

УДК 547.891.1

ПРЕВРАЩЕНИЯ 7-ЧЛЕННЫХ ТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ В НАПРАВЛЕНИИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ

© 2023 г. В. А. Выдрина, М. П. Яковлева*, Г. Ю. Ишмуратов

*Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
e-mail: insect@anrb.ru

Поступила в редакцию 25.07.2022 г.

После доработки 11.08.2022 г.

Принята к публикации 12.08.2022 г.

Описано низкотемпературное восстановление (–)-ментолактона диизобутилалюминийгидридом в хлористом метиле, которое в зависимости от условий протекает с получением 3 продуктов: 7*S*-изо-пропил-4*R*-метилоксепан-2*S*-ола ((–)-ментолактола), 8-гидрокси-2,6*R*-диметилоктан-3-она, 2*S*-изобу-токси-7*S*-изопропил-4*R*-метилоксепана. Для каждого продукта приведены вероятные пути и подобраны условия селективного образования. Рассмотрен метод синтеза изобутиловых ацеталей 2-оксепанолов при низкотемпературном (–70°C) восстановлении 7-членных лактонов диизобутилалюминийгидридом в хлористом метиле. Обсужден синтез ряда низкомолекулярных биорегуляторов, в том числе оптически активных феромонов насекомых-вредителей сельского и лесного хозяйства на основе (–)-ментолактола, его алюмината и 8-гидрокси-2,6*R*-диметилоктан-3-она

Ключевые слова: терпеновые семичленные лактоны, низкотемпературное гидридное восстановление, низкомолекулярные биорегуляторы, синтез

DOI: 10.31857/S0514749223050010, **EDN:** FAFPMS

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ ЧИСТОГО 3*R*-МЕТИЛЦИКЛОПЕНТАН-1-ОНА И ЕГО СЛОЖНОЭФИРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
2. СИНТЕЗ (4*R*)-МЕТИЛНОНАН-1-ОЛА – ОПТИЧЕСКИ ЧИСТОГО ПОЛОВОГО ФЕРОМОНА БОЛЬШОГО МУЧНОГО ХРУЩАКА
3. НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ 2-ОКСЕПАНОНОВ ДИИЗОБУТИЛАЛЮМИНИЙГИДРИДОМ В ХЛОРИСТОМ МЕТИЛЕНЕ
 - 3.1. СИНТЕЗ 2-ОКСЕПАНОЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ
 - 3.2. ПРИМЕНЕНИЕ 2-ОКСЕПАНОЛОВ В СИНТЕЗЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФЕРОМОНОВ НАСЕКОМЫХ
 - 3.3. СИНТЕЗ 8-ГИДРОКСИ-2,6*R*-ДИМЕТИЛОКТАН-3-ОНА
 - 3.4. ПРИМЕНЕНИЕ 8-ГИДРОКСИ-2,6*R*-ДИМЕТИЛОКТАН-3-ОНА В СИНТЕЗЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФЕРОМОНОВ НАСЕКОМЫХ

3.5. НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЕ (-70°C) ВОССТАНОВЛЕНИЕ 7-ЧЛЕННЫХ ЛАКТОНОВ ДИИЗОБУТИЛ-АЛЮМИНИЙГИДРИДОМ В ХЛОРИСТОМ МЕТИЛЕНЕ

3.6. УСЛОВИЯ СИНТЕЗА ИЗОБУТИЛОВЫХ АЦЕТАЛЕЙ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкое распространение 7-членных лактонов в природных объектах, в органическом синтезе применение их достаточно ограничено. В первую очередь это связано с тем, что природные объекты в большинстве случаев являются эндемиками, во-вторых, содержание 7-членных лактонов в природных объектах невелико и, наконец, процесс выделения лактонов из природного сырья является сложным и многостадийным.

Высокий синтетический потенциал 7-членных лактонов, особенно терпеновых, обусловлен наличием в их составе циклических сложноэфирных групп и оптически активных центров известной конфигурации. Возможность легкого раскрытия лактонового цикла и вовлечение полученных соединений в реакции как восстановления, так и окисления делает их перспективными исходными соединениями в синтезе многих биологически активных соединений и стимулирует развитие методов их получения. Лактонизация соответствующих гидроксикислот – известный метод синтеза 2-оксепанонов [1, 2]. Однако наиболее удобной и часто применяемой реакцией при получении 7-членных лактонов является окисление по Байеру–Виллигеру соответствующих циклогексанонов. Для его осуществления обычно применяют мононадсерную, мононадфталевую, *мета*-хлор-

надбензойную (МХНБК), надуксусную, перфторнадбензойную и другие органические надкислоты [3]. Причем их использование не всегда приводит к удовлетворительным результатам (низкие конверсия и выход продуктов), к тому же большинство реагентов – дорогостоящие или малодоступные, для получения некоторых из них требуются специальные установки и оборудование.

Известны лишь некоторые примеры реакций с участием 7-членных лактонов [4]: полимеризация, α -алкилирование, образование енолэфиров, раскрытие цикла под действием аминов, реагентов Гриньяра, карбенов, производных ацетилена и восстановление алюмогидридом лития. Особый интерес представляют превращения моно-, ди- и тритерпеновых 7-членных лактонов, имеющих в своем составе асимметрические центры и способных служить хиральными матрицами для синтеза новых оптически активных соединений как с известной, так и с потенциальной биологической активностью.

Для получения энантимерно чистых феромонов насекомых и других биологически активных веществ чрезвычайно перспективными представляются производные *l*-ментола **1**, в частности оптически чистый (–)-ментолактон **2**. В литературе описаны некоторые превращения эфира **2** в направленном органическом синтезе. Его восста-

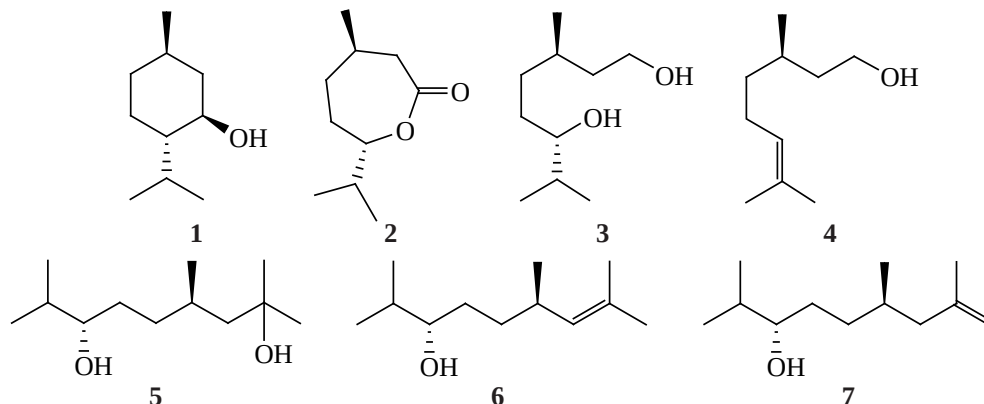


Рис. 1. Структурные формулы *l*-ментола **1**, (–)-ментолактона **2**, 3*R*,7-диметилгексан-1,6*S*-диола (**3**), (*R*)-цитронеллола **4**, 2,4*R*,8-триметилнонан-2,7*S*-диола (**5**), 2,6*R*-диметилнон-7-ен-6*S*-ола (**6**) и 2,6*R*-диметилнон-8-ен-6*S*-ола (**7**)

новление с помощью алюминийгидрида лития (LiAlH_4) до 3*R*,7-диметилгексан-1,6*S*-диола (**3**) использовано в синтезе (*R*)-цитронеллола **4** [5]. Сочетанием (–)-ментолактона **2** с 2 экв метилмагнийиодида (MeMgI) получен 2,4*R*,8-триметилнонан-2,7*S*-диол (**5**), дегидратация которого дает 2,6*R*-диметилнон-7- (**6**) и 2,6*R*-диметилнон-8- (**7**) -ен-6*S*-олы, используемые в парфюмерных композициях (рис. 1) [6]. Регио- и стереоселективное алкилирование соединения **2** аллилбромидом применено при построении одного из колец в синтезе витамина D_3 [7]. В настоящее время (–)-ментолактон **2** используют для получения термопластичных полимеров в реакциях поликонденсации его с β -бутиролактоном [8], а также с 3-окса- [9] и 3-аза- [10] -пентан-1,5-диолами.

Приведенные данные свидетельствуют об ограниченном использовании (–)-ментолактона **2** в направленном органическом синтезе.

В данном обзоре представлены сведения о превращениях 7-членных терпеновых лактонов в направлении к феромонам насекомых и другим низкомолекулярным биорегуляторам.

1. СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ ЧИСТОГО 3*R*-МЕТИЛЦИКЛОПЕНТАН-1-ОНА И ЕГО СЛОЖНОЭФИРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

В течение многих лет в литературе уделяется достаточное внимание оптически активным сложноэфирным производным 3-метилциклопентан-1-она **8**, **9** (рис. 2).

Соединения **8** и **9** использовали для синтеза многих лекарственных препаратов [11], а также ипомимарона **10** – фураноидного метаболита терпеноидного происхождения, вырабатываемого в стрессовых ситуациях сладким картофелем [12], (+)-актинидина **11** – основного алкалоида растения *Valeriana officinalis* [13], α -акорадиена **12** и δ -акорадиена **13**, содержащихся в маслах настоящих кедров [14], и ретигераниевой кислоты **14** как метаболита витамина А [15]. Кроме того, продукт декарбоксилирования кетоэфиров **8** и **9** – 3*R*-метилциклопентан-1-он (**15**) [16] – является искусственным ароматизатором (вносит вклад в мясной аромат вареной говядины). Он также нашел применение в синтезе компонента болгарского розового масла – 4*R*-розоксида **16** и его 4*S*-эпимера, и компонента масла бархатцев *Tagetes glandulifera* – (+)-дигидротажетона **18**. На основе циклопентанона (**15**) синтезирован ювабион **17** – биологически активный бисаболоновый метаболит, проявляющий активность ювенильного гормона для клопов семейства *Pyrrhocoridae* (рис. 3).

Ранее эфиры 2*R*-метил-5-оксоциклопентан-1-карбоновой **8** и 4*R*-метил-2-оксоциклопентан-1-карбоновой **9** кислот получали циклизацией диметилвых и диэтиловых эфиров 3*R*-метил-1,6-гександикарбоновой кислоты [17] из *R*-пулегона, а 3*R*-метилциклопентан-1-он (**15**) – их декарбоксилированием [18].

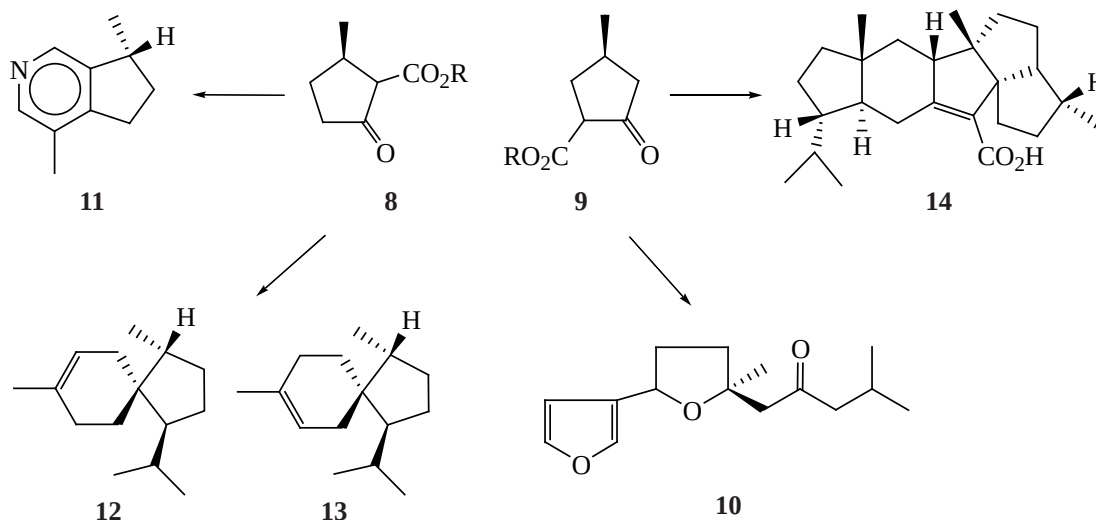


Рис. 2. Структурные формулы сложноэфирных производных 3-метилциклопентан-1-она **8**, **9** и полученных на их основе соединений **10–14**

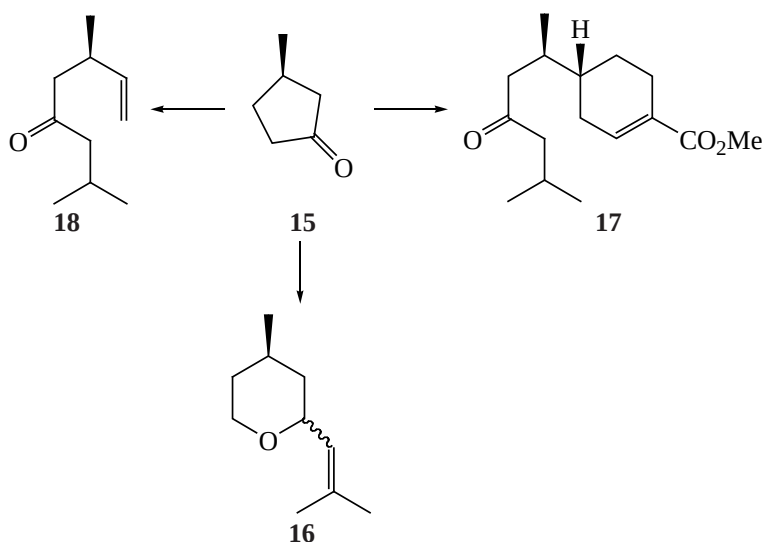


Рис. 3. Структурные формулы 3*R*-метилциклопентан-1-она (15) и полученных на его основе соединений 16–18

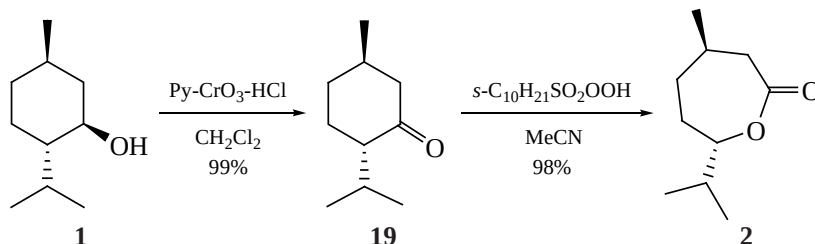
Нами разработан [16] новый подход к синтезу оптически чистого кетона **15** на основе (–)-ментолактона **2** [19], полученного окислением *L*-ментола **1** хлорхроматом пиридиния ($\text{Py} \cdot \text{CrO}_3 \cdot \text{HCl}$) по Кори до (–)-ментона **19**, а затем окислением соединения **19** втор-декансульфонаткислотой ($s\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{SO}_2\text{OOH}$) по Байеру–Виллигеру (схема 1) [20].

В литературе нами не найдены сведения о пространственном строении (–)-ментолактона **2**, которое мы изучили с использованием методов ЯМР-спектроскопии (двумерной корреляционной спектроскопии COSY (C–H) и COSY (H–H) и двойного резонанса). Установлено, что, как и в других лактонах [21], наличие уплощающей группы в 7-членном гетероцикле приводит к плоской конформации $\text{C}^7\text{O}^1\text{C}^2(\text{O})\text{C}^3$ фрагмента и жесткой, исключаяющей псевдовращение, кресловидной конформации 7-членного лактона (рис. 4). Для оценки конформационного состояния ментолактона **2** проведен анализ протон-протонных констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) в интер-

вале температур -60 – 60°C . Большая величина (3J 9.2 Гц) вицинальной КССВ протона при атоме C^7 указывает на его аксиальную ориентацию и, следовательно, на экваториальное положение Pr^i -группы. Дублет дублетный сигнал протона при атоме C^4 с геминальной КССВ (2J 13.3 Гц) имеет вицинальную КССВ (3J 10.9 Гц) с протоном при атоме C^5 , что указывает на аксиальную ориентацию протона при атоме C^4 и, соответственно, – на экваториальное положение Me -группы при атоме C^4 . Величины протон-протонных КССВ подтверждают кресловидную конформацию лактона **2**. Величины КССВ при варьировании температуры изменяются незначительно, что указывает на конформационную устойчивость 7-членного лактона.

Переэтерификацией (–)-ментолактона (**2**) с помощью изопропанола в присутствии H_2SO_4 получен изопропил-3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктаноат (**20**). Последовательное его окисление по Кори до кетона **21**, а затем по Байеру–Виллигеру с помощью МХНБК, протекающее региоспецифично,

Схема 1



привело к диэфиру 3*R*-метилгексан-1,6-диовой кислоты (22) (схема 2).

Циклизация последнего по Дикману проведена несколькими способами. При использовании изопропилата натрия в качестве основания получена хроматографически трудноразделимая смесь (3.5:1) изопропиловых эфиров 4*R*-метил-2-оксо- (23) и 5*R*-метил-2-оксо- (24) -циклопентан-1-карбоновых кислот. Вовлечение в реакцию Дикмана диизопропилового эфира 22 позволяет повысить региоселективность процесса по сравнению с описанной в литературе [22] циклизацией соответствующего диэтилового эфира, приводящей к смеси изомерных эфиров в соотношении 2.5:1. Декарбоксилирование полученной смеси эфиров 23 и 24 нагреванием в ДМСО в присутствии NaCl приводит к единственному продукту – 3*R*-метилциклопентан-1-ону (15) (схема 3).

Циклизация соединения 22 в присутствии натрия сопровождается декарбоксилированием с образованием циклопентанона 15 (схема 4).

2. СИНТЕЗ (4*R*)-МЕТИЛНОНАН-1-ОЛА – ОПТИЧЕСКИ ЧИСТОГО ПОЛОВОГО ФЕРОМОНА БОЛЬШОГО МУЧНОГО ХРУЩАКА

Большой мучной хрущак *Tenebrio molitor* – злостный вредитель зерна и зернопродуктов. Развивающиеся личинки питаются хлебными зёрнами, мукой, отрубями и печеным хлебом. Помимо этого, они поедают крахмал, семена огородных культур, сушеные фрукты и сушеное мясо, ткани и шерсть. Вред, причиняемый мучными жуками, состоит главным образом в том, что они загрязняют муку своим калом и шкурками, сбрасываемыми при линьке.

Описаны схемы синтеза полового феромона большого мучного хрущака, имеющего строение (4*R*)-метилнонан-1-ола (25) [23].

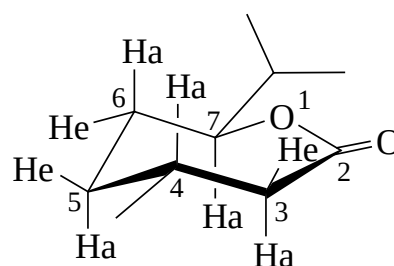


Рис. 4. Пространственное строение (–)-ментолактона (2)

Нами для синтеза хирального феромона 25 [24, 25] ключевой лактон 2 переэтерификацией метанолом превращен в (3*R*,6*S*)-гидроксиэфир (26). После окисления вторичной спиртовой группы в соединении 27 полученный кеталь 28 восстановлен по сложноэфирной группе с помощью диизобутилалюминийгидрида (ДИБАГ, *i*-Bu₂AlH). Образовавшийся спирт 29 переведен в бензилоксипроизводное, снятие ацетальной защиты в котором дало бензилоксикетон 30. Как и в случае циклического кетона 19, окисление ациклического кетона 30 под действием *втор*-декансульфонаткислоты протекало региоспецифично с образованием ω-бензилоксиэфира 31 с (*R*)-конфигурацией. Гидридное восстановление эфира 31 дало 6-бензилокси-4*R*-метилгексан-1-ол (32), переведенный в соответствующий тозилат, который был вовлечен в сочетание с диэтиллитийкупратным реагентом с получением бензилового эфира (3*R*)-метилоктан-1-ола (33). Для завершения синтеза целевого феромона 15 требовалось удлинить углеродную цепь на один атом со стороны гидроксильной группы. Эта задача выполнена в 4 стадии, включающие гидрогенолиз эфира 33, бромирование спирта 34 и гомологизацию бромида 35 в результате карбоксилирования соответствующего реагента Гриньяра и последующего гидридного восстановления промежуточной карбоновой кислоты (схема 5).

Схема 2

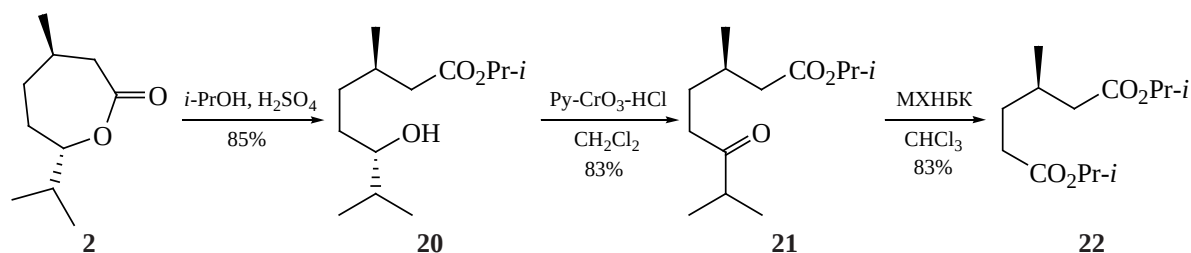
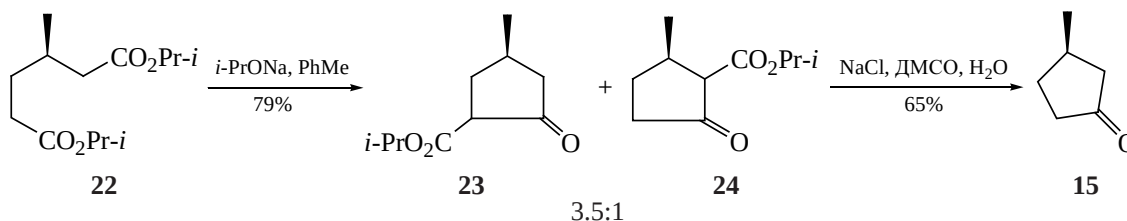


Схема 3



3. НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ 2-ОКСЕПАНОНОВ ДИИЗОБУТИЛАЛЮМИНИЙГИДРИДОМ В ХЛОРИСТОМ МЕТИЛЕНЕ

3.1. СИНТЕЗ 2-ОКСЕПАНОЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

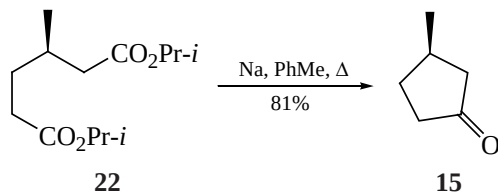
Синтетический потенциал (–)-ментолактона **2** может быть существенно расширен превращением его в ментолактол **36**. Так как при использовании LiAlH_4 для восстановления сложного эфира **2** до диола **3** [26] остановить процесс на стадии лактола **36** невозможно, нами исследовано [27] его низкотемпературное (-70°C) гидридное восстановление с помощью ДИБАГ.

При использовании стандартных растворителей (Et_2O , толуол или ТГФ) при низкотемпературном (-70°C) восстановлении ментолактона **2** количественно образуется соответствующий лактол **36**.

Наиболее интересные результаты получены нами при исследовании низкотемпературного гидридного восстановления (–)-ментолактона **2** с помощью ДИБАГ в хлористом метиле. В зависимости от условий осуществления данной реакции нам удалось провести ее в 3 направлениях.

Нами показано, что в действительности этот процесс протекал неоднозначно, приводя к смеси ментолактола **36**, гидроксикетона **37** и полного ацетала ментолактола **38**. Варьированием температуры, соотношения реагентов, растворителя, продолжительности реакции и способа разложения подобраны условия преимущественного образования каждого из продуктов (схема 6).

Схема 4

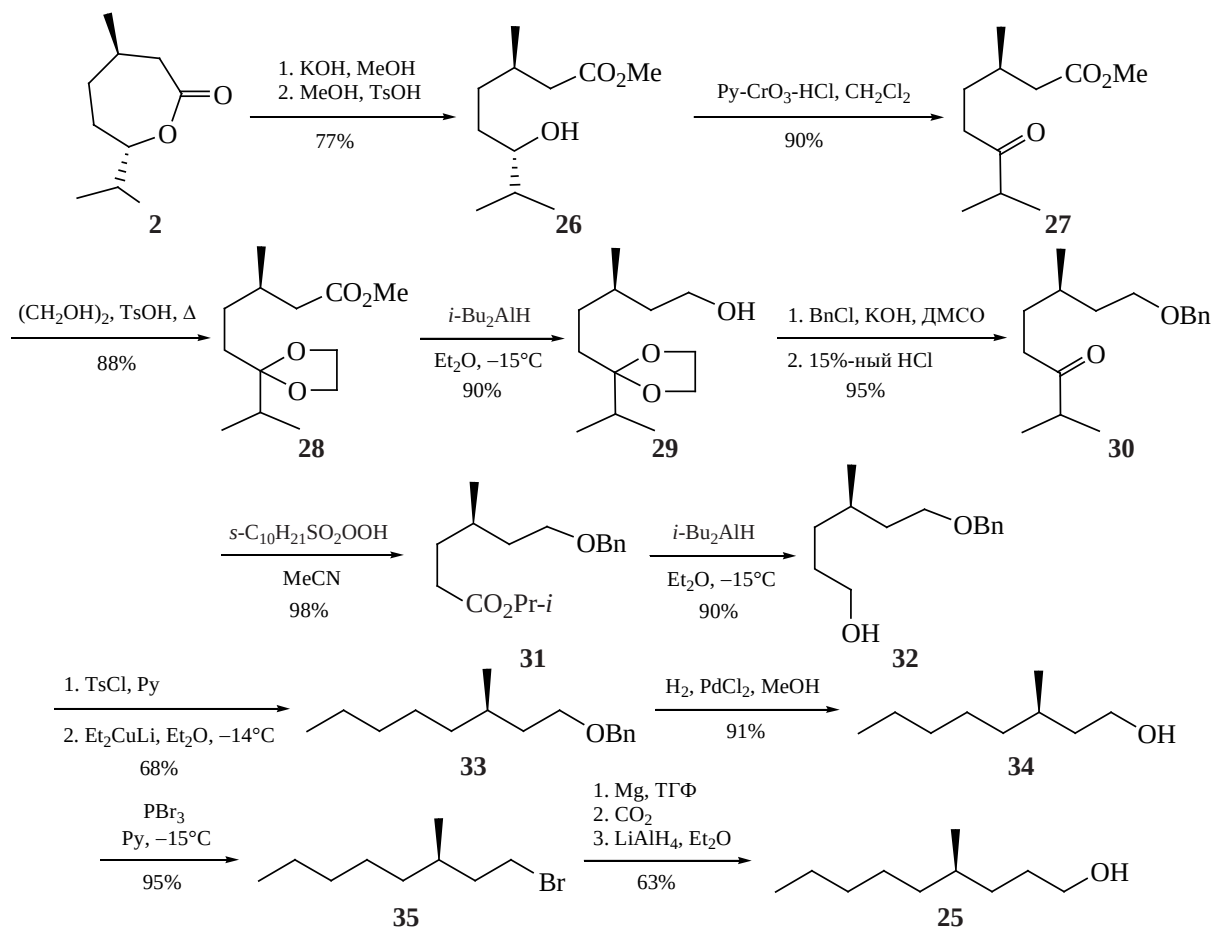


Установлено, что ментолактол **36** предпочтительно образуется при добавлении к ментолактону **2** эквимольного количества ДИБАГ в режиме титрования при -70°C и быстрого разложения образующего алюмината **39** большим избытком воды при 0°C и представляет собой смесь (1:1, по данным ЯМР) оптически чистого (S)-эпимера лактола **36a** и оксиальдегида **36b** (схема 7).

Спектральные характеристики ЯМР ^{13}C и ^1H лактола **36a** [ацетального атома углерода C^2 (94.53 м.д., д) и протона H^2 (5.20 м.д., д.д., 3J 8.7 и 5.6 Гц)] и оксиальдегида **36b** [атома C^1 (203.21 м.д., д) и протона H^1 (9.75 м.д.)] соответствуют приведенным в литературе [28] для насыщенных полуацеталей и альдегидов. Величины химических сдвигов свидетельствуют о том, что свойственной для оксикарбонильных соединений кольчато-цепной таутомерии между полуацеталем **36a** и оксиальдегидом **36b** в данном случае нет, поскольку медленное (по шкале времени ЯМР) равновесие приводило бы к появлению в спектрах дополнительных со смещенными химическими сдвигами сигналов атомов углерода и протонов форм **36a** и **b** или в случае быстрого (по шкале времени ЯМР) обменного равновесия 2 форм к усредненному сигналу резонанса каждой пары соответствующих атомов углерода и протонов **36a** и **b**. Отсутствие сигнала рацемического атома C^2 , хорошо различимого в спектрах ЯМР диастереомерного гемиацетала **36a**, неизбежно образующегося в случае равновесной циклизации оксиальдегида **36b**, также подтверждает отсутствие таутомерного равновесия (рис. 5).

Анализ спектров ЯМР ^1H лактола **36a** и алюмината **39** показывает, что протон при ацетальном углероде C^2 (д.д.) имеет вицинальные КССВ с 2 геминальными протонами при атоме C^3 , равные 3J 8.7 и 5.6 Гц. Из значений констант следует, что протон при ацетальном атоме C^2 имеет акси-

Схема 5



альную ориентацию, следовательно, заместитель (–ОН или –Oal) – экваториальную. Исходя из этого, при известных конфигурациях атомов C⁴ и C⁷ образующийся оптически активный центр алюмината **39** имеет *R*-, а лактола **36a** – *S*-конфигурацию.

Образование смеси лактола **36a** и оксиальдегида **36b** можно объяснить превращениями на стадии разложения алюминиевого производного **39**. Продукт гидролиза **40** по связям C–Al имеет гораздо меньшие размеры, по сравнению с алюми-

Схема 6

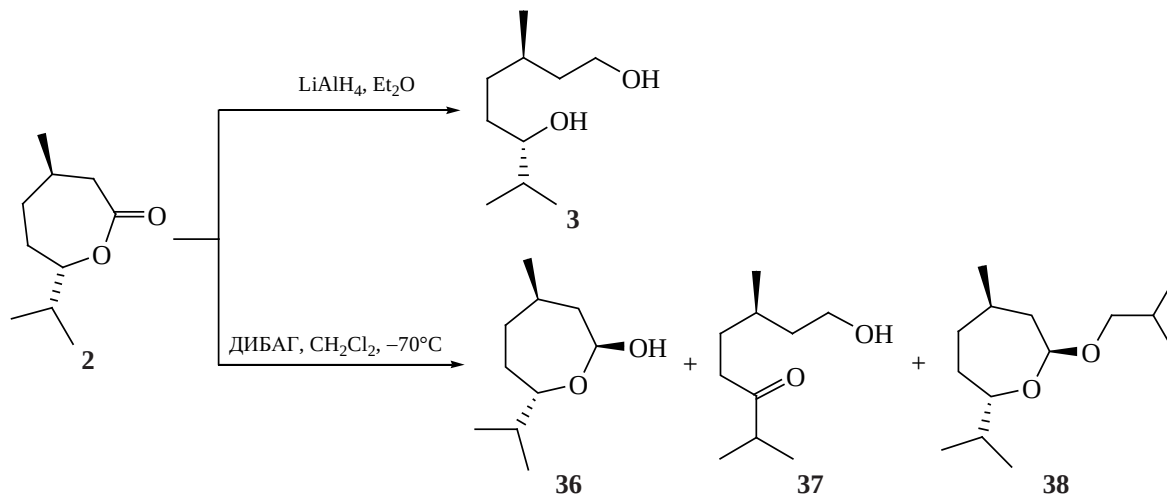
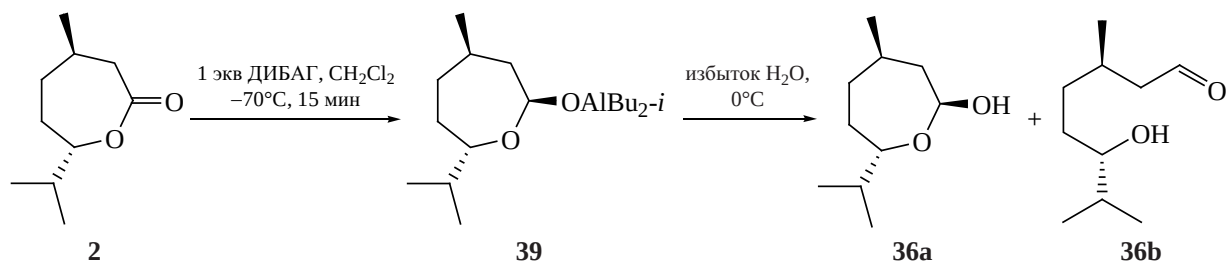


Схема 7



том **39**, и роль группы $-\text{Al}(\text{OH})_2$ как стереонаправляющей заметно уменьшена. Поэтому молекула воды может атаковать атом C^2 равновероятно с обеих сторон связи $\text{C}-\text{OAl}(\text{OH})_2$. В результате образуются стабильный *S*-лактол **36a** и оксиальдегид **36b**, вероятно, образующийся при раскрытии нестабильного *R*-эпимера лактола (схема 8).

Поскольку при обработке (–)-ментолактона **2** эквимольным количеством ДИБАГ образуется единственный эпимер алюмината **39**, нами предложен метод синтеза [29] оптически чистых *O*-алкилпроизводных ментолактола **38**, **41–43**, основанный на низкотемпературной (-70°C) обработке алюмината **39** абсолютными спиртами (MeOH , EtOH , *i*- BuOH , *i*- AmOH), насыщенными газообразным HCl (схема 9).

Образовавшиеся ацетали **38**, **41–43** являются оптически чистыми. Поскольку в ходе реакции связь C^2-O не затрагивается, *O*-алкильный заместитель (как и в алюминате **39**) занимает экваториальное положение, и образующийся эпимер имеет *S*-конфигурацию. Алкилирование алкоголята **39** идет по схеме 10.

Мы предположили, что и изомерный ментолактону **2** карвоментолактон **44** будет вести себя в аналогичных условиях подобным образом. Установлено [30], что карвоментолактол **45a** и гидроксиальдегид **45b** предпочтительно образу-

ются при добавлении эквимольного количества ДИБАГ к карвоментолактону **44** в режиме титрования и при быстром разложении образующегося алюмината **46** большим избытком воды (схема 11).

Так как ментолактол **36a** является циклической формой гидроксиальдегида **36b**, было изучено их олефинирование различными *n*-алкилидентрифенилфосфоранами, причем в реакцию Виттига вовлекали как заранее полученный ментолактол **36a** и гидроксиальдегид **36b**, так и алюминат **39** [31].

При взаимодействии с *n*- $\text{C}_2\text{--C}_6$ - и C_{16} -трифенилфосфоранами реакция протекала стандартно с образованием соответствующих непредельных спиртов **47–52** (схема 12), которые могут быть использованы в синтезе биологически активных веществ, в частности феромонов насекомых и ювеноидов [19, 32, 33].

Метилидентрифенилфосфоран ($\text{CH}_2=\text{PPh}_3$), синтезированный из MePPh_3I с помощью *n*- BuLi , в реакции олефинирования по Виттигу с лактолом **36** и его алюминатом **39** оказался инертным: образования (3*S*,6*R*)-2,6-диметилнон-8-ен-3-ола (**53**) не наблюдалось, что было необычным [34]. Из литературы [35] известно, что соли Li , образующиеся при депротонировании алкилтрифенилфосфонийгалогенидов, снижают активность фосфоранов, кроме того, метилидентрифенилфосфоран сам по себе является малоактивным. Для исклю-

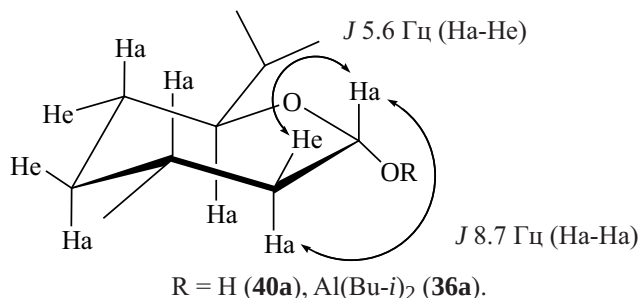
Рис. 5. Спектральные характеристики ЯМР ^{13}C и ^1H лактола **36a**

Схема 8

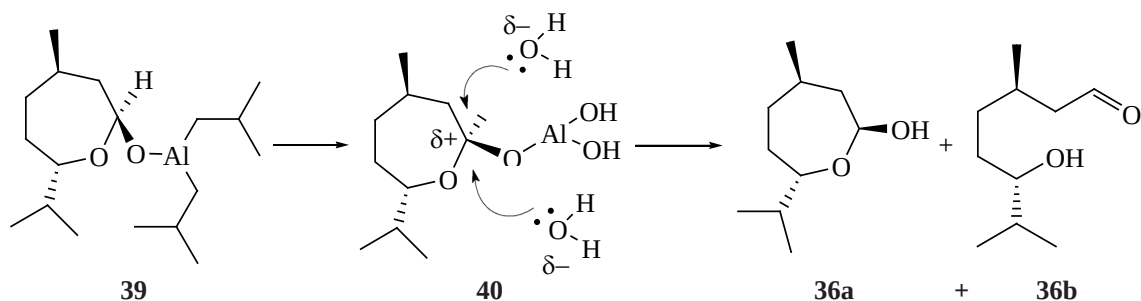


Схема 9

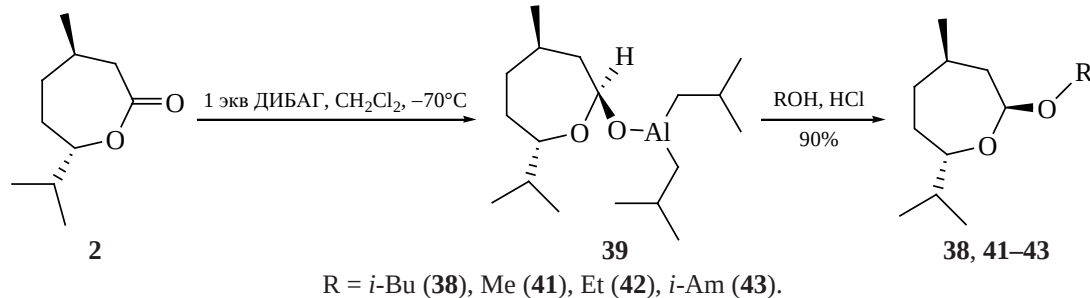
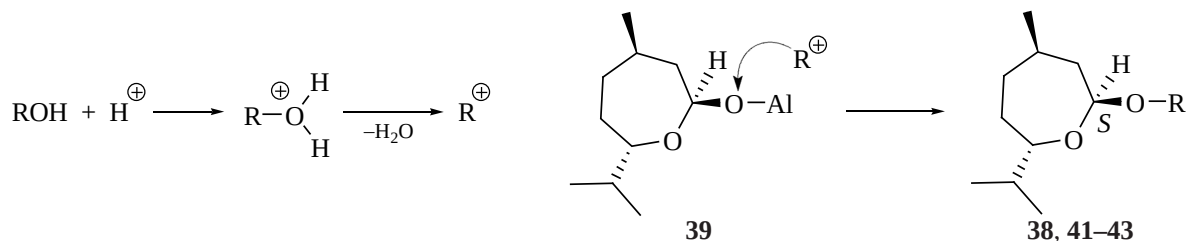


Схема 10



чения влияния иона Li⁺ осуществлена попытка олефинирования соединений **36** и **39** CH₂=PPh₃, полученным с помощью NaN(SiMe₃)₂. Но и при этом продукт олефинирования **53** не был обнаружен (схема 13).

Установлено, что при взаимодействии CH₂=PPh₃ с алюминатом **39** образуются продукты полного восстановления и изомеризации лактола **36** – диол **3** и гидроксикетон **37** соответственно в соотношении 3:1 (схема 14).

Из этих экспериментов следовало, что метилдентрифенилфосфоран может выступать в роли как восстановителя, так и способствовать перегруппировке. Однако оставалось невыясненным влияние еще одного компонента реакции – алюминийорганического соединения **39**. Для исключения его воздействия CH₂=PPh₃ вовлечен во взаимодействие с заранее полученным ментолактолом **36**. При этом образовался единственный продукт восстановления – диол **3** (схема 15).

Схема 11

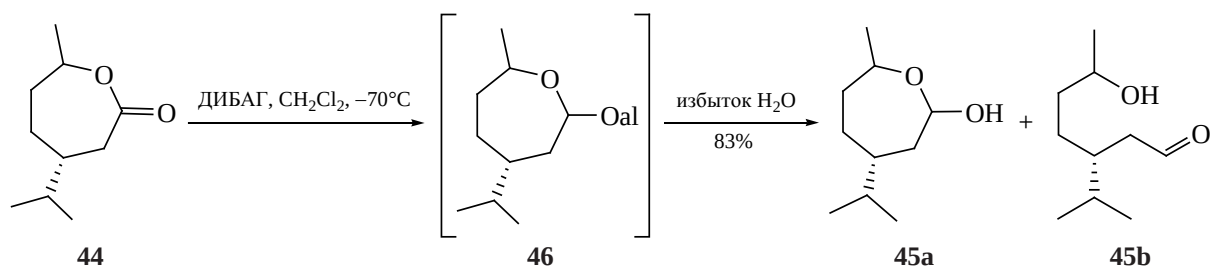


Схема 12

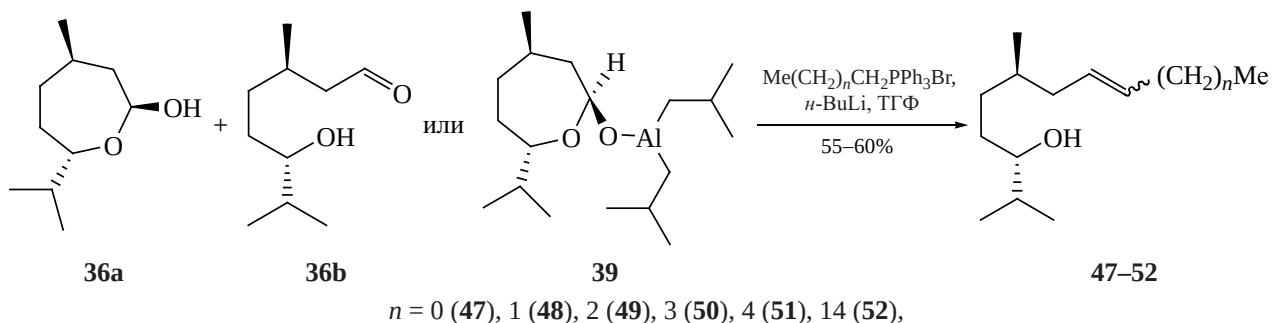
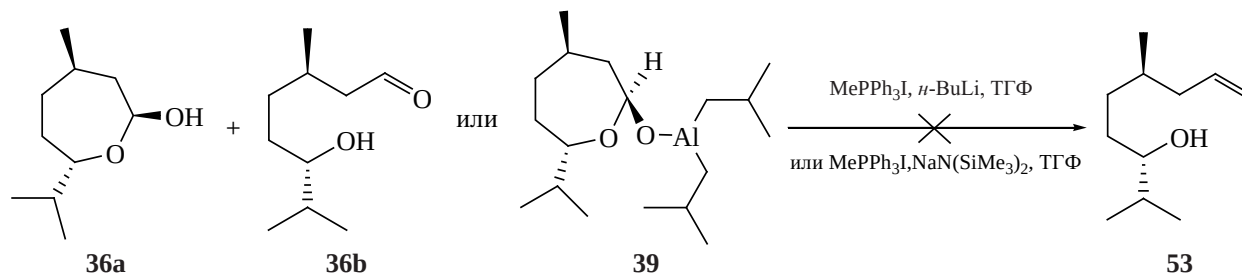


Схема 13



Нами предлагается схема восстановления ментолактола **36** (схема 16) под действием $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$, который выступает в качестве гидридного реагента.

Следовательно, в описанных превращениях $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ выступает только как восстанавливающий агент, что является крайне редким и интересным случаем и не противоречит известным фактам, что илidy фосфора могут окисляться (O_2 , периодаты и др.), выступая в качестве восстановителей [36]. Продукт перегруппировки ментолакто-

ла **36** – оксикетон **37**, вероятно, образуется в присутствии алюминиевого алкоголята по механизму Меервейна–Понндорфа–Верлея [37].

Нами также обнаружено [38], что реакция $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ с алюминатом карвоментолактола **46** протекает аналогично: образуется смесь (3:1) первично-вторичного диола **54** и гидроксикетона **55** (схема 17).

В то же время в реакции со смесью карвоментолактола **45a** и гидроксиальдегида **45b** (со

Схема 14

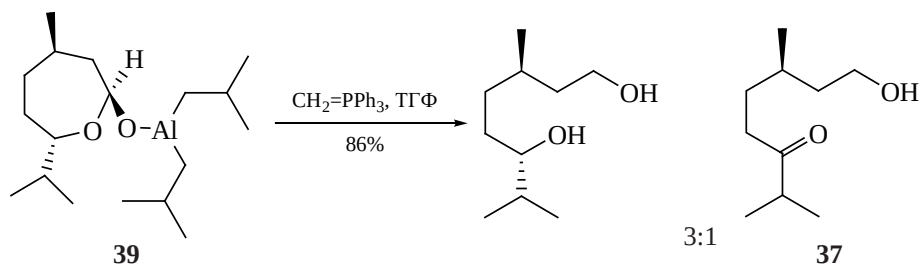


Схема 15

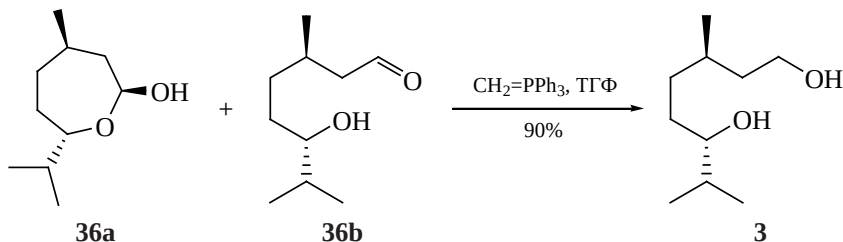


Схема 16

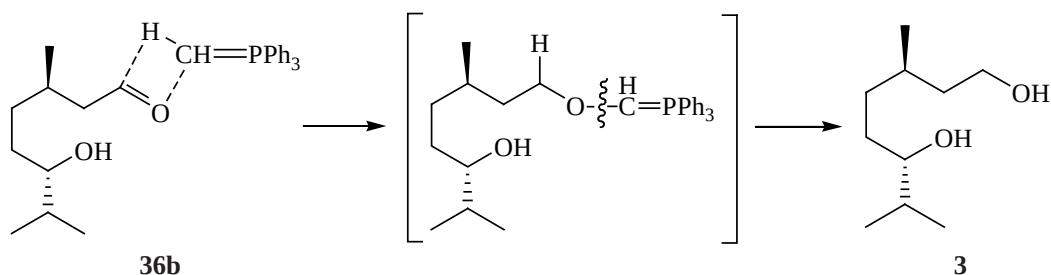
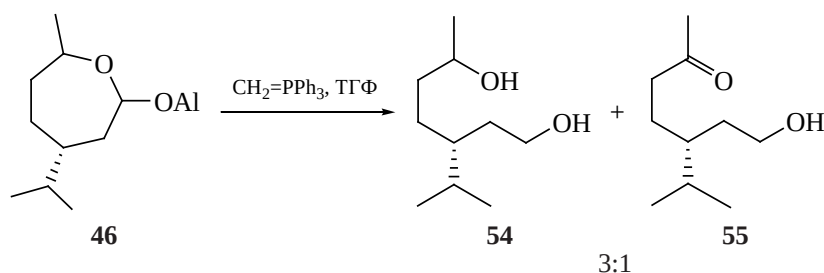


Схема 17



значительным преобладанием последнего) метилидентрифенилфосфоран является не только восстанавливающим до диола **54** (выход 37%), но и олефинирующим до непредельного спирта **56** (выход 13%) реагентом при суммарной конверсии субстрата 50% (схема 18).

Попытки получения алюмината лактола **57** из α -камфолида **58** действием одного экв ДИБАГ в хлористом метиле с последующей обработкой метилидентрифенилфосфораном не увенчались успехом: практически количественно возвратился исходный лактон **58** (схема 19).

Вовлечение в реакцию заранее полученного камфолактола **59** с метилидентрифенилфос-

фораном привело к диолу **60** с конверсией 46% (схема 20).

Отмечаем, что при использовании стерически затрудненного пятичленного пантолактола **61** в виде диалюмината **62** метилидентрифенилфосфоран выступает только как олефинирующий агент до непредельного спирта **63** (схема 21).

Таким образом, нами продемонстрировано, что метилидентрифенилфосфоран в реакциях с рядом 7-членных лактолов, таких как (-)-ментолактол **36**, карвоментолактол **45**, 1,8,8-триметил-3-оксабицикло[3.2.1]октан-2-ол (**59**), и их алюминатов **39** и **46** может выступать как восстановитель до соответствующих диолов **3**, **54** и **60**.

Схема 18

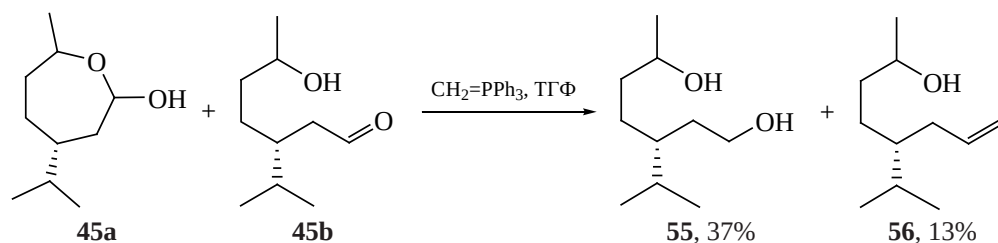


Схема 19

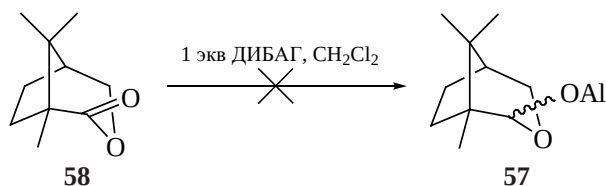


Схема 20

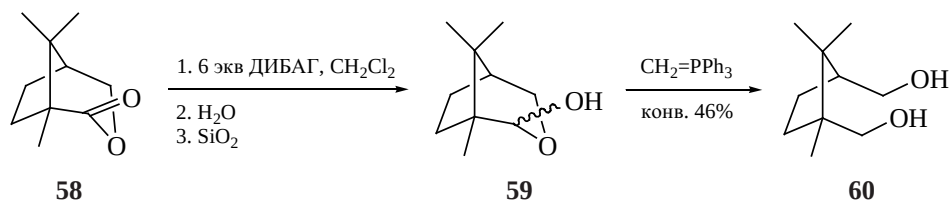
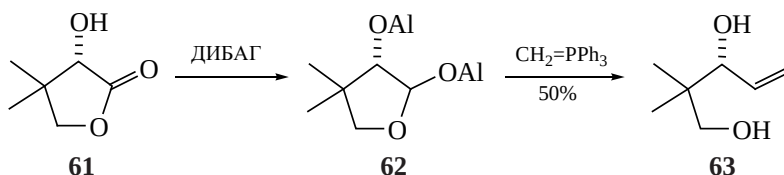


Схема 21



3.2. ПРИМЕНЕНИЕ 2-ОКСЕПАНОЛОВ В СИНТЕЗЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФЕРОМОНОВ НАСЕКОМЫХ

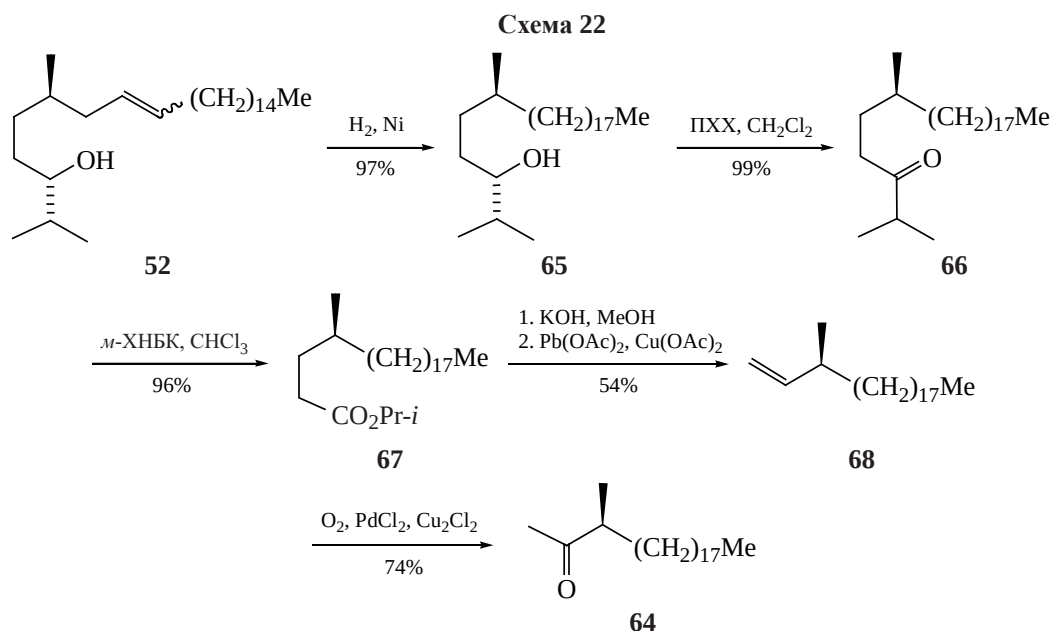
Рыжий таракан является основным из бытовых вредителей, так как всеяден: питается как остатками человеческой пищи, так и в случае её отсутствия бумагой, тканями, кожей обуви или книжных переплёттов, мылом и т.д. Тараканы, имея контакт как с отбросами, скопившимся в щелях мусором, так и со свежими продуктами питания человека, могут становиться причиной распространения различных заболеваний, в особенности гастроэнтерита, диареи, дизентерии и т.д. Большое количество разрушающихся хитиновых покровов, оставляемых тараканами при линьках, в некоторых случаях приводит к возникновению у людей аллергических реакций.

Половым феромоном рыжего таракана-прусака *Blatella germanica* L. является 3*S*,11*S*-диметилнонакозан-2-он, а (*S*)-(+)-3-метилгенэйкозан-2-он (**64**) – его действующий оптически активный аналог. Известные методы синтеза соединения **64** [39] исходят из (*S*)-2-метил-4-пентеновой кислоты и (*S*)-(+)-дигидромирцена, причем оптическая чистота целевого кетона **64** не превышает 70%.

Нами осуществлен [40] синтез оптически чистого аттрактанта **64**, исходя из продукта олефинирования по Виттигу алюмината ментолактола **36** – (*Z*)-непределённого спирта **52** (содержание основного стереоизомера 78%, по данным капиллярной ГЖХ). Непределённый спирт **52** превращен каталитическим гидрированием в его насыщен-

ный аналог **65**. При создании структуры целевого α -метилкетона **64** (*S*)-конфигурации использована цепь протекающих без затрагивания C^6 асимметрического центра превращений: последовательное окисление хлорхроматом пиридиния в кетон **66**, а затем – по региоспецифичной (по данным капиллярной ГЖХ) реакции Байера–Виллигера в изопропиловый эфир **67**, окислительное декарбоксилирование соответствующей кислоты и трансформация образующегося терминального алкена **68** по Ваккеру–Цудзи молекулярным кислородом в присутствии палладиевого катализатора (схема 22).

Наиболее опасным вредителем для хвойных деревьев можно назвать сосновых пилильщиков родов *Diprion* и *Neodiprion* – насекомых, которые могут нанести колоссальный вред хвойным растениям и даже погубить их. Если нападение пилильщика соснового произошло на молодую сосну, она неизбежно погибнет в течение 3–4 лет, а из-за ослабления растения оно становится легкой добычей других вредителей и подвержено множеству заболеваний. Наиболее предпочтительным аттрактантом для многих видов хвойных пилильщиков родов *Diprion* и *Neodiprion* является 2*S*-ацетокси-3*S*,7*S*-диметилпентадекан [(*S,S,S*)-диприонилацетат] (**69**). Все существующие схемы синтеза оптически чистого соединения **69** основываются на конвергентном подходе [39]. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что наиболее оптимальными являются методы синтеза на основе 2 пар хиральных синтонов **70** и **71** или **72** и **73** (схема 23). Ранее в качестве исходного субстрата для получения оптически чистых структур-



ных блоков **71** и **73** использовали дорогой и мало-доступный (*R*)-пулегон.

Нами разработаны 2 подхода [41, 42] к синтезу 1-бром-3*S*-метилундекана (**71**) и 1-бром-4*S*-метил-додекана (**73**) в виде единственных энантиомеров из относительно дешевого хирального сырья – *l*-ментола (**1**) после превращения его в ментолактон **2**. Трансформация последнего в целевые бромиды **71** и **73** проведена через общий промежуточный 2,6*S*-диметилтетрадекан-3-он (**74**).

Первый подход к кетону **74** предусматривает окисление ранее полученного гидроксикетала **29** в соответствующий альдегид **75**, который затем олефинировали по Виттигу с образованием (*Z*)-олефина **76** с выходом 86% (содержание

основного стереоизомера 78%, по данным ГЖХ и ЯМР). Образующийся непредельный кеталь **76** подвергали каталитическому гидрированию и последующей кислотной обработке с выходом на 2,6*S*-диметилтетрадекан-3-он (**74**) (схема 24).

Другой подход состоял в низкотемпературном восстановлении лактона **2** с использованием ДИБАГ и олефинировании *n*-гексилидентрифенилфосфораном промежуточного алюмината лактола **39**, сопровождающемся частичным восстановлением ментолактона **2** в диол **3**, что снижало выход целевого непредельного спирта **51** до 58%. Гидрирование полученного (*Z*)-алкенола **51** (содержание основного стереоизомера 75%, по данным ГЖХ и ЯМР) привело к предельному спир-

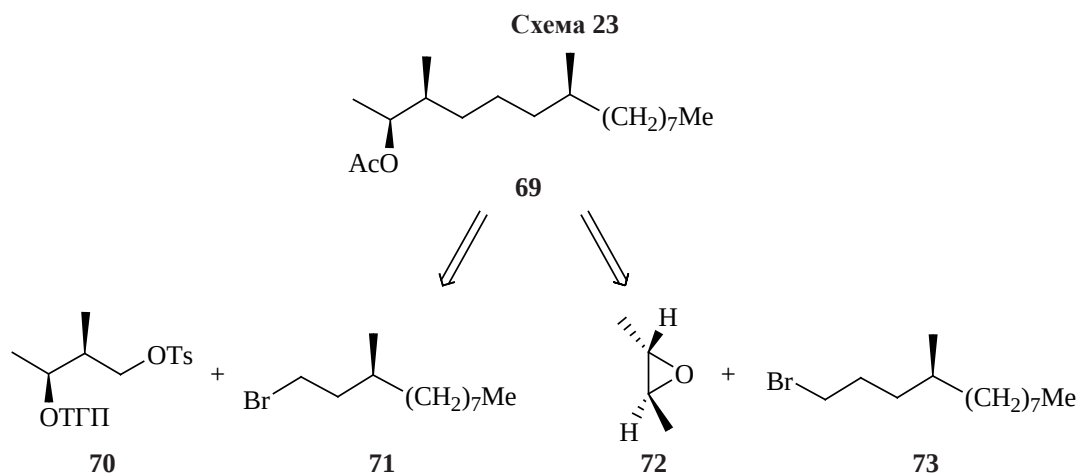
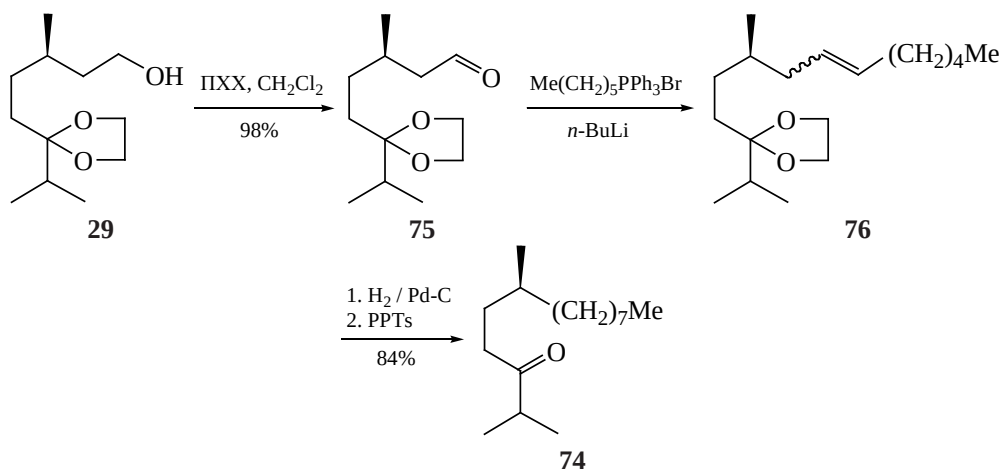


Схема 24



ту 77, окисленному по Кори в изопропилкетон 74 (схема 25).

При дальнейшем построении углеродного скелета ключевых соединений 71 и 73 использовано региоспецифичное окисление кетона 74 по Байеру–Виллигеру в изопропиловый эфир 78. Омыление последнего до кислоты 79 и вовлечение её в реакцию Хундиккера позволяют получить ключевое соединение 71. Другой бромид 73 синтезирован через промежуточный спирт 80 – продукт гидридного восстановления сложного эфира 78. Полученные хиральные синтоны 71 и 73 были использованы для введения асимметрического C⁷ центра в молекулу S,S,S-69 (схема 26) согласно [39].

Персиковый листовой минер *Lyonetia clerckella* L., повреждая листья яблонь, персиков и других

плодовых деревьев, является злостным вредителем садов. Его личинки выгрызают в тканях растения (под эпидермисом) полоски – мины. При этом уменьшается ассимиляционная площадь листа или стебля, растения ослабевают и могут погибнуть.

Половой феромон персикового листового минера идентифицирован как 14S-метил-1-октадецен (81). Ранее его получали [39] из дигидромирцена (*ee* ~ 50%), метилового эфира 3-гидрокси-2R-метилпропановой кислоты – продукта микробиологического окисления изомасляной кислоты штаммами дрожжей *Candida rugosa*, R-(+)-пулегона (*ee* 100%) и доступного из L-ментола (R)-4-ментенона.

Олефинированием [32] ментолактола 2 этилдендифенилфосфораном получен непредельный спирт – 2,6R-диметилдец-8-ен-3S-ол (47), его последовательное гидрирование до предельного

Схема 25

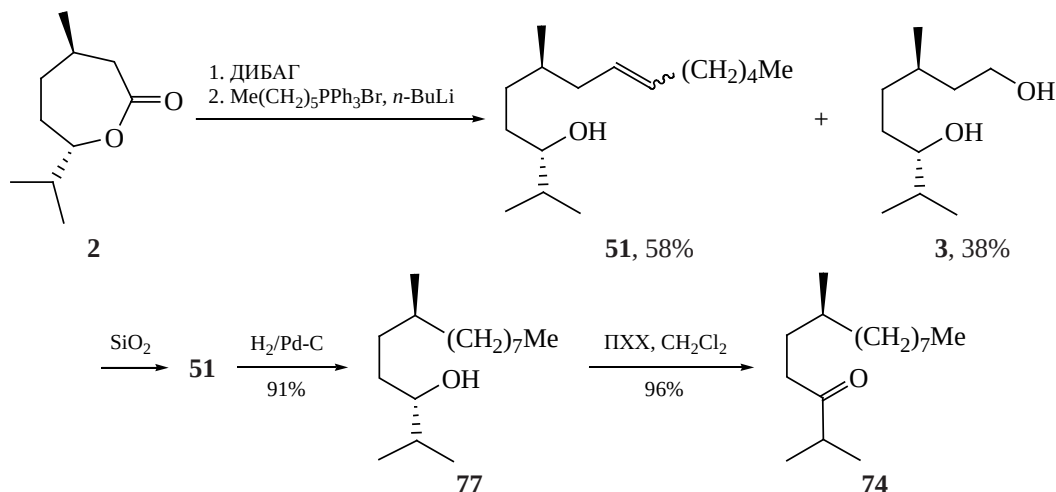
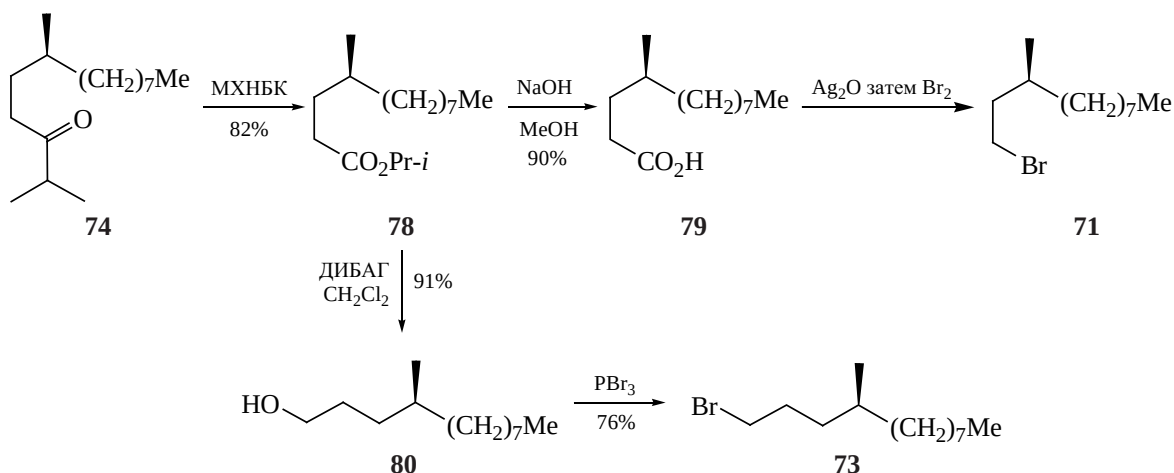


Схема 26



спирта **82**, окисление по Кори и вовлечение образующегося кетона **83** в реакцию Байера–Виллигера привели к изопропил-4*S*-метилоктаноату (**84**). Щелочным гидролизом последний переведен в соответствующую кислоту **85**, вовлеченную в реакцию Хундикера с выходом на 1-бром-3*S*-метилгептан **86**. Реакция кросс-сочетания соединения **86** с 10-ундецен-1-илмагнийбромидом при катализировании системой CuI–2,2'-бипиридил завершила синтез 14*S*-метилоктадец-1-ена (**81**) (схема 27).

3.3. СИНТЕЗ 8-ГИДРОКСИ-2,6*R*-ДИМЕТИЛОКТАН-3-ОНА

Низкотемпературное (–70°C) разложение алюмината ментолактола **39** небольшим количеством воды и выдерживание этой смеси при –60°C в те-

чение 1 ч преимущественно приводит к продукту перегруппировки – гидроксикетону **37** (схема 28) [27].

По-видимому, изомеризация промотируется алюмоксанами, возникающими при неполном разложении алюмината ментолактола **39**. Вероятный механизм реакции подобен механизму Меервейна–Понндорфа–Верлея [37], так как при разложении алюминиевого производного ментолактола **39** щелочным раствором метанола, исключаящем образование алюмооксанов, оксикетон **37** не обнаружен (схема 29).

Низкотемпературное (–70°C) разложение алюмината карвоментолактола **46** небольшим количеством воды и выдерживание этой смеси в течение

Схема 27

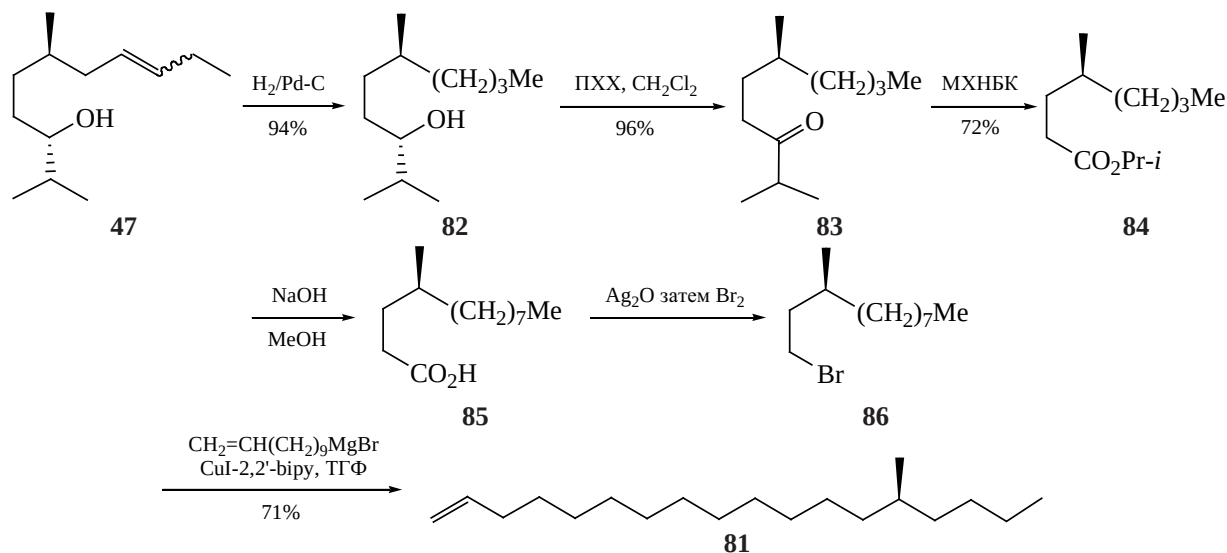


Схема 28

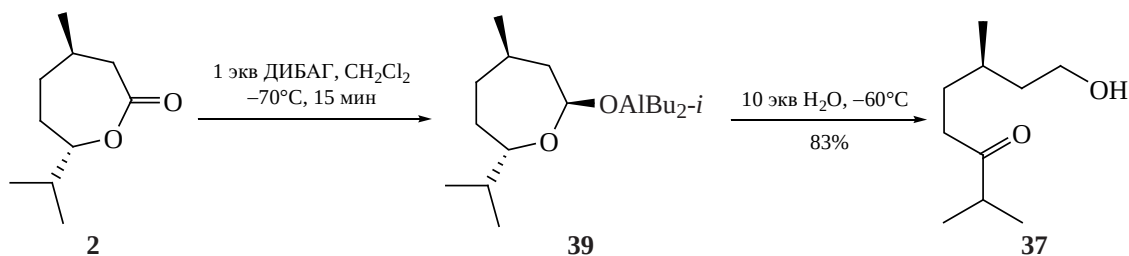
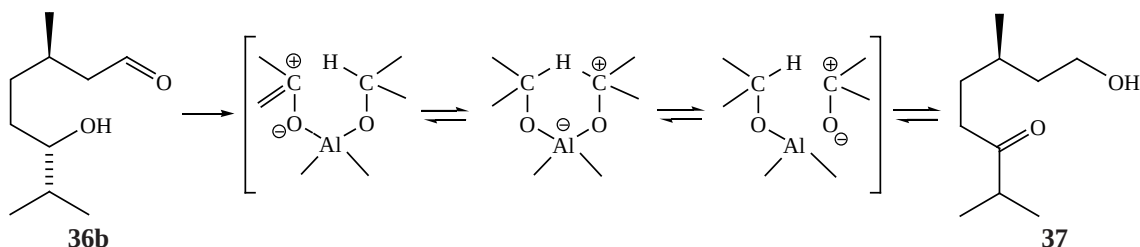


Схема 29



1 ч при -60°C приводит, вопреки ожиданиям, не к гидроксикетону **55**, а к димерному полуацеталю **87** (схема 30) [30].

Кроме приведенного выше способа получения оксикетона **37**, нами разработаны и другие методы его синтеза [43].

Один из них основан на первоначальной трансформации ментолактона **2** в соответствующий диол **3**, который подвергнут исчерпывающему окислению по Кори. Обработка образующегося кетоальдегида **88** *трис*-ацетоксиборгидридом натрия $[\text{NaBH}(\text{OAc})_3]$, позволяющая хемоселективно восстанавливать альдегидную функцию в

присутствии кетогруппы [44, 45], приводит к целевому продукту **37** с выходом лишь 50%. Низкий выход объясняется образованием значительных количеств (до 50% по данным ГЖХ) дикетоэфира **89** – продукта диспропорционирования по Тищенко кетоальдегида **88** (схема 31).

Использование в реакции другого окислителя – системы гипохлорит натрия– AcOH , широко применяемой для окисления вторичных спиртовых групп в присутствии первичных спиртовых групп, по описанной ранее методике [46] при соотношении реагентов диола **3** и NaClO 1:2.1 также осложняется образованием значительных коли-

Схема 30

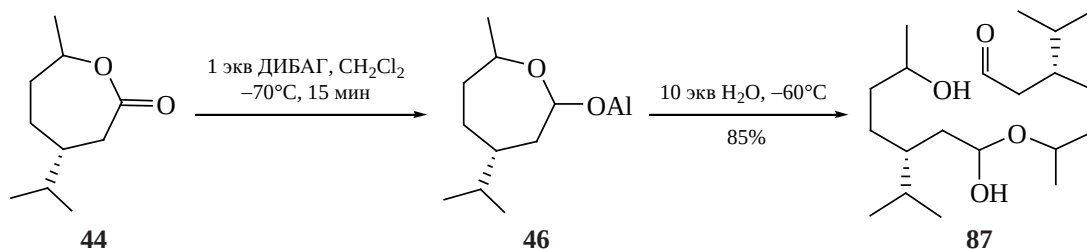


Схема 31

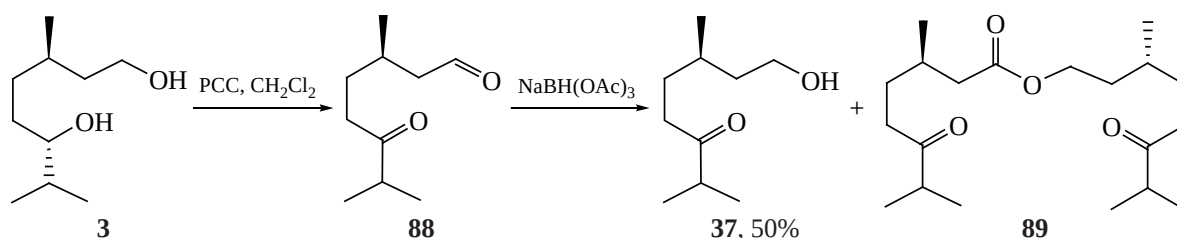


Схема 32

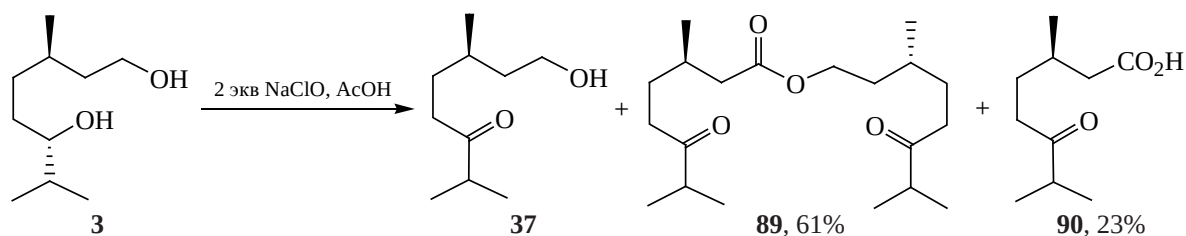
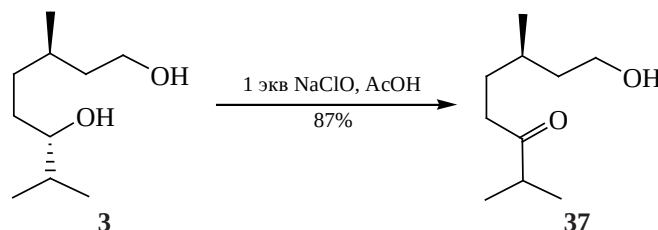


Схема 33



честв побочных продуктов: 61% того же дикето-эфира **89** и 23% кето-кислоты **90** – продукта перекисления альдегида **88** (схема 32).

Наилучший результат достигнут при проведении процесса в режиме титрования (очень медленное прибавление окислителя) при эквимольном количестве реагентов, что позволяет получить гидроксикетон **37** с выходом 87% без посторонних примесей (схема 33).

3.4. ПРИМЕНЕНИЕ 8-ГИДРОКСИ-2,6R-ДИМЕТИЛОКТАН-3-ОНА В СИНТЕЗЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФЕРОМОНОВ НАСЕКОМЫХ

Полученный при восстановлении метолактона **2** гидроксикетон **37** послужил в качестве исходного соединения для синтеза изопропилового эфира 4R-метил-6-йодгексановой кислоты (**91**) – функционального аналога метилового эфира 4R-метил-6-бромгексановой кислоты, доступного из R-(+)-пулегона и применяемого в синтезе биологически активных соединений, используемых в медицине, агрохимии, а также в парфюмерных

материалах и жидких кристаллах [47]. Кроме того, метиловый эфир 4R-метил-6-бромгексановой кислоты использовали [39] в синтезе 1-ацетокси-10R-метилдодекана, 3S,11S-диметилнонакозан-2-она и 2S-ацетокси-3S,7S-диметилпентадекана – половых феромонов малой чайной листовертки, таракана-пруссак и сосновых пилильщиков соответственно.

Хемоселективное превращение оксикетона **37** в целевой йодэфир **91** включало защиту гидроксильной группы, окисление по Байеру–Виллигеру промежуточного тозилоксикетона **92** и замену *para*-толуолсульфонатной группы в полученном диэфире **93** на йодидную (схема 34).

Остробрюхие муравьи родов *Crematogaster* и *Myrmica* относятся к подсемейству *Myrmicinae* и занимают промежуточное положение между муравьями и термитами. Они приносят огромный вред деревьям, поедая древесину, разводя тлей, ограждают дерево-хозяина от других насекомых-опылителей, прекращают плодоношение. В состав секрета мандибулярных желез различных видов муравьев рода *Myrmica* входит 6S-метилоктан-3-

Схема 34

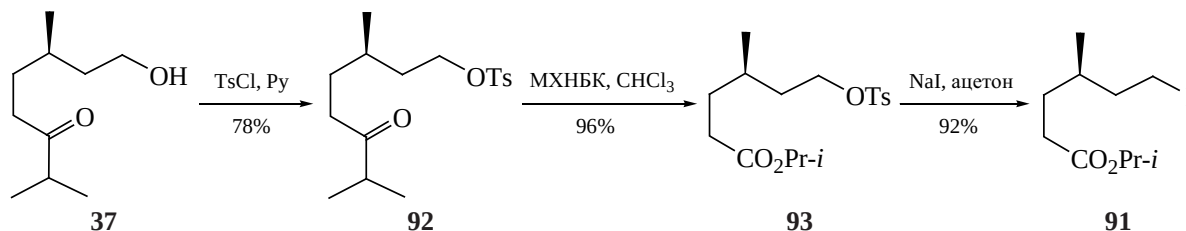
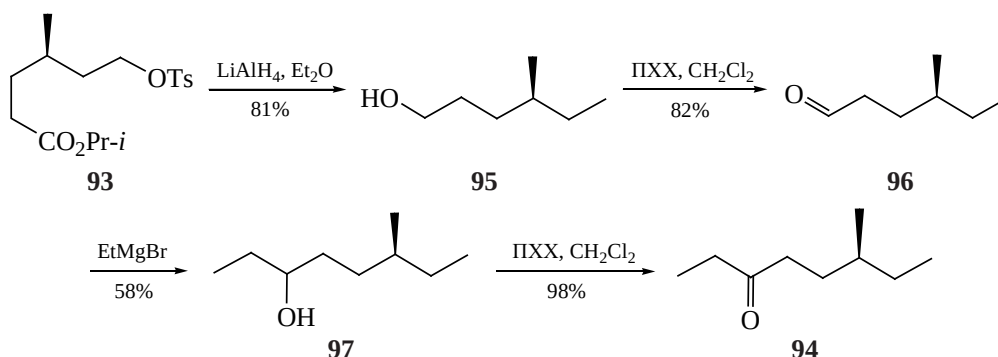


Схема 35



он (**94**), который проявляет активность феромона тревоги. Ранее соединение **94** получали [39] из этил-3*S*-гидроксипропаноата (ее 99%) – продукта восстановления ацетоуксусного эфира пекарскими дрожжами, *R*-пулегона, 2*S*-метилбутилбромида и диэтилмалоната.

Нами [32] для получения 6*S*-метилоктан-3-она (**94**) тозилоксиэфир **93** гидридным восстановлением, протекающим по обеим сложноэфирным группам, переведен в 4*S*-метилгексан-1-ол (**95**), далее окисленный по Кори. Вовлечение образующегося альдегида **96** в реакцию Гриньяра с этилмагнийбромидом позволило получить 6*S*-метилоктан-3*RS*-ол (**97**), окисление которого завершает синтез целевого феромона **94** (схема 35).

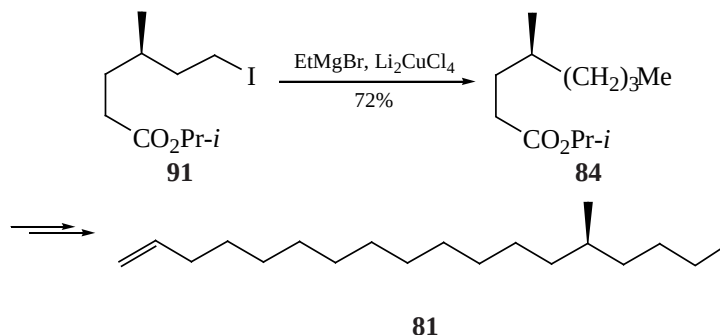
Для осуществления синтеза полового феромона персикового листового минера – 14*S*-метил-1-октадецена (**81**) – нами [32] использовано катализируемое Li_2CuCl_4 кросс-сочетание йодида **91** с этилмагнийбромидом при -10°C , протекающее лишь по галогенидной функции и приводящее к изопропил-4*S*-метилоктаноату (**84**). Дальнейшие превращения последнего идентичны описанным выше (схема 36).

Реакция катализируемого Li_2CuCl_4 кросс-сочетания йодида **91** с *n*-гексилмагнийбромидом привела к изопропиловому эфиру 4*S*-метилдодекановой кислоты (**78**) – промежуточному продукту в синтезе [32] 1-бром-3*S*-метилундекана (**71**) и 1-бром-4*S*-метилдодекана (**73**) (схема 37).

Выделенный из дерева *Ocotea caparrapi*, произрастающего в Колумбии, сесквитерпеноид 3,7*R*,11-триметилдодека-2*E*,4*E*,10-триен [(+)-капarrатриен, **98a**], обладающий биологической, в том числе противолейкемической активностью, ранее получали в рацемической и оптически активной формах с использованием в качестве субстратов ($\pm$)- и (+)-цитронеллалей **98** и тиглинового альдегида **99**. На ключевых стадиях формирования (2*E*,4*E*)-диенового фрагмента целевого капarrатриена **98a** чаще всего использовали различные варианты реакции Виттига, при этом углеродный остов тиглинового альдегида **99** внедряли после превращения его через стадии соответствующего спирта, бромида и фосфониевой соли в аллильный трифенилфосфоран.

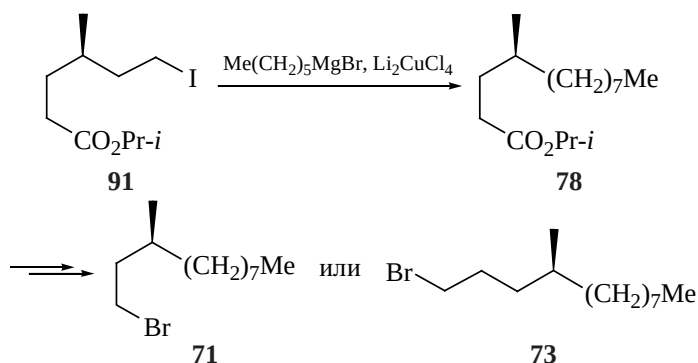
Нами разработан [48] новый метод синтеза аналога (+)-капarrатриена – 3,7*R*,11-триметилдодека-

Схема 36



81

Схема 37



2*E*,4,10-триена (**98**), базирующийся на реакции олефинирования по Виттигу, причем в качестве карбонильной компоненты выступает исходный сопряженный альдегид **99**, а необходимый ирид образуется из трифенилфосфониевой соли **100** (*R*)-(-)-цитронеллилбромида **101** при действии на нее *n*-бутиллития. В свою очередь оптически чистый бромид **101** получен в результате хемо- и региоселективных превращений кетоспирта **37**, включающих региоспецифичное окисление по Байеру–Виллигеру тетрагидропиранильного производного гидроксикетона **102**, одностороннее низкотемпературное (-70°C) гидридное восстановление полученного изопропилового эфира **103**

и олефинирования *in situ* образующегося альдегида изопропилидентрифенилфосфораном, снятие тетрагидропиранильной защиты в соединении **104** с получением (*R*)-(+)-цитронеллола **4**. Целевой капаратриен **98** получен в виде смеси (4:1) соединения 2*E*,4*E*- (**98a**) и 2*E*,4*Z*- (**98b**) стереоизомеров по данным ГЖХ и ЯМР ^1H (схема 38).

3.5. НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЕ (-70°C) ВОССТАНОВЛЕНИЕ 7-ЧЛЕННЫХ ЛАКТОНОВ ДИИЗОБУТИЛАЛЮМИНИЙГИДРИДОМ В ХЛОРИСТОМ МЕТИЛЕНЕ

При действии двукратного и более мольного количества ДИБАГ на ментолактон **2** в хлористом

Схема 38

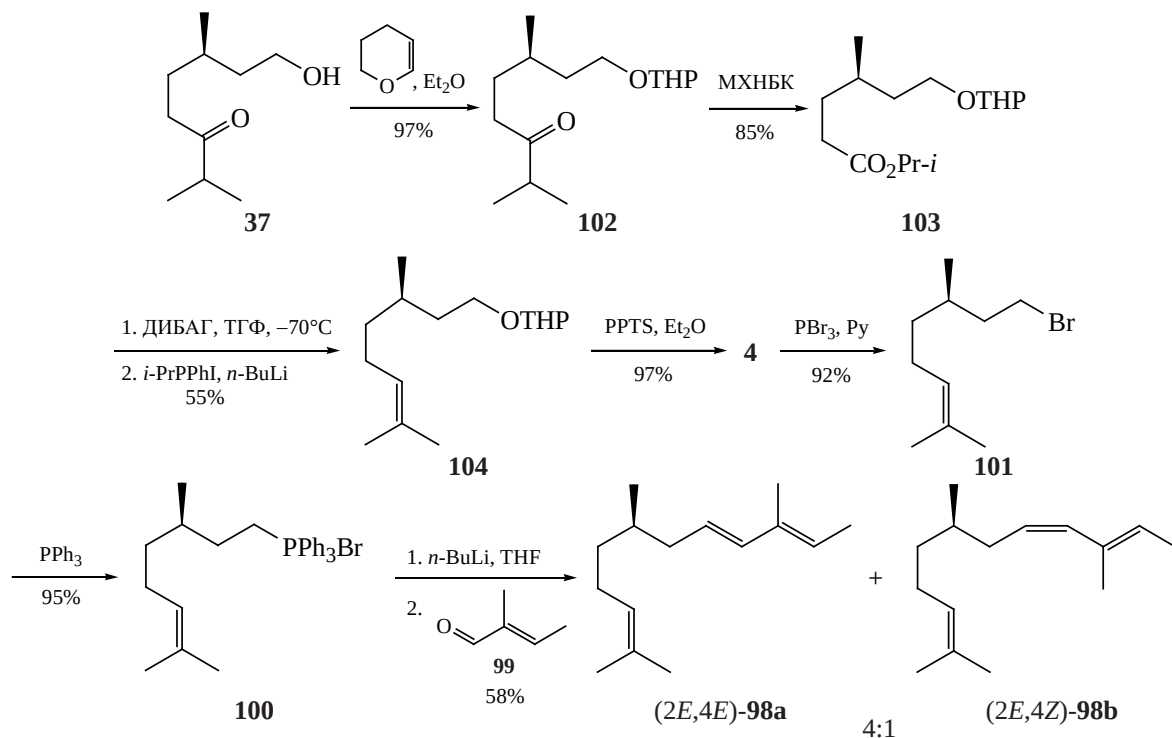


Схема 39

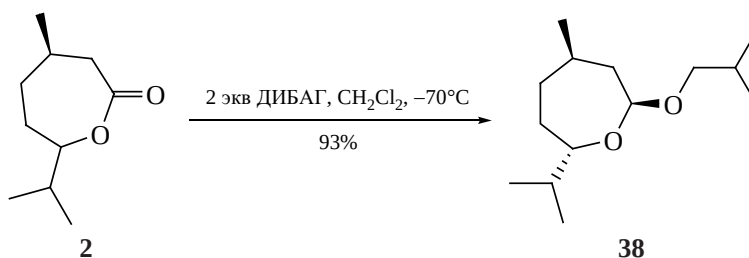
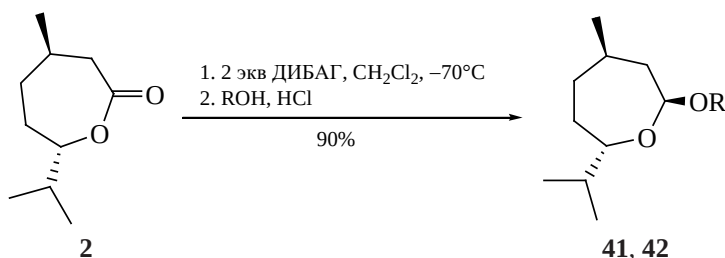


Схема 40

R = Me (**41**), Et (**42**).

метилена и выдерживании реакционной смеси при -70°C в течение 2 ч получается изобутильное производное ментолактола **38** [27]. Образование изобутилового ацетала оксепанона при низкотемпературном (-70°C) восстановлении 7-членного лактона с помощью ДИБАГ в хлористом метилена является новым методом синтеза в химии алюминийорганических соединений (АОС) (схема 39) [49].

Из литературы известно [50], что ацетали в избытке спирта и в присутствии кислот способны переалкилироваться. Нами это продемонстрировано на примерах получения оптически чистых метилового (**41**) и этилового (**42**) производных ментолактола. Синтез осуществлен последовательной обработкой ментолактона **2** при -70°C двукратным мольным количеством ДИБАГ и соответствующими абсолютными спиртами, насыщенными газообразным HCl (схема 40).

При использовании менее активного изопропилового спирта в вышеописанных условиях образу-

ется смесь ($\sim 1:1$) изопропилового (**105**) и изобутилового (**38**) ацеталей, что доказывает протекание реакции *O*-алкилирования через промежуточное изобутильное производное **38** (схема 41).

Спектральные ЯМР ^1H и ^{13}C характеристики и величины КССВ протонов циклов полных ацеталей **38**, **41**, **42** и **105** практически совпадают с характеристиками и величинами соответствующих атомов C и H лактола **36a**. Аналогично расположению HO-группы в лактоле **36a** *O*-алкильный заместитель в ацеталах имеет экваториальное положение, образующийся оптически активный центр – *S*-конфигурацию. При любых конформационных переходах оксепанового цикла взаимная ориентация и конфигурация 3 оптически активных центров не меняются. При этом близкие ЯМР ^{13}C и ^1H спектральные характеристики свидетельствуют о конформационной однородности соединений **38**, **41**, **42** и **105** и экваториальном положении всех заместителей гетероцикла.

Схема 41

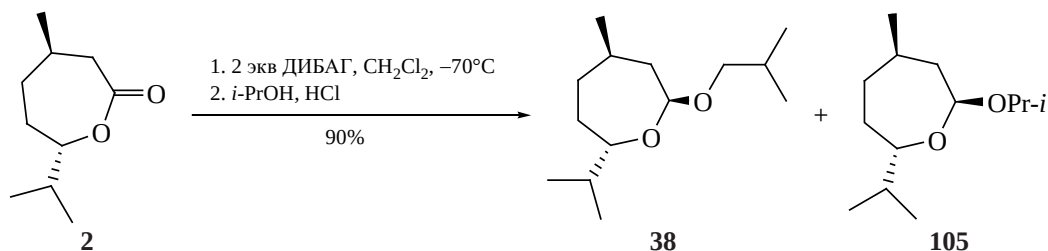


Схема 42

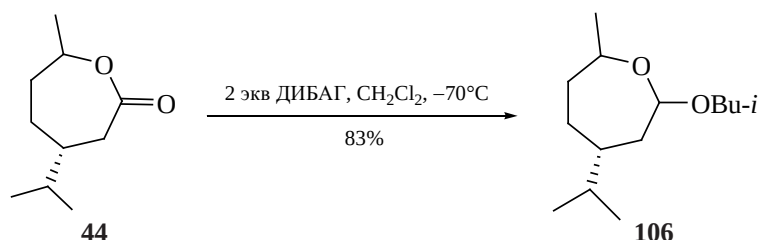
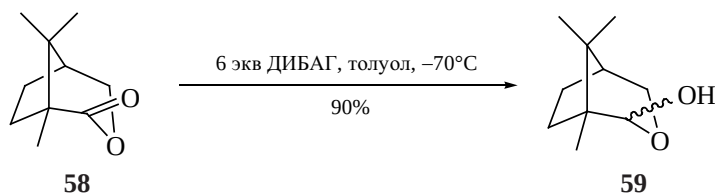


Схема 43



При действии двукратного мольного количества ДИБАГ на карвоментолактон **44** в хлористом метиле и выдерживании реакционной смеси при -70°C в течение 1 ч образуется изобутильное производное карвоментолактола **106** в виде смеси 2 основных диастереомеров в соотношении 7:3 (согласно данным ГЖХ и ЯМР ^1H , по соотношению интенсивности сигналов протонов при атоме C^2 : 4.58 и 4.72 м.д.) (схема 42) [51].

В литературе описано низкотемпературное восстановление α -камфолида **58** в толуоле 6-кратным мольным количеством ДИБАГ, которое протекает с образованием эквимольной смеси *экзо*- и *эндо*-изомеров лактола **59** (схема 43) [52].

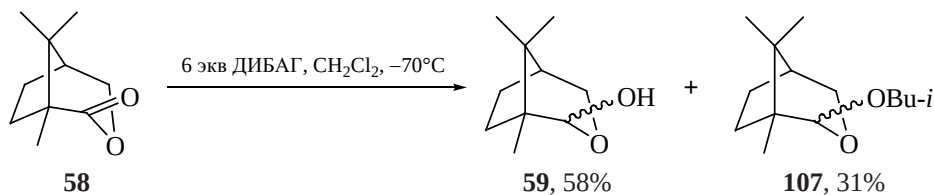
Нами установлено [53], что при восстановлении того же лактона **58** в хлористом метиле тем же количеством ДИБАГ образуются с выходами 58 и 31%, соответственно, лактол **26** и продукт *O*-алкилирования – изобутиловый ацеталь **107** – в виде смеси (2.5:1) стереоизомеров с экваториальным и аксиальным положением гидроксильной и *i*-BuO-групп, что свидетельствует о влиянии хлористого метилена на состав и стереохимию образующихся продуктов **59** и **107** (схема 44).

Для расширения ряда 7-членных лактонов, способных образовывать изобутиловые ацетали, исследованы и другие полученные нами 2-оксепаноны **108–114** в реакциях низкотемпературного (-70°C) восстановления ДИБАГ в хлористом метиле (рис. 6).

С целью изучения влияния асимметрического изопропилсодержащего центра на стереоселективность реакции образования изобутиловых ацеталей низкотемпературной обработке подвергали эпимер (–)-ментолактона **2** – изоментолактон **108** [54]. При его восстановлении образовалась смесь (1.1:1.0, по данным ЯМР ^1H) 2 возможных диастереомеров (2*S*,7*R*-**115** и 2*R*,7*R*-**115**) (схема 45).

Спектральные характеристики мажорного аномера (2*S*,7*R*-**115**) [большая величина КССВ 9.51 Гц ацетального протона (4.37 м.д., д.д), а также более слабopольный сдвиг атома C^2 (105.66 м.д.)] указывают на экваториальную ориентацию *O*-изобутильной группы. Предположительно в соединении 2*S*,7*R*-**115** в оксепановом кольце 4*R*-метильная группа при атоме C^4 занимает экваториальное положение, так как в

Схема 44



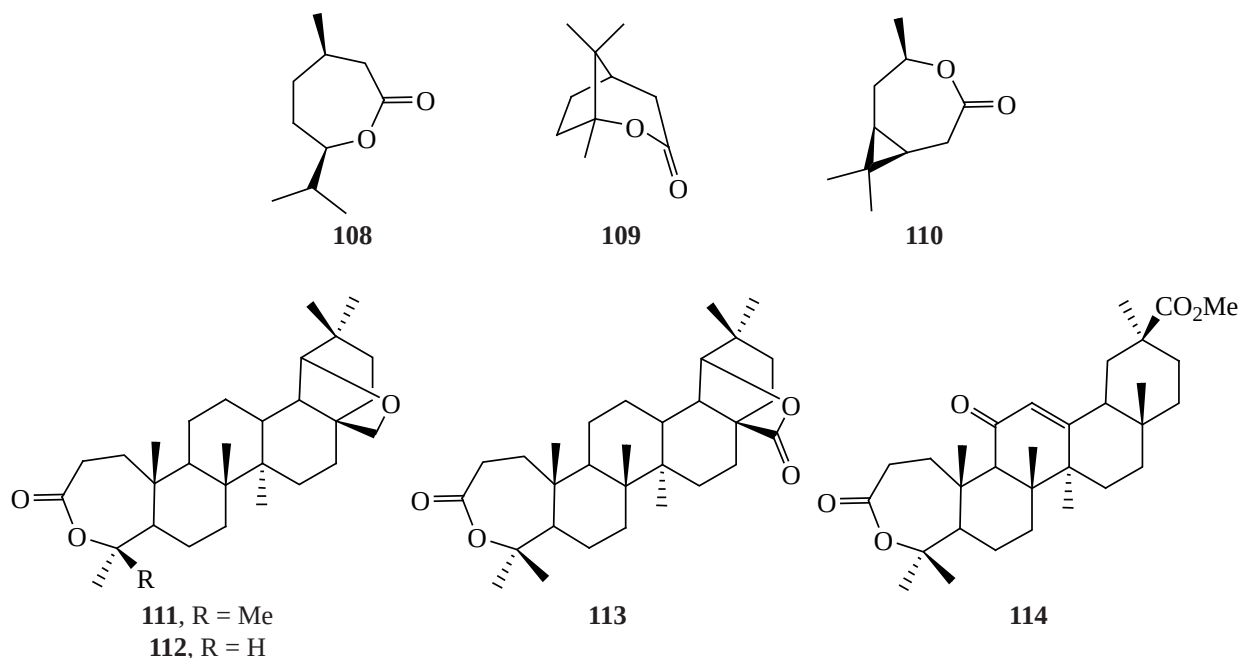
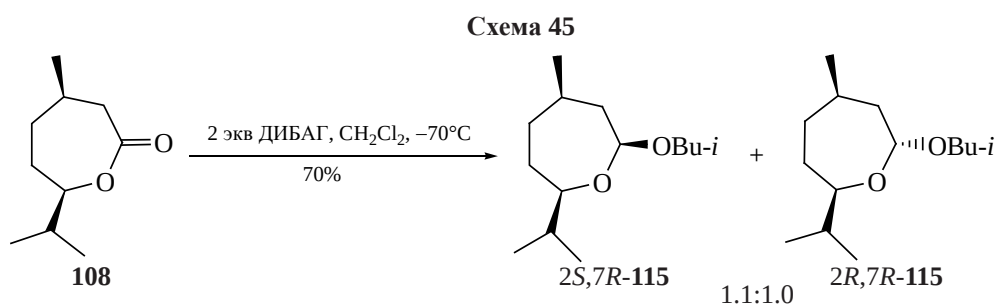


Рис. 6. Структурные формулы лактонов 108–114



углеродном спектре химический сдвиг метильной группы при атоме C⁴ (26.88 м.д.) близок химическому сдвигу (–)-ментолактона **2** (23.92 м.д.), в котором все заместители в кольце имеют экваториальную ориентацию. С учетом этого в соединении 2S,7R-115 образующийся ацетальный центр имеет S-конфигурацию (рис. 7).

Для объяснения образования одного диастереомера изобутилового ацетала **38** в случае (–)-ментолактона (**2**), а из изоментолактона **108** – 2 диастереомеров (2S,7R-115 и 2R,7R-115) нами проведен анализ конформаций исходных лактонов. Согласно квантово-химическим расчётам энергии Гиббса методом теории функционала плотности

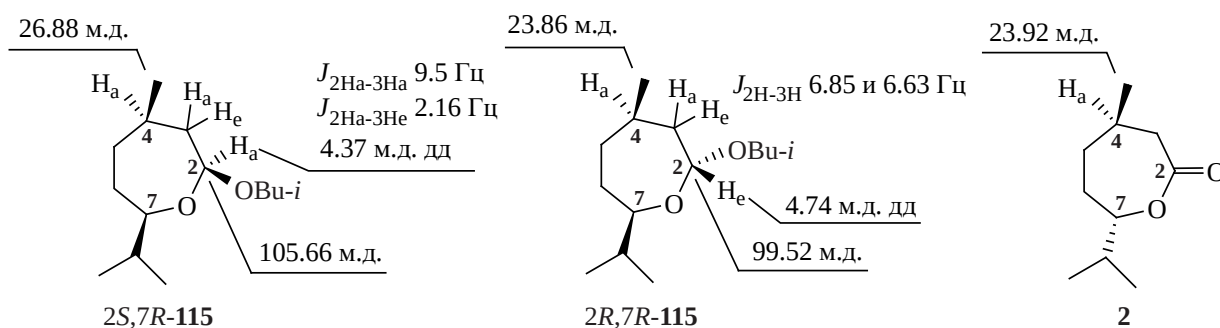
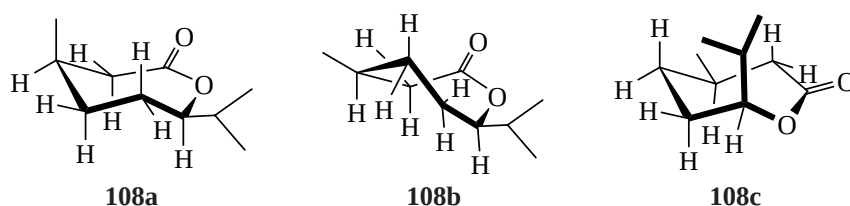


Рис. 7. Спектральные характеристики изобутиловых ацеталей изоментолактола и ментолактона

Рис. 8. Конформации изоментолактона **108a–c**

[M06-2X/6-31+G(d,p)] [55], устойчивость конформаций изоментолактона **108** убывает в ряду **108a** (0.0 кДж/моль) > **108b** (7.4 кДж/моль) > **108c** (8.5 кДж/моль), где в скобках приведена разница в свободной энергии. Из приведенных структур видно, что для изоментолактона **108** характерно наличие 3 конформаций с низким энергетическим барьером перехода. Несмотря на то, что структура **108** обладает гибкостью, наиболее устойчивой является конформация **108a** – кресло с экваториальным положением изопропильной группы и аксиальным положением метильной группы. Близкими к конформации **108a** по энергии являются конформации: **108b** – твист с экваториально расположенными заместителями и **108c** – кресло с аксиальным положением изопропильной группы и экваториальным положением метильной группы (рис. 8).

В случае (–)-ментолактона (**2**) наблюдаются 2 возможные конформации, причем, как по экспериментальным данным, так и согласно квантово-химическим расчётам, наиболее стабильной является кресловидная конформация с экваториальной ориентацией всех заместителей (рис. 9). Данные квантово-химических расчетов указывают на понижение устойчивости конформаций для (–)-ментолактона **2** при переходе от структуры **2a** (0.0 кДж/моль) к структуре **2b** (13.8 кДж/моль).

Таким образом, у (–)-ментолактона **2** устойчивой является одна конформация с экваториальной ориентацией заместителей, и поэтому образование изобутилового ацетала **38** протекает стереоспецифично. Тогда как у изоментолактона **108** устойчивы 3 конформации, поэтому образование изобутилового ацетала **115** менее стереоселективно.

При низкотемпературном восстановлении β-камфолида **109** 2 экв ДИБАГ в хлористом метиле образовалась диастереомерная смесь (1.3:1.0, по данным ЯМР ^1H) лактолов **116** [53]. При увели-

чении количества ДИБАГ до 4 экв удалось зафиксировать изобутиловый ацеталь **117** (10%). При использовании 6 экв ДИБАГ образовалась смесь, состоящая из 65% диастереомерных пар лактолов **116** (1.3:1.0, по данным ЯМР ^1H) и 30% изобутиловых ацеталей **117** (1.4:1.0, по данным ЯМР ^1H) (схема 46). Наиболее информативными при стереохимическом отнесении спектров ЯМР соединений **116** и **117** являются величины химических сдвигов атомов углерода в голове мостика (C^1 , C^5) и в основании ванны (C^6 , C^7), а также величины химических сдвигов и КССВ аномерного протона H^3 . Относительно слабополярные сдвиги указанных атомов (1–2.5 м.д.), а также более сильнополярный сдвиг аномерного протона H^3 5.06 м.д. и большая величина КССВ ($J_{\text{H}^3-\text{H}^4}$ 5.3 Гц) указывают на экваториальную ориентацию *i*-BuO-группы в преобладающем *экзо*-изомере.

Еще одним объектом для низкотемпературного восстановления был выбран оксислактон **118** [53]. Реакция протекает (схема 47) как в традиционных (ТГФ, толуол) растворителях, так и в хлористом метиле с преимущественным образованием (3:1) *экзо*-изомера лактола **119** по каждому из центров независимо от избытка реагента и продолжительности реакции.

При низкотемпературном восстановлении каранового лактона **110** [51] с использованием 2 экв ДИБАГ также образовалась смесь (2.5:1) лактола **120** и ацетала **121** (схема 48). Причем, по данным ЯМР ^1H , полный ацеталь **121** существует в виде смеси (3:1) эпимеров по асимметрическому аце-

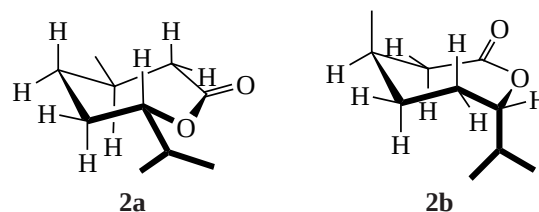
Рис. 9. Конформации ментолактона **2a, b**

Схема 46

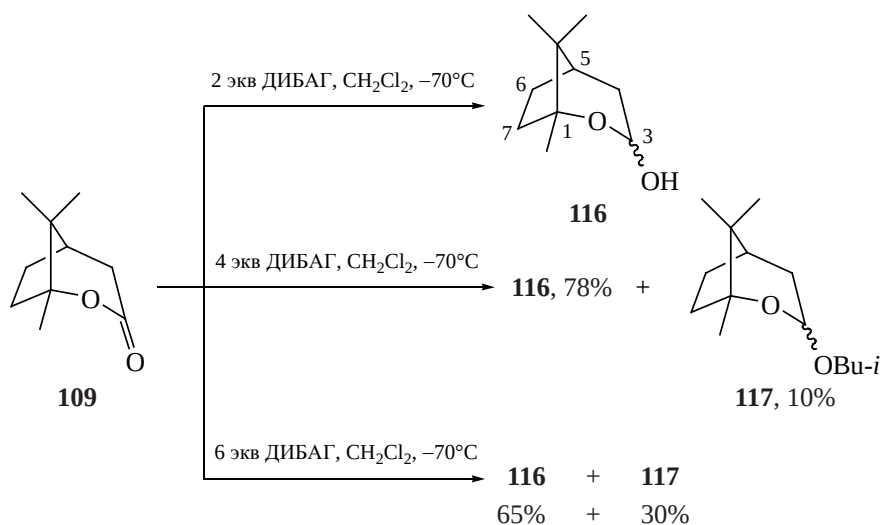
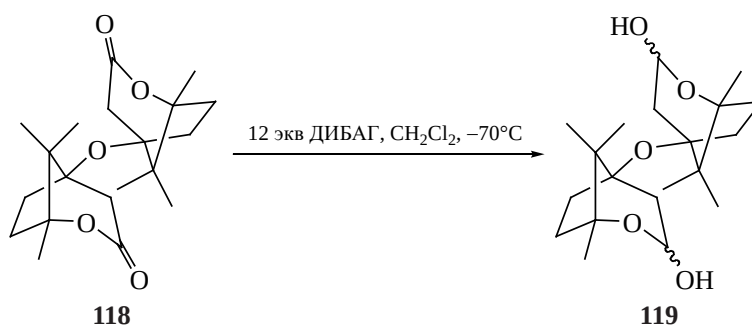


Схема 47



тальному центру. Величина КССВ ($J_{\text{H}^2-\text{H}^3}$ 8.9 Гц) аномерного протона в преобладающем стереоизомере указывает на его аксиальную ориентацию и, следовательно, на экваториальное положение *O*-изобутильной группы. Исходя из этого, при известной конфигурации атома C^5 с экваториальной ориентацией метильной группы [т.к. протон (д.д 3.62 м.д.) при нем имеет вицинальные КССВ с 2 геминальными протонами при C^6 , равные 9.6, 6.2 Гц] образующийся оптически активный центр C^3 преобладающего эпимера ацетала **121** имеет *R*-конфигурацию.

При низкотемпературном восстановлении лактона **111**, доступного из бетулина **122** [51], 2 экв ДИБАГ образовалась смесь лактола **123** (70%) и изобутилового ацетала **124** (15%). Выход последнего удалось повысить при увеличении количества ДИБАГ до 4 экв. Кроме того, изобутиловый ацеталь **124** получен встречным синтезом: последовательной низкотемпературной обработкой 1 экв ДИБАГ лактона **111** и затем изобутанолом, насыщенным газообразным HCl (схема 49).

Восстановление монометиллактона **112** [51] 4 экв ДИБАГ в хлористом метиле при -70°C

Схема 48

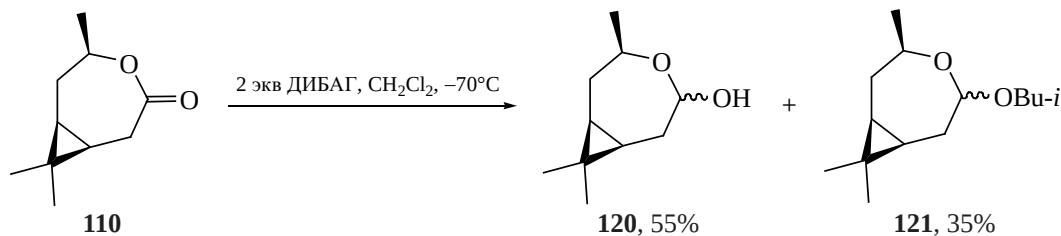
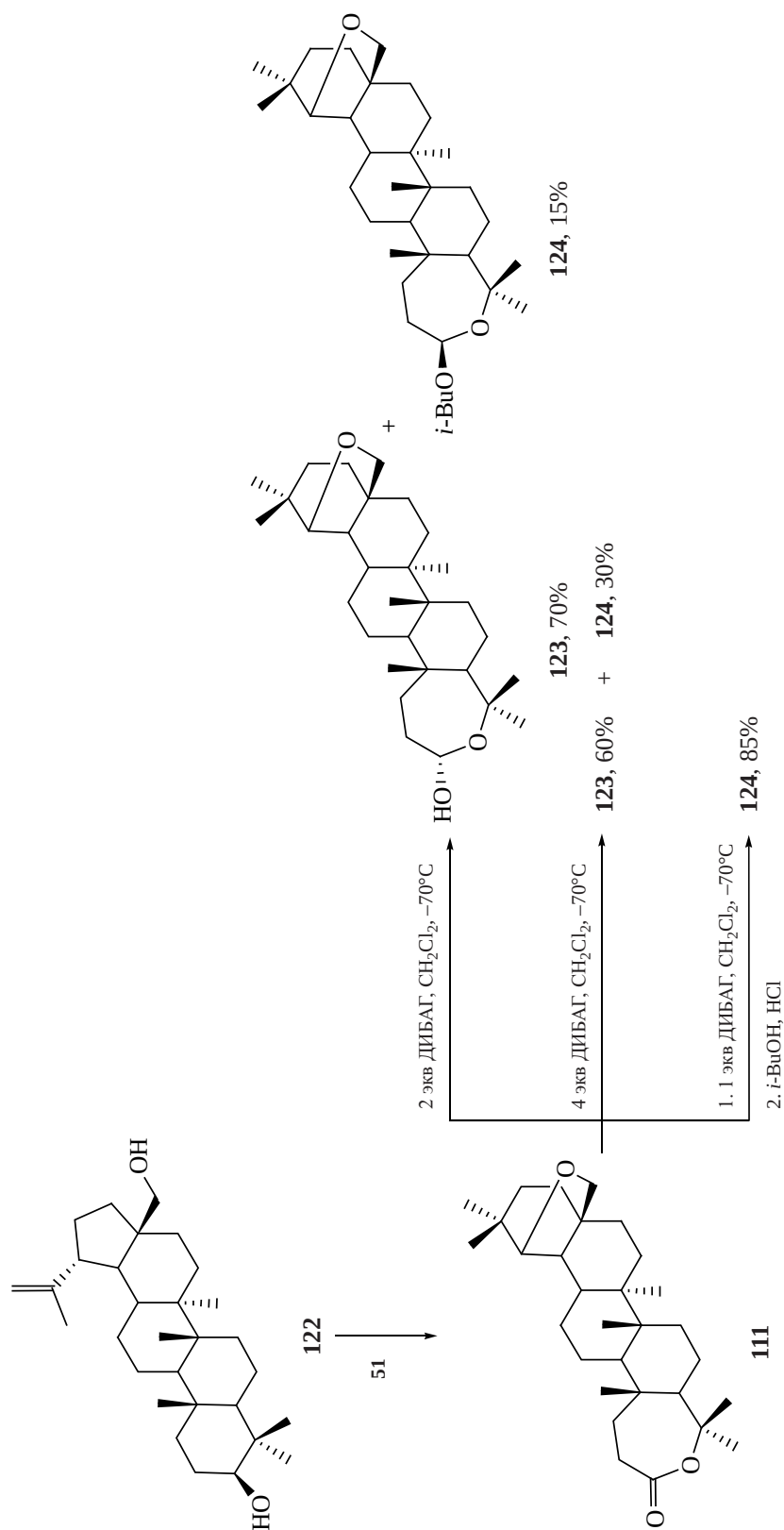


Схема 49



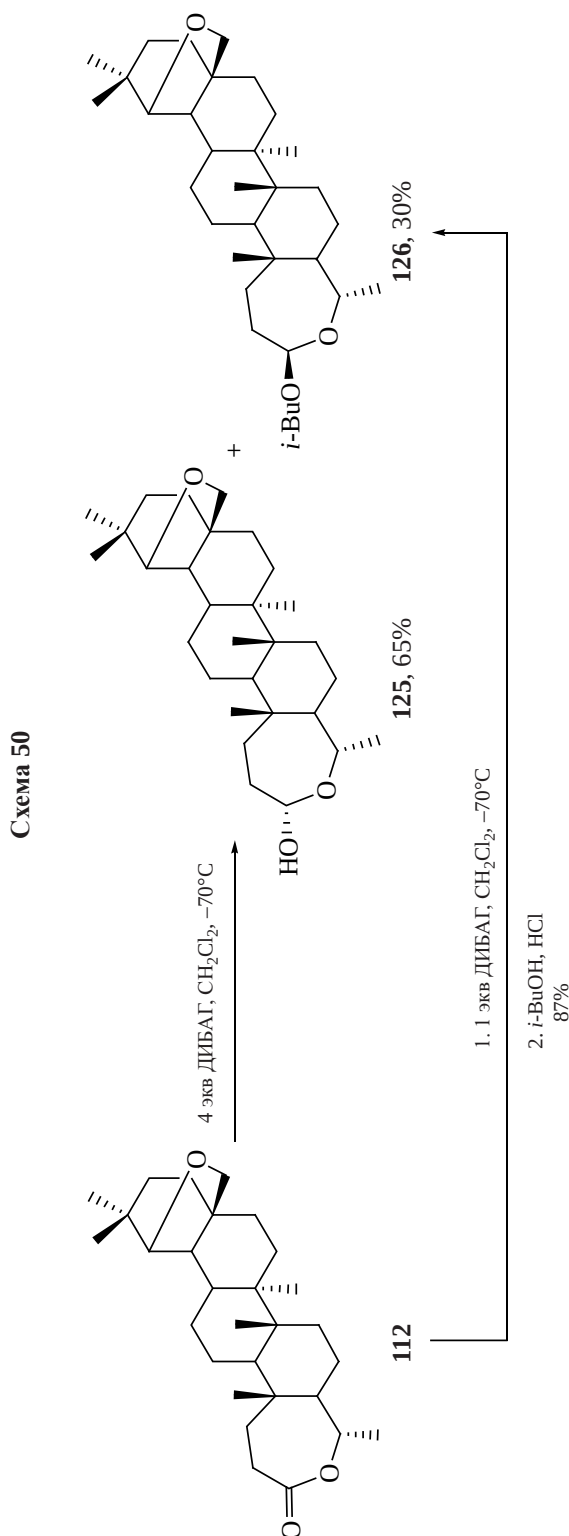
приводило к смеси лактола **125** (65%) и его изобутилового ацетала **126** (30%). Последний также получен вышеописанным встречным синтезом (схема 50).

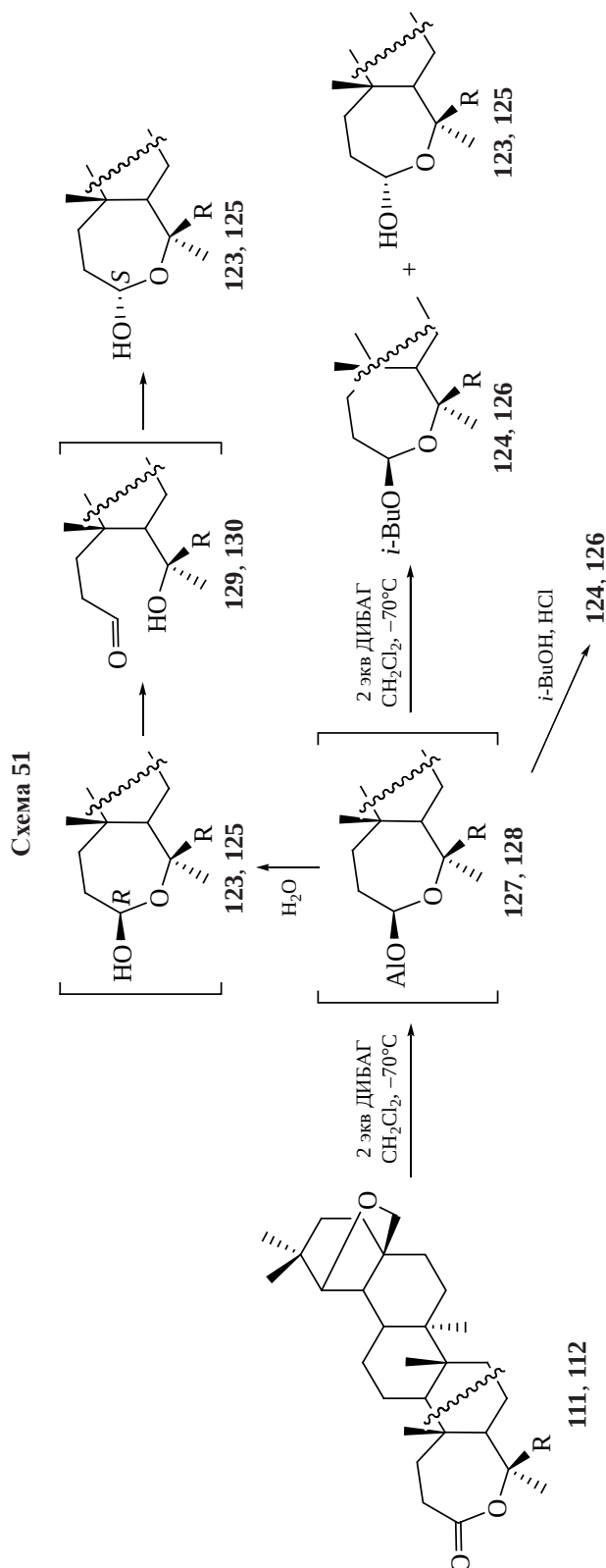
Ацетали **124** и **126**, как и изобутиловый ацеталь ментолактола **38**, существуют в виде единственного *R*-энантиомера по C^3 -асимметрическому центру: величины вицинальной КССВ протонов при атоме C^3 с H^{2a} (8.9 и 8.7 Гц, соответственно) указывают на аксиальную ориентацию ацетального протона, следовательно, на экваториальное положение *i*-BuO-группы. В лактолах **123** и **125**, в отличие от соединений **124** и **126**, величины вицинальных КССВ ацетальных протонов с геминальными протонами при атоме C^2 (6.8, 1.7 и 6.9, 1.8 Гц, соответственно) свидетельствуют об аксиальной ориентации гидроксильных групп при атоме C^3 . Таким образом, при восстановлении тритерпеновых лактонов **111** и **112** образуются 3*R*-ацетали **124**, **126** и 3*S*-лактолы **123** и **125**.

Образование эпимеров по ацетальному центру нами объясняется следующими вероятными превращениями. При низкотемпературной обработке лактонов **111**, **112** ДИБАГ вначале образуются 3*S*-алюминаты лактолов **127**, **128** с экваториальной ориентацией AlO-группы. Это следует из структуры изобутиловых ацеталей **124**, **126**, образующихся при обработке алюминатов **127**, **128** спиртом, насыщенным газообразным HCl, которая идет с сохранением ориентации ацетального протона, как и в случае алюмината ментолактола. При разложении 3*S*-алюминатов **127**, **128** водой образуются 3*R*-лактолы **123**, **125**, однако последние, видимо, из-за стерических факторов являются неустойчивыми и за счет кольчато-цепной таутомерии через гидроксиальдегиды **129**, **130** полностью превращаются в устойчивые 3*S*-эпимеры **123**, **125** (схема 51).

Образование одного энантиомера по ацетальному центру в алюминатах **127**, **128** и, следовательно, в изобутиловых ацеталях **124**, **126**, по-видимому, обусловлено внутримолекулярной асимметрической индукцией под влиянием углеродного остова молекулы лактонов **111** и **112**.

Соединение **113** имеет в своем составе 5- и 7-членные лактоновые фрагменты. Однако, не-





смотря на незначительные различия в кольце F, характерные для 2 однотипных соединений **111** и **113**, при низкотемпературном восстановлении соединения **113** в тех же условиях (4 экв ДИБАГ) образовался только дилактон **131**, причем также в виде единственного 3S-энантиомера (схема 52).

Одинаковые величины химических сдвигов атома C^3 (93.19 м.д. в 7-членном кольце А соединения **123** и 94.58 м.д. в аллобетулинолактоне **131**), а также величины КССВ протона при атоме C^3 (J_3^a 6.5 и 6.8 Гц соответственно) указывают на аксиальное положение гидроксильной группы. В спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H реакционной смеси восстановленного продукта **131** имеются единственные сигналы атома C^{28} и протона при нем. Из этих данных можно заключить, что при восстановлении лактона по кольцу F проходит образование только одного стереоизомера. Отсутствие продуктов O-алкилирования, по-видимому, объясняется стерическими факторами.

Низкотемпературное гидридное восстановление тритерпенового 7-членного лактона **114** [56] протекает с образованием изобутилового ацетата **132** и диола **133** с выходами 20 и 45% соответственно, причем в обоих соединениях наблюдается превращение 1,3-еновой системы в 1,3-диеную в кольце С (схема 53).

Согласно данным ЯМР ^{13}C спектроскопии, полученным ранее для низкотемпературного восстановления под действием ДИБАГ (–)-ментолактона **2**, вероятный путь формирования O-изобутилового производного **132** предполагает в качестве алкилирующего агента промежуточно выделяющийся изобутилен, активированный алюминиевыми производными в качестве кислот Льюиса. Триендиол **133** – продукт исчерпывающего гидридного восстановления по лактонному кольцу А и последующей дегидратации – предположительно образуется по маршруту соединений **114** → **134** → **135** (схема 54).

Ацеталь **132**, как и изобутиловый ацеталь олеанановой структуры **124**, 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 ориентацию *i*-BuO-группы.

Схема 52

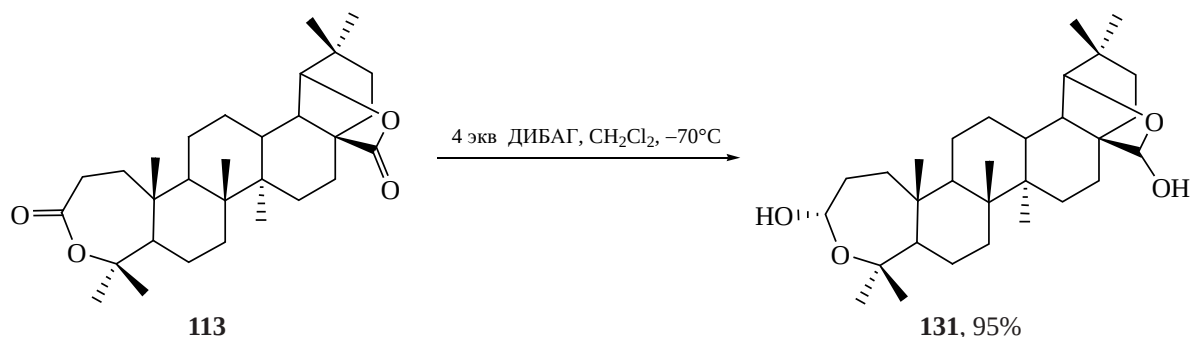
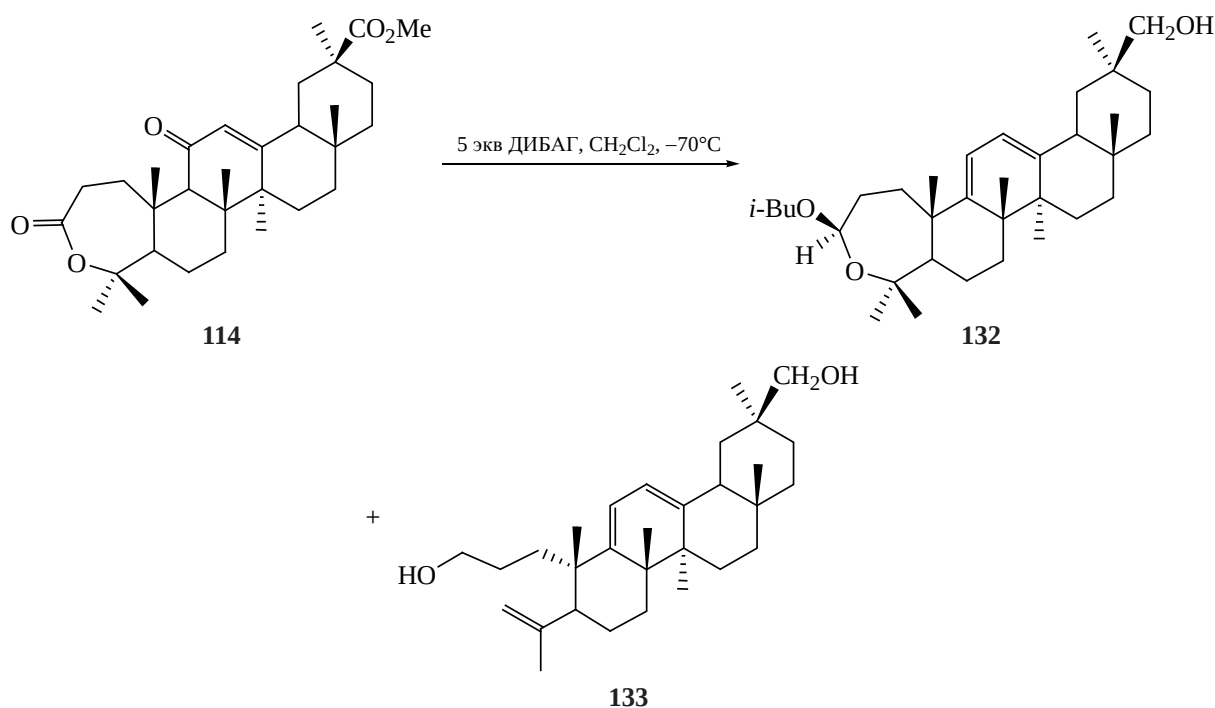


Схема 53



Таким образом, нами на примере (–)-ментолактона описана новая реакция в химии АОС – образование изобутилового ацетала ментолактола при низкотемпературном восстановлении (–)-ментолактона диизобутилалюминийгидридом в хлористом метиле, дополнительно подтвержденная еще 7 примерами. Отсутствие изобутиловых ацеталей при восстановлении дилактонов **113** и **118**, по-видимому, связано со стерической нагруженностью молекул.

3.6. УСЛОВИЯ ОБРАЗОВАНИЯ ИЗОБУТИЛОВЫХ АЦЕТАЛЕЙ

Для определения границ образования изобутиловых ацеталей [57] в зависимости от размера

цикла в реакцию низкотемпературного гидридного восстановления вовлечены 6- (**136**) и 8- (**137**) членные лактоны. Восстановление их двукратным мольным количеством ДИБАГ в хлористом метиле при -70°C проходило с образованием соответствующих лактолов **138**, **139** и оксиальдегидов **140**, **141**. При использовании даже 6 экв ДИБАГ изобутиловые ацетали не обнаружены (схема 55).

Для определения границ образования изобутиловых ацеталей в зависимости от природы алюминийорганического реагента [56] нами использован триизобутилалюминий (ТИБА). Была проведена серия опытов взаимодействия ТИБА с (–)-ментолактоном **2** в различных температурных условиях: от -70°C до комнатной температуры. При этом ре-

Схема 54

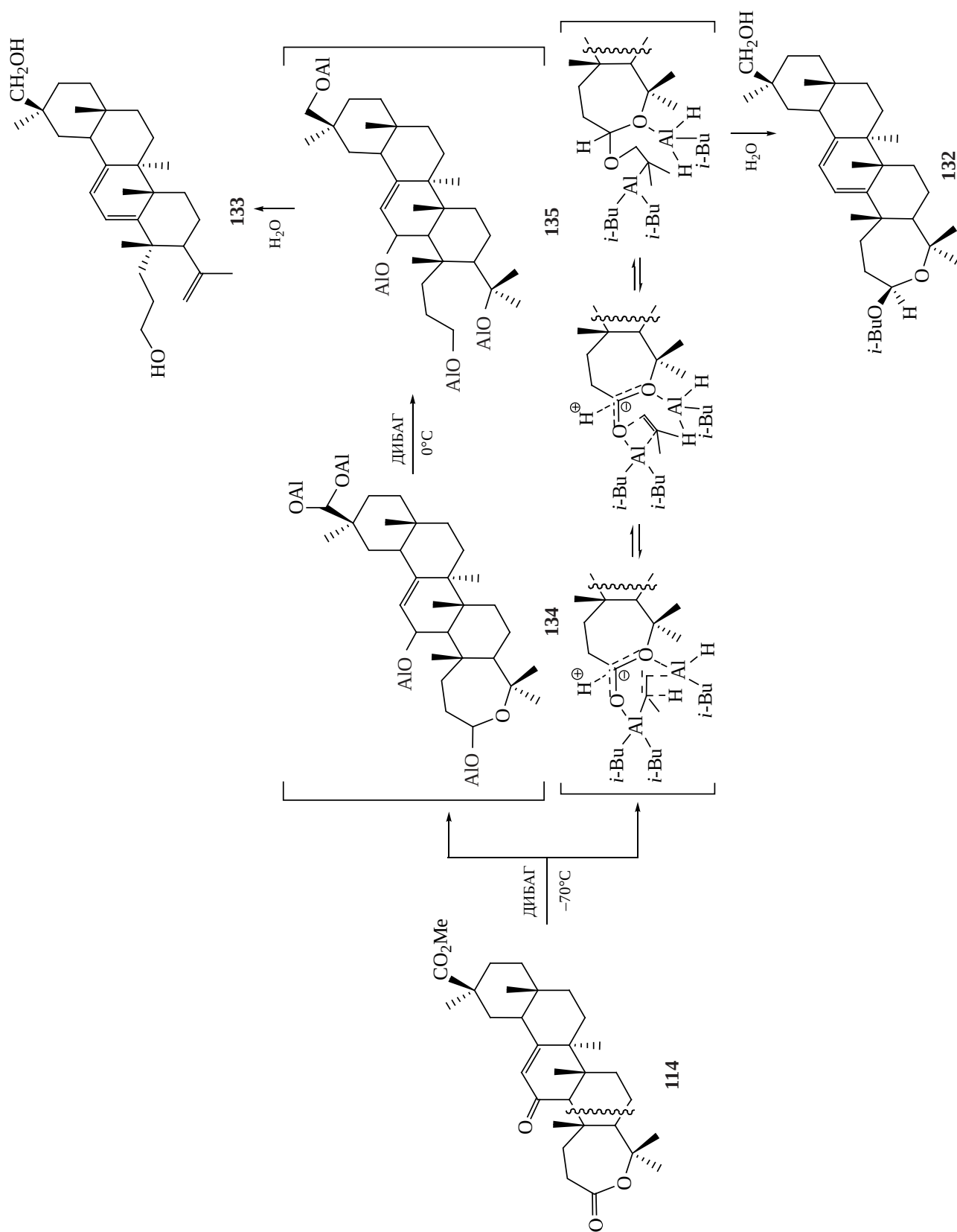


Схема 55

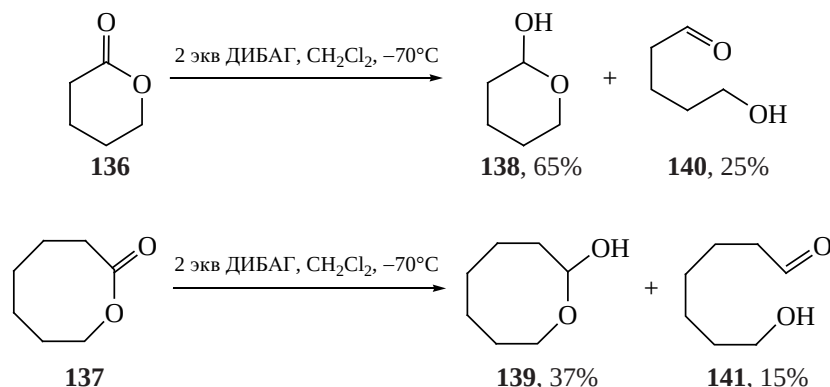
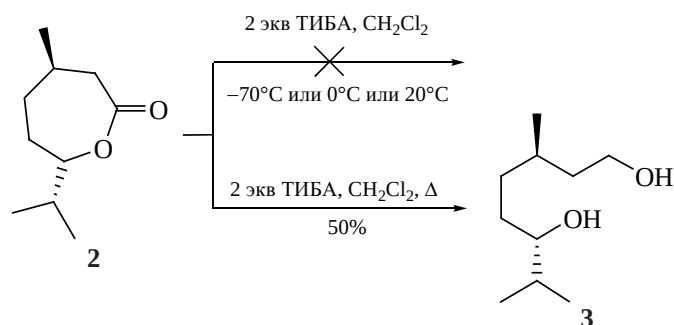


Схема 56



акция не шла – выделен лишь исходный (–)-ментолактон (2). При кипячении в CH_2Cl_2 с 50%-ной конверсией образовался продукт полного восстановления – диол 3. Это, очевидно, объясняется тем, что при 40°C ТИБА превращается в ДИБАГ, который, в свою очередь, и является гидридным реагентом (схема 56).

Для определения влияния цикличности на образование изобутиловых ацеталей [57] в процессе низкотемпературного (-70°C) восстановления избытком ДИБАГ в CH_2Cl_2 в качестве субстрата был взят линейный сложный метиловый эфир пальмитиновой кислоты 142. При этом с количественным выходом выделен продукт восстановления – аль-

дегид 143) а ожидаемый полуацеталь 144 не обнаружен (схема 57).

С целью изучения свойства циклических производных 7-членных лактонов в условиях образования изобутиловых ацеталей в реакцию взаимодействия с диизобутилалюминийгидридом вовлекали доступный из (–)-ментолактона 2 гидроксифир 26 [58].

При действии 2 экв ДИБАГ на оксифир 26 реакция протекала с образованием смеси (1:1) лактола 36а и гидроксильдегида 36b. Использование 4 экв ДИБАГ позволяет получить преимущественно (60%) изобутиловый ацеталь 38 в виде единственного (2*S*,4*R*,7*S*)-эпимера [как и в случае

Схема 57

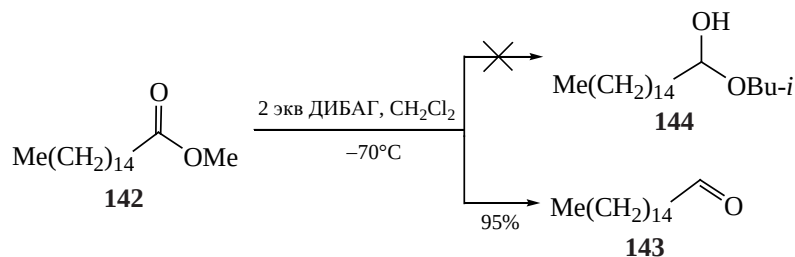
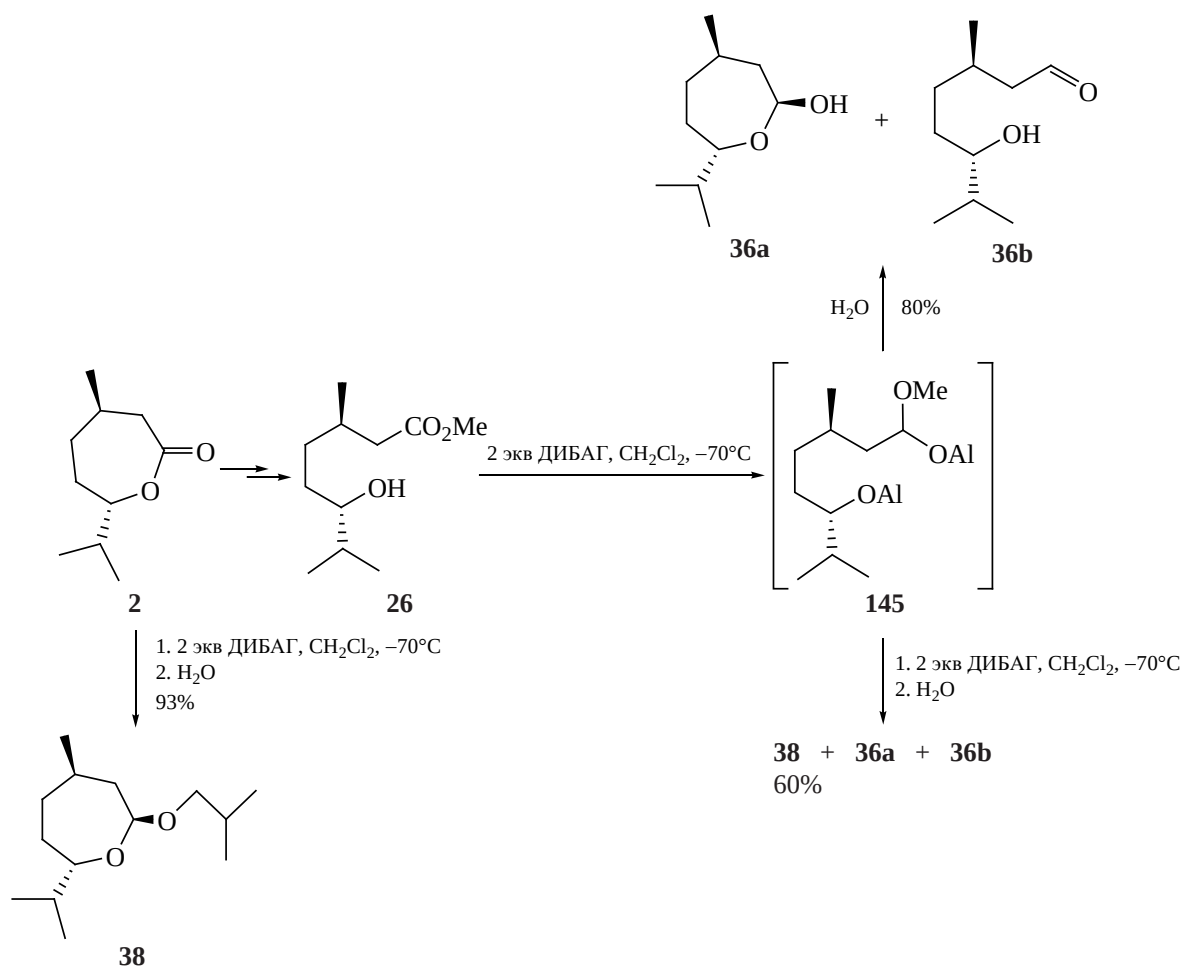


Схема 58



(-)-ментолактона (**2**)], наряду с лактолом **36a** и гидроксиальдегидом **36b**. Таким образом, гидроксиэфир **26** в этой реакции ведет себя подобно его циклическому предшественнику **2** (схема 58).

Низкотемпературное восстановление продукта окисления гидроксиэфира **26** – кетозэфира **27** – 2 экв ДИБАГ приводило к смеси (1.4:1.0, по данным капиллярной ГЖХ) 2 эпимерных гидроксиальдегидов **36b** и *6R*-**36b** (схема 59). Первый из них **36b**, по данным ЯМР ^1H и ^{13}C , существует в равновесии с циклической формой **36a**. Отсутствие сигналов лактольной формы (*6R*)-гидроксиальдегида *6R*-**36b** объяснено нами полным смещением равновесия в сторону гидроксиальдегида *6R*-**36b**, что подтверждено низкотемпературным восстановлением изоментолактона **108** 1 экв ДИБАГ только в оксиальдегид *6R*-**36b**.

Обработка кетозэфира **27** 4 экв ДИБАГ в хлористом метиле и выдерживание смеси в течение

2 ч при -70°C приводили к смеси изобутиловых ацеталей **38**; *2S,7R*-**115**; *2R,7R*-**115** в соотношении 3.2:1.3:1.0 соответственно, по данным капиллярной ГЖХ (схема 60).

При восстановлении эфира **27** вначале образуются 2 диастереомерных АОС (**145** и *6R*-**145**) по центру с изопропильным заместителем в соотношении 1.4:1.0, что доказано превращением их в соответствующие диолы **3** и *6R*-**3** в результате нагревания реакционной массы до комнатной температуры и последующего гидролиза (схема 61).

Дальнейшая обработка 2 экв ДИБАГ *6S*-изомера АОС **145** ведет к образованию ацетала **38**, а *6R*-изомер (*6R*-**145**) в этих условиях превращается в диастереомерную пару *2S,7R*-**115** и *2R,7R*-**115** в соотношении 1.3:1.0. Таким образом, кетозэфир **27** проявляет себя в реакции низкотемпературного восстановления двояко – как (-)-ментолактон (**2**) и изоментолактон **108** (схема 62).

Схема 59

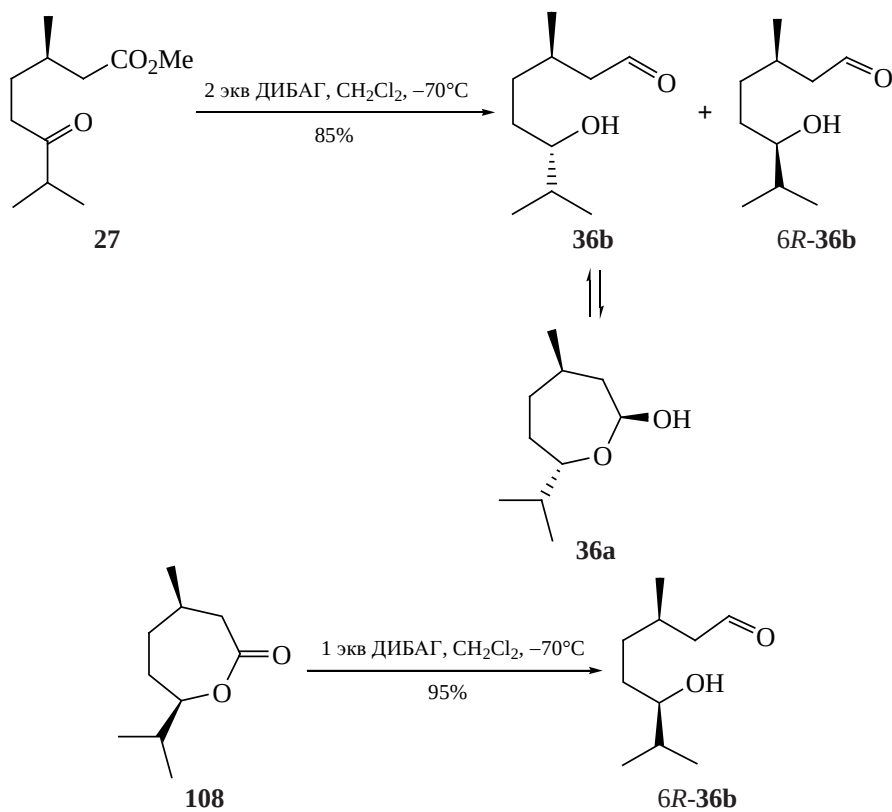


Схема 60

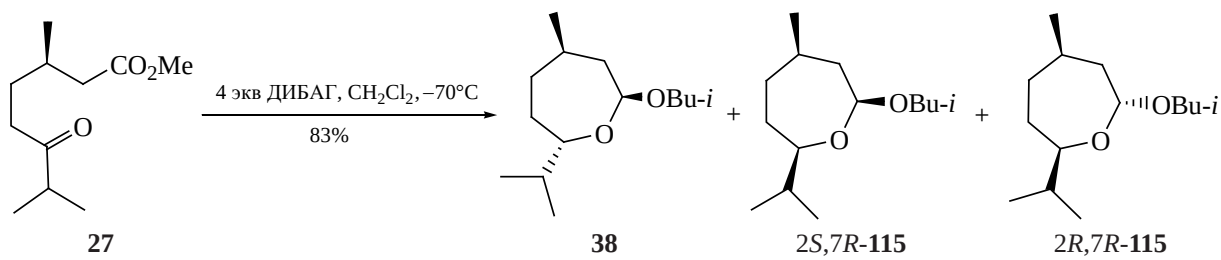


Схема 61

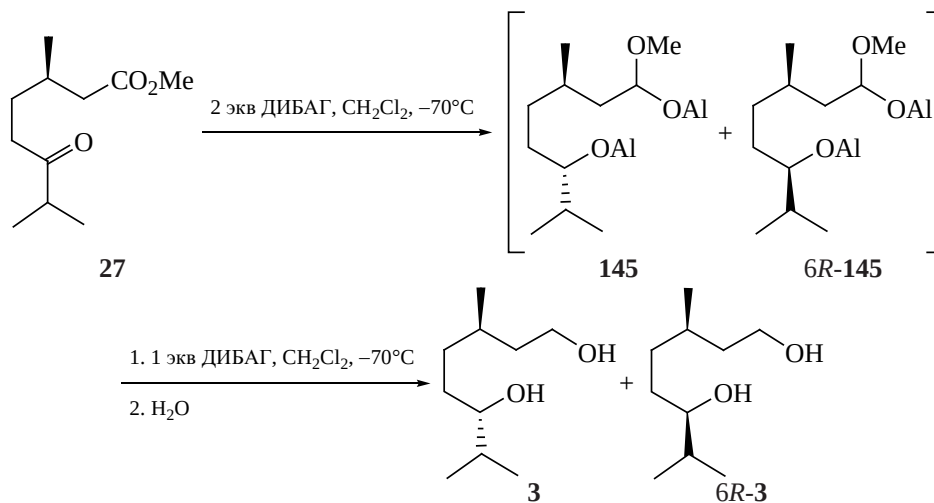
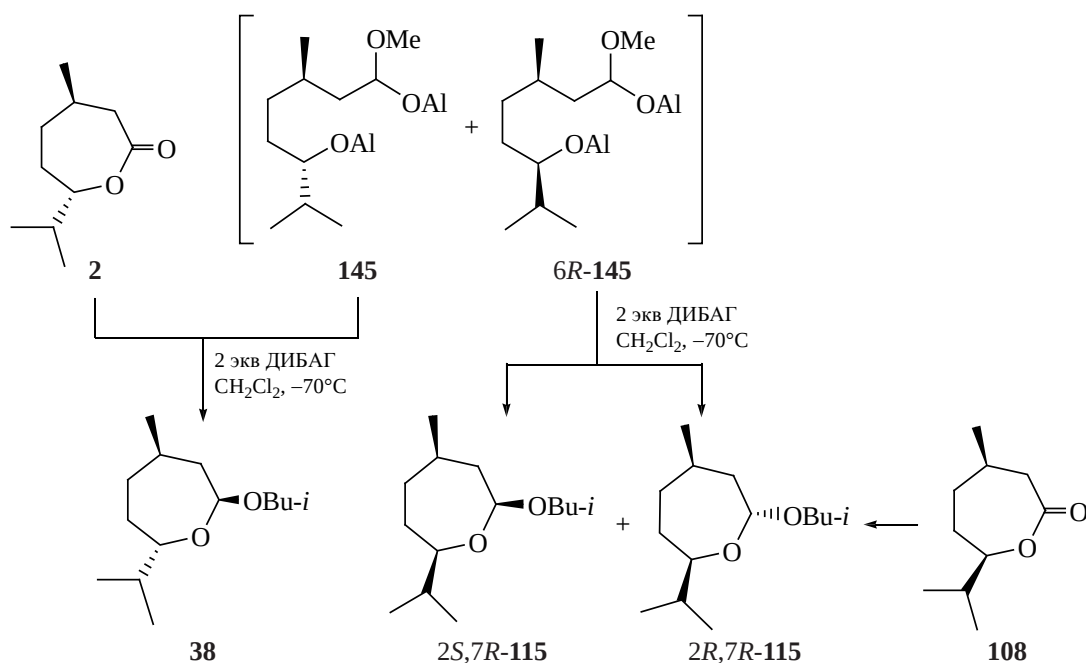


Схема 62



При вовлечении в данную реакцию региоизомерных эфиров 6-гидрокси- (**146**) и 6-кето- (**147**) кислот, доступных из карвентолактона **44**, реакция протекала без образования изобутилового ацетала **148**, что, вероятно, объясняется заменой изопропильного заместителя на метильный в α -положении к оксо- или гидроксифункциям (схема 63) [59].

Низкотемпературное восстановление [56] метилового эфира 6-гидроксигексановой кислоты **149** 4 экв ДИБАГ проходило с преимущественным образованием оксигальдегида **150**, изобутиловый ацеталь лактола **151** присутствовал в реакционной смеси в виде небольшой (3%) примеси, по данным ЯМР ^1H и ^{13}C (схема 64).

Схема 63

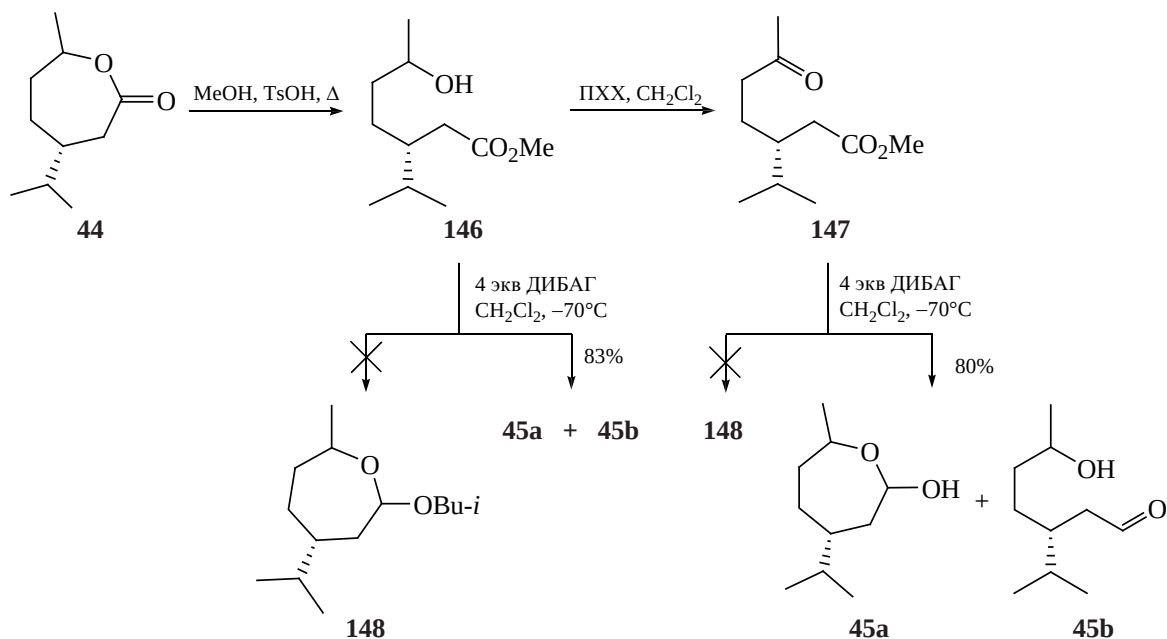


Схема 64

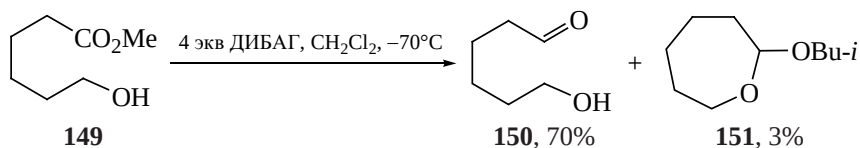
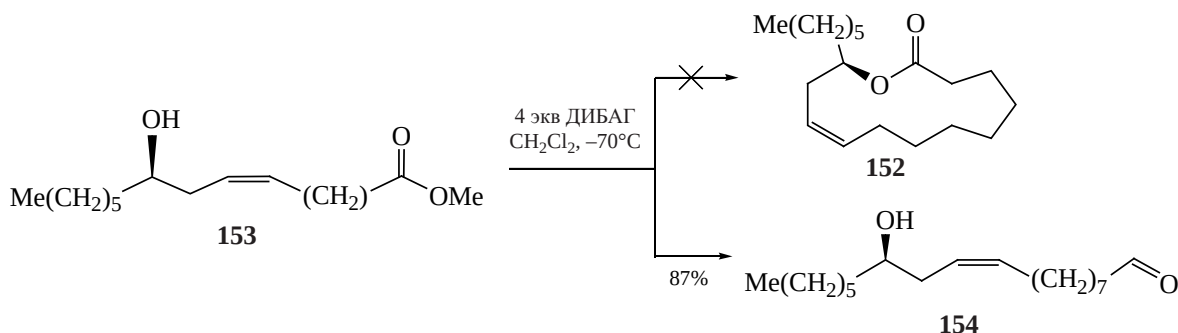


Схема 65



Полный ацеталь **152** не был обнаружен при восстановлении в вышеописанных условиях метилового эфира 12-гидроксикислоты **153**, с высоким выходом получен только соответствующий гидроксильдегид **154** (схема 65).

Итак, реакция образования изобутиловых ацеталей лактолов характерна для 7-членных лактонов, в том числе и для ациклических производных (–)-ментолактона: метиловых эфиров 6-гидроксиди- и 6-оксо-3,7-диметилоктановых кислот.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрено низкотемпературное восстановление (–)-ментолактона под действием ДИБАГ в хлористом метиле. В зависимости от условий реакция протекает с образованием 3 продуктов: 7*S*-изопропил-4*R*-метилоксепан-2*S*-ола [(–)-ментолактола], 8-гидрокси-2,6*R*-диметилоктан-3-она, 2*S*-изобутоксид-7*S*-изопропил-4*R*-метилоксепана, для каждого из которых приведены вероятные пути и подобраны условия селективного образования. Описано получение изобутиловых ацеталей 2-оксепанолов при низкотемпературном (-70°C) восстановлении 7-членных лактонов двукратным и более молярным количеством ДИБАГ в хлористом метиле. Проанализированы методы синтеза на основе (–)-ментолактола, его алюмината и 8-гидрокси-2,6*R*-диметилоктан-3-она ряда низкомолекулярных биорегуляторов, в том числе оптически активных феромонов насекомых-вредителей сельского и лесного хозяйства.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН по теме «Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов на основе селективных превращений липидов, терпеноидов и стероидов» (№ госрегистрации 122031400275-1, 2022 г.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Выдрина Валентина Афанасиевна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0359-7853>

Яковлева Марина Петровна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2932-7483>

Ишмуратов Гумер Юсупович. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7549-1874>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковлева М.П., Денисова К.С., Выдрина В.А., Толстиков А.Г., Ишмуратов Г.Ю. *ЖОрХ*. **2021**, 57, 607–660. [Yakovleva M.P., Denisova K.S., Vydrina V.A., Tolstikov A.G., Ishmuratov G.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 679–729.] doi 10.1134/S1070428021050018
2. Parenty A., Moreau X., Campagne J.-M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 911–939. doi 10.1021/cr0301402
3. Krow R. *Tetrahedron*. **1981**, 37, 2697–2724. doi 10.1016/S0040-4020(01)92337-3

4. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Ишмуратова Н.М., Толстиков А.Г. *XIIС*. **2015**, 871–892. [Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Galkina Yu.A., Yakovleva M.P., Ishmuratova N.M., Tolstikov A.G. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, 51, 1011–1034.] doi 10.1007/s10600-015-1483-5
5. Shono T., Matsumura Y., Hibino K., Mayawaki Sh. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1295–1298. doi 10.1016/s0040-4039(01)82471-0
6. Ochsner P.A., De Polo K.-F. Пат. 12936176 (**1979**). Швейцария. *РЖХим.* **1979**, 20Р516.
7. Daniewski A.R., Warchol T. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 965–973. doi 10.1002/JLAC.1992199201159
8. Adams F., Pehl T.M., Kränzlein M., Kernbichl S., Kang J., Papadakis C.M., Rieger B. *Polym. Chem.* **2020**, 11, 4426–4437. doi 10.1039/d0py00379d
9. Wanamaker C.L., O’Leary L.E., Lynd N.A., Hillmyer M.A., Tolman W.B. *Biomacromolecules.* **2007**, 8, 3634–3640. doi 10.1021/bm700699g
10. Gurusamy-Thangavelu S.A., Emond S.J., Kulshrestha A., Hillmyer M., Macosko C., Tolman W., Hove T. *Polym. Chem.* **2012**, 3, 2941–2948. doi 10.1039/C2PY20454A
11. Takahashi K., Komine K., Yokoi Y., Ishihara J., Hatakeyama S. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7364–7330. doi 10.1021/jo301145r
12. Burka L.T., Bowen R.M., Wilson B.J. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3241–3244. doi 10.1021/jo00936a014
13. Wuest J.D. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2111–2113. doi 10.1021/jo00432a019
14. Marx J.N., Norman L.R. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1602–1606. doi 10.1021/jo00899a018
15. Thorel J.-N. Пат. FR2622103 A1 (**1989**). Фр.
16. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева В.А., Гареева Г.Р., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *XIIС*. **2005**, 41, 18–20. [Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Ganieva V.A., Gareeva G.R., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, 41, 549–551.] doi 10.1007/s10600-005-0203-y
17. Lochte H.L., Pittman A.G. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1462–1464. doi 10.1021/jo01078a620
18. Kokke W.C.M., Varkevisser F. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1535–1539. doi 10.1021/jo00924a018
19. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Харисов Р.Я., Бозман Л.П., Ишмуратова Н.М., Толстиков Г.А. *Юбилейный сборник «50 лет Институту органической химии УНЦ РАН»*. Ред. М.С. Юнусов. Уфа: Гилем, **2001**, 167–176.
20. Сафиуллин Р.Л., Волгарев А.Н., Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Одинокое В.Н., Комиссаров В.Д., Толстиков Г.А. *Докл. АН СССР*. **1991**, 316, 640–642.
21. Верещагин А.Н., Катаев В.Е., Брединин А.А. *Конформационный анализ углеводов и их производных*. М.: Наука, **1990**.
22. Sandoz A.G. Пат. GB1004661 (**1965**). Брит.
23. Яковлева М.П., Выдрина В.А., Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю. *Бутлеров. сообщ.* **2021**, 65, 34–42. doi 10.37952/ROI-jbc-01/21-65-2-34
24. Одинокое В.Н., Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Сафиуллин Р.Л., Волгарев А.Н., Комиссаров В.Д., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *Докл. АН СССР*. **1992**, 326, 842–846.
25. Одинокое В.Н., Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Сафиуллин Р.Л., Комиссаров В.Д., Толстиков Г.А. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1993**, 327, 1301–1302. [Odinokov V.N., Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Safiullin R.L., Komissarov V.D., Tolstikov G.A. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, 42, 1244–1245.] doi 10.1007/BF00702016
26. Толстиков Г.А., Юрьев В.П. *Алюминийорганический синтез*. М.: Наука, **1979**.
27. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Хасанова Э.Ф., Муслухов Р.Р., Ишмуратова Н.М., Толстиков Г.А. *Хим. растит. сырья*. **2007**, 23–32.
28. Валтер Р.Э. *Кольчато-цепная изомерия в органической химии*. Рига: Зинатне, **1978**, 170–191.
29. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Муслухов Р.Р., Талипов Р.Ф. *Вестн. Башкирск. ун-та*. **2008**, 13–14.
30. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Яковлева М.П., Галкина Ю.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *XIIС*. **2011**, 786–788. [Ishmuratov G.Y., Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Galkina Yu.A., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2012**, 47, 896–898.] doi 10.1007/s10600-012-0098-3
31. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Назаров И.С., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Лобко И.Ф., Муслухов Р.Р., Толстиков А.Г. *XIIС*. **2012**, 48, 869–872. [Ishmuratov G.Y., Vydrina V.A., Nazarov I.S., Galkina Yu.A., Yakovleva M.P., Lobko I.F., Muslukhov R.R., Tolstikov A.G. *Chem. Nat. Compd.* **2013**, 48, 981–984.] doi 10.1007/s10600-013-0444-0
32. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева В.А., Амирханов Д.В., Толстиков Г.А. *XIIС*. **2005**, 41, 592–593. [Ishmuratov G.Y., Yakovleva M.P., Ganieva V.A., Amirkhanov D.V., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, 41, 719–721.] doi 10.1007/s10600-006-0019-4
33. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ишмуратова Н.М., Выдрина В.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *Хим.*

- в интересах устойчивого развития. **2008**, 16, 721–725.
34. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *Бутлеров.сообщ.* **2007**, 12, 31–33.
35. *Органические реакции*. Ред. И.Ф. Луценко. М.: Мир, **1967**, 14.
36. *Общая органическая химия*. Ред. Н.К. Кочетков, В.А. Смит. М.: Химия, **1983**, 5.
37. Ли Дж.Дж. *Именные реакции. Механизмы органических реакций*. Ред. В.М. Демьянович. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, **2006**.
38. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Яковлева М.П., Валеева Э.Ф., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2011**, 47, 1127–1129. [Ishmuratov G.Y., Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Valeeva E.F., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1142–1145.] doi 10.1134/S1070428011080045
39. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ишмуратова Н.М., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. *Монотерпеноиды в химии оптически активных феромонов насекомых*. М.: Наука, **2012**.
40. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Харисов Р.Я., Муслимова И.М., Сафиуллин Р.Л., Толстиков Г.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, 46, 1071–1073. [Ishmuratov G.Y., Yakovleva M.P., Kharisov R.Y., Muslimova I.M., Muslukhov R.R., Safiullin R.L., Tolstikov G.A. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1033–1035.] doi 10.1007/BF02496144
41. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева В.А., Харисов Р.Я., Газетдинов Р.Р., Толстиков Г.А. *ХПС*. **2006**, 42, 73–76. [Ishmuratov G.Y., Yakovleva M.P., Ganieva V.A., Kharisov R.Y., Gazetdinov R.R., Abulkaramova A.M., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2006**, 42, 92–95.] doi 10.1007/s10600-006-0043-4
42. Яковлева М.П., Хасанова Э.Ф., Выдрина В.А., Ишмуратова Н.М., Талипов Р.Ф., Ишмуратов Г.Ю. *Вестн. Башкирск. ун-та*. **2008**, 13, 891–894.
43. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева В.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *ХПС*. **2005**, 41, 33–36. [Ishmuratov G.Y., Yakovleva M.P., Ganieva V.A., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, 41, 41–44.] doi 10.1007/s10600-005-0070-6
44. Ишмуратов Г.Ю., Харисов Р.Я., Яковлева М.П., Ботцман О.В., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **1999**, 48, 198–199. [Ishmuratov G.Y., Kharisov R.Y., Yakovleva M.P., Botsman O.V., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. Chem. Bull.* **1999**, 48, 197–198.] doi 10.1007/BF02494428
45. Ишмуратов Г.Ю., Харисов Р.Я., Яковлева М.П., Ботцман О.В., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2001**, 37, 49–50. [Ishmuratov G.Y., Kharisov R.Y., Yakovleva M.P., Botsman O.V., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 37–39.] doi 10.1023/A:1012313114674
46. Stevens R.V., Chapman K.T., Stubbs C.A., Tam W.W., Albizati K.F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4647–4655. doi 10.1016/S0040-4039(00)85677-4
47. Yoshimoto H. Пат. 01 261 347 (**1989**). Яп. С.А. **1990**, 112, 197633u.
48. Выдрина В.А., Кравченко А.А., Яковлева М.П., Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю. *ХПС*. **2018**, 54, 391–393. [Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Yakovleva M.P., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Yu. *Chem. Nat. Compd.* **2018**, 54, 461–463.] doi 10.1007/s10600-018-2379-y
49. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Яковлева М.П., Валеева Э.Ф., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2011**, 47, 471–472. [Ishmuratov G.Y., Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Valeeva E.F., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 47, 472–473.] doi 10.1134/S1070428011030304
50. *Общая органическая химия*. Ред. Д. Бартон, У.Д. Оллис. М.: Химия, **1986**, 11.
51. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2014**, 50, 1714–1717. [Ishmuratov G.Y., Vydrina V.A., Galkina Y.A., Yakovleva M.P., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1704–1707.] doi 10.1134/S1070428014110311
52. Sugimoto H., Yamada S. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1985**, 58, 3055–3056. doi 10.1246/bcsj.58.3055
53. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Кравченко А.А., Муслухов Р.Р., Толстиков А.Г. *ХПС*. **2015**, 51, 617–621. [Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Galkina Yu.A., Yakovleva M.P., Kravchenko A.A., Muslukhov R.R., Tolstikov A.G. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, 51, 716–720.] doi 10.1007/s10600-015-1391-8
54. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Муслухов Р.Р., Сабиров Д.Ш., Кравченко Л.В., Толстиков А.Г. *ЖОрХ*. **2015**, 51, 1199–1201. [Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Galkina Yu.A., Yakovleva M.P., Sabirov D.Sh., Muslukhov R.R., Kravchenko L.V., Tolstikov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1180–1182.] doi 10.1134/S1070428015080205
55. Marell D.J., Emond S.J., Kulshrestha A., Hoyer T.R. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 752. doi 10.1021/jo402627s

56. Выдрина В.А., Кравченко А.А., Сатараев Д.А., Саяхов Р.Р., Яковлева М.П., Толстиков А.Г., Ишмуратов Г.Ю. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 248–252. [Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Sataraev D.A., Sayakhov R.R., Yakovleva M.P., Tolstikov A.G., Ishmuratov G.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 251–251.] doi 10.1134/S1070428020020116
57. Яковлева М.П., Выдрина В.А., Ишмуратов Г.Ю. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 1187–1193. [Yakovleva M.P., Vydrina V.A., Ishmuratov G.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1353–1358.] doi 10.1134/S1070428020080047
58. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Кравченко А.А., Муслухов Р.Р., Толстиков А.Г. *ЖОрХ*. **2015**, 51, 967–970. [Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Galkina Yu.A., Yakovleva M.P., Kravchenko A.A., Muslukhov R.R., Tolstikov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 947–950.] doi 10.1134/S1070428015070106
59. Яковлева М.П., Выдрина В.А., Саяхов Р.Р., Ишмуратов Г.Ю. *Бутлеров. сообщ.* **2020**, 61, 24–28. doi 10.37952/ROI-jbc-01/20-61-2-24

Conversions of Seven-Membered Terpene Lactones towards Low-Molecular Bioregulators

V. A. Vydrina, M. P. Yakovleva*, and G. Yu. Ishmuratov

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: insect@anrb.ru

Received July 25, 2022; revised August 11, 2022; accepted August 12, 2022

The review describes the low-temperature reduction of (–)-mentholactone with diisobutylaluminum hydride in methylene chloride studied by the authors. It was found that, depending on the reaction conditions, it proceeds with the formation of three products: 7*S*-isopropyl-4*R*-methyloxepan-2*S*-ol [(–)-mentholactol], 8-hydroxy-2,6*R*-dimethyloctan-3-one or 2*S*-isobutoxy-7*S*-isopropyl-4*R*-methyloxepane, for each of which the probable routes are given and the conditions for selective formation are selected. A new reaction in the chemistry of organoaluminum compounds has been discovered - the formation of isobutyl acetals of 2-oxepanols during low-temperature (–70°C) reduction of 7-membered lactones with two-fold or more molar amounts of diisobutylaluminum hydride in methylene chloride. On the basis of (–)-mentholactol, its aluminate, and 8-hydroxy-2,6*R*-dimethyloctan-3-one, a number of low molecular weight bioregulators, including optically active pheromones of insect pests in agriculture and forestry, have been synthesized.

Keywords: terpene seven-membered lactones, low-temperature hydride reduction, low molecular weight bioregulators, synthesis