

На правах рукописи

КРАСНОСЛОБОДЦЕВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА

**СИНТЕЗ МАТРИЦ ДЛЯ ЭЛЕУТЕЗИДОВ И ИХ АНАЛОГОВ НА
ОСНОВЕ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА И (+)- δ -КАДИНОЛА.
ФОРМАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ ЭЛЕУТЕЗИДОВ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Уфа - 2006

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН.

Научный руководитель:	доктор химических наук, профессор Валеев Ф.А.
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Одинокоев В.Н.
	кандидат химических наук, доцент Гималова Ф.А.
Ведущая организация:	Институт химии Коми научного центра УрО РАН, г. Сыктывкар

Защита состоится "22" декабря 2006 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научного центра РАН.

Автореферат разослан "22" ноября 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук

Ф.А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Направленные синтезы органических соединений, помимо выполнения основной цели – разработки методов получения практически важных веществ, являются мощным стимулом развития современной органической химии. Именно в этой области чаще всего приобретаются важнейшие сведения о химическом поведении, структурно-функциональных и стереохимических особенностях превращений сложных полифункциональных систем органических молекул. С этой точки зрения, поиск и разработка методов получения базовых оптически активных соединений – является той фундаментальной задачей, на основе которой возможно решение проблем целенаправленного синтеза.

Одно из таких современных направлений - разработка подходов к элеутезидам – дитерпеновым метаболитам таксолоподобного механизма действия, базируется в основном на хорошо изученных превращениях только двух терпеноидов (+)-карвона и (-)- α -фелландрена. Поэтому поиск и изучение химических трансформаций доступных первичных метаболитов для расширения круга используемых субъединиц является актуальной задачей.

Настоящая работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии УНЦ РАН по темам: "Энантиоспецифические трансформации 1,6-ангидросахаров и некоторых терпеноидов в оксигенированные циклические системы и малые карбоциклы – фрагменты биологически активных метаболитов" (№ гос. регистрации 01.9.90 000199), "Стереоконтролируемые превращения первичных метаболитов в циклические системы биоактивных молекул" (№ гос. регистрации 0120.0 500682), а также программой Президиума РАН "Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе" и при поддержке Международного благотворительного фонда "Научное партнерство".

Цель работы. Изучение превращений левоглюкозенона и (+)- δ -кадинола в плане разработки схемы синтеза элеутезидов и их аналогов.

Научная новизна и практическая значимость. Изучены возможности использования левоглюкозенона и (+)- δ -кадинола в синтезе элеутезидов и их аналогов; получены базовые соединения и ключевые интермедиаты.

Разработаны условия расщепления 1,6-ангидромостика в аддуктах левоглюкозенона с 1,3-диенами и их производных. Установлена высокая ацетилирующая способность свежеприготовленного изопропенилацетата в реакциях блокирования гидроксильных групп, в том числе третичных, а также раскрытия 1,6-ангидромостика в соответствующих углеводах и их производных. Показано, что система $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ – ИПА может быть использована для одновременного блокирования гидроксильной группы – расщепления 1,6-ангидромостика в соответствующих сахарах и их производных. Получен оптически активный (1S,2S,3R,6S,7R,9R)-6-изопропил-3-метил-10,12-диоксатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен-8-он, содержащий ментановый цикл – новая субъединица для синтетического использования. Разработана схема синтеза матрицы, имеющая общее

значение для получения аналогов элеутезидов на основе аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов. Изучены превращения (+)- δ -кадинола по аллильному фрагменту. Установлена характерная особенность химического поведения (+)- δ -кадинола и его 4,5-секопроизводных – способность к внутримолекулярным реакциям, включающая тандемные превращения и перегруппировки. Определены условия их протекания. Обнаружена фрагментация α -гидроксигруппы тетрагидрофуранового фрагмента в (1S,2'R,4R,5S,6R,8S)-8(2-гидроксибут-2-ил)-4-изопропил-1-метил-5(2-циано-2-этоксикарбонилэтенил)-9-оксабицикло[4.3.0]нонана, вызываемая трифторацетилтрифторметансульфонатом (TFAT), сопровождающаяся раскрытием фуранового цикла и образованием ω -гидроксикарбоновой кислоты. Разработана девятистадийная схема получения (2''S,3''S,4R,5S,6R)-4-изопропил-1-метил-6(2,3-диацетокси-3-метилпент-4-инил)-5(2-циано-2-этоксикарбонилэтенил)циклогекс-1-ена, соответствующего известному ключевому интермедиату, завершающего формальный синтез элеутезидов на основе (+)- δ -кадинола.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены на научно-практической конференции, посвященной 40-летию химического факультета БашГУ "Химия и химическая технология" (г. Уфа, 2002 г.), научно-практической конференции, посвященной 95-летию основания БашГУ. (г. Уфа, 2004 г.), III Всероссийской научной INTERNET-конференции "Интеграция науки и высшего образования в области органической и биоорганической химии и механики многофазных систем" (г. Уфа, 2005 г.), IV Всероссийской научной INTERNET-конференции "Интеграция науки и высшего образования в области органической и биоорганической химии и механики многофазных систем" (г. Уфа, 2006 г.), IV Всероссийской научной конференции "Химия и технология растительных веществ" (г. Сыктывкар, 2006 г.).

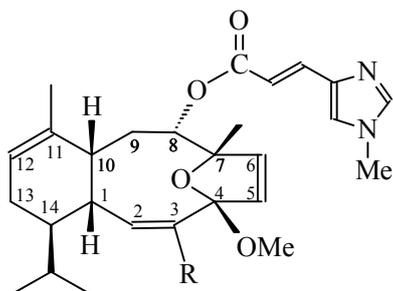
Публикации. По теме диссертации опубликованы 4 статьи и тезисы 6 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора на тему "Терпеноиды, содержащие ментановый цикл", обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 145 страницах, содержит 2 таблицы. Список цитируемой литературы включает 126 наименований.

Автор выражает глубокую благодарность академику Толстикову Г.А. за постоянное внимание к работе.

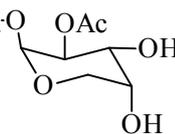
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Элеутезиды содержат центральное ядро, представляющее собой ментеновый цикл, cis-сочлененный с десятичленным кольцом, содержащим 4,7-кислородный мостик.



ЭЛЕУТЕЗИДЫ:

Элеутеробин: R = -CH₂O OAc
 Саркодиктинны:
 А, R = COOMe
 В, R = COOEt



1. ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОН

1.1. Подбор, синтез и превращения аддуктов Дильса-Альдера

Наличие ментанового цикла в структуре целого ряда природных соединений свидетельствует пока лишь об отличном от общего метаболическом пути биосинтеза терпеноидов. Прямых доказательств влияния изопропильной, метильной групп или двойной связи шестичленного цикла на биоактивность элеутезидов нет. Поэтому определение значимости этих структурных элементов для элеутезидов является важной составляющей изучения взаимосвязи структура – активность.

Удобными субстратами для использования в синтезах именно таких аналогов элеутезидов могут служить аддукты левоглюкозенона (1,6-ангидро-3,4-дидезокси-β-D-глицеро-гекс-3-енопираноз-2-улозы) и бутадиена, изопрена, пиперилена, получаемых стереоконтролируемой реакцией Дильса-Альдера.

Помимо перечисленных аддуктов, для получения субстрата, содержащего ментановый цикл, мы изучили реакцию Дильса-Альдера левоглюкозенона с 6-метилгепта-2,4-диеном.

Исходный диен синтезировали алкилированием кротоналя изобутилмагнийбромидом и последующей дегидратацией образовавшегося 6-метилгепт-2-ен-4-ола **3** фосфорной кислотой. При этом образуется смесь 6-метилгепта-2,4-диена **4a** и его 1,3-изомера **4b** в соотношении ~2:1.

Реакция Дильса-Альдера левоглюкозенона **5** и диенов **4a,b**, проведенная в термических условиях, привела к образованию только одного аддукта **8**. По всей вероятности, при нагревании до 140°C изомеризация нестабильного 2,4-диена **4a** в его 1,3-изомер **4b** происходит до начала реакции диенового синтеза. На ориентацию изобутильного заместителя в аддукте **8** указывают практически одинаковые КССВ Н⁷ с Н² и Н⁶ равные 5.3 и 5.4 Гц, что, как известно, свидетельствует в пользу S-конфигурации С⁶-центра.

В каталитическом режиме (ZnCl_2 , CH_2Cl_2) получена масса, разделенная методом колоночной хроматографии на фракции, содержащие аддукты **7,8** и трудноидентифицируемую смесь.

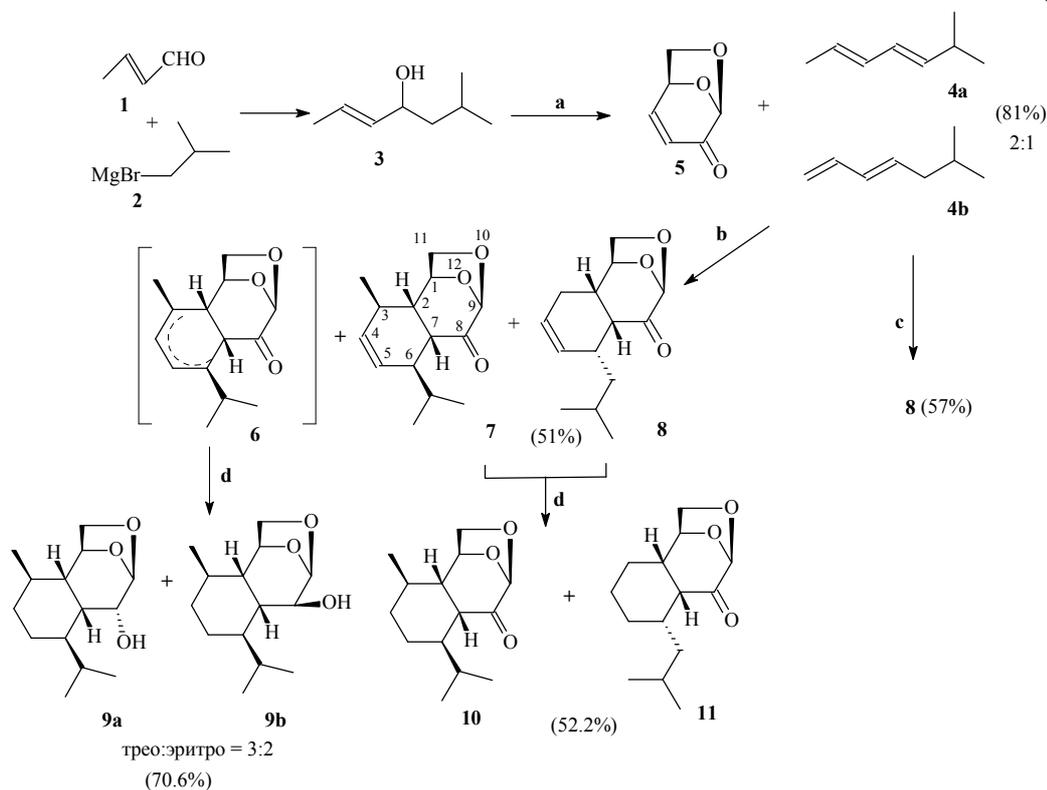
В спектре ЯМР¹H аддукта **7** наиболее информативными являются сигналы H² при 2.55 м.д. с $J_{2,3}=7.7$ Гц, $J_{2,7}=3.6$ Гц и H⁷ с $J_{7,6}=7.7$ Гц, $J_{7,2}=3.6$ Гц, что свидетельствует о β-ориентации метильной и изопропильной групп.

Контролируемое гидрирование двойных связей смеси аддуктов **7,8** на Ni-Ra в надежде получить разделяемые насыщенные производные привело к соединениям **10** и **11**, к сожалению, со сходным хроматографическим поведением.

По всей вероятности, разделение соединений окажется возможным на более поздних стадиях целенаправленного синтеза.

В спектрах неразделенной смеси **6** обнаружены синглетные сигналы в области 1.65 м.д., указывающие на наличие метильного заместителя при двойной связи, а также дублетный сигнал в области 1.05 м.д. с КССВ 7.1 Гц, что позволило предположить о вероятной миграции двойной связи как в сторону метильной, так и изопропильной групп. С целью получения индивидуального соединения смесь **6** исчерпывающе гидрировали на Ni-Ra. В результате реакции с выходом 70.6% получили спирты **9a** и **9b**. На треоконфигурацию основного спирта **9b** указывает большая КССВ (5.4 Гц) сигнала H⁹ при 5.18 м.д. по сравнению с 2.9 Гц при 5.30 м.д. сигнала соответствующего протона для эритро-спирта **9a**.

Схема 1



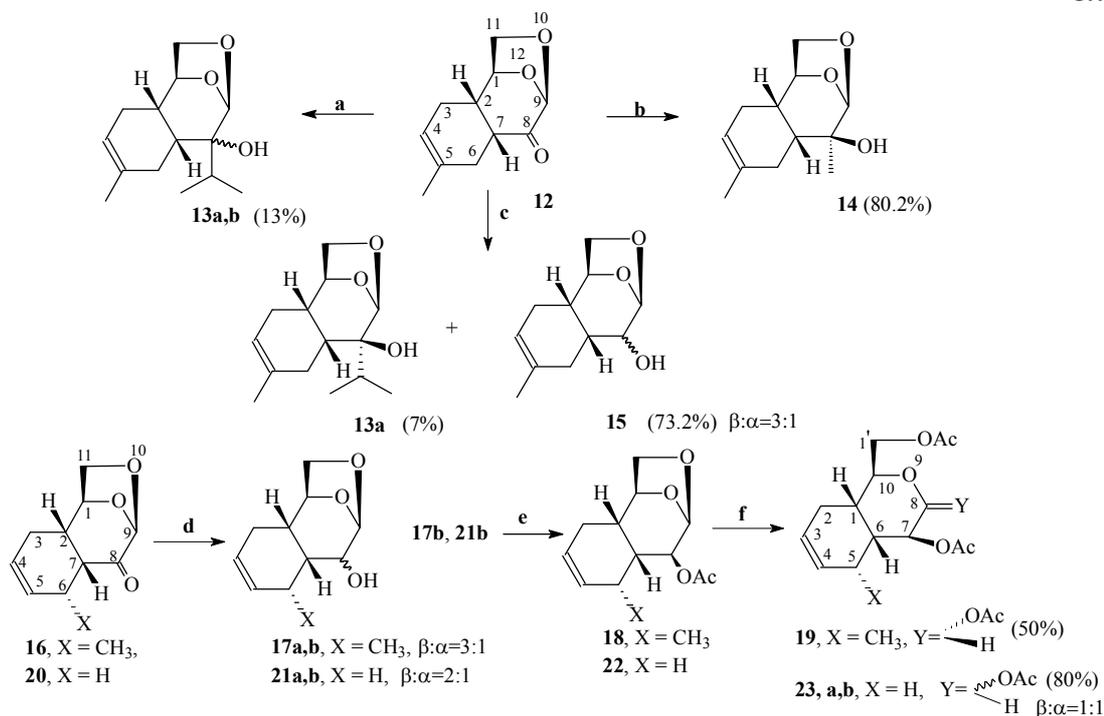
Реагенты и условия: а) H_3PO_4 , t; б) ZnCl_2 , CH_2Cl_2 ; в) толуол, 140°C; д) H_2 , Ni-Ra.

С целью оценки возможностей реализации альтернативного пути генерации ментанового цикла карбоциклизацией углеводного фрагмента, а

также изучения влияния заместителей на ход реакции раскрытия 1,6-ангидромостика проведено алкилирование аддукта левоглюкозенона с изопреном **12** метилмагниидом, изопропилмагниихлоридом и изопропилитием с получением соединений **13a,b** и **14**. Для снижения потерь за счет возможных побочных реакций кетогруппы аддукты **16** и **20** в результате 2-ухстадийной операции перевели в ацетаты **18** и **22**.

Следующий этап - проблема модификации углеводного фрагмента. Достаточно эффективно раскрыть 1,6-ангидромостик в аддукте Дильса-Альдера α -бромлевоглюкозенона и бутадиена позволяет использование $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{AcOH}$.

Схема 2



Реагенты и условия: **a)** *i*-PrLi, THF, **b)** MeMgI, Et₂O, **c)** *i*-PrMgCl, Et₂O, **d)** NaBH₄, EtOH, **e)** ИПА*, *p*-TsOH, **f)** BF₃·Et₂O, Ac₂O, 0°C.

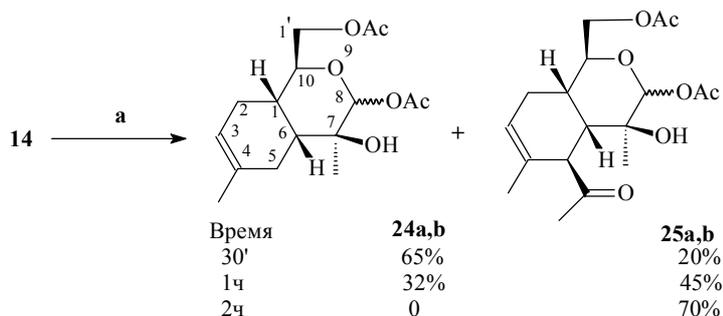
Тем не менее, наши попытки расщепить мостиковую С-О-связь в ацетате **18** в этих условиях оказались безуспешными. 1,6-Ангидромостик в ацетате **18** удалось раскрыть при использовании BF₃·Et₂O в уксусном ангидриде; из реакционной смеси выделен α -аномер **19** с выходом 50%. В спектрах ЯМР ¹H на строение полученного α -аномера указывает малая $J_{7,8}=1,5$ Гц, так как вследствие аномерного эффекта торсионный угол Н-С⁸-С⁷-Н близок к 90°.

Раскрытие 1,6-ангидромостика в ацетате **22**, полученном по реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с бутадиеном и последующим восстановлением-ацетилированием, в аналогичных условиях протекает с образованием аномерной смеси **23a,b** с выходом 80%.

Раскрытие 1,6-ангидромостика в спирте **14** в тех же условиях с течением времени приводит к стереоспецифичному ацетилированию аномеров **24** по мере их образования в метилкетоны **25**.

В спектре ЯМР ^1H на β -ориентацию ацетильной группы в аномерах **25a,b**, находящихся в конформациях $1\text{H}8\text{C}$ и $\text{H}1\text{C}8$, указывает большая $J_{5,6}=6,4$ Гц H^5 , регистрируемого при 3.08 м.д. соответственно. В случае α -ориентации, эта КССВ близка к нулю.

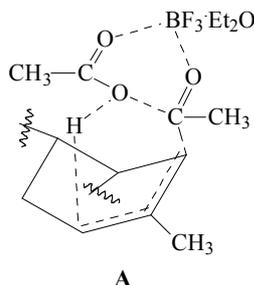
Схема 3



Реагенты и условия: а) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Ac_2O , 0°C .

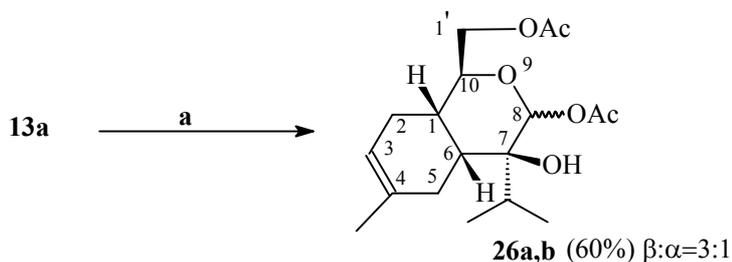
Образование метилкетона, по всей вероятности, происходит согласованно через известный интермедиат **A**, который вследствие стерических ограничений вынужден комплексоваться на делокализованной двойной связи противоположно общепринятому переходному состоянию; это приводит к одному C^5 -диастереомеру с сохранением местоположения двойной связи.

Схема 4



В отличие от этого, при раскрытии 1,6-ангидромостики в изопропилпроизводном **13a** ацетилирование не наблюдается, а получается только аномерная смесь **26a,b** с общим выходом 60%.

Схема 5



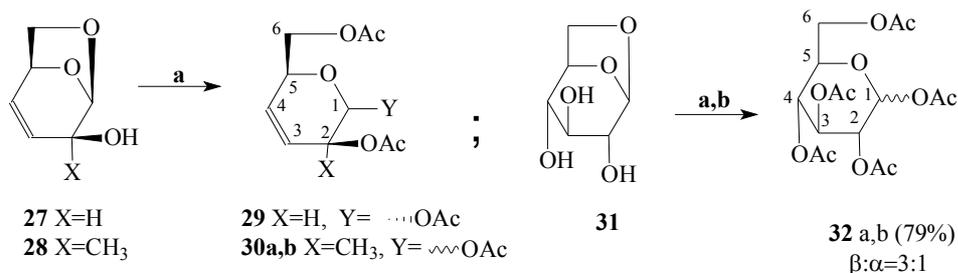
Реагенты и условия: а) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Ac_2O , 0°C .

Учитывая обнаруженную нами высокую эффективность блокирования третичной спиртовой группы действием свежеприготовленного изопропилацетата (ИПА*), что, по всей вероятности, объясняется наличием определенного количества кетена, мы использовали систему

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ – ИПА* для одновременной защиты гидроксильных групп и расщепления 1,6-ангидромостика. Действительно, в результате раскрытия 1,6-ангидромостика в соединениях **18,22,14** действием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в ИПА* получают аномерные ацетаты, но со сравнимыми или несколько меньшими выходами.

Раскрытие 1,6-ангидромостика в углеводах **27** и **28** в этих условиях приводит к триацетатам **29** (68%) и **30a,b** (65%); левоглюкозан **31** “раскрывается” в пентаацетат **32a,b** (79%).

Схема 6



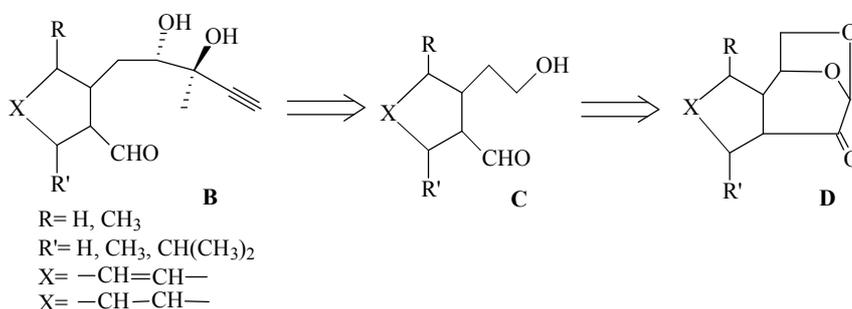
Реагенты и условия: а) ИПА*, H_2SO_4 , 0°C ; б) ИПА*, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 0°C .

Таким образом, установлено, что $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в уксусном ангидриде является эффективной системой для раскрытия 1,6-ангидромостика в ацетате **22**, не содержащем заместителя. Наличие метильной группы при С-6 приводит к снижению выхода, а в положении С-5 - аллильному ацетилированию образующихся аномеров. Изопропильная группа при С-8 предотвращают эту реакцию. Обработка гидроксипроизводных 1,6-ангидросахаров $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ – ИПА* позволяет объединить стадии блокирования гидроксильных групп и расщепления 1,6-ангидромостика в “one pot”-процедуре.

1.2. Разработка путей синтеза матриц для элеутезидных аналогов

Наличие нефункционализированных алкильных заместителей в циклогексановом фрагменте аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов дает возможность создать унифицированную схему синтеза элеутезоидов на основе любого из них. В качестве модельного соединения мы использовали аддукт **16**.

Схема 7



Учитывая высокую лабильность триацетата **19**, изучена возможность оптимизации этого превращения на основе более стабильного

метоксипроизводного **33**, полученного восстановлением – метилированием аддукта **16**, действием HCl в MeOH; гидролиз проблематичной метоксигруппы предполагалось осуществить на последующих стадиях за счет α -кетольной перегруппировки.

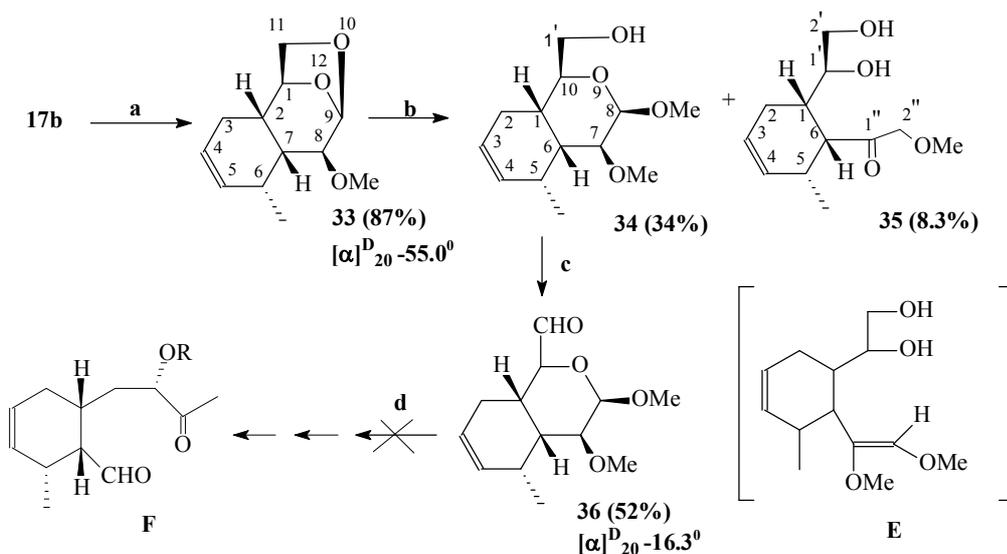
Оказалось, что уже в ходе раскрытия 1,6-ангидромостики в этих условиях происходит образование метоксиметиленкетона **35** – продукта расщепления C-O-связей и α -кетольной перегруппировки α -аномера. β -Аномер **34** в этих условиях оказался более стабильным. Строение полученных соединений **34,35** доказано на основании спектральных данных. Так, в спектрах ЯМР¹³C сигнал кетогруппы метоксиметиленкетона **35** регистрируется в области 206.49 м.д.; сигналы оксиглеродных атомов – при 62.69 (C^{2'}), 74.22 (C^{2''}), 81.46 (C^{1'}); метоксигруппы – при 54.35 м.д. В спектрах ЯМР¹H наиболее информативным является синглет геминальных α -метилкетонных протонов при 4.1 м.д.

О строении β -аномера **34** свидетельствуют синглетный сигнал протона аномерного центра при 5.50 м.д.

Сохранение метоксигруппы в продукте раскрытия-перегруппировки **35**, по всей вероятности, связано с протеканием реакции через интермедиат **E**.

β -Аномер **34** окислили пиридинийхлорхроматом (PCC) в альдегид **36**, который действием этилвиниллития пытались перевести в метилкетон типа **F**.

Схема 8



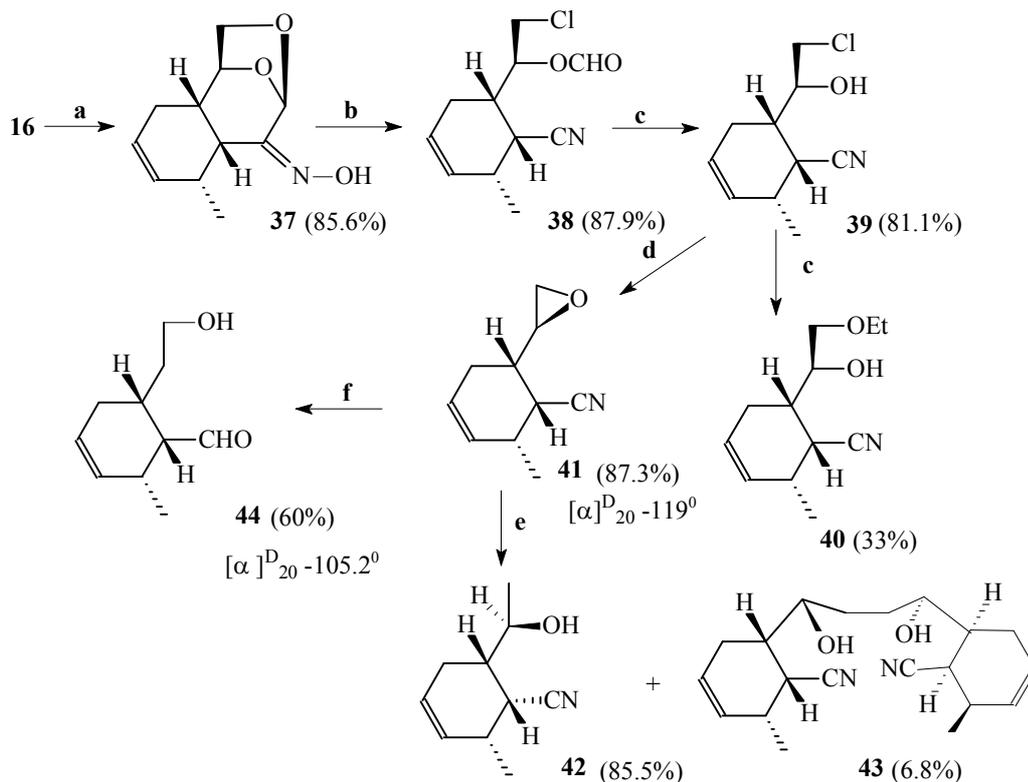
Реагенты и условия: а) MeI, NaN, Im, THF; б) HCl-MeOH; в) PCC, CH₂Cl₂; д) CH=CH-OEt, n-BuLi, THF.

Продукт, образовавшийся в результате реакции, оказался крайне лабильным и в процессе выделения давал ряд трудноидентифицируемых соединений.

По параллельно разрабатываемому пути к синтону **C** оксим **37**, полученный из аддукта **16**, подвергли перегруппировке Бекмана второго порядка. Хлоргидрин **39** – продукт гидролиза формиатной группы в

соединении **38**, обработкой метилатом натрия перевели в эпоксид **41**. Проблему раскрытия оксиранового цикла решили действием Red-Al [$\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$]; реакция сопровождается одновременным восстановлением цианогруппы с образованием альдегида **44**. Следует отметить, что раскрытие оксиранового цикла в соединении **41** действием $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ в эфире приводит к образованию вторичного спирта **42** с высоким выходом, кроме того, из реакционной массы выделен минорный продукт **43**. Образование димеров подобного типа более характерно в случаях гидроалюминирования алкинов.

Схема 9



Реагенты и условия: **a)** $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Py ; **b)** SOCl_2 , CH_2Cl_2 , 0°C ; **c)** KOH , $\text{EtOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$; **d)** MeONa , CHCl_3 ; **e)** $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, Et_2O , **f)** RedAl , THF .

Таким образом, соединение **44** представляет собой перспективную матрицу для получения 12,13-дегидро-11,12-дигидро-11-деметил-14-деизопропил-14-метил-аналогов элеутезидов.

2. (+)- δ -КАДИНОЛ

2.1. Функционализация аллильного фрагмента

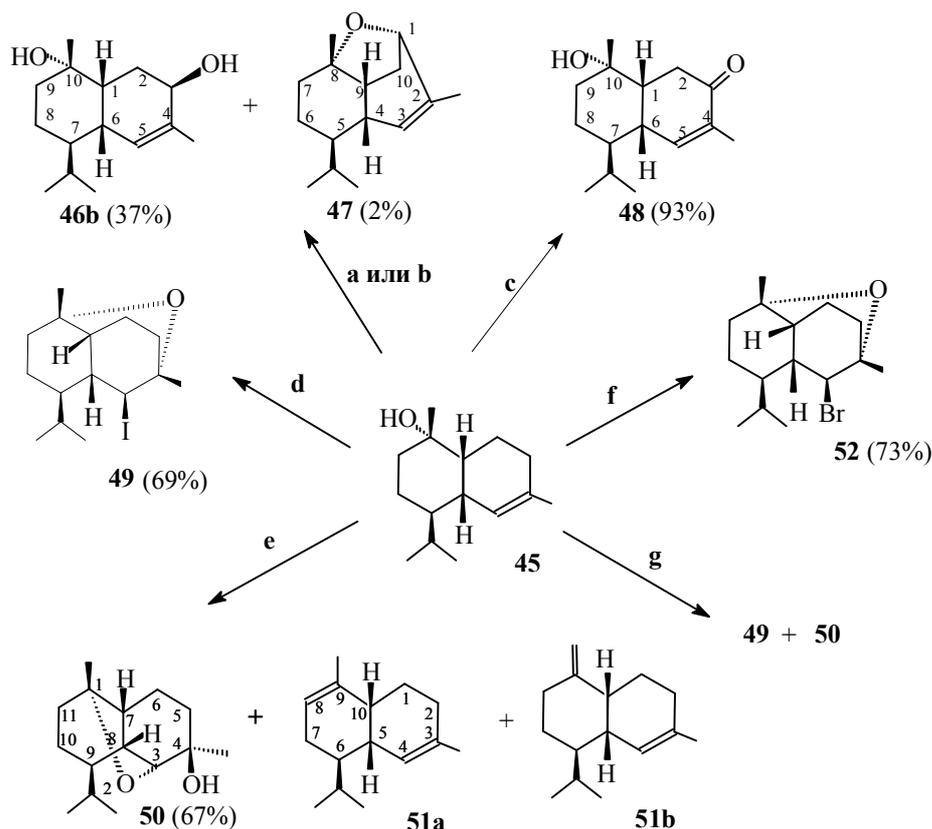
Превращения при двойной связи (+)- δ -кадинола **45** являются основным путем использования этого сесквитерпеноида в органическом синтезе.

Продолжая изучение этого важного синтетического перехода, мы провели реакции аллильного оксигенирования, аллильного иодирования, *виц*-гидроксилирования и некоторые трансформации полученных продуктов.

Реакция аллильного ацетоксилирования (+)- δ -кадинола **45** SeO_2 - Ac_2O , как известно, сопровождается образованием значительных количеств (до 15%) 1,4-эпоксида **47**. Мы попытались несколько смягчить условия реакции путем окисления SeO_2 в кипящем спирте или действием SeO_2 - PyN^+O .

Действительно, в результате реакции выход продукта внутримолекулярной оксациклизации **47** составил 2% и, несмотря на высокую стереоселективность выходы β -эпимера **46b** не превысили 40-45%.

Схема 10



Реагенты и условия: **a)** SeO_2 , EtOH, кип.; **b)** SeO_2 , PyN^+O , диоксан; **c)** $\text{CrO}_3 \cdot \text{Py}_2$, CH_2Cl_2 ; **d)** I_2 , THF, CH_3COOH ; **e)** I_2 , THF, KOH; **f)** Br_2 , Py, CHCl_3 ; **g)** I_2 , Py, CHCl_3 .

Высокую эффективность показала реакция аллильного окисления действием $\text{CrO}_3 \cdot \text{Py}_2$. Выход енона **48**, в отличие от реакции с $\text{CrO}_3 \cdot \text{DMP}$, составил 93%.

Аналогично электрофильному бромированию происходит присоединение иода к (+)- δ -кадинолу **45** в присутствии уксусной кислоты, приводящее к образованию 1,5-эпоксиодида **49**; в щелочной среде образуются три продукта реакции: 1,4-эпоксиалкоголь **50** и смесь (+)- α -и (+)- γ -муролонов **51a** и **51b**.

В спектре ЯМР ^1H соединения **50** наиболее характеристичным сигналом является синглет H^3 при 3.60 м.д., что указывает на близкий к 90° торсионный угол с соседним протоном, и, следовательно, на экваториальную ориентацию H^3 . В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается сильнополюный сдвиг сигнала метильной группы при C^4 в области 21.93 м.д. вследствие 1,2-син-взаимодействия с атомом кислорода эпоксидного кольца. β -Ориентация

гидроксильной группы в соединении **50** подтверждается его идентичностью с продуктом циклизации триола **54**.

Результат иодирования в щелочной среде, по всей вероятности, объясняется внутримолекулярным нуклеофильным замещением при вторичном углеродном атоме на стадии образования иодониевого катиона и последующим замещением атома иода при третичном центре гидроксид-анионом. Генерация муроленов в этих условиях вызвана хорошо известным фактом катализа иодом реакций дегидратации спиртов.

Попытка бромирования (+)- δ -кадинола **45** в аналогичных условиях с целью оценки влияния природы атома галогена оказалась безуспешной и завершилась осмолением реакционной смеси. В одинаковых условиях галогенирование удалось осуществить при использовании в качестве основания пиридина. В отличие от бромирования, в результате которого образуется 1,5-эпоксибромид **52**, иодирование привело к получению 1,5- и 1,4-эпоксидов **49** и **50** с выходами 48 и 43% соответственно. Этот результат, видимо, объясняется высокой нуклеофугностью атома иода, что в значительной степени нивелирует другие эффекты, приводя к образованию статистически вероятной смеси соединений **49,50**.

Таким образом, можно предположить, что функционализация двойной связи (+)- δ -кадинола **45**, протекающая через стадии циклических переходных состояний, имеет тенденцию к внутримолекулярной оксациклизации. Для проверки этого предположения изучено окисление (+)- δ -кадинола по Вагнеру. В результате реакции с выходами 48% и 30% выделены триол **54** и кетодиол **53** – продукт более глубокого окисления, продукты оксациклизации не обнаружены.

В спектрах ЯМР ^1H триола **54** КССВ протонов H^{8a} и H^l составляет 8.0 Гц, что указывает на их диаксиальную ориентацию и соответственно на 1-экваториально-2-аксиальное расположение гидроксильных групп.

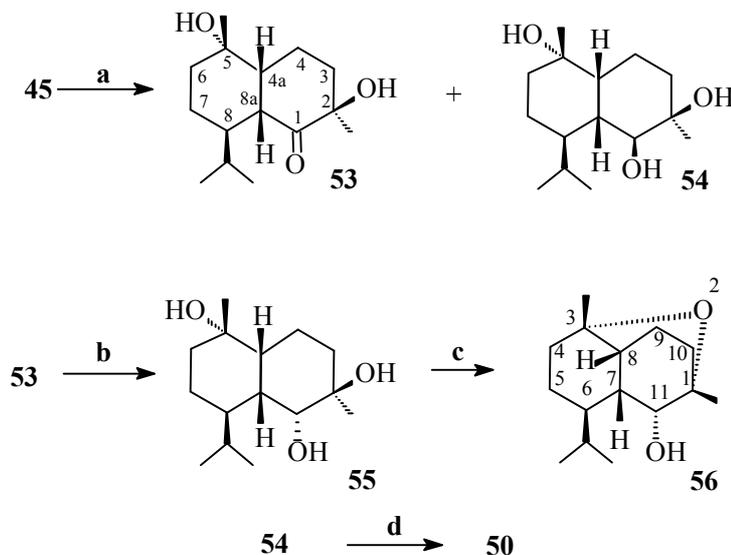
Пространственное взаиморасположение метильной и гидроксильной групп при C^2 подтверждается расчетами спектров ЯМР ^{13}C по аддитивным схемам. Только в случае экваториальной ориентации гидроксильной при C^1 и метильной при C^2 групп значение рассчитанных химических сдвигов для атома C^2 (72.60 м.д.) практически не отличается от экспериментального (72.03 м.д.). Значение химического сдвига атома углерода метильной группы при C^2 25.83 м.д. также свидетельствует в пользу ее экваториального расположения.

Таким образом, *син*-присоединение KMnO_4 , как и OsO_4 , происходит с пространственно менее затрудненной β -стороны, приводя к образованию триола **54** с 1,2-экваториально-аксиальной ориентацией гидроксильных групп.

Попытка циклизации триола **54** кипячением в бензоле в присутствии *p*-TsOH оказалась безуспешной. В то же время, тозилрование его дало соединение, идентичное 1,4-эпоксиспирту **50**. По всей вероятности, внутримолекулярному замещению в триоле **54** необходимо, помимо

выполнения основного требования “атаки с тыла”, наличие хорошо уходящей группы, что реализуется в промежуточном тозилате в конформации молекулы 4aBC1.

Схема 11



Реагенты и условия: а) KMnO_4 , OH^- , $t\text{-BuOH}$, б) NaBH_4 , EtOH ; в) H^+ , бензол, кипячение; д) $p\text{-TsCl}$, Py .

Восстановление карбонильной группы кетодиола **53** NaBH_4 стереоспецифично привело к триолу **55**, диастереомерного соединению **54**. Результат восстановления, по всей вероятности, объясняется как стерическим эффектом, так и хелатным контролем конформационно близко расположенной 5α -гидроксильной группы, что приводит к реализации β -атаки карбонильной группы гидрид-ионом.

Строение триолов **54** и **55** доказано спектральными методами. Если в спектре ЯМР ^1H триола **54** сигнал H^1 при 3.85 м.д. проявляется в виде дублета ($J_{1,8a}$ 8.0 Гц), что указывает на большую величину торсионного угла, то для 1α -эпимера этот сигнал при 3.20 м.д. имеет вид дублет-дублета (J 3.1 и 1.4 Гц), т.е. происходит значительное уменьшение торсионного угла вследствие α -ориентации гидроксильной группы. Сравнение значений химических сдвигов H^1 триолов **54** (3.85 м.д.) и **55** (3.20 м.д.) указывает на то, что в первом случае этот протон по отношению к гидроксильной группе при C^2 имеет *транс*-, а во втором - *цис*-ориентацию.

Транс-диаксиальное расположение гидроксильных групп при C^5 и C^2 является наиболее благоприятным для реализации “принципа аксиальной атаки”. Медленное образование 1,5-эпоксиспирта **56** наблюдается уже при его хранении. Кипячение триола **55** в бензоле в присутствии $p\text{-TsOH}$ приводит к получению 1,5-эпоксиспирта **56** с выходом 64%.

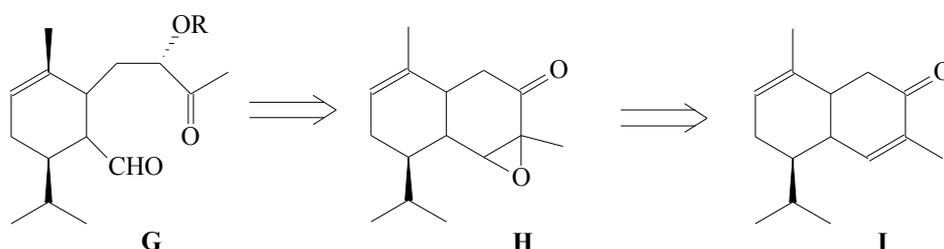
При анализе спектров ЯМР ^1H 1,5-эпоксиспирта **56** можно сделать вывод о значительном влиянии на конформационное состояние молекулы гидроксильной группы при C^{11} . Величина $J_{6,7}$ возросла до 13.0 Гц, что свидетельствует в пользу *транс*-диаксиального расположения протонов H^6 и

H^7 , а изопропильной группы, соответственно – экваториального. Величина $J_{7,11}$ мала, как и в предыдущих случаях, что указывает на синклиналиное расположение протонов и на экваториальную ориентацию α -гидроксильной группы при C^{11} , которая в этом случае и определяет неэквивалентность химических сдвигов в спектре ЯМР ^{13}C метильных углеродных атомов изопропильной группы, детектирующихся при 21.57 и 14.99 м.д.

Таким образом, определяемая структурой (+)- δ -кадинола внутримолекулярная 1,4- и 1,5-оксациклизация является тенденцией, реализующейся при выполнении основных условий “атаки с тыла” и наличия хорошо уходящей группы.

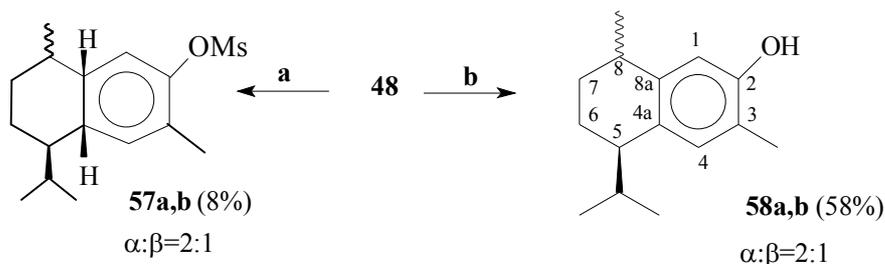
С целью выхода к известным синтонам типа **G** ретросинтетической схемы 12 через эпоксид **H** изучена возможность дегидратации енона **48** для получения синтона **I**.

Схема 12



Использование в этом случае известной “one pot”- процедуры мезилирования – демезилирования **48** привело к ароматизации метилциклогексенового фрагмента и получению эпимеров **57a,b** в соотношении $\alpha:\beta=2:1$. При дегидратации енона **48** действием H_3PO_4 получена смесь $8\alpha,\beta$ -эпимерных 2-гидроксипроизводных каламенена, $5\alpha,8\beta$ -диастереомер которого получается из карвоментона в 3 стадии.

Схема 13



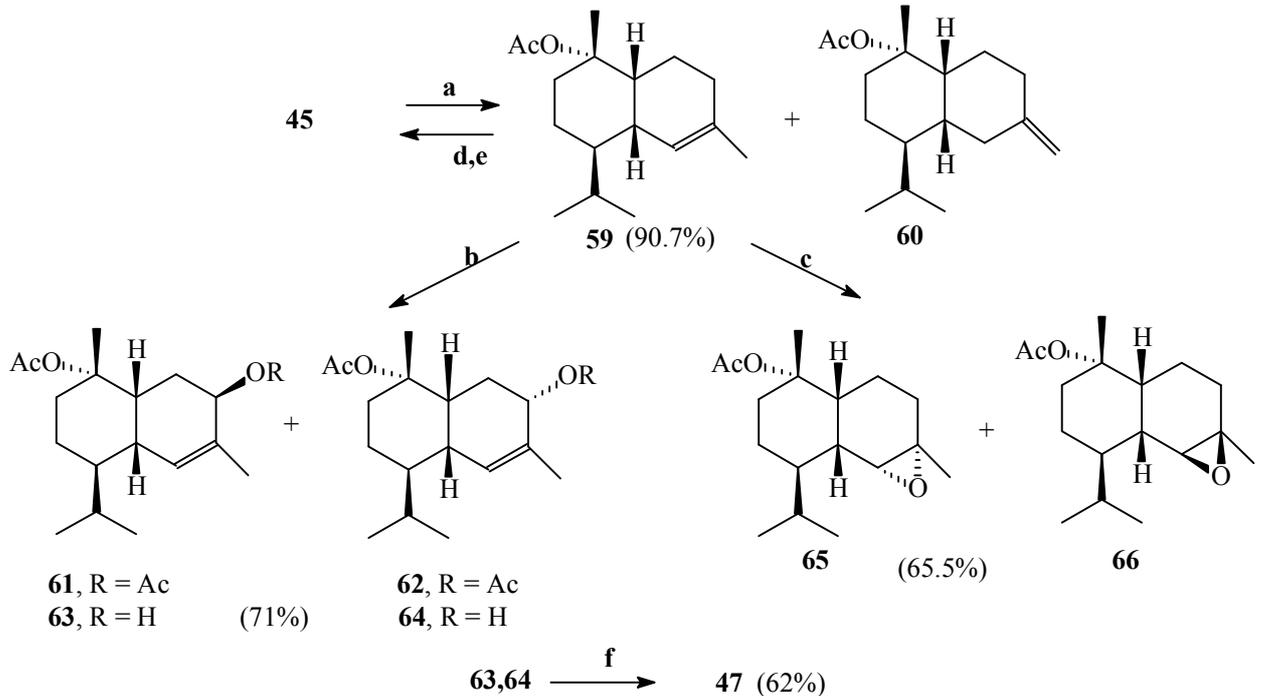
Реагенты и условия: **a)** MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; **b)** H₃PO₄.

2.2. Блокирование внутримолекулярной оксациклизации в реакциях аллильного окисления и эпоксицирования

С целью исключения образования побочных 1,4- и 1,5-эпоксидов в реакциях функционализации (+)- δ -кадинола изучена возможность использования защитных групп. Нами обнаружено, что ИПА* в присутствии *p*-TsOH активно ацетилюет третичную гидроксильную группу. В то же время эффективность ацетилирования в значительной степени зависит от качества исходного ИПА. Так, при использовании коммерческого ИПА

реакция протекает в течение суток и дает ацетат **59**. Процесс осложняется экзоциклической перегруппировкой двойной связи и образованием побочного изомера **60**.

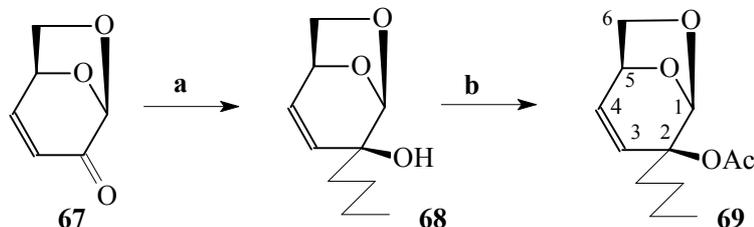
Схема 14



Реагенты и условия: а) ИПА*, *p*-TsOH; б) SeO₂ – AcOH/Ac₂O; в) *m*-CPBA, CHCl₃, д) KOH, EtOH, H₂O, е) MeONa – MeOH, ф) *p*-TsOH, C₆H₆.

Обработка свежеприготовленным ИПА* в аналогичных условиях приводит к получению ацетата **59** за 15 мин с количественным выходом. В то же время, ацетилирование третичной гидроксильной группы спирта **68** действием ИПА* в присутствии каталитического количества *p*-TsOH протекает менее эффективно (59%). А наличие изопропильной группы в спирте **13a**, по всей вероятности, оказалось причиной его безуспешного блокирования в этих условиях.

Схема 15



Реагенты и условия: а) *n*-BuLi, THF, -80°C; б) ИПА*, *p*-TsOH.

Для выяснения способности ацетатной группы к гидролизу, миграции или элиминированию ацетат **59** обрабатывали водно-этанольным раствором KOH. В условиях реакции ацетат **59** оставался стабильным в течение нескольких часов. За 15 часов в этих условиях ацетат **59** гидролизовался на 50%, а действием MeONa-MeOH – на 30%. По всей вероятности, в ацетате **59**

этот эффект объясняется не только природой третичной ацетатной группы, но и цис-сочленением бициклической структуры (+)- δ -кадинола **45**.

Аллильное окисгенирование ацетата **59** $\text{SeO}_2\text{-AcOH/Ac}_2\text{O}$ и последующая обработка смеси эимерных ацетатов и спиртов водно-этанольным раствором KOH дают эимерную пару гидроксиацетатов **63,64**. Только при кипячении смеси эимеров **63,64** в бензоле в присутствии *p*-TsOH образуется 1,4-эпоксид **47** с выходом 62%.

Эпоксицирование двойной связи действием *m*-хлорнадбензойной кислоты (*m*-CPBA) также привело к образованию только диастереомерных эпоксидов **65** и **66**. В обоих случаях продукты внутримолекулярной оксациклизации не обнаружены.

Таким образом, эффективное блокирование третичной гидроксильной группы в (+)- δ -кадиноле действием ИПА* позволяет избежать протекания побочных внутримолекулярных реакций, наблюдаемых в случае функционализации самого (+)- δ -кадинола.

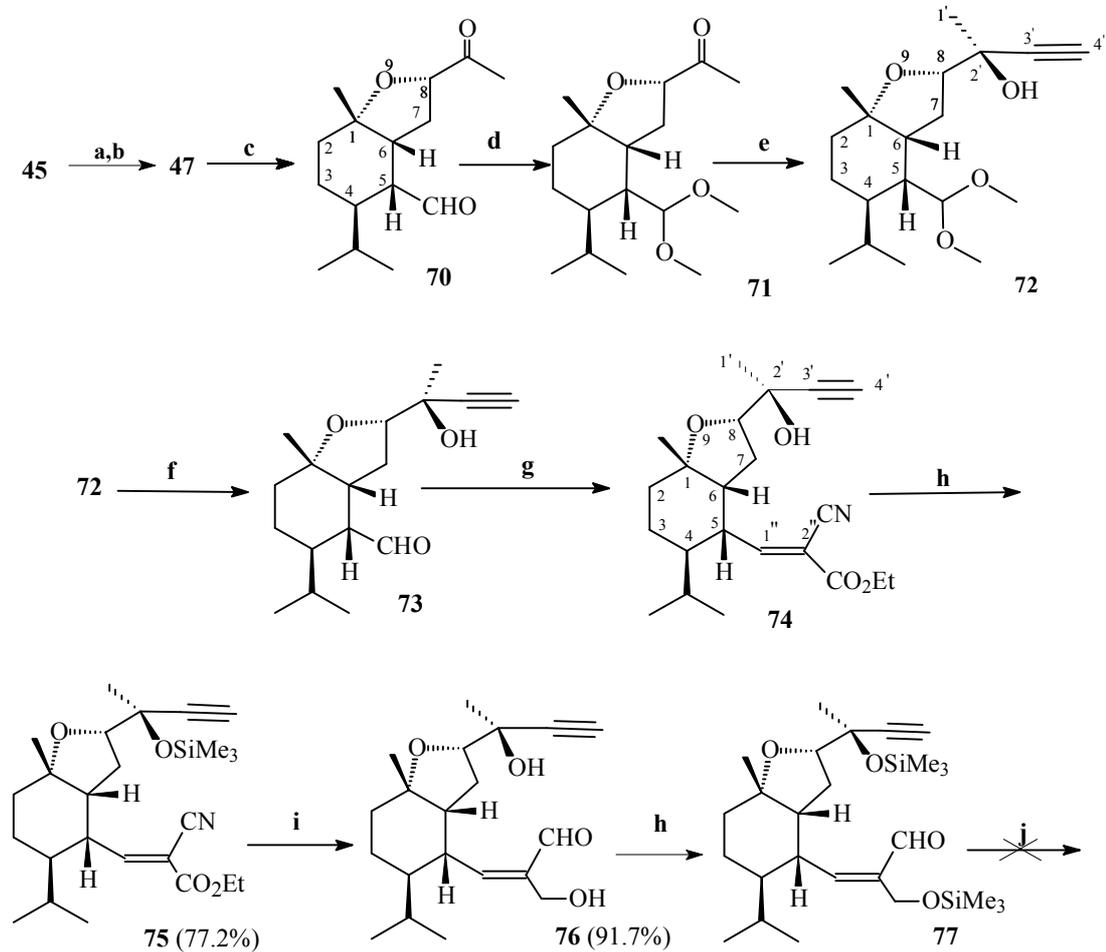
2.3. Разработка способов перехода к известным элеутезидным синтонам

Способность (+)- δ -кадинола **45** к образованию внутренних эфиров использована при разработке подходов к созданию десятичленного кора, где 1,4-эпоксид **47** рассматривается как стабильная самозащищенная субъединица, формирование боковых цепей при которой находится под субстратным стереохимическим контролем.

По ранее разработанной схеме, включающей аллильное окисление с последующей циклизацией в ключевой 1,4-эпоксид **47**, озонолитическое расщепление двойной связи, 1,2-присоединение этинилмагнийбромида, гидролиз ацетала **72** и конденсацию полученного ацетиленальдегида **73** с циануксусным эфиром, (+)- δ -кадинол трансформировали в аддукт Кневенагеля **74**.

Триметилсилиловый эфир **75** восстановили действием $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ в альдегидоспирт **76**. Наличие синглетного при 10.14 м.д. и дублетного ($^2J=13.5$ Гц) при 4.32 м.д. сигналов в спектре ЯМР¹H продукта восстановления-гидролиза **76** указывает на присутствие в структуре протонов альдегидной группы и гидроксиметиленового фрагмента.

Для осуществления ключевой стадии внутримолекулярной ацетиленальдегидной конденсации и создания 10-тичленного кора полученный дигидроксиальдегид **76** исчерпывающе блокировали действием триметилсилитрифлата. Однако попытка проведения циклизации действием ряда нуклеофильных реагентов, в том числе LiNH_2 , так и HMDSL_i, оказались безуспешны. По всей вероятности, результат связан с ограничением гибкости боковых цепей за счет бициклического ядра.



Реагенты и условия: а) SeO_2 , Ac_2O - AcOH ; б) p - TsOH , C_6H_6 ; в) O_3 , MeOH , Me_2S ; д) p - TsOH , MeOH ; е) $\text{CH}\equiv\text{CMgCl}$, THF , 0°C ; ф) CF_3COOH , H_2O , CHCl_3 ; г) $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, EtOH , β -аланин; х) TMSOTf , Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C ; и) $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, Et_2O ; ж) HMDSLi , THF .

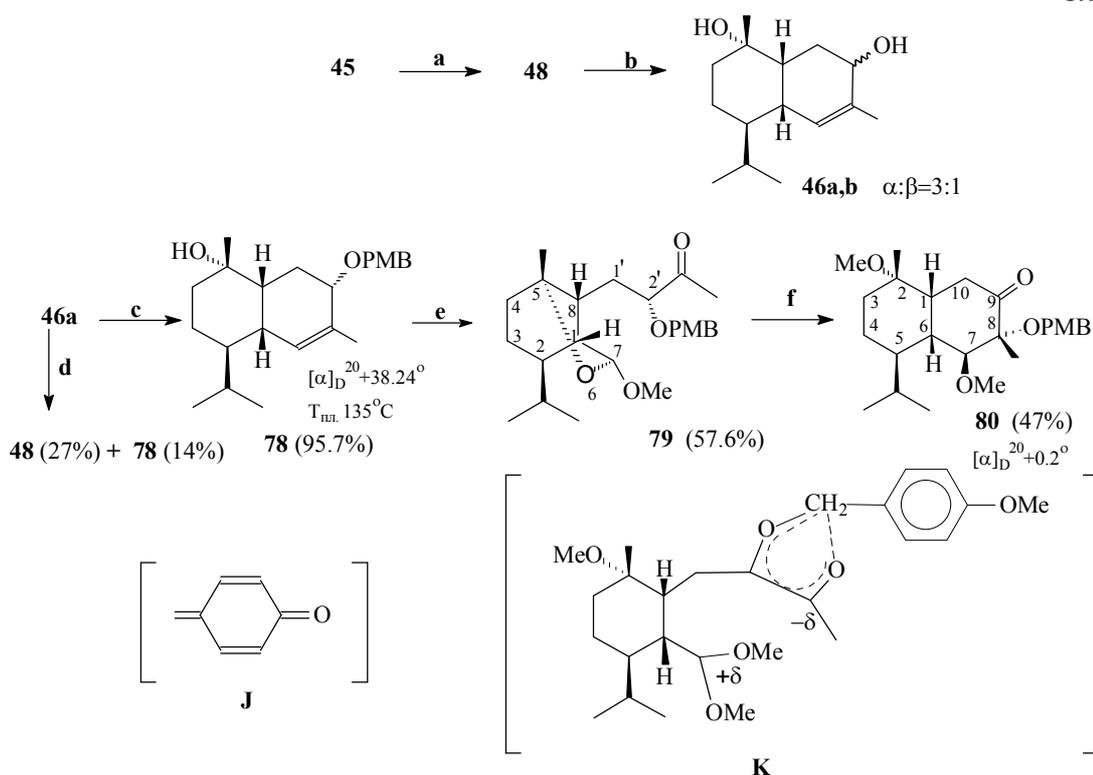
Поэтому альтернативно изучены подходы к элеутезидным синтонам через возможные моноциклические производные (+)- δ -кадинола.

Так, один из путей состоял в использовании p -метоксибензильной защитной группы (PMB) для предотвращения реакции внутримолекулярной оксациклизации. При блокировании гидроксильной группы в соединении 46а действием PMBCl в DMSO эфир 78 образуется с выходом 95% (Схема 17). Обнаружено, что эта же реакция при использовании THF при конверсии 85% сопровождается образованием эфира 78 с выходом 14%; кроме того, с выходом 27% выделен енон 48. Образование енона 48 связано с изменением нуклеофильности реакционной среды, что, по всей вероятности, вызывает дегидрохлорирование PMBCl с генерацией хиноидных структур типа J, которые выступают в качестве окислителя; способность 1,4-бензохинона окислять аллильные спирты известна.

Ранее нами показано, что озонлиз бензил- и p -метоксибензилпроизводных (+)- δ -кадинола в абсолютном MeOH сопровождается образованием смешанных ацеталей. Оказалось, что проведение озонлиза в среде водного MeOH также приводит к аналогичному результату. Попытка перевода смешанного ацетала 79 в

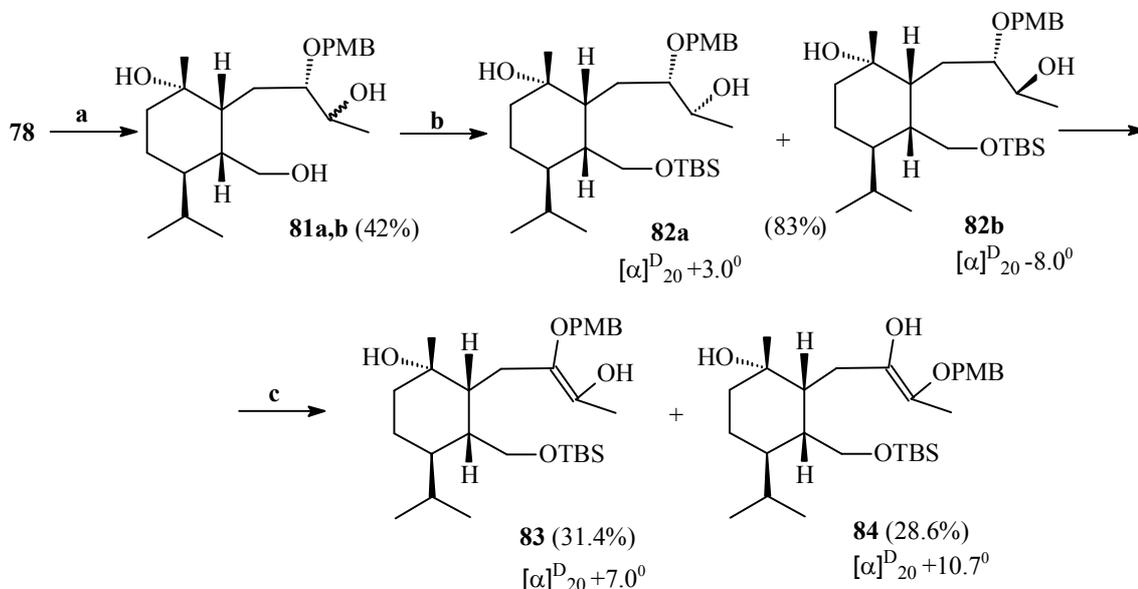
диметилацеталь кипячением в бензоле в присутствии камфорсульфокислоты (CSA) привела к образованию соединения **80**, являющегося продуктом миграции PMB-группы в результате α -кетольной перегруппировки и альдольной конденсации в предполагаемом промежуточном диметилацетале **К**. Stereoхимическое строение центров C^2 и C^8 бициклического кетона **80** установлено на основании сигналов химических сдвигов этих групп при 21.85 м.д. и 25.97 м.д. соответственно, что указывает на их экваториальное и аксиальное (аномерный эффект) расположения при β -ориентации.

Схема 17



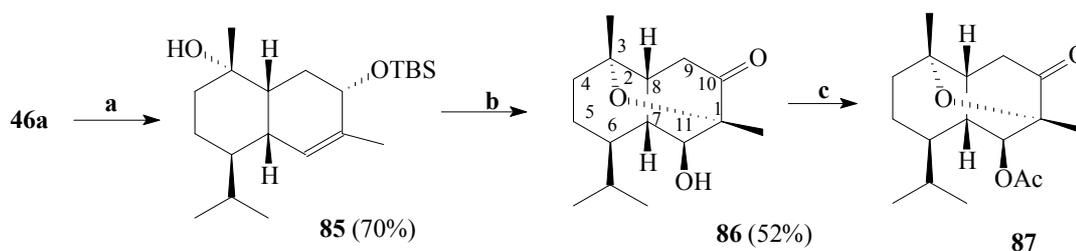
Реагенты и условия: **a)** $\text{CrO}_3 \cdot \text{Py}_2$, CH_2Cl_2 ; **b)** $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, Et_2O ; **c)** PMBCl , NaN , DMSO ; **d)** PMBCl , NaN , Im , THF ; **e)** O_3 , MeOH , Me_2S , $p\text{-TsOH}$; **f)** CSA , MeOH , кип.

С целью исключения ацеталеобразования промежуточный озонид без выделения восстановили действием NaBH_4 и получили смесь эпимерных спиртов **81a,b** в соотношении 1:3 в пользу β -эпимера. Подобная селективность объясняется хелатным контролем на стадии восстановления. После селективного блокирования первичной спиртовой группы смесь TBS-эфиров **82a,b** окислили действием пиридинийхлорхромата. В результате этого получили реакционную массу, из которой с выходами 31.5% и 28.6% выделили соединения **83** и **84** – продукты енолизации – миграции PMB-группы. В спектрах ЯМР¹H на наличие енольной метильной группы указывают синглетные сигналы при 1.85 м.д. и 1.71 м.д. В спектре ЯМР¹³C соединения **84** сигналы двойной связи регистрируются при 163.98 и 164.63 м.д.



Реагенты и условия: а) O_3 , MeOH - CH_2Cl_2 , $NaBH_4$; б) TBSCl, DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 ; в) PCC, CH_2Cl_2 .

Для предотвращения осложнений, связанных с миграцией PMB-группы, вторичную гидроксильную группу в спирте **46a** блокировали в виде более устойчивого, как предполагалось, TBS-эфира **85**. Тем не менее, в результате озонлиза получили гидроксикетон **86** – продукт глубоких тандемных трансформаций: отщепления защитной группы – α -кетольной перегруппировки – альдольной конденсации – внутримолекулярной оксациклизации. Для получения большего спектрального разрешения при идентификации гидроксикетон **86** перевели в ацетат **87**. Строение полученных продуктов полностью согласуется с ранее выделенными трициклическими кетонами.



Реагенты и условия: а) TBSCl, Im, CH_2Cl_2 ; б) O_3 , CH_2Cl_2 , Me_2S , p-TsOH; в) Ac_2O , Py.

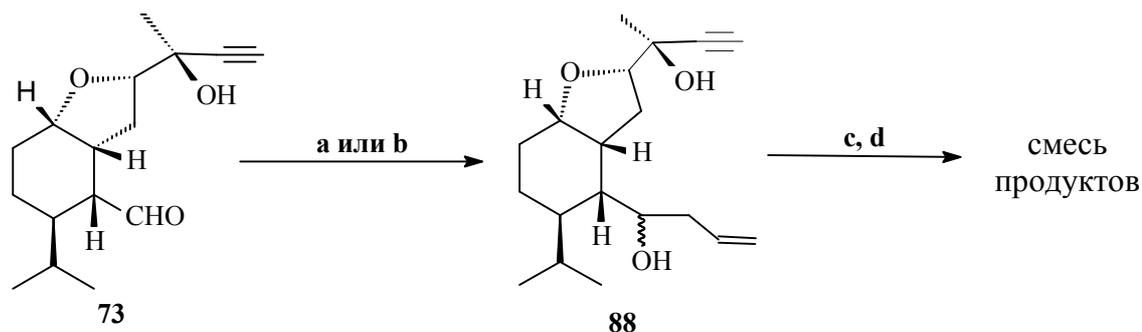
Таким образом, обнаруженная реакция альдольной внутримолекулярной конденсации с образованием бицикло[4.4.0]деканов, является характерной особенностью продуктов озонлиза производных (+)- δ -кадинола.

Изучение превращений моноциклических производных (+)- δ -кадинола привело к выводу, что создание на этой основе элеутезидного углеродного остова проблематично и для реализации ацетилен-альдегидной конденсации

на первый план выдвигается проблема конструирования более гибких боковых цепей при оксабицикло[4.3.0.]гептановом ядре.

К сожалению, попытка селективного озонлиза двойной связи в модельном еnine **88**, полученном алкилированием альдегида **73** аллилмагниихлоридом или аллилцинкбромидом, привела к образованию смеси трудноидентифицируемых продуктов, что, по всей вероятности, связано с участием в превращениях ацетиленового фрагмента.

Схема 20

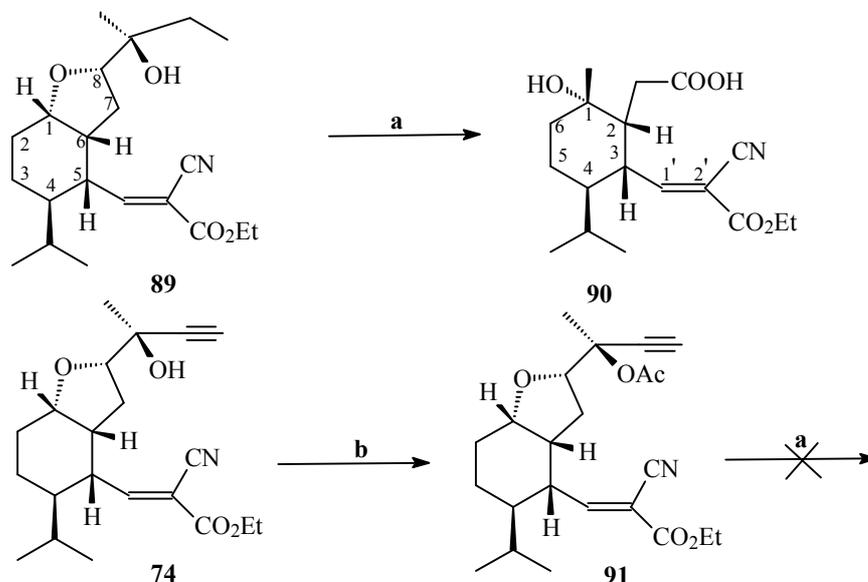


Реагенты и условия: **a)** $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{ZnBr}$, THF; **b)** $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{MgCl}$, Et_2O , **c)** TMSOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C ; **d)** O_3 , CH_2Cl_2 , Me_2S .

Другая возможность увеличения гибкости цепей – раскрытие фуранового цикла в ключевом интермедиате **74**.

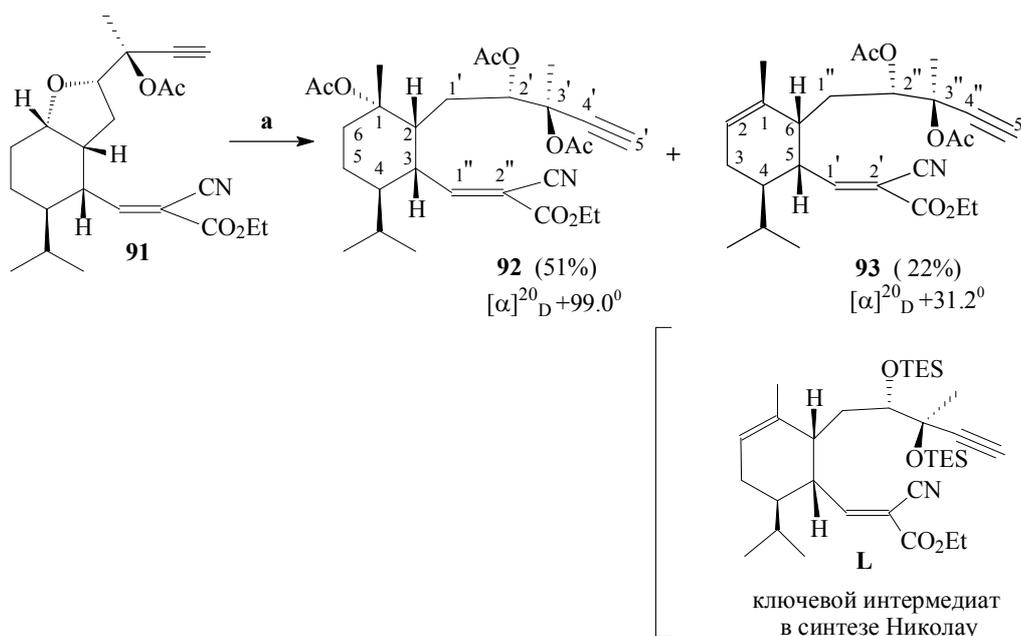
В литературе описан факт гладкого расщепления простых эфиров, в том числе тетрагидрофуранов, действием TFAT. С целью подбора условий расщепления использовано более стабильное соединение **89**, которое получено действием EtMgCl на кетон **71**. Попытка расщепления тетрагидрофуранового цикла в соединении **89** привела к неожиданному результату – расщеплению C-C связи и образованию кислоты **90**. О строении соединении **90** свидетельствует появление сигнала карбоксильной группы в спектре ЯМР¹³C 174.48 м.д. и отсутствие сигналов этильной группы 33.39 м.д. и 8.22, а также характеристичного сигнала фуранового цикла 83.72 м.д. Наблюдается смещение в более слабое поле сигнала атома углерода гидроксильной группы с 72.23 м.д. до 85.01 м.д., что указывает на появление третичной гидроксильной группы при C¹. Что касается природы превращения, то, по всей вероятности, после первого этапа расщепления тетрагидрофуранового цикла мощной кислотой Льюиса следует стадия расщепления образовавшегося гликоля по типу периодатного окисления или действия $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Для более точного установления механизма реакции необходимы дополнительные исследования, не предусмотренные целью данной работы.

Попытка расщепления ацетата **91**, полученного из спирта **74** обработкой системой ИПА* - *p*-TsOH, не дала результатов; из реакционной смеси выделили исходный ацетат **91**.



Реагенты и условия: а) TFAT, CHCl_3 ; б) ИПА*, *p*-TsOH.

Совсем неожиданно гладко процедуру раскрытия цикла в соединении **91** удалось осуществить действием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} \cdot \text{Ac}_2\text{O}$. В результате реакции из реакционной смеси выделены триацетат **92** и продукт его дезоксиацетилирования **93** с выходами 51% и 22% соответственно.



Реагенты и условия: а) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} \cdot \text{Ac}_2\text{O}$, 0°C .

Структура полученных продуктов циклораскрытия доказана на основании спектральных данных. Так, в спектре ЯМР¹³С вследствие аномального эффекта сигнал метильной группы при C^1 триацетата **92** сдвигается в более сильное поле и регистрируется при 21.16 м.д. (для сравнения, соединение **91** - 29.14 м.д.), что свидетельствует о ее β -ориентации; сигналы трех ацетатных карбонильных групп детектируются

при 168.36 м.д., 169.98 м.д. и 170.0 м.д. Спектральные характеристики соединения **93** и известного ключевого интермедиата **L**, на основе которого получены элеутеробин и саркодиктиины, полностью согласуются. Следует лишь отметить, что о трео-конфигурации центров в обоих соединениях **92** и **93** свидетельствует большая разница химических сдвигов при $C^{1'}$ и $C^{1''}$ соответственно.

Таким образом, триацетат **92** после соответствующей замены защитных групп может использоваться в синтезе 11,12-дигидро-11-гидроксианалогов элеутезидов, а структурное и стереохимическое соответствие диацетата **93** и интермедиата **L** схемы Николау позволяет сделать вывод о реализации формального синтеза элеутезидов.

ВЫВОДЫ

1. Получен аддукт левоглюкозенона с 6-метилгепта-2,4-диеном, содержащим $3\beta,6\beta$ -ментановый цикл в катализируемой $ZnCl_2$ реакции Дильса-Альдера. В термическом режиме образуется только аддукт изомерного 1,3-диена.
2. Установлено, что $BF_3 \cdot Et_2O \cdot Ac_2O$ является эффективной системой реагентов для раскрытия 1,6-ангидромостика в ряду производных левоглюкозенона. Найдено, что метильная группа при C^6 приводит к снижению выхода реакции, а при C^5 – аллильному ацетилированию аномеров без миграции двойной связи по мере их образования. Изопропильная группа при C^8 блокирует реакцию ацетилирования.
3. Разработан способ защиты гидроксильных групп, в том числе третичной, действием ИПА* - *p*-TsOH. Определены пределы его использования. Предложена “one pot”-процедура блокирования гидроксильных групп – раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозене и производных левоглюкозенона с получением ацетатов действием $BF_3 \cdot Et_2O$ или H_2SO_4 в ИПА*.
4. На основе аддукта левоглюкозенона и пиперилена разработана схема получения (1'S,3R,4R,5S)-5(2-гидроксиэтил)-3-метил-4-формилциклогекс-1-ена - матрицы для элеутезоида, содержащего вместо ментенового 14-метилциклогекс-12-еновый фрагмент. Схема перспективна для модификаций на основе других аддуктов Дильса-Альдера.
5. Изучены превращения аллильного фрагмента (+)- δ -кадинола, включая реакции бромирования, иодирования и виц-гидроксилирования по Вагнеру. Предложен эффективный способ аллильного окисления действием $CrO_3 \cdot Ru_2$. Установлено, что определяемая структурой (+)- δ -кадинола внутримолекулярная 1,4- и 1,5-оксациклизация реализуется при выполнении основного условия “атаки с тыла” и наличии хорошо уходящей группы. Реакция блокируется путем перевода (+)- δ -кадинола в его ацетат обработкой ИПА*-*p*-TsOH; этот прием исключает осложнения также в реакциях аллильного окисления и эпоксицирования.

6. Осуществлен одностадийный синтез диастереомерных 2-гидроксикаламененов и их мезилатов действием фосфорной кислоты и MsCl на 3-оксопроизводное (+)- δ -кадинола.
7. Изучены возможности получения на основе (+)- δ -кадинола моноциклической элеутезидной матрицы. Обнаружено протекание тандемных превращений “миграция защитной группы – альдольная конденсация - оксациклизация”, приводящих через стадию образования бициклодеканового ядра к трициклической системе в предельном случае и характеризует процессы получения и модификации 4,5-секопроизводных 3-оксизамещенных (+)- δ -кадинола.
8. Обнаружено, что расщепление фуранового цикла 8-(2-гидроксипент-2-ил)-9-оксабицикло[4.3.0]нонановой системы действием TFAТ сопровождается фрагментацией по C^8 - $\text{C}^{2'}$ и образованием карбоновой кислоты. Действие $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} \cdot \text{Ac}_2\text{O}$ приводит к получению (2''S,3''S,4R,5S,6R)-4-изопропил-1-метил-6(2,3-диацетокси-3-метилпент-4-инил)-5(2-циано-2-этоксикарбонилэтил)циклогекс-1-ена и (1S,2R,2'S,3S,3'S,4R)-1-ацетокси-4-изопропил-1-метил-2(2,3-диацетокси-3-метилпент-4-ин-1-ил)-3(2-циано-2-этоксикарбонилэтил)циклогексана, соответствующих известному ключевому интермедиату и его 11,12-дигидро-11-ацетоксипроизводному, чем завершен формальный синтез элеутезидов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Валеев Ф.А., Цыпышева И.П., Кунакова А.М., Краснослободцева О.Ю., Шитикова О.В., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А. Особенности функционализации аллильного фрагмента (+)- δ -кадинола // ЖОрХ. – 2004. - Т. 40. - Вып. 3. – С. 368-375.
2. Краснослободцева О.Ю., Валеев Ф.А., Шитикова О.В., Толстиков Г.А. Блокирование внутримолекулярных реакций (+)- δ -кадинола // ЖОрХ. - 2006. - Т. 42. – Вып. 9. – С. 1341-1343.
3. Краснослободцева О.Ю., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А., Файзуллина Л.Х., Сафаров М.Г. Раскрытие 1,6-ангидромостика в производных левоглюкозена // Вестник Башкирского университета. – 2006. - №2. – С. 53-55.
4. Краснослободцева О.Ю., Шарипов Б.Т., Салихов Ш.М., Сафаров М.Г., Спирихин Л.В., Валеев Ф.А. Аддукты левоглюкозена с диенами. Раскрытие 1,6-ангидромостика // Бутлеровские сообщения. - 2006. - Т.8. - №1. - С.27-32.
5. Краснослободцева О.Ю., Кунакова А.М., Цыпышева И.П., Валеев Ф.А. Внутримолекулярная этерификация (+)- δ -кадинола // Материалы научно-практической конференции, посвященной 40-летию химического факультета БашГУ "Химия и химическая технология". - Уфа. - 2002. - С. 78.

6. Краснослободцева О.Ю., Валеев Ф.А., Кунакова А.М. Элеутезиды – новые морские метаболиты // Материалы научно-практической конференции, посвященной 95-летию основания БашГУ. - Уфа. - 2004. - С. 81.
7. Краснослободцева О.Ю., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А. Необычная в ряду аддуктов Дильса – Альдера левоглиукозенона и диенов реакция аллильного ацелирования // Материалы III Всероссийской научной INTERNET-конференции "Интеграция науки и высшего образования в области органической и биоорганической химии и механики многофазных систем". – Уфа. – 2005. – С. 13.
8. Краснослободцева О.Ю., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А. Синтезы модельных матриц для бициклических систем // Материалы IV Всероссийской научной INTERNET-конференции "Интеграция науки и высшего образования в области органической и биоорганической химии и механики многофазных систем". - Уфа. - 2006. - С. 23.
9. Краснослободцева О.Ю., Валеев Ф.А., Салихов Ш.М., Шарипов Б.Т., Толстиков Г.А. Подходы к созданию углеродного остова элеутезидов // Материалы IV Всероссийской научной конференции "Химия и технология растительных веществ". – Сыктывкар. – 2006. – С.100.
10. Салихов Ш.М., Краснослободцева О.Ю., Валеев Ф.А., Шарипов Б.Т., Толстиков Г.А. Синтез N-метилуроканатов гидроксипроизводных изоцемброла // Материалы IV Всероссийской научной конференции "Химия и технология растительных веществ". – Сыктывкар. – 2006. – С.174.

Соискатель

_____ Краснослободцева О.Ю.