дд, J₁ = 3.4, J₂ = 11.9 Гц, H-12), 5.19 (д, J = 3.4 Гц, 1H, H-11).Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃): 15.81, 18.02, 19.26, 23.55, 24.76, 27.50, 27.80 (CH₃, C-23÷C-29), 18.60, 26.33, 26.56, 26.72, 27.39, 27.94, 28.00, 32.04, 35.97, 37.00 (CH₂, C-1, C-2, C-6, C-7, C-15, C-16, C-19, C-21, C-22), 33.17, 34.02, 39.50, 41.30, 41.62, 42.73 (C, C-4, C-8, C-10, C-14, C-17, C-20), 39.75, 45.59, 51.74 (CH, C-5, C-13, C-18), 67.44 (CH, C-12), 74.46 (CH₂, C-30), 78.95 (CH, C-3), 121.02 (CH, C-11), 148.60 (C, C-9).

3β,9α,30-тригидрокси-18βH-олеан-12(13)-ен (14).



Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃): 0.83, 0.86, 0.87, 0.96, 0.98, 1.10, 1.16 (все с, H-23÷29, 21Н), 1.00-1.20 (м, H_a-15, H_a-16, 2 Н), 1.23-2.70 (м, H-1, H-2, H-5, H-6, H-7, H-11, H_b15, H_b-16, H-18, H-19, H-21, H-22, 20Н), 3.21 (дд, J₁ = 11.0, J₂ = 4.7 Гц, 1Н,

 H_{α} -3), 3.60 (д, J = 10.5, 1H, H_a-30), 3.71 (д, J = 10.5 Гц, 2H, H_b-30), 5.20 (дд, J₁ =5.6, J₂ = 3.4 Гц, 1H, H-12). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃): 16.03, 16.83, 20.27, 22.16, 25.29, 26.09, 28.40 (CH₃, C-23÷29), 18.00, 24.91, 25.87, 26.50, 27.14, 28.60, 29.01, 29.68, 33.72, 35.92 (CH₂, C-1, C-2, C-6, C-7, C-11, C-15, C-16, C-19, C-21, C-22), 32.95, 35.57, 38.14, 41.05, 41.68, 47.07 (C, C-4, C-8, C-10, C-14, C-17, C-20), 45.91, 51.00 (CH, C-5, C-18), 67.17 (CH₂, C-30), 74.45 (C, C-9), 78.79 (CH, C-3), 119.10 (CH, C-12), 148.90 м.д. (C, C-13).

3.2. Окислительные превращения абиетиновой кислоты и её метилового эфира

Метиловый эфир абиетиновой кислоты (16). Получен путем обработки абиетиновой кислоты эфирным раствором диазометана по методике [180].

Метилабиета-7,13-диен-18-оат (16).



Белое вещество, т.пл. 183° С, $[\alpha]_{D}^{20}$ –65.2° (0.53, CHCl₃), ср. $[\alpha]_{D}^{23}$ –65.3° (0.49, CHCl₃) [181]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 5.77 (с,1H), 5.36 (с,1H), 3.62 (с,3H), 2.23–1.56 (м,11H), 1.25–1.18 (м,6H), 1.02–1.00 (м,7H), 0.80 (с,3H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃): 14.26 (CH₃, C-17), 17.24 (CH₃, C-15), 18.36 (CH₂, C-2), 21.08 (CH₃,

C-20), 21.64 (CH₃, C-19), 22.69 (CH₂, C-11), 25.90 (CH₂, C-6), 27.70 (CH₂, C-12), 34.75 (C, C-10), 35.11 (CH, C-18), 37.33 (CH₂, C-3), 38.55 (CH₂, C-1), 45.32 (CH, C-5), 46.81 (C, C-4), 51.15 (CH, C-9), 52.06 (CH₃, C-31), 120.84 (CH, C-7), 122.56 (CH, C-14), 135.74 (C, C-8), 145.52 (C, C-13), 179.20 (C, C-15).

3.2.1. Гидроборирование-окисление метилового эфира абиетиновой кислоты (16).

К суспензии 1.20 г (3.8 ммоль) диена **16** и 0.17 г (4.4 ммоль) NaBH₄ в 40 мл абс. ТГФ (Ar, 20°С) прибавляли по каплям раствор 0.72 мл (0.81 г, 5.7 ммоль) BF₃·Et₂O в 10 мл абс. ТГФ. Перемешивали 3.5 ч, добавляли 3.9 мл H₂O, через 10 мин прибавляли раствор 2.60 г AcONa в 1.6 мл H₂O и 1.6 мл 30% H₂O₂, перемешивали 16 ч, после чего разбавляли 300 мл метил-*трет*-бутилового эфира (МТБЭ), промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток (1.20 г) хроматографировали [SiO₂, петролейный эфир (ПЭ-AcOEt (10:1)] и получили 0.60 г и непрореагировавшего метилабиетата **16**, а также 0.06 г (10%) спирта **17**, 0.22 г (34%) спирта **18**, 0.14 г (22%) спирта **19** и 0.18 г (26%) диола **20** в виде фракций, обогащенных до 90%, согласно ВЭЖХ. Метиловый эфир 7β-гидрокси-13-изопропил-8β-подокарп-13(14)-ен-15α-овой кислоты (17).



R_f 0.45 (ПЭ:Et₂O, 1:2), густое желтое масло. ИК спектр (КВг, ν, см⁻¹): 3400 (OH), 1735 (С=О), 1643 (С=С), 1100 (СН=). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д., Ј/Гц): 0.75 (3H, с, H-17), 1.17 (3H, д, J = 3.0, H-19,), 1.21 (3H, д, J = 6.9, H-20), 1.25 (3H, с, H-16),

1.27-2.45 (16H, м, H-1÷H-3, H-5, H-6, H-8, H-9, H-11, H-12, H-18), 2.86 (1H, уш.с, OH), 3.64 (3H, с, COOCH₃), 3.67 (1H, м, H-7, $W_{\frac{1}{2}} = 12$ Гц), 5.30 (1H, с, H-14), ср. [136].Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.44 (CH₃, C-17), 17.42 (CH₃, C-16), 18.01 (CH₂, C-2), 20.96 (CH₃, C-19), 21.25 (CH₃, C-20), 22.24 (CH₂, C-11), 35.12 (C, C-10), 36.88 (CH₂, C-6), 37.79 (CH₂, C-1), 39.02 (CH₂, C-3), 44.64 (CH, C-5), 48.04 (CH, C-8), 46.50 (CH₂, C-12), 46.80 (C, C-4), 50.52 (CH, C-9), 51.94 (CH₃, COO<u>C</u>H₃), 52.34 (CH, C-18), 73.23 (CH, C-7), 116.48 (CH, C-14), 140.53 (C, C-13), 179.22 (C, C-15) [135].

Метиловый эфир 7β-гидрокси-13α-изопропилподокарп-8(14)-ен-15α-овой кислоты (18).



R_f 0.42 (ПЭ:Et₂O, 1:2), густое желтое масло. ИК спектр (КВг, ν, см⁻¹): 3400 (OH), 1735 (С=О), 1643 (С=С), 1100 (СН=). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д., Ј/Гц): 0.77-1.03 (6Н, м, H-17, H-19), 1.14-1.27 (6Н, д, H-16, H-20), 1.45-2.00 (16Н, м, H-1÷H-3, H-5,

H-6, H-9, H-11,H-12, H-13, H-18), 2.60 (1H, уш.с, OH), 3.66 (4H, м, H-7, W_½ = 12Гц, COOCH₃), 5.30 (1H, c, H-14), ср. [136]. Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.09 (CH₃, C-17), 16.31 (CH₃, C-16), 17.94 (CH₂, C-2), 20.20 (CH₃, C-19), 21.20 (CH₃, C-20), 22.69 (CH₂, C-11), 25.55 (CH₂, C-12), 32.81 (CH, C-18), 34.49 (C, C-10), 36.85 (CH₂, C-3), 37.20 (CH₂, C-6), 37.48 (CH₂, C-1), 46.44 (C, C-4), 49.85 (CH, C-5),

51.14 (CH, C-13), 51.84 (CH, C-9), 51.92 (CH₃, COO<u>C</u>H₃), 71.88 (CH, C-7), 124.73 (CH, C-14), 136.60 (C, C-8), 178.90 (C, C-15) [135].

Метиловый эфир 14β-гидрокси-13α-изопропилподокарп-7(8)-ен-15α-овой кислоты (19).



R_f 0.40 (ПЭ:Et₂O, 1:2), густое желтое масло. ИК спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3400 (OH), 1735 (C=O), 1643 (C=C), 1100 (CH=). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.82 (3H, с, H-17), 0.87 (3H, д, J 7.0, H-19), 1.04 (3H, д, J 6.7, H-20), 1.20 (3H, с, H-16), 1.25-

2.21 (16H, м, H-1÷H-3, H-5, H-6, H-9, H-11÷H-13, H-18), 3.62 (3H, с, COOCH₃), 3.66 (1H, м, H-14, W_½ = 12Гц), 5.78 (1H, м, H-7), 8.46 (1H, уш.с, OH).Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 13.82 (CH₃, C-17), 16.73 (CH₃, C-16), 17.90 (CH₂, C-2), 19.07 (CH₃, C-19), 19.15 (CH₃, C-20), 21.88 (CH₂, C-12), 25.15 (CH₂, C-11), 31.57 (C, C-10), 31.91 (CH, C-18), 36.72 (CH₂, C-3), 37.67 (CH₂, C-6), 37.79 (CH₂, C-1), 41.59 (CH, C-13), 41.95 (CH, C-5), 46.80 (C, C-4), 46.97 (CH, C-9), 51.84 (CH₃, COO<u>C</u>H₃), 72.76 (CH, C-14), 131.19 (CH, C-7), 140.11 (C, C-8), 178.90 (C, C-15) [135].

Метиловый эфир 7β,14β-дигидрокси-13α-изопропил-8β-подокарпан-15α-овой кислоты (20).



R_f 0.20 (ПЭ:Et₂O, 1:2), густое масло. ИК спектр (КВг, ν, см⁻¹): 3400 (ОН), 1735 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д., Ј/Гц): 0.67-0.90 (6Н, м, H-17, H-19), 1.00-1.26 (6Н, м, H-20, H-16), 1.45-1.78 (16Н, м, H-1÷H-3, H-5, H-6, H-8, H-9, H-11÷H-13, H-18), 2.90 (2H, уш.с, ОН), 3.40 (2H, м, H-7, H-14, W_{1/2} = 12Гц),

3.65 (3H, м, СООСН₃). Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 13.53 (CH₃, C-17), 16.52 (C, C-16), 17.96 (CH₂, C-2), 18.65 (CH₃, C-19), 19.05 (CH₃, C-20), 22.80 (CH₂, C-11), 29.67 (CH₂, C-12), 30.95 (CH, C-18), 32.15 (CH₂, C-6), 36.50 (CH₂, C-3), 37.21 (C, C-10), 38.21 (CH₂, C-1), 41.09 (CH, C-8), 45.09 (CH, C-5), 46.66(CH, C-9), 46.80 (C, C-4), 50.23 (CH, C-13), 52.07 (CH₃, COO<u>C</u>H₃), 70.59 (CH, C-7), 73.70 (CH, C-14), 179.63 (C, C-15) [135].

3.2.2 Озонолитические трансформации абиетиновой кислоты (15) и её метилового эфира (16) в присутствии пиридина

Методика озонолиза абиетиновой кислоты (15) и её метилового эфира в хлористом метилене (16) в присутствии пиридина. Через раствор 1.0 г (3.31 ммоль) абиетиновой кислоты 15 или 0.7 г (2.21 ммоль) метилового эфира абиетиновой кислоты 16 в 30 мл CH₂Cl₂ и 0.88 мл (0.59 мл) Ру при -70°C барботировали озоно-кислородную смесь до появления голубого окрашивания. Реакционную смесь продували Ar, упаривали в вакууме. Получили 1.14 г (95%) эпоксиозонида 21 или 0.77 г (92%) эпоксиозонида 22.

2,6-Диметил-15-(1-метилэтил)-10,13,14,18-тетраоксагексацикло-[9.6.1^{12,15}.0^{2,7}.0^{9,11}]-октадека-6-карбоксилат (21).



Т. пл. 147-148 °C (лит. 149 °C [140]), [α]_D²⁰ +53 (*c* 0.15, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹Н: 0.96 (3H, c, CH₃), 1.01 (3H, д, J 6.9 Гц, CH₃), 1.02 (3 H, д, J 6.9, CH₃), 1.24 (3 H, c, CH₃), 1.40-2.25 (15 H, м), 3.15 (1H, c, H-9), 4.73 (1 H, c, H-12), 7.9 (1 H, уш. c, OH). Спектр ЯМР ¹³С: 16.9 (CH₃), 16.9 (CH₃), 17.2 (CH₃), 17.2 (CH-15), 17.9

(C-4), 19.7 (C-17), 24.1 (C-8), 32.5 (C-16), 33.3 (CH₃), 35.3 (C-2), 36.4 (C-5), 38.7 (C-3), 38.8 (C-7), 46.0 (C-6), 50.9 (C-1), 57.6 (C-9), 58.7 (C-11), 107.8 (C-12), 112.3 (C15), 184.5 (COOH) [140].

Метил-2,6-диметил-15-(1-метилэтил)-10,13,14,18-тетраоксагексацикло-[9.6.1^{12,15}.0^{2,7}.0^{9,11}]-октадека-6-карбоксилат (22).



Т. пл. 124-125 °С (лит. 124 °С [140]), [α]_D²⁰ +57 (*c*0.64, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹Н: 0.96 (3 H, c, CH₃-2),
1.01 (3 H, д, J = 6.9 Гц, CH-<u>C</u>H₃), 1.02 (3 H, d, J 6.9,
CH-C<u>H₃</u>), 1.24 (3 H, c, CH₃-15), 1.40–2.25 (15 H, м),
3.15 (1 H, c, H-9), 3.65 (3 H, c, OCH₃), 4.73 (1 H, c, H-

12). Спектр ЯМР ¹³С: 16.9 (CH₃-2), 16.9 (CH-<u>C</u>H₃), 17.2 (CH-<u>C</u>H₃), 17.3 (<u>C</u>H-CH₃), 17.9 (C-4), 19.7 (C-17), 24.1 (C-8), 32.5 (C-16), 33.3 (CH₃-15), 35.3 (C-2), 36.4 (C-5), 38.7 (C-3), 38.8 (C-7), 46.5 (C-6), 50.9 (C-1), 52.0 (OCH₃), 57.6 (C-9), 58.7 (C-11), 107.8 (C-12), 112.3 (C-15), 184.5 (<u>C</u>OOCH₃) [140].

Методика озонолиза метилового эфира абиетиновой кислоты (16) в смеси МеОН-Ру. Через раствор 1.3 г (4.11 ммоль) метилового эфира абиетиновой кислоты 16 в 10.0 мл МеОН и 3.3 мл Ру при -70°С барботировали озонокислородную смесь до появления голубого окрашивания. Реакционную смесь продували Ar, упарили в вакууме. После хроматографирования (SiO₂, ПЭ – метил*трет*-бутиловый эфир, 9:1) получили 1.19 г (79%) эпоксикетоальдегида 23.

Метил (1a*R*,3*R*,6a*S*,7a*S*)-7а-формил-3,6а-диметил-7-(4-метил-3-оксопен-тил)декагидронафто[2,3-b]оксиран-3-карбоксилат (23).



Густое масло, R_f 0.40 (ПЭ-МТБЭ, 2:1). [α]_D²⁰ -8° (*c* 0.19, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.85 (3H, c, H-18), 0.90-1.15 (7H, м, H-1, 16, 17), 1.20 (3H, c, H-19), 1.30-1.50 (1H, м, H-9), 1.53-1.85 (8H, м, H-2, 1', 3, 11, 6), 1.90-2.00 (2H, м, H-

5, 11'), 2.10-2.60 (2H, м, H-12), 2.65-2.70 (1H, м, H-15), 3.00-3.20 (1H, м, H-7), 3.55 (3H, c, H-21), 9.10 (1H, c, H-14). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 37.17 (CH₂, C-1), 17.96 (CH₂, C-2), 36.70 (CH₂, C-3), 46.58 (C, C-4), 41.41 (CH, C-5), 23.50
(CH₂, C-6), 55.73 (CH, C-7), 61.21 (C, C-8), 56.68 (CH, C-9), 34.39 (C, C-10), 17.43 (CH₂, C-11), 39.03 (CH₂, C-12), 213.60 (C, C-13), 199.57 (CH, C-14), 40.80 (CH, C-15), 18.04 (CH₃, C-16), 18.15 (CH₃, C-17), 14.63 (CH₃, C-18), 16.02 (CH₃, C-19), 178.23 (C, C-20), 51.95 (CH₃, C-21) [139].

3.3. Синтез оптически активных макрогетероциклов, содержащих фрагмент гидразида (1*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты, из Δ^3 -карена, (+)- α -пинена и *l*-ментола

Синтез 7-Оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дигидразида (28). К 2.88 г (56.6 ммоль) 98%-ного N₂H₂•H₂O при интенсивном перемешивании медленно добавляли 3.00 г (14.2 ммоль) диметилового эфира 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты. Полученный белый осадок отфильтровывали, промывали Et₂O, получили 1.26 г (42%) соединения **28**.

7-Оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дигидразид (28).



(2H, c, H-1, H-4), 5.27 (6H, уш.с, NHNH₂), 6.91 (2H, c, H-5, H-6). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д., D₂O: 46.78 (CH, C-2, C-3), 82.06 (CH, C-1, C-4), 134.09 (C, C-5 C-6, 178.70 (CONH) [148].

Общая методика синтеза макроциклических соединений. К интенсивно перемешиваемому раствору 1.06 ммоль дикетонов 36 или (37) или (38), полученных согласно [149] в 9.0 мл (106.0 ммоль) диоксана и (2.0 мл, 106.0 ммоль) Н₂О прибавляли 0.22 г (1.06 ммоль) дигидразида 28, перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре (контроль TCX), затем диоксан упаривали. Остаток растворяли в 50 мл CH₂Cl₂, промывали водой (3 × 5 мл),

MgSO₄, К сушили растворитель упаривали. полученному остатку последовательно добавляли 1 мл сухого CH₂Cl₂ и 5 мл сухого гексана, перемешивали И оставляли разделения слоев, верхний из до которых декантировали. Оставшуюся часть промывали 2 мл сухого гексана и высушивали в вакууме.

(1*R*,4*S*,4a*R*,9a*R*,10a*S*,22a*S*,23a*R*,28a*S*)-8,10,10,23,23,25-Гексаметил-1,4,4a,6,9,9a,10a,11,12,15,16,17,18,21,22,22a,23a,24,27,28a-эйкозагидро-1,4эпоксибензо-[9a,10a,22a,23a]дициклопропа-13,20-диокса-7,8,26,27тетраазациклооктакоза-7,25-диен-5,14,19,28(6*H*,27*H*)-тетраон (42).



Получили 0.24 г (37%), густое масло, $[\alpha]_D^{22}$ –5.3° (*c* 1.91; CH₂Cl₂). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 1641 (C=C), 1649 (C=N), 1698 (CONH), 1731 (COO), 3167 (NH). ЯМР ¹Н, δ, м.д., CDCl₃: 0.51 (2H, дт, H-9a, H-23a, J =

9.2 Гц, J = 7.0 Гц), 0.74 (2H, дт, H-10a, H-22a, J = 9.1 Гц, J = 7.2 Гц), 0.91 (6H, c, $\mu\muc$ -CH₃-10, $\mu\muc$ -CH₃-23), 1.09 (6H, c mpahc-CH₃-10, mpahc-CH₃-23), 1.48-1.66 (8H, м, H-11, H-16, H-17, H-22), 2.05 (6H, c, CH₃-8, CH₃-25), 2.18 (2H, дд, H_a-9₂, H_a-24, J = 12.7 Гц, J = 5.9 Гц), 2.27 (2H, дд, H_b-9, H_b-24, J = 12.7 Гц, J = 6.8 Гц), 2.29-2.40 (4H, м, H-15, H-18), 4.04 (4H, т, H-12, H-21, J = 7.1 Гц), 4.85 (2H, д, H-4a, H-28a, J = 4.0 Гц), 5.80 (2H, д, H-1, H-4, J = 4.0 Гц), 6.97 (2H, c, H-2, P-3), 8.20 (2H, уш.c H-6, H-27). ЯМР ¹³С, δ, м.д., CDCl₃: 14.64 ($\mu\muc$ -CH₃-10, $\mu\muc$ -CH₃-23), 16.66 (C, C-10, C-23²³), 20.81 (mpahc-CH₃-8, mpahc-CH₃-25), 22.00 ($\mu\muc$ -CH₃-C-8, $\mu\muc$ -CH₃-25), 22.33 (CH, C-9a, C-10a, C-22a, C-23a), 24.02 (CH₂, C-16, C-17), 28.22 т (CH₂, C-11, C-22), 29.57 (mpahc-CH₃-10, mpahc-CH₃-23, 31.67 (CH₂, C-9, C-24), 33.55 (CH₂, C-15, C-18), 48.67 (48.10) (CH, C-4a, C-28a), 64.16 т (CH₂, C-12, C-21), 78.37 (78.65) (CH, C-1, C-4), 133.92 (CH, C-2 C-3), 170.10 (170.31) (C, C-8, C-25), 171.98 (C, C-14, C-19),

173.11 (173.49) (С, С-5, С-28). Масс-спектр С₃₄H₅₀N₄O₇ (626.7836) *m/z* (ESI, I_{отн.}, %): 627.92 (100.00) [M+H]⁺; 625.44 (100.00) [M–H]⁻ [154].

(1*R*,4*S*,4a*R*,9a*S*,10a*S*,22a*S*,23a*R*,28a*S*)-8,10,10,23,23,25-Гексаметил-1,4,4a,6,9,9a,10a,11,12,15,16,17,18,21,22,22a,24,24a,27,28a-эйкозагидро-1,4эпоксибензо[8a,10a,22a,24a]дициклобута-13,20-диокса-7,8,26,27тетраазациклооктакоза-7,25-диен-5,14,19,28(6*H*,27*H*)-тетраон (43).



Получили 0.16 г (25%), густое масло, $[\alpha]_D^{22}$ +4.2° (*c* 1.02; CH₂Cl₂). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 1644 (C=C), 1651 (C=N), 1695 (CONH), 1729 (COO), 3179 (NH). ЯМР ¹H, δ , м.д., CDCl₃: 0.88 с (6H, *цис*-CH₃-C¹⁰, *цис*- CH₃-C²³), 1.20 с (6H, *транс*-CH₃-C¹⁰, *транс*- CH₃-C²³), 1.49-1.53 м

(4H, C¹⁶H₂, C¹⁷H₂), 1.64-1.75 м (4H, C¹¹H₂, C²²H₂), 1.83-2.00 м (4H, C^{8a}H, C^{10a}H, C^{22a}H, C^{24a}H), 2.05 с (6H, CH₃-C⁸, CH₃-C²⁵), 2.30 т (4H, C¹⁵H₂, C¹⁸H₂; J = 6.9 Гц), 2.70 дд (4H, C⁹H₂, C²⁴H₂; J = 9.9 Гц, J = 6.7 Гц), 4.16 т (4H, C¹²H₂, C²¹H₂; J = 4.2 Гц), 4.83 д (2H, C^{4a}H, C^{28a}H; J = 4.0 Гц), 5.79 д (2H, C¹H, C⁴H; J = 4.0 Гц), 6.99 с (2H, C²H, C³H), 8.49 уш.с (2H, N⁶H, N²⁷H). ЯМР ¹³C, δ, м.д., CDCl₃: 16.94 кв. (*mpanc*-CH₃-C⁸, *mpanc*-CH₃-C²⁵), 20.21 (*µuc*-CH₃-C⁸, *µuc*-CH₃-C²⁵), 18.89 кв. (*µuc*-CH₃-C¹⁰, *µuc*-CH₃-C²³), 22.94 д (C⁹, C²⁴), 24.28 т (C¹⁶, C¹⁷), 28.46 т (C¹¹, C²²), 30.30 кв. (*mpanc*-CH₃-C¹⁰, *mpanc*-CH₃-C²³), 33.82 т (C¹⁵, C¹⁸), 38.87 д (C^{10a}, C^{22a}), 43.55 (43.37) с (C¹⁰, C²³), 48.92 (48.31) д (C^{4a}, C^{28a}), 50.55 д (C^{8a}, C^{24a}), 63.02 т (C¹², C²¹), 78.89 д (C¹, C⁴), 134.98 д (C², C³), 172.00 (172.10) с (C⁸, C²⁵), 172.20 с (C¹⁴, C¹⁹), 173.33 (173.45) с (C⁵, C²⁸). Масс-спектр С₃₄H₅₀N₄O₇ (626.7836) *m/z* (ESI, I_{0TH}, %): 627.72 (100.00) [M+H]⁺; 625.74 (100.00) [M-H]⁻ [154].

(7*R*,20*R*,26a*R*,27*S*,30*R*,30a*S*)-4,23-Диизопропил-7,20-диметил-2,5,6,7,8,9,12,13,14,15,18,19,20,21,22,25,26a,27,30,30a-эйкозагидро-27,30эпоксибензо-10,17-диокса-2,3,24,25-тетраазациклооктакоза-3,23-диен-1,11,16,26(2*H*,25*H*)-тетраон (44).



Получили 0.11 г (16%), густое масло, $[\alpha]_D^{22}$ +1.9° (*c* 1. 13; CH₂Cl₂). ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 1647 (C=C), 1653 (C=N), 1695 (CONH), 1728 (COO), 3197 (NH). ЯМР ¹H, δ, м.д., CDCl₃: 0.80 д (6H, CH₃-C⁷, CH₃-C²⁰; J = 6.7 Гц), 0.98-1.03 м (4H, C⁸H₂, C¹⁹H₂), 1.10 д (12H, <u>CH₃-CH-C⁴</u>, <u>CH₃-CH-C²³</u>; J = 6.6 Гц), 1.40-1.70 м (6H, C⁷H,

С¹³H₂, C¹⁴H₂, C²⁰H), 2.10-2.35 м (4H, C⁶H₂, C²¹H₂), 2.31 т (4H, C¹²H₂, C¹⁵H₂; J = 7.0 Гц), 2.60-2.80 м (2H, CH₃-<u>CH</u>-C⁴, CH₃-<u>CH</u>-C²³), 3.58 т (4H, C⁵H₂, C²²H₂; J = 6.8 Гц), 3.90 т (4H, C⁹H₂, C¹⁸H₂; J = 6.2 Гц), 4.80 д (2H, C^{26a}H, C^{30a}H; J = 4.2 Гц), 5.73 д (2H, C²⁷H, C³⁰H; J = 4.2 Гц), 7.01 с (2H, C²⁸H, C²⁹H), 7.85 уш.с (2H, N²H, N²⁵H). ЯМР ¹³C, δ, м.д., CDCI₃: 16.37 кв. (<u>CH</u>₃-CH-C⁴, <u>CH</u>₃-CH-C²³), 17.99 кв. (CH₃-C⁷, CH₃-C²⁰), 18.66 д (*mpahc*-CH₃-<u>CH</u>-C⁴, *mpahc*-CH₃-<u>CH</u>-C²³), 23.73 д (*μuc*-CH₃-<u>CH</u>-C⁴, *μuc*-CH₃-<u>CH</u>-C²³), 24.00 т (C¹³, C¹⁴), 29.48 т (C⁵, C²²), 33.51 т (C⁶, C²¹), 33.58 т (C¹², C¹⁵), 36.89 д (C⁷, C²⁰), 37.95 т (C⁸, C¹⁹), 48.18 (48.07) д (C^{26a}, C^{30a}), 68.12 т (C⁹, C¹⁸), 77.40 (77.62) д (C²⁷, C³⁰), 133.01 д (C²⁸, C²⁹), 168.02 (168.51) с (C⁴, C²³), 172.40 с (C¹¹, C¹⁶), 173.34 (173.52) с (C¹, C²⁶). Масс-спектр C₃₄H₅₄N₄O₇ (630.8153) *m/z* (ESI, I_{07H}, %): 631.12 (100.00) [M+H]⁺; 629.34 (100.00) [M-H]⁻ [154].

3.4. Макролактонизация 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой и 12*R*-гидроксиоктадец-9*E*-еновой (рицинолевой) кислот

Синтез 3*R*,7-Диметилоктан-6*S*-олида (51). К перемешиваемой при 10°C смеси 5.0 мл (100.0 ммоль) свежеперегнанной муравьиной кислоты и 1.6 мл (86.0 ммоль) 30% пероксида водорода прикапывали раствор 1.55 г (10.0 ммоль) (–)-ментона, полученного из *l*-ментола **31** [159] в 10 мл CH₂Cl₂. Перемешивали при

комнатной температуре. Затем с интервалом в 3 часа к реакционной массе прикапывали две порции по 1.6 мл (172 ммоль) 30% пероксида водорода. Через 4 ч реакционную массу выливали в 10 мл охлажденной воды, экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 50 мл), последовательно промывали дистиллированной водой и насыщенными растворами NaHCO₃, Na₂S₂O₃ и NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Получили 1.66 г (98%) (–)-ментолактона **51** [162].

3R,7-Диметилоктан-6S-олид (51).



Желтое масло, $R_f 0.74$ (ПЭ-МТБЭ, 2:1). $[\alpha]_D^{20} -26.5^{\circ}$ (*c* 2.9; CHCl₃). ИК-спектр (КВг, v, см⁻¹): 1730 (О=С– О), 1390, 1380 (СН₃). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.87, 0.89 и 0.94 (9H, д, J = 6.8, CH₃-3, CH₃-C-6), 1.21 (1H, дтд, ²J=13.2, ³J=11.8 и 1.2,

H_a-4), 1.49 (1H, дтд, ²J=11.7, ³J=11.8 и 1.2, H_a-5), 1.70-1.92 (4H, м, H_a-3, H_e-4, H_e-5, CH₃C<u>H</u>-6), 2.43 (1H, дд, ²J=13.3, ³J=1.9, H_e-2), 2.52 (1H, дд, ²J=13.3, ³J=10.9, H_a-2), 3.90 (1H, ддд, ³J=9.2, 4.4 и 0.9, H_a-6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 17.11 и 18.47 (CH₃, <u>C</u>H₃-C-6), 23.92 (CH₃, CH₃-3), 30.42 (CH, C-3), 30.96 (CH₂, C-4), 33.33 (CH, CH₃-<u>C</u>H-6), 37.46 (CH₂, C-5), 42.58 (CH₂, C-2), 84.73 (CH, C-6), 175.00 (C, C-1). Масс-спектр С₁₀H₁₈O₂ (170.2487) *m*/*z* (APCI, *I*_{omn.}, %) (171.05,12.80) [*M*+H]⁺, (212.15, 90.88) [*M*+H+MeCN]⁺; (169.10, 1.18) [*M*-H]⁻, (187.15, 22.21) [*M*-H+H₂O]⁻. Вычислено: [162].

Синтез 3*R*,7-Диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты (47). К раствору 4.49 г (26.4 ммоль) (–)-ментолактона 51 в 25 мл метанола при комнатной температуре и интенсивном перемешивании добавляли 2.28 г (40.7 ммоль) КОН, выдерживали 6 ч (контроль TCX), затем избыток метанола отгоняли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл), промывали CH₂Cl₂ (3 × 5 мл), подкисляли соляной кислотой до pH=5, экстрагировали CH₂Cl₂ (50 мл),

промывали насыщенным раствором NaCl (3 × 5 мл), сушили MgSO₄ и упаривали. Получили 4.75 г (96%) гидроксикислоты **47**.

ЗR,7-Диметил-6S-гидроксиоктановая кислота (47).



Желтое масло, $R_f 0.12$ (ПЭ-МТБЭ, 2:1). $[\alpha]_D^{20}$ +1.40° (*c* 1.88; CH₂Cl₂). ИК-спектр (КВг, v, см⁻¹): 3319 (ОН), 1716, 1458 (СООН). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.84 и 0.86 (6H, д, J = 6.9, CH₃-7), 0.92 (3H, д, J = 6.6, CH₃-3), 1.25-1.35 (2H, м, H-4), 1.43-1.57 (2H, м, H-5), 1.78 (1H,

м, H-7), 1.85-1.94 (1H, м, H-3), 2.05 (2H, д, *J* = 8.0, H-2), 4.01 (1H, м, H-6), 6.49 (2H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ¹³С (127 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 17.06 (CH₃, CH₃-3), 18.77 и 19.73 (CH₃, CH₃-7, C-8), 30.24 (CH, C-3), 31.02 (CH₂, C-4), 32.85 (CH₂, C-5), 33.14 (CH, C-7), 41.35 (CH₂, C-2), 76.73 (CH, C-6), 177.84 (C, C-1). Масс-спектр C₁₀H₂₀O₃ (188.2640) *m*/*z* (APCI, *I*_{omH.}, %) (187.05, 100.00) [*M*-H]⁻. [159].

Методика взаимодействия 3R,7-диметил-6S-гидроксиоктановой кислоты (47) с дихлорангидридами глутаровой, адипиновой и бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислот:

а) в недостатке пиридина. К охлажденному до 0°С и интенсивно перемешиваемому раствору 2.00 г (10.6 ммоль) гидроксикислоты **47** и 0.05 г (0.4 ммоль) DMAP в 50 мл абс. CH_2Cl_2 (Ar) последовательно добавляли 0.22 г (0.23 мл, 2.9 ммоль) пиридина (Ру) и 5.3 ммоль дихлорангидрида соответствующей кислоты, полученной согласно известной методике [182], в 5 мл абс CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали 24 ч. Затем промывали подкисленной водой (3 × 10 мл) и раствором NaCl (3 × 10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и упаривали при пониженном давлении. Получили 1.94-2.00 г смеси лактонов **51**-**55**.

в) в избытке пиридина. К охлажденному до 0°С и интенсивно перемешиваемому раствору 1.00 г (5.3 ммоль) гидроксикислоты **47** и 0.03 г (0.2

ммоль) DMAP в 1.7 мл (21,0 ммоль) абс. пиридина (Ar) добавляли 0.48 г (2.7 ммоль) дихлорангидрида адипиновой кислоты, полученной согласно методике [182]. Реакционную смесь разбавляли 50 мл хлористого метилена и перемешивали 24 ч. Затем промывали подкисленной водой (3×10 мл) и раствором NaCl (3×10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и упаривали при пониженном давлении. Получили 0.63 г (70%) ментолактона **51**, параметры ИК-, ЯМР ¹Н и ¹³С-спектрометрии которого идентичны описанным выше.

(4*R*,7*S*,11*R*,14*S*)-7,14–Диизопропил-4,11-диметил-1,8-диоксациклотетра-декан-2,9-дион (52).



Масс-спектр $C_{20}H_{36}O_4$ (340.4974) *m/z* (APCI, $I_{omh.}$, %) найдено: (341.30, 30.94) $[M+H]^+$, (359.30, 60.82) $[M+H+H_2O]^+$; (339.35, 1.29) $[M-H]^-$, (357.35, 100.00) $[M-H+H_2O]^-$ [161].

(4*R*,7*S*,11*R*,14*S*,18*R*,21*S*)-7,14,21-Триизопропил-4,11,18-триметил-1,8,15триоксациклогенэйкозан-2,9,16-трион (53).



Масс-спектр $C_{30}H_{54}O_6$ (510.7400) *m/z* (APCI, $I_{omh.}$, %) найдено: (511.45, 13.40) $[M+H]^+$, (529.50, 100.00) $[M+H+H_2O]^+$; (509.55, 0.74) $[M-H]^-$, (529.50, 100.00) $[M-H+H_2O]^-$ [161]. (4*R*,7*S*,11*R*,14*S*,18*R*,21*S*,25*R*,28*S*)-7,14,21,28-Тетраизопропил-4,11,18,25тетраметил-1,8,15,22-тетрациклооктакозан-2,9,16,23-тетраон (54).



Масс-спектр С₄₀H₇₂O₈ (680.9948), *m/z* (APCI, *I*_{отн.}, %) (681.60, 9.31) [*M*+H]⁺, (699.90, 65.42) [*M*+H+H₂O]⁺, (717.70, 13.99) [*M*+H+2H₂O]⁺; (679.80, 0.25) [*M*-H]⁻, (697.70, 15.48) [*M*-H+H₂O]⁻. Вычислено: [161].

(4*R*,7*S*,11*R*,14*S*,18*R*,21*S*,25*R*,28*S*,32*R*,35*S*)-7,14,21,28,35–пентаизопропил-4,11,18,25,32–пентаметил-1,8,15,22,29–пентаоксациклопентатриаконтан-2,9,16,23,30-пентаон (55).



Масс-спектр C₅₀H₉₀O₁₀ (851.2600) m/z (APCI, $I_{omh.}$, %) (851.90, 1.72) $[M+H]^+$, (869.90, 9.88) $[M+H+H_2O]^+$, (887.95, 2.95) $[M+H+2H_2O]^+$; (849.50, 0.22) $[M-H]^-$, (867.95, 2.55) $[M-H+H_2O]^-$ [161].

Рицинолевая кислота (56) получена из касторового масла, согласно методике [156].





[α]_D²⁰ -1.11° (c 0.71, CHCl₃) (*ee* 100%), cp. $[α]_D^{20}$ -1.05° (c 0.70, CHCl₃) (*ee* 94.6%) [171]. ИК-спектр (KBr, ν, cm⁻¹): 3382 (OH), 1711, 1458 (COOH).

Спектр ЯМР ¹Н 0.87 (3H, т, J =6.1 Hz, H-18), 1.20-1.40 (19H, м, H-4÷H-7, H_A-13 и H-14÷H-17), 1.61–2.10 (1H, м, H_B-13), 1.60 (2H, м, H-3), 2.10 (2H, c, J = 6.8 Hz, H-8), 2.28 (2H, т, J = 7.5 Гц, H-11), 2.38 (2H, т, J = 7.5 Гц, H-2), 3.40 (1H, к, J = 6.2 Гц, H-12), 5.41–5.63 (2H, м, H-9, H-10) ср. [162, 171]. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 13.96 (CH₃, C-18), 22.51 (CH₂, C-17), 24.60 (CH₂, C-3), 25.50 (CH₂, C-14), 27.22 (CH₂, C-8), 28.89 (CH₂, C-6, C-15), 28.95 (CH₂, C-7), 29.41, 29.57 (CH₂, C-4, C-5), 31.73 (CH₂, C-16), 33.95 (CH₂, C-13), 34.92 (CH₂, C-2), 36.41 (CH₂, C-11), 71.68 (CH, C-12), 125.14 (CH, C-10), 132.52 (CH, C-9), 178.76 (C, C-1). Масс-спектр C₁₈H₃₄O₃ (298.2559) *m/z* (APCI, *I_{omu}*, %) найдено:: (297.25, 100.0). [M-H]⁻ [174].

Лактонизация 12*R*-гидроксиоктадец-9*Z*-еновой (53) К кислоты охлажденному до 0° С и интенсивно перемешиваемому раствору 1.00 г (3.4 ммоль) рицинолевой кислоты **53** и 0.02 г (0.16 ммоль) DMAP в 0.47 г (0.48 мл, 5.9 ммоль) абс. пиридина и 10 мл сухого CH₂Cl₂ по каплям (Ar) прибавляли 0.20 г (1.1 ммоль) дихлорангидрида адипиновой кислоты, полученного согласно [182]. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 8 ч (контроль TCX), затем разбавляли 50 мл хлористого метилена, последовательно промывали 5%-ной HCl (3 × 10 мл) и насыщенным раствором NaCl (3 × 10 мл). Органический слой сушили MgSO₄ И упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на SiO₂ (гексан-ЭА, 95:5) и получили 0.73 г (76%) лактона 57.

13R-Гексил-1-оксациклотридец-10Z-ен-2-он (57).



R_f 0.75 (гексан:ЭА, 2:1). [α]_D²⁰ +32.1 (с 0.98, CHCl₃), ср. [α]_D²⁰ +32.2 (с 1.00, CHCl₃) [168]. ИК-спектр (КВг, ν, см⁻¹): 1730, 1458 (COOR). Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):

0.88 (3H, т, J =6.1 Hz, H-18), 1.42–1.21 (18H, м, H-4÷H-7 и H-14÷H-17), 1.57–1.49 (2H, м, H-13), 1.59 (2H, кв, J = 7.5 Гц, H-3), 2.07 (2H, с, J = 6.8 Hz, H-8), 2.27 (2H, т, J = 7.5 Гц, H-11), 2.32 (2H, т, J = 7.5 Гц, H-2), 4.88 (1H, к, J = 6.2 Гц, H-12), 5.37–5.28 (1H, м, H-10), 5.48–5.41 (1H, м, H-9) ср. [165]. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 13.9 (C-18), 22.4 (C-17), 24.9 (C-3), 25.2 (C-14), 27.2 (C-8), 28.9 (C-4), 29.0 (C-6), 29.0 (C-5), 29.4 (C-15), 29.6 (C-7), 31.6 (C-16), 33.4 (C-13), 33.9 (C-2), 34.5 (C-6), 29.0 (C-5), 29.4 (C-15), 29.6 (C-7), 31.6 (C-16), 33.4 (C-13), 33.9 (C-2), 34.5 (C-6), 29.0 (C-6), 29.0 (C-6), 29.0 (C-6), 29.0 (C-6), 29.0 (C-7), 31.6 (C-16), 33.4 (C-13), 33.9 (C-2), 34.5 (C-6), 29.0 (C-6), 29.0 (C-6), 29.0 (C-7), 20.0 (C-6), 29.0 (C-7), 20.0 (C-7), 20

11), 73.6 (C-12), 124.1 (C-10), 132.3 (C-9), 173.6 (C-1) ср. [169]. Масс-спектр, C₁₈H₃₂O₂ (280.2402) *m/z* (APCI, *I*_{отн}, %): (281.25, 55.0) [M+H]⁺, (322.20, 100.0) [M+CH₃CN+H]⁺ [174].

3.5. Стереоселективный синтез антилейкемического сесквитерпена (+)капарратриена из *l*-ментола и тиглинового альдегида

Синтез 2,6*R*-Диметил-8-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)октан-3-она (67). К 5.00 г (29.1 ммоль) гидроксикетона 33, полученного с выходом 75% из *l*-ментола 31 в 3 стадии [153], в 38 мл сухого Et₂O добавляли 4.47 г (53.2 ммоль, 8.9 мл) дигидропирана и 0.10 г (0.6 ммоль) *p*-TsOH и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл Et₂O, последовательно промывали 10%-ным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Получили 7.22 г (97%) эфира 67.

2,6*R*-Диметил-8-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)октан-3-он (67)



[α]_D²⁰ +18.0° (с 0.5, CHCl₃). Спектр ПМР (δ, м.д., *J*/Гц, CDCl₃): 0.89 (3H, д, J = 6.2, CH₃-6), 1.06 (6H, д, J = 6.8, H-1, CH₃-2), 1.00-1.40 (1H, м, H-6), 1.40-1.70 (8H, м, H-5, H-7, H-4', H-5'), 1.80-2.20 (2H, м, H-3'), 2.43-2.52 (2H, м, H-4), 2.53 (1H, септет, J = 6.8, H-2),

3.60-3.70 (4H, м, H-8, H-6'), 4.50 (1H, уш.с, H-2'). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., CDCl₃): 18.27 (CH₃, C-1, CH₃-2), 19.30 (CH₃, CH₃-6), 19.53 и 19.64 (CH₂, C-4'), 25.41 и 25.45 (CH₂, C-5'), 29.60 (CH, C-6), 29.78 (CH₂, C-5), 30.70 и 30.73 (CH₂, C-3'), 36.35 (CH₂, C-7), 37.80 (CH₂, C-4), 40.60 (CH, C-2), 62.28 и 62.80 (CH₂, C-6'), 65.70 (CH₂, C-8), 98.69 и 98.90 (CH, C-2'), 214.40 (C, C-3) [179].

Синтез изопропилового эфира 4*R*-метил-6-(тетрагидро-2*H*-пиран-2илокси)-гексановой кислоты (68). К суспензии 9.40 г смеси с содержанием *m*-СРВА (75%) (35.0 ммоль) в 94 мл сухого CHCl₃ при комнатной температуре прикапывали раствор 7.10 г (27.7 ммоль) кетона **67** в 63 мл сухого CHCl₃. Перемешивали 48 ч, разбавляли 100 мл CH₂Cl₂, последовательно промывали насыщенными растворами NaHCO₃, Na₂S₂O₃ и NaCl, сушили MgSO₄ и упаривали. Получили 6.41 г (85%) диэфира **68**.

Изопропиловый эфир 4*R*-метил-6-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-илокси)гексановой кислоты (68).



[α]_D²⁰ +2.6° (с 0.38, CHCl₃). Спектр ПМР (δ, м.д., *J*/Гц, CDCl₃): 0.90 (3H, д, J = 6.2, CH₃-4), 1.21 (6H, д, J = 6.3, (C<u>H</u>₃)₂-CH-O), 1.00-1.40 (1H, м, C-4), 1.50-1.70 (8H, м, H-3, H-5, H-4', H-5'), 1.80-2.20 (2H, м, H-3'), 2.20-2.35 (2H, м, H-2), 3.60-3.70 (4H, м, H-6, H-

6'), 4.96 (1H, септет, J = 6.3, (CH₃)₂-C<u>H</u>-O), 4.55 (1H, уш.с, H-2'). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., CDCl₃): 19.28 (CH₃, CH₃-4), 19.52 (CH₂, C-4'), 21.13 (CH₃, <u>C</u>H₃-CO), 25.41 (CH₂, C-5'), 29.58 (CH, C-4), 30.69 (CH₂, C-3'), 32.01 (CH₂, C-2), 32.34 (CH₂, C-3), 36.26 (CH₂, C-5), 62.80 (CH₂, C-6'), 65.71 (CH₂, C-6), 67.52 (CH, CH₃-<u>C</u>O), 98.70 (CH, C-2'), 173.58 (C, C-1) [179].

Синтез (3*R*)-3,7-Диметил-1-(тетрагидропиран-2-илокси)-7-октена (69). Раствор изопропилидентрифенилфосфорана получали добавлением при -70°С (Ar) 21.9 мл (25.6 ммоль) 1.17 н раствора Bu^{*n*}Li в гексане к суспензии 11.10 г (25.6 ммоль) Pr^{*i*}PPh₃I [183] в 59 мл абс. ТГФ и выдерживанием в течение 1 ч при комнатной температуре. К нему при -70°С (Ar) последовательно добавляли раствор 6.30 г (23.2 ммоль) сложного эфира **68** в 20 мл абс. ТГФ и 11.8 мл (47.2 ммоль) 73%-ного раствора ДИБАГ в толуоле. Реакционную смесь выдерживали (-70°С, 1 ч; 20°С, 16 ч), добавляли 48 мл охлажденной H₂O и пропускали через фильтр Шотта. Фильтрат сушили Na₂SO₄, отфильтровывали и упаривали. Остаток разбавляли 100 мл МТБЭ, отфильтровывали через тонкий слой Al₂O₃ (5 см) и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле (ПЭ-МТБЭ, 10:1→5:1) и получили 3.06 г (55%) (3*R*)-3,7-диметил-1-(тетрагидропиран-2-илокси)-7-октена **69**.

(3R)-3,7-диметил-1-(тетрагидропиран-2-илокси)-7-октен (69).



 R_f 0.6 (ПЭ-МТБЭ, 2:1). ИК-спектр и ПМР идентичны описанным ранее. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃): 0.91 (3H, д, J = 6.6 Гц, CH₃-3), 1.54 и 1.55 (по 3H, с, CH₃-7, C-8), 4.58 (1H, с, C-1`), 5.05-5.20 (1H, м, H-6) [183]. Спектр ЯМР ¹³С (δ , м.д.,

CDCl₃):17.5 и 25.5 (CH₃, CH₃-7, C-8), 19.6 (CH₃, CH₃-3), 19.6 (CH₂, C-4'), 24.8 (CH₂, C-5'), 25.4 (CH₂, C-5), 29.6 (CH, C-3), 30.7 (CH₂, C-3'), 37.2 (CH₂, C-2), 39.2 (CH₂, C-4), 62.1 (CH₂, C-6'), 65.8 (CH₂, C-1), 98.8 (CH, C-2'), 124.8 (CH, C-6), 130.3 (C, C-7) [179].

Синтез 3R,7-Диметилокт-6-ен-1-ола (R-цитронеллола) (70).

Раствор 2.95 г (12.3 ммоль) ТГП-эфира **69** и 0.31 г (1.23 ммоль) РРТЅ [185] в 98 мл метанола перемешивали при 55°С в течение 3 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле и получили 1.92 г (97%) спирта **70**.

3R,7-Диметилокт-6-ен-1-ол (70).



Масло, R_f 0.5 (ПЭ-МТБЭ, 2:1), [α]_D²² +5.51 (в-во), ср. [α]_D²² +5.52 (в-во) [186]. Спектры ЯМР ¹Н (300 МГц, CDCl₃): 0.91 (3H, д, J = 6.1 Гц, CH₃-3), 1.10-1.65 (5H, м, H-2, H-3, H-4) 1.60 и 1.68 (по 3H, оба с, CH₃-7, H-8), 2.00 (2H, дт, J = 6.1 Гц, 5.5 Гц, H-5) 3.68 (2 H, т, J = 6.4 Гц, C-1), 5.10

(1H, т, J = 6.1 Гц, H-6). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., CDCl₃): 17.60 (C-8), 19.60 (CH₃-3), 25.59 (C-4), 25.60 (CH₃-7), 29.45 (C-3), 37.45 (C-5), 39.55 (C-2), 60.66 (C-1), 124.95 (C-6), 130.90 (C-7) ср.[187]. Синтез *R*-Цитронеллил бромида (66). К раствору 1.90 г (12.2 ммоль) спирта 70 и 0.17 мл (2.1 ммоль) пиридина в 12 мл абс. Et_2O прибавляли (-15°C, Ar) 0.4 мл (4.1 ммоль) PBr₃, перемешивали 2 ч при -15°C и 15 ч при комнатной температуре. Затем реакционную массу разбавляли 50 мл Et_2O , выливали в 15 мл охлажденной льдом воды и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенный экстракт последовательно промывали насыщенными растворами NaHCO₃ и NaCl, сушили MgSO₄ и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO₂, гексан) и получили 2.45 г (92%) бромида 66.

(6R)-8-бромо-2,6-диметилокт-2-ен (66).



[α]_D²² –6.61 (в-во), ср. [α]_D²² –6.56 (в-во) [184]. ИК-спектр 1480, 1380 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹Н: 0.93 (3Н, д, J=7 Гц, СН₃-3), 1.0–1.4 (м, 4Н, Н-2, Н-4), 1.58 и 1.62 (по 3Н, оба с, СН₃-7, Н-8), 1.8–2.2 (м, 3Н, Н-3, Н-5), 3.54 (2Н, т, J=7 Гц, H-1), 5.06 (1Н, т, J=6 Гц, Н-6). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д.,

CDCl₃): 18.1 (CH₃-7), 19.3 (CH₃-3), 25.8 (C-4), 26.1 (C-8), 31.8 (C-3), 32.4 (C-2), 37.0 (C-5), 40.4 (C-1), 125.0 (C-6), 131.9 (C-7), cp. [188].

Цитронеллилтрифенилфосфоний бромид. (Бромо(трициклогексил)[(3R)-3,7диметилокт-6-ен-1-ил]фосфоран (65).



В ампулу из молибденового стекла помещали 2.66 г (10.1 ммоль) трифенилфосфина и 2.30 г (10.5 ммоль) бромида **66**, запаивали и нагревали при 150°С в течение 3 ч. Охлаждали, содержимое на фильтре Шотта промывали петролейным эфиром и получали 4.63 г (95%) фосфониевой соли **65** [179].

Синтез 3,7*R*,11-триметил-2*E*,4*E*,10-додекатриена (62а) и 3,7*R*,11триметил-2*E*,4*Z*,10-додекатриена (62с). Раствор алкилидентрифенил-фосфорана получали добавлением при -70°С (Ar) 8.3 мл (9.6 ммоль) 1.17 М раствора BuⁿLi в гексане к суспензии 4.60 г (9.6 ммоль) фосфониевой соли 65 в 22 мл абс. ТГФ и выдерживанием в течение 1 ч при комнатной температуре. К нему при 0°С добавляли раствор 0.86 г (10.2 ммоль) 2-метилбут-2-еналя 64 в 10 мл абс. ТГФ, реакционную смесь выдержали 16 ч при 20°С, добавляли 10 мл воды, выдерживали 1 ч, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток разбавляли 50 мл Et₂O, отфильтровывали через слой Al_2O_3 (5 см) И упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле (ПЭ-Et₂O, $10:1 \rightarrow 5:1$) и получили 1.14 г (58%) триена 62 в виде смеси (4:1) 2E,4E- и 2E,4Z-стереоизомеров (по данным ГЖХ и \mathcal{M} AMP ¹H).

3,7*R*,11-триметил-2*E*,4*E*,10-додекатриен (62а) и 3,7*R*,11-триметил-2*E*,4*Z*,10додекатриен (62с)



R_f 0.74 (ПЭ-МТБЭ, 2:1). Спектр ПМР (δ, м.д., *J*/Гц, CDCl₃): 0.90 (3H, д, J = 7.0, CH₃-7), 1.10-1.25 (1H, м, H^a-8), 1.33-1.41 (1H, м, H^b-8), 1.47-1.60 (1H, м, H-7), 1.62 (2.4H, с, CH₃-3*-транс*), 1.66 (0.6H, с, CH₃-3*цис*)*¹, 1.70 и 1.74 (6H, оба с, H-12, CH₃-11), 1.70

(0.6H, д, J = 7.1, H-1-*цис*)*, 1.72 (2.4H, д, J = 7.0, H-1-*транс*), 1.89-2.13 (3.8H, м, H^a-6, H^b-6-*транс*, H-9), 2.18-2.26 (0.2H, м, H^b-6-*цис*), 5.12 (1H, т, J = 7.0, H-10), 5.23-5.31 (0.2H, м, H-5-*цис*)*, 5.42 (0.2H, кв., J = 7.1, H-2-*цис*)*, 5.45 (0.8H, кв., J = 7.0, H-2-*транс*), 5.48-5.60 (0.8H, м, H-5-*транс*). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., CDCl₃): 12.09 (CH₃, CH₃-3), 13.53 (CH₃, C-1)*, 13.63 (CH₃, C-1), 16.45 (CH₃, CH₃-3)*, 17.59 и 25.09 (оба CH₃, C-12, CH₃-11), 17.59 и 25.09 (оба CH₃, C-12, CH₃-11)*, 19.47 (CH₃, CH₃-7), 19.58 (CH₃, CH₃-7)*, 25.64 (CH₂, C-9), 25.65 (CH₂, C-9)*, 33.10 (CH, C-7), 33.22 (CH, C-7)*, 35.50 (CH₂, C-6)*, 36.73 (CH₂, C-8), 36.73 (CH₂, C-8)*, 40.34 (CH₂, C-6), 124.27 (CH, C-2), 124.41 (CH, C-2)*, 124.92 (CH, C-10), 124.92 (CH, C-10)*, 125.67 (CH, C-5), 128.38 (CH, C-5)*, 130.98 (C, C-11), 130.98 (C, C-11)*, 133.55 (CH, C-4)*, 134.48 (C, C-3), 134.88 (C, C-3)*, 135.86 (CH, C-4) [179].

¹ Значения со звездочкой (*) относятся к 2E, 4*Z*-изомеру соединения **56**.

Заключение

В рамках диссертационной работы на основе окислительных превращений природных терпеноидов (Δ^3 -карена, (+)- α -пинена, *l*-ментола, абиетиновой и глицирретовой кислот) разработаны синтезы ряда низкомолекулярных биорегуляторов и потенциально полезных веществ.

Осуществлен синтез 2-оксепанона глицирретовой кислоты и исследовано его поведение в условиях новой реакции в химии АОС.

Выявлены закономерности процессов гидроборирования-окисления 1,3диеновых терпеновых (абиетиновой и глицирретовой) кислот комплексом BH₃ •ТГФ и озонолиза-восстановления абиетиновой кислоты и её метилового эфира в присутствии пиридина в протонном (MeOH) и апротонном (CH₂Cl₂) растворителях.

Выполнен синтез 28-членных макрогетероциклов, содержащих фрагмент гидразида (1*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты, на основе продуктов озонолиза-восстановления из Δ^3 -карена, (+)- α -пинена и 3*p*-ментена.

Выявлены особенности взаимодействия 3*R*,7-диметил-6*S*гидроксиоктановой (из *l*-ментола) и рицинолевой кислот с дихлорангидридами ряда α,ω-дикарбоновых кислот в присутствии пиридина.

Из *l*-ментола (через стадию (-)-ментолактона) разработан эффективный синтез обладающего противораковой активностью природного сесквитерпена (+)-капарратриена в виде смеси (4:1) 2*E*,4*E*- и 2*E*,4*Z*-стереоизомеров.

Предложенные препаративные методики получения и применения продуктов окислительных превращений природных терпеноидов могут быть использованы в направленном органическом синтезе известных и потенциальных низкомолекулярных биорегуляторов.

выводы:

- 1. Окислением надмуравьиной кислотой по Байеру-Виллигеру производного глицирретовой кислоты – метилового эфира 3,11-диоксо-186Н-олеан-12(13)-ен-30-овой кислоты получен соответствующий 2-оксепанон, низкотемпературное восстановление которого ДИБАГ хлористом В метилене при -70°С протекает с образованием изобутилового ацеталя и 3,30дигидрокси-3,4-секо-18β-олеан-4(23),9(11),12-триена И сопровождается трансформацией 1,3-еноновой системы в 1,3-диеновую. Формирование сопряженной диеновой системы наблюдается также при восстановлении ДИБАГ глицирретовой кислоты и её метилового эфира: при этом получены 3β-гидрокси-18βH-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овая 3β,30кислота И дигидрокси-186 И-олеан-9(11), 12(13)-диен, соответственно.
- Показано, что гидроборирование 1,3-диеновой системы в вышеназванных терпеновых циклодиенах комплексом ВН₃•ТГФ протекает как моно-процесс преимущественно по 9(11) двойной связи. Процесс гидроборированияокисления метилового эфира абиетиновой кислоты раствором диборана в ТГФ проходит преимущественно со стерически незагруженной β-стороны молекулы без затрагивания сложноэфирной группы.
- 3. Установлено, что озонолиз метилового эфира абиетиновой кислоты в CH₂Cl₂ в присутствии пиридина сопровождается образованием устойчивого метилового эфира (7,8)-эпокси-(13,17)-триоксоланабиетиновой кислоты, в смеси MeOH-Py происходит расщепление 13(14)-связи, приводящее с высоким выходом к соответствующему эпоксикетоальдегиду – метил (1aR,3R,6aS,7aS)-7а-формил-3,6а-диметил-7-(4-метил-3-оксопентил)декагидронафто[2,3-b]оксиран-3-карбоксилату.
- Продукты озонолитического расщепления циклогексенового кольца и последующего хемоселективного восстановления NaBH(OAc)₃ в монотерпенах (Δ³-карен, (+)-α-пинен и 3-*p*-ментен) соответствующие гидроксикетоны применены в синтезе трех оптически активных

макрогетероциклов, содержащих по две сложноэфирные функции и дигидразидный фрагмент фармакофорной (1R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты.

- 5. Взаимодействием продукта последовательного окисления *l*-ментола по Кори и Байеру-Виллигеру – 3R,7-диметил-6S-гидроксиоктановой кислоты – с дихлорангидридами глутаровой, адипиновой и бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислот в недостатке пиридина в присутствии DMAP [2+1]-конденсации вместо ожидаемых продуктов получена смесь циклических лактонов: 7-членного ((-)-ментолактона), 14-,21-,28- и 35избытке пиридина – единственный (-)членных полилактонов, В ментолактон.
- 6. Исходя из 2,6*R*-диметил-8-гидроксиоктан-3-она (из *l*-ментола) осуществлен новый синтез (*R*)-(+)-цитронеллола (общий выход 44%), на основе которого с использованием на ключевой стадии реакции Виттига тиглинового альдегида с трифенилфосфораном, генерируемым из (*R*)-(-)- цитронеллилбромида, разработан стереоселективный синтез природного (+)-капарратриена (общий выход 22%) с известной противораковой активностью в виде смеси (4:1) 2*E*,4*E* и 2*E*,4*Z*-стереоизомеров.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ac	-	ацетил
AOC	-	алюминийорганические соединения
9-ББН	-	9-боробицикло[3.3.1]нонан
Bu ⁱ	-	изобутил
Bu ⁿ	-	н-бутил
ГЛК	-	глицирретовая кислота
ДИБАГ	-	диизобутилалюминийгидрид
DCC	-	дициклогексилкарбодиимид
DHP	-	3,4-дигидро-2Н-пиран
DMAP	-	4-диметиламинопиридин
Et	-	ЭТИЛ
Me	-	метил
<i>m</i> -CPBA	-	мета-хлорнадбензойная кислота
МИК	-	минимальная ингибирующая концентрация
MOM	-	метоксиметил (CH ₃ OCH ₂)
PCC	-	пиридиния хлорхромат
Ph	-	фенил
Pr ⁱ	-	изопропил
PPTS	-	пиридиний <i>пара-</i> толуолсульфонат
Ру	-	пиридин
THF	-	тетрагидрофуран
Ts	-	пара-толуолсульфонил (тозил)
КССВ	-	константа спин-спинового взаимодействия
МТБЭ	-	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
ПЭ	-	петролейный эфир
ΤΓΦ	-	тетрагидрофуран
ТГП	-	тетрагидропиран
ЭА	-	этилацетат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Михайлов, Б.М. Борорганические соединения в органическом синтезе / Б.М.Михайлов, Ю.Н.Бубнов. – М.: Наука, 1977. – 516 с.
- Brown, H.C. Forty years of hydride reductions / H.C. Brown, S. Krishnamurthy // Tetrahedron. – 1979. – V. 35. – № 5. – P. 567-607.
- Brown, H.C. Sixty years of hydride reductions / H.C. Brown, P.V. Ramachandran // ACS Symposium series 641 «Reduction in organic synthesis. Recent advances and practical application», editor A. F. Abdel-Magid. Washington: American Chemical Society. 1996. 236 p.
- Племенков, В.В. Введение в химию природных соединений / В.В.
 Племенков. Казань: 2001. 376 с.
- Brown, H.C. The selective hydroboration of myrcene with disiamylborane / H.C.
 Brown, K.P. Singh, B.J. Garner // J. Organomet. Chem. 1963. № 1. P. 2-7.
- Большая российская энциклопедия, 1998. Т. 5. 784 с.
- Julia, M. Asymmetric reduction of farnesol / M. Julia, P. Roy // Tetrahedron. 1986. – V. 42. – № 18. – P. 5003-5010.
- Wolinsky, J. Hydroboration of monoterpene alcohols / J. Wolinsky, R.H. Bedoukian // J. Org. Chem. – 1976. – V. 41. – № 2. – P. 278-281.
- Thomas, A.F. Limonene / A.F. Thomas, Y. Bessière // Nat. Prod. Rep. 1989. № 6. – P. 291-309.
- Хейфиц, Л.А. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии / Л.А. Хейфиц, В.М. Дашунин. – М.: Химия, 1994. – 256 с.
- Федоров, П.И. Исследование соединений ряда ментана. Синтез непредельных первичных спиртов *О*- и *N*-ментановой структуры / П.И. Федоров, Т.П. Федорова, В.П. Шевердов, Г.П. Павлов, А.В. Еремкин // Журн. орг. химии. – 2016. – Т. 52. – № 6. – С. 821-826.
- Chalchat, J.C. Hydroborations of some monoterpenes and sesquiterpenes from essentials oils / J.C. Chalchat, R.Ph. Garry, A. Michet, E. Lecomte // Flavour Fragr. J. 1992. V. 7. № 3. P. 107-110.

- 13. Ohloff, G. Absolute Konfiguration von Terpinenol-(4) / G. Ohloff, G. Uhde / Helv. Chim. Acta. 1965. V. 48. № 1. P. 10-28.
- Brown, H.C. Hydroboration of terpenes. VIII. Cyclic hydroboration of D-(+)-limonene. A stereoselective synthesis of D-(-)-(1R,2R,4R)-limonene-2,9-diol and D-(-)-(1R,2R,4R)-carvomenthol / H.C. Brown, C.D. Pfaffenberger // Tetrahedron. 1975. V. 31. № 8. P. 925-928.
- 15. de P. Teresa, J. The synthesis of 2-hydroxy-4-isopropyl-7-metoxy-1,6-dimethyl-naphthalene, "chemical precursor" of the byssinotic agent from cotton / J. de P. Teresa, A.F. Mateos, R.R. Ganzalez // Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 33. P. 3405-3406.
- Money, T. The use of cyclic monoterpenoids as enantiopure starting materials in natural product synthesis / T. Money, M. K. C. Wong // Studies in natural products chemistry. – Elsevier Science B. V. – 1995. – V. 16. – P. 123-288.
- Brown, H.C. A convenient non-catalytic conversion of olefinic derivatives into saturated compounds through hydroboration and protonolysis / H.C. Brown, K. Murray // J. Amer. Chem. Soc. – 1959. – V. 81. – № 15. – P. 4108-4109.
- Brown, H.C. Protonolysis and deuterolysis of tri-2-norbornylborane evidence for the retention of configuration in the protonolysis of organoboranes / H.C. Brown, K. Murray // J. Org. Chem. – 1961. – V. 26. – № 2. – P. 631-632.
- 19. Sakai, T. Revisions of the absolute configurations of C-8 methyl groups in dehydroiridodiol, neonepetalactone, and matatabiether from *Actinidia polygama* Miq / T. Sakai, K. Nakajima, K. Yoshihara, T. Sakan // Tetrahedron. 1980. V. 36. № 20-21. P. 3115-3119.
- Williams, D.R. A synthesis of the juvabiols / D.R. Williams, J.G. Phillips // J.
 Org. Chem. 1981. V. 46. № 26. P. 5452-5454.
- Blank, I. 124. Determination of the chemical structure of linden ether / I. Blank,
 W. Grosch, W. Eisenreich, A. Bacher, J. Firl // Helv. Chim. Acta. 1990. V.
 73. № 5. P. 1250-1257.

- Chavan, S.P. An efficient and simple synthesis of (-)-wine lactone / S.P. Chavan,
 R.K. Kharul, A.K. Sharma, S.P. Chavan // Tetrahedron: Asymmetry. 2001. V.
 12. № 21. P. 2985-2988.
- Ишмуратов, Г.Ю. Енолизация (–)-ментона в направленном синтезе низкомолекулярных биологически активных веществ / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, В.А. Выдрина, Г.А. Толстиков. // Химия растительного сырья. 2008. № 1. С. 5-28.
- 24. Ишмуратов, Г.Ю. Реакции (R)-4-ментен-3-она с алюминий- и борсодержащими реагентами / Г.Ю. Ишмуратов, Э.Р. Латыпова, В.С. Тухватшин, А.А. Смольников, Р.Р. Муслухов, Н.М. Ишмуратова, Р.Ф. Талипов // Химия природ. соединений. 2012. № 6. С. 866-868.
- Войткевич, С.А. 865 душистых веществ для парфюмерии и бытовой химии / С.А. Войткевич. – М.: Пищевая промышленность, 1994. – 594 с.
- 26. Schulte-Elte, K.H. 21. Über eine aussergewöhnliche stereospezifität bei der hydroborierung der diastereomeren (1R)-isopulegole mit diboran / K.H. Schulte-Elte, G. Ohloff // Helv. Chim. Acta. – 1967. – V. 50. – № 1. – P. 153-165.
- 27. Moreira, J.A. Enantioselective synthesis of three stereoisomers of 5,9-dimethylpentadecane, sex pheromone component of *Leucoptera coffeella*, from (-)-isopulegol / J.A. Moreira, A.G. Corrêa // Tetrahedron: Asymmetry. 2003. V. 14. № 23. P. 3787-3795.
- Lu, J.M.H. Total synthesis and structural confirmation of the antibacterial diterpene leubethanol / J.M.H. Lu, M.V. Perkins, H.J. Griesser // Tetrahedron. 2013. V. 69. № 31. P. 6468-6473.
- 29. Sasaki, H. The constituents of *Schizonepeta tenuifolia* Briq. I. Structures of two new monoterpene glucosides, schizonepetosides A and B / H. Sasaki, H. Taguchi, T. Endo, I. Yosioka, Y. Iitaka // Chem. Pharm. Bull. 1981. V. 29. № 6. P. 1636-1643.
- Schmid, G. Total synthesis of qinghaosu / G. Schmid, W. Hofheinz // J. Am. Chem. Soc. – 1983. – V. 105. – № 3. – P. 624-625.

- Balu, N. Monoterpenic fragment analogues of aplasmomycin as potential antimalarials / N. Balu, J.V. Thomas, S.V. Bhat // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 9. P. 2821-2823.
- 32. Xu, X-X. Studies on the structures and syntheses of arteannuin and its related compounds. XVII. The stereocontrolled total synthesis of methyl dihydroarteannuate The total synthesis of arteannuin / X.-X. Xu, J. Zhu, D.-Z. Huang, W.-S. Zhou // Acta Chim. Sinica. 1984. № 2. P. 183-184.
- 33. Körner, F. (-)-(1R,2S,2'R,5R)-2-(1-Hydroxyprop-2-yl)-5-methylcyclohexa-nol /
 F. Körner, M. Schürmann, H. Preut, W. Kreiser // Acta Crystallogr., Sect. C:
 Cryst. Struct. Commun. 2000. V. 56. P. 74-75.
- 34. Brill Z.G. Navigating the chiral pool in the total synthesis of complex terpene natural products / Z.G. Brill, M.L. Condakes, C.P. Ting, T.J. Maimone // Chem. Rev. - 2017. - V. 117. - № 18. - P. 11753-11795.
- 35. Ando, T. Chiral methyl-branched pheromones / T. Ando, R. Yarnakawa // Nat.
 Prod. Rep. 2015. V. 32. № 7. P. 1007-1041.
- 36. Casanovas, J. Calculated and experimental NMR chemical shifts of *p*-menthane-3,9-diols. A Combination of molecular dynamics and quantum mechanics to determine the structure and the solvent effects / J. Casanovas, A.M. Namba, S. León, G.L.B. Aquino, G.V.J. da Silva, C. Alemán // J. Org. Chem. – 2001. – V. 66. – № 11. – P. 3775-3782.
- 37. Nasuda, M. Revision of the stereochemistry of elisabethatriene, a putative biosynthetic intermediate of pseudopterosins / M. Nasuda, M. Ohmori, K. Ohyama, Y. Fujimoto // Chem. Pharm. Bull. 2012. V. 60. № 5. P. 681-685.
- Khanna, V. Stoichiometric hydroboration-oxidation reaction of monocyclic monoterpenoids: a mechanistic approach / V. Khanna, P. H. Ladwa // Indian J. Chem., Sect. B. – 1987. – V. 26. – P. 816-822.
- Demidova, Yu. S. Selective one-pot carvone oxime hydrogenation over titania supported gold catalyst as a novel approach for dihydrocarvone synthesis / Yu. S. Demidova, E. V. Suslov, O. A. Simakova, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, I.

L. Simakova, D. Yu Murzin // J. Mol. Catal. A: Chem. – 2016. – V. 420. – P. 142-148.

- 40. Harrowven, D. C. Total synthesis of (-)-colombiasin A and (-)-elisapterosin B / D. C. Harrowven, D. D. Pascoe, D. Demurtas, H. O. Bourne // Angew. Chem. Int. Ed. 2005. V. 44. № 8. P. 1221-1222.
- 41. Serra, S. Chemoenzymatic preparation of the *p*-menth-1,5-dien-9-ol stereoisomers and their use in the enantiospecific synthesis of natural *p*-menthane monoterpenes / S. Serra, I. Nobile // Tetrahedron: Asymmetry. 2011. V. 22. Nº 13. P. 1455-1463.
- Волчо, К.П. Препаративная химия терпеноидов. Часть 1. Бициклические монотерпеноиды / К.П. Волчо, Л.Н. Рогоза, Н.Ф. Салахутдинов, А.Г. Толстиков, Г.А. Толстиков. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2005. – 265 с.
- 43. Acharya, S.P. Hydroboration of terpenes. V. Isomerization of (+)-sabinene to (-)-α-thujene. Hydroboration of (+)-sabinene and (+)-α-thujene with configurational assignments for the thujanols / S.P. Acharya, H.C. Brown, A. Suzuki, S. Nozawa, M. Itoh // J. Org. Chem. 1969. V. 34. № 10. P. 3015-3022.
- 44. Beckmann, J. Chiral organochlorosilanes derived from terpenes: diastereoselective hydrosilylation of methylene bicyclo[2.2.1]heptanes with HSiMe_nCl_{n-2} (n = 0–2) / J. Beckmann, D. Dakternieks, A. Duthie, S.L. Floate, R.C. Foitzik, C.H. Schiesser // J. Organomet. Chem. 2004. V. 689. № 5. P. 909-916.
- 45. Lhomme, J. Oxydation des camphanols par le tétraacétate de plomb / J. Lhomme,
 G. Ourisson // Tetrahedron. 1968. V. 24. № 8. P. 3201-3208.
- 46. Erman, W. F. The Condensation of camphene and phenol. product formation *via* a direct 2,6-hydride transfer / W. F. Erman // J. Am. Chem. Soc. 1964. V. 86. № 14. P. 2887-2897.
- 47. Bondavalli, F. The reaction of terpenoid nitrimines with secondary amines: a new route to terpenoid enamines / F. Bondavalli, P. Schenone, A. Ranise // Synthesis. 1979. № 10. P. 830-832.

- 48. Bondavalli, F. Carbonyl transposition and regio- and stereo-specific syntheses of new alcohols, amino-alcohols, and ketones in the monoterpenoid 1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octane // F. Bondavalli, P. Schenone, A. Ranise, S. Lanteri // J. Chem. Soc. Perkin Trans I. 1980. № 10. P. 2626-2630.
- 49. Brown, H.C. Hydroboration of terpenes. IV. Hydroboration of (+)-3-carene (Δ³-carene). Configuration assignments for the 4-caranols and 4-caranones. An Unusual stability of 4-isocaranone with a *cis* relationship of the methyl and *gem*-dimethyl groups / H.C. Brown, A. Suzuki // J. Am. Chem. Soc. 1967. V. 89. N^o 8. P. 1933-1941.
- 50. Acharya, S.P. Nuclear magnetic resonance spectra with absolute configurational and conformational assignments for the 2-caranols and 2-caranones / S.P. Acharya, H.C. Brown // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – № 8. – P. 1925-1932.
- 51. Cocker, W. The chemistry of terpenes. Part III. Oxidative hydroboronation of car-2-, -3-, and -4-enes / W. Cocker, P.V.R. Shannon, P.A. Staniland // J. Chem. Soc. C. – 1967. – № 0. – P. 485-489.
- 52. Macaev, F.Z. Use of monoterpenes, 3-carene and 2-carene, as synthones in the stereoselective synthesis of 2,2-dimethyl-1,3-disubstituted cyclopropanes / F.Z. Macaev, A.V. Malkov // Tetrahedron. 2006. V. 62. № 1. P. 9-29.
- 53. Zweifel, G. Hydroboration of terpenes. II. The Hydroboration of α- and β-Pinene
 the absolute configuration of the dialkylborane from the hydroboration of αpinene / G. Zweifel, H.C. Brown // J. Am. Chem. Soc. 1964. V. 86. № 3.–
 P. 393-397.
- 54. Cha, J.S. Selective reduction of carbonyl compounds with *B* trifluoromethanesulfonyldiisopinocampheylborane in ethyl ether / J.S. Cha // Bull. Korean Chem. Soc. – 2009. – V. 30. – № 7. – P. 1658-1660.
- 55. Croteau, R. Biosynthesis of monoterpenes. Enantioselectivity in the enzymatic cyclization of (+)- and (-)-linalyl pyrophosphate to (+)- and (-)-pinene and (+)- and (-)-camphene / R. Croteau, D.M. Satterwhite, D.E. Cane, C.C. Chang // J. Biol. Chem. 1988. V. 263. № 21. P. 10063-10071.

- 56. Dhokte, U.P. Hydroboration. 94. Rates of hydroboration of 2-organylapopinens with 9-borabicyclo[3.3.1]nonane, providing *B*-(2-organylapoisopinocampheyl)-9-borabicyclo[3.3.1]nonanes, potentially valuable for the asymmetric reduction of prochiral ketones / U.P. Dhokte, H.C. Brown // J. Org. Chem. 1997. V. 62. Nº 4. P. 865-869.
- 57. Brown, H.C. Hydroboration. IX. The Hydroboration of cyclic and bicyclic olefins
 stereochemistry of the hydroboration reaction / H.C. Brown, G. Zweipel // J. Amer. Chem. Soc. 1961. V. 83. № 11. P. 2544-2551.
- 58. Brown, H.C. Organoboranes. VI. Isomerization of organoboranes derived from the hydroboration of cyclic and bicyclic olefins / H.C. Brown, G. Zweipel // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – № 3. – P. 561-566.
- 59. Beckmann, J. Chiral organochlorosilanes derived from terpenes: diastereoselective hydrosilylation of merhylene bicyclo[2.2.1]heptanes with HSiMe_nCl_{n-2} (n=0-2) / J. Beckmann, D. Dakternieks, A. Duthie, S. L. Floate, R. C. Foitzik, C. H. Schiesser // J. Organomet. Chem. 2004. V. 689. № 5. P. 909-916.
- Braun, J.C. Hydroboration of β-pinene / J.C. Braun, G.S. Fisher // Tetrahedron Lett. 1960. № 21. P. 9-11.
- Фролова Л.Л. Синтез хиральных кислородсодержащих монотерпеноидов: автореф. дис. ... к-та хим. наук (02.00.03) / Фролова Лариса Леонидовна. – Уфа, 2005. – 24 с.
- 62. Liao, S.-l. Synthesis and antibacterial activities of carboxylic myrtanyl esters // S.-l. Liao, S.-b. Shang, H.-y. Si, M.-g. Shen, X.-p. Rao, Z.-q. Song // Chemistry and Industry of Forest Products. 2015. № 6. P. 33-38.
- 63. Chrétien-Bessière, Y. N 354. Hydroboration dans la série des monoterpènes: dérivés hydroxylés et carbonylés éthyléniques / Y. Chrétien-Bessière // Bull. Soc. Chim. Fr. – 1964. – № 9. – P. 2182-2185.
- 64. Chrétien-Bessière, Y. Hydroboration dans la serie des monoterpenes / Y. Chrétien-Bessière, G. Boussac // Bull. Soc. Chim. Fr. 1967. № 12. P. 4728-4732.

- 65. Ścianowski, J. New chiral selenium electrophiles derived from functionalized terpenes / J. Ścianowski, Z. Rafiński, A. Szuniewicz, A. Wojtczak // Tetrahedron. 2009. V. 65. № 49. P. 10162-10174.
- 66. Банина, О.А. Синтез хиральных гидрокситиолов на основе кислородосодержащих производных α- и β-пинена / О.А. Банина, Д.В. Судариков, Ю.В. Крымская, Л.Л. Фролова, А.В. Кучин // Химия природ. соединений. – 2015. – № 2. – С. 231-234.
- 67. Bessière-Chrétien, Y. N 421. Hydroboration de dérivés bicycle[3.1.1]heptaniques
 / Y. Bessière-Chrétien, B. Meklati // Bull. Soc. chim. France. 1971. № 7. P. 2591-2598.
- 68. Влад, П. Ф. Способ получения (±)-3а,6,6,9а-тетраметилпергидро-нафто[2,1-в]фурана / П. Ф. Влад, Н. Д. Унгур, В. Б. Перуцкий / А.С. СССР № 1498767. Б.И. № 29 (1989).
- 69. Dodd, D.S. Synthesis of inhibitors of 2,3-oxidosqualene-lanosterol cyclase: conjugate addition of organocuprates to N-(carbobenzyloxy)-3-carbomethoxy-5,6-dihydro-4-pyridone / D.S. Dodd, A.C. Oehlschlager // J. Org. Chem. 1992. V. 57. № 10. P. 2794-2803.
- 70. Ishihara, K. Enantio- and diastereoselective stepwise cyclization of polyprenoids induced by chiral and achiral LBAs. A new entry to (–)-ambrox, (+)-podocarpa-8,11,13-triene diterpenoids, and (–)-tetracyclic polyprenoid of sedimentary origin / K. Ishihara, H. Ishibashi, H. Yamamoto // J. Am. Chem. Soc. 2002. V. 124. № 14. P. 3647-3655.
- 71. Weyerstahl, P. New *cis*-eudesm-6-ene derivatives from vetiver oil / P. Weyerstahl, H. Marschall, U. Splittgerber, D. Wolf // Liebigs Ann. Chem. 1997. V. 1997. № 8. P. 1783-1787.
- González-Sierra, M. Alternative and stereoselective synthesis of 8β(H)-drimane, a bicyclic sesquiterpane of widespread occurrence in petroleums / M. González-Sierra, M. de los A. Laborde, E.A. Rúveda // Synth. Commun. 1987. V. 17. Nº 4. P. 431-441.

- 73. Kadival, M.V. Terpenoids. XCVI. Dehydration reaction of guaiol and of and transformation $1\alpha, 5\alpha$ -dihydroguaiol $1\alpha, 5\alpha$ dihydroguaiols to hexahydrodehydrocostus lactone / M.V. Kadival, M.S.R. Nair, S.C. Bhattacharyya // Tetrahedron. – 1967. – V. 23. – № 3. – P. 1241-1249.
- 74. Matsuo, A. X-Ray Crystal and Molecular Structure of the p-Bromobenzoate Derivative of the Sesquiterpene (±)-Cyclobazzanene Obtained in the Formic Acid-catalysed Reaction of (+)-Bazzanene // A. Matsuo, H. Nozaki, T. Maeda, M. Nakayama, Y. Kushi, S. Hayashi // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1977. № 16. P. 568-569.
- 75. Shankaranarayan, R. Studies of sesquiterpenes. LIV. Oxodohimachalene, a novel sesquiterpenoid from the wood of *Cedrus deodara* loud / R. Shankaranarayan, S. C. Bisarya, S. Dev // Tetrahedron. 1976. V. 33. № 10. P. 1207-1210.
- 76. Ramana Rao, V.V. Hydroboration and diimide reduction of caryophyllene and isocaryophyllene / V.V. Ramana Rao, D. Devaprabhakara // Tetrahedron. 1978.
 V. 34. № 14. P. 2223-2227.
- 77. Edamura, F.Y. Stereospecific synthesis of deuterated clovane and caryolane derivatives related to the cyclization of caryophyllene / F.Y. Edamura, A. Nickon // J. Org. Chem. 1970. V. 35. № 5. P. 1509-1515.
- 78. Dimitriadis, E. The Reduction of substituted 2,8-dioxabicyclo[3,2,1]oct-3-ylmethyl methanesulfonates with lithium aluminium hydride / E. Dimitriadis, R.A. Massy-Westropp // Aust. J. Chem. 1982. V. 35. № 9. P. 1895-1902.
- 79. Dimitriadis, E. The configuration of the sesquiterpenoid 4-hydroxy-myoporone (athanagrandione) / E. Dimitriadis, R.A. Massy-Westropp // Phytochemistry. 1984. V. 23. № 6. P. 1325-1326.
- Carboni, S. Structure of α-ferulene a sesquiterpene having a (+)-aristolane skeleton / S. Carboni, A. Da Settimo, V. Malaguzzi, A. Marsili, P.L. Pacini // Tetrahedron Lett. 1965. № 34. P. 3017-3021.
- 81. Bűchi, G. Terpenes. XVII. Structure of calarene and stereochemistry of aristolone
 / G. Bűchi, F. Greuter, T. Tokoroyama // Tetrahedron Lett. 1962. № 18. P.
 827-833.

- 82. Acharya, S.P. Hydroboration of terpenes. VII. Hydroboration of (–)-thujopsene. Configurations of the isomeric 3-thujopsanols and 3-thujopsanones / S.P. Acharya, H.C. Brown // J. Org. Chem. – 1970. – V. 35. - № 11. – P. 3874-3879.
- B3. Hochstetler, A.R. The Hydroboration of dihydrothujopsene / A.R. Hochstetler // J. Org. Chem. 1972. V. 37. № 12. P. 1883-1886.
- Mehra, M.M. Terpenoids. CV. Transformation products of alantolactones / M.M. Mehra, K.G. Deshpande, B.B. Ghatge, S.C. Bhattacharyya // Tetrahedron. 1967. V. 23. № 5. P. 2469-2479.
- 85. Naf, R. New Compounds Identified in Agarwood (*Aquilaria agallocha* Roxb.) /
 R. Naf, A. Velluz, W. Thommen, R. Brauchli, C. Sigwart, J-M. Gaudin // Flavour
 Fragr. J. 1993. V. 8. P. 307-313
- Kobayashi, M. Clavukerin C, a new trinor-guaiane sesquiterpene having a hydroperoxy function, from the okinawan soft coral / M. Kobayashi, B. W. Son, Y. Kyogoku, I. Kitagawa // Chem. Pharm. Bull. 1984. V. 32. № 4. P. 1667-1670.
- 87. Pesnelle, P. Hydroboration of α-gurjunene. A Rational correlation with cyclocolorenone / P. Pesnelle, G. Ourisson // J. Org. Chem. 1965. V. 30. № 6. P. 1744-1747.
- 88. Bűchi, G. Terpenes. XIX. Synthesis of patchouli alcohol / G. Bűchi, W.D. MacLeod, J. Padilla O. // J. Am. Chem. Soc. 1964. V. 86. № 20. P. 4438-4444.
- Mehdinia A., Sheijooni Fumani N., Rezaei, H. Essential Oils of a Soft Coral (*Sinularia* sp.) from Chabahar Bay of Iran // Journal of the Persian Gulf (Marine Science). 2014. V. 5. № 15. P. 51-58.
- 90. Beechan C.M. Terpenoids. LXXIII. Sinularene, a sesquiterpene hydrocarbon based on a novel skeleton from the soft coral, *Sinularia mayi* / C.M. Beechan, C. Djerassi, J.S. Finer, J. Clardy // Tetrahedron Lett. 1977. № 28. P. 2395–2398.

- 91. Acharya, S.P. Hydroboration of terpenes. VI. Hydroboration of α- and β- cedrenes. Configurational assignments for the related cedrane derivatives / S.P. Acharya, H.C. Brown // J. Org. Chem. 1970. V. 35. № 1. P. 196-206.
- 92. Brun, P. Heterocyclisation intramoleculaire d'alcools possedant un squelette cedranique. Oxydation par le tetraacetate de plomb et par l'oxyde de mercure et le brome / P. Brun, P. Waegell // Tetrahedron. 1976. V. 32. № 10.– P. 1137-1145.
- 93. Rani Bai, P. Terpenoids. LXV. Transformation in the santalene-longifolene series
 / P. Rani Bai, S.Y. Kamat, B.B. Ghatge, K.K. Chakravarti, S.C. Battacharyya // Tetrahedron. – 1965. – V. 21. – № 2. – P. 629-635.
- 94. Lhomme, J. Le longifolène. XIII. Hydroboration du longifolène / J. Lhomme, G. Ourisson // Tetrahedron. 1968. V. 24. № 8. P. 3167-3176.
- 95. Arantes, S. F. The hydroxylation of some longifolanes by *Mucor plumbeus* / S.F. Arantes, J.R. Hanson, P.B. Hitchcock // J. Chem. Res., Synop. 2003. № 9. P. 531-532.
- 96. Anderson, N.H. Anastreptene, a commonly encountered sesquiterpene of liverworts (hepaticae) / N.H. Anderson, Y. Ohta, A. Moore, C.-L.W. Tseng // Tetrahedron. – 1978. – V. 34. – № 1. – P. 41-46.
- 97. Cross, B.E. The Hydroboration-oxidation of abietic acid / B.E. Cross, P.L. Myers
 // J. Chem. Soc. (C). 1968. V. 0. P. 471-480.
- 98. Burgstahler, A.W. The Synthesis and stereochemistry of fichtelite / A.W.
 Burgstahler, J.N. Marx // Tetrahedron Lett. 1964. № 45. P. 3333-3338.
- 99. Huffman, J.W. Stereochemistry of the tetrahydroabietic acids / J.W. Huffman, T. Kamiya, L.H. Wright, J.J. Schmid, W. Herz // J. Org. Chem. 1966. V. 31. № 12. P. 4128-4133.
- 100. Chien, J.C.W. Nuclear magnetic resonance spectra of resin acids / J.C.W. Chien //
 J. Am. Chem. Soc. 1960. V. 82. № 18. P. 4762-4765.
- 101. Huffman, J.W. Studies of resin acids. IV. The Structure, stereochemistry, and reaction of some dihydroabietic acids / J.W. Huffman, J.A. Alford, R.R. Sobti // J. Org. Chem. – 1970. – V. 35. – № 3. – P. 473-478.

- 102. Black, D.K. Some reactions of 12α-hydroxymethylabiet-7,8-enoic acid / D.K. Black, G.W. Hedrick // J. Org. Chem. – 1967. – V. 32. – № 12. – P. 3758-3762.
- 103. Sircar, J.C. Photochemical reactions of resin acids. Photochemically initiated addition of methanol to abietic acid / J.C. Sircar, G.S. Fisher // J. Org. Chem. 1969. V. 34. № 2. P. 404-408.
- 104. ApSimon, J. W. The Stereochemistry of the tetrahydropimaric acids / J. W. ApSimon, P. V. Demarco, J. Lemke // Can. J. Chem. 1965. V. 43. № 10. P. 2793-2801.
- 105. Ireland, R.E. Experiments directed toward the total synthesis of terpenes. XIII. Construction of the lactone ring of rosenonolactone / R.E. Ireland, L.N. Mander // J. Org. Chem. 1969. V. 34. № 1. P. 142-152.
- 106. Batista, R. Synthesis, cytotoxicity and antiplasmodial activity of novel *ent*-kaurane derivatives / R. Batista, P. A. García, M. A. Castro, J.M.M. del Corral, N.L. Speziali, F. de P. Varotti, R.C. de Paula, L.F. Garcia-Fernándes, A. Francesch, A.S. Feliciano, A.B. de Oliveira // Eur. J. Med. Chem. 2013. V. 62. P. 168-176.
- 107. Vieira, H.C. Novel derivatives of *ent*-17,19-Dihydroxy-16βH-kaurane obtained by biotransformation with *Verticillium lecanii* / H.C. Vieira, J.A. Takahashi, M.A.D. Boaventura // J. Agric. Food Chem. – 2002. – V. 50. – № 13. – P. 3704-3707.
- 108. Sobti, R.R. Biogenetic-type transformations in diterpenoids / R.R. Sobti, S. Dev // Tetrahedron Lett. – 1966. – № 33. – P. 3939-3942.
- 109. Kitahara, Y. The Structure of hibaene / Y. Kitahara, A. Yoshikoshi // Tetrahedron Lett. – 1964. – № 26. – P. 1771-1774.
- Hanson, J.R. Stereochemistry of some reactions of ring D of the diterpenoid aphidicolin / J.R. Hanson, P.B. Hitchcock, A.G. Jarvis, A.H. Ratcliffe, E.M. Rodriguez-Perez // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. – 1992. – V. 1. – P. 41-46.
- 111. Dalziel, W. The Structure and absolute configuration of the antibiotic aphidicolin: a tetracyclic diterpenoid containing a new ring system / W. Dalziel, B. Hesp,

K.M. Stevenson, J.A.J. Jarvis // J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. – 1973. – V.0.– P. 2841-2851.

- 112. Матюхина, Л.Г. Способ получения триоксилупана / Журн. общ. химии. –
 1976. Т. 46. № 12. С. 2759-2760.
- 113. Матюхина, Л.Г. Способ получения триоксилупана / Л.Г. Матюхина, И.А. Салтыкова // А.с. 505621 СССР, БИ. – 1976. – № 9. – С. 61
- 114. Толстиков, Г.А. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность / Г.А. Толстиков, О.Б. Флехтер, Э.Э. Шульц, Л.А. Балтина, А.Г. Толстиков // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – № 13. – С. 1-30.
- 115. Dračinsky, M. Preparation and conformation study of B-ring substituted lupine derivatives / M. Dračinsky, S. Hybelbauerová, J. Sejbal, M. Buděšinsky // Collect. Czech. Chem. Commun. 2006. V. 71. № 8. P. 1131-1160.
- 116. Klinotová, E. The Preparation of 19αH-lupeol acetate and its derivatives / E. Klinotová, S. Bosák, A. Vystrčil // Collect. Czech. Chem. Commun. 1978. V. 43. № 8. P. 2204-2216.
- 117. Inubushi, Y. Serratenediol: a new skeletal triterpenoid containing a seven membered ring / Y. Inubushi, T. Sano, Y. Tsuda // Tetrahedron Lett. 1964. № 21. P. 1303-1310.
- Яковлева, М.П. Гидроборирование-окисление терпеноидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов (обзор) / М.П. Яковлева, В.А. Выдрина, А.А. Кравченко, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природ. соед. – 2020. – № 1. – С. 5-28.
- 119. Толстиков, Г.А. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине / Г.А. Толстиков, Л.А. Балтина, В.П. Гранкина. Новосибирск: Гео, 2007. 311 с.
- 120. Beseda, I. Synthesis of glycyrrhetinic acid derivatives for the treatment of metabolic diseases / I. Beseda, L. Czollner, P.S. Shah, R. Khunt, R. Gaware, P. Kosma, Ch. Stanetty, M. Carmen del Ruiz-Ruiz, H. Amer, K. Mereiter, T. Da

Cunha, A. Odermatt, D. Classen-Houben, U. Jordis. // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – V. 18. – № 1. – P. 433-454.

- 121. Maitraie, D. Synthesis, anti-inflammatory, and antioxidant activities of 18βglycyrrhetinic acid derivatives as chemical mediators and xanthine oxidase inhibitors / D. Maitraie, C.-F. Hung, H.-Y. Tu, Y.-T. Liou, B.-L. Wei, S.-C. Yang, J.-P. Wang, Ch.-N. Lin // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – V. 17. – № 7. – P. 2785-2792.
- Ишмуратов, Г.Ю. Изучение низкотемпературного восстановления (–)ментолактона в направленном синтезе феромонов насекомых / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, В.А. Выдрина, Э.Ф. Хасанова, Р.Р. Муслухов, Н.М. Ишмуратова, Г.А. Толстиков // Химия растительного сырья. – 2007. – № 3. – С. 23-32.
- 123. Ишмуратов, Г.Ю. Новая реакция в химии алюминийорганических соединений / Г.Ю. Ишмуратов, В.А. Выдрина, М.П. Яковлева, Э.Ф. Валеева, Р.Р. Муслухов, Г.А. Толстиков // Журнал орган. химии. 2011. Т. 47. № 3. С. 471-472.
- 124. Ишмуратов, Г.Ю. Новые примеры новой реакции в химии алюминийорганических соединений / Г.Ю. Ишмуратов, В.А. Выдрина, Ю.А. Галкина, М.П. Яковлева, Р.Р. Муслухов, Г.А. Толстиков // Журнал орган. химии. – 2014. – Т. 5 – № 11. – С. 1714-1717.
- 125. Ишмуратов, Г.Ю. Исследование низкотемпературного восстановления семичленных лактонов из бетулина и S-(+)-камфоры диизобутилалюминийгидридом в дихлорметане / Г.Ю. Ишмуратов, В.А. Выдрина, Ю.А. Галкина, М.П. Яковлева, А.А. Кравченко, Р.Р. Муслухов, Г.А. Толстиков // Химия природ. соедин. 2015. № 4. С. 617-621.
- 126. You, R. Discovery of a Potential Anti-Inflammatory Agent: 3-Oxo-29-noroleana-1,9(11),12-trien-2,20-dicarbonitrile / R. You, W. Long, Z. Lai, L. Sha, K. Wu, X. Yu, Y. Lai, H. Ji, Z. Huang, Y. Zhang // J. Med. Chem. – 2013. – V. 56. – № 5. – P. 1984-1995.

- 127. Beseda, I. Synthesis of glycyrrhetinic acid derivatives for the treatment of metabolic diseases / I. Beseda, L. Czollner, P.S. Shah, R. Khunt, R. Gaware, P. Kosma, Ch. Stanetty, M. Carmen del Ruiz-Ruiz, H. Amer, K. Mereiter, T. Da Cunha, A. Odermatt, D. Classen-Houben, U. Jordis. // Bioorg. Med. Chem. 2010. V. 18. № 1. P. 433-454.
- 128. Pellegata, R. A new reduction of the enone system of 18b-glycyrrhetic acid / R. Pellegata, M. Pinza, G. Pifferi, C. Farina // Org. Prep. Proced. Int. 1999. V. 31. № 2. P. 181-187.
- 128. Михайлова, Л.Р. Синтез новых производных 3β-гидрокси-18βH-олеан-9,12диен-30-овой кислоты / Л.Р. Михайлова, М.В. Худобко, Л.А. Балтина мл., Л.В. Спирихин, Р.М. Кондратенко, Л.А. Балтина // Химия природ. соедин. – 2009. – Т. 45. – № 3. – С 393-397.
- Выдрина, В.А. Эффективный синтез 3β-гидрокси-18βH-олеан-9(11),12(13)диен-30-овой кислоты / В.А. Выдрина, А.А. Кравченко, К.С. Денисова, М.П. Яковлева, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природ. соедин. – 2016.– № 5. С. 821.
- 131. Будаев, А.С. Синтез и спектры ЯМР новых С-модифицированных производных глицирретовой кислоты / А.С. Будаев, Л.Р. Михайлова, Л.В. Спирихин, Л.А. Балтина // Химия природ. соедин. – 2014. – № 2. – С. 265-267.
- 132. Beseda, I. Synthesis of glycyrrhetinic acid derivatives for the treatment of metabolic diseases / I. Beseda, L. Czollner, P.S. Shah, R. Khunt, R. Gaware, P. Kosma, Ch. Stanetty, M. Carmen del Ruiz-Ruiz, H. Amer, K. Mereiter, T. Da Cunha, A. Odermatt, D. Classen-Houben, U. Jordis. // Bioorg. Med. Chem. 2010. V. 18. № 1. P. 433-454.
- 133. Logashenko, E.B. Synthesis and Pro-Apoptotic Activity of Novel Glycyrrhetinic Acid Derivatives / E.B. Logashenko, O.V. Salomatina, A.V. Markov, D.V. Korchagina, N.F. Salakhutdinov, G.A. Tolstikov, V.V. Vlassov, M.A. Zenkova // ChemBioChem. – 2011. – V. 12. – № 5. – P. 784-794.

- 134. González, M.A. Determination of the absolute configuration of (-)-abietic acid via its (4R,5R,9R,10R)-7,13-abietadien-18-yl p-bromobenzoate derivative / M. A. González, M. J. Gil-Gimeno, A. J. Blake // Acta Cryst. 2006. V. 62. № 8. P. 3346-3347.
- 135. Выдрина, В.А. Гидроборирование-окисление метилового эфира абиетиновой кислоты / В.А. Выдрина, А.А. Кравченко, М.П. Яковлева, Р.Р. Муслухов, А.Г. Толстиков, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2018. – № 3. С. 405-407.
- 136. Cross, B.E. The Bacterial Transformation of Abietic Acid / B. E. Cross, P. L. Myers // Biochem. J. 1968. V. 108. № 2. P. 303-310.
- 137. Huffman, J.W. Stereochemistry of the Tetrahydroabietic Acids / J. W. Huffman, T. Kamiya, L. H. Wright, J. J. Schmid, W. Herz // J. Org. Chem. 1966. V. 31. № 12. P. 4128-4133.
- 138. Пономарёв, Д.А. Основы химии терпенов: учебное пособие / Д.А. Пономарёв. Сыктывкар: СЛИ, 2014. 56 с.
- 139. Ishmuratov, G. Yu. Transformations of peroxide products of olefins ozonolysis / G. Yu. Ishmuratov, Yu. V. Legostaeva, L. P. Botsman, G. A. Tolstikov // Rus. J. Org. Chem. 2010. V. 46. № 11. P. 1593-1621.
- 140. Казакова, О.Б. Синтез, структура и фармокологическая активность (7R,8S)эпокси-(13R,17R)-триоксоланабиетиновой кислоты / О. Б. Казакова, И. Е. Смирнова, Х. До Тхи Тху, Тханх Тра Нгуен, Г. Н. Апрышко, О. С. Жукова, Н. И. Медведева, Т. И. Назыров, Е. В. Третьякова, И. В. Чудов, А. Ф. Исмагилова, К. Ю. Супоницкий, Д. В. Казаков, Ф. Э. Сафаров, Г. А. Толстиков // Биоорган. химия. – 2013. – Т. 39. – № 2. – С. 230-239.
- 141. González, M.A. Synthesis and biological evaluation of abietic acid derivatives / M. A. González, J. Correa-Royero, L. Agudelo, A. Mesa, L. Betancur-Galvis // Europ. J. Med. Chem. 2009. V. 44. № 6. P. 2468-2472.
- 142. dos Santos, C. Chemical transformation of abietic acid to new chiral derivatives /
 C. dos Santos, J. Zukerman-Schpectorb, P. M. Imamura // J. Braz. Chem. Soc. –
 2003. V. 14. № 6. P. 998-1004.

- 143. dos Santos, C. Synthesis Of New Chiral Synthons Through Regioselective Ozonolysis Of Methyl Abietate / C. dos Santos, C. de Ross, P. M. Imamura // Synt. Commun. – V. 29. – № 11. – P. 1903-1910.
- 144. Escudero, J. Regioselective reactions of abietic acid methyl ester / J. Escudero, C. Marquez, R. Rabanal, S. Valverde // Tetrahedron. 1983. V. 39. № 19. P. 3167-3170.
- 145. Комшилов, Н.Ф. Канифоль, её состав и строение смоляных кислот / Н.Ф. Комшилов. Москва: Лесная промышленность, 1965. 166 с.
- 146. Мясоедова, Ю.В. Озонолитические трансформации (S)-(–)-лимонена и абиетиновой кислоты в присутствии пиридина / Ю.В. Мясоедова, Л.Р. Гарифуллина, Э.Р. Нуриева, А.А. Кравченко, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2019. – № 3. С. 406-408.
- 147. Aljarilla, A. Synthesis of 2,8-disubstituted-4,7-dioxatricyclo[3.2.1.03,6]-octane and 2,6-dioxabicyclo[3.2.0]heptane derivatives starting from furan / A. Aljarilla, J. Plumet // Arkivoc. 2010. V. 2011. № 3. P. 20-32.
- Г.Ю. 148. Ишмуратов, Синтез макрогетероциклических соединений, сложноэфирные содержащих И гидразидные фрагменты, ИЗ тетрагидропирана / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, Р.Р. Муслухов, E.M. Вырыпаев, Ε.Г. Галкин. А.Г. Толстиков // Макрогетероциклы. – 2011. – Т. 4. – № 1. – С. 50-57.
- 149. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез макроциклических азинодиэфиров и диэфиродигидразидов на основе последовательных реакций [2+1]- и [1+1]конденсации/ Г.Ю. Ишмуратов, Г.Р. Мингалеева, М.П. Яковлева, О.О. Шаханова, Р.Р. Муслухов, А.Г. Толстиков // Журнал орган. химии. – 2011. – Т. 47. – № 9. – С. 1392-1400.
- 150. Sprague, P.W. Synthesis and in vitro pharmacology of 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane analogs of thromboxane A2/PGH2 / P.W. Sprague, J.E. Heikes, J.Z. Gougoutas, M.F. Malley, D.N. Harris, R. Greenberg // J. Med. Chem. 1985. V. 28. № 11. P. 1580-1590.

- 151. Suzuki, T. An approach to the skeleton of rauwolfia alkaloids. A general synthesis of 3, 8-epoxy-7-keto-6-oxabicyclo [3. 2. 1] octane derivatives / T. Suzuki, S. Kagaya, A. Tomino, K. Unno, T. Kametani, T. Takahashi, Y. Tanaka // Heterocycles. 1978. V. 9. № 12. P. 1749-1758.
- 152. Kudo, H. Catalytic reactions of oxetanes with protonic reagents and aprotic reagents leading to novel polymers / H. Kudo, T. Nishikubo // J. Polymer Sci. Part A: Polymer Chemistry. – 2007. – V. 45. – № 5. – P. 709-726.
- 153. Ишмуратов, Г.Ю. Изучение подходов к синтезу перспективного хирального синтона – изопропил-4R-метил-6-иодгексаноата – из L-(–)-ментола / Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, В.А. Ганиева, Р.Р. Муслухов, Г.А. Толстиков // Химия природ. соедин. – 2005. – № 1. – С. 33-36.
- 154. Мингалеева, Г.Р. Синтез оптически активных макрогетероциклов, содержащих фрагмент гидразида (1R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты, из Δ3-карена, (+)-α-пинена и 1-ментола / Г.Р. Мингалеева, А.А. Кравченко // Бутлеровские сообщения. 2018. Т. 56. №10. С. 52-57.
- 155. Яцимирский, К.Б. Синтез макроциклических соединений / К.Б. Яцимирский, А.Г. Кольчинский, В.В. Павлишук, Г.Г. Таланова. – Киев: Наук. думка, 1987. – 280 с.
- 156. Давыдова, С.Л. Удивительные макроциклы / С. Л. Давыдова. Ленинград: Химия, 1989. – 72 с.
- 157. Богатский, А.В. Мезо-макрогетероциклы / А. В. Богатский. Киев: Наук. думка, 1986. – 204 с.
- 158. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез оптически чистых макрогетероциклов со сложноэфирными и гидразидными фрагментами на основе *l*-ментола / Г. Ю. Ишмуратов, М. П. Яковлева, Г. Р. Мингалеева, М. А. Шутова, Р. Р. Муслухов, Е. М. Вырыпаев, А. Г. Толстиков // Макрогетероциклы. 2012. Т. 5. № 3. С. 246-248.
- 159. Одиноков, В.Н. Энантиоспецифический синтез 4*R*-метилнонан-1-ола полового феромона большого мучного хрущака / В. Н. Одиноков, Г. Ю.
Ишмуратов, М. П. Яковлева, Р. Р. Муслухов, Р. Л. Сафиуллин, А. Н. Волгарев, В. Д. Комиссаров, Г. А. Толстиков // Докл. АН. – 1992. – Т. 326. – № 5. – С. 842-846.

- 160. Хайбуллин, Р.Н. Химическая трансформация агликона гликозидов растения Stevia rebaudiana Bertoni дитерпеноида стевиола с участием его двойной связи, гидроксильной и карбоксильной групп: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Хайбуллин Равиль Наильевич. – Казань, 2010. – 179 с.
- 161. Яковлева, М.П. Цикломакролактонизация 3R,7-диметил-6Sгидроксиоктановой кислоты / М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, К.С. Денисова, А.А. Кравченко, Е.М. Вырыпаев, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2018. – № 4. – С. 579-582.
- 162. Выдрина, В.А. Окисление надмуравышой кислотой терпеноидов с циклогексаноновым фрагментом / В. А. Выдрина, Ю. А. Галкина, Р. Р. Муслухов, А. А. Кравченко, Г. Ю. Ишмуратов // Химия природ. соедин. – 2014. – № 4. – С. 665-666.
- Slivniak, R. Macrolactones and polyesters from ricinoleic acid / R. Slivniak, A. J. Domb // Biomacromolecules. 2005. V. 6. № 3. P. 1679-1688.
- 164. Ли, Дж. Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций / Дж. Дж. Ли. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. 456 с.
- 165. Teomim, D. Ricinoleic acid-based biopolymers / D. Teomim, A. Nyska, A. J. Domb // J. Biomed. Mater. Res. 1999. V. 45. № 3. P. 258-267.
- 166. Moreno, M. Sustainable and efficient methodology for CLA synthesis and identification / M. Moreno, M. V. Gomez, C. Cebrain, P. Prieto, A. de la Hoz, A. Moreno // Green Chem. – 2012. – V. 14. – № 9. – P. 2584-2594.
- 167. Kuppala, R. Synthesis and antibacterial activity of ricinoleic acid glycosides / R. Kuppala, M. Govindarajan, R. Tambat, N. Patel, H. Nandanwar, K. K. Bhutani, K. P. R. Kartha // RSCAdv. 2016. V. 6. № 5. P. 3700-3713.
- 168. Yamada, H. Lipase-catalyzed highly enantioselective macrolactonization of hydroxyacid esters in an organic solvent / H. Yamada, S. Ohsawa, T. Sugai, H. Ohta, S. Yoshikawa // Chemistry Lett. – 1989. – V. 18. – № 10. – P. 1775-1776.

- 169. Shiina, I. An effective method for the synthesis of carboxylic esters and lactones using substituted benzoic anhydrides with Lewis acid catalysts / I. Shiina // Tetrahedron. – 2004. – V. 60. – № 7. – P. 1587-1599.
- 170. Tian, J. Recyclable hypervalent iodine(III) reagent iodosodilactone as an efficient coupling reagent for direct esterification, amidation, and peptide Coupling / J. Tian, W.-C. Gao, D.-M. Zhou, C. Zhang // Organic Lett. 2012. V. 14. № 12. P. 3020-3023.
- 171. Nagarajan, M. Boc₂O Mediated macrolactonisation: syntheses of *R*-(+)-ricinoleic acid lactone and (±)-12-OH-stearic acid lactone / M. Nagarajan // Synthetic Commun. 1999. V. 29. № 14. P. 2467-2475.
- 172. Tschan, M. J.-L. Synthesis of biodegradable polymers from renewable resources / M. J.-L. Tschan, E. Brulé, P. Haquette, C. M. Thomas // Polym. Chem. 2012. V. 3. № 4. P. 836-851.
- 173. Ruddick, C.L. A new method for the polymer-supported synthesis of cyclic oligoesters for potential applications in macrocyclic lactone synthesis and combinatorial chemistry / C. L. Ruddick, P. Hodge, A. Cook, A. J. McRiner // J. Chem. Soc. 2002. V. 1. № 5. P. 629-637.
- 174. Яковлева, М.П. Макролактонизация 12R-гидроксиоктадец-9Z-еновой кислоты / М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, В.А. Выдрина, А.А. Кравченко, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2018. – № 6. – С. 977-979.
- 175. Ишмуратов, Г.Ю. Синтез энантиомерно чистого макрогетероцикла со сложноэфирными и гидразидным фрагментами из рицинолевой кислоты / Г. Ю. Ишмуратов, М. П. Яковлева, Г. Р. Мингалеева, М. А. Шутова, Р. Р. Муслухов, Е. М. Вырыпаев, А. Г. Толстиков // Макрогетероциклы. 2013. Т. 6. № 2. С. 180-183.
- 176. Palomino, E. Caparratriene, an active sesquiterpene hydrocarbon from Ocotea caparrapi / E. Palomino, C. Maldonado, M.B. Kempff, M.B. Ksebati // J. Nat. Prod. – 1996. – V. 59. – № 1. – P. 77-79.

- 177. Vyvyan, J.R. An expedient total synthesis of (±)-caparratriene / J.R. Vyvyan,
 E.A. Peterson, M.L. Stephan // Tetrahedron Lett. 1999. V. 40. № 27. P. 4947-4949.
- 178. Das, P. A short synthesis of the anti-leukemic sesquiterpene (+)-caparratriene employing aqueous Wittig chemistry / P. Das, J. McNulty // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51. – № 24. – P. 3197-3199.
- 179. Выдрина, В.А. Стереоселективный синтез антилейкемического сесквитерпена (+)-капарратриена из 1-ментола и тиглинового альдегида / В.А. Выдрина, А.А. Кравченко, М.П. Яковлева, Н.М. Ишмуратова, Г.Ю. Ишмуратов / Химия природных соединений. 2018. № 3. С. 391-393.
- 180. Buchbauer, G. Über eine neue synthese von desmethylambraoxid / G. Buchbauer,
 V. M. Heneis, V. Krejci, C. Talsky, H. Wunderer // Monatsh. Chem. 1985. V.
 166. № 11. P. 1345-1358.
- 181. Zhou, B Efficient synthesis of the key intermediate triptophenolide methyl ether for the synthesis of (−)-triptolide / B. Zhou, X. Li, H. Feng, Y. Li // Tetrahedron. - 2010. - V. 66. - № 29. - P. 5396-5401.
- Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. Москва: Химия, 1968. – 944 с.
- 183. Tzirakis, M.D. Photocycloaddition of Biscyclopropyl Alkenes to C60: An Unprecedented Approach toward cis-1 Tricyclic-Fused Fullerenes / M.D. Tzirakis, M.N. Alberti, M. Orfanopoulos // Organic Lett. – 2011. – V. 13. – № 13. – P. 3364-3367.
- 184. Sankaranarayanan, S. Enantiospecific synthesis of 6-methylheptadec-(9E)-enoic acid enantiomers, the antimicrobial principles of Sporothrix species / S. Sankaranarayanan, S. Chattopadhyay // Tetrahedron: Asymmetry. 1998. V. 9. № 15. P. 2627-2633.
- 185. Miyashita, M Pyridinium p-toluenesulfonate. A mild and efficient catalyst for the tetrahydropyranylation of alcohols / M Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco // J. Org. Chem. 1977. V. 42. № 23. P. 3772-3774.

- 186. Tanaka, Y. Absolute Configuration of 4. Methyl-1-nonanol, a Sex Attractant of the Yellow Mealworm, Tenebrio molitoy L. / Y. Tanaka, H. Honda, K. Ohsawa, I. Yamamoto // J. Pestic. Sci. 1989. V. 14. № 2. P. 197-202.
- 187. Cahiez, G. Organomanganese (II) reagents XV. Conjugate addition of organomanganese reagents to alkylidenemalonic esters and related compounds / G. Cahiez, M. Alami // Tetrahedron. 1989. V. 45. № 13. P. 4163-4176.
- 188. Kim, J. Deuterated analogues of 4,8-dimethyldecanal, the aggregation pheromone of *Tribolium castaneum*: synthesis and pheromonal activity / J. Kim, Sh. Matsuyama, T. Suzuki // J. Label. Compd. Radiopharm. – 2004. – V. 47. – № 13. – P. 921-934.