

На правах рукописи



БАНИНА

Ольга Аркадьевна

**СИНТЕЗ И ОРГАНОКАТАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
β-АМИНОСПИРТОВ И ГИДРОКСИТИОЛОВ НА ОСНОВЕ
α-, β-ПИНЕНА И 3-КАРЕНА**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
чл.-корр. РАН, д.х.н. Кучин А.В.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1. β -Гидроксисульфиды на основе эпоксидов	12
1.1. β -Гидроксисульфиды на основе алифатических эпоксидов	12
1.2. β -Гидроксисульфиды на основе монотерпеновых эпоксидов	25
2. Тиолы и гидрокситиолы на основе монотерпеноидов	31
2.1. Гидрокситиолы на основе пулегона, камфоры и миртеналя	31
2.2. Неоментантиол и изоборнантиол	38
3. Монотерпеновые β -, γ -аминоспирты и аминокдиолы: дизайн и применение в асимметрическом синтезе	41
3.1. Асимметрическое восстановление кетонов	42
3.2. Асимметрическое присоединение диэтилцинка к альдегидам	45
3.3. Органокаталитические реакции с участием производных β -аминоспиртов пинановой структуры	55
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	59
1. Синтез β -аминоспиртов на основе 3-карена	59
2. Синтез β -аминоспиртов на основе α -пинена	62
3. Органокаталитические свойства β -аминоспиртов карановой и пинановой структуры в асимметрических альдольных реакциях изатина и 4,6-дибромизатина с ацетоном	69
3.1. Асимметрическая альдольная реакция изатина с ацетоном, катализируемая β -аминоспиртами на основе 3-карена	69
3.1.1. Оптимизация условий реакции изатина с ацетоном, катализируемой аминокспиртами карановой структуры	73
3.2. Асимметрическая альдольная реакция изатина с ацетоном, катализируемая β -аминоспиртами на основе α -пинена	77
3.3. Асимметрическая альдольная реакция 4,6-дибромизатина с ацетоном, катализируемая β -аминоспиртами карановой и пинановой структуры	80

4. Синтез гидрокситиолов на основе α - и β -пинена	84
5. Синтез гидрокситиолов на основе 3-карена.....	87
5.1. Синтез дисульфидов на основе гидрокситиолов карановой структуры	93
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	96
1. Приборы и реактивы.....	96
2. Синтез β -аминоспиртов карановой структуры	97
3. Синтез β -аминоспиртов пинановой структуры	100
4. Синтез 3-ацетонил-3-гидроксиоксиндолона и Convolutamydine A, катализируемый аминспиртами карановой и пинановой структуры	107
5. Синтез гидрокситиолов на основе α - и β -пинена	108
6. Синтез гидрокситиолов на основе 3-карена.....	115
6.1. Синтез дисульфидов на основе гидрокситиолов карановой структуры.....	120
ВЫВОДЫ	124
БЛАГОДАРНОСТИ.....	126
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	127

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

Ac – ацетил

AcSH – тиюксусная кислота

AcSK – тиацетат калия

Al(*i*-OPr)₃ – изопропилат алюминия

Ar – арил

ax – аксиальный

BAIB – (диацетокси)фенилйодидан

BF₃·Et₂O – эфират трёхфтористого бора

BINOL – 1,1'-би-2-нафтол

[bmim]Cl – хлорид 1-бутил-3-метилимидазолия

Bn – бензил

β-Np – β-нафтил

[bpy]BF₄ – тетрафторборат 1-бутилпиридиния

[bpy]Br – бромид 1-бутилпиридиния

Bz – бензоил

Cbz – бензилоксикарбонил

CCl₃CH(OH)₂ – хлоральгидрат

ChCl – хлорид холина

CH₃CN – ацетонитрил

Cs₂CO₃ – карбонат цезия

Cy – циклогексил

DATMP – диэтилалюминий 2,2,6,6-тетраметилпиперидин

DCE – 1,2-дихлорэтан

de – диастереомерный избыток

DIBALH – гидрид диизобутилалюминия

DMF – *N,N*-диметилформамид

DMSO – диметилсульфоксид

ee – энантиомерный избыток

[emim]BF₄ – тетрафторборат 1-этил-3-метилимидазолия

ESI – ионизация электрораспылением

Et – этил

Et₃N – триэтиламин

EtO – этокси

EtOAc – этилацетат

EtONa – этилат натрия

eq – экваториальный

LDA – диизопропиламид лития
LiAlH₄ – литийалюминий гидрид
LiBHEt₃ – триэтилборгидрид лития
m-CPBA – *m*-хлорпероксибензойная кислота
Me – метил
MeO – метокси
MeONa – метилат натрия
MTBE – метил-*трет*-бутиловый эфир
NaBH₄ – боргидрид натрия
NBS – *N*-бромсукцинимид
n-Bu – *n*-бутил
n- BuLi – *n*-бутиллитий
NCS – *N*-хлорсукцинимид
Ni (Raney) – Никель Ренея
NOESY – спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера
OsO₄ – оксид осмия (IV)
Pb(OAc)₄ – тетраацетат свинца
Ph – фенил
PhSH – тиофенол
PhSZnBr – бромид (фенилсульфанил)цинка
p-TsOH – *p*-толуолсульфокислота
Py – пиридин
SAc – тиацетил
salen – хлорид *N,N*-бис(3,5-ди-*трет*-бутилсалициден)-1,2-циклогександиаминохрома (III)
sec-Bu – *втор*-бутил
SeO₂ – диоксид селена
SiO₂ – диоксид кремния
SiPh₃ – трифенилсилил
SnCl₂·2H₂O – дигидрат хлорида олова (II)
t-BuOH – *трет*-бутанол
t-BuOOH – *трет*-бутилгидропероксид
t-BuOK – *трет*-бутоксид калия
TEMPO – 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил-1-оксил
tert-Bu – *трет*-бутил
TFA – трифторуксусная кислота
TFAA – трифторуксусный ангидрид
Ti(*i*-OPr)₄ – изопропоксид титана (IV)
TMAF – фторид тетраметиламмония

(*R*)-TRIP – (3,3'-бис(2,4,6-триизопропилфенил)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфат

Ts – тозил (*n*-толилсульфонил)

TsCl – тозилхлорид (*n*-толуолсульфонилхлорид)

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГЖХ – газожидкостная хроматография

ГХ-МС – газо-хромато-масс-спектрометрия

КССВ – константа спин-спинового взаимодействия

ММВС – межмолекулярная водородная связь

МНК – метод наименьших квадратов

РСА – рентгеноструктурный анализ

ТСХ – тонкослойная хроматография

УЗ – ультразвук

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Бициклические монотерпеноиды, прежде всего, α -, β -пинен и 3-карен, благодаря своей природной доступности, возобновляемости, а также высокой энантиомерной чистоте, являются перспективными синтонами в синтезе ряда ценных продуктов, среди которых особо следует отметить хиральные β -аминоспирты и аминодиолы. Как показывают исследования последних лет, данные бифункциональные системы весьма успешно выполняют роль катализаторов в реакциях присоединения металлоорганических реагентов к альдегидам. К настоящему времени наметилась перспектива использования β -аминоспиртов и их производных в относительно новом и, вместе с тем, интенсивно развивающемся направлении современной органической химии – асимметрическом органическом катализе (органокатализе). Проведение различного рода трансформаций, в особенности альдольных, в присутствии хиральных органокатализаторов позволяет получать продукты высокой энантиомерной чистоты и, что наиболее важно, с заданной конфигурацией формирующегося в ходе реакции хирального центра. Особую ценность этот факт имеет, когда речь идет о дизайне потенциально физиологически активных соединений, поскольку, как правило, один из энантиомеров проявляет биологическое действие по отношению к живым объектам, а другой является неактивным, либо оказывает негативный биологический эффект.

Наряду с β -аминоспиртами немалую ценность для асимметрического синтеза представляют серасодержащие производные монотерпеноидов, в особенности тиолы и гидрокситиолы. Последние были получены на основе камфоры и пулегона в конце прошлого столетия и нашли применение в качестве хиральных “помощников” в синтезе хиральных аминов – структурных фрагментов и предшественников физиологически активных соединений. Гидроксильная группа в молекуле гидрокситиола, являясь хирально-направляющей, как оказалось, положительным образом влияет на диастереоселективность реакций получения промежуточных сульфинаминных производных.

Таким образом, синтез новых хиральных бифункциональных производных монотерпеноидов, которыми являются β -аминоспирты и гидроксители, разработка малостадийных и стереоселективных методов их получения, а также исследование их каталитических свойств, представляется весьма актуальным.

Цель работы

1. Синтез β -аминоспиртов на основе бициклических монотерпеноидов α -пинена и 3-карена.
2. Исследование органокаталитических свойств полученных бифункциональных производных в асимметрических альдольных реакциях изатина (индол-2,3-диона) и 4,6-дибромизатина с ацетоном.
3. Разработка малостадийных и стереоселективных методов синтеза изомерных β - и γ -гидроксителей пинановой и карановой структуры.

Научная новизна

Впервые синтезированы вицинальные аминосспирты каранового и пинанового ряда, содержащие функциональные группы в положениях 3 и 4 терпенового бицикла.

Полученные β -аминосспирты впервые применены в асимметрической реакции кросс-альдольного сочетания изатина с ацетоном и показали высокий уровень стереоиндукции. В их присутствии энантиомерная чистота образующихся хиральных альдолей достигала 84%–90% *ee*. Подобраны условия конденсации индол-2,3-диона с ацетоном (растворитель, продолжительность реакции, концентрация катализатора), при которых продукты образуются с высокими выходами и значениями *ee* >95%.

Впервые осуществлен синтез γ -изомерных гидроксителей на основе кислородсодержащих производных α - и β -пинена. На основе 3-карена получена серия β - и γ -изомерных гидроксителей.

Синтезированы новые дипроизводные гидроксителей карановой структуры – дисульфиды.

Практическая ценность работы

Полученные β -аминоспирты каранового и пинанового ряда являются высокоэффективными органокатализаторами в кросс-альдольных реакциях изатина и 4,6-дибромизатина с ацетоном, благодаря чему могут найти дальнейшее применение в новых асимметрических трансформациях, приводящих к образованию энантиомерно чистых предшественников физиологически активных соединений.

Оптимизированные для альдольной реакции индол-2,3-диона с ацетоном условия использованы в асимметрическом синтезе ингибитора дифференциации промиелоцитарных лейкозных клеток человека HL-60 Convolutamydine A (продукт конденсации 4,6-дибромизатина с ацетоном).

Гидрокситиолы пинановой и карановой структуры представляют интерес для асимметрического синтеза в качестве хиральных индукторов, которые, за счет наличия хирально-направляющей гидроксильной группы, будут способствовать диастереомерному обогащению промежуточных сульфаминов при получении хиральных аминов, являющихся структурными элементами биологически активных веществ.

Методология и методы исследования

Для исследования строения полученных соединений использованы современные спектральные физико-химические методы анализа: ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ. Исследование органокаталитических свойств синтезированных β -аминоспиртов каранового и пинанового ряда проводили на модельной асимметрической альдольной реакции изатина и 4,6-дибромизатина с ацетоном.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) Новые β -аминоспирты на основе 3-карена и α -пинена, содержащие функциональные группы в 3-м и 4-м положениях терпеновых бициклов.
- 2) Органокаталитические свойства β -аминоспиртов каранового и пинанового ряда в асимметрическом синтезе физиологически активных 3-ацетонил-3-гидроксиоксиндолона и Convolutamydine A.

3) Новые изомерные 1,2- и 1,3-гидрокситиолы на основе α -, β -пинена и 3-карена, малостадийные и селективные методы их синтеза.

Личный вклад автора заключается в планировании и выполнении экспериментальной работы, установлении структуры всех полученных соединений, систематизации и анализе литературных данных, участии в подготовке публикаций, написании диссертации.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием целого ряда современных физических и физико-химических методов анализа.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии Коми НЦ УрО РАН по теме «Поиск новых реакций и совершенствование методов получения природных изопреноидов, порфиринов и гетероциклических соединений; научные основы химии и технологии экологически безопасной комплексной переработки растительного сырья», (№ гос. рег. №0413-2014-0001). Работа поддержана УрО РАН в рамках Программы “Биомолекулярная химия и органический синтез” на 2015-2017 гг., проект № 15-21-3-16 “О-, S-, N-производные монотерпеноидов: асимметрический синтез и биологическая активность”, Российским фондом фундаментальных исследований (проекты № 15-03-09352_А, 16-03-01064_А, 16-33-50061 мол_нр), Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере в рамках программы «У.М.Н.И.К.» (договор №8224ГУ/2015).

Апробация работы

Результаты работы представлены на IV, V, VI и VII Всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов» (Сыктывкар, 2014, 2015, 2016, 2017), IV Всероссийской научной конференции «Химия и фармакология растительных веществ» (Сыктывкар, 2014), IX и X Всероссийской научной конференции и школе молодых ученых «Химия и технология растительных веществ» (Москва, 2015; Казань, 2017), XIX Молодёжной конференции-школе по органической химии в рамках Кластера

конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург (пос. Репино), 2016).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 8 тезисов докладов на научных конференциях и одна заявка на патент.

Структура и объем работы

Работа изложена на 150 страницах машинописного текста и содержит 13 рисунков, 79 схем, 12 таблиц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка использованной литературы (230 источников).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. β -Гидроксисульфиды на основе эпоксидов.

Эпоксиды являются ценными интермедиатами в органическом синтезе благодаря своей способности вступать в реакции нуклеофильного раскрытия, приводящие к образованию 1,2-бифункциональных систем с высокой энантио- и региоселективностью. Особую значимость представляют реакции раскрытия оксиранов спиртами, тиолами, аминами, азидами [1-5]. Данные трансформации позволяют в одну стадию получать широкий спектр соединений, среди которых диолы, β -гидроксисульфиды, β -аминоспирты, азидоспирты. В настоящем разделе будут рассмотрены реакции раскрытия ациклических и циклических эпоксидов, в том числе монотерпеновых, серасодержащими реагентами.

1.1. β -Гидроксисульфиды на основе алифатических эпоксидов.

К настоящему времени исследователями в области асимметрического органического синтеза накоплен большой теоретический и экспериментальный материал по способам нуклеофильного раскрытия эпоксидов алифатическими и ароматическими тиолами. Реакция тиолиза эпоксидных соединений является простым синтетическим путем получения β -гидроксисульфидов – обширного класса интермедиатов в синтезе фармацевтических препаратов [6], природных продуктов, в частности, лейкотриенов LTC₄ и LTD₄ [7]. Кроме того, β -гидроксисульфиды широко применяются в качестве строительных блоков в синтезе ряда ценных серосодержащих продуктов: бензоксатиепинов [8], бензотиазепинов [9], α -тиокетонов [10] и β -гидроксисульфоксидов [11]. Большинство описанных в литературе реакций раскрытия эпоксидов тиолами, как правило, проводится в водной среде и промотируется кислотами Льюиса, например, InCl₃ [12] и ZnCl₂ [13-14], основаниями Льюиса, в частности

триметиламино [15], а также кислотой Бренстеда (*n*-толуолсульфокислотой (*p*-TsOH)) [16]. Согласно литературным данным синтез β-гидрокситиоэфиров также может быть осуществлен по реакции раскрытия эпоксидов тиолами в присутствии оксида кремния [17] и β-циклодекстрина [18].

П. Гао и соавт. [19] показали, что тиолиз ациклических и циклических эпоксидов в водной среде с использованием каталитических количеств буры ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) протекает с высокой энантио- и региоселективностью, причем выходы продуктов также высоки и достигают 98%. Так, раскрытие эпоксида циклогексена **1** 1.1 экв. тиофенола **2** в присутствии 5 мольн. % буры, при комнатной температуре за 2 часа приводит к образованию единственного *транс*-β-гидроксисульфида **3** с выходом 85% (схема 1), а в присутствии 10 мольн.% $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ выход достигает 93%.

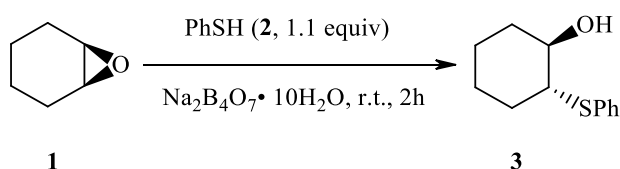


Схема 1.

Тиолиз окиси стирола **4** (схема 2) в присутствии 10 мольн.% $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ протекает с образованием двух возможных региоизомеров **5a** (α) и **5b** (β) в соотношении α/β=4.2:1 с общим выходом 98%.

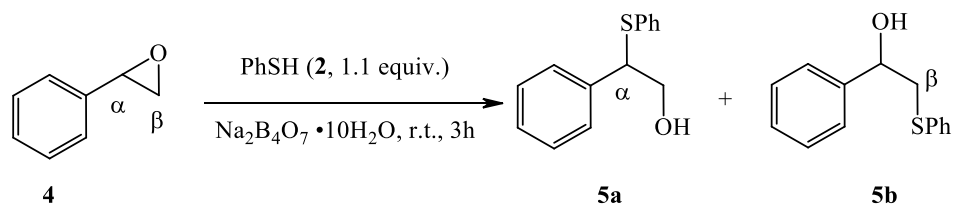


Схема 2.

В работе [20] предложен метод синтеза β-гидрокситиоэфиров по реакции эпоксидов с тиоуксусной **6** и тиобензойной кислотами **7** в воде без использования катализатора. Халимехжани и соавт. показали, что реакция 2,3-эпоксипропилметакрилата **8** с тиоуксусной кислотой протекает не только с образованием β-гидроксисульфида **9a**, но и аддукта Михаэля **9b** (схема 3).

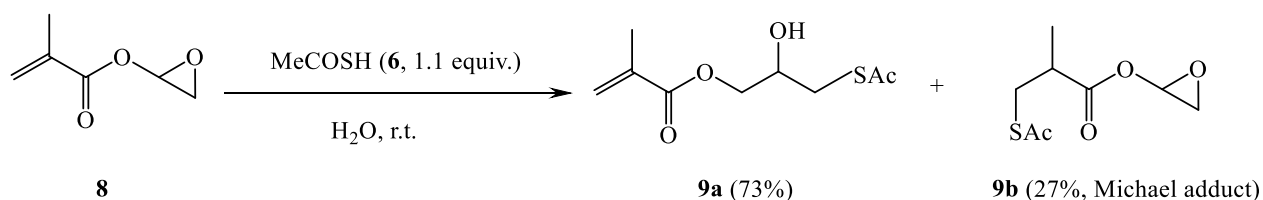


Схема 3.

Применение тиобензойной кислоты в качестве сульфидирующего реагента в реакции с эпихлоргидрином **10** и эпибромгидрином **11** приводит к количественному образованию соответствующих β-тиоэфиров **12** и **13** (схема 4) без разрыва связи углерод-галоген.

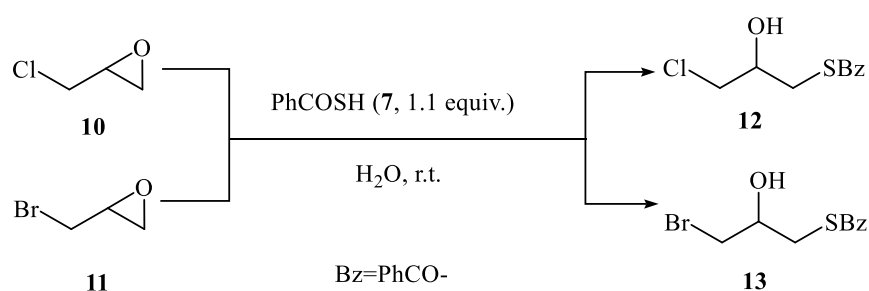


Схема 4.

Проведение химических реакций в экологически чистых средах, например, в ионных жидкостях, обладает явным преимуществом перед традиционными синтетическими методами, для которых характерно использование дорогостоящих и токсичных растворителей и реагентов. На примере несимметрично замещенного эпоксида 1,2-эпокси-3-феноксипропана **14** [21] было показано, что его реакция с *n*-тиокрезолом **15** в средах ионных жидкостей тетрафторбората 1-этил-3-метилимидазолия ([emim]BF₄) и тетрафторбората 1-бутилпиридиния ([bpy]BF₄) в отсутствие катализатора протекает с образованием соответствующего β-гидроксисульфида **16** с выходом до 95% (схема 5).

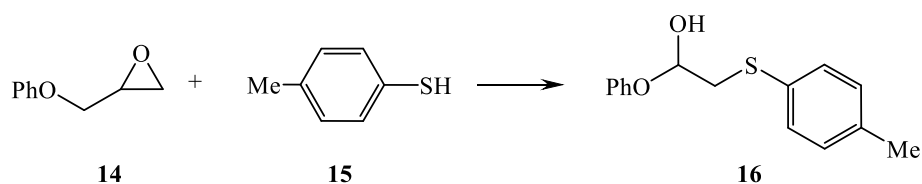
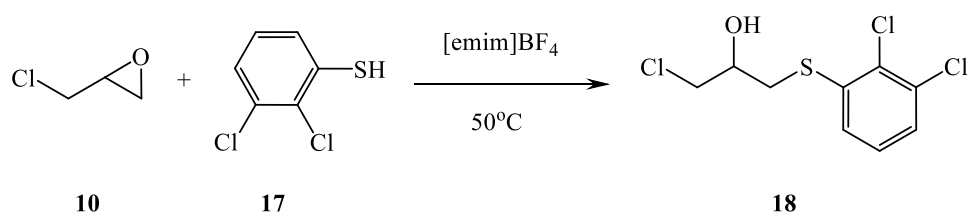


Схема 5.

Несколько меньшие выходы продуктов (85 и 87%) были получены при проведении тиолиза в средах хлорида 1-бутил-3-метилимидазолия ([bmim]Cl) и бромида 1-бутилпиридиния ([bpy]Br).

Еще одним положительным аспектом предложенного авторами метода является то, что ионные жидкости, в частности, [emim]BF₄, по окончании тиолиза регенерируются и могут быть снова использованы в реакции (до пяти циклов). Выходы целевых β-гидроксисульфидов (например, **18**) при этом не снижаются и достигают 91-94%, что было продемонстрировано на примере тиолиза эпихлоргидрина **10** 2,3-дихлортиофенолом **17** (схема 6).



Цикл 1: выход продукта **18** 94%; цикл 2: выход **18** 94%; цикл 3: выход **18** 92%;
цикл 4: выход **18** 94%; цикл 5: выход **18** 91%.

Схема 6.

Глубоко эвтектические растворители, представляющие собой смесь четвертичных солей с солями галидов, также являются прекрасной альтернативой токсичным и дорогостоящим растворителям. Благодаря своим уникальным свойствам, таким как низкая температура плавления, химическая стабильность в широком температурном диапазоне, высокая способность растворять большинство солей металлов, высокая полярность, умеренная вязкость и высокая ионная проводимость, эвтектические растворители в последние годы привлекают все возрастающее внимание исследователей в разных областях науки. Одним из примеров таких растворителей служит смесь холин хлорида (ChCl) и хлорида олова (II) **19**. Азизи и Батеби в своей работе [22] продемонстрировали высокую эффективность данной смеси. Так, они показали, что в ее присутствии реакции ароматических, циклических и ациклических эпоксидов (**4**, **14**, **20a-c**) с тиолами различной природы (**2**, **15**, **21a-g**) протекают региоселективно, с высокими

выходами β-тиоэфиров и за относительно короткий промежуток времени (от 10 до 80 минут) (схема 7).

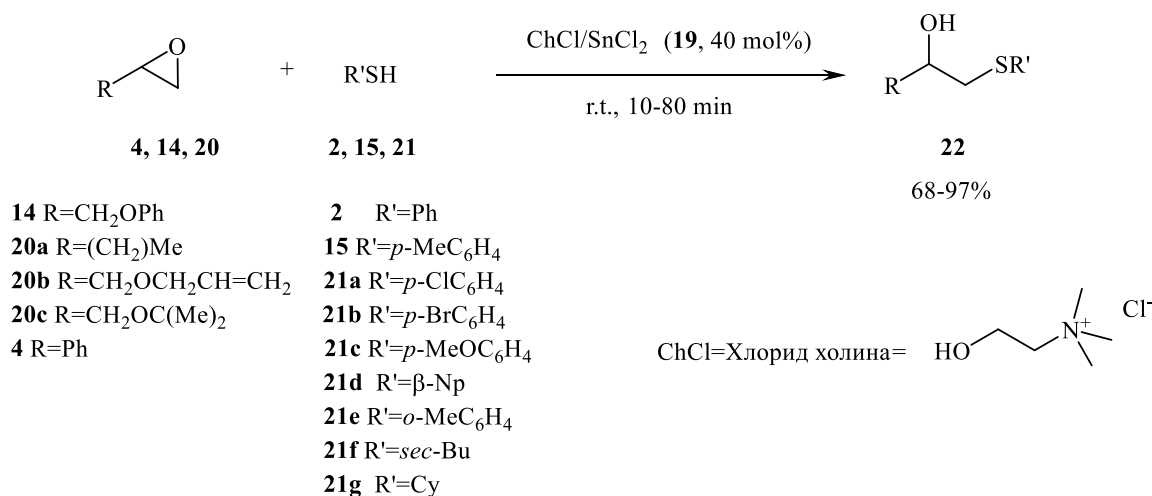
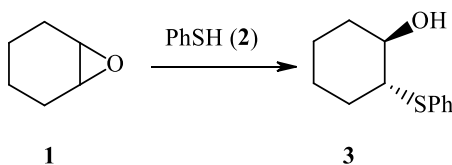


Схема 7.

Наряду с вышеупомянутыми глубокими эвтектическими растворителями к методам “зеленой химии” при раскрытии эпоксидов можно отнести использование ультразвукового облучения. Зачастую оно применяется в симбиозе с водой, и как отмечают авторы работы [23], проявляет себя весьма неплохо. На примере модельной реакции тиолиза циклогексеноксида **1** было показано, что водно-ультразвуковая среда способствует его региоселективному раскрытию с выходом 93%. Кроме того, реакция в данных условиях протекает значительно быстрее (15 мин), чем без использования ультразвука (УЗ) (таблица 1).

Таблица 1. Раскрытие циклогексеноксида **1** тиофенолом **2** в водно-ультразвуковой среде.



Опыт	Условия реакции	Время реакции, мин	Выход, %
1	H ₂ O+УЗ	15	93
2	H ₂ O	120	<10
3	УЗ	45	<10

Сочетание микроволнового излучения с системой $\text{SiO}_2\text{-HClO}_4$ позволяет проводить региоселективное раскрытие несимметричного стиреноксида [24], хотя его тиолиз обычно протекает с образованием двух региоизомеров в различных соотношениях. Присоединение тиофенола **2** к эпоксиду стирена **4** в присутствии 15 мольн.% $\text{SiO}_2\text{-HClO}_4$ идет против правила Марковникова – с образованием не α -, а β -изомера гидроксисульфида **5b** (схема 8).

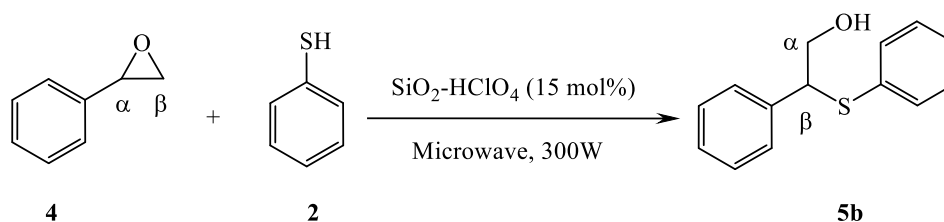


Схема 8.

Бромид (фенилсульфанил)цинка (PhSZnBr) также проявляет нуклеофильную активность в реакциях с оксиранами, как это было показано в работе [25].

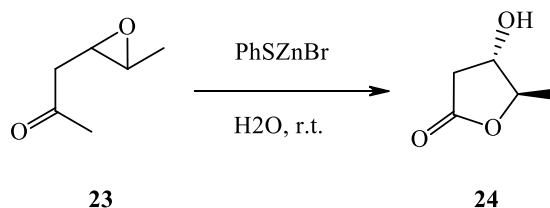


Схема 9.

Раскрытие окиси стирена **4** PhSZnBr в водной среде, приводит к образованию α -изомера гидроксисульфида **5a** с селективностью 90%. Попытка авторов провести тиолиз эпоксида **23** оказалась неудачной, – реакция завершилась образованием лактона **24** (схема 9).

N-бромсукцинимид (NBS) является коммерчески доступным соединением. В органическом синтезе он, как правило, применяется в качестве бромлирующего реагента. Однако NBS может выступать и в роли катализатора, о чем свидетельствует работа иранских ученых [26]. Ростами и Джафари показали, что реакции несимметричных эпоксидов **25** и **26** с ароматическими, алифатическими и гетероциклическими тиолами (**2**, **27a-d**) в присутствии 5 мольн.% NBS

протекают с селективностью до 100%, высокими выходами β -гидроксисульфидов **28** и **29**, достаточно быстро (от 5 до 90 минут) и в мягких условиях (схема 10).

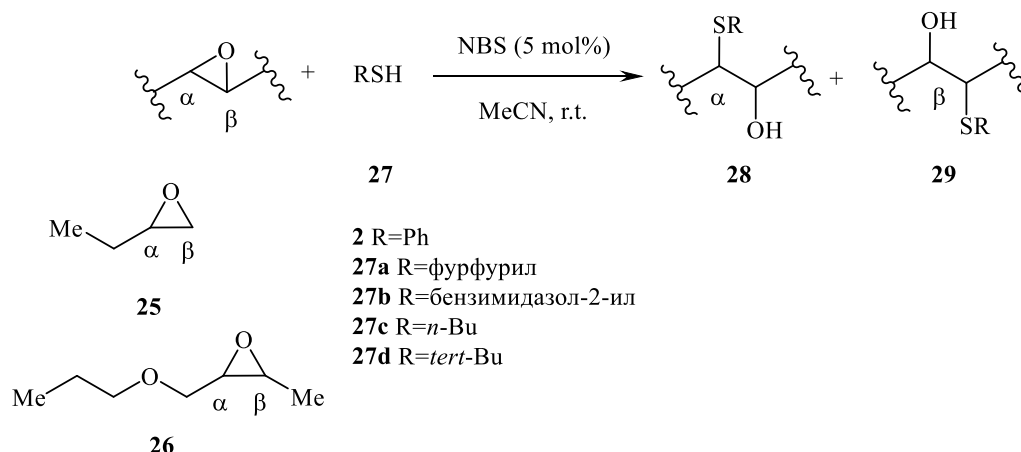


Схема 10.

Высокую каталитическую активность в реакции циклопентеноксида **30** с ароматическими тиолами в среде дихлорметана проявил хлорид магния (II) [27] (схема 11). В его присутствии селективность образования β -гидроксисульфидов **32** достигает 98%.

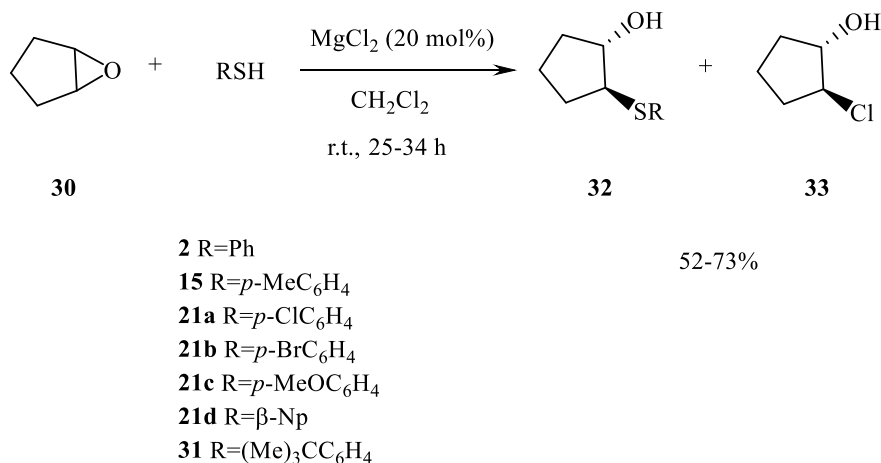


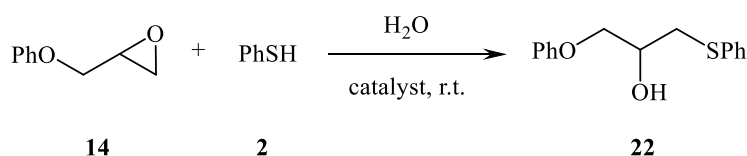
Схема 11.

В ходе реакции эпоксидное кольцо подвергается атаке со стороны не только нуклеофила, но и хлорид-иона MgCl_2 , что подтверждается образованием хлоргидрина **33** в качестве побочного продукта.

Авторами работы [28] предложен простой способ получения β -гидроксисульфидов раскрытием эпоксидов тиолами в водной среде в присутствии

каталитических количеств карбоната калия (K_2CO_3). Азизи и соавт. отмечают, что в сравнении с другими катализаторами, например, с вольфрамфосфорной кислотой ($H_3PW_{12}O_{40}$), молибдофосфорной кислотой ($H_3PMo_{12}O_{40}$) и кислотой Льюиса хлоридом ванадия (III) (VCl_3), карбонат калия оказывается наиболее эффективным как по выходу продукта тиолиза, так и по времени самой реакции, что было показано на примере взаимодействия 1,2-эпокси-3-феноксипропана **14** с тиофенолом (таблица 2).

Таблица 2. Раскрытие эпоксида **14** тиофенолом **2**.



Опыт	Катализатор	Концентрация катализатора, мольн. %	Время реакции, мин	Выход продукта, %
1	$H_3PW_{12}O_{40}$	0.1	180	60
2	$H_3PMo_{12}O_{40}$	0.1	180	65
3	VCl_3	0.5	200	55
4	K_2CO_3	10	30	97

Следует отметить, что в данной работе авторы успешно применили в качестве нуклеофилов не только ароматические тиолы, но и их гетероциклические аналоги и аминотиолы. Взаимодействие последних с эпоксидом **14** привело к образованию β -гидрокситиоэфиров **35** с выходами более 95% (схема 12).

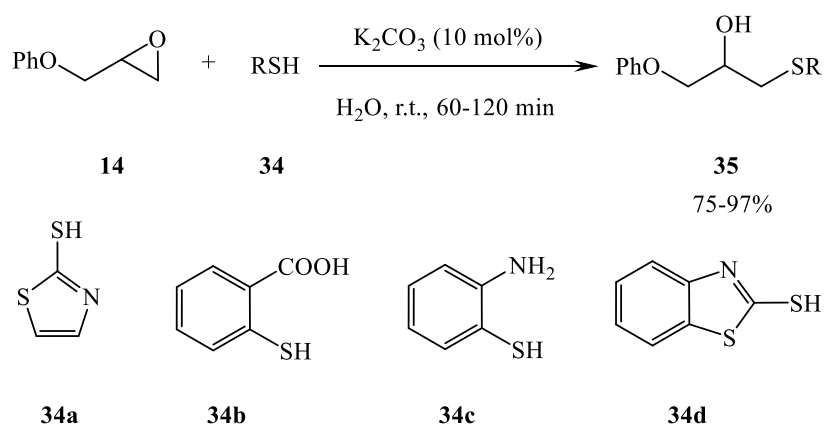


Схема 12.

Использование поташа (K_2CO_3) в качестве катализатора реакции 3,5,8-триоксаспиро[бицикло[5.1.0]октан-4,1'-циклогексана] **36** с тиофенолом **2** привело к образованию гидроксисульфида (спирокеталю, или 1,3-диоксепана) **37** с 90%-ным выходом [29]. Однако данное соединение является неустойчивым и, как отмечают авторы, в растворе хлороформа и *n*-толуолсульфокислоты изомеризуется до кеталю **38** (схема 13).

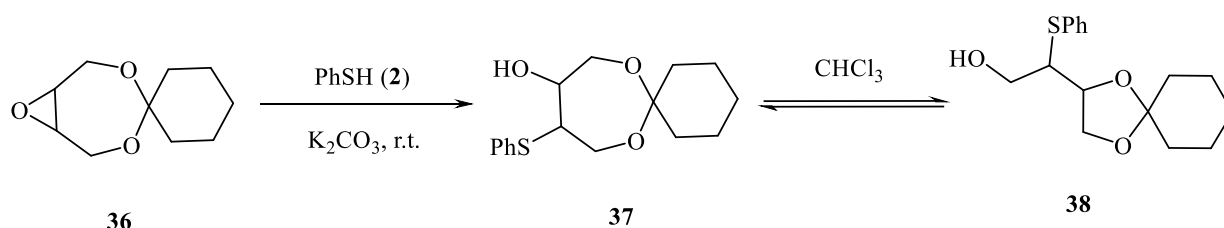


Схема 13.

Хиральные катализаторы по своей эффективности не уступают каталитическим системам неорганического происхождения и также широко применяются в органической химии для синтеза энантиомерно чистых соединений, в том числе, β -гидроксисульфидов. Наиболее ярким примером такого типа промоторов служит катализатор Якобсена – комплексное соединение хрома (+3) с полидентатным лигандом salen **40** (схема 14). В работе [30] было показано, что в присутствии 2 мольн.% **40** реакция циклогексеноксида **1** с бензилмеркаптаном **39** в среде метил-*трет*-бутилового эфира (МТБЕ) протекает с высоким выходом продукта **41** и умеренным значением его энантиомерного избытка (*ee*).

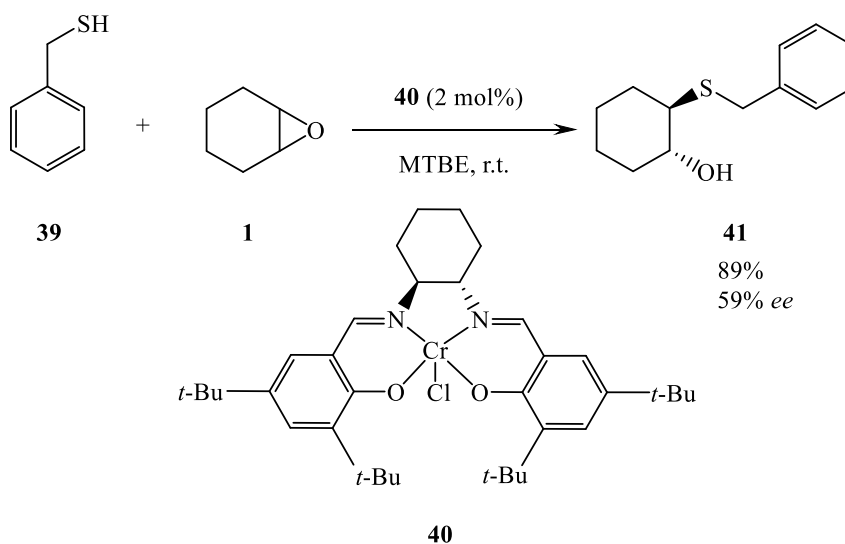


Схема 14.

Аналогичным образом был проведен тиолиз симметричных эпоксидов в присутствии смеси 5 мольн.% изопропоксида титана (IV) ($\text{Ti}(\text{O-}^i\text{Pr})_4$) и 5.5 мольн.% саленового лиганда **42** в среде гексана [31]. Так, раскрытие 2,3-эпоксипутана **43** тиолами **2**, **15** и **31** при низкой температуре протекает с высокими выходами гидроксисульфидов **44** и умеренными значениями их *ee* (схема 15).

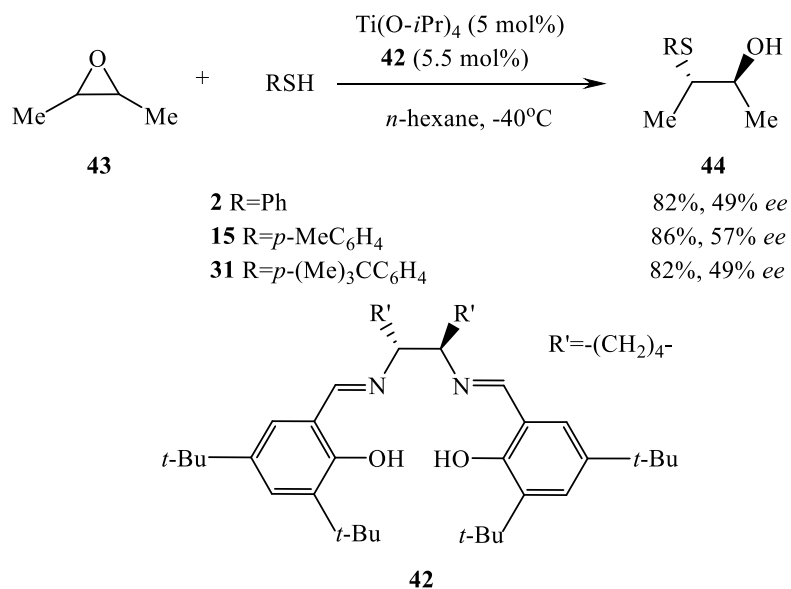


Схема 15.

Ванг и соавт. [32] применили в качестве катализаторов реакции модельного оксида циклогексена **1** с меркаптобензотиазолами **34d**, **53-56** (*R*)-изомеры хиральных фосфорных кислот **45-52** (рисунок 1).

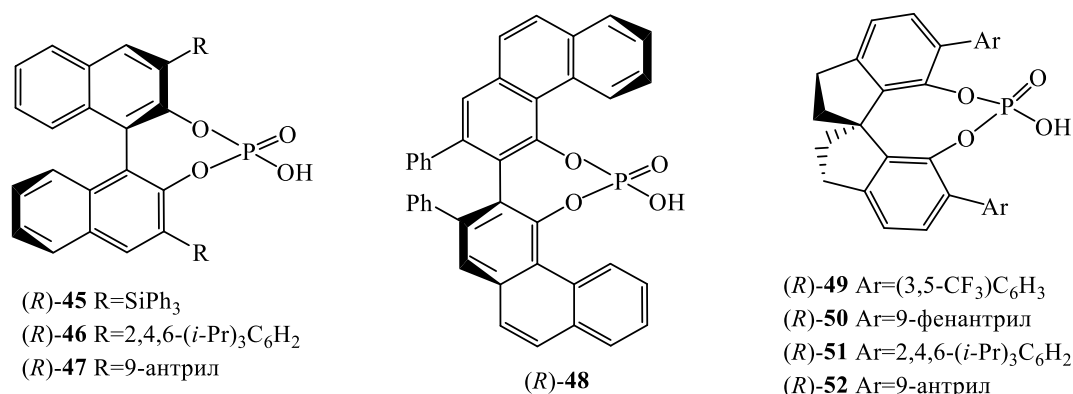


Рисунок 1. Структуры хиральных фосфорных кислот.

Проведение реакции при комнатной температуре в присутствии хиральной кислоты (*R*)-TRIP (3,3'-бис(2,4,6-триизопропилфенил)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфат) **46** не способствовало энантиоселективному раскрытию эпоксиды **1**, – ее варьировалось от 43 до 55%. Наилучшие результаты по энантиоселективности (*ee* 61%) образования β-гидроксисульфидов **57** в присутствии (*R*)-TRIP авторы получили, используя в качестве нуклеофильного реагента 5-метоксимеркаптобензотиазол **54** (схема 16). Понижение температуры реакционной смеси до –78°C позволило повысить значение *ee* до 85%.

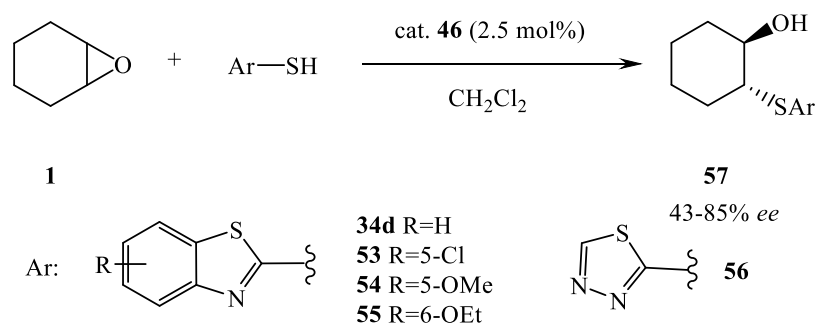


Схема 16.

Весьма перспективными и простыми в использовании нуклеофилами при проведении реакций раскрытия эпоксидов являются дитиокислоты фосфора. Еще в далеком 1965 году Аркадий Николаевич Пудовик и соавт. сообщали об их реакции с α -замещенными эпоксидами [33]. В последующие годы данное направление не получило широкого развития и было практически “заморожено” вплоть до 2000-х гг., когда в свет вышла статья китайских ученых [34], которые показали, что реакции *мезо*-эпоксидов **1**, **60** и **61** с дитиофосфорными кислотами и эфирами (соединения **58** и **59**) протекают высоко регио- и стереоселективно с образованием единственных изомеров *транс*- β -гидроксисульфидов **62** с выходами до 95%. Путем восстановления литийалюминий гидридом Ли и соавт. трансформировали гидрокситиоэфиры **62** до оптически активных β -гидроксимеркаптанов **63** (схема 17).

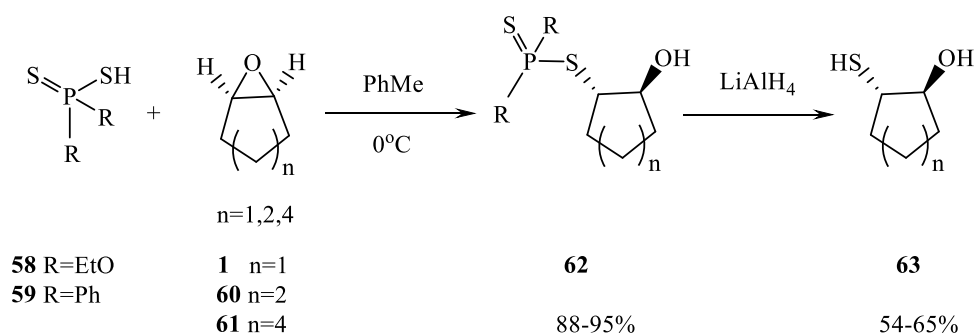


Схема 17.

Помимо ациклических и моноциклических эпоксидов в реакцию нуклеофильного раскрытия тиолами могут вступать эпоксисоединения более сложной структуры и строения, например, оксираны стероидного типа. Получение на их основе β -гидроксисульфидов представляется актуальной задачей, поскольку большинство известных 3α -гидрокси- 2β -замещенных производных стероидов, содержащих тиоэфирную группу, проявляют высокую анестетическую активность [35]. Так, в работе венгерских ученых [36] был проведен тиолиз $2\beta,3\beta$ -эпокси- 5α -андростан-17-она **64**. В качестве сульфидирующих реагентов использовались ароматические и алифатические тиолы, а роль растворителя и катализатора выполняла ионная жидкость тетрафторборат 1-бутил-3-метилимидазолия

([bmim]⁺[BF₄]⁻) (схема 18). В его среде тиолиз соединения **64** протекает с почти полной конверсией и весьма неплохой селективностью образования β-гидроксисульфидов **66** (до 90%). Добавление воды в реакционную смесь приводит к снижению селективности образования β-гидроксисульфидов **66** (до 20%), основным продуктом при этом является диол **67**.

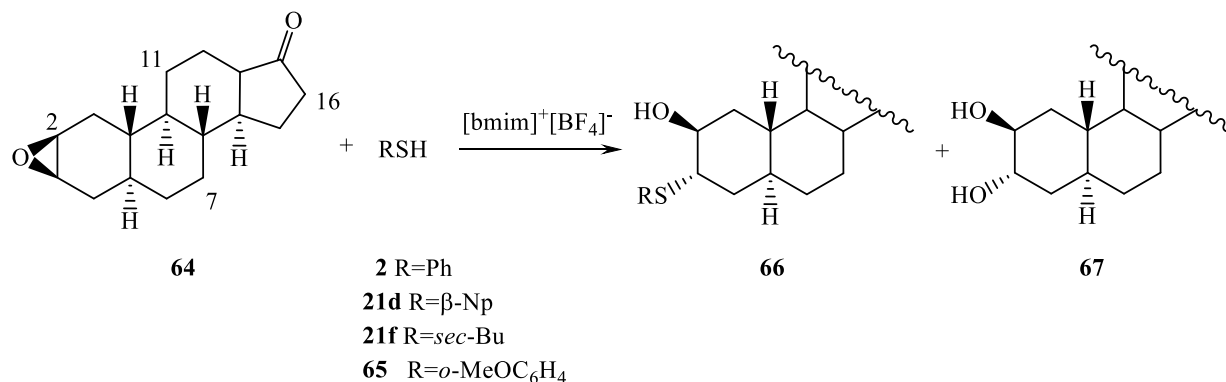


Схема 18.

Нуклеофильное раскрытие эпоксидов *o*-галогензамещенными ароматическими тиолами идет по так называемому домино-S_N2-типу с образованием не β-гидроксисульфидов, а их не менее ценных гетероциклических аналогов — бензоксатиinov, являющихся мощными антиоксидантами, эстрогенными и антигипертензивными агентами [37-39].

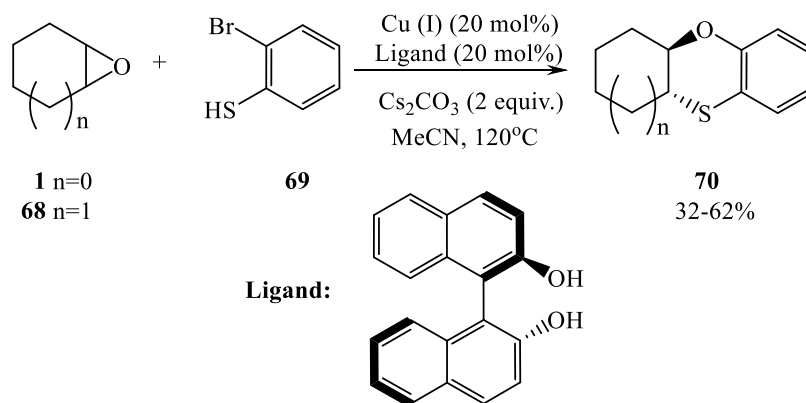


Схема 19.

Корупалли и соавт. [40] показали, что тиолиз циклогексеноксида **1** *o*-бромтиофенолом **69** (схема 19), катализируемый комплексом меди (I) с 1,1'-би-2-нафтолом (BINOL) (Ligand), в присутствии основания карбоната цезия (Cs_2CO_3) в ацетонитриле (CH_3CN) протекает с образованием бензоксатиина **70** с выходом 62%. В случае использования в качестве субстрата оксида циклононена **68** выход **70** снижается до 32%, что может быть связано со строением исходного эпоксида.

1.2. β -Гидроксисульфиды на основе монотерпеновых эпоксидов.

Наряду с эпоксидами алифатической природы реакциям тиолиза могут быть подвергнуты оксираны терпеновой структуры: α - и β -оксиды 3-карена (**71** и **72**), α -оксид α -пинена **73**, α -оксид β -пинена **74**, а также α - и β -оксиды камфена (**75** и **76**) (рисунок 2).

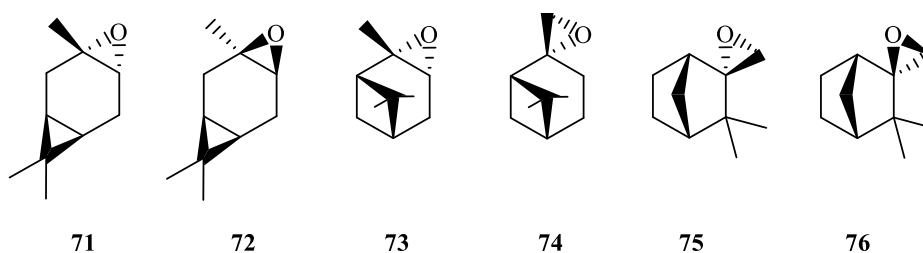


Рисунок 2. Структуры монотерпеновых эпоксидов.

Получение на их основе бифункциональных производных, в частности β -гидроксисульфидов, осложняется склонностью соединений данного ряда к перегруппировкам различного типа [41-43]. Изомерные превращения терпеновых эпоксидов, сопровождающиеся образованием многокомпонентных, трудноразделимых смесей, реализуются, как правило, в условиях кислотного катализа. Регио- и стереоселективное раскрытие окисей терпенов происходит в щелочной среде в присутствии этилата натрия (EtONa), что было показано на примере *цис*- и *транс*-3,4-эпоксикаренов **71** и **72** в работах [44-45].

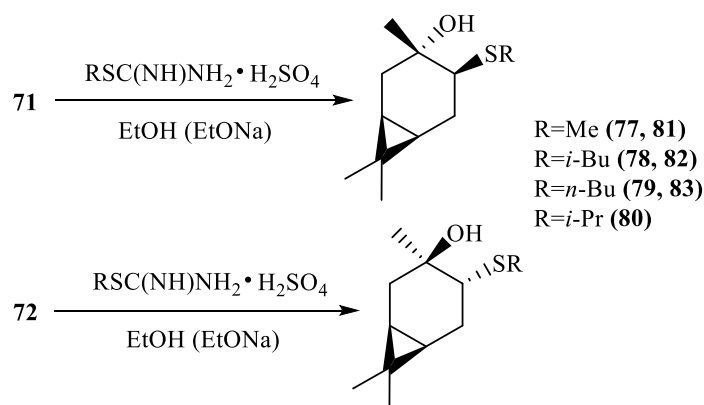


Схема 20.

Взаимодействие **71** и **72** с изотиуруниевыми солями, которые выполняют роль S-нуклеофилов, завершается регио- и стереоспецифичным образованием *транс*-гидроксисульфидов **77-83** с выходами до 70% (схема 20).

В аналогичных условиях был осуществлен синтез гидроксисульфидов на основе *экзо*-, *эндо*-эпоксидов камфена (**76** и **75**) [46-47] и эпоксида β -пинена **74** [48]. В обоих случаях раскрытие эпоксидного цикла происходит у наименее замещенного атома углерода, что согласуется с правилом Красуского. Это, в свою очередь, обуславливает высокую регио- и стереоселективность самой реакции.

В работе [49] сообщается о тиолировании 1,2-лимоненоксида **84** тиофенолом **1** (PhSH) и *n*-декантиолом ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{SH}$) в присутствии кислоты Льюиса InCl_3 . Гидроксисульфиды **85** и **86** в данных условиях были получены в виде индивидуальных стереоизомеров с умеренными выходами 70 и 75%, соответственно. Результатом реакции эпоксида **84** с метилмеркаптоацетатом **87** в присутствии метилата натрия (MeONa) явилось образование единственного аддукта **88** (схема 21).

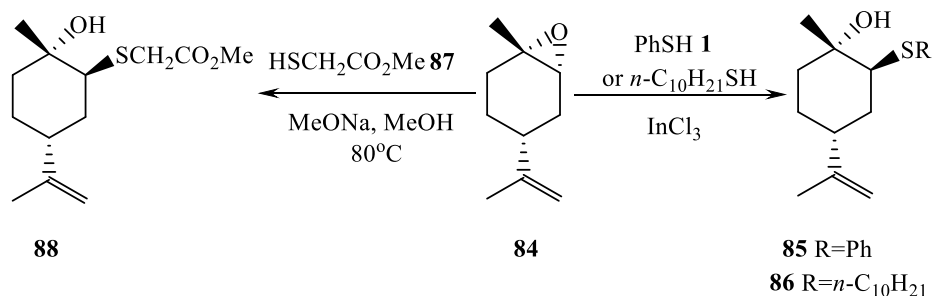


Схема 21.

Взаимодействие эквимольной смеси *цис*- и *транс*-1,2-лимоненоксидов (**84a** и **84b**) с меркаптоуксусной кислотой **89** в присутствии EtONa протекает с образованием смеси гидроксисульфида **90** и лактона **91** в соотношении 2.5:1, которая была разделена посредством колоночной хроматографии на силикагеле [50] (схема 22).

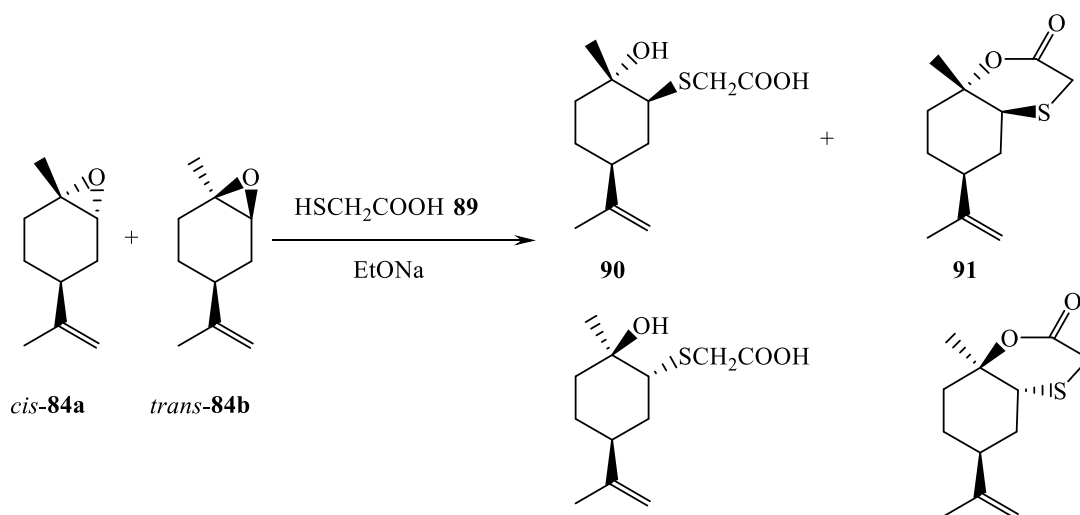


Схема 22.

Аналогичная ситуация наблюдается при раскрытии α -эпоксида β -пинена **74** — при хроматографировании некоторая часть аддукта **92** переходит в лактон **93** (схема 23). Интересным, по мнению авторов, является тот факт, что соединение **93** имеет не пинановую, а борнановую структуру. Очевидно, это может быть связано с высокой степенью напряжения в пинановой системе, в которой фрагмент лактона теоретически должен был находиться в так называемом *спиро*-сочленении с бициклическим остовом.

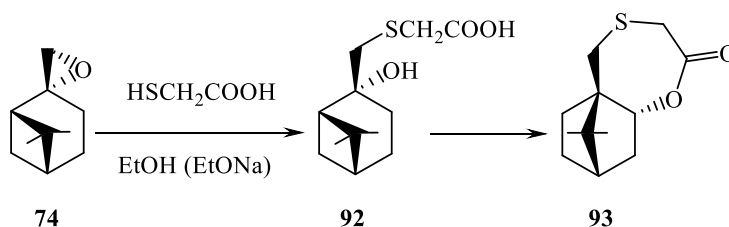


Схема 23.

В работе Арефьева и соавт. [51] изучено взаимодействие эпоксида **74** с 2-меркаптоэтанолом и метиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты. В отличие от реакции соединения **74** с кислотой **89** его реакция с вышеуказанными тиолами протекает селективно, при этом продукты не перегруппировываются в лактоны.

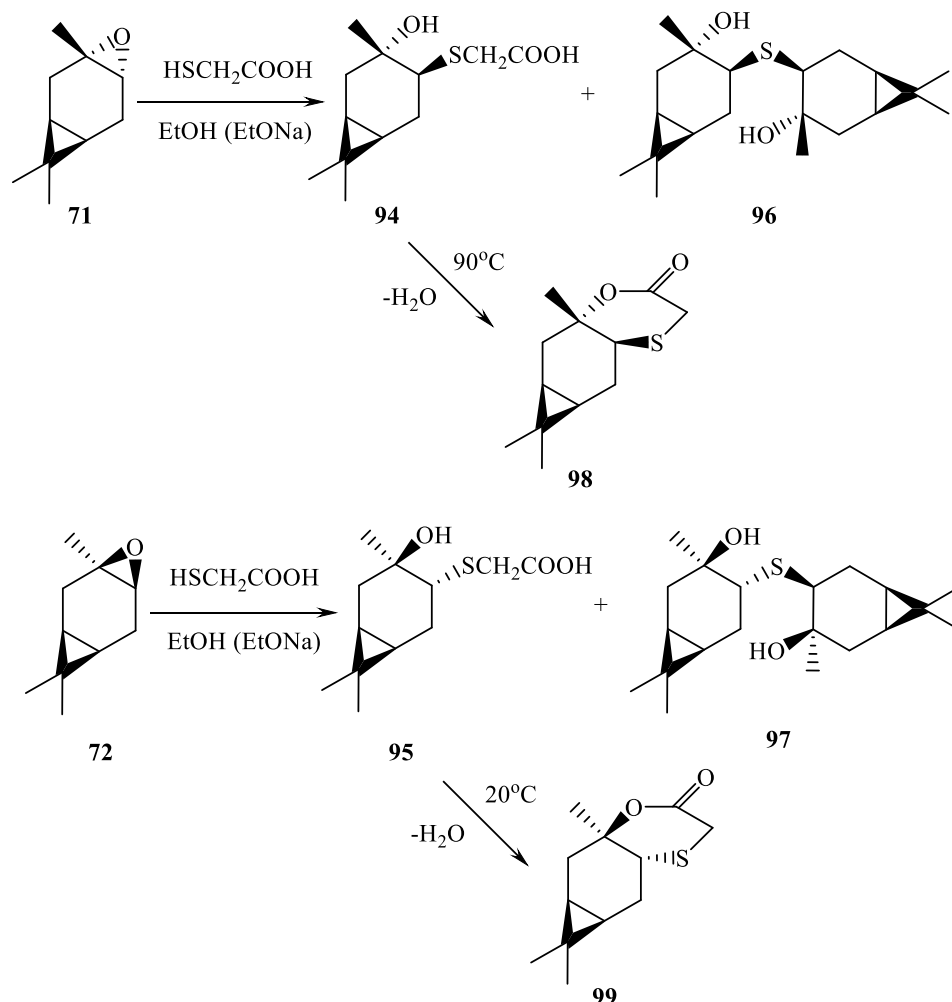


Схема 24.

Реакции *транс*- и *цис*-эпоксидов 3-карена (**71** и **72**) с меркаптоуксусной кислотой **89** идут неселективно. Наряду с основными продуктами **94** и **95** в качестве побочных образуются бис-сульфиды **96** и **97**, которые также могут быть получены в ходе раскрытия окисей 3-карена тиомочевинной и изотиурониевыми солями [52-54]. Кроме того, тиолиз соединений **71** и **72** кислотой **89** сопровождается процессом лактонизации (**98**, **99**), причем в случае эпоксида **72** он самопроизвольный, а в случае **71** происходит лишь при нагревании (схема 24).

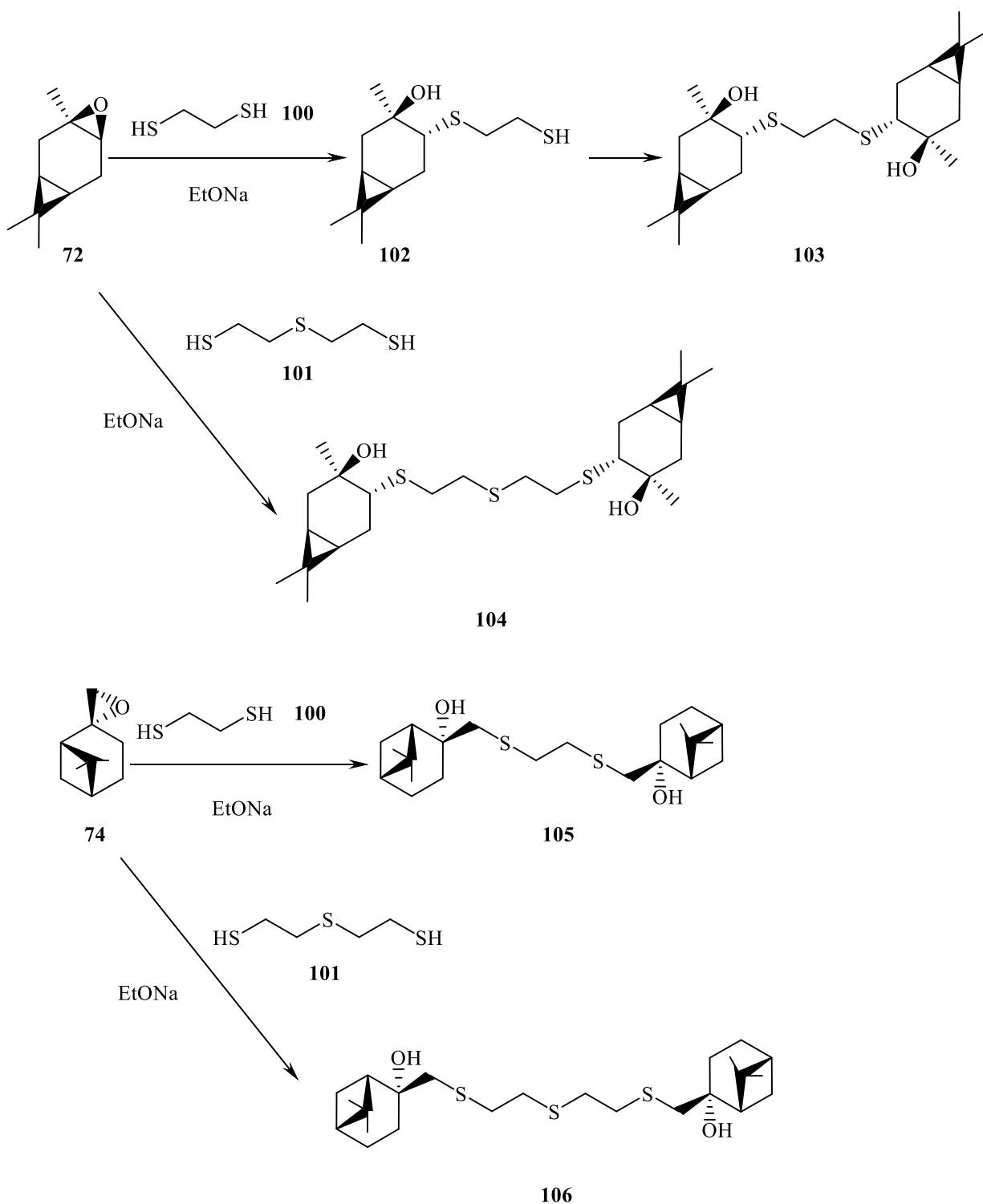


Схема 25.

При использовании в качестве нуклеофилов в реакциях с эпоксидами дитиолов, таких как этандитиол **100** и бис(2-меркаптоэтил)сульфид **101**, происходит образование не гидроксисульфидов (они служат интермедиатами), а соответствующих бис- и трис-сульфидов. Последние были получены

взаимодействием *цис*-3,4-эпоксикарана **72** и α -эпоксида β -пинена **74** с дитиолами **100** и **101** в работе [55] (схема 25). Реакции, как и в рассмотренных выше случаях, проводят в присутствии этилата натрия. Соединения **103-106** образуются в качестве единственных продуктов с выходами 62-74%. Наличие двух терпеновых фрагментов в структурах бис- и трис-сульфидов объясняется тем, что, например, тиол **102**, формирующийся в ходе первой стадии, на второй атакует другую молекулу эпоксида, способствуя его раскрытию. Таким образом, терпеновые бициклы оказываются соединенными между собой этандитиольными и бис(2-меркаптоэтил)сульфидными “мостиками”.

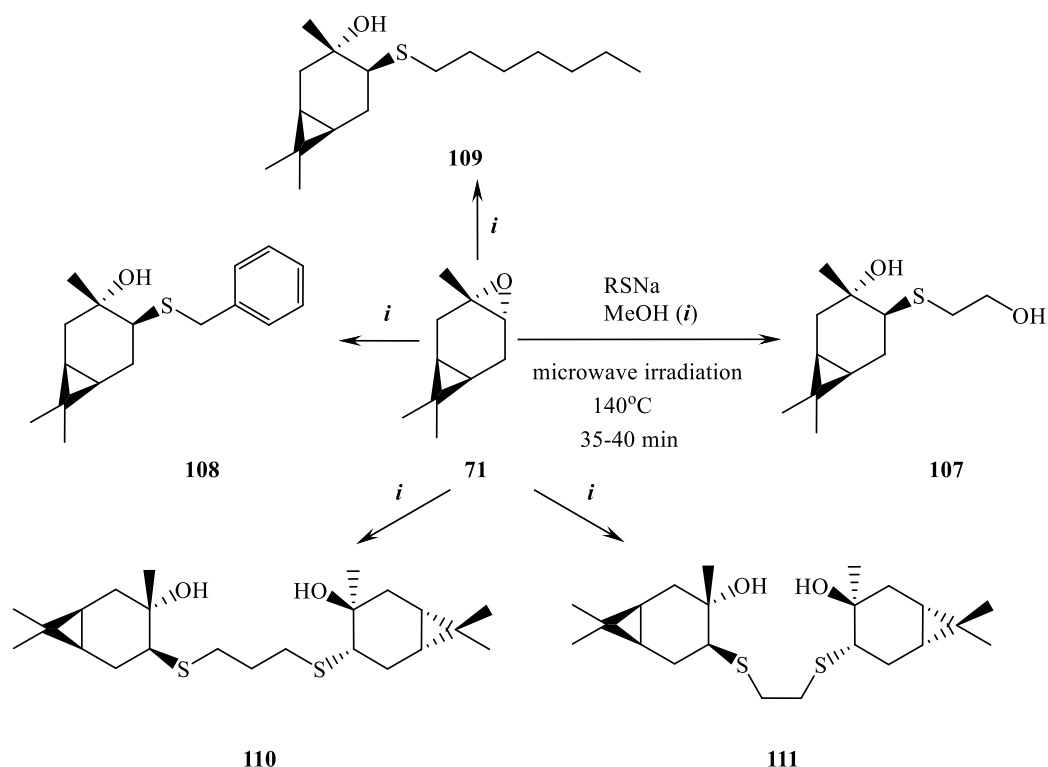


Схема 26.

Как уже ранее отмечалось, использование микроволнового излучения в реакциях нуклеофильного раскрытия эпоксидов способствует их регио- и стереоселективному раскрытию. В 2011-м году была опубликована статья [56], в которой отражены результаты по взаимодействию *транс*-эпоксида 3-карена **71** с тиолами натрия в среде метанола под воздействием микроволнового излучения (схема 26). Авторы работы показали, что за короткий период 35-40 мин гидроксисульфиды **107-111** образуются с высокими выходами 75-95%.

2. Тиолы и гидрокситиолы на основе монотерпеноидов.

Соединения с олефиновой связью, с активированной за счет соседней карбонильной группы кратной связью, также как и эпоксиды, легко вступают в реакции с различными нуклеофилами, в частности, с серасодержащими. Образующиеся в ходе таких трансформаций аддукты (тиоэфиры и кетотиоэфиры) представляют интерес в качестве линкеров в синтезе лекарственных препаратов различного назначения [57-59]. Вместе с тем, тиоэфиры и кетотиоэфиры служат интермедиатами в синтезе хиральных тиолов и гидрокситиолов, которые находят применение в асимметрическом синтезе кислород-, сера- и азотсодержащих соединений, выполняя роль хиральных “помощников”.

2.1. Гидрокситиолы на основе пулегона, камфоры и миртеналя.

Одними из первых, кто осуществил синтез тиопроизводных на основе терпенов и продемонстрировал их применение в качестве хиральных индукторов, были Элизель и Линч [60-61]. В качестве субстрата для синтеза гидрокситиола **114** они использовали монотерпеновый ненасыщенный кетон (+)-пулегон **112**. Его взаимодействие с бензилмеркаптаном **39** в тетрагидрофуране (THF) протекает по классическому механизму присоединения тиолов по Михаэлю (SMA-“sulfa-Michael addition”) с образованием кетотиоэфира **113**, последующее восстановление которого Na в жидком аммиаке приводит к образованию смеси, содержащей по данным ЯМР ^{13}C -спектроскопии 87% *транс*- и 13% *цис*-изомера гидрокситиола **114** с общим выходом 85% (схема 27).

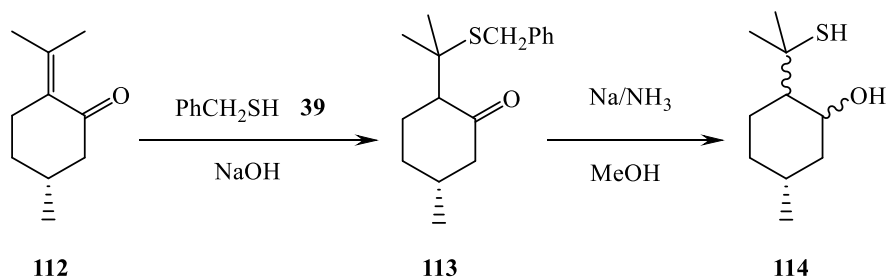


Схема 27.

Оксатиан **115**, полученный на основе диастереомерной смеси **114**, авторы применили в качестве хирального вспомогательного реагента в асимметрическом синтезе (*R*)-(+)-этилметил-*n*-пропилкарбинола **122** (схема 28), который был получен в несколько стадий через образование промежуточных соединений **116-121**. Энантиомерная чистота спирта **122** после восстановления соединения **121** составила 93%.

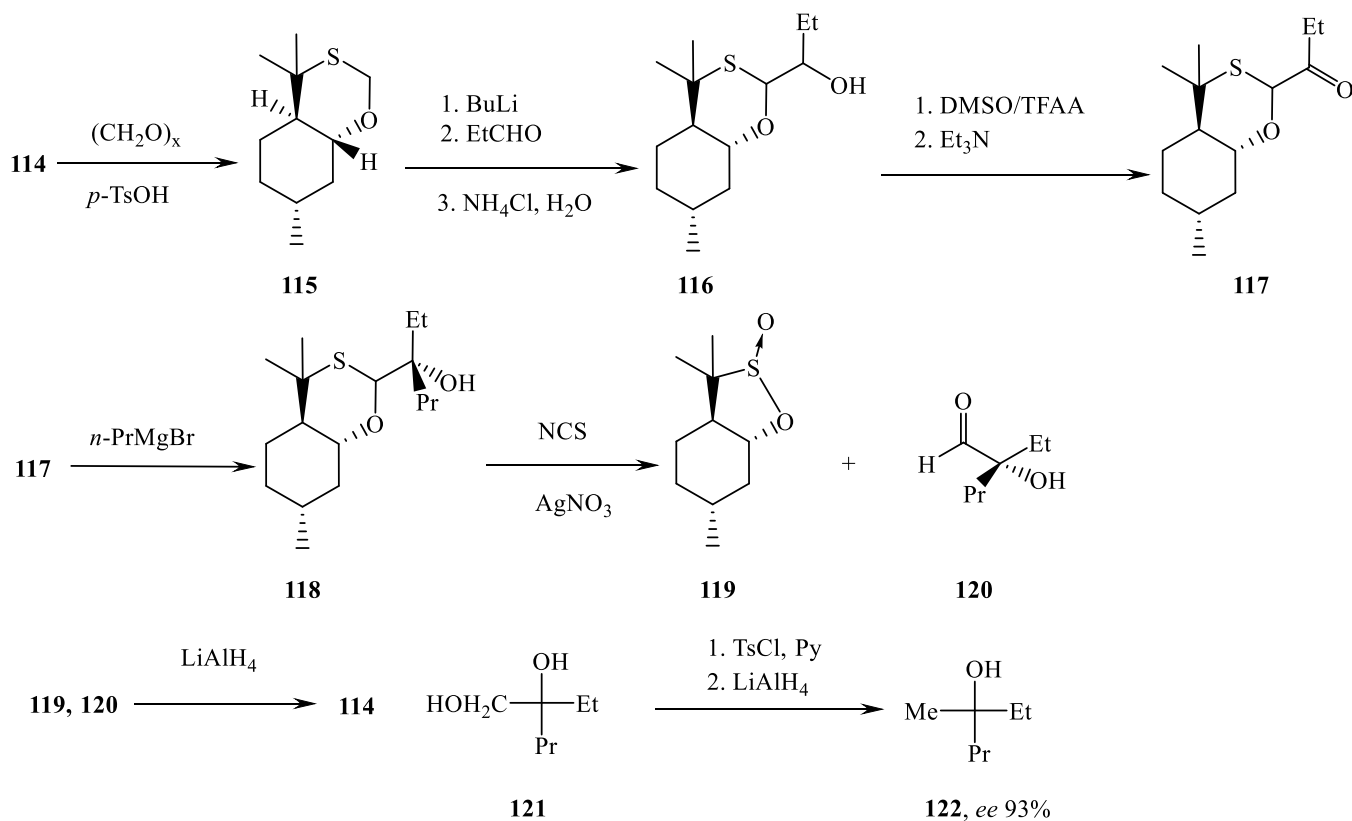


Схема 28.

С использованием хирального оксатиана **115** авторами работы [62] осуществлен синтез (*R*)-(+)- и (*S*)-(-)-2-ацетоксицитрамалатов высокой оптической чистоты (*ee* >96%).

В работе [63] установлено, что хиральный гидрокситиол **114**, выделенный в оптически чистом виде согласно схеме 28, является весьма эффективным реагентом для разделения рацемической смеси 3,4-дикарбоксилата *транс*-диметилциклопентанона **124**, (+)-энантиомер которого был получен с высоким выходом 96% и имел оптическую чистоту >99% (схема 29).

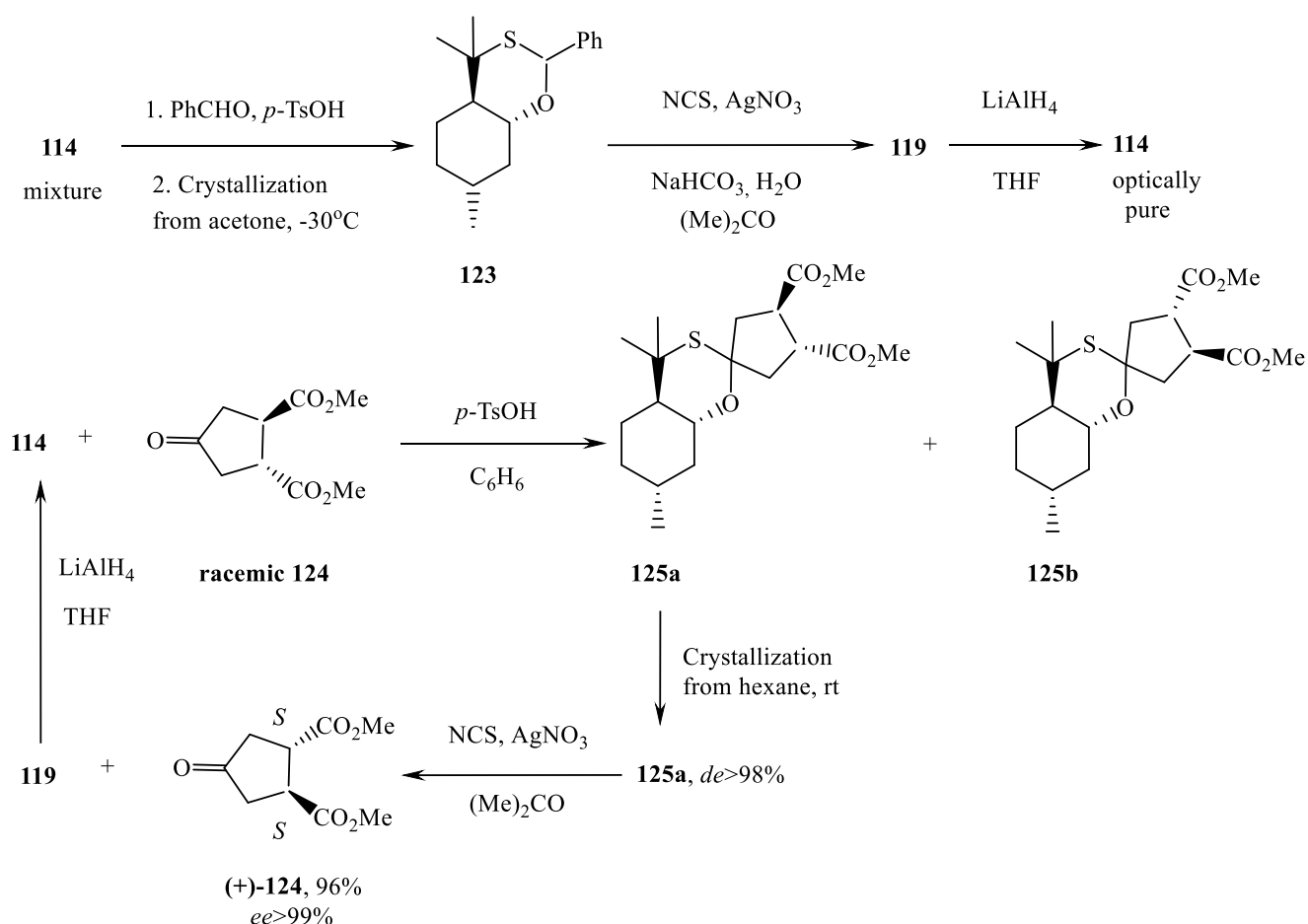


Схема 29.

Использование камфоры **126** в качестве синтона для реализации асимметрических трансформаций привлекает внимание со стороны химиков-синтетиков довольно давно, о чем свидетельствуют многочисленные публикации и диссертационные работы [64-70]. В структуре камфоры **126**, в отличие пулегона **112**, кратная связь отсутствует, однако это не является препятствием для введения сульфидных функций в ее молекулу. Синтез гидроксителиолов на основе камфоры, как сообщается в работах [71-72] может быть осуществлен в четыре стадии через образование промежуточного *экзо*-сульфенилкетона **127**, последующее восстановление которого диизобутилалюминий гидридом (DIBALH) завершается образованием соответствующего *экзо*-спирта **128** с выходом 92%. Конечная стадия заключается в дебензилировании **128**, в ходе которого гидроксителиол **129** образуется с выходом 91% (схема 30).

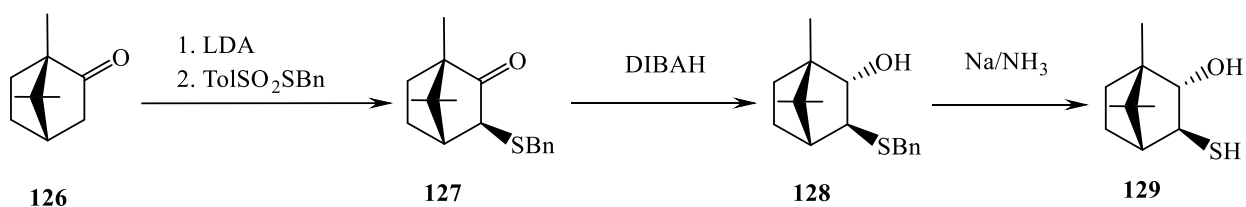


Схема 30.

Хан, Ли и Янг в своей работе [73] протестировали хиральную индукцию гидрокситиола **129** в асимметрическом синтезе хиральных сульфоксидов и сульфонов. Во всех случаях реакции характеризовались высокой диастереоселективностью (*de* 70-100%).

Такой же высокий уровень стереоиндукции 1,2-гидрокситиол **129** продемонстрировал в асимметрическом синтезе первичных аминов **138**, который проводят в несколько стадий через образование сульфен- и сульфениминных интермедиатов **133-135** (их *de* >99%) (схема 31) [74].

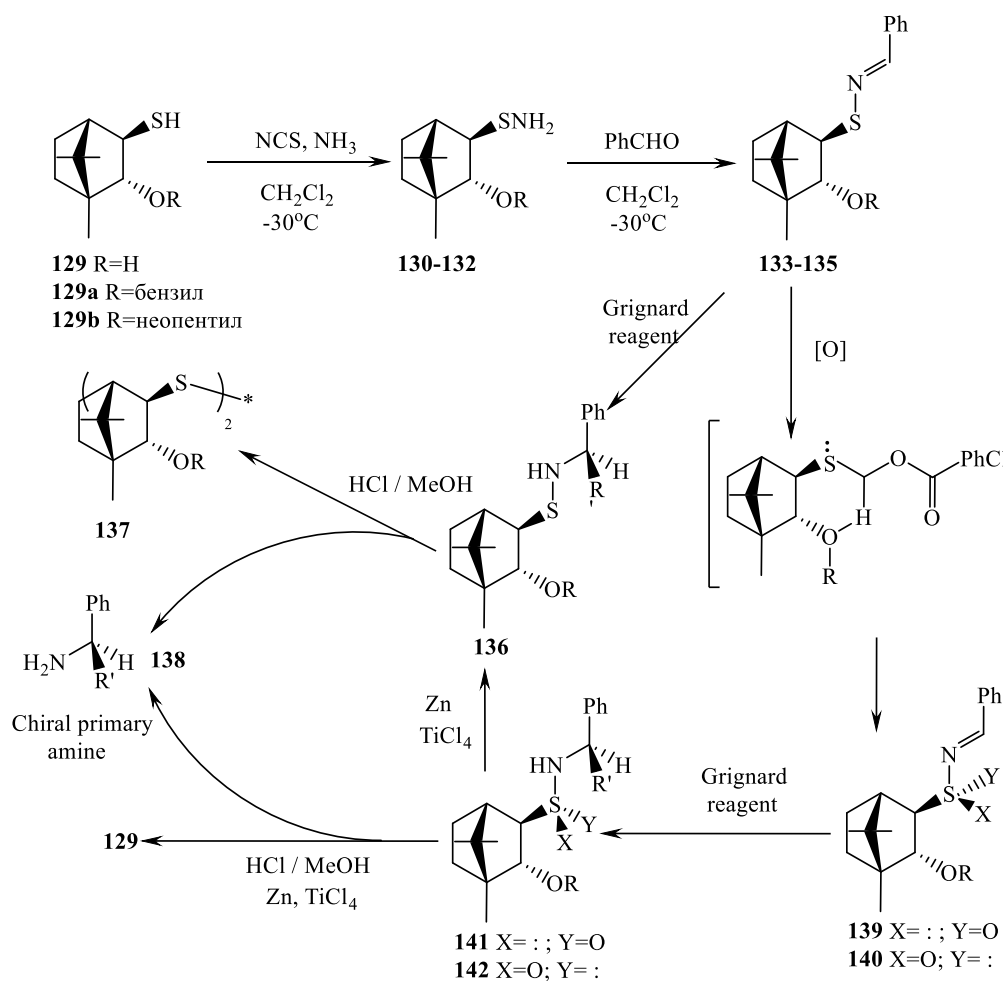


Схема 31.

По реакции восстановления (1*S*)-*d*-10-камфорсульфонилхлорида **143** литийалюминийгидридом осуществляют синтез 1,3-гидрокситиола **144** [75]. В условиях катализа морфолином [76] присоединение гидрокситиола **144** к ацетиленам **145-147** протекает с образованием (*Z*)- и (*E*)-аддуктов **148**, которые в присутствии каталитических количеств йода циклизируются в соответствующие хиральные 1,3-оксатианы (аксиальные (*ax*)-**149-151** и экваториальные (*eq*)-**149-151**) (схема 32).

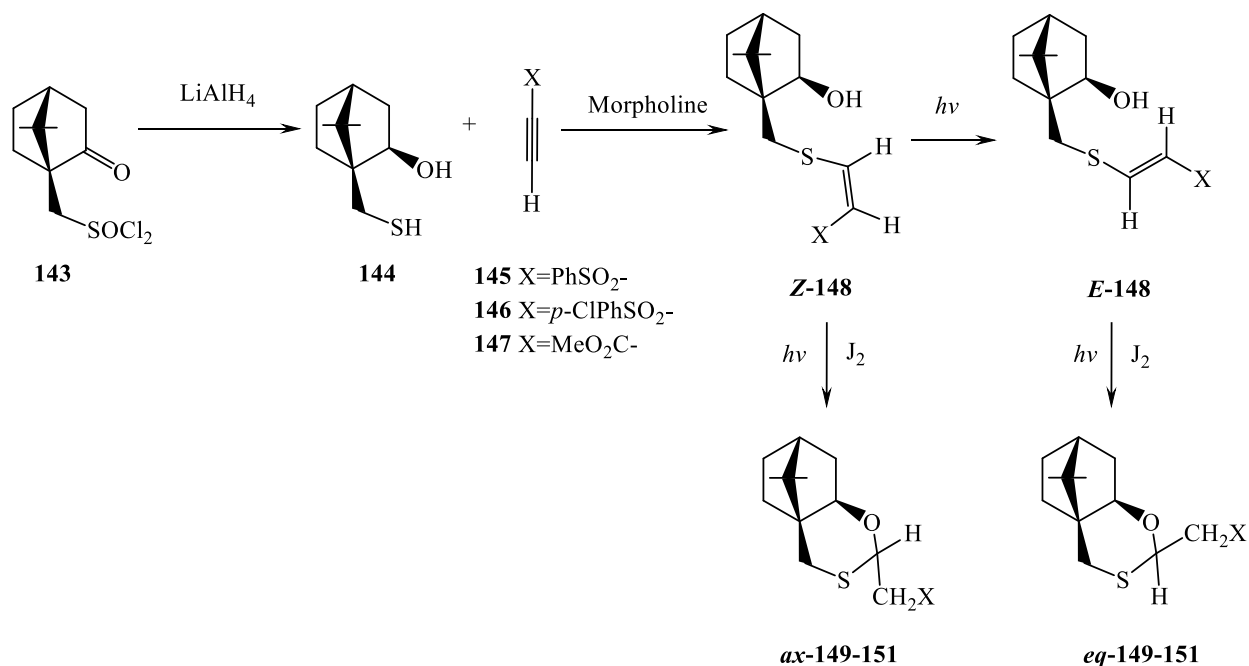


Схема 32.

В 2001-м году была опубликована статья [77], посвященная синтезу 1,3-гидрокситиола на основе коммерческого (–)-миртеналя **152**. Альдегид **152** является структурным аналогом ненасыщенного кетона пулегона **112**, благодаря чему также может вступать в реакции присоединения с тиолами. Авторами работы предложено два способа получения гидрокситиола **154**. Первый они осуществили по реакции 1,4-присоединения тиоуксусной кислоты (AcSH) к исходному альдегиду **152**, результатом которого явилось образование диастеремерно обогащенного аддукта **153** (*de*>99%) с высоким выходом 98%. Соответствующий гидрокситиол **154** был синтезирован восстановлением кетотиацетата **153** литийалюминийгидридом. Второй способ, так же как и в случае пулегона **112**,

предполагает взаимодействие на первой стадии (–)-миртеналя **152** с бензилмеркаптаном **39** (PhCH₂SH) в среде тетрагидрофурана. Как оказалось, последующее восстановление кетотиозфира **155** натрием в жидком аммиаке сопровождается 1,2-элиминированием тиола **39**, приводя к миртенолу **156**. Во избежание образования спирта **156**, авторы сначала провели восстановление альдегидной группы соединения **155**, а затем восстановление тиобензильной группы **157**, которое завершилось образованием целевого гидрокситиола **154** (схема 33).

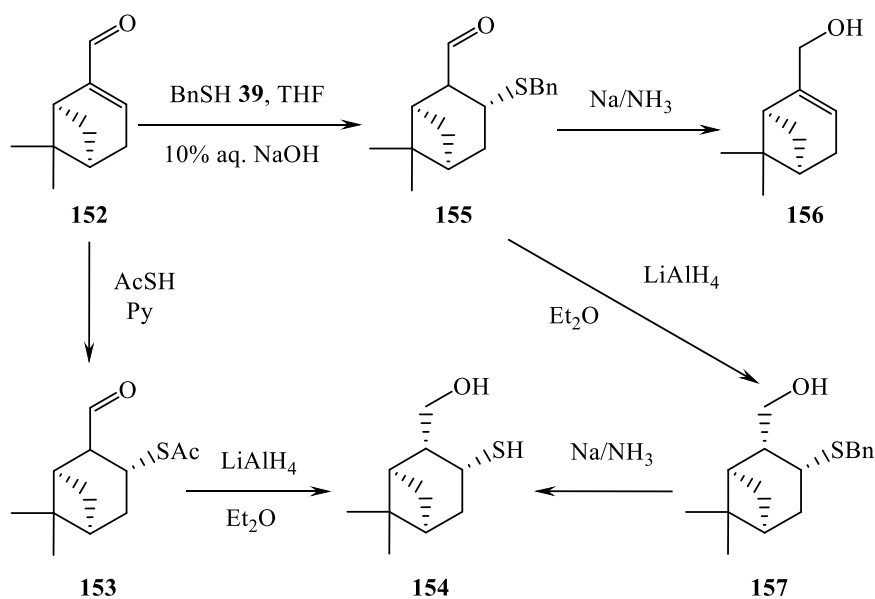


Схема 33.

В упомянутой выше работе сообщается также и о синтезе оксатиана **158**, который проводят по классической процедуре путем конденсации гидрокситиола **154** с параформальдегидом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (*p*-TsOH). Целевой оксатиан **158** в ходе реакции образуется с невысоким выходом 35%. Продукт **159** был получен при конденсации двух молекул параформальдегида с гидрокситиолом **154** (схема 34).

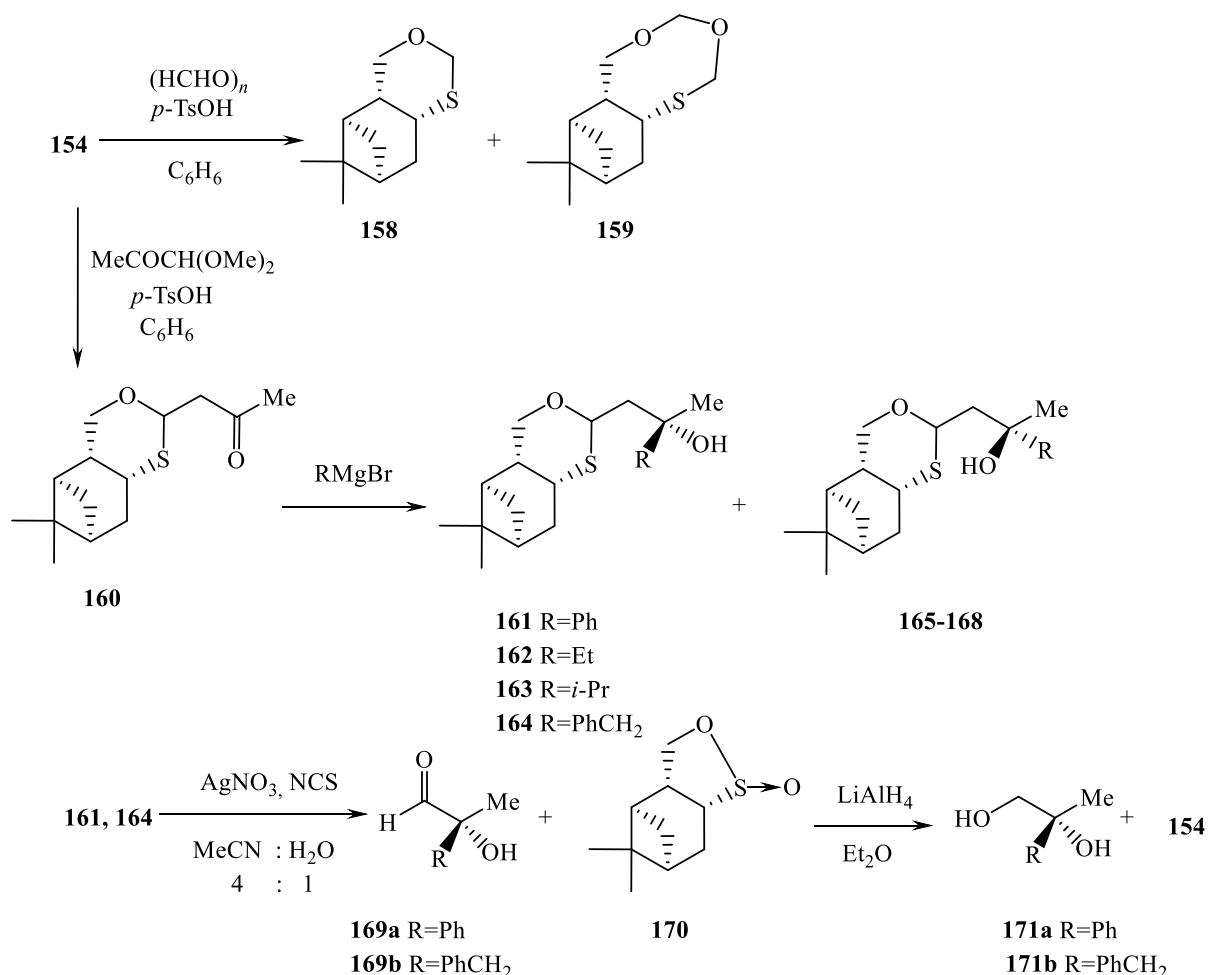


Схема 34.

Обработкой гидрокситиола **154** α,α-диметоксиацетоном в среде бензола в присутствии *n*-толуолсульфокислоты авторы получили соответствующий ацетилоксатиан **160**. Его взаимодействие с реактивами Гриньяра, такими как фенил-, этил-, изопропил- и бензилмагнийбромиды протекает с высокой диастереоселективностью. Преобладающими стереоизомерами являются оксатианкарбинолы **161-164** (*de* 95-99%). Последующие трансформации с их участием, отраженные в схеме 33, завершаются регенерацией исходного хирального гидрокситиола **154**, а также образованием энантиомерно обогащенных диолов **171a** и **171b** (*ee*>99%).

В работе 2003 года М. Варгас-Диаз и соавт. [78] в качестве хирального вспомогательного реагента для асимметрического синтеза 1-фенил-1,2-этандиолов **173** применили 2-бензоил-1,3-оксатиан **172**, полученный конденсацией

гидрокситиола **154** с α,α -диэтоксиацетофеноном. Во всех случаях конечные диолы **173** характеризуются высокой оптической чистотой ($ee > 98\%$) (схема 35).

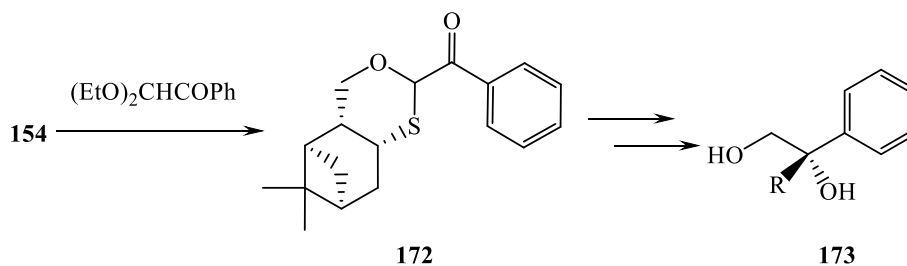


Схема 35.

2.2. Неоментантиол и изоборнантиол.

Традиционные синтетические методы получения неоментантиола **180** и изоборнантиола **181** основаны на реакциях бимолекулярного замещения исходных *L*-ментола **174** и изоборнеола **175** на первой стадии, присоединения к образующимся тозилатам **176**, **177** тиомочевины на второй стадии и щелочного гидролиза изотиурониевых солей **178**, **179** на конечной третьей стадии [79-83] (схема 36).

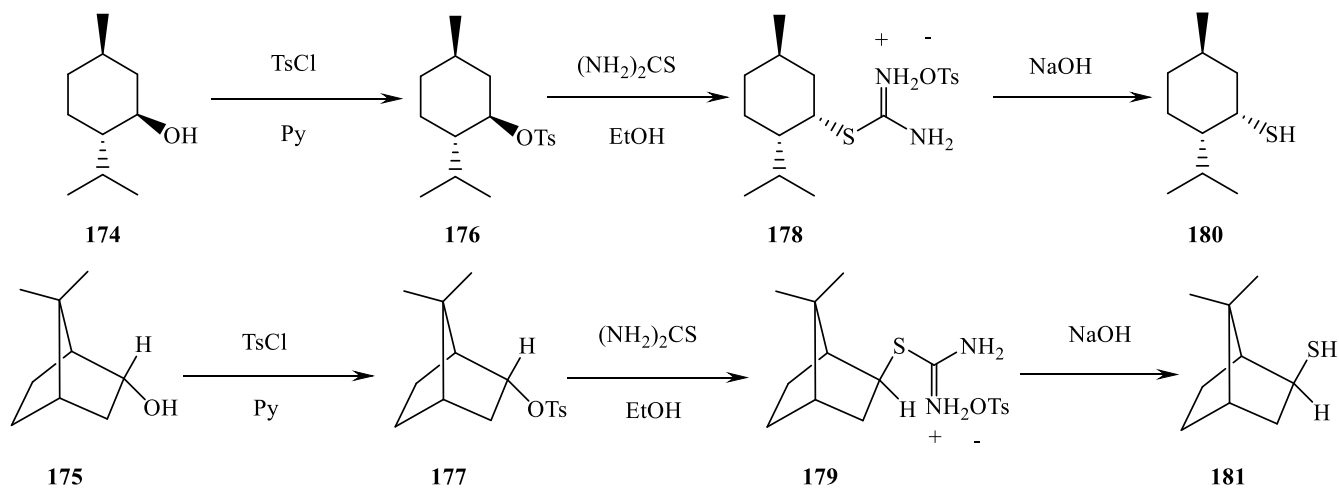


Схема 36.

В работах [84-85] тиолы **180** и **181** были применены в качестве прекурсоров в синтезе хиральных сульфинамидов **182** и сульфиниминов **183-190** с *E*-конфигурацией заместителей при двойной связи C=N (схема 37).

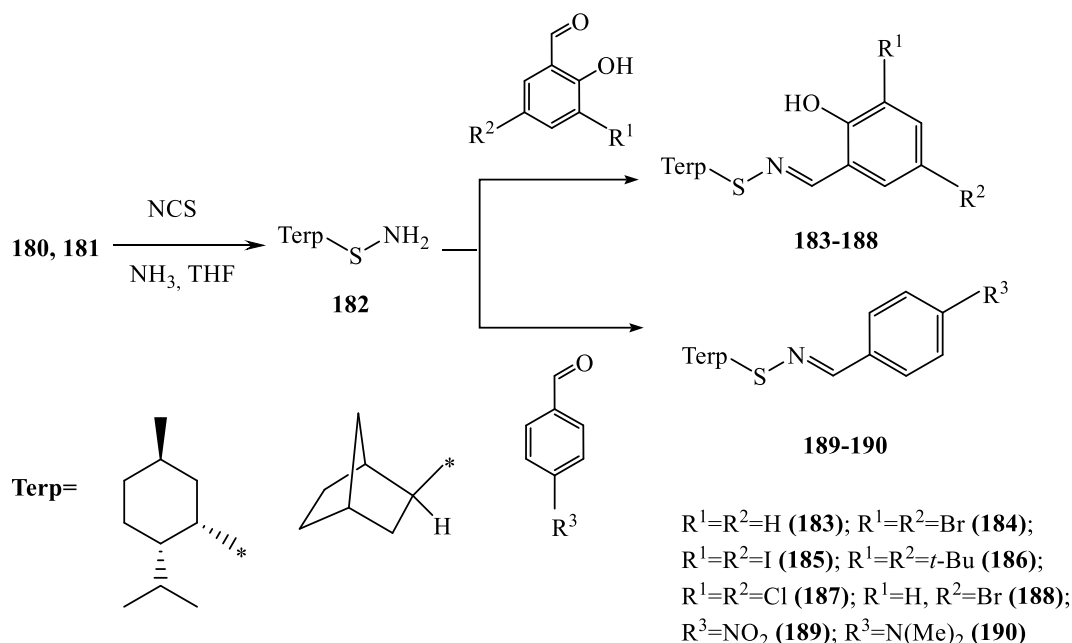


Схема 37.

Последующее окисление соединений **183-190** привело к образованию соответствующих сульфиниминов **191**, в ходе восстановления которых были получены *N*-замещенные сульфинамиды **192** с выходами 56-95% (схема 38).

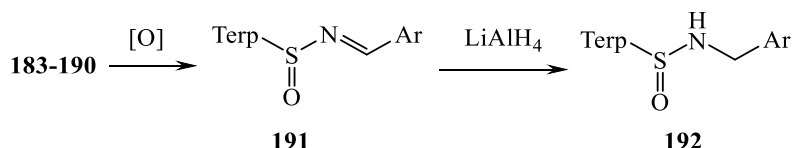


Схема 38.

Наряду с упомянутыми выше *N*-замещенными сульфинамидами немалый интерес представляет получение хиральных аминов, которые служат ключевыми структурными элементами, а также предшественниками физиологически активных соединений [86]. Как правило, их получают на основе ароматических и алифатических сульфинамидов [87-89].

В диссертационной работе Измestьева Е.С. [90] проиллюстрированы примеры синтеза α-разветвленных хиральных аминов ароматической природы (*S*)-

и (*R*)-**196** на основе диастереомерно обогащенных неоментансульфиниминов (*S*)-**191a** и (*R*)-**191b** (схема 39).

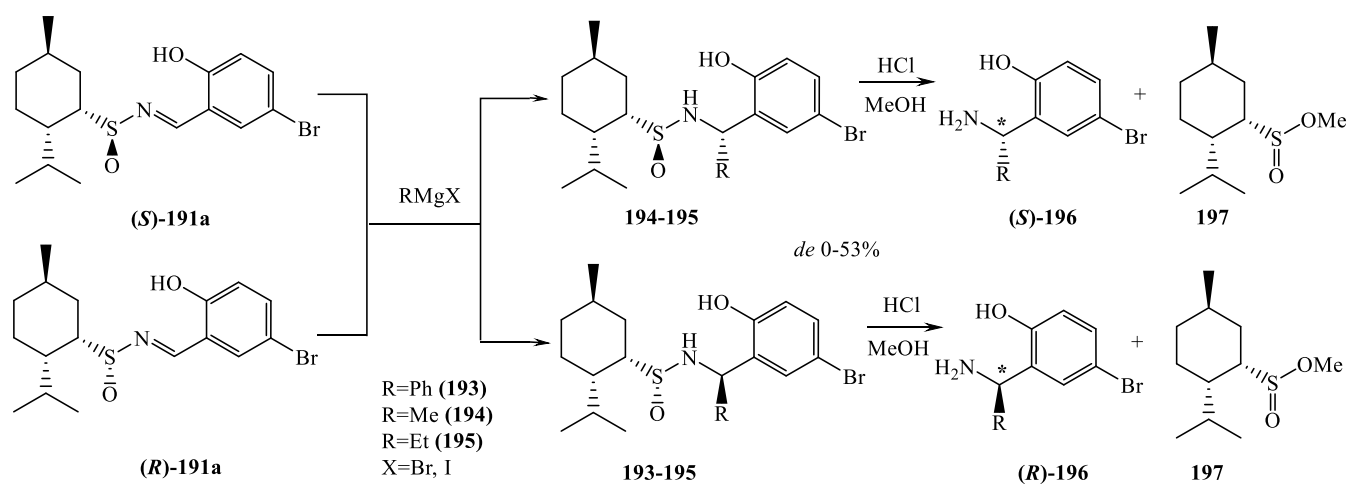


Схема 39.

По аналогичной синтетической схеме (см. схему 39) в работе Сударикова Д.В. и соавт. [91] были получены хиральные имидазолметанамины в виде солянокислых солей (схема 40). Все стадии их синтеза протекают под стереоконтролем неоментантиола **180**, который служит хиральным индуктором.

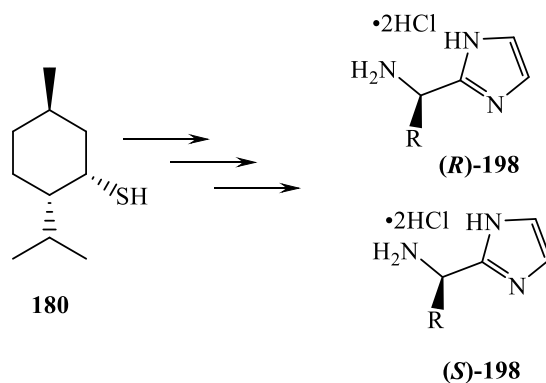


Схема 40.

3. Монотерпеновые β -, γ -аминоспирты и аминодиолы: дизайн и применение в асимметрическом синтезе.

β - и γ -аминоспирты – обширный класс органических соединений, представляющих интерес не только для медицины в качестве блокаторов вирусов различного типа [92], антибиотиков и противоопухолевых агентов [93], но и для асимметрического синтеза, где им отводится роль хиральных индукторов и катализаторов [94]. Традиционными и широко применяемыми на практике методами синтеза β -аминоспиртов являются реакции раскрытия эпоксидов аминами и азидами [95-100]. Продукты взаимодействия последних с оксиранами – азидоспирты, могут быть легко превращены в соответствующие аминоспирты по реакции восстановления [101].

Подобный метод синтеза β -аминоспиртов на основе коммерчески доступной смеси (4*S*)-(-)-*цис*- и *транс*-эпоксидов лимонена **84** был использован итальянскими учеными [102].

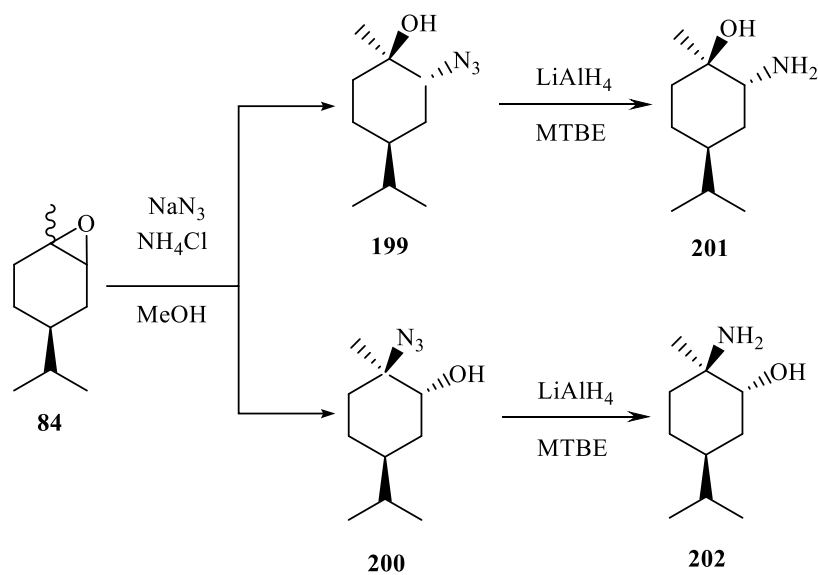


Схема 41.

Исходная смесь **84** подвергалась нуклеофильному раскрытию азидом натрия в среде кипящего метанола в присутствии хлористого аммония. В ходе реакции образовалась смесь азидоспиртов **199** и **200**, которая была разделена на индивидуальные компоненты посредством колоночной хроматографии. Конечные

продукты **201** и **202** получены после восстановления **199** и **200** литийалюминий гидридом в метил-*трет*-бутиловом эфире с выходами 94 и 86%, соответственно (схема 41).

Аналогичным образом осуществляют синтез β-аминоспиртов на основе *транс*-эпоксида 3-карена [103-104]. В качестве восстановителя на конечной стадии применяют систему NaBH₄–CoCl₂·6H₂O.

Далее будут рассмотрены другие способы получения β-, а также γ-аминоспиртов терпеновой структуры. Вместе с тем будут проиллюстрированы примеры использования их и их производных в качестве лигандов и катализаторов в различных асимметрических реакциях.

3.1. Асимметрическое восстановление кетонов.

В обзоре 2015 года обобщен материал по использованию монотерпеновых β-аминоспиртов и аминокдиолов, в том числе соединений **201** и **202**, в асимметрическом синтезе оптически активных вторичных спиртов [105]. Наиболее эффективным методом их получения является реакция асимметрического восстановления прохиральных кетонов в присутствии хиральных катализаторов (схема 42).

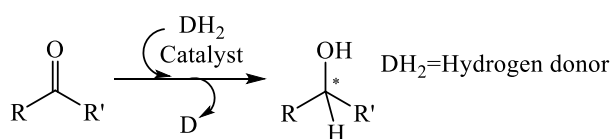


Схема 42.

Работа Сингарама и соавт. [106] – один из первых примеров такого типа трансформаций. Так, асимметрическое восстановление ацетофенона **203** (схема 43) проводят в присутствии комплексов хиральных β-аминоспиртов **204-208** с димером [{RuCl₂(*p*-cymene)}₂].

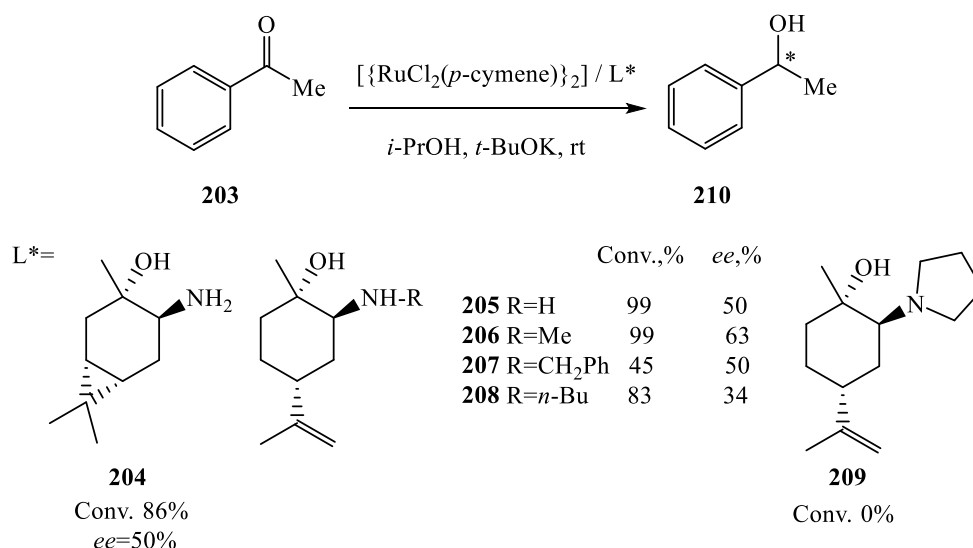


Схема 43.

Соединение **209** с третичной аминогруппой не проявляет каталитической активности в синтезе спирта **210**. β-Аминоспирты **204**, **205**, **207** и **208** не характеризуются высоким уровнем стереоиндукции – ee 34-50%. Максимальная энантиоселективность образования **210** достигается в присутствии соединения **206** с первичной аминогруппой.

В той же реакции асимметрического восстановления **203** были протестированы энантиомерно чистые β-аминоспирты **212-216** и гидроксиксим **214**, синтезированные на основе α-пинена [107] (схема 44).

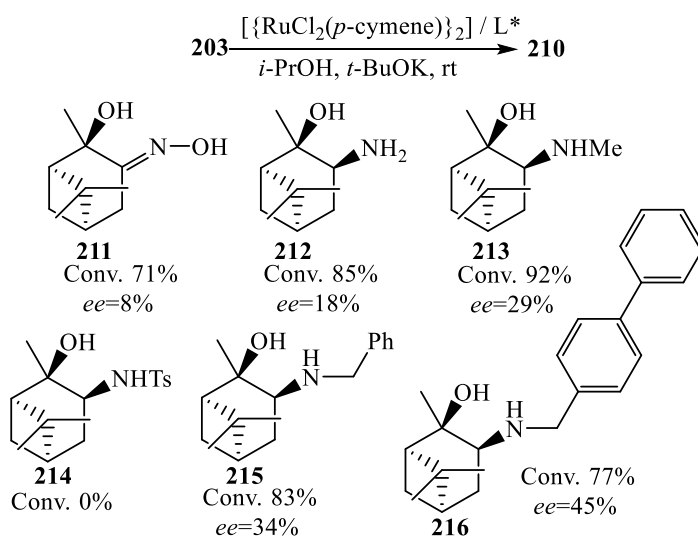


Схема 44.

N-бифенилзамещённый аминспирт **216** среди других лигандов показал наиболее высокий уровень стереоиндукции в асимметрическом восстановлении прохирального ацетофенона **203** (*ee* 48%). В присутствии аминспиртов **211**, **212**, **213** и **215** вторичный спирт **210** образуется с *ee* 8-34%.

Группой Эль Алами [108] разработан новый класс каталитических систем для проведения асимметрических реакций восстановления кетонов различного строения. В состав таких систем входят лиганды – оксимы **217-220** и димер $[\{\text{RuCl}_2(\text{benzene})\}_2]$. По своей каталитической активности они значительно превосходят комплексы рутения (II), содержащие *n*-цимольный фрагмент, демонстрируя уровень асимметрической индукции в диапазоне 43-80% *ee* (схема 45).

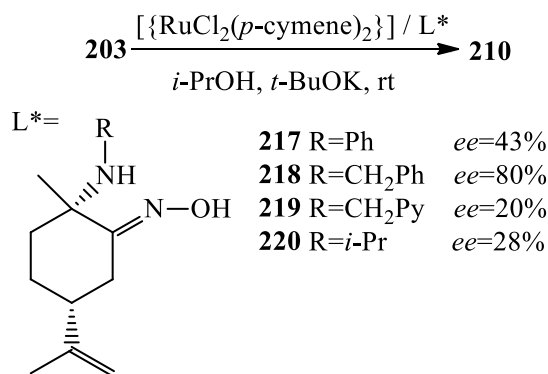


Схема 45.

Наряду с ацетофеноном **203** в качестве субстратов в реакции восстановления авторы работы [108] применили ароматические кетоны с электроно-акцепторными (-Cl, -NO₂) и электроно-донорными (-Me, -MeO) заместителями. Установлено, что электроно-акцепторный эффект Cl- и NO₂-группы благоприятным образом сказывается на энантиомерной чистоте продуктов – вторичных спиртов (*ee* 30-78%). Совершенно иная картина наблюдается при использовании кетонов, содержащих электроно-донорные заместители – *ee* достигает только 12%.

Полученный польскими учеными *in situ* комплекс $[\{\text{RuCl}_2(\text{arene})\}_2]$ с тозиламинами, синтезированными на основе (+)-(*R*)-лимонена, также нашел применение в асимметрическом восстановлении кетонов [109-110]. Реакции проводили при комнатной температуре, в растворе смеси муравьиной кислоты и

триэтиламина. Количественная конверсия ацетофенона **203** и почти 100%-ная энантиомерная чистота вторичного спирта **210** была достигнута в присутствии комплекса тозиламина с $[\{\text{RuCl}_2(\text{arene})\}_2]$ **221** (схема 46).

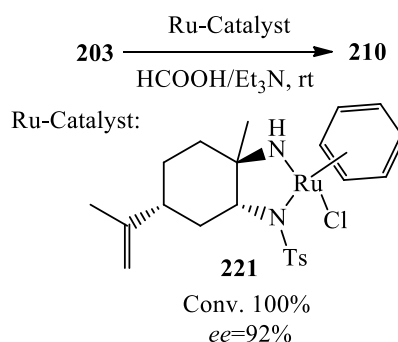


Схема 46.

3.2. Асимметрическое присоединение диэтилцинка к альдегидам.

Асимметрическое присоединение металлоорганических реагентов к альдегидам – ещё один способ получения оптически активных вторичных спиртов. В отличие от гидридного восстановления прохиральных кетонов трансформации такого типа помимо формирования хирального центра при OH-группе приводят к образованию новых связей C-C. Наиболее изученной и описанной в литературе реакцией является присоединение диэтилцинка к ароматическим альдегидам [111] (схема 47).

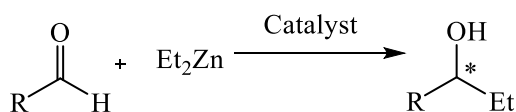


Схема 47.

Можно сказать, пионерской работой в этой области была статья 1983 г. Огуни и соавт. [112], в которой они впервые сообщали о применении комплексов кобальта и палладия с камфорой в качестве катализаторов в асимметрической конденсации диэтилцинка с бензальдегидом. Продукты в условиях такого катализа получались с энантиомерной чистотой от 2 до 58% ee.

Значительное достижение в плане энантиоселективности реакции присоединения диэтилцинка к бензальдегиду было сделано в 1986 г. группой Нойори [113-114], которая показала, что оптически чистый (*S*)-1-фенилпропан-1-ол (*ee* 99%) образуется в присутствии (2*S*)-3-экто-(диметиламино)изоборнеола (DAIB) (рисунок 3).

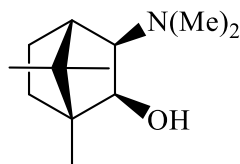


Рисунок 3. Структура DAIB.

В последующие годы данное направление интенсивно развивалось – уже к 2000-м годам было синтезировано огромное количество хиральных лигандов и комплексов на основе монотерпеноидов, которые нашли применение во многих асимметрических превращениях, в особенности, реакциях металлоорганических реагентов с альдегидами различной природы.

В 2002-м году была опубликована статья американских ученых, в которой сообщалось о синтезе серии замещенных β-аминоспиртов на основе (4*S*)-(–) и (4*S*)-(+)-эпоксидов лимонена **84** [115]. Некоторые представители данного ряда производных **223-229** были протестированы в качестве катализаторов в асимметрической реакции присоединения диэтилцинка к бензальдегиду **230** (схема 48), где проявили высокий уровень стереоиндукции – до 85% *ee*.

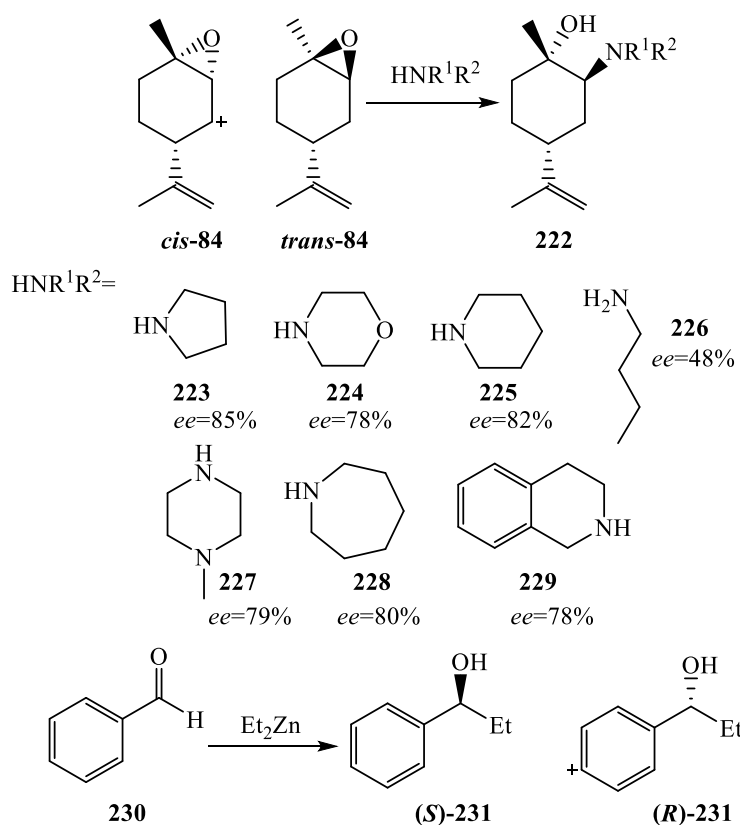


Схема 48.

Синтезированный на основе 3-карена **232** в две стадии β -аминоспирт **234** Малхотра и Джоши применили в качестве лиганда в асимметрическом присоединении Et_2Zn к **230** и его производным [116] (схема 49). Во всех случаях реакции характеризовались умеренной конверсией исходных альдегидов **235-239**, **241** и **242** (55-77%), за исключением *n*-нитробензальдегида **240** и 2-пиридинкарбоксальдегида **243**, конденсацию которых с Et_2Zn морфолино-замещённый спирт **234** не катализировал, и высокими значениями *ee* продуктов *R*-**244** (до 98%).

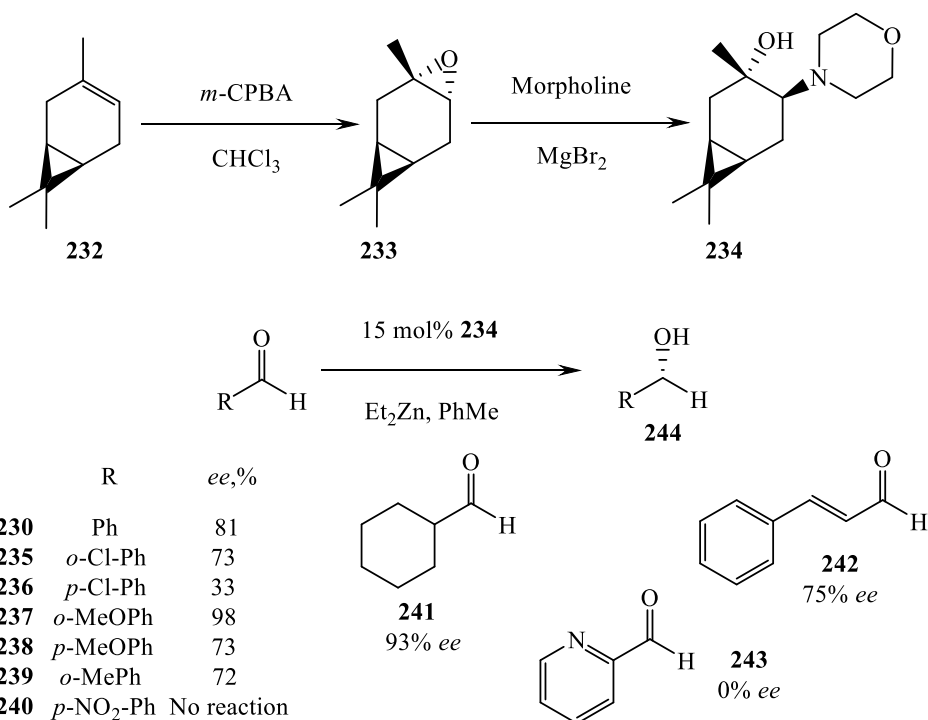


Схема 49.

Венгерские учёные в качестве катализаторов в синтезе 1-фенил-пропан-1-ола **231** предложили хиральный диамин **245** и γ -аминоспирты **246-249**, полученные на основе α -пинена [117] (схема 50). Уровень их асимметрической индукции в реакции диэтилцинка с бензальдегидом **230** носил умеренный характер и достигал 62% *ee*. В присутствии соединения **246** с первичной аминогруппой и *N*-метилзамещённого **248** вторичный спирт **231** был получен с *R*-конфигурацией хирального центра. Катализ *N*-бензилзамещённым **247** и *N,N*-диметилзамещённым спиртом **249** приводил к образованию (*S*)-1-фенил-пропан-1-ола **231**.

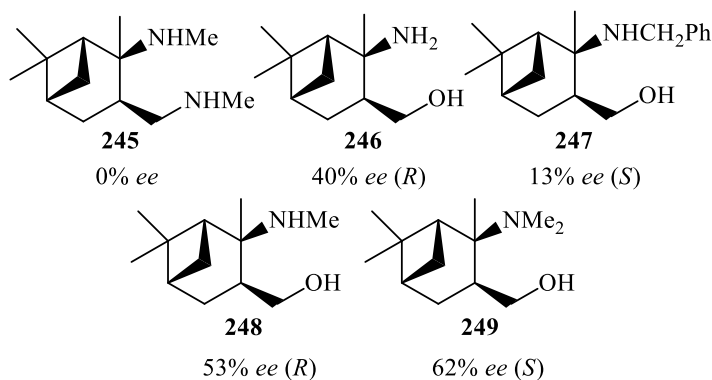


Схема 50.

Зависимость энантиоселективности реакции и конфигурации продукта **231** от степени замещения в аминоспиртах **246-249** была объяснена авторами с привлечением молекулярного моделирования переходных состояний.

Позднее, в 2008-м году та же группа учёных сообщала о синтезе серии первичных, вторичных и третичных аминодиолов на основе (–)- α -пинена **250** [118] (схема 51). Бифункциональные производные **254-260** получены в пять стадий через эпексид α -пинена **251**, (–)-*транс*-пинокарвеол **252** и ключевой интермедиат эпокиспирт **253**, нуклеофильное раскрытие которого проводили аминами ароматической и алифатической природы в присутствии перхлората лития в среде метанола. Диол **259** с первичной аминогруппой и *N*-метилзамещённый **260** авторы получили в ходе реакции восстановления соединений **256** и **257** суспензией палладия-на-угле (Pd/C).

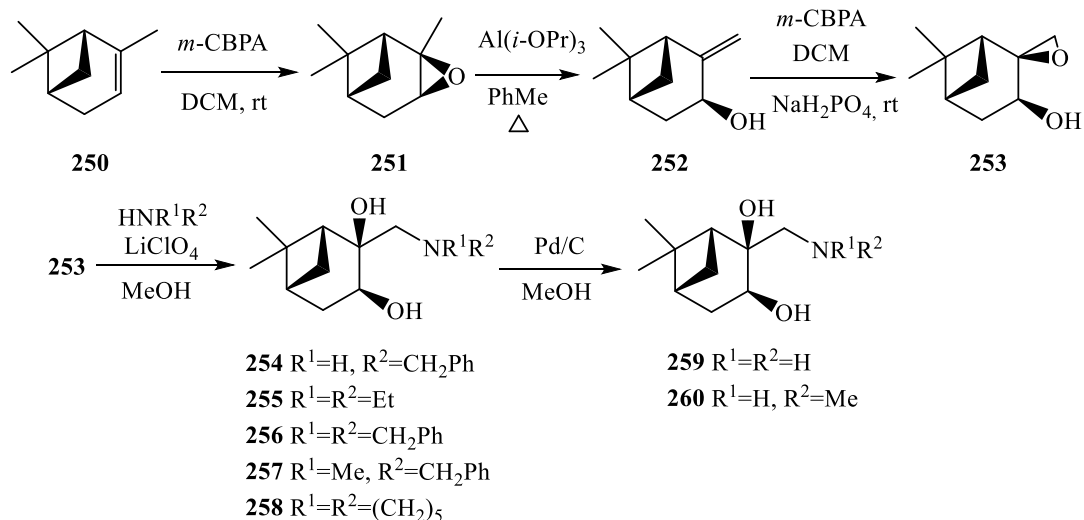


Схема 51.

Алкилирование аминодиола **254** бензилбромидом в присутствии гидрида натрия завершилось образованием *O*-бензилзамещённого третичного аминоспирта **262**. Оксазолин **261** получен взаимодействием аминодиола **256** с формальдегидом (схема 52). Тестирование аминодиолов **254-260** и их производных **261**, **262** в асимметрическом присоединении диэтилцинка к бензальдегиду **230** показало, что они катализируют данную реакцию, приводя к образованию *S*-энантиомера 1-фенил-пропан-1-ола **231** с оптической чистотой от 32 до 84% *ee*.

Полученные результаты совершенно четко иллюстрируют прямую зависимость роста энантиоселективности реакции **230** с Et_2Zn от степени замещения в аминопроизводных **254-260**, **261**, **262**, которая увеличивается в ряду $\text{NH}_2 < \text{NHR} < \text{NR}^1\text{R}^2$. Очевидно, это связано с тем, что NR^1R^2 -замещённый катализатор-лиганд способен ингибировать формирование нестабильного с точки зрения термодинамики переходного комплекса.

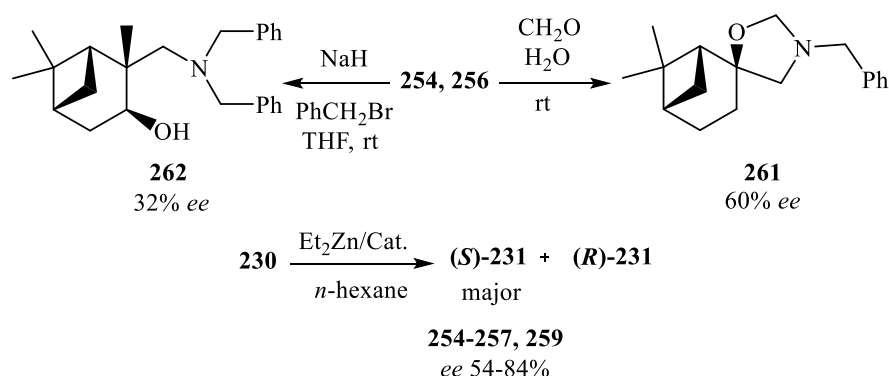


Схема 52.

Синтез аминодиолов **263-266** и *N*-(*R*)-1-фенилэтилзамещённого 1,3-оксазина **267** на основе 3-карена **232** (схема 53) [119] осуществляют по той же схеме, что и в случае α -пинена **250**. Уровень асимметрической индукции аминодиолов **263-266** в реакции бензальдегида **230** с Et_2Zn варьируется в диапазоне 3-37% ee. Наибольшее значение ee (97%) достигается в присутствии оксазина **267**.

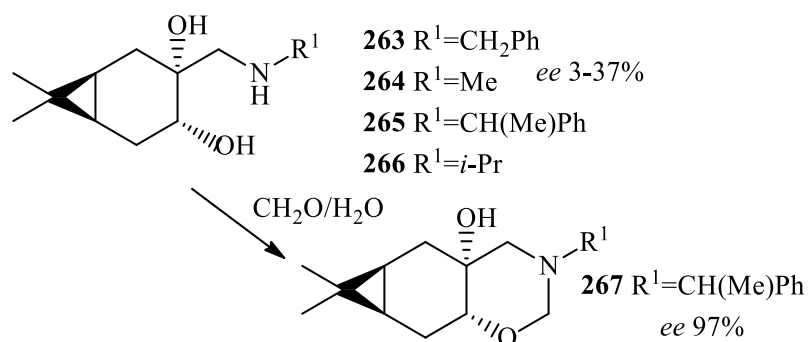


Схема 53.

Группой болгарских ученых под руководством В. Димитрова предложен четырёхстадийный синтез аминодиолов с камфановым скелетом [120], уровень стереоиндукции которых в асимметрическом присоединении Et_2Zn к бензальдегиду **230** достигал 78% *ee*.

В 2005 году польские учёные сообщали о синтезе аминоспирта **271** на основе (–)-β-пинена **268** [121]. Получение **271** включало в себя три стадии: озонирование **268**, оксимирование **269** и восстановление **270** (схема 54).

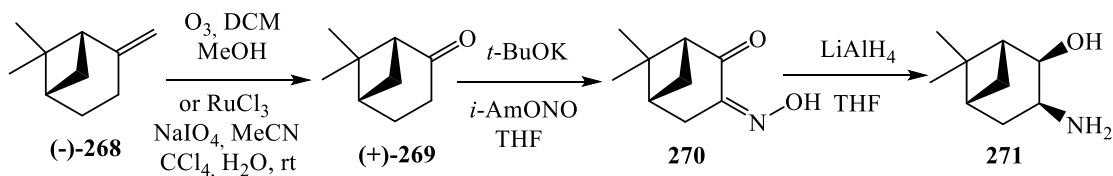


Схема 54.

Обработкой соединения **271** бис(2-бромэтиловым) эфиром в ацетонитриле получают 3-морфолинозамещённый спирт **272** (3-МАР). Его структурный аналог – 2-МАР **273**, синтезируют в несколько стадий на основе (+)-нопинона **269** [122] (схема 55).

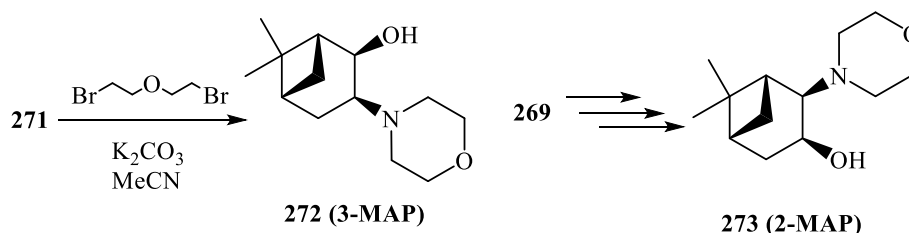


Схема 55.

Катализаторы **272** и **273** показали высокий уровень стереоиндукции в асимметрической реакции бензальдегида **230** и *m*-метилбензальдегида **274** с диэтилцинком – 99% *ee* (схема 56).

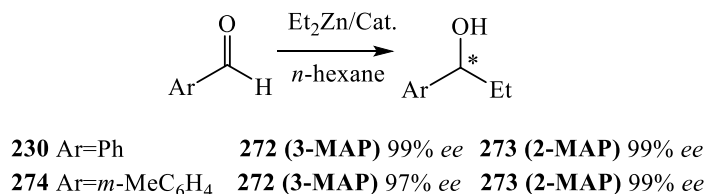


Схема 56.

В присутствии γ -аминоспиртов **275-281**, синтезированных на основе (–)- β -пинена **268**, реакция бензальдегида с Et_2Zn протекает с низкой энантиоселективностью – от 2 до 16% *ee* [123] (схема 57).

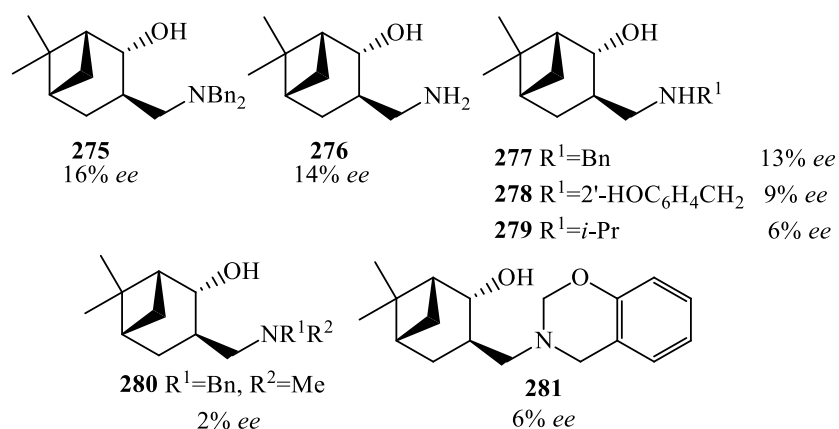


Схема 57.

Группой учёных из Новосибирска, исследования которых в период с 2008 по 2010-е гг. главным образом были сосредоточены на получении хиральных оснований Шиффа пинановой и карановой структуры и применении их в качестве лигандов в асимметрическом окислении сульфидов и синтезе омепразола, опубликована целая серия работ [124-127]. Для получения хиральных лигандов Конева и соавт. предварительно синтезировали γ -аминоспирты на основе (–)-, (+)- α -пинена **250** и 3-карена **232** согласно схемам 58, 59, разработанным венгерскими учёными в работах [128-129].

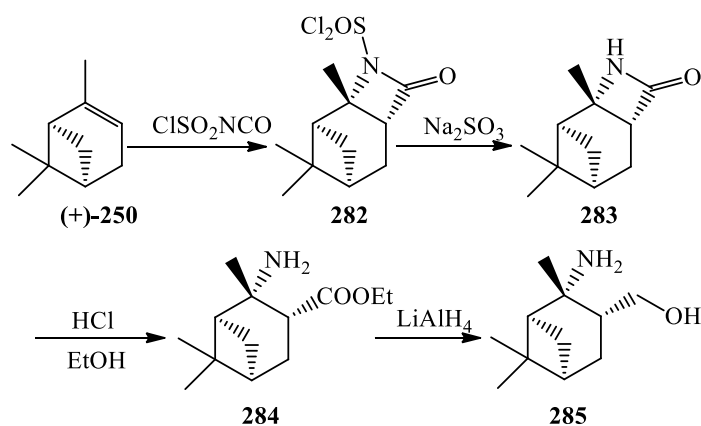


Схема 58.

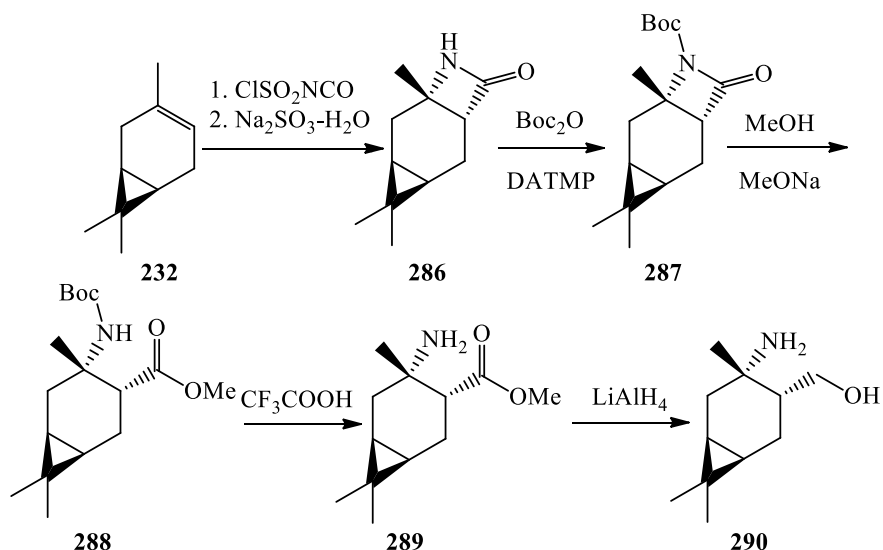


Схема 59.

Аминоспирт **285** послужил субстратом для получения соединений **292a-b** и **293**, которые нашли применение в качестве лигандов в асимметрическом присоединении диэтилцинка к бензальдегидам **230**, **238** и **291** [130]. Реакции протекали с энантиоселективностью от 5 до 69%. Однако, наиболее высокое значение ее 80% было достигнуто при использовании лиганда **292b**, содержащего *tert*-бутильные заместители в ароматическом кольце (схема 60).

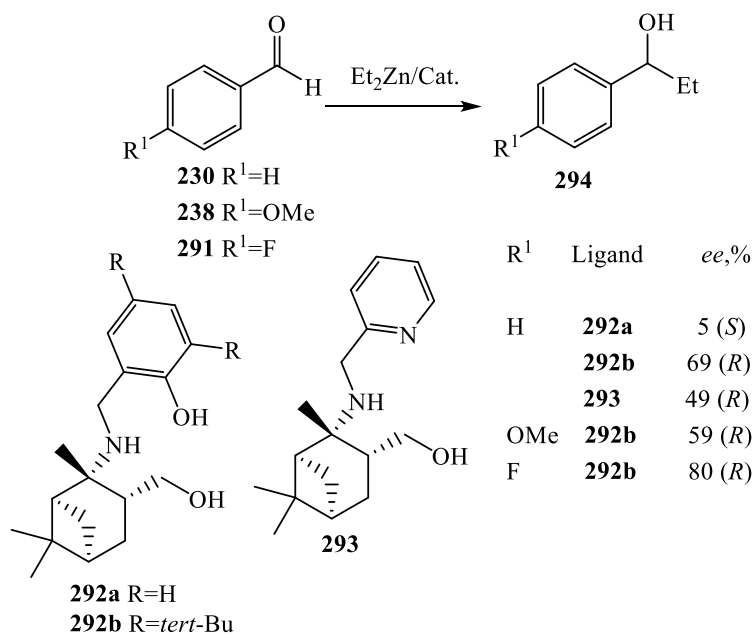


Схема 60.

γ -Аминоспирты, синтезированные на основе (-)-ментона, катализируют конденсацию диэтилцинка с бенальдегидом **230**, приводя к образованию (S)-1-фенил-1-пропанола с энантиомерной чистотой до 77% [131].

Немалое число работ, отраженных в обзоре [132], посвящено химии 8-аминоментола **297** и его производных. Спирт **297** получают из коммерчески доступного (+)-пулегона **112** в три стадии (схема 61).

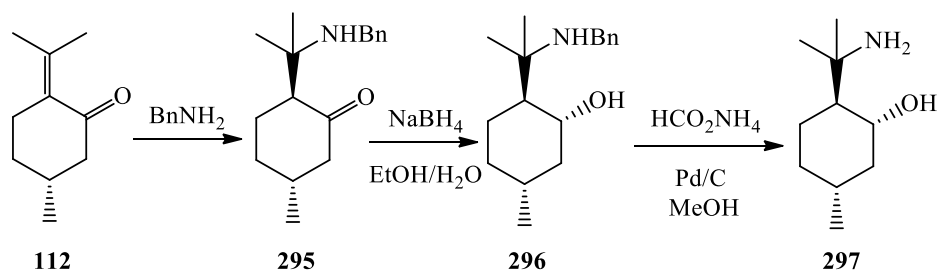


Схема 61.

Испанские учёные трансформировали γ -аминоспирт **297** в 1,3-бензоксазины, которые далее применили в качестве лигандов в асимметрическом присоединении диэтилцинка к ароматическим альдегидам [133]. Например, в присутствии соединения **298** взаимодействие 2-нафталальдегида **299** с Et_2Zn протекало с образованием (R)-изомера 1-(2-нафтил)пропан-1-ола **300** с оптической чистотой 97% (схема 62), в то время как структурные аналоги и синтетические предшественники бензоксазина **298** катализировали процесс, приводя к (R)- и (S)-**300** с ee 6-88%.

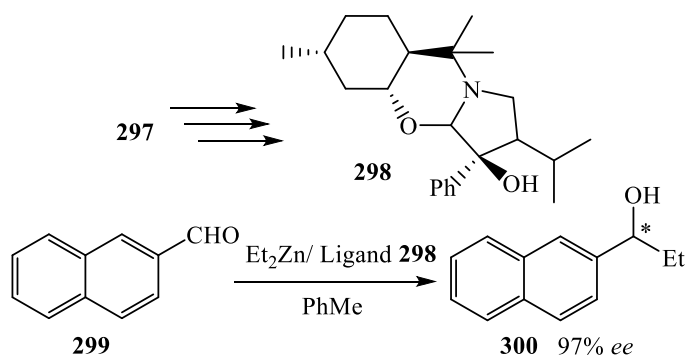


Схема 62.

3.3. Органокаталитические реакции с участием производных β -аминоспиртов пинановой структуры.

Рассмотренные выше асимметрические реакции проводят, как правило, в условиях металлокомплексного катализа, где β -, γ -аминоспирты и их производные выполняют функцию лигандов. В настоящее время альтернативным направлением использования β -аминоспиртов и их производных является асимметрический органический катализ, получивший название “органокатализ”. За последние годы данный тип катализа стал самостоятельной областью, которая продолжает интенсивно и динамично развиваться и сегодня [134-136].

Данные по использованию хиральных аминоспиртов в качестве органокатализаторов в литературе присутствуют, в основном, это касается реакций энантиоселективного раскрытия эпоксидов [137], а также нековалентного бифункционального органокатализа с участием аминоспиртов [138]. Однако наибольший интерес для исследователей представляют альдольные реакции, которые являются важнейшими органокаталитическими трансформациями, приводящими одновременно к формированию новых связей углерод-углерод и к образованию хиральных центров в молекулах – альдолях [139-141].

Асимметрическая альдольная реакция на протяжении уже многих лет служит объектом исследования учёных из Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (лаборатория тонкого органического синтеза им. И.Н. Назарова под руководством д.х.н., профессора Злотина С.Г.). В основном в качестве органокатализаторов в альдольных реакциях тестируют производные природных аминокислот, диамины и пролинамиды, модифицированные ионными жидкостями [142-146].

В соавторстве с сотрудниками Института химии Коми НЦ УрО РАН группой учёных из Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН опубликовано две работы, первая из которых посвящена синтезу и исследованию органокаталитических свойств 2-гидрокси-3-[(S)-пролинамидо]пинанов [147]. Гидроксипролинамиды **305a-d** получены в четыре стадии из (+)- и (-)-

энантиомеров 2-гидроксипинан-3-она **301** по известным методикам [148-149]. Так, (+)- и (-)-**301** трансформируют в *N*-защищенные амиды **304a-d** взаимодействием с Cbz-пролином **303** в присутствии системы $\text{ClCO}_2\text{Et}/\text{Et}_3\text{N}$, а затем проводят восстановление с применением каталитических количеств Pd/C в среде метанола. Реакции кетона **306** с альдегидом **307** в присутствии соединений **305a-d** протекают с диастереоселективностью от 84 до 91% и энантиоселективностью 57-75%. Преобладающим продуктом является *анти*-альдоль **308** (схема 63).

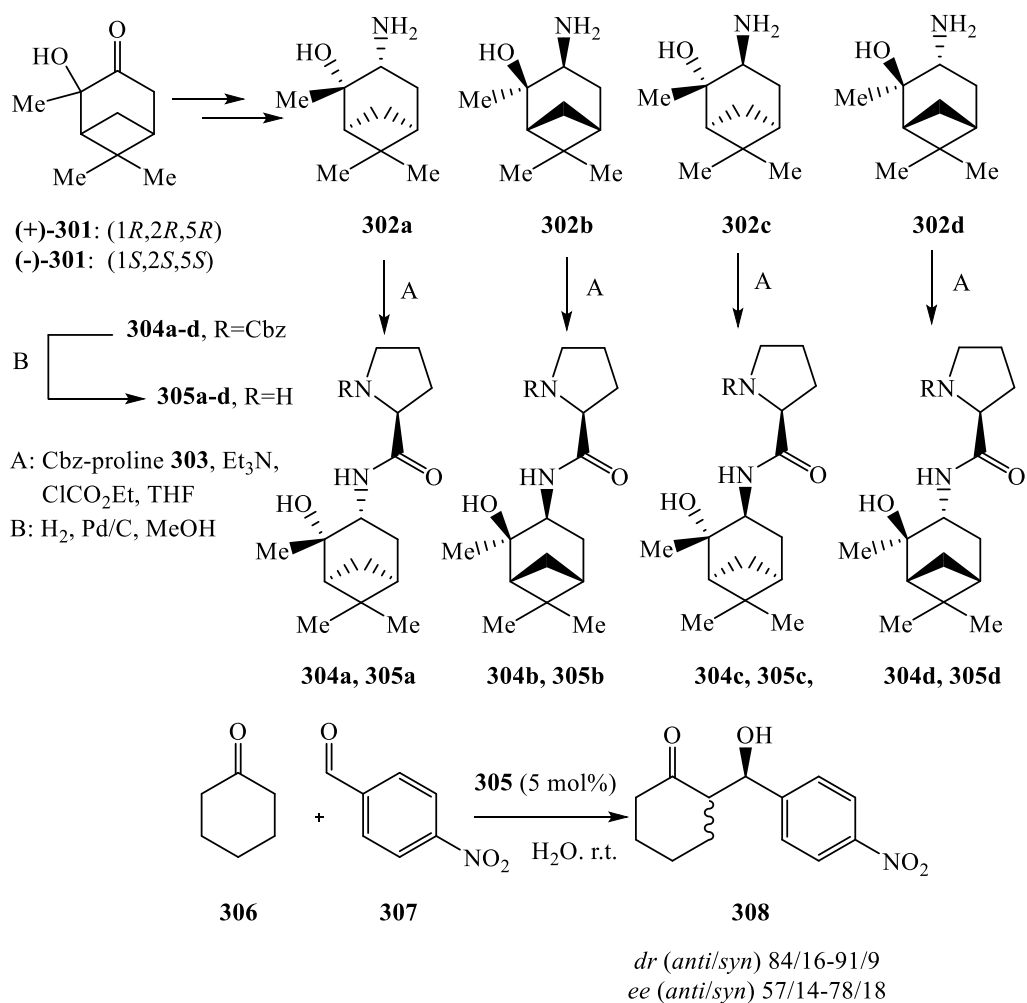


Схема 63.

В ходе второй совместной работы [150] по реакции восстановления гидроксипролинамидов **305a-d** литийалюминийгидридом в среде тетрагидрофурана получены соответствующие 2-гидрокси-3-[(2-пирролидинил)метиламино]пинаны **309a-d** с выходами 65-82% (схема 64). Соединения данного ряда были протестированы в качестве органокатализаторов в

модельной реакции Михаэля между циклогексаноном **306** и 4-метокси- β -нитростиролом **310** (схема 65). Во всех случаях реакция протекала с высокой диастереоселективностью до 94%. В качестве основного изомера образовывался *син*-аддукт **311**. Наибольшая энантиоселективность его образования (81%) была достигнута в присутствии катализатора **309b**.

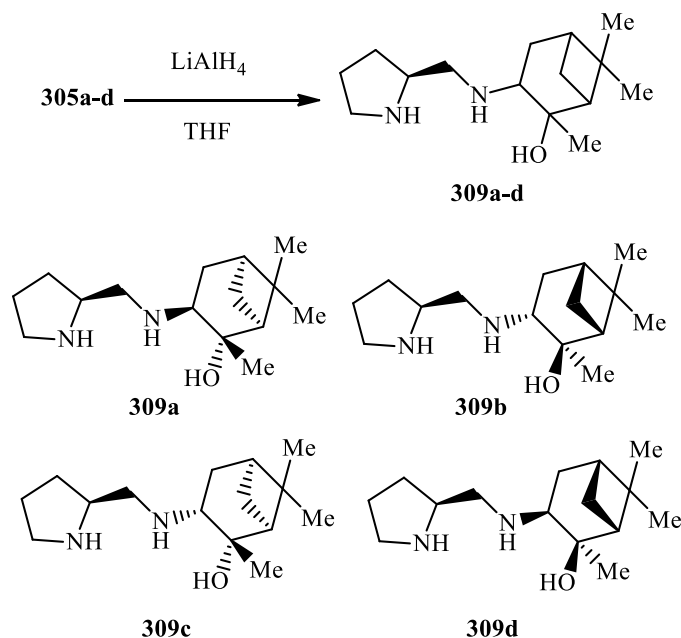


Схема 64.

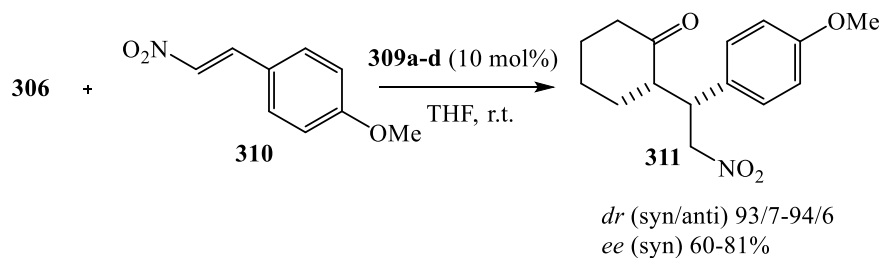


Схема 65.

Анализ литературных данных российского и международного уровня, представленный в настоящем обзоре, свидетельствует об актуальности исследований в области получения бифункциональных систем, которыми являются β -гидроксисульфиды, гидрокситиолы, β -аминоспирты и их производные. Соединения данного ряда представляют интерес для асимметрического синтеза в качестве хиральных катализаторов, лигандов, индукторов и строительных блоков. Использование терпенов в качестве источников хиральности позволяет осуществлять направленный синтез диастереомерно и энантиомерно обогащенных соединений, что является немаловажным при дизайне потенциально физиологически активных веществ.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Синтез β -аминоспиртов на основе 3-карена.

В настоящей работе β -аминоспирты каранового ряда получены исходя из кислородсодержащих производных природного 3-карена **1** – эпоксидов **2** и **7**. На первой стадии проведено их нуклеофильное раскрытие азидом натрия в среде кипящего метанола, в ходе которого получены смеси соответствующих азидоспиртов **3** и **4** (из **2**), **8** и **9** (из **7**) (схема 1). Методом колоночной хроматографии на силикагеле азидопроизводные выделены в индивидуальном виде, их спектральные данные совпадают с описанными в литературе [103]. Восстановление соединений **3**, **4**, **8** и **9** эквимольным количеством LiAlH_4 в Et_2O дает соответствующие аминосспирты **5**, **6**, **10** и **11** с выходами после перекристаллизации из смеси гексан – Et_2O 59–82%. Соединения **5** и **6** являются известными и также описаны в литературных источниках [104]. Аминосспирты **10** и **11** синтезированы впервые и охарактеризованы методами ИК- и ЯМР-спектроскопии.

В ИК-спектре соединения **10** присутствуют полосы поглощения, характерные для NH_2 -группы в области 3356 см^{-1} , для OH -группы в области 3082 см^{-1} , а также полосы поглощения, отвечающие деформационным колебаниям NH_2 - и OH -групп в области 1597 и 1448 см^{-1} , соответственно. О наличии данных функциональных групп в соединении **11** свидетельствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям в области 3350 и 3201 см^{-1} , и деформационным – 1583 и 1456 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H (CDCl_3) β -аминосспирта **10** наряду с сигналами терпенового фрагмента присутствует уширенный синглет NH_2 - и OH -группы при 1.8 м.д., а сигнал протона в положении 4 находится в области 2.4 м.д. и проявляется в виде дублета дублетов с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 11.1 и 7.2 Гц. У соединения **11** в спектре ЯМР ^1H помимо сигналов терпенового бицикла также присутствует уширенный синглет NH_2 - и OH -группы при 1.4 м.д., однако

сигнал протона в положении **4** проявляется в виде дублета с КССВ 7 Гц и в отличие от аналогичного в аминспирте **10** смещен в область слабого поля (3.4 м.д.).

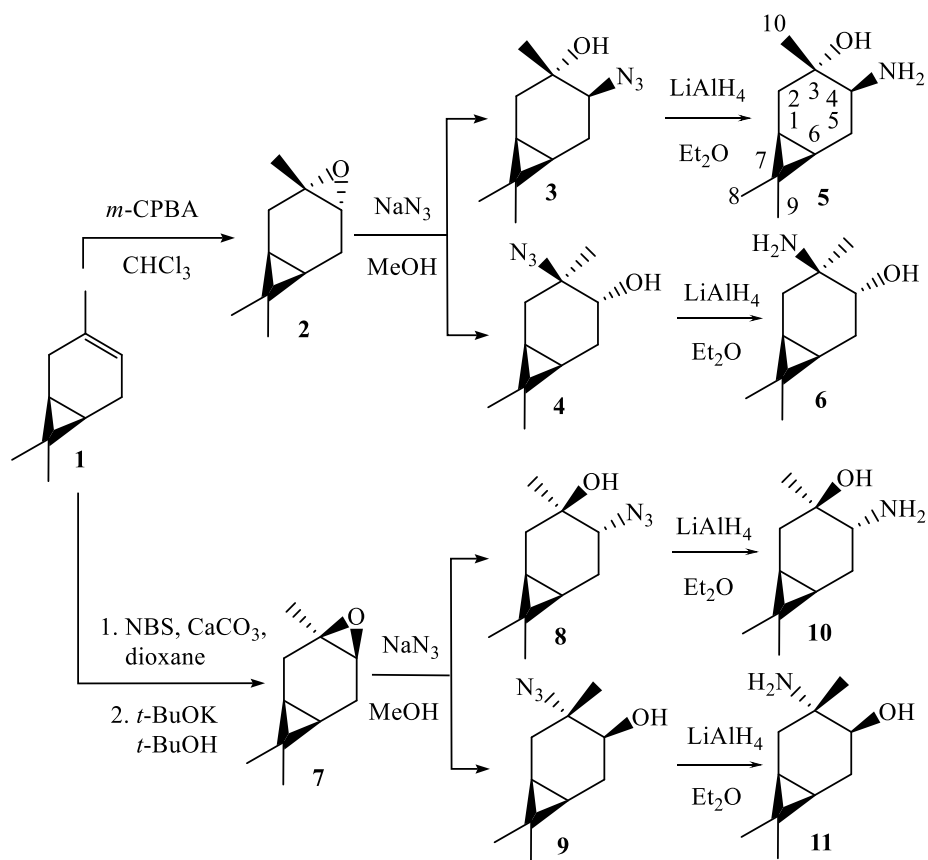


Схема 1.

Структура соединений **10** и **11** также подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (рисунок 1).

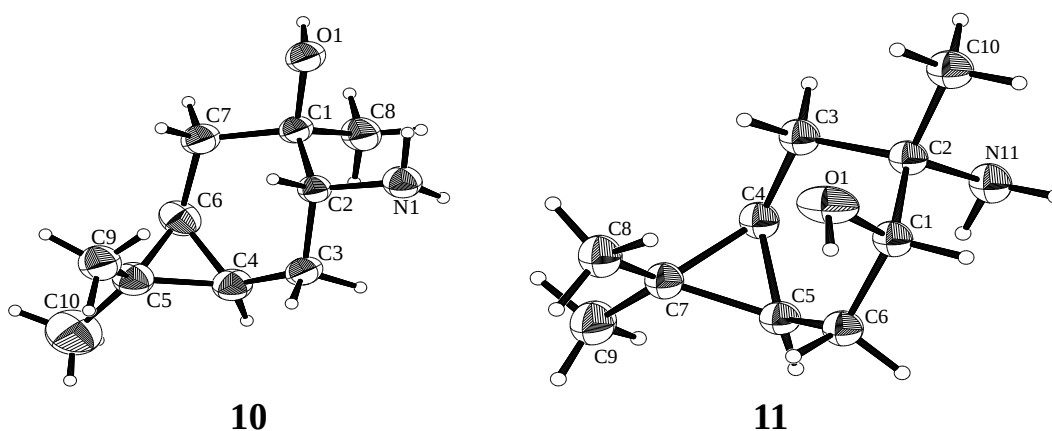


Рисунок 1. Общий вид молекул **10** и **11** по данным РСА.

Оба соединения кристаллизуются в хиральных пространственных группах симметрии. Вследствие малости эффекта аномального рассеяния, определение абсолютной конфигурации соединений проведено исходя из предположения о сохранении конфигурации хирального фрагмента в ходе химических превращений.

В кристалле соединения **10** имеются две кристаллографически независимые молекулы с близкими геометрическими параметрами. Длины межатомных связей и валентных углов для обеих молекул близки к ожидаемым величинам. Для обеих молекул наблюдается псевдотвистовая конфигурация циклогексильного фрагмента с экваториальным расположением полярных амино- и гидроксигрупп. Данные группы формируют систему межмолекулярных водородных связей (ММВС) $\text{OH}\dots\text{O}$ и $\text{OH}\dots\text{N}$ типов, определяющих геометрию молекулярной укладки. Примечательно, что аминогруппа в данном случае выступает исключительно в роли акцептора протонов. Наличие внутримолекулярной водородной связи между NH_2 - и OH -группой достаточно спорно вследствие невыгодности их взаимного расположения. Тем не менее, экваториальное расположение двух полярных группировок позволяет предполагать определённое взаимодействие компенсирующее невыгодное диполь-дипольное взаимодействие между ними.

Геометрия молекулы в кристалле соединения **11**, включая длины межатомных связей и валентных углов, близка к ожидаемой. Циклогексильный фрагмент имеет псевдотвистовую конфигурацию с аксиальным расположением амино- и гидроксигрупп. В кристалле наблюдаются ММВС $\text{OH}\dots\text{N}$ типа, посредством которых молекулы формируют бесконечные цепи. Аналогично вышеизложенному, аминогруппа выступает исключительно в роли акцептора протонов, а аксиальное расположение атомов NH_2 - и OH -групп исключает образование внутримолекулярной водородной связи.

2. Синтез β -аминоспиртов на основе α -пинена.

Синтезированную ещё в конце прошлого столетия серию изомерных β -аминоспиртов пинановой структуры (3 α -амино-4 α -гидрокси-10 β -пинана **12**, 3 β -амино-4 β -гидрокси-10 β -пинана **13** [151], 3 β -гидрокси-4 α -амино-10 β -пинана **14** и 3 β -гидрокси-4 β -амино-10 β -пинана **15** [152]) (рисунок 2) мы дополнили четырьмя новыми энантиомерно чистыми представителями. Они были получены на основе двух синтетических подходов.

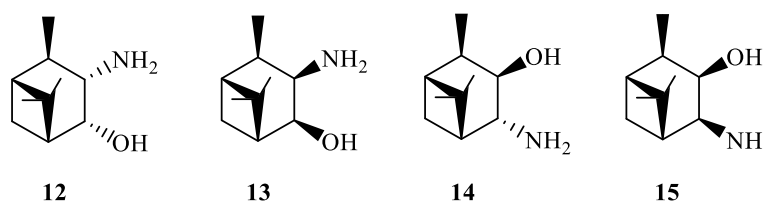
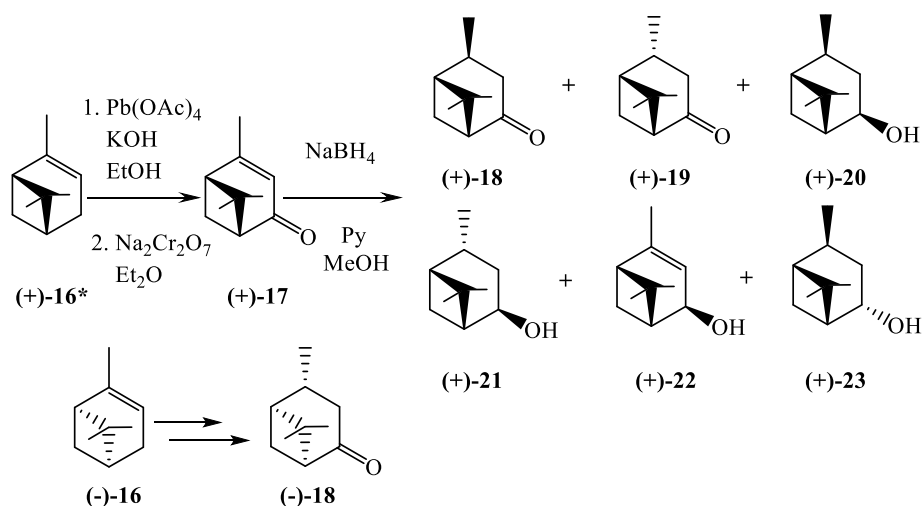


Рисунок 2. Структуры β -аминоспиртов пинановой структуры.

Для реализации первого нами предварительно был оптимизирован метод синтеза (+)- и (-)-*цис*-вербанонов **18**, основанный на 1,4-сопряженном восстановлении (+)- и (-)-вербенонов **17**, которые, в свою очередь, являются продуктами окисления (+)- и (-)- α -пиненов **16** [153].

Согласно литературным данным, 1,4-восстановление связи C=C в енонах проводят с использованием следующих систем: NaBH₄ в Py [154], NaBH₄-NiCl₂-H₃BO₃-H₂O [155] и NaBH₄-соли Ni, Co, Fe(IV), Cu в среде метанола [156]. Восстановление (+) и (-)-вербенонов **17** NaBH₄ в пиридине дает смесь (+) и (-)-*цис*- и *транс*-вербанонов **18** и **19** в соотношении 2:1 (ГЖХ) с общим выходом 72%. По данным ЯМР ¹H-спектроскопии в смеси также присутствует спиртовая фракция, содержащая 67% неоизовербанола **20**, 17% неовербанола **21** и ~3% *цис*-вербенола **22** (схема 2).



*По аналогичной схеме был осуществлен синтез (-)-*цис*-вербанона **18** на основе (-)- α -пинена **16**

Схема 2.

Хемоселективного получения соединений (+) и (-)-**18** не удалось добиться и при использовании методики 1,4-сопряженного восстановления [155], в воде с добавкой борной кислоты (таблица 1). Как оказалось, введение значительного избытка восстановителя (8.6 экв. NaBH_4) и кислоты (7.3 экв. H_3BO_3) в реакцию приводит к преимущественному образованию неоизовербанолола **20**. Увеличению выхода насыщенных (+) и (-)-кетонов **18** способствует снижение количества гидрида и борной кислоты. Однако реакция в данном случае протекает менее селективно, – в продуктах появляется изовербанол **23** с содержанием 4-12% (по ЯМР ^1H).

Таблица 1. Результаты 1,4-сопряженного восстановления вербенона **17** в воде, продолжительность реакции 1 – 1.5 ч

Опыт	Мольное соотношение 17 – NiCl_2 – NaBH_4 – H_3BO_3	Конверсия вербенона 17 , %	Селективность образования кетона 18 , %
1	1 : 1 : 8.6 : 7.3	100	46
2	1 : 1 : 4.3 : 3.65	88	58
3	1 : 1 : 3.2 : 2.73	97	72
4	1 : 1 : 3.2 : 0	98	80
5	1 : 1 : 2.15 : 1.8	63 81 ^a	100 96

^a Реакционную смесь оставляли на ночь

В таблице 2 отражены результаты 1,4-сопряженного восстановления **17** системой $\text{NaBH}_4\text{--NiCl}_2$ в метаноле, которое проводили при различных мольных соотношениях реагирующих компонентов и температурах. Было показано, что, в зависимости от условий реакции, преобладающими продуктами являются либо (+) и (–)-*цис*-вербаноны **18**, либо неизовербанол **20**. Наибольшая селективность образования (+) и (–)-**18** (94-100%), как и в предыдущем случае (таблица 1, опыт 5), достигается при неполной конверсии (+) и (–)-енонов **17** (80-87%). Среди полученных результатов выявлены наиболее оптимальные условия для синтеза (+) и (–)-кетонов **18** – мольное соотношение реагентов 1:2:0.25-0.5, температура 0°C, продолжительность реакции 1.5-2 ч. Далее, образовавшуюся после восстановления **17** в MeOH смесь без разделения подвергали окислению хромовой смесью Бекмана, в ходе чего получили целевые (+) и (–)-*цис*-вербаноны **18** с выходом 86% и чистотой по ГЖХ 98%. Методом колоночной хроматографии на силикагеле кетоны (+)- и (–)-**18** выделили с чистотой 100%.

Таблица 2. Результаты 1,4-сопряженного восстановления вербенон **17** в MeOH, продолжительность реакции 1 – 2 ч

Опыт	Мольное соотношение 17 – NaBH_4 – NiCl_2	Температура, °C	Конверсия вербенон 17 , %	Селективность образования кетона 18 , %
1 ^a	1 : 1.0–1.2 : 0.25	0 → 30	80–87	94–100
2 ^a	1 : 2.0–2.5 : 0.25	0 → 30	100	22–37
3	1 : 1.5 : 0.1	–2–8	100	25
4	1 : 2.0 : 0.25	18–22	100	58
5	1 : 2.0 : 0.25	–5–5	100	69–79
6	1 : 1.5 : 0.5	–2–6	82	88
7	1 : 1.75 : 0.5	–5–5	92	75
8	1 : 2.0 : 0.5	–5–6	100	65–78

^a Продолжительность реакции 0.5 ч.

Оксимирование (+)- и (-)-энантиомеров соединения **18** системой *t*-BuOK–*i*-AmONO в среде THF при –70°C дает соответствующие (+)- и (-)-кетоксимы **24** с выходами до 75% (схема 3). *Z*-Конфигурация OH-групп подтверждается отсутствием в ЯМР ¹H NOESY-спектрах корреляционных взаимодействий между данными группами и C¹⁰H₃-протонами.

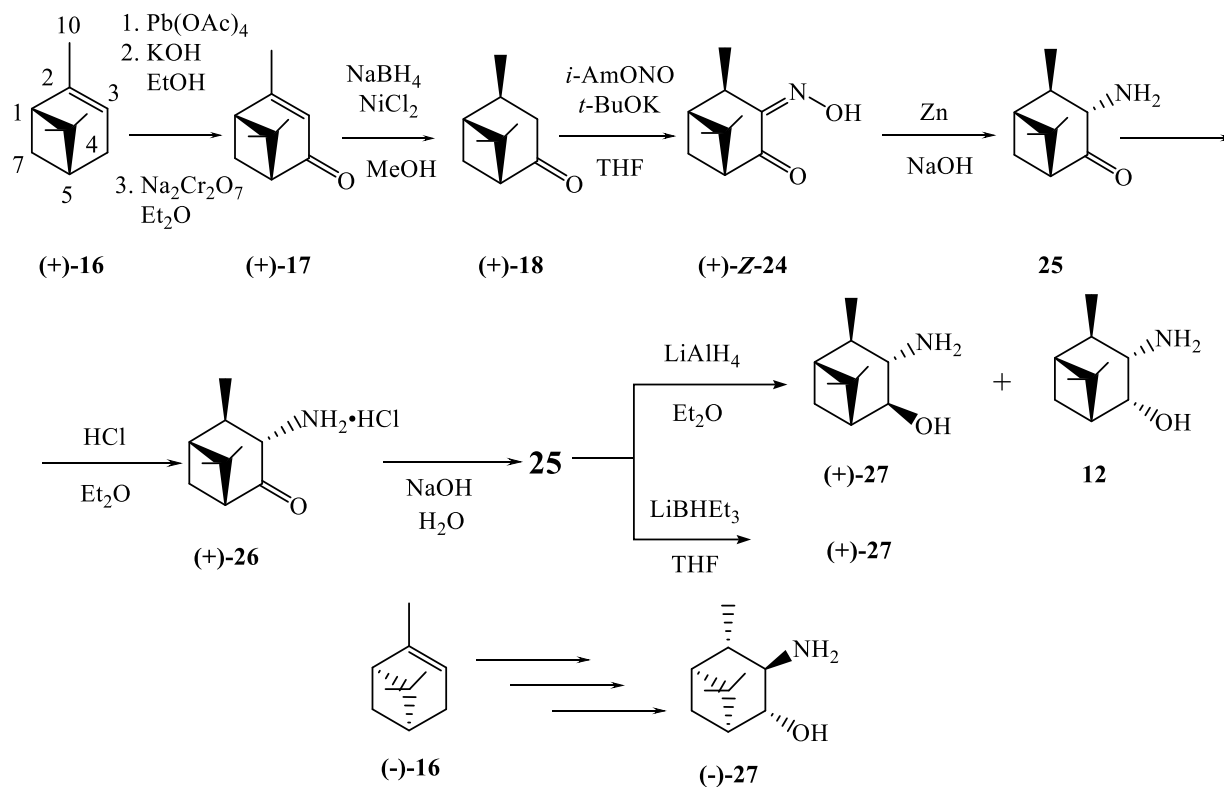


Схема 3.

Синтез кетоамина **25** осуществляли восстановлением оксима **24** цинком в сильнощелочном растворе. По реакции **25** с соляной кислотой в диэтиловом эфире был получен гидрохлорид **26**, его конфигурацию устанавливали с применением двумерной ЯМР ¹H NOESY-спектроскопии. Восстановление соединения **25** LiAlH₄ (1 моль) в Et₂O приводит к смеси диастереомерных аминоспиртов **27** и **12** в соотношении 1:1. При использовании в качестве восстановителя супергидрида LiBHEt₃ (триэтилборгидрида лития), взятого в 1,5-кратном избытке, с выходом 60% образуется единственный (+)-3α-амино-10β-пинан-4β-ол **27**. (-)-Энантиомер **27** получен в аналогичных условиях с выходом 65%. Конфигурация соединений **27** установлена с помощью ЯМР ¹H NOESY-спектроскопии и PCA (рисунок 3).

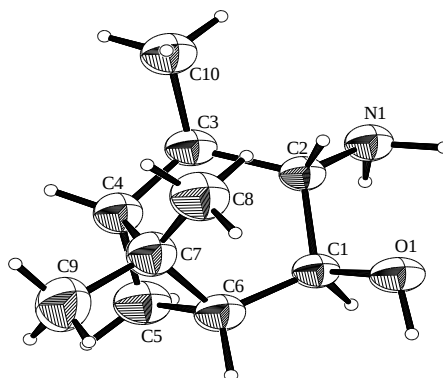


Рисунок 3. Структура аминспирта **27** по данным РСА.

Согласно данным РСА соединение **27** кристаллизуется в хиральной пространственной группе ромбической системы. В кристаллической структуре отсутствуют тяжёлые атомы, позволяющие определить абсолютную конфигурацию молекулы по эффекту аномального рассеяния. Вследствие этого, абсолютная конфигурация соединения была приписана исходя из абсолютной конфигурации исходного соединения. Длины связей и валентные углы в молекуле близки к стандартным величинам. Ввиду сильного стерического влияния метильных групп циклобутанового фрагмента, циклогексановое кольцо оказывается существенно уплощено, тяготея к конформации «софа», при которой аминогруппа располагается (псевдо)экваториально, ОН-группа – (псевдо)аксиально. Кристаллическая упаковка слоистая, основу слоёв составит бесконечная сетка тетрамеров молекул, связанных между собой межмолекулярными водородными связями.

Синтезировать подобным образом (см. схему 3) изомерные 4-аминопинан-3-олы на основе изопинокамфона **28** нам не удалось. Взаимодействие кетона **28** с изоамилнитритом в среде тетрагидрофурана протекает с частичным раскрытием циклогексанового фрагмента пинанового остова и приводит к образованию кислоты **29** (схема 4). Структуру соединения **29** мы установили не только на основании ЯМР-спектроскопии, как это было сделано в работах [152, 157], но и с привлечением метода РСА. Рентгеноструктурные характеристики кислоты **29**, полученные нами, согласуются с приведенными в [158].

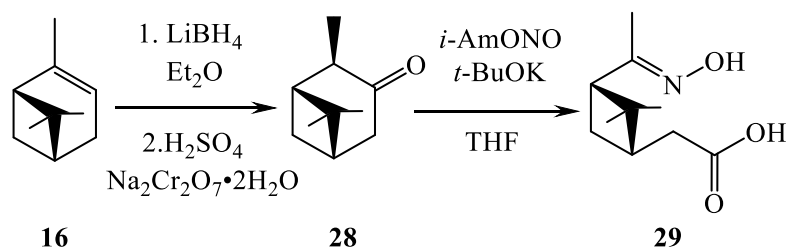


Схема 4.

Второй синтетический подход (схема 5) предполагал проведение на первой стадии гидроборирования-окисления вербенонa **17** по методике [159]. В ходе реакции был получен *транс*-3,4-пинандиол **30**, окисление которого диоксидом хлора в среде ДМФА протекало селективно, с образованием единственного продукта – гидроксикетона **31** [160]. При оксимировании последнего солянокислым гидроксиламином в метаноле с количественным выходом была получена смесь изомеров *Z*-**32** и *E*-**32**, которые были разделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

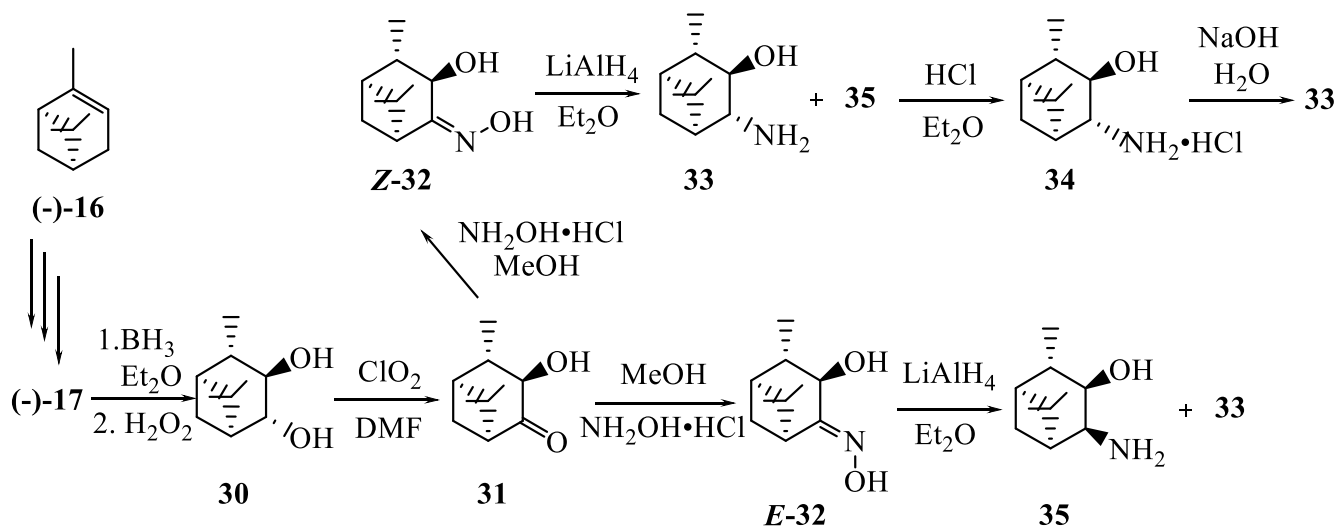


Схема 5.

Восстановление *Z*-оксима **32** трехкратным избытком LiAlH_4 привело к смеси β -аминоспиртов **33** и **35** в соотношении 3.5:1. Ее обработка раствором HCl в Et_2O дает смесь кристаллических гидрохлоридов (5:1). После перекристаллизации из смеси эфира с этанолом был выделен индивидуальный гидрохлорид **34**, щелочная

нейтрализация которого приводит к 4 β -амино-10 β -пинан-3 α -олу **33** с выходом 32% в расчете на оксим **32**.

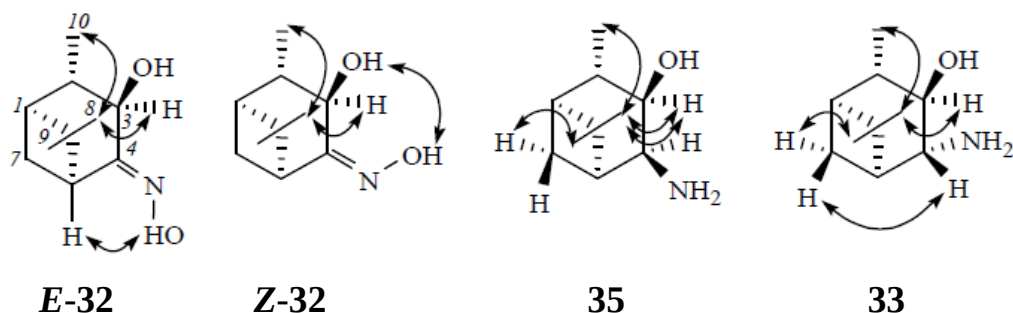


Рисунок 4. NOE-взаимодействия в *Z*- и *E*-оксимах **32** и в аминоспиртах **33** и **35**.

Аналогичным образом было проведено восстановление соединения *E*-**32**, в ходе которого также была получена смесь эимерных аминоспиртов **33** и **35**. Индивидуальный 4 α -амино-10 β -пинан-3 α -ол **35** был получен с выходом 45% после двукратной кристаллизации из смеси эфира с этанолом. Структуры и конфигурации аминоспиртов доказывали с привлечением ЯМР ^1H NOESY-спектроскопии (рисунок 4).

Таким образом, получена серия из восьми β -аминоспиртов на основе 3-карена и α -пинена, содержащих функциональные группы в положениях 3 и 4 терпеновых бициклов. Аминоспирты пинанового ряда получены с применением двух синтетических подходов.

3. Органокаталитические свойства β -аминоспиртов карановой и пинановой структуры в асимметрических альдольных реакциях изатина и 4,6-дибромизатина с ацетоном.

3.1. Асимметрическая альдольная реакция изатина с ацетоном, катализируемая β -аминоспиртами на основе 3-карена.

Асимметрическая альдольная реакция изатина **36** с ацетоном **37** наиболее широко освещена в литературных источниках. Прежде всего, это связано с тем, что продуктами такой конденсации являются *R*- и *S*-альдоли – 3-ацетонил-3-гидроксиоксиндолы, в частности, 3-алкил-3-гидрокси-2-оксоиндолы, которые служат ключевыми структурными элементами многих природных продуктов и биологически ценных молекул (рисунок 5) [161-164]. Среди последних выделяют ТМС-95 – ингибитор протеасомы [165-167], келогентины – терапевтические агенты для лечения болезней печени и глаз [168-170], велвитиндолины – противораковые агенты [171], 3-(циклопропилэтинил)-3-гидрокси-1,5-диметилиндолин-2-он – превосходящий по своей активности ингибировать обратную ВИЧ-транскриптазу известный препарат Эфавиренц [172-173], брассинин и его аналоги, проявляющие противомикробную и противоопухолевую активность [174-175]. Самую обширную группу 3-ацетонил-3-гидроксиоксиндольных производных изатина составляют конволютамидины А-Е, оказывающие противовоспалительное, противоопухолевое, противоэпилептическое, а также обезболивающее действие [176-180].

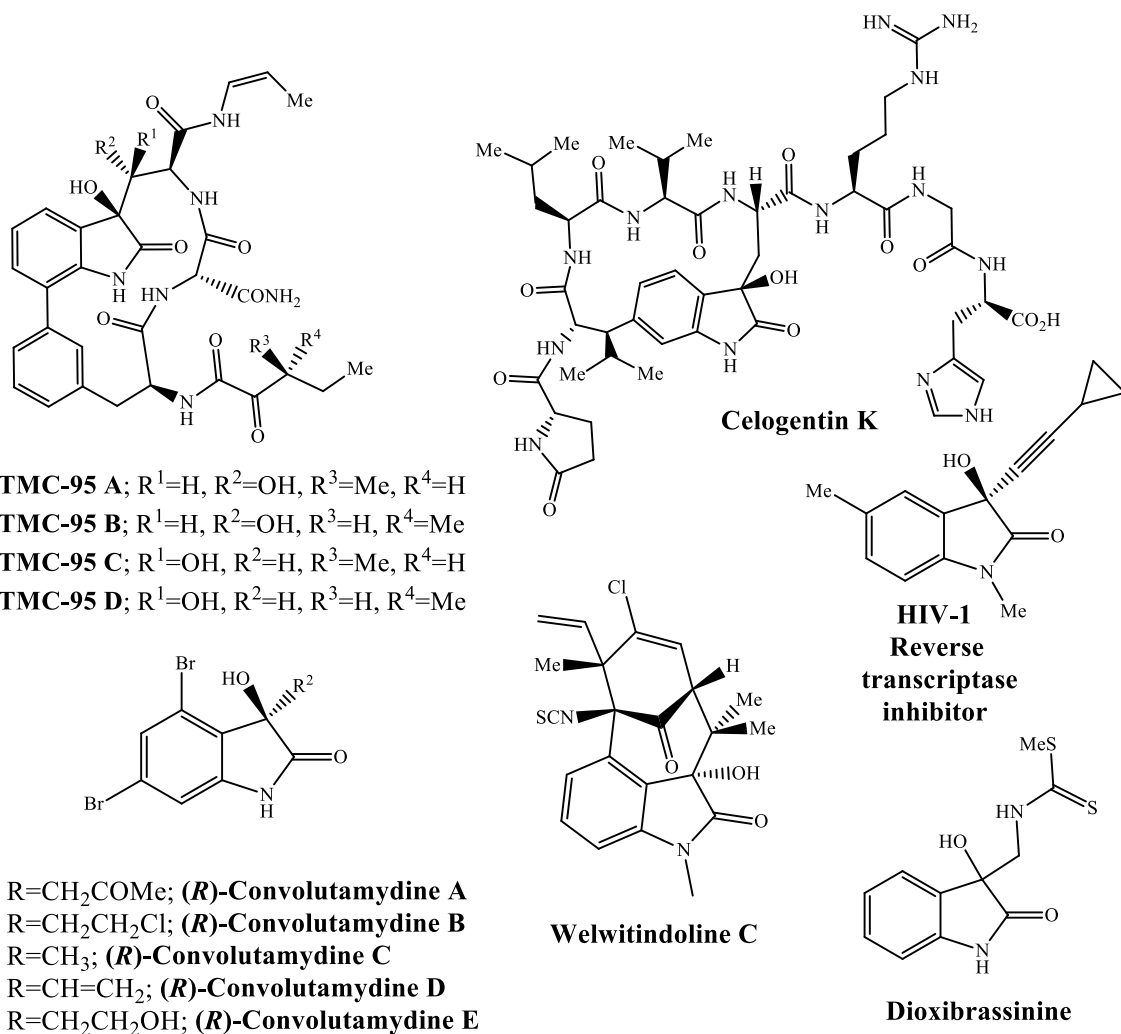
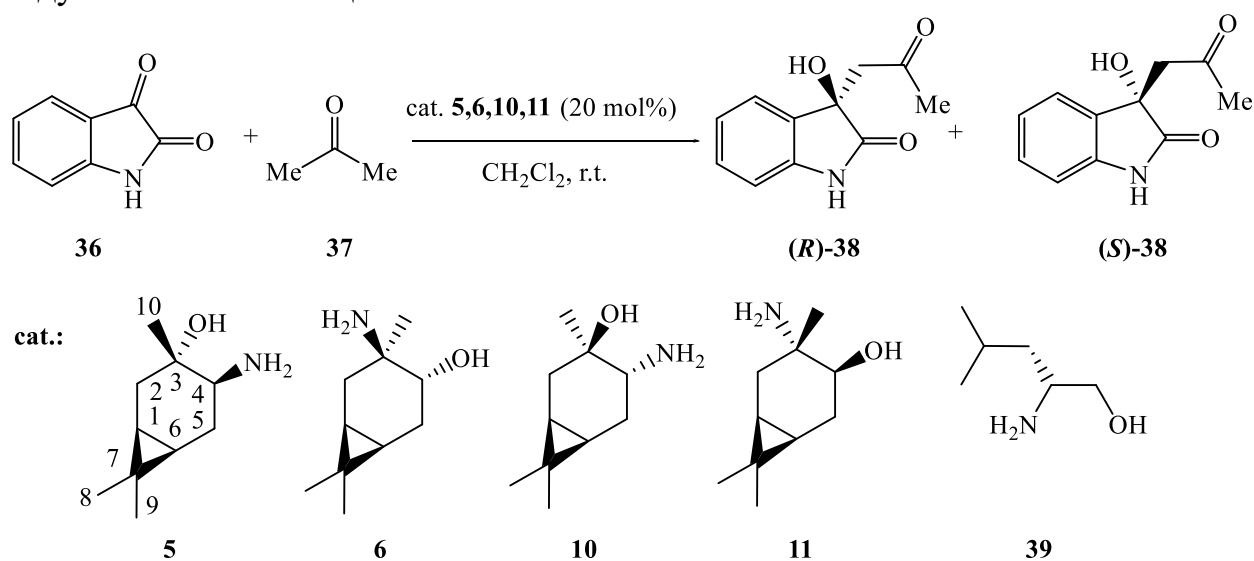


Рисунок 5. Физиологически активные производные изатина.

В настоящей работе конденсация изатина **36** с ацетоном **37** была выбрана в качестве модельной реакции для исследования органокаталитических свойств β-аминоспиртов **5**, **6**, **10** и **11**. Альдольное сочетание проводили в присутствии 20 мольн.% катализаторов, при комнатной температуре, в среде дихлорметана. Проведенная серия опытов (таблица 3)¹ показала, что реакцию наиболее эффективно катализирует аминоспирт **5**, у которого NH₂-группа стерически незатруднена и расположена в *син*-положении относительно циклопропанового фрагмента бицикла. За 24 ч реакции в присутствии катализатора **5** энантиомерная чистота (*S*)-альдоля **38** достигала 84%, что только на 10% ниже для *L*-лейцинола **39**.

¹ Работа выполнена совместно с сотрудниками Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н. Нигматовым А.Г., д.х.н. Злотиным С.Г.

Таблица 3. Катализируемая **5, 6, 10** и **11** асимметрическая альдольная реакция между изатином **36** и ацетоном **37**.



Опыт	Катализатор	Время реакции, ч	Выход, %	ee, %
1	5	24	95	84 (S)
2	6	100	60	5 (S)
3	10	21	77	39 (R)
4	10	96	95	49 (R)
5	11	120	74	0 (rac)
6 ^a	30	36	98	94 (S)

^a По данным A.V. Malkov et al. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5473.

Использование соединения **6**, у которого аминогруппа расположена при четвертичном атоме углерода C³, привело к **(S)-38** с очень низким значением энантимерного избытка 5%. Образование рацемического продукта **38** зафиксировано в присутствии катализатора **11**, в котором NH₂-группа, также как и у аминспирта **6**, расположена при четвертичном атоме C³. Альдоль **38** с (R)-конфигурацией хирального центра и относительно невысоким значением ee (39%) был получен при использовании катализатора **10**. Увеличение времени реакции до 96 часов способствовало повышению выхода продукта **38** и вместе с тем, позволило незначительно повысить его энантиомерную чистоту до 49%.

Для понимания изучаемого процесса мы обратились к работе 2015-го года Малкова и Кабешова [181], в которой проведено механистическое исследование конденсации с привлечением квантово-механических расчетов. Установлено, что это взаимодействие протекает по енаминному типу. На первой стадии аминспирт

(лейцинол или валинол) взаимодействует с ацетоном **37**, образуя иминный интермедиат, который изомеризуется в енамин. Далее он реагирует непосредственно с изатином **36**, в ходе чего происходит формирование переходного комплекса (аналогичного **TS 1** или **TS 2**).

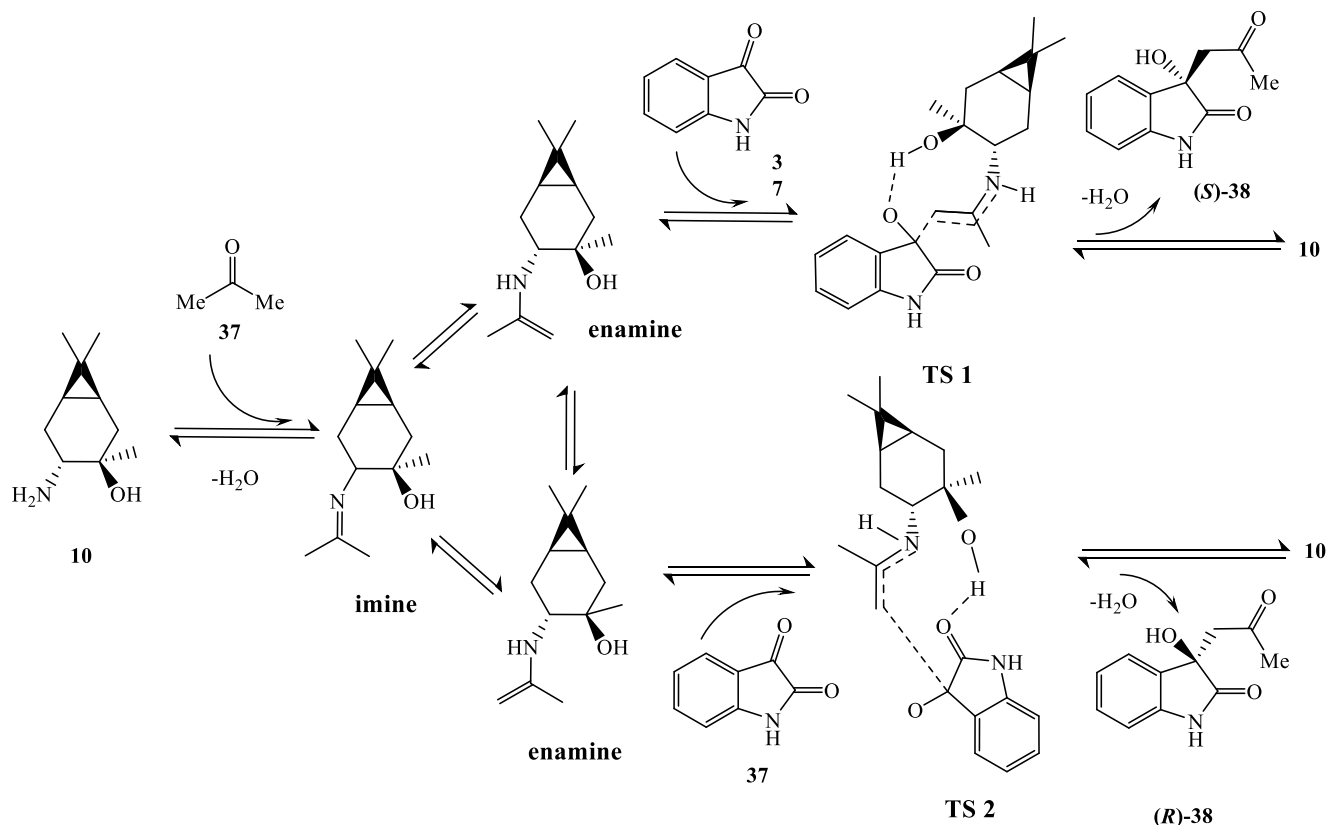


Схема 6.

На конечной стадии образуется продукт – альдоль **38**, а катализатор регенерируется (схема 6). Судить об аналогичном протекании реакции в нашем случае позволило структурное родство β-аминоспиртов карановой и пинановой структуры с лейцинолом и валинолом.

Протекание реакции между изатином **36** и ацетоном **37** можно изобразить еще одним образом – через образование на первой стадии не енамина (имины), а оксазолина, который далее взаимодействует с дикетоном **36**, образуя переходный комплекс **TS 3**. Из рисунка 6 видно, что атака молекулы изатина **36** оксазолином происходит с лицевой стороны (*re*-face attack) и осуществляется под стереоконтролем гидроксильной группы катализатора **10**. Стереохимическим результатом реакции в данном случае является образование (*R*)-изомера **38**.

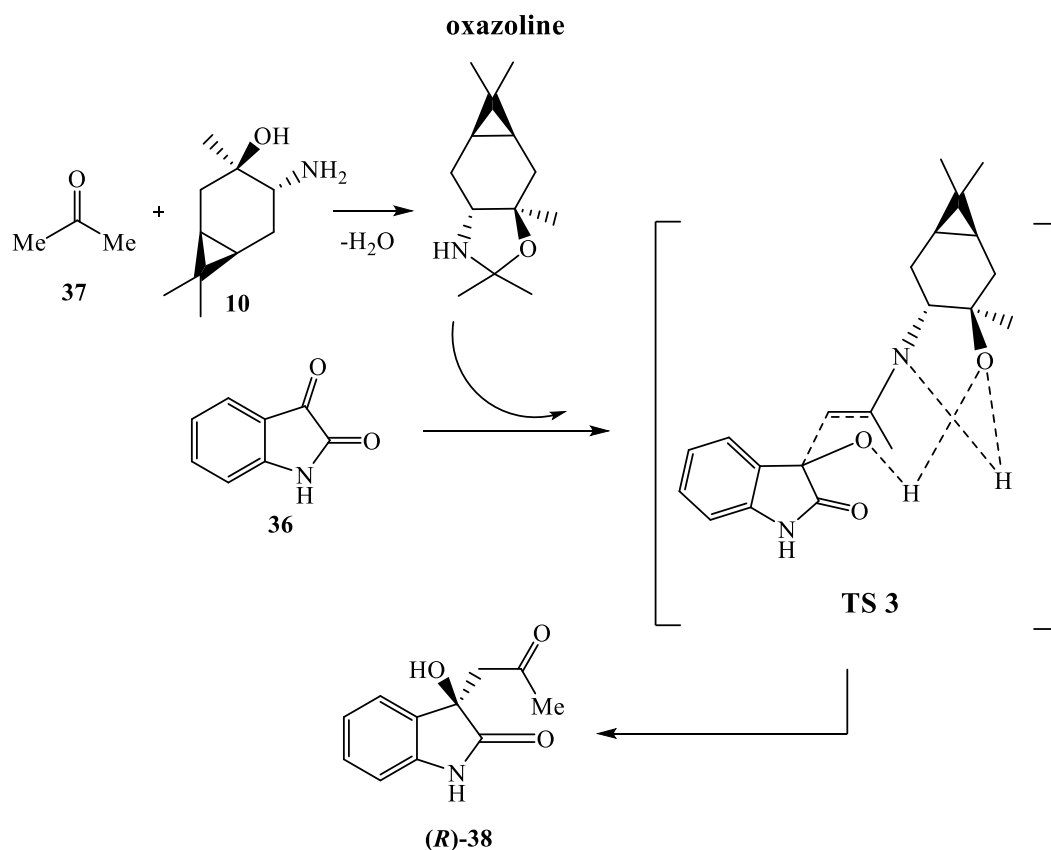


Рисунок 6. Предполагаемое переходное состояние реакции изатина **36** с ацетоном **37** в присутствии аминспирта **10**.

Таким образом, можно сказать, что конфигурация хирального центра альдоля **38** зависит от геометрии активированного комплекса, которое, в свою очередь, определяется взаимным расположением гидроксильной и амино-групп в молекулах катализаторов.

3.1.1. Оптимизация условий реакции изатина с ацетоном, катализируемой аминспиртами карановой структуры.

Для того чтобы добиться повышения уровня стереоиндукции аминспиртов в реакции изатина **36** с ацетоном **37**, были проведены серии опытов (таблицы 4, 5), которые заключались в варьировании растворителей, температуры, времени и загрузки катализаторов.

Опираясь на литературные данные [182], в которых отмечается, что реакция изатина **36** и его производных с ацетоном **37** в присутствии *N*-(2-тиенилсульфонил)пролинамида и кислотной добавки – трифторуксусной кислоты (TFA) протекает с высокой энантиоселективностью, мы предположили, что и в нашем случае ее введение будет способствовать энантиомерному обогащению продукта **38**. Однако, как оказалось, использование 20 мольн.% TFA в тандеме с 10 мольн.% катализатора **5** не привело к ожидаемым результатам. В данных условиях конденсация индол-2,3-диона **36** с ацетоном **37** не шла (таблица 4).

Таблица 4. Асимметрическая альдольная реакция изатина **36** с ацетоном **37**, катализируемая 20 мольн.% аминоспиртов **5**, **6**, **11** при комнатной температуре в различных растворителях.

Опыт	Катализатор	Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %	ee, %*
1	5	дихлорметан	24	95	84
2	5	дихлорметан+20 мольн.% TFA	-	-	-
3	5	толуол	20	88	72
4	5	^t BuOMe	24	87	67
5	5	1,2-дихлорметан	40	76	68
6	5	диоксан	43	38	74
7	5	ацетон	110	93	90
8	6	толуол	70	97	4
9	11	толуол	168	87	0

* Во всех случаях образуется *S*-изомер.

Исключение кислотной добавки и замена дихлорметана на толуол способствовали сокращению продолжительности реакции до 20 ч в случае катализатора **5**, однако при этом энантиомерная чистота (*S*)-альдоля **38** снижалась до 72%. Проведение конденсации в других реакционных средах, таких как метил-*трет*-бутиловый эфир, 1,2-дихлорэтан и 1,4-диоксан не способствовало энантиомерному обогащению продукта **38** – во всех случаях значения его *ee* носили умеренный характер и варьировались от 67 до 74%. Наиболее высокий

уровень стереоиндукции катализатора **5** (*ee* 90%) и выход (*S*)-альдоля **38** (93%) был достигнут при использовании в качестве растворителя ацетона, однако реакция при этом протекала медленно (110 ч).

β -Аминоспирты **6** и **11**, которые ранее не проявили стереоиндукцию в изучаемой реакции в среде дихлорметана (*ee* 5% и 0), в толуоле также не проявили органокаталитической активности (*ee* 4% и 0).

Таблица 5. Асимметрическая альдольная реакция **36** с **37**, катализируемая аминоспиртом **5** в толуоле при 20°C.

Опыт	Концентрация катализатора, мольн. %	Время реакции, ч	Выход, %	<i>ee</i> , %*
1	20	20	88	72
2	10	24	98	78
3	5	20	99	85
4	2	90	99	80
5	1	90	99	86

* Во всех случаях образуется *S*-изомер.

Учитывая короткий промежуток времени реакции, высокий выход (*S*)-продукта **38** и умеренное значение его энантиомерного избытка, которые достигнуты в толуоле в предыдущей серии опытов, мы продолжили оптимизацию условий конденсации **36** с **37** в его среде. В качестве тестового соединения выбрали аминоспирт **5**, ранее показавший наиболее высокий уровень асимметрической индукции (*ee* 84%). Реакции проводили при различных мольных концентрациях катализатора **5** (таблица 5). Так, уменьшение загрузки аминоспирта **5** с 20 до 10 мольн. % позволило за 24 ч получить несколько более энантиомерно обогащенный (*S*)-альдоль **38** с *ee* 78% (опыт 2). В присутствии 5 мольн. % катализатора **5** реакция также протекала с высокой скоростью (20 ч), практически с количественным выходом продукта **38** (99%), энантиомерная чистота которого при этом достигала уже 85%. При загрузке 2 мольн. % аминоспирта **5** конденсация **36** с **37** шла значительно медленнее (90 ч), при этом выход и значение энантиомерного избытка (*S*)-**38** оставались по-прежнему

высокими, – 99 и 80%, соответственно. Максимальный уровень стереоиндукции (ее 86%) катализатора **5** за аналогичный промежуток времени (90 ч) был достигнут при его концентрации в реакционной смеси 1 мольн.%; выход альдоля **38** при этом приближался к количественному.

На основании проделанных серий опытов мы заключили, что наиболее оптимальными условиями для проведения асимметрической альдольной реакции изатина **36** с ацетоном **37** в присутствии аминспирта **5**, в которых достигалась максимальная энантиомерная чистота продукта **38** (ее 85%), являются: растворитель – толуол, загрузка катализатора 5 мольн.%, время конденсации – 20 ч, температура – комнатная.

Таблица 6. Асимметрическая альдольная реакция изатина **36** с ацетоном **37**, катализируемая аминспиртом **10** в толуоле.

Опыт	Растворитель	Концентрация катализатора, мольн.%	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход, %	ее, %*
1	дихлорметан	20	20	21	77	39
2	толуол	20	20	21	99	96
3	толуол	20	4	72	91	90
4	толуол	5	20	42	72	91

*Во всех случаях образуется R-изомер.

Для катализатора **10**, который ранее не обеспечивал высокого уровня асимметрической индукции в реакции **36** с **37** (ее 39%), была проведена аналогичная серия опытов в толуоле (таблица 6). В его среде в присутствии 20 мольн.% аминспирта **10** за 21 ч с высоким выходом 99% образовался энантиомерно обогащенный R-альдоль **38** (ее 96%).

Мы ожидали, что понижение температуры будет способствовать кристаллизации продукта и благоприятным образом скажется на его энантиомерной чистоте. Однако в нашем случае этого не произошло. Уменьшение температуры реакционной смеси до 4°С, напротив, привело к снижению значения ее до 90% и, вместе с тем, к уменьшению выхода до 91%. Кроме того,

конденсация при таком температурном режиме протекала значительно медленнее (72 ч).

Используя оптимизированные условия реакции **36** с **37** на примере катализатора **5** (5 мольн.%, комнатная температура, толуол) для аминспирта **10**, мы получили (*R*)-альдоля **38** с несколько меньшей степенью энантиомерного обогащения (*ee* 91%), чем в случае с 20 мольн.% аминспирта (таблица 6, опыт 2); выход продукта **38** при этом существенно снизился (до 72%), а продолжительность реакции увеличилась в 2 раза.

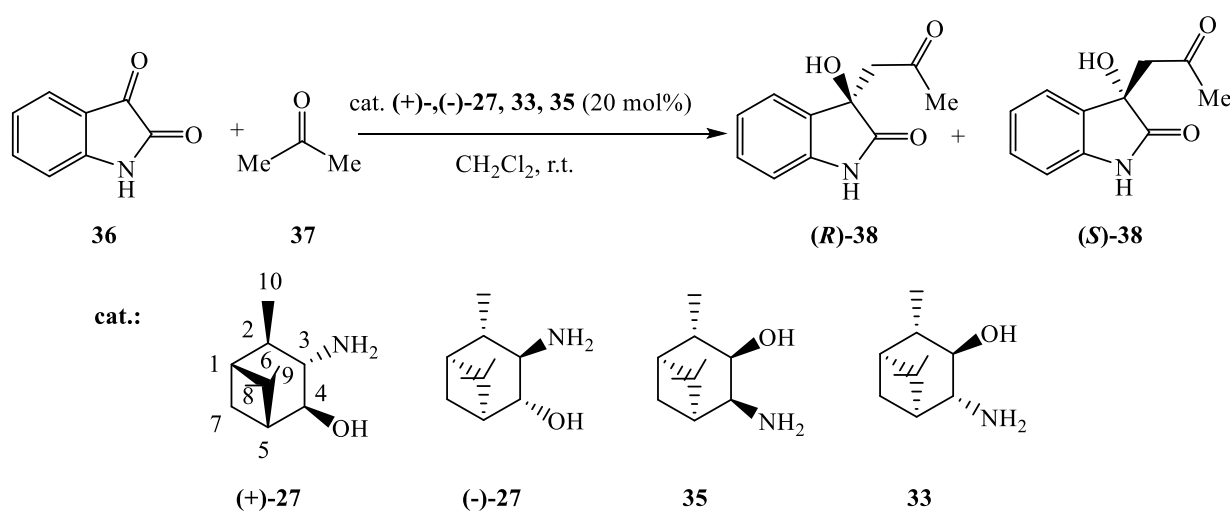
3.2. Асимметрическая альдольная реакция изатина с ацетоном, катализируемая β-аминоспиртами на основе α-пинена.

Наряду с β-аминоспиртами карановой структуры в реакции изатина **36** с ацетоном **37** были изучены органокаталитические свойства гидроксиаминов пинанового ряда (+)-, (–)-**27**, **33** и **35**. Реакции конденсации между **36** и **37**, так же как и в случае карановых аминспиртов, проводили в среде дихлорметана, при комнатной температуре и загрузке катализаторов 20 мольн.% (таблица 7). Максимального значения энантиомерного избытка альдоля **38** (*ee* 49%), имеющего (*R*)-конфигурацию хирального центра, удалось достичь при использовании катализатора **35**, у которого NH₂-группа стерически незатруднена и, так же, как и OH-группа, расположена в *анти*-позиции по отношению к *гем*-диметильным группам циклобутанового кольца.

Несмотря на наиболее высокий уровень стереоиндукции, который показал аминспирт **35** в сравнении с другими катализаторами, реакция изатина **36** с ацетоном **37** в его присутствии протекала медленно (90 ч), с выходом продукта **38** 72%. Уменьшение продолжительности реакции до 67 ч и применение в качестве катализатора аминспирта **33** приводило к увеличению выхода (*R*)-альдоля **38** до 88%. Однако его энантиомерная чистота при этом снижалась и составляла только 34%.

Конденсация изатина **36** с ацетоном **37** в присутствии катализатора **(-)-27**, аминогруппа в котором расположена в *анти*-положении по отношению к циклобутановому фрагменту бицикла, протекала длительное время и с низкой энантиоселективностью 35%. Альдол **38** с (*S*)-конфигурацией хирального центра, с умеренным выходом 67% и невысокой энантиомерной чистотой (*ee* 37%) образовался в присутствии **(+)-27**.

Таблица 7. Катализируемая **(+)-**, **(-)-27**, **33** и **35** асимметрическая альдольная реакция **36** с **37** в среде дихлорметана при комнатной температуре.



Опыт	Катализатор	Время реакции, ч	Выход 38 , %	<i>ee</i> 38 , %
1	(+)-27	96	67	37 (<i>S</i>)
2	(-)-27	120	80	35 (<i>R</i>)
3	35	90	72	49 (<i>R</i>)
4	33	67	88	34 (<i>R</i>)

Поскольку ни один из аминоспиртов пинановой структуры не проявил высокого уровня стереоиндукции в отношении асимметрической альдольной реакции между изатином **36** и ацетоном **37** в среде дихлорметана, мы решили выполнить серию опытов в толуоле (таблица 8). За 24 ч в присутствии 20 мольн.% катализатора **(+)-27** энантиомерная чистота (*S*)-альдоля **38** достигла 96%, причем выход самого продукта стремился к количественному.

Так же, как и в случае катализатора **10** (таблица 6, опыт 4), уменьшение концентрации аминспирта **(+)-27** до 5 мольн.% привело к снижению энантиомерной чистоты до 88% и увеличению времени альдольного сочетания до 72 ч. Аналогичную ситуацию мы наблюдали при использовании катализатора **(-)-27**, в присутствии 20 мольн.% которого энантиомерно обогащенный (*R*)-альдоль **38** (*ee* 96%) был получен с выходом 99%. Примечательно, что загрузка аминспирта **(-)-27** 5 мольн.%, напротив, способствовала несколько более быстрому протеканию реакции (20 ч).

Таблица 8. Конденсация изатина **36** с ацетоном **37**, катализируемая **(+)-**, **(-)-27**, **33** и **35** в среде толуола при комнатной температуре.

Опыт	Катализатор	Концентрация катализатора, мольн.%	Время реакции, ч	Выход 38 , %	<i>ee</i> 38 , %
1	(+)-27	20	24	99	96 (S)
2	(+)-27	5	72	72	88 (S)
3	(-)-27	20	24	99	96 (R)
4	(-)-27	5	20	80	94 (R)
5	33	20	72	99	93 (R)
6	35	20	180	95	82 (R)

При катализе соединениями **33** и **35** (*R*)-альдоли **38** образовались с не менее высокими значениями энантиомерных избытков (*ee* 93 и 82%, соответственно) и с высокими выходами. Однако конденсация изатина **36** с ацетоном **37** в присутствии данных катализаторов протекала медленно (вплоть до 180 ч).

Среди всех протестированных β-аминоспиртов каранового и пинанового ряда в реакции изатина **36** с ацетоном **37** выявлены катализаторы-лидеры, обладающие наиболее высоким уровнем асимметрической индукции – соединения **10** (*ee* 96%), **(+)-** и **(-)-27** (*ee* 96%).

3.3. Асимметрическая альдольная реакция 4,6-дибромизатина с ацетоном, катализируемая β-аминоспиртами карановой и пинановой структуры.

Продуктом рассмотренной выше асимметрической альдольной реакции между изатином **36** и ацетоном **37** является 3-ацетонил-3-гидроксиоксиндолон **38** – структурный аналог Convolutamydine A (4,6-дибром-3-гидрокси-3-(2-оксопропил)-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-она) **47**. Как было установлено в работе [183], физиологическую активность в отношении промиелоцитарных лейкозных клеток человека HL-60, проявляет (*R*)-изомер **47**, который ингибирует их дифференциацию. Данные о биологическом действии (*S*)-альдоля **47** в литературе отсутствуют, поэтому энантиоселективный синтез обоих изомеров **47**, катализируемый β-аминоспиртами каранового и пинанового ряда, представлял для нас одну из актуальных задач.

Альдоли (*R*)-**47** и (*S*)-**47** являются продуктами реакции кросс-сочетания ацетона **37** и 4,6-дибромизатина **46**. Синтез последнего осуществляли по классической методике (метод Зандмейера), в 5 стадий (схема 7), исходя из *n*-нитроанилина **40**. Бромирование соединения **40** 2 экв. NBS в дихлорметане в течение 0.5 ч [184] приводило к монобромпроизводному **41**. Целевой 2,6-дибром-*n*-нитроанилин **42** получили, увеличив загрузку NBS до 3 экв. и продолжительность реакции до 3 ч. Последующее удаление нитрогруппы с соединения **42** нитритом натрия (NaNO₂) в среде кипящего этанола [185] завершилось образованием 3,5-дибромнитробензола **43** с выходом 83%. Восстановление **43** проводили двумя способами: водородом на никеле Ренея [186], а также дигидратом хлорида олова (II) в EtOH [187]. В обоих случаях 3,5-диброманилин **44** был получен с высокими выходами 88-89%. *N*-(3,5-Дибромфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид **45** (выход 86%) синтезирован взаимодействием дибромпроизводного **44** с хлоральгидратом, сульфатом натрия и сернокислым гидроксиламином в кипящем этаноле [188]. Нагревание соединения **45** с серной кислотой [188] при 100°C в течение 4 ч дает 4,6-дибромизатин **46** с препаративным выходом 85%.

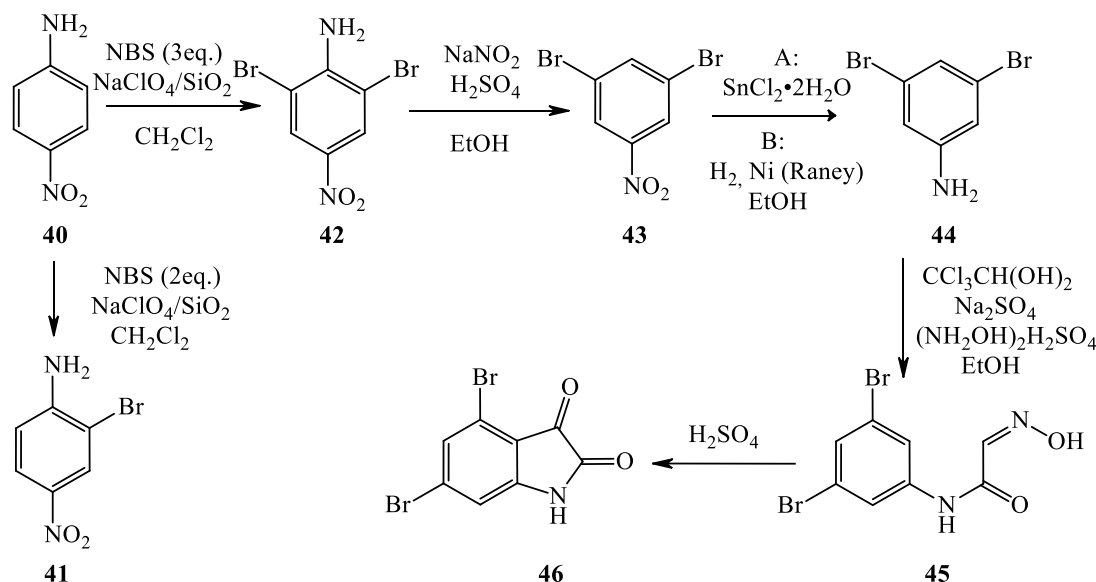


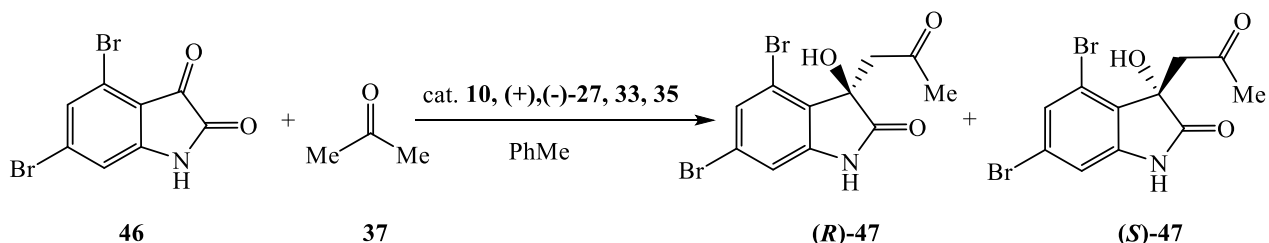
Схема 7.

(*R*)-Изомер Convolutamydine A **47** впервые был выделен из морских мшанок рода *Amathia convoluta*. Синтетически соединение **47** получают путем конденсации 4,6-дибромизатина **46** с ацетоном **37** (таблица 9). Мы показали, что это взаимодействие в присутствии 20 мольн.% катализатора **10** при комнатной температуре за 20 ч в среде толуола дает (*R*)-альдол **47** с умеренным выходом 59% и степенью энантиомерного обогащения 63%. Понижение температуры реакционной смеси до 4°C позволило повысить выход продукта **47** до 74%, но при этом уменьшило значение *ee* до 54%. Значительный рост энантиомерной чистоты (*R*)-продукта **47** (*ee* 80%) наблюдался при использовании 5 мольн.% катализатора **10**, а его выход **47** оставался на уровне 75%.

Далее мы изучили органокаталитические свойства β-аминоспиртов пинановой структуры (+)-, (–)-**27**, **33** и **35**. Катализатор (–)-**27** в условиях, аналогичных для соединения **10** (таблица 9, опыт 1), не характеризовался высоким уровнем асимметрической индукции – энантиомерная чистота (*R*)-альдоля **47** достигала только 41%, вместе с тем и выход его был невысоким (61%). Тем не менее, нам удалось получить продукт **47** с высоким значением *ee* 89% и выходом 86%. Это оказалось возможным при понижении температуры реакции до 4°C. Существенного влияния на энантиомерную чистоту продукта **47** и его выход не

оказало уменьшение концентрации катализатора (–)-**27** до 5 мольн.%, – они остались на прежнем уровне (90% и 86%, соответственно).

Таблица 9. Катализируемая **10**, (+)-, (–)-**27**, **33** и **35** асимметрическая альдольная реакция 4,6-дибромизатина **46** с ацетоном **37** в среде толуола.



Опыт	Катализатор	Концентрация катализатора, мольн. %	Время реакции, ч	T, °C	Выход, %	ee, %
1	10	20	20	20	59	63 (<i>R</i>)
2	10	20	20	4	74	54 (<i>R</i>)
3	10	5	72	20	75	80 (<i>R</i>)
4	(–)- 27	20	20	20	61	41 (<i>R</i>)
5	(–)- 27	20	20	4	86	89 (<i>R</i>)
6	(–)- 27	5	72	20	86	90 (<i>R</i>)
7	(+)- 27	20	20	20	62	83 (<i>S</i>)
8	33	20	20	20	79	63 (<i>R</i>)
9	35	20	72	20	90	69 (<i>R</i>)

Альдоль **47** с (*S*)-конфигурацией хирального центра, как и в случае с изатином (см. таблицу 7), получен при использовании аминспирта (+)-**27**. Данный катализатор характеризовался высоким уровнем стереоиндукции в отношении асимметрической реакции **46** с **37**, – энантиомерная чистота продукта **47** составляла 83%.

В условиях катализа аминспиртами **33** и **35** в качестве основных продуктов были получены (*R*)-альдоли **47** с умеренными значениями энантиомерных избытков, – ee 63 и 69%, соответственно.

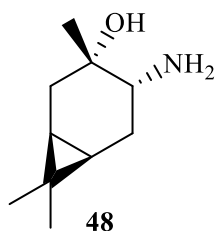
В среде дихлорметана органокаталитическая активность аминспиртов каранового и пинанового ряда существенно снизилась, о чем свидетельствовали низкие значения энантиомерных избытков (*R*)- и (*S*)-альдолей **47** (таблица 10).

Единственным катализатором, на уровень стереоиндукции которого не повлияла замена растворителя, оказался аминоспирт **35**.

Таблица 10. Катализируемая 20 мольн.% **10**, **5**, (+)-, (–)-**27**, **33** и **35** асимметрическая альдольная реакция 4,6-дибромизатина **46** с ацетоном **37** в дихлорметане при комнатной температуре.

Опыт	Катализатор	Время реакции, ч	Выход 32 , %	ee 32 , %
1	10	36	92	4 (<i>R</i>)
2	5	36	99	25 (<i>S</i>)
3	(–)- 27	22	76	12 (<i>R</i>)
4	(–)- 27	36	93	8 (<i>R</i>)
5	(+)- 27	23	55	10 (<i>S</i>)
6	(+)- 27	36	99	16 (<i>S</i>)
7	33	36	96	2 (<i>R</i>)
8	35	72	94	70 (<i>R</i>)
9 ^{a,b}	48	36	44	51 (<i>S</i>)
10 ^{a,b}	48	48	23	13 (<i>R</i>)

^a По данным S. Wei et al. *Asymm. Catal.*, **2015**, 2, 1.



Полученные результаты по органокаталитической активности аминоспиртов карановой и пинаной структуры в асимметрической альдольной реакции 4,6-дибромизатина **46** с ацетоном **37**, сопоставимы с литературными данными для катализатора **48**, структура которого родственна соединениям **5** и **10**. Аминоспирт **48** в данной реакции также не характеризуется высокой асимметрической индукцией – в его присутствии (20 мольн.%) энантиомерная чистота альдолей **47** составляет только 13%. Интересным является тот факт, что увеличение времени конденсации **46** с **37** с 36 до 48 ч при катализе соединением **48** ведет к обращению конфигурации продукта **47**.

В целом, β-аминоспирты, синтезированные на основе α-пинена и 3-карена, обладают органокаталитическими свойствами в отношении реакции кросс-сочетания изатина **36** и 4,6-дибромизатина **46** с ацетоном **37**, о чем свидетельствует высокий уровень их стереоиндукции (до 96% ee). Данные бифункциональные системы являются перспективными катализаторами и по

своей активности не уступают известным аналогами, а в ряде случаев превосходят их.

4. Синтез гидрокситиолов на основе α - и β -пинена.

Благодаря наличию двух хиральных центров в своей структуре гидрокситиолы, также как и аминоспирты, являются ценными соединениями для асимметрического органического синтеза, в котором выполняют функцию хиральных индукторов, что было продемонстрировано на примере камфоры [189] и пулегона [190].

Основными синтетическими подходами при получении тиопроизводных, в том числе терпенов, являются реакции присоединения тиолов по кратной связи (присоединение по Михаэлю) [191-194] и нуклеофильное раскрытие эпоксидов различными серасодержащими реагентами (методы рассматриваются в главе 1).

В настоящей работе синтез тиотерпеноидов пинановой структуры был осуществлен тремя различными способами (схема 8). Окислением (–)- β -пинена **49** *трет*-бутилгидропероксидом в присутствии каталитических количеств SeO_2 был получен *транс*-пинокарвеол **50** с выходом 84%, последующее окисление которого активной окисью марганца MnO_2 привело к пинокарвону **51** с выходом 70%. Присоединение тиоуксусной кислоты к енону **51** проводили в присутствии пиридина при -5°C в среде дихлорметана. По окончании реакции была получена неразделяемая смесь *цис*- и *транс*-кетотиацетатов **52a** и **52b** в соотношении 2:1 (по данным газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ)) с общим выходом 95%.

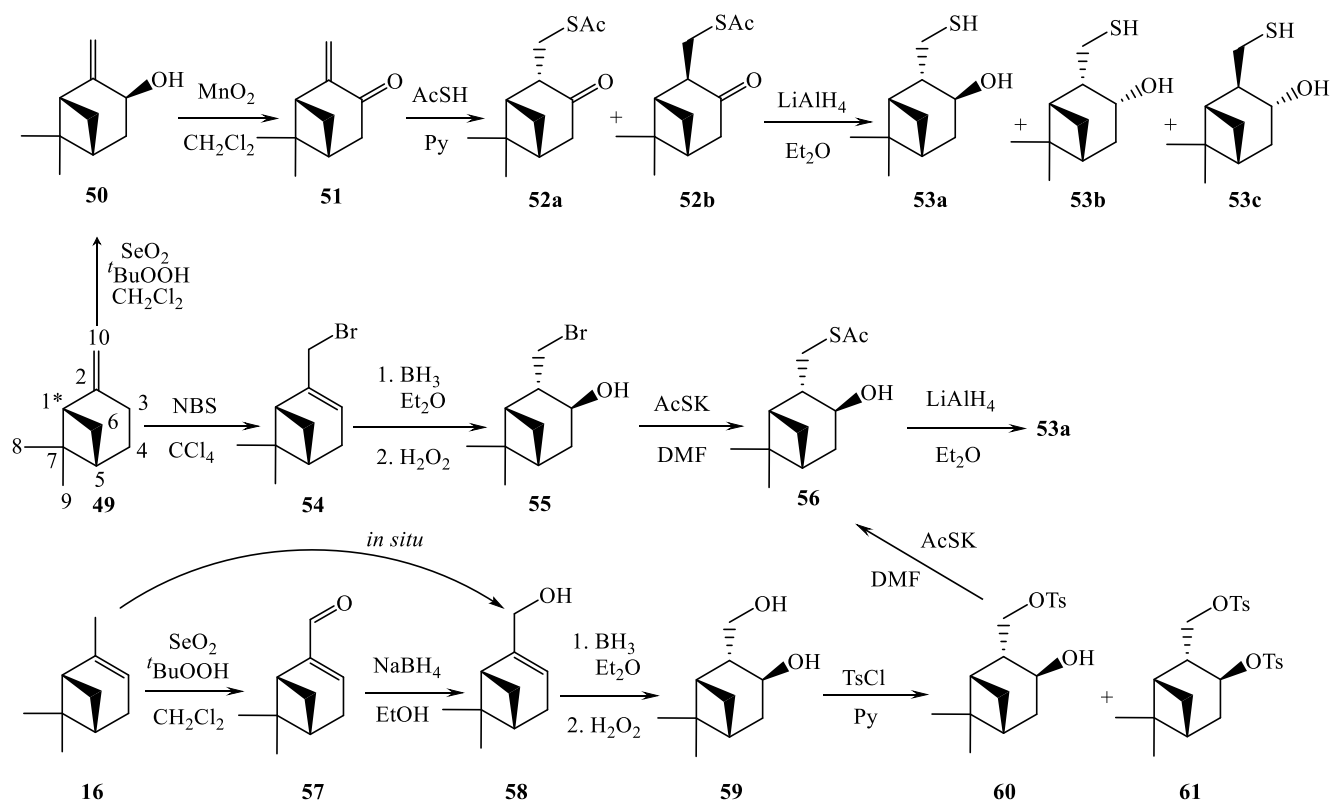


Схема 8.

*Нумерация атомов углерода для всех соединений сохраняется относительно β -пинена 49.

В ИК-спектре смеси соединений **52a** и **52b** присутствуют полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям групп $-\text{S}-\text{C}^{11}=\text{O}$ и $\text{C}^3=\text{O}$ в области 1710 и 1695 см^{-1} соответственно. По сравнению с исходным пинокарвоном **12**, в спектре ЯМР ^{13}C смеси тиацетатов **52a** и **52b**, отсутствует сигнал $=\text{CH}_2^{10}-$ группы в области 117 м.д., при этом появляются сигналы $-\text{CH}_2^{10}-$ в области 28-30 м.д. и сигналы $-\text{C}^{11}(\text{O})-\text{S}-$ тиацетатной группы в области 194-195 м.д.

В двумерном NOESY-спектре смеси кетотиацетатов у основного *цис*-изомера **52a** наблюдается кросс-пик CH_3^8- и $\text{CH}_2^{10}-$ группы, в то время как у минорного *транс*-изомера **52b** – CH_3^8 -группы и H^2 , что является подтверждением их стереохимии.

При восстановлении смеси 10-(ацетилтио)пинан-3-онов **52a** и **52b** двукратным избытком LiAlH_4 в диэтиловом эфире была получена смесь из трёх гидрокситиолов **53a**, **53b** и **53c** в соотношении 1:1:1 с общим выходом после колоночной хроматографии 59%. Четвертого возможного диастереоизомера в

смеси обнаружено не было. Гидрокситиолы **53a** и **53c** разделить не удалось, при этом соединение **53b** было выделено в виде индивидуального соединения с выходом 20%. Стереохимия тиола **53b** подтверждается NOE-взаимодействиями CH_3^8 - и CH_2^{10} -группы, $\text{H}^{7\beta}$ и H^3 -протонов, а также SH и OH-групп. Для смеси гидрокситиолов также был снят NOESY-спектр, в котором присутствуют кросс-пики CH_3^8 - и CH_2^{10} -группы, CH_3^8 - и H^3 -протона, принадлежащие соединению **53a**, а у **53c** наблюдаются взаимодействия $\text{H}^{7\beta}$ и H^3 -протонов, CH_2^{10} -группы и H^3 (рисунок 7).

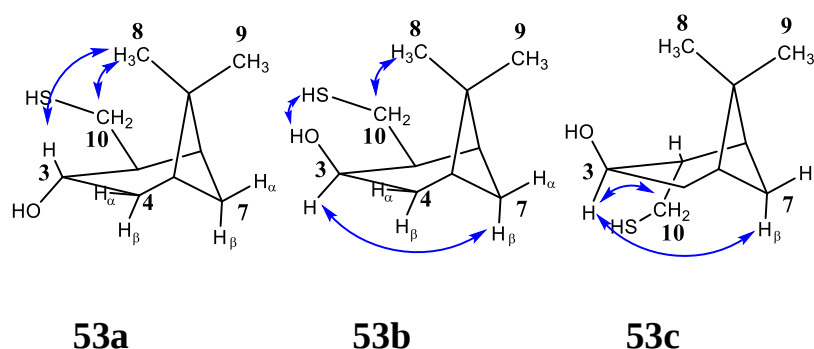


Рисунок 7. NOE-взаимодействия в гидрокситиолах **53a**, **53b** и **53c**.

Второй способ получения гидрокситиолов пинановой структуры заключался в бромировании на первой стадии исходного β -пинена **49** NBS, которое привело к миртенилбромиду **54** с выходом 59%. Путем гидроборирования-окисления соединения **54** был получен 10-бromoизопинокамфеол **55** с умеренным выходом 69%. Взаимодействие бромпроизводного **55** с тиацетатом калия в ДМФА привело к 10-(ацетилтио)пинан-3-олу **56** с количественным выходом. Последующее восстановление **56** эквимольным количеством LiAlH_4 завершилось образованием единственного гидрокситиола **53a** с общим выходом на исходный β -пинен **49** 40%. Спектральные данные продукта соответствовали характеристикам полученного по первому способу гидрокситиола **53a** в смеси с **53c**.

Мы показали, что соединение **53a** также может быть получено, если в качестве субстрата использовать (–)- α -пинен **16** (третий способ, схема 8). Окисление **16** *трет*-бутилгидропероксидом в присутствии SeO_2 привело к образованию миртеналя **57**, который был *in situ* восстановлен NaBH_4 в этаноле до миртенола **58**

с выходом 45%. Гидроборированием непредельного спирта **58** с последующим окислением H_2O_2 получен диол **59** с выходом 86%. При его взаимодействии с тозилхлоридом в пиридине при -5°C был получен соответствующий монотозилат **60** (выход 76%), выход побочного дитозилата **61** составил 10%. Следует отметить, что реакция тозилата **60** с тиацетатом калия (KSAc) в ДМФА также привела к соединению **53a**, ранее синтезированному по второму способу из 10-бромизопинокамфеола **55**.

5. Синтез гидрокситиолов на основе 3-карена.

В продолжение работы по получению тиопроизводных на основе бициклических монотерпеноидов был осуществлен синтез изомерных β - и γ -гидрокситиолов карановой структуры.

Гидрокситиолы, содержащие функциональные группы в положениях C^4 и C^{10} терпенового бицикла (γ -гидрокситиолы), синтезированы следующим образом. Эпоксидированием 3-карена **1** *m*-хлорпероксибензойной кислотой (*m*-CPBA) был получен *транс*-оксиран **2** (схема 9). Данное соединение в структурном плане является весьма лабильным – склонно к различного рода перегруппировкам [195-196]. Например, под действием изопропилата алюминия ($\text{Al}(\text{i-PrO})_3$) в толуоле изомеризация эпоксиды **2** сопровождается образованием смеси продуктов, среди которых *n*-цимол **62**, *m*-цимол **63**, *транс*-3(10)-карен-4-ол **64**, *цис*-3(10)-карен-4-ол **65**, *транс*-2-карен-4-ол **66** и *m*-мента-4,6-диен-8-ол **67** [197].

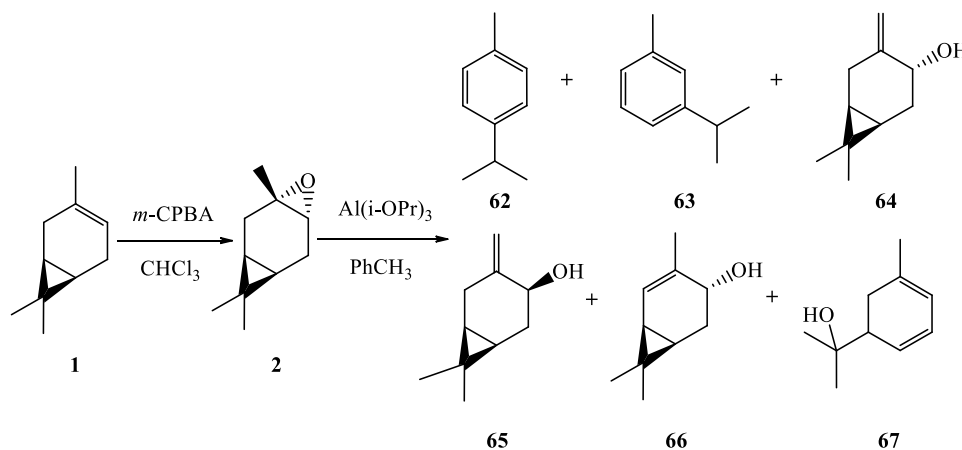
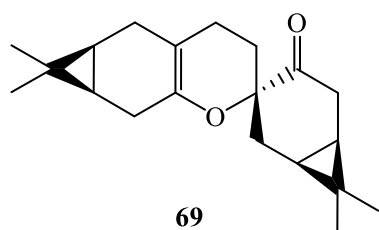


Схема 9.

Использование диэтилалюминий-2,2,6,6-тетрамилпиперидина (DATMP) в бензоле [198] позволяет добиться селективного образования спирта **64**, который для нас являлся целевым, поэтому мы применили именно этот метод для его получения. Последующее окисление соединения **64** проводили с использованием системы (диацетокси)фенилйодинан – 2,2,6,6-тетрамилпиперидинилоксил (BAIB – TEMPO), которая применяется для окисления спиртов в карбонильные соединения [199-200]. Мы показали, что за 6 ч, в дихлорметане ненасыщенный кетон **68** образуется с селективностью 70%, при этом конверсия исходного спирта **64** достигает 95%. Следует отметить, что енон **68** оказался неустойчивым соединением – при выделении методом колоночной хроматографии на силикагеле происходила его димеризация. По данным масс-спектрометрии структура димера



69 совпадает с описанной в литературе [201]. В этой связи синтез 10-ацетилтиокаран-4-она **70** был осуществлен *in situ* по реакции с тиоуксусной кислотой в присутствии пиридина (схема 10).

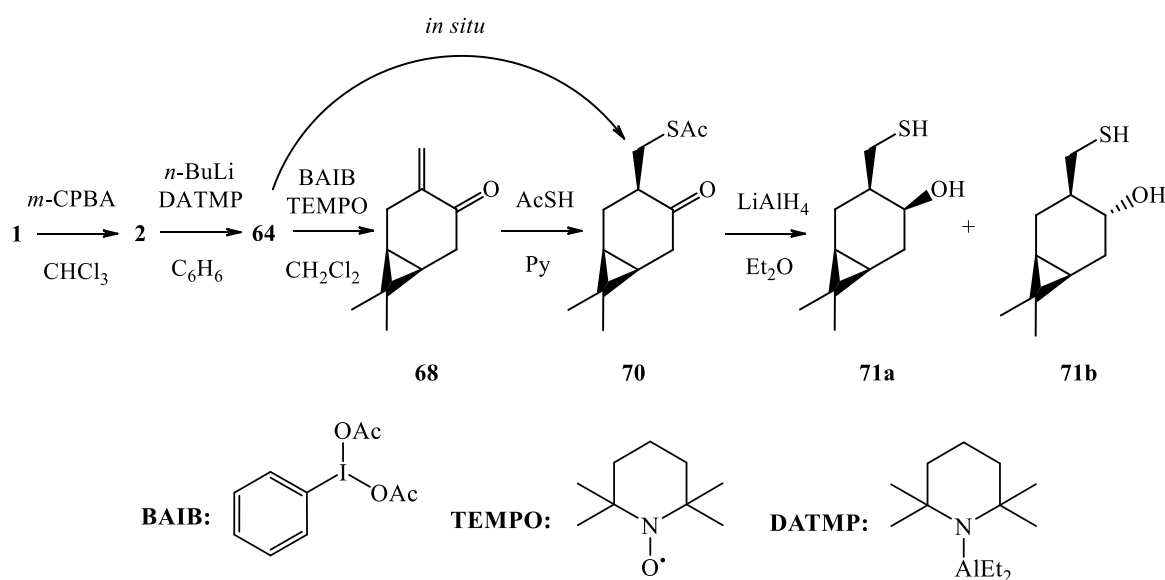


Схема 10.

Следует отметить, что в отличие от смеси кетотиацетатов пинановой структуры (**52a** и **52b**) тиацетат **70** был получен в качестве единственного *цис*-изомера с выходом 48% после колоночной хроматографии, второго возможного *транс*-изомера в ходе реакции не образовалось (схема 10).

О наличии кето-группы $C^4=O$ в циклогексановом фрагменте молекулы свидетельствует присутствующая в ИК-спектре полоса поглощения при 1690 см^{-1} ; на наличие $S-C^{11}=O$ тиацетатной группы указывает полоса поглощения в области 1711 см^{-1} . В спектре ЯМР ^{13}C появляются сигналы $-C^{10}H_2$, $S-C^{11}=O$ при 27.9 м.д. и 196.1 м.д., соответственно. *цис*-Конфигурация тиацетата **70** подтверждается присутствующими в NOESY-спектре кросс-пиками H_3^8 и H_2^{10} , H^3 и H^1 -протонов.

Восстановление соединения **70** двукратным избытком $LiAlH_4$ в диэтиловом эфире дает диастереомеры **71a** и **71b** в соотношении 2:1 (по данным ГЖХ), которые были разделены колоночной хроматогией (выходы 22 и 52%, соответственно). По сравнению с тиацетатом **70** в ИК-спектрах обоих гидрокситиолов отсутствуют полосы поглощения карбонильных групп и появляются полосы в области $3470\text{--}3480\text{ см}^{-1}$, отвечающие гидроксильным группам. В спектрах ЯМР 1H присутствуют сигналы протонов $H^4\text{--}O$ при 3.4-4.2 м.д., а также триплеты SH-групп при 1.31-1.35 м.д. Стереохимия соединений подтверждается NOESY-спектрами, в которых у основного изомера **71a** наблюдаются взаимодействия H^4 и H^6 -протонов, а у минорного **71b** – H^4 и H_3^8 (рисунок 8).

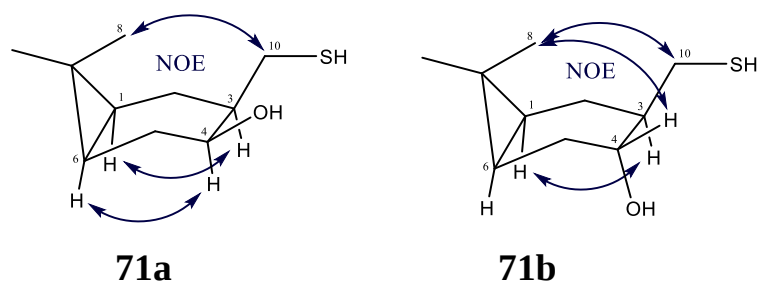


Рисунок 8. NOE-взаимодействия в гидрокситиолах **71a** и **71b**.

Прямое взаимодействие эпоксидов с тиокислотами приводит к β -ацилсульфанилалканолам, которые восстановлением легко могут быть трансформированы до соответствующих β -гидрокситиолов. Нами проводились попытки по раскрытию *транс*-3,4-эпоксикарана **2** тиацетатом калия (AcSK) в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [202], тиоуксусной кислотой в присутствии β -циклодекстрина [18], буры ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) [19], ионообменных смол Amberlist-15 [203] и Amberlite IRA-400 [204], триэтиламина [15], а также 1,1'-би-2-нафтола [40]. Однако в вышеперечисленных условиях образования β -гидроксисульфида **77** не происходило.

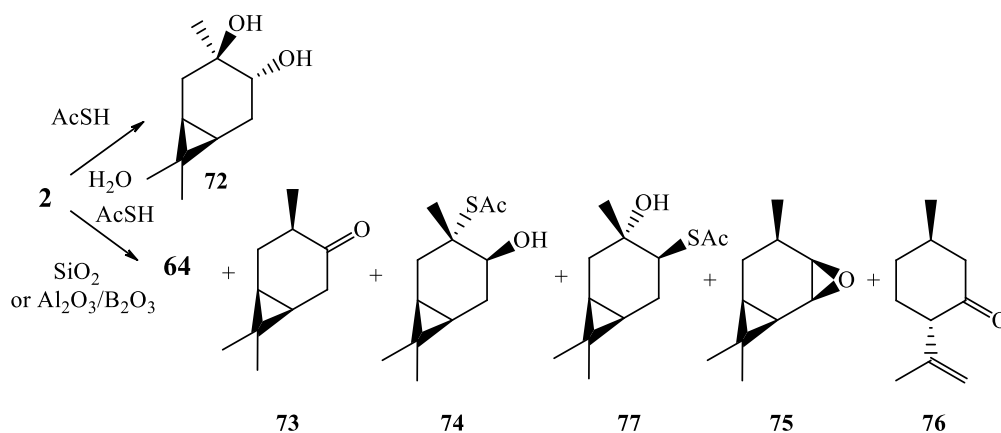


Схема 11.

При взаимодействии эпоксида **2** с тиоуксусной кислотой (AcSH) в водной среде в качестве продукта был получен 3 β ,4 α -карандиол **72**. Раскрытие *транс*-3,4-эпоксикарана AcSH в присутствии SiO₂ [17], B₂O₃/Al₂O₃ [205] без растворителя приводило к тиацетату **77**, однако его выходы были очень малы и не превышали 10-15%. Низкие выходы и селективность реакции в данных условиях обусловлены образованием ряда побочных продуктов, среди которых методом ГХ-МС были идентифицированы *транс*-3(10)-карен-4-ол **64**, 4-изокаранон **73**, 3-ацетилтиокаран-4-ол **74**, эпоксид 4-карена **75**, изопулегон **76** и 4-ацетилтиокаран-3-ол **77** (схема 11). Проведение реакции эпоксида **2** с тиоуксусной кислотой в пиридине позволило снизить число побочных продуктов и незначительно повысить выход целевого β -гидроксисульфида **77** до 25%.

Наилучшие результаты были получены при взаимодействии *транс*-3,4-эпоксикарана **2** с AcSH в присутствии 20 мольн.% катализатора межфазного переноса фторида тетраметиламмония. Методом колоночной хроматографии тиаоацетат **77** был выделен в чистом виде с препаративным выходом 48% (схема 12). В ИК-спектре соединения присутствует полоса поглощения в области 3446 см⁻¹, отвечающая OH-группе, а также полоса при 1691 см⁻¹, характерная для S-C=O группы. Наличие в NOESY-спектре кросс-пиков H₃⁸ и H₃¹⁰, H⁴ и H⁶-протонов, H⁴-протона и OH-группы подтверждает стереохимию гидрокситиаоацетата. Восстановлением соединения **77** эквимолярным количеством LiAlH₄ в Et₂O был получен гидрокситиол **78** с выходом после колоночной хроматографии 80%. Подтверждением структуры и стереохимии тиола **78** является присутствующий в ЯМР ¹H-спектре дублет SH-группы при 1.42 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия (KCCB) 7 Гц, а также сохраняющиеся в сравнении с тиаоацетатом **77** NOE-взаимодействия (рисунок 9).

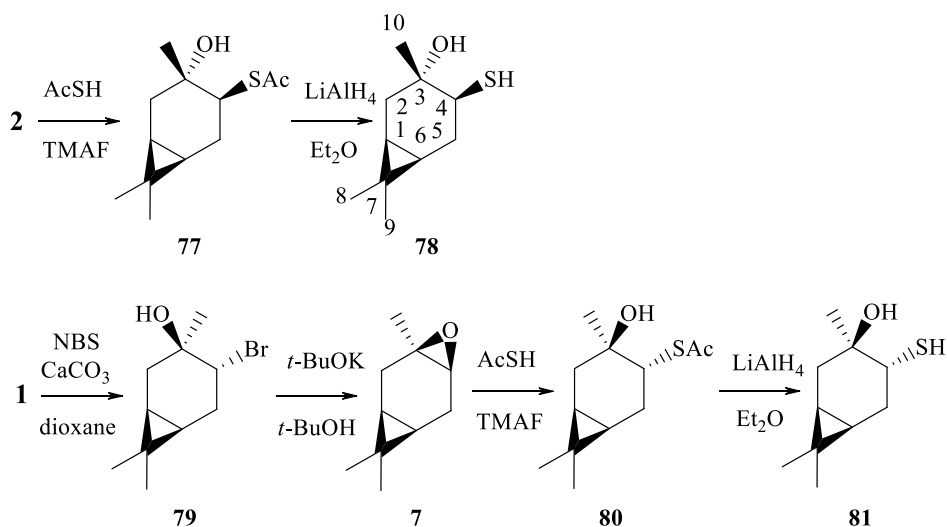


Схема 12.

По аналогии с эпоксидом **2** реакции раскрытия тиоуксусной кислотой в присутствии 20 мольн.% TMAF был подвергнут *цис*-3,4-эпоксикаран **7**, полученный из 3-карена **1** через его бромпроизводное **79** [206]. В ходе реакции образовался β-гидроксисульфид **80** с выходом после колоночной хроматографии 48% (схема 12). Наличие гидроксильной группы в структуре соединения

подтверждается присутствующей в ИК-спектре полосой поглощения в области 3460 см^{-1} ; характерная для S-C=O группы полоса поглощения находится в области 1687 см^{-1} . В NOESY-спектре гидрокситиоацетата **80** присутствуют кросс-пики H_3^8 и H^4 -протонов, H_3^{10} и H^1 , H^4 и OH- группы, что подтверждает его стереохимию (рисунок 9).

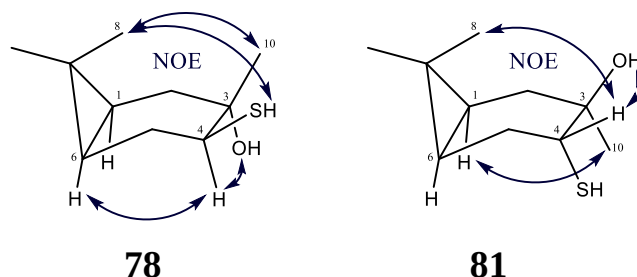


Рисунок 9. NOE-взаимодействия в гидрокситиолах **78** и **81**.

Последующее восстановление тиацетата **80** 1 молем LiAlH_4 в Et_2O привело к соответствующему гидрокситиолу **81**, выход которого после выделения методом колоночной хроматографии составил 76%. В ИК-спектре появляется полоса поглощения в области 2553 см^{-1} , отвечающая SH- группе. В двумерном NOESY-спектре гидрокситиола **81** сохраняются все характерные взаимодействия, которые наблюдались у тиацетата **80**, а в спектре ЯМР ^1H при 1.31 м.д. появляется дублет SH-группы с КССВ 9 Гц.

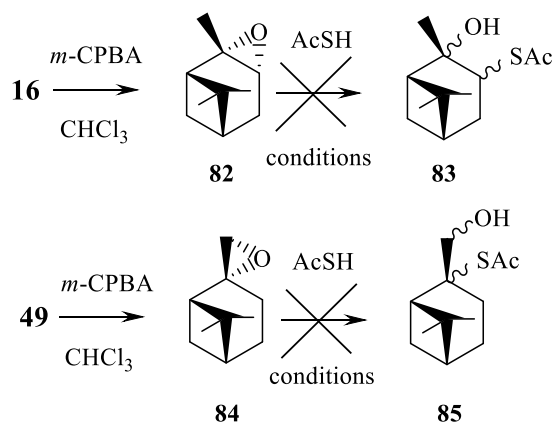


Схема 13.

Добившись селективного раскрытия *цис*- и *транс*-3,4-эпоксикарана тиюксусной кислотой в присутствии катализатора межфазного переноса фторида тетраметиламмония, мы попробовали раскрыть в аналогичных условиях окиси α - и β -пинена **82** и **84** (схема 13). Однако наши попытки не увенчались успехом – в обоих случаях происходило образование смесей из большого числа трудноидентифицируемых и неразделяемых продуктов.

5.1. Синтез дисульфидов на основе гидрокситиолов карановой структуры.

Одними из продуктов окислительной трансформации тиолов являются дисульфиды, которые находят применение в качестве лигандов в различных асимметрических реакциях [207-211], интермедиатов в синтезе α,β -ненасыщенных сульфоксидов и их производных [212-213], а также как структурные звенья биологически активных веществ [214].

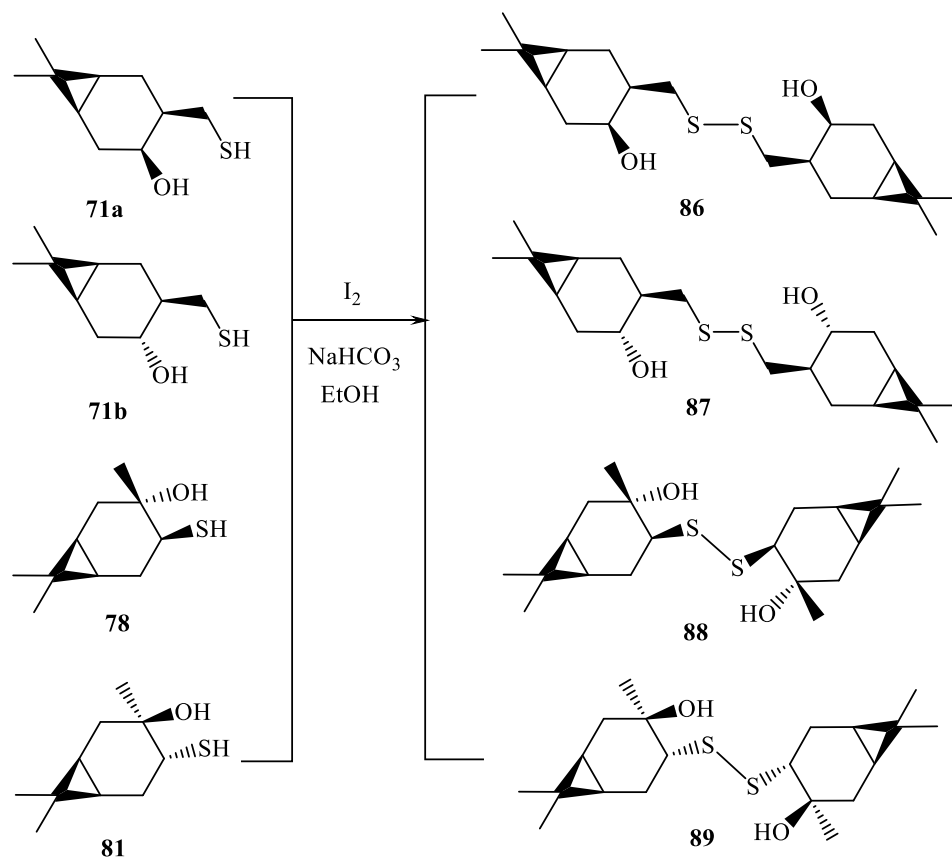


Схема 14.

Дисульфиды **86**, **87**, **88** и **99** с выходами 78-99% были получены окислительной димеризацией соответствующих гидрокситиолов **71a**, **71b**, **78** и **81** йодом (схема 14).

В ^1H ЯМР-спектрах синтезированных соединений отсутствуют сигналы SH-протонов, в ^{13}C ЯМР-спектрах сигналы C^{10} дисульфидов **86**, **87** и сигналы C^4 соединений **88** и **89** смещаются в сторону слабого поля в среднем на 15 м.д. Структуры дисульфидов **86** и **89** подтверждаются рентгеноструктурным анализом (РСА) (рисунок 10).

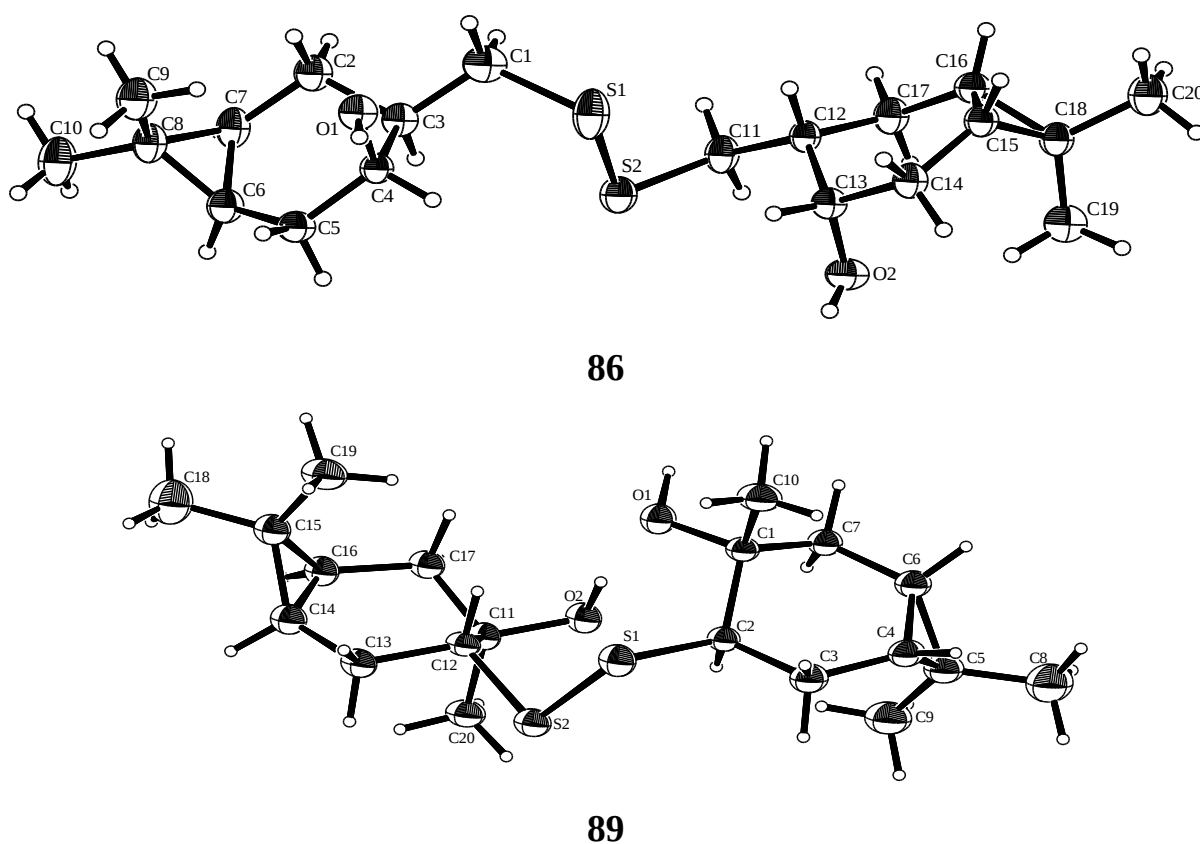


Рисунок 10. Общий вид молекул **86** и **89** по данным РСА.

Согласно данным рентгеноструктурного анализа, дисульфид **86** кристаллизуется в моноклинной хиральной пространственной группе. Определить абсолютную конфигурацию соединения по эффекту аномального рассеяния в данном случае невозможно, поскольку значение абсолютного структурного параметра Флэка лишь немногим превышает его погрешность. Окончательный

вывод был сделан с привлечением информации о заведомо известной абсолютной конфигурации исходных реагентов. Спиртовые фрагменты в молекуле располагаются антиклинально относительно оси связи S-S. Циклогексановые фрагменты находятся в конформации «софа» с выведением из плоскости цикла атома углерода, связанного с CH₂S-группой. CH₂S-группы располагаются в псевдоэкваториальной, а OH-группы – в псевдоаксиальной позиции. Молекулы в кристалле образуют бесконечные ленты, в которых связаны друг с другом посредством межмолекулярных водородных связей между OH-группами. Иные специфические межмолекулярные контакты в кристалле отсутствуют.

В отличие от соединения **86**, абсолютная конфигурация соединения **89**, найденная по эффекту аномального рассеяния, полностью подтверждается информацией о конфигурации исходных реагентов. Две кристаллографически независимых молекулы дисульфида **89** кристаллизуются в хиральной ромбической пространственной группе. Геометрически молекулы близки между собой. Их конформации резко отличны от соединения **86**. Для обеих молекул торсионный угол CSSC близок к 90°. Циклогексановые фрагменты находятся в конформации «софа» с выведением из плоскости цикла атома углерода, связанного с OH-группой. Группы OH- и CH₂S- располагаются псевдоэкваториально. Интересной особенностью кристаллической упаковки является наличие циклической системы из двух внутримолекулярных и двух межмолекулярных водородных связей с участием четырёх атомов кислорода, объединяющей молекулы дисульфида в димеры. Наличием данной системы водородных связей и объясняются резкие конформационные отличия между бициклическими системами молекул **86** и **89**.

Несмотря на наличие в бицикле исследованных молекул структурно жёсткого циклопропанового фрагмента, они сохраняют значительную конформационную подвижность, связанную не только с вращением относительно оси связи S-S, но и конформационными переходами циклогексанового фрагмента. Этот факт следует учитывать при моделировании взаимодействия молекул с различными субстратами и при прогнозе биологической активности соединений.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1. Приборы и реактивы.

ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в тонком слое или в таблетках KBr. Температуры плавления определяли на приборе Gallencamp-Sanyo. Спектры ПМР и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance-300 (рабочие частоты 300.17 и 75.48 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – сигналы хлороформа. Полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполняли с помощью двумерных гомо- (^1H – ^1H COSY, ^1H – ^1H NOESY) и гетероядерных экспериментов (^1H – ^{13}C HSQC, HMBC). ГЖХ анализ проводили на хроматографе Shimadzu GC-2010AF, колонка HP1, детектор – пламенно ионизационный, газ-носитель – гелий; на хроматографе Focus GC фирмы Thermo Scientific, колонка HP-5MS, газ-носитель – азот. ГХ-МС анализ проводили на приборе GCMS-QP2010 Plus фирмы Shimadzu, колонка HP-5MS, газ-носитель – гелий, база данных Nist. МС анализ проводили на приборе Thermo Finnigan LCQ Fleet (электроспрей). Угол оптического вращения определяли на автоматическом поляриметре P3002RS фирмы Kruss (Германия). ВЭЖХ анализ проведен с использованием хиральной колонки Chiralpak AD-H (гексан:2-пропанол = 8:2). Элементный анализ выполняли на автоматическом анализаторе марки EA 1110 CHNS-O. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах Sorbfil. В качестве проявителей использовали 10%-ный раствор фосфорно-молибденовой кислоты в этаноле, 3%-ный раствор ванилина в этаноле, 5%-ный водный раствор KMnO_4 , йодную камеру и УФ-лампу. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Alfa Aesar (0.06–0.2 мм) и нейтральной окиси алюминия фирмы Acros. В работе использовали (94% по ГЖХ) (+)-3-карен **1**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +17.1^\circ$ (чистое); (–)- α -пинен **16** фирмы Acros $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -42.7^\circ$ (чистое), ee 83%; (+)- α -пинен **16** фирмы Alfa Aesar $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +44.4^\circ$ (чистое), ee 89%; (–)- β -пинен **49** (99% по ГЖХ) фирмы Alfa Aesar, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -21^\circ$; изатин (индол-2,3-дион) **36** (98%) фирмы Sigma-Aldrich. Фторид

тетраметиламмония (ТМАФ) получали обезвоживанием коммерческого тетрагидрата азеотропной отгонкой с бензолом.

Рентгеноструктурный анализ соединений **10** и **11**, **27**, дисульфидов **86** и **89** проведен на автоматическом четырёхкружном дифрактометре Xcalibur 3 (Oxford-diffraction) ((ЦКП ИОС УрО РАН)) с CCD по стандартной процедуре (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, T= 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Введена эмпирическая поправка на поглощение. Решение и уточнение структуры проведено с использованием программного пакета Olex2 [215]. Структуры определены прямым статистическим методом по программе ShelXS и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов по программе SHELXTL [216]. Атомы водорода связей C–H добавлены в геометрически рассчитанные положения и уточнены в изотропном приближении. Эффектом аномального рассеяния пренебрегли. Результаты рентгеноструктурных экспериментов депонированы в Кембриджской базе структурных данных под номерами CCDC 1423125-1423126, 1519876-1519877, находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

2. Синтез β -аминоспиртов карановой структуры.

(+)-(1S,3S,4R,6R)-3,4-Эпокси-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан (**2**) ($[\alpha]_D^{23} + 12.0^\circ$ (с 1.0; EtOH), лит. $[\alpha]_D^{20} + 13.9^\circ$ (чистое)) получен из 3-карена **1**. Спектральные данные совпадают с описанными в литературе [198].

(1S,3S,4S,6R)-4-Азидо-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол (**3**) и **(1R,3R,4R,6S)-4-азидо-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол** (**4**) были синтезированы на основе *транс*-3,4-эпоксикарана **2**. Спектральные характеристики соответствуют описанным в литературе [103].

Спектральные данные **(+)-4 β -амино-3 α -гидрокси-цис-карана** (**5**) ($[\alpha]_D^{26} + 62.6^\circ$ (с 1.0; CHCl₃), лит. $[\alpha]_D^{25} + 35.0^\circ$ (с 1.8; CHCl₃)) и **(–)-3 β -амино-4 α -гидрокси-транс-**

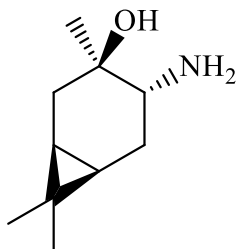
карана (6) ($[\alpha]_D^{26} -9.0^\circ$ (с 1.0; CHCl_3), лит. $[\alpha]_D^{25} -8.0^\circ$ (с 1.0; CHCl_3)) совпадают с описанными в литературе [104].

(–)-(1S,3R,4S,6R)-3,4-Эпокси-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан (7) был синтезирован из 3-карена **1**. Спектральные данные соответствуют описанным в литературе [206].

(1S,3R,4R,6R)-4-Азидо-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол (8) и **(1R,3S,4S,6S)-4-азидо-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол (9)** были получены из *цис*-3,4-эпоксикарана **7**. Спектральные характеристики совпадают с описанными в литературе [103].

Восстановление азидоспиртов 8 и 9. К суспензии 0.22 г (5.8 ммоль) LiAlH_4 в 10 мл сухого Et_2O , охлажденной до -5°C по каплям добавили раствор 1.14 г (5.8 ммоль) азидоспирта в 15 мл сухого Et_2O , перемешивали 2 ч. Затем добавили 15 мл 5% раствора NaOH , экстрагировали Et_2O , промывали насыщенным раствором NaCl , сушили над Na_2SO_4 , перекристаллизовывали из смеси гексана и диэтилового эфира.

(1S,3R,4R,6R)-4-Амино-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол (4α-амино-3β-гидрокси-транс-каран) (10).

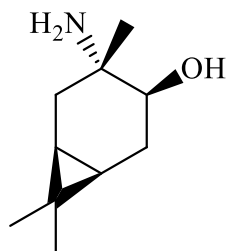


Белые игольчатые кристаллы, выход 75%, R_f 0.30 ($\text{C}_6\text{H}_6 - i\text{-PrOH}$, 1:1), т.пл. 61°C , $[\alpha]_D^{26} -34.3^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). ИК-спектр (KBr , ν, cm^{-1}): 3356, 1597 (NH_2), 3082, 1448 (OH). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.58 (1H, т, $J = 8.3$, H-6), 0.70 (1H, тд, $J = 9.5$, $J = 5.0$, H-1), 0.96 (6H, с, CH_3 -8, CH_3 -9), 1.10 (3H, с, CH_3 -10), 1.18 (1H, дд, $J = 14.1$, $J = 5.0$, H-2 α), 1.42 (1H, дд, $J = 14.5$, $J = 11.1$, $J = 8.3$, H-5 α), 1.79 (3H, уш.с., NH_2 , OH), 1.98 (1H, дд, $J = 14.1$, $J = 9.5$, H-2 β), 2.05 (1H, дд, $J = 14.5$, $J = 7.2$, H-5 β), 2.35 (1H, дд, $J = 11.1$, $J = 7.2$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.5 (C-8), 17.6 (C-7), 19.1 (C-10), 20.2 (C-1), 20.6 (C-6), 28.9 (C-9), 30.3 (C-5), 34.3 (C-2), 55.4 (C-4), 71.9 (C-3). Найдено, %: C 68.30; H 11.59; N 8.74. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$. Вычислено, %: C 70.96; H 11.31; N 8.27.

Кристалл моноклинный, пр.гр. $P2_1$, $a = 9.7323(7) \text{ \AA}$, $b = 8.9751(5) \text{ \AA}$, $c = 12.1117(6) \text{ \AA}$, $\beta = 97.720(5)^\circ$, $V = 1048.35(11) \text{ \AA}^3$, для вещества брутто-формулы

$C_{10}H_{19}NO$, $M = 169.26$, $Z = 2$, $\mu(MoK\alpha) = 0.068 \text{ мм}^{-1}$. На углах рассеяния $5.06 < 2\theta < 56.56^\circ$ собрано 5281 отражений, из них независимых 2684 ($R_{\text{int}}=0.0295$), в том числе 1956 с $I > 2\sigma(I)$. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0734$, $wR_2 = 0.1287$ (по всем отражениям), $R_1 = 0.0481$, $wR_2 = 0.1110$ (по отражениям с $I > 2\sigma(I)$). $S = 1.008$. $\Delta\rho_{\text{e}} = 0.15/-0.16 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$.

(1R,3S,4S,6S)-4-Амино-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол (3 α -амино-4 β -гидрокси-цис-каран) (11).



Бесцветные ромбические кристаллы, выход 72%, R_f 0.34 ($C_6H_6 - i\text{-PrOH}$, 1:1), т.пл. 80°C , $[\alpha]_D^{26} +75.0^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr, $\nu, \text{см}^{-1}$): 3350, 1583 (NH_2), 3201, 1456 (OH). Спектр ПМР (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.51 (1H, тд, $J = 9.1$, $J = 2.5$, H-6), 0.66 (1H, тд, $J = 9.1$, $J = 6.0$, H-1), 0.99 (3H, с, CH_3 -9), 1.02 (3H, с, CH_3 -10), 1.05 (3H, с, CH_3 -8), 1.32 (1H, дд, $J = 14.7$, $J = 5.9$, H-2 α), 1.42 (3H, уш.с., NH_2 , OH), 1.41-1.54 (2H, м, H-5 α , H-2 β), 2.27 (1H, ддд, $J = 16.2$, $J = 9.1$, $J = 7.0$, H-5 β), 3.35 (1H, уш.д., $J = 7.0$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 15.2 (C-8), 17.6 (C-1), 17.9 (C-7), 18.3 (C-6), 25.7 (C-5), 26.3 (C-10), 28.5 (C-2), 28.9 (C-9), 50.7 (C-3), 72.7 (C-4). Найдено, %: C 70.52; H 11.85; N 8.27. $C_{10}H_{19}NO$. Вычислено, %: C 70.96; H 11.31; N 8.27.

Кристалл ромбический, пр.гр. $P2_12_12_1$, $a = 6.0826(3) \text{ \AA}$, $b = 12.6526(8) \text{ \AA}$, $c = 13.2163(8) \text{ \AA}$, $V = 1017.14(10) \text{ \AA}^3$, для вещества брутто-формулы $C_{10}H_{19}NO$, $M = 169.26$, $Z = 4$, $\mu(MoK\alpha) = 0.070 \text{ мм}^{-1}$. На углах рассеяния $6.16 < 2\theta < 61.92^\circ$ собрано 3517 отражений, из них независимых 1643 ($R_{\text{int}}=0.0192$), в том числе 1281 с $I > 2\sigma(I)$. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0642$, $wR_2 = 0.1496$ (по всем отражениям), $R_1 = 0.0451$, $wR_2 = 0.1312$ (по отражениям с $I > 2\sigma(I)$). $S = 1.038$. $\Delta\rho_{\text{e}} = 0.22/-0.12 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$.

3. Синтез β -аминоспиртов пинановой структуры.

(+)-Вербенон (17) ($[\alpha]_D +228^\circ$ (с 1.0, EtOH)) и **(-)-вербенон (17)** ($[\alpha]_D -210^\circ$ (с 1.0, EtOH)) синтезированы по известным методикам [153].

Общая методика 1,4-сопряженного восстановления вербенона 17 системой $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2\text{-H}_2\text{O-H}_3\text{BO}_3$.

К охлажденной до 0°C эмульсии вербенона **17** в водном растворе $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при перемешивании порциями в течение 5-10 мин (происходит вспенивание) вводили NaBH_4 , затем также порциями B(OH)_3 . Реакционную смесь перемешивали при охлаждении, контролировали по ТСХ. После окончания реакции смесь насыщали NaCl при комнатной температуре и экстрагировали Et_2O , промывали насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 . После удаления растворителя смесь (выход 86-87%) анализировали методом ГЖХ и ЯМР спектроскопии (табл. 1 в обсуждении результатов).

Общая методика восстановления вербенона 17 системой $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2\text{-MeOH}$.

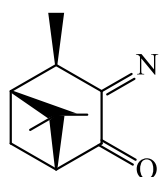
К охлажденному до 0°C раствору вербенона **17** и $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 40-100 мл MeOH порциями добавляли NaBH_4 . Ход реакции контролировали методом ТСХ. После исчезновения пятна вербенона реакционную смесь фильтровали на воронке Шотта, отгоняли MeOH , остаток разбавляли небольшим количеством воды и тщательно экстрагировали Et_2O (для разрушения эмульсии добавили 1-2 капли конц. HCl). Эфирные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя (выход продуктов 88-94 %) анализировали методом ГЖХ и ЯМР спектроскопии (табл. 2 в обсуждении результатов).

Общая методика окисления смеси *цис*-вербанона 18 и неизовербаноло 20 в *цис*-вербанон 18.

К 5 г смеси соединений **18** и **20** в 50 мл Et_2O при перемешивании по каплям прибавляли 15 мл хромовой смеси Бекмана. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 2-3 ч, контролировали по ТСХ до исчезновения спирта,

охлаждали, отделяли эфирный слой, водный слой 2 раза экстрагировали Et₂O, эфирные экстракты промывали 5%-ным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO₄. После удаления растворителя выход продуктов составил 90-92 % с содержанием *цис*-вербанона по ГЖХ 97-98 %. После хроматографии на SiO₂ (+)-вербанон имел $[\alpha]_D +56.2^\circ$ (с 1.3, CHCl₃), (-)-вербанон $[\alpha]_D -50.2^\circ$ (с 1.1, CHCl₃). Спектральные данные совпадают с описанными в литературе [217].

(1R,4R,5R,Z)- и (1S,4S,5S,Z)-3-(Гидроксиимино)-4,6,6-триметилбицикло[3.1.1]-гептанон-2 (24).



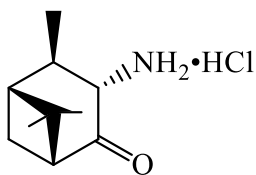
К суспензии 6.73 г (60 ммоль) *трет*-бутоксид калия в 20 мл сухого ТГФ при -80°C медленно прибавляли раствор 7.61 г (50 ммоль) вербанона в 10 мл сухого ТГФ. Смесь перемешивали 10 мин. Затем в течение 20 мин прибавляли 7.03 г (60 ммоль) изоамил нитрита, смесь перемешивали, медленно нагревали до комнатной температуры и оставляли на ночь. ТГФ отгоняли под вакуумом, к остатку приливали 50 мл воды и раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (3×15 мл). Водную фракцию разбавляли 150 мл воды и доводили pH до 6 уксусной кислотой. выпадающий осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе, затем в эксикаторе над безводным CaCl₂. Выход Z-оксима 70-75 %. Белый порошок, т.пл. 135°C, $[\alpha]_D -12.0^\circ$ (с 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D +11.9^\circ$ (с 1.0, CHCl₃). ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3235 (OH), 1719 (C=O), 1690 (C=N). Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 0.95 (3H, с, CH₃-8) 1.31 (3H, д, J = 7.8, CH₃-10), 1.34 (1H, д, J = 9.6, H-7_{ax}), 1.36 (3H, с, CH₃-9), 2.15 (1H, тд, J = 5.9, J = 2.9, H-1), 2.53 (1H, т, J = 5.4, H-5), 2.65 (1H, дт, J = 11.6, J = 5.8, H-7_{eq}), 3.09 (1H, кд, J = 7.1, J = 2.9, H-2), 12.33 (1H, уш.с, N-OH). Спектр ЯМР¹³C (75 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 16.4 (C-10), 24.1 (C-8), 27.4 (C-9), 28.0 (C-7), 36.2 (C-2), 42.1 (C-6), 45.6 (C-1), 56.5 (C-5), 155.9 (C-3), 198.8 (C-4). Найдено, %: C, 66.35; H, 8.39; N, 7.68. C₁₀H₁₅NO₂. Вычислено, %: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73.

(1R,3S,4R,5R)-

и

(1S,3R,4S,5S)-3-Амино-4,6,6-

триметилбицикло[3.1.1]гептанон-2 гидрохлорид (26).



К суспензии 5.44 г (30 ммоль) оксима **14** в 25 мл 30% NaOH прибавляли 5.89 г (90 ммоль) цинковой пыли (10 мкм). Смесь разогревалась, после завершения реакции (5 мин) прибавляли 70 мл Et₂O и перемешивали еще 5 мин. Органический слой отделили, остаток экстрагировали Et₂O (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали 20 мл воды, насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄ 5 мин, отфильтровывали, к фильтрату прибавляли 7.34 мл (33 ммоль) 4.5 М раствора HCl в Et₂O. Осадок отфильтровывали и промывали Et₂O (2×30 мл), сушили под вакуумом. Выход гидрохлорида *транс*-аминокетона 87-93 %.

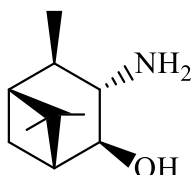
Розовый порошок, т.разл. 225-230 °С, [α]_D -34.3° (с 0.9, CHCl₃), [α]_D +33.7° (с 1.2, CHCl₃). ИК-спектр (KBr, см⁻¹) 2877, 2924 (NH₃⁺), 1724 (C=O). Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.04 (3H, с, CH₃-8), 1.30 (3H, д, J = 7.6, CH₃-10), 1.34 (3H, с, CH₃-9), 1.78 (1H, д, J = 11.2, H-7_{ax}), 2.11 (1H, т, J = 5.0, H-1), 2.25 (1H, квинтет, J = 6.8, H-2), 2.66 (1H, т, J = 5.6, H-5), 2.65 (1H, ддд, J = 11.5, J = 5.6, J = 5.0, H-7_{eq}), 3.93 (1H, уш.с, H-3), 8.74 (3H, уш.с, NH₃⁺). Спектр ЯМР¹³C (75 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д): 19.2 (C-10), 24.8 (C-8), 27.2 (C-9), 29.7 (C-7), 38.1 (C-2), 41.3 (C-6), 47.5 (C-1), 57.6 (C-3), 57.9 (C-5), 207.0 (C-4). Найдено, %: С, 58.91; Н, 8.97; N, 6.82. C₁₀H₁₈ClNO. Вычислено, %: С, 58.96; Н, 8.91; N, 6.88.

(1R,2S,3S,4R,5R)-

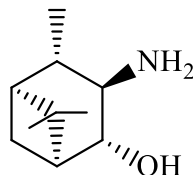
и

(1S,2R,3R,4S,5S)-3-Амино-4,6,6-

триметилбицикло[3.1.1]-гептанол-2 (3α-амино-4β-гидрокси-10β-пинан) (27).



(+)-27



(-)-27

К раствору 0.61 г (3 ммоль) гидрохлорида **16** в 15 мл воды прибавляли раствор 1 г (9 ммоль) Na₂CO₃ в 5 мл воды, экстрагировали Et₂O (3×20 мл), сушили над Na₂SO₄ 5 мин, отфильтровывали. Растворитель отгоняли под вакуумом. Остаток растворяли в 5 мл сухого ТГФ, охлаждали до -80°С и в атмосфере аргона медленно прибавляли 1М раствор LiBHEt₃ в ТГФ (3.3 мл, 3.3 ммоль). Перемешивание продолжали 3-5 часов с нагревом системы до -20°С. Добавляли 2

мл 10%-ного раствора NaOH. Нагревали до комнатной температуры, прибавляли еще 20 мл воды, экстрагировали EtOAc (3×20 мл), объединенные органические слои промывали 20 мл воды, насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали, отгоняли растворитель под вакуумом. Остаток перекристаллизовывали в системе Et₂O-гексан при -20°C. Выход аминспиртов (+) и (-)-**27** 60 и 65 %.

Белый порошок, т.пл. 148-149°C, $[\alpha]_D +7.2^\circ$ (с 0.9, CHCl₃), $[\alpha]_D -7.0^\circ$ (с 1.1, CHCl₃). ИК-спектр (KBr, см⁻¹) 3445, 3260 (NH₂), 1605 (NH₂), 1344, 1041 (OH). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.73 (1H, д, J = 10.1, H-7ax), 1.11 (3H, с, CH₃-8), 1.12 (3H, д, J = 7.4, CH₃-10), 1.24 (3H, с, CH₃-9), 3.09 (1H, квинтет, J = 7.0, J = 2.9, H-2), 1.81 (1H, т, J = 5.4, H-1), 2.06 (1H, м, H-5), 2.35 (1H, дт, J = 10.1, J = 6.3, H-7eq), 2.64 (3H, уш.с, NH₂, OH), 3.03 (1H, дд, J = 6.9, J = 5.7, H-3), 3.78 (1H, дд, J = 5.2, J = 2.1, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 19.8 (C-10), 24.0 (C-8), 28.8 (C-9), 32.4 (C-7), 38.2 (C-6), 46.5 (C-2), 48.5 (C-1), 56.5 (C-5), 61.0 (C-3), 82.2 (C-4). Найдено, %: C, 70.95; H, 11.33; N, 8.25. C₁₀H₁₉NO. Вычислено, %: C, 70.96; H, 11.31; N, 8.28.

Основные кристаллографические параметры и результаты уточнения структуры соединения **27**: для соединения C₁₀H₁₉NO, M=169.26, система ромбическая, a = 8.5417(9) Å, b = 11.1175(14) Å, c = 11.1386(8) Å, V = 1057.75(19) Å³, пр.гр. P2₁22₁, Z = 4, μ(MoKα) = 0.068 мм⁻¹. Собрано 2992 отражений, из них 1506 независимых (R_{int} = 0.0439). Окончательные значения параметров уточнения: R₁ = 0.1160, wR₂ = 0.2070 (все отражения), R₁ = 0.0620, wR₂ = 0.1544 (>2σ(I)). GooF= 1.003. Δρ_e= 0.19/-0.19 eÅ⁻³.

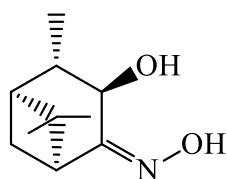
Изопинокамфон 28 ($[\alpha]_D -14.1^\circ$ (с 1.2, EtOH)) синтезирован по методике [218].

2-((1S,3S)-3-((E)-1-(Гидроксиимино)этил)-2,2-диметилциклобутил)уксусная кислота (29). Физико-химические и рентгеноструктурные характеристики соответствуют литературным [158].

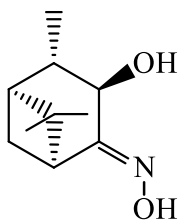
транс-Пинан-3,4-диол (30) ($[\alpha]_D +6^\circ$ (с 0.5, EtOH)), т.пл. 149-150 °C) синтезирован из (-)-вербенона **17** согласно методике [159].

3 α -гидрокси,10 β -пинанон-4 (31) ($[\alpha]_D +73.6^\circ$ (с 0.6, EtOH)), т.пл. 57-58 °С) получен окислением диола (30) диоксидом хлора по методике [160]. Выход 63%. R_f 0.48 (гексан : диэтиловый эфир 1:2), $[\alpha]_D +73.6^\circ$ (с 0.6 EtOH). Тпл. 57-58 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3452(OH), 2958, 1716 (C=O). Спектр ПМР (300 МГц, DMSO- d_6 , $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 0.95 (3H, с, CH₃-8), 1.20 (3H, д, $J = 7.3$, CH₃-10), 1.31 (1H, д, $J = 10.5$, H-7), 1.32 (3H, с, CH₃-9), 1.93 (1H, дд, $J = 5.5$, $J = 7.3$, H-2), 2.07 (1H, м, H-1), 2.52 (1H, м, H-5), 2.69 (1H, м, $J = 10.5$, H-7), 3.79 (1H, д, $J = 5.5$, H-3). Спектр ЯМР¹³C (75 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д): 212.3 (C-4), 76.3 (C-3), 58.1 (C-5), 47.4 (C-1), 43.3 (C-2), 40.0(C-6), 29.8 (C-7), 27.3 (C-9), 25.1 (C-8), 19.8 (C-10).

(1S,3R,4S,5S,Z)-3-Гидрокси-4,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-2-он оксим (32) и (1S,3R,4S,5S,E)-3-гидрокси-4,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-2-он оксим (32). Смесь 2.75 г (16 ммоль) гидроксикетона 31, 2.51 г (23 ммоль) NaHCO₃, 1.59 г (23 ммоль) NH₂OH·HCl в 20 мл метанола и 1.5 мл воды, перемешивали 7 ч при температуре 65-67 °С. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 20 мл воды, обрабатывали эфиром, экстракты промывали 5%-ным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl и сушили над MgSO₄. Выход продукта количественный с соотношением Z:E-изомеров 42:58 по данным ЯМР-спектроскопии. Колоночной хроматографией на SiO₂, с использованием системы петролейный эфир – диэтиловый эфир, было выделено 1.18 г (39 %) Z-изомера (32) и 1.64 г (54 %) E-изомера (32).

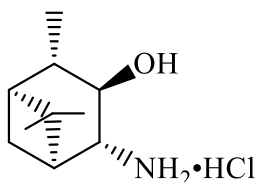


Z-Оксим 32. Густое масло, R_f 0.64 (Et₂O), $[\alpha]_D +9.1^\circ$ (с 0.5, EtOH). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3259 (OH), 1653 (C=N), 947 (OH). Спектр ПМР (300 МГц, DMSO- d_6 , $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 0.77 (3H, с, CH₃-8), 1.14 (3H, д, $J = 7.4$, CH₃-10), 1.28 (3H, с, CH₃-9), 1.32 (1H, д, $J = 9.1$, H-7), 1.93 (1H, м, H-1), 1.99 (1H, м, H-2), 2.49 (1H, м, H-5), 2.52 (1H, м, H-7), 4.45 (1H, дд, $J = 3.3$, $J = 3.1$, H-3), 4.58 (д, $J = 2.9$, -OH), 10.62 (1H, с, =N-OH). Спектр ЯМР¹³C (75 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д): 20.3 (C-10), 25.0 (C-8), 26.8 (C-9), 29.5 (C-7), 40 (C-6), 43.2 (C-2), 46.9 (C-1), 48.0 (C-5), 68.4 (C-3), 163.1 (C-4). Найдено, %: C, 65.51; H, 9.32; N, 7.55. C₁₀H₁₇NO₂. Вычислено, %: C, 65.54; H, 9.35; N, 7.64; O, 17.46.



E-Оксим 32. Кристаллическое вещество, R_f 0.41 (Et_2O), $[\alpha]_D -58.8^\circ$ (c 0.9, EtOH). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3296 (OH), 1653 ($\text{C}=\text{N}$), 974 (OH). Спектр ПМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 0.79 (3H, с, CH_3 -8), 1.30 (3H, д, $J = 7.5$, CH_3 -10), 1.30 (3H, с, CH_3 -9), 1.42 (1H, д, $J = 9.7$, H-7), 1.90 (1H, дд, $J = 5.9$, $J = 5.5$, H-1), 1.97 (1H, дк, $J = 5.9$, $J = 2.8$, H-2), 2.38 (1H, ддд, $J = 9.7$, $J = 5.9$, $J = 5.6$, H-7), 3.38 (1H, дд, $J = 5.6$, $J = 5.5$, H-5), 4.01 (1H, дд, $J = 3.5$, $J = 2.8$, H-3), 5.07 (д, $J = 3.5$, -OH), 10.2 (с, $=\text{N}-\text{OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д): 20.2 (C-10), 24.8 (C-8), 27.2 (C-9), 28.2 (C-7), 40.7 (C-6), 41.6 (C-5), 44.6 (C-2), 47.1 (C-1), 71.7 (C-3), 162.9 (C-4).

Гидрохлорид 34. К суспензии 0.672 г (17.6 ммоль) LiAlH_4 в 50 мл Et_2O при перемешивании в инертной атмосфере по каплям прибавляли раствор 1.08 г (5.9 ммоль) соединения **32** в 15 мл Et_2O . Реакционную смесь перемешивали 6 ч при температуре 32-34°C, охлаждали и оставляли на ночь. Далее в реакционную смесь по каплям добавляли 5%-ный водный раствор NaOH до разделения слоев, отделяли эфирный слой, водный три раза экстрагировали эфиром (3×25 мл), экстракты объединяли и промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над MgSO_4 , после удаления растворителя выход маслянистого продукта 0.858 г (87 %), который по данным ЯМР-спектроскопии содержит два вещества **33** и **35** в соотношении 7:2. Продукт растворяли в 5 мл Et_2O , добавляли 1.25 мл (5.6 ммоль) 4.5М раствор HCl в Et_2O , выпавший осадок отфильтровывали под вакуумом и перекристаллизовывали из смеси $\text{Et}_2\text{O}-\text{EtOH}$. Выход индивидуального по данным



ЯМР-спектроскопии гидрохлорида **34** составил 0.576 г (68 %).

Гидрохлорид 34. т.пл. 220°C (с разлож.), $[\alpha]_D +7.9^\circ$ (c 0.5, EtOH).

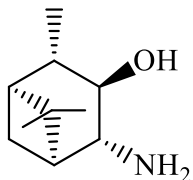
ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3232, 2964, 1525 (NH_3^+), 1053 (OH). Спектр

ПМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 0.94 (с, д, $J = 9.8$, H-7),

1.05 (3H, с, CH_3 -8), 1.09 (3H, д, $J = 7.2$, CH_3 -10), 1.22 (3H, с, CH_3 -9), 1.78 (1H, дд, $J = 5.6$, $J = 5.3$, H-1), 1.85 (1H, м, $J = 7.2$, H-2), 1.83 (1H, дд, $J = 6.7$, $J = 5.3$, H-5), 2.45 (1H, ддд, $J = 9.8$, $J = 6.7$, $J = 6.3$, H-7), 3.28 (1H, дд, $J = 5.4$, $J = 4.9$, H-4), 3.91 (1H, дд, $J = 6.3$, $J = 6.2$, H-3), 8.3 (3H, уш.с., NH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$,

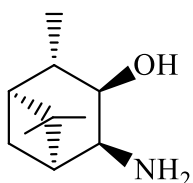
δ , м.д): 19.9 (C-10), 25.0 (C-8), 28.5 (C-9), 33.8 (C-7), 38.2 (C-6), 44.7 (C-2), 45.5 (C-5), 47.7 (C-1), 62.3 (C-4), 74.2 (C-3).

(1S,2R,3R,4S,5S)-2-амино-4,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ол
(3 α -гидрокси-4 β -амино-10 β -пинан (33)).



Гидрохлорид **34** растворяли в 5 мл H_2O , добавляли 3 мл 10%-ного раствора KOH , перемешивали, экстрагировали эфиром (3×25 мл), экстракты промывали насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 , удаляли растворитель. Выход 0.32 г (32% на исходный гидроксиоксим **32**). $[\alpha]_D^{+4.6^\circ}$ (с 0.4, CHCl_3). т.пл. 92-93 °C. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3323, 3251 (NH_2), 1593 (NH_2), 1072 (OH). Спектр ПМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 0.82 (1H, д, $J = 9.6$, H-7), 1.05 (3H, с, CH_3 -8), 1.06 (3H, д, $J = 7.0$, CH_3 -10), 1.21 (3H, с, CH_3 -9), 1.70-1.80 (2H, м, H-1 и H-2), 1.83 (1H, ддд, $J = 6.8$, $J = 6.3$, $J = 1.8$, H-5), 2.29 (1H, ддд $J = 9.6$, $J = 6.5$, $J = 6.3$, H-7), 2.95 (1H, дд, $J = 5.3$, $J = 1.8$, H-4), 3.57 (1H, дд, $J = 6.3$, $J = 5.3$, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д): 20.5 (C-10), 25.1 (C-8), 29.3 (C-9), 34.0 (C-7), 38.8 (C-6), 45.3 (C-2), 48.6 (C-1), 49.5 (C-5), 63.8 (C-4), 80.5 (C-3). Найдено, %: C, 70.90; H, 11.37; N, 8.95. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$. Вычислено, %: C, 70.95; H, 11.35; N, 8.27.

(1S,2S,3R,4S,5S)-2-Амино-4,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ол
(3 α -гидрокси-4 α -амино-10 β -пинан) (35).



К суспензии 0.766 г (20 ммоль) LiAlH_4 в 50 мл абс. Et_2O при перемешивании в инертной атмосфере по каплям прибавляли раствор 1.23 г (6.7 ммоль) соединения **34** в 15 мл абс. Et_2O , кипятили 6 ч, охлаждали и оставляли на ночь. Далее в реакционную смесь добавляли 5%-ный раствор NaOH до разделения слоев, отделяли эфирный слой, водный экстрагировали эфиром (3×25 мл), экстракты объединяли и промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя выход кристаллического продукта 1.024 г (90%), который по данным ЯМР-спектроскопии содержит два вещества **33** и **35** в соотношении 1:5. Продукт дважды перекристаллизовывали из смеси Et_2O - EtOH . Получили 0.511 г индивидуального по данным ЯМР аминспирта **35** (45 % на исходный

гидроксиоксим **32**). $[\alpha]_D +41.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3). т.пл. 78-80 °С. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3354, 3280 (NH_2), 1577 (NH_2), 1053 (OH). Спектр ПМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 0.94 (3H, с, CH_3 -8), 1.06 (3H, д, $J = 7$, CH_3 -10), 1.04 (1H, д, $J = 10$, H-7), 1.22 (3H, с, CH_3 -9), 1.67-1.75 (2H, м, H-1 и H-2), 1.97 (1H, м, H-5), 2.08 (1H, м, H-7), 3.3 (1H, ддд, $J = 8.2$, $J = 4.8$, $J = 3.5$, H-4), 3.63 (1H, дд, $J = 8.2$, $J = 5.3$, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д): 21.4 (C-10), 23.5 (C-8), 28.3 (C-9), 28.7 (C-7), 39.4 (C-6), 46.8 (C-2), 47.6 (C-1), 49.5 (C-5), 51.2 (C-4), 70.5 (C-3).

4. Синтез 3-ацетонил-3-гидроксиоксиндолона и Convolutamydine A, катализируемый аминоспиртами карановой и пинановой структуры.

Общая методика альдольной реакции изатина **36 и 4,6-дибромоизатина **47** с ацетоном **37**, катализируемой аминоспиртами **5**, **6**, **10**, **11**, (+)-, (-)-**27**, **33** и **35**.** К раствору 0.122 ммоль изатинов в 1.2 мл толуола добавляли раствор 0.024 ммоль катализатора в 4.4 мкл воды (0.244 ммоль) и 0.3 мл ацетона. Перемешивали при комнатной температуре, далее хроматографировали на силикагеле, используя систему EtOAc (этилацетат) – гексан = 3:1. Соотношение энантиомеров продуктов **38** и **47** определяли методом ВЭЖХ на хиральной колонке Chiralpak AD-H (Daicel Corporation), 4.6 mm×250 mm, particle size 5 μm , hexane/2-propanol=4:1, 1ml/min, $\lambda=254$ nm. Спектральные данные соединений **38** и **47** совпадают с описанными в литературе [219].

Спектральные данные **2-бром-*n*-нитроанилина (41)** и **2,6-дибром-*n*-нитроанилина (42)**, синтезированного из коммерческого ***n*-нитроанилина (40)**, соответствуют описанным в работе [184].

3,5-дибромнитробензол (43) был получен согласно методике [185]. Его спектральные данные совпадают с литературными [185].

Синтез **3,5-диброманилина (44)** осуществляли по известной методике, описанной в [186,187]. Спектральные характеристики соответствуют литературным [187].

***N*-(3,5-Дибромфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид (45)** синтезирован по методике [188].

4,6-дибромизатин (46) получен по известной методике [188] на основе соединения **45**. Физико-химические характеристики совпадают с описанными в литературе [220].

Спектральные данные **4,6-дибромо-3-(2-оксопропил)-3-гидроксииндолин-2-она (Convolutamydine A) (47)** соответствуют, описанным в литературе [219].

5. Синтез гидрокситиолов на основе α - и β -пинена.

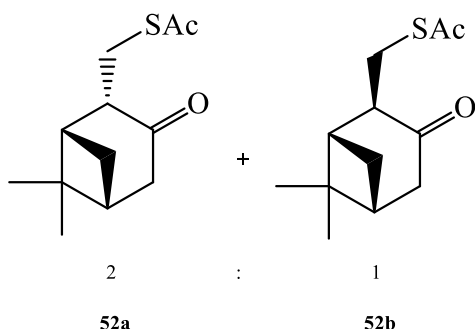
(1*R*,3*S*,5*R*)-6,6-Диметил-2-метиленбицикло[3.1.1]гептан-3-ол (50) (*транс*-пинокарвеол) получен по известной методике [221]. Выход 84%. К перемешиваемой на магнитной мешалке суспензии 0.00134 моль (0.149 г) SeO_2 и 0.0104 моль (0.624 г, 0.6 мл) лед. CH_3COOH в сухом гексане (50 мл) прибавили 14.1 г (15 мл) 70% водного раствора *t*-BuOOH. Затем к полученному раствору по каплям прибавили 0.1 моль (13.6 г, 15.6 мл) (–) β -пинена **49** ($[\alpha]_D -21.7^\circ$, чистое), при этом температура поднялась до 30°C . Смесь охладили до комнатной температуры и перемешивали 17 часов. Конверсию исходного соединения и накопление продуктов контролировали по ГЖХ. По окончании реакции смесь перенесли в делительную воронку и 3 раза промыли 10%-ным водным раствором КОН (по 20 мл), водой и насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя получили 15.55 г маслянистого вещества желтого цвета. ГЖХ-анализ показал, что конверсия β -пинена составила 99%, содержание спирта 83%, кетона 7%. После хроматографической очитки на SiO_2 (элюент CHCl_3) *транс*-пинокарвеол чистотой 99% имеет $[\alpha]_D +72.4^\circ$ (*c* 0.9, EtOH). ИК (ν , cm^{-1}): 3392 (ОН). Спектр ПМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 0.63 (3H, с, CH_3 -8), 1.25 (3H, с, CH_3 -9), 1.69 (1H, д, $J = 9.3$, H-7_{endo}), 1.72 (1H, дд, $J = 14.2$, $J = 4.1$, H-4_{endo}), 1.93 (1H, м, $J = 5.6$, H-5), 2.17 (1H, ддд, $J = 14.2$, $J = 7.8$, H-4_{exo}), 2.30 (1H, м, $J = 9.3$, H-7_{exo}), 2.45 (1H, дд, $J = 5.6$, $J = 5.5$, H-1), 4.26 (1H, дд, $J = 7.3$, $J = 3.5$ H-3), 4.72 (с, ОН), 4.73 (1H, д, $J = 2$, H-10'), 4.93 (1H, д, $J = 2$, H-10''). Спектр ЯМР¹³C (75 МГц,

DMSO- d_6 , δ , м.д): 155.4 (C-2), 111.4 (C-10), 65.2 (C-3), 50.9 (C-1), 40.0 (C-5), 35.6 (C-4), 27.7 (C-7), 26.3 (C-9), 22.4 (C-8). NOE: $H7_{exo}$ -H9, $H4_{exo}$ -H8, $H7_{endo}$ -OH, H3-H4 $_{endo}$, H3-H8.

(1R,5R)-6,6-Диметил-2-метиленбицикло[3.1.1]гептан-3-он (пинокарвон) (51) получен по методике [222]. Выход 70%; $[\alpha]_D^{22} + 58.5^\circ$ (с 1.0; EtOH); лит. данные $[\alpha]_D^{20} = -64.5^\circ$ (чистое), полученного из (+)- α -пинена **16** [223]. 7.78 г смеси, содержащей 83% *транс*-пинокарвеола (6.45 г, 0.042 моль) растворили в 250 мл CH_2Cl_2 , добавили 66 г (0.756 моль) активной MnO_2 и перемешивали при комнатной температуре 26 ч. Ход реакции контролировали по ГЖХ. Затем MnO_2 отфильтровали на воронке Шотта №3, промыли дополнительным количеством CH_2Cl_2 , растворитель удалили при пониженном давлении. Выход продукта составил 6.17 г (79.3%). ГЖХ анализ показал, что конверсия исходного спирта составляет 92%, содержание кетона 83%, в качестве побочного минорного продукта образуется миртеналь (~2%). Через бисульфитное производное было выделено 1.28 г пинокарвона в виде масла ярко-желтого цвета, чистотой 99.6%. ИК (ν , cm^{-1}): 1707 (C=O). Спектр ПМР (300 МГц, DMSO- d_6 , δ /м.д., J/Гц): 0.82 (3H, с, CH_3 -8), 1.31 (1H, д, $J = 10$, H-7 $_{endo}$), 1.38 (3H, с, CH_3 -9), 2.22 (1H, м, H-5), 2.53 (1H, дд, $J = 19.5$, $J = 3.1$, H-4), 2.65-2.75 (2H, м, H-4, H-7 $_{exo}$), 2.78 (1H, дд, $J = 6.1$, $J = 5.9$, H-1), 5.02 (1H, д, $J = 1.5$, H-10'), 5.98 (1H, д, $J = 1.5$, H-10''). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д): 199.9 (C-3), 149.1 (C-2), 117.4 (C-10), 48.3 (C-1), 42.5 (C-4), 40.8 (C-6), 38.6 (C-5), 32.4 (C-7), 26.0 (C-9), 21.6 (C-8). NOE: H10''-H1, $H7_{exo}$ -H9, $H4_{exo}$ -H8.

Смесь **S-(((1S,2S,5R)-6,6-диметил-3-оксобицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метил)**

этантiaoат (**52a**)' и **S-(((1S,2R,5R)-6,6-диметил-3-оксобицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метил)** этантiaoат (**52b**)'' в соотношении 2:1.

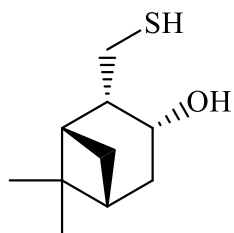


В двухгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и баней со льдосоляной смесью, поместили 1.11 г (7.4 ммоль) пинокарвона

51 и 0.08 мл пиридина. Полученному раствору дали охладиться до -5°C . Затем в реакционную смесь внесли 1.10 мл (15.5 ммоль) тиоуксусной кислоты. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Перемешивание продолжали 3 часа. По окончании реакции смесь экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , 10%-ной водной HCl и насыщенным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 , отфильтровывали, фильтрат упаривали под вакуумом. Выделили 1.59 г желтой маслянистой жидкости. Выход продукта 95%; R_f 0.36 (петр.эф.- EtOAc , 4:1). ИК спектр (KBr , ν , cm^{-1}): 1700 (C=O), 1695 (C=O). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl_3 , $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 0.87 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-}8''$), 0.94 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-}8'$), 1.16 (1H, д, $J = 10.7$, H-7 α'), 1.21 (1H, д, $J = 11.3$, H-7 α''), 1.32 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-}9'$), 1.34 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-}9''$), 2.07-2.28 (4H, м, H-1', H-5', H-1'', H-5''), 2.33 (6H, уш.с, $\text{CH}_3\text{-}12'$, $\text{CH}_3\text{-}12''$), 2.42-2.73 (8H, м, H-7 β' , H-7 β'' , H-4 α' , H-4 α'' , H-4 β' , H-4 β'' , H-2', H-2''), 2.90-2.99 (1H, м, H-10 α' , H-10 α''), 3.34 (1H, дд, $J = 13.6$, $J = 4.5$, H-10 β''), 3.46 (1H, дд, $J = 13.9$, $J = 4.6$, H-10 β'). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 19.8 (C-8''); 21.8 (C-8'); 26.3 (C-9''); 26.7 (C-9'); 28.8 (C-10''); 29.2 (C-7''); 30.2 (C-10'); 30.4 (C-12', C-12''); 34.0 (C-7'); 38.0 (C-5''); 38.7 (C-5'); 39.2 (C-6'); 39.4 (C-6''); 41.3 (C-1''); 41.7 (C-1'); 44.3 (C-4''); 44.7 (C-4'); 51.8 (C-2''); 56.7 (C-2'); 194.9 (C11''); 195.5 (C11'), 211.7 (C-3'); 211.9 (C-3'').

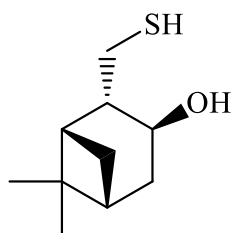
Гидрокситиолы (53a, 53b, 53c). К хорошо перемешиваемой суспензии 0.53 г (14 ммоль) LiAlH_4 в 20 мл Et_2O , охлажденной до -5°C в токе аргона по каплям добавили раствор 1.59 г (7.4 ммоль) смеси 10-ацетилтио-пинан-3-онов **52a** и **52b** в 5 мл сухого диэтилового эфира. Полученную смесь перемешивали 15 мин. За ходом реакции следили методом ТСХ. По окончании реакции в смесь добавили (осторожно!) 2 мл этанола и 10 мл 10%-ного раствора HCl . Далее экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 . Методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – толуол; толуол- Et_2O , 10:1) было выделено 0.29 г гидрокситиола **53b** в виде желтого масла (выход 20%) и 0.48 г смеси **53a** и **53c**. Общий выход диастереомеров после колоночной хроматографии 59%.

(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-6,6-Диметил-2-(сульфанилметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ол (53b).



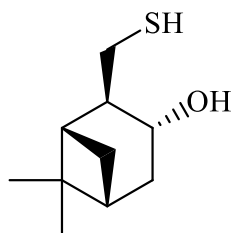
$[\alpha]_D^{22} -89.5^\circ$ (c 0.88, CHCl_3); R_f 0.46 (толуол- Et_2O , 10:1); ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3455 (OH), 2555 (SH). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.99 (1H, д, $J = 9.9$, H-7 α), 1.05 (3H, с, CH_3 -8), 1.18 (3H, с, CH_3 -9), 1.52 (1H, дд, $J = 9.5$, $J = 5$; SH), 1.82-1.94 (2H, м, H-4 α , H-5), 2.04 (1H, тд, $J = 5.9$, $J = 2.8$, H-1), 2.28 (1H, м, H-7 β), 2.36 (1H, с, OH), 2.46 (3H, м, H-2, H-4 β , H-10 α), 3.04 (1H, ддд, $J = 12.8$, $J = 10.5$, $J = 9.6$, H-10 β), 4.60 (1H, тд, $J = 9.5$, $J = 5$, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , мд): 22.0 (C-8), 25.9 (C-10), 27.5 (C-9), 30.6 (C-7), 37.0 (C-4), 38.4 (C-6), 40.4 (C-5), 46.7 (C-1), 50.6 (C-2), 63.0 (C-3).

(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-6,6-Диметил-2-(сульфанилметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ол (53a) получали по вышеописанной методике восстановлением тиацетата **56** LiAlH_4 в соотношении 1:1.



Выход 98%, $[\alpha]_D^{22} -39.9^\circ$ (c 1.6; CHCl_3 ; получен из α -пинена); $[\alpha]_D^{22} -36.4^\circ$ (c 1.7; CHCl_3 ; получен из β -пинена); R_f 0.28 (толуол- Et_2O , 10:1). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3381 (OH), 2553 (SH). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.88 (3H, с, CH_3 -8), 1.11 (1H, д, $J = 9.9$, H-7 α), 1.22 (3H, с, CH_3 -9), 1.50 (1H, дд, $J = 9.1$, $J = 7.4$; SH), 1.76 (1H, ддд, $J = 14.0$, $J = 4.4$, $J = 1.9$, H-4 α), 1.94-2.01 (3H, м, H-1, H-2, H-5), 2.31 (1H, с, OH), 2.41 (1H, м, H-7 β), 2.48-2.70 (3H, м, H-4 β , H-10 α , H-10 β), 4.23 (1H, дт, $J = 9.4$, $J = 4.7$, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , мд): 23.8 (C-8), 27.3 (C-9), 29.8 (C-10), 33.6 (C-7), 37.1 (C-4), 38.0 (C-6), 41.5 (C-5), 45.9 (C-1), 57.1 (C-2), 69.5 (C-3). Гидрокситиол **53a** также был получен в смеси с гидрокситиолом **53c**.

(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-6,6-Диметил-2-(сульфанилметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ол (53с).

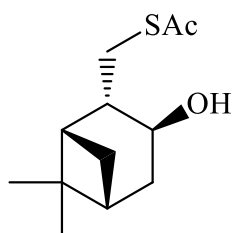


R_f 0.28 (толуол-Et₂O, 10:1). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 0.93 (3H, с, CH₃-8), 1.20 (1H, д, $J = 10.5$, H-7 α), 1.22 (3H, с, CH₃-9), 1.50 (1H, м, SH), 1.75-2.13 (5H, м, H-4 α , H-1, H-2, H-5, H-7 β), 2.13 (1H, с, OH), 2.41 (1H, м.), 2.35-2.64 (3H, м, H-4 β , H-10 α , H-10 β), 4.23 (1H, дт, $J = 9.3$, $J = 6.9$, H-3). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, мд): 19.9 (C-8), 24.1 (C-10), 26.2 (C-9), 29.2 (C-7), 34.4 (C-4), 40.2 (C-6), 40.3 (C-5), 44.7 (C-1), 48.4 (C-2), 69.5 (C-3).

(1*R*,5*S*)-2-(Бромометил)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ен (миртенилбромид) (54) был синтезирован по модифицированной методике [224,225]. β -пинен **49** (20 г, 0.146 моль), NBS (10 г, 0.056 моль) и ди-*трет*-бутилпероксид (0.1 г) кипятили в 80 мл CCl₄ 4 ч. Осадок отфильтровывали, растворитель и непрореагировавший β -пинен отгоняли при пониженном давлении, остаток перегоняли под вакуумом (64–68°C, 0.5 мм рт.ст.) Выход 59%; $[\alpha]_D^{22} -25.4^\circ$ (с 3.4; CHCl₃); лит. данные $[\alpha]_D^{20} -22.0^\circ$ (с 14.88, CHCl₃) [224]. Спектральные данные совпадают с литературными [225].

(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-(Бромометил)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ол (55), Гидроборирование-окисление **54** проводили по методике [218]. Выход продукта **56** 69 %; $[\alpha]_D^{22} -31.0^\circ$ (с 2.4, CHCl₃), лит. $[\alpha]_D^{20} -21.6^\circ$ (с 3.2; CHCl₃) [226]. Спектральные данные совпадают с литературными [226].

S-((1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-Гидрокси-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метил этантиоат (56), синтезирован из бромида **55** и тозилата **60** по известной методике [227].



К раствору 3.73 г (32.7 ммоль) KSAc в 25 мл безводного ДМФА добавили 21.8 ммоль бромида **55** (тозилата **60**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона 36 ч. ДМФА отгоняли при пониженном давлении (50°C, 15 мм рт.ст.), остаток разбавляли 30 мл H₂O, экстрагировали EtOAc (3×15 мл),

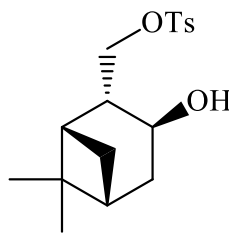
промывали насыщенным раствором NaCl. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , отгоняли растворитель, далее использовали без дополнительной очистки. Выход продукта 97%; $[\alpha]_D^{22} +21.0^\circ$ (с 1.0; CHCl_3 ; получен из α -пинена); $[\alpha]_D^{22} +19.2^\circ$ (с 1.1; CHCl_3 ; получен из β -пинена); R_f 0.52 (петр.эф.-EtOAc, 3:1); т.пл. $35-36^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3315 (ОН), 1689 (C=O). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl_3 , $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 0.94 (3H, с, CH_3 -8), 1.06 (1H, д, $J = 9.9$, H-7 α), 1.21 (3H, с, CH_3 -9), 1.73 (1H, ддд, $J = 14.0$, $J = 4.1$, $J = 2.4$, H-4 α), 1.91-2.03 (3H, м, H-1, H-5, H-2), 2.24 (1H, с, ОН), 2.34 (3H, с, CH_3 -12), 2.40 (1H, м, H-7 β), 2.50 (1H, м, H-4 β), 2.87 (1H, дд, $J = 13.4$, $J = 7.7$, H-10 α), 3.11 (1H, дд, $J = 13.4$, $J = 7.7$, H-10 β), 4.15 (1H, дт, $J = 9.4$, $J = 4.6$, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.6 (C-8); 27.3 (C-9); 30.7 (C-12); 33.3 (C-7); 33.9 (C-10); 37.9 (C-6); 38.0 (C-4); 41.5 (C-5); 45.4 (C-1); 53.5 (C-2); 69.4 (C-3); 195.9 (C-11).

(1R)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-метанол ((1R)-(-)-миртенол (58)) получен по методике описанной в [228]. Выход 45%; $[\alpha]_D^{22} -42.4^\circ$ (с 1.3; EtOH).

(1S,2R,3S,5R)-2-(Гидроксиметил)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ол (59) синтезирован по известной методике из миртенола **58** [218]. Выход продукта **60** после кристаллизации из смеси гексана и эфира 86%; $[\alpha]_D^{20} +39.4^\circ$ (с 1.0; EtOH); т.пл. $81-86^\circ\text{C}$; лит. данные $[\alpha]_D^{20} +36.0^\circ$ (с 5.0; EtOH); т.пл. 82°C [229]. Так как спектральные характеристики соединения были описаны недостаточно полно, поэтому приводим уточненные и дополненные спектральные данные. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3279 (ОН), 1101(C–O). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl_3 , $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 0.85 (3H, с, CH_3 -8), 1.11 (1H, д, $J = 9.7$, H-7 α), 1.19 (3H, с, CH_3 -9), 1.74 (1H, м, H-4 α), 1.85-1.95 (2H, м, H-1, H-5), 2.10 (1H, м, H-2), 2.39 (1H, м, $J = 9.7$, H-7 β), 2.49 м (1H, H-4 β), 3.39 (уш. с, ОН), 3.55-3.70 (2H, м, H-10), 4.27 (1H, м, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.9 (C-8), 27.4 (C-9), 33.9 (C-7); 37.7 (C-4); 37.9 (C-6); 41.7 (C-5); 43.3 (C-1); 55.4 (C-2); 66.8 (C-10); 67.9 (C-3).

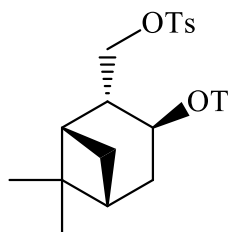
S-((1S,2R,3S,5R)-3-Гидрокси-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метил

4-метилбензолсульфонат (60) синтезирован по известной методике [230].



Выход продукта после колоночной хроматографии (элюент-хлороформ) 76%; $[\alpha]_D^{22} + 7.1^\circ$ (с 1.0; CHCl_3); R_f 0.21 ($\text{CHCl}_3\text{-Et}_2\text{O}$, 2:1); т.пл. 68-69°C. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3250 (OH), 1361, 1182 (R-SO₂-OR). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.73 (3H, с, CH₃-8), 1.10 (1H, д, $J = 10.0$, H-7 α), 1.14 (3H, с, CH₃-9), 1.74 (1H, ддд, $J = 14.1$, $J = 4.3$, $J = 2.7$, H-4 α), 1.85-1.96 (2H, м, H-1, H-5), 2.09 (1H, с, OH), 2.28 (1H, дддд, $J = 8.6$, $J = 7.2$, $J = 5.6$, $J = 1.7$, H-2), 2.38 (1H, м, H-7 β), 2.45 (3H, с, CH₃-17), 2.49 (1H, м, H-4 β), 3.94-4.15 (3H, м, 2H-10, H-3), 7.36 (2H, д, $J = 8.2$, H-13, H-15), 7.80 (2H, д, $J = 8.2$, H-12, H-16). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 21.7 (C-17); 24.0 (C-8); 27.0 (C-9); 33.1 (C-7); 37.7 (C-4); 37.7 (C-6); 41.4 (C-5); 43.0 (C-1); 52.1 (C-2); 66.1 (C-3); 73.2 (C-10); 127.9 (C-13, C-15); 129.9 (C-12, C-16); 132.9 (C-14); 145.0 (C-11).

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-2-((тозилокси)метил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ил 4-метилбензолсульфонат (61).



Выход продукта после колоночной хроматографии (элюент-хлороформ) 10%; $[\alpha]_D^{22} + 21.5^\circ$ (с 1.0; CHCl_3); R_f 0.59 ($\text{CHCl}_3\text{-Et}_2\text{O}$, 2:1); т.пл. 103°C. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1366, 1179 (R-SO₂-OR). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.68 (3H, с, CH₃-8), 1.04 (1H, д, $J = 10.2$, H-7 α), 1.11 (3H, с, CH₃-9), 1.87-2.09 (3H, м, H-1, H-4 α , H-5), 2.33-2.52 (3H, м, H-2, H-4 β , H-7 β), 2.46 (3H, с, CH₃-17, CH₃-17'), 3.83-3.88 (2H, м, 2H-10), 4.70 (1H, дт, $J = 9.6$, $J = 4.8$, H-3), 7.34-7.38 (4H, м, H-13, H-13', H-15, H-15'), 7.75-7.80 (4H, м, H-12, H-12', H-16, H-16'). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 21.6 (C-17, C-17'); 23.6 (C-8); 26.7 (C-9); 32.5 (C-7); 35.7 (C-4); 37.8 (C-6); 41.0 (C-5); 41.8 (C-1); 48.5 (C-2); 70.2 (C-10); 75.5 (C-3); 127.8 (C-13, C-15); 128.0 (C-13', C-15'); 129.9 (C-12, C-16, C-12', C-16'); 132.8 (C-14); 133.9 (C-14'); 144.9 (C-11, C-11').

6. Синтез гидрокситиолов на основе 3-карена.

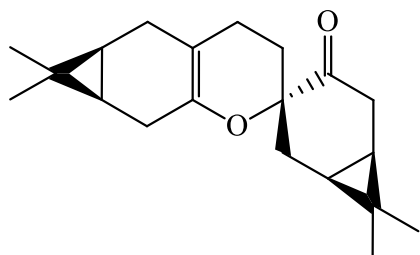
(-)-(1*R*,3*R*,6*S*)-4-Метилен-7,7-диметилбицикло[4.1.0]-гептан-3-ол (64)

синтезирован по методике [198]. К 8.94 мл (52.6 ммоль) 2,2,6,6-тетраметилпиперидина в 105 мл бензола при 0°C добавили 21 мл 2.5 М (в гексане) (52.6 ммоль) *n*-бутиллития. После 15 мин перемешивания к реакционной смеси добавили 53 мл 1 М (в гексане) (52.9 ммоль) диэтилалюминийхлорида. Далее полученную суспензию перемешивали в течение 30 минут, после чего в реакционную колбу внесли 4 г (26.6 ммоль) (+)-3α,4α-эпоксикарана в 1.76 мл бензола. Полученную смесь перемешивали еще 30 мин при 0°C. Затем (осторожно!) добавили 107 мл ледяной 10% HCl, и экстрагировали Et₂O (2×107 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, отгоняли растворитель. Выделено 3.86 г кристаллического вещества оранжевого цвета. Выход продукта 97%. Содержание по ГЖХ – 94%. $[\alpha]_D^{23} -110.6^\circ$ (с 0.9; CHCl₃); R_f 0.17 (петр. эфир – Et₂O 2:1). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3303 (ОН), 3070 (=CH₂), 1647 (C=C). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl₃, δ/м.д., J/Гц): 0.70 (1H, дт, $J = 8.3, J = 4.0$, H-6), 0.79 (1H, т, $J = 8.3$, H-1), 0.84 (3H, с, CH₃-8), 1.01 (3H, с, CH₃-9), 1.53 (1H, дт, $J = 15.2, J = 3.6$, H-5α), 2.08 (1H, с, ОН), 2.22 (1H, ддд, $J = 15.0, J = 9.5, J = 2.3$, H-5β), 2.23 (1H, д, $J = 16.3$, H-2α), 2.76 (1H, ддт, $J = 16.4, J = 8.1, J = 2.6$, H-2β), 4.08 (1H, дд, $J = 3.1$, H-4), 4.75 (2H, д, =CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.3 (C-8), 15.5 (C-6), 18.1 (C-7), 20.5 (C-1), 24.7 (C-5), 28.7 (C-9), 28.9 (C-2), 70.9 (C-4), 109.1 (C-10), 149.3 (C-3).

(-)-(1*S*,6*R*)-7,7-Диметил-4-метилен-бицикло[4.1.0]гептан-3-он (68). К 0.41 г (2.7 ммоль) спирта **3** и 0.04 г (0.3 ммоль) ТЕМПО в 5 мл дихлорметана при 0°C добавили 1.0 г (3.1 ммоль) ВАІВ, после чего реакционную смесь продолжили перемешивать при комнатной температуре, контролировали по ТСХ. При выделении кетона **4** методом колоночной хроматографии происходит его димеризация.

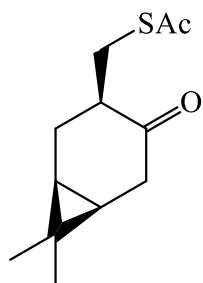
В литературе для соединения **69** [201] приводятся только данные масс-спектрометрии, поэтому приводим более подробные характеристики.

(1S,3S,3'S,5'R,6R)-4',4',7,7-Тетраметил-8'-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-3,9'-трицикло[5.4.0.0^{3,5}]ундекан]-1'(7')-ен-4-он (69).



Оранжевый порошок; т.пл. 83°C; $[\alpha]_D^{26} +5.5^\circ$ (с 0.3, CHCl₃); R_f 0.44 (петр.эфир. – Et₂O 10:1). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1716 (C=O), 1155 (C-O-C). Масс-спектр (ESI, 5 кВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 301 ($[M + H]^+$, 100), 283 (8), 149 (8). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl₃, δ /м.д., J/Гц): 0.63 (1H, уш.т, $J = 8.4$, H-1), 0.76-0.89 (2H, м, H-6, H-1'), 0.83 (6H, с, CH₃-8, CH₃-8'), 1.02 (6H, с, CH₃-9, CH₃-9'), 1.25-1.65 (4H, м, H-6', H-10' α , H-10 α), 1.80-2.13 (4H, м, H-2 α , H-10' β , H-5 α , H-10 β), 2.24-2.36 (3H, м, H-2 β , H-5' α , H-5 β), 2.40 (1H, дд, $J = 15.7$, $J = 9.7$, H-2' β), 2.82 (1H, дд, $J = 16.2$, $J = 9.0$, H-5' β). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 13.1, 14.5 (C-8, C-8'), 16.4 (C-7), 17.0 (C-1'), 17.7 (C-1), 19.1 (C-6), 19.6 (C-7'), 22.8, 22.9 (C-2, C-10), 25.1 (C-5), 25.9 (C-6'), 26.7 (C-10'), 28.1 (C-9, C-9'), 34.4 (C-2'), 35.9 (C-5'), 77.1 (C-3'), 103.8 (C-3), 143.5 (C-4), 215.4 (C-4').

Синтез **S-((1S,3R,6R)-7,7-диметил-4-оксобицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил этантиоата (70)** осуществляли *in situ*: в реакционную колбу с кетоном **68** добавили 2 капли пиридина, охладили до 0°C и внесли 0.42 мл (5.9 ммоль) HSAc. Далее реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч. После этого смесь экстрагировали Et₂O, последовательно промывали насыщенными растворами Na₂S₂O₃, NaHCO₃, NaCl, сушили над Na₂SO₄, растворитель отгоняли под вакуумом. Методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CHCl₃, CHCl₃ - Et₂O 50:1) было выделено 0.29 г вещества.

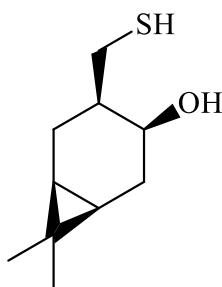


Выход 48%. Желт. масл. жидк.; $[\alpha]_D^{23} -72.5^\circ$ (с 1.8; CHCl₃); R_f 0.21 (петр.эфир – Et₂O 5:1). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1710 (C=O), 1689 (C=O). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl₃, δ /м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, CH₃-8), 0.97-1.11 (2H, м, H-6, H-1), 1.03 (3H, с, CH₃-9), 1.31 (1H, тд, $J = 13.5$, $J = 5.1$, H-2 α), 2.31 (3H, с, CH₃-12), 2.36-2.60 (4H, м, H-5 α , H-

2β, H-3, H-5β), 2.85, 3.03 (2H, 2д, $J = 13.5$, $J = 6.5$, CH₂-10). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.9 (C-8), 19.6 (C-7), 20.0 (C-6), 22.8 (C-1), 27.0 (C-2), 27.8 (C-9), 27.9 (C-10), 30.5 (C-12), 37.2 (C-5), 47.6 (C-3), 196.1 (C-11), 214.4 (C-4).

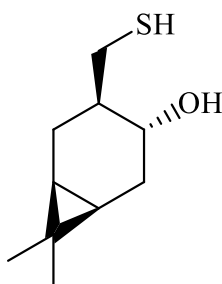
Гидрокситиолы (71a, 71b). К хорошо перемешиваемой суспензии 0.27 г (7.1 ммоль) LiAlH₄ в 20 мл сухого Et₂O, охлажденной до –5°C в токе аргона по каплям добавляли раствор 0.80 г (3.6 ммоль) 10-ацетилтиоокан-4-она в 10 мл сухого Et₂O. Полученную смесь перемешивали 3 ч, контролировали по ТСХ. По окончании реакции в смесь добавили (осторожно!) 10 мл 10% раствора HCl. Далее экстрагировали Et₂O, объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄. Методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент хлороформ, хлороформ - Et₂O 20:1) было выделено 0.17 г гидрокситиола **6a** (22%) и 0.41 г **6b** (52%).

(1R,3S,4R,6S)-7,7-Диметил-4-(сульфанилметил)бицикло[4.1.0]гептан-3-ол (71a).



Белый порошок; $[\alpha]_D^{25} +72.9^\circ$ (с 1.8; CHCl₃); R_f 0.54 (петр.эфир – EtOAc 4:1). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3473 (OH), 2557 (SH). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl₃, δ/м.д., J /Гц): 0.40 (1H, тд, $J = 9.2$, $J = 2.3$, H-6), 0.79 (1H, тд, $J = 9.2$, $J = 6.6$, H-1), 0.98-1.07 (1H, м, H-2α) 0.99 (3H, с, CH₃-9), 1.06 (3H, с, CH₃-8), 1.35-1.45 (1H, м, H-3), 1.35 (1H, т, $J = 7.5$, SH), 1.46 (1H, с, OH), 1.56 (1H, дт, $J = 16.0$, $J = 2.2$, H-5α), 1.71 (1H, м, H-2β), 2.24 (1H, ддд, $J = 16.2$, $J = 8.7$, $J = 7.7$, H-5β), 2.45-2.61 (2H, м, CH₂-10), 4.11 (1H, д, $J = 7.5$, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.1 (C-8), 17.6 (C-7), 17.7 (C-6), 19.4 (C-2), 22.2 (C-1), 26.9 (C-10), 28.7 (C-5), 28.9 (C-9), 42.2 (C-3), 65.1 (C-4).

(1R,3R,4R,6S)-7,7-Диметил-4-(сульфанилметил)бицикло[4.1.0]гептан-3-ол (71b).

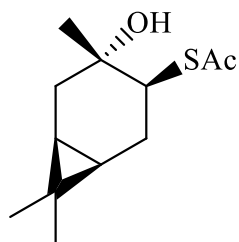


Бесцв. масл. жидк.; $[\alpha]_D^{25} -71.0^\circ$ (с 1.0; CHCl₃); R_f 0.23 (петр.эфир – EtOAc 4:1). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3379 (OH), 2559 (SH). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl₃, δ/м.д., J /Гц): 0.69-0.78 (2H, м, H-6, H-1),

0.89-1.02 (1H, м, H-2 α) 0.92 (3H, с, CH₃-8), 0.98 (3H, с, CH₃-9), 1.31 (1H, т, J = 8.3, SH), 1.35-1.45 (1H, м, H-3), 1.59-1.70 (1H, м, H-5 α), 1.71 (1H, с, OH), 2.01-2.19 (2H, м, H-5 β , H-2 β), 2.53 (1H, ддд, J = 13.2, J = 8.3, J = 7.0 CH₂-10 α), 2.78 (1H, ддд, J = 13.2, J = 8.3, J = 3.8 CH₂-10 β), 3.40 (1H, тд, J = 9.0, J = 7.5, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.9 (C-8), 17.9 (C-7), 19.8 (C-9), 21.5 (C-1), 24.2 (C-2), 27.3 (C-10), 28.8 (C-6), 30.9 (C-5), 43.7 (C-3), 71.5 (C-4).

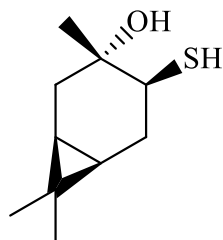
S-((1R,3S,4S,6S)-4-Гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гепт-3-ил)

этантiaoат (77).



К смеси 0.28 г (1.9 ммоль) эпоксида **2** и 35 мг (0.4 ммоль) TMAF добавили 0.53 мл (7.5 ммоль) HSAc. Полученную смесь перемешивали при 40°C до исчезновения эпоксида по ТСХ. По окончании реакции смесь экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄. После удаления растворителя колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан, гексан – Et₂O 4:1) выделили 0.20 г тiaoацетата (48%). Желтоват. масл. жидк.; $[\alpha]_D^{23}$ + 0.4 (с 0.5, CHCl₃); R_f 0.71 (бензол – Et₂O 3:1). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3446 (OH), 1691 (C=O). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl₃, δ /м.д., J /Гц): 0.75-0.88 (2H, м, H-1, H-6), 0.96 (3H, с, CH₃-8), 1.01-1.13 (2H, м, H-2 α , H-5 α), 1.03 (3H, с, CH₃-9), 1.14 (3H, с, CH₃-10), 1.99 (1H, дд, J = 15.4, J = 8.0, H-2 β), 2.12 (1H, ддд, J = 14.2, J = 8.3, J = 5.5, H-5 β), 2.35 (3H, с, CH₃-12), 3.04 (1H, уш.с, OH), 3.59 (1H, дд, J = 10.4, J = 5.5, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.6 (C-8), 17.9 (C-1), 18.5 (C-7), 21.9 (C-6), 25.1 (C-5), 27.9 (C-10), 28.3 (C-9), 30.4 (C-12), 33.1 (C-2), 51.0 (C-4), 72.1 (C-3), 197.6 (C-11).

(1S,3S,4S,6R)-3,7,7-Триметил-4-сульфанилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол (78).

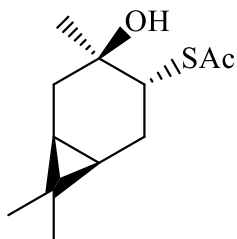


К хорошо перемешиваемой суспензии 0.02 г (0.6 ммоль) LiAlH₄ в 5 мл сухого Et₂O, охлажденной до –5°C в токе аргона по каплям добавляли раствор 0.14 г (0.6 ммоль) 4-ацетилтиоокан-3-ола **77** в 5 мл сухого Et₂O. Полученную смесь перемешивали 10 мин. За ходом реакции следили методом ТСХ. По окончании реакции в смесь добавили (осторожно!) 10 мл 10% раствора HCl. Далее экстрагировали Et₂O, объединенные

органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄. Выделили 0.09 г вещества (80%). Бесцв. масл. жидк.; $[\alpha]_D^{23} +47.4^\circ$ (с 0.9, CHCl₃); R_f 0.58 (петр.эфир. – Et₂O 1:2). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3422 (ОН), 2554 (SH). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl₃, δ/м.д., J/Гц): 0.70-0.83 (2H, м, H-1, H-6), 0.99 (3H, с, CH₃-8), 1.02 (3H, с, CH₃-9), 1.15 (1H, ддд, J = 15.2, J = 9.1, J = 5.9, H-5α), 1.24 (3H, с, CH₃-10), 1.39 (1H, дд, J = 15.5, J = 6.0, H-2α), 1.42 (1H, д, J = 7.2, SH), 1.99 (1H, дд, J = 15.5, J = 8.4, H-2β), 2.12 (1H, уш.с, ОН), 2.12 (1H, ддд, J = 15.2, J = 8.3, J = 6.6, H-5β), 3.03 (1H, дт, J = 8.3, 7.2, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.5 (C-8), 18.6 (C-1), 18.6 (C-7), 21.5 (C-6), 26.7 (C-10), 28.4 (C-9), 28.7 (C-5), 31.6 (C-2), 45.6 (C-4), 72.3 (C-3).

(–)-(1S,3R,4R,6R)-4-Бром-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол (79)
 $([\alpha]_D^{23} -55.0^\circ$ (с 2.0; CCl₄)) синтезирован по методике [206].

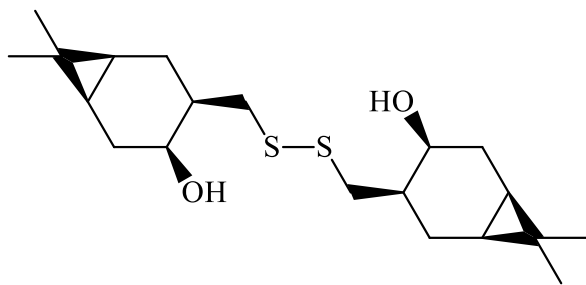
S-((1R,3R,4R,6S)-4-Гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гепт-3-ил)этантiaoат (80).



К смеси 0.43 г (2.8 ммоль) эпоксида **7** и 52 мг (0.6 ммоль) TMAF добавили 0.9 мл (12.6 ммоль) HSAc. Полученную смесь перемешивали при 40°C до исчезновения оксирана по ТСХ. По окончании реакции смесь экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄. Методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент бензол, бензол – Et₂O 5:1) выделили 0.31 г тiaoацетата. Выход 48%. Желтоват. масл. жидк.; $[\alpha]_D^{23} -30.6^\circ$ (с 1.0, CHCl₃); R_f 0.73 (бензол – Et₂O 3:1). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3458 (ОН), 1687 (C=O). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl₃, δ/м.д., J/Гц): 0.59 (1H, т, J = 9.5, H-6), 0.81 (1H, тд, J = 9.5, J = 5.0, H-1), 0.99 (3H, с, CH₃-8), 1.09 (3H, с, CH₃-9), 1.18 (3H, с, CH₃-10), 1.36 (1H, дд, J = 14.3, J = 4.7, H-2α), 1.15 (1H, ддд, J = 14.9, J = 12.5, J = 8.0, H-5α), 2.08-2.17 (1H, м, H-2β, H-5β), 2.16 (1H, с, ОН), 2.33 (3H, с, CH₃-12), 3.59 (1H, дд, J = 12.5, J = 7.3, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.4 (C-8), 17.9 (C-7), 19.6 (C-6), 20.7 (C-1), 21.6 (C-10), 27.0 (C-5), 28.7 (C-9), 30.7 (C-12), 35.5 (C-2), 51.0 (C-4), 71.5 (C-3), 197.2 (C-11).

6.1. Синтез дисульфидов на основе гидрокситиолов карановой структуры.

**(1R,1'R,3S,3'S,4R,4'R,6S,6'S)-4,4'-(Дисульфандиилбис(метилен))бис(7,7-
диметибицикло[4.1.0]гептан-3-ол) (86).**

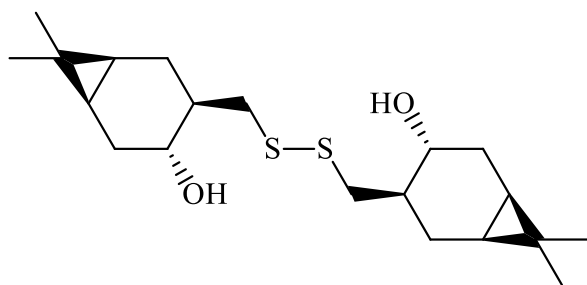


120

= 6.7, H-1), 0.99-1.08 (1H, м, H-2 α), 1.00 (3H, с, CH₃-8), 1.07 (3H, с, CH₃-9), 1.50 (1H, уш.с, OH), 1.54-1.77 (3H, м, H-5 α , H-3, H-2 β), 2.27 (1H, ддд, $J = 16.2$, $J = 8.7$, $J = 7.8$, H-5 β), 2.71 (2H, м, CH₃-10), 4.06 (1H, д, $J = 7.8$, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.2 (C-8), 17.6 (C-7), 17.7 (C-6), 19.2 (C-2), 22.1 (C-1), 28.4 (C-5), 28.8 (C-9), 38.6 (C-3), 41.4 (C-10), 65.0 (C-4).

$M = 370.59$, кристаллы моноклинные, пр.гр. $P2_1$, $a = 6.5426(6)$ Å, $b = 9.7711(12)$ Å, $c = 16.010(2)$ Å, $\beta = 99.779(11)^\circ$, $V = 1008.6(2)$ Å³, $Z = 2$, $F(000) = 404$, $\mu = 0.274$ мм⁻¹, $\rho = 1.220$ г*см⁻³. На углах сканирования $3.16 < \theta < 28.35^\circ$ собрано 6731 отражений, из них 4036 независимых ($R_{\text{int}} = 0.0365$), в том числе 2589 с $I > 2\sigma(I)$, комплектность 99.4 %, $\text{Goof} = 1.005$, $R_1 = 0.0381$, $wR_2 = 0.0835$ (по отражениям с $I > 2\sigma(I)$), $R_1 = 0.0601$, $wR_2 = 0.0864$ (по всем отражениям), абсолютный структурный параметр Флака -0.05(6), максимум и минимум остаточной электронной плотности 0.284/-0.183 е*Å⁻³.

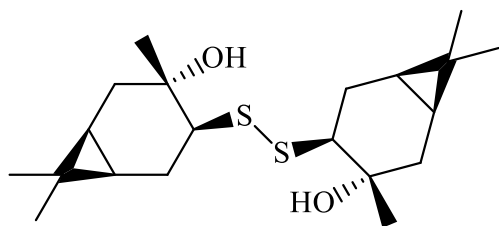
(1R,1'R,3R,3'R,4R,4'R,6S,6'S)-4,4'-(Дисульфандиилбис(метилен))бис(7,7-диметибицикло[4.1.0]гептан-3-ол) (87).



Выход 99%. Желтоват. масл. жидк.; т.пл. 76°C; $[\alpha]_D^{26} -95.8^\circ$ (с 1.9, CHCl₃); R_f 0.71 (гексан – EtOAc 2:1). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3286 (OH). Масс-спектр (ESI, 5 кВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 371 ($[M + H]^+$, 100), 353 (72), 167

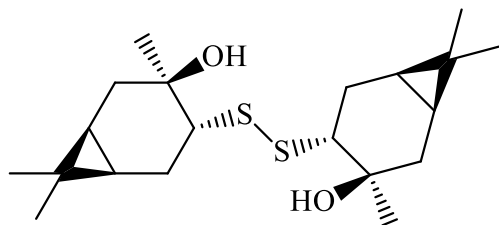
(13), 135 (17). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl₃, δ /м.д., J /Гц): 0.69-0.78 (2H, м, H-1, H-6), 0.81-0.94 (1H, м, H-2 α), 0.91 (3H, с, CH₃-8), 0.98 (3H, с, CH₃-9), 1.47-1.67 (2H, м, H-5 α , H-3), 1.99-2.20 (2H, м, H-2 β , H-5 β), 2.35 (1H, уш.с, OH), 2.61 (1H, дд, $J = 13.3$, $J = 7.0$ CH₃-10 α), 3.11 (1H, дд, $J = 13.3$, $J = 3.7$, CH₃-10 β), 3.39 (1H, тд, $J = 9.3$, $J = 6.8$, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 15.3 (C-8), 17.9 (C-7), 19.9 (C-6), 21.5 (C-1), 25.00 (C-2), 28.8 (C-9), 30.6 (C-5), 41.5 (C-3), 42.0 (C-10), 71.5 (C-4).

(1*S*,1'*S*,3*S*,3'*S*,4*S*,4'*S*,6*R*,6'*R*)-4,4'-Дисульфандиилбис(3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол) (88).



Выход 99%. Желтоват. масл. жидк.; $[\alpha]_D^{26} +64.0^\circ$ (с 1.1, CHCl_3); R_f 0.76 (гексан – Et_2O 1:1). ИК-спектр (KBr, ν, cm^{-1}): 3417 (OH). Масс-спектр (ESI, 5 кВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 371 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 20), 353 (100), 201 (23), 167 (33), 135 (19), 93 (20). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl_3 , $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 0.73 (1H, тд, $J = 8.5, 7.2$, H-1), 0.82 (1H, тд, $J = 8.5, 6.7$, H-6), 0.99 (3H, с, CH_3 -8), 1.03 (3H, с, CH_3 -9), 1.19-1.32 (1H, м, H-2 α , H-5 α), 1.29 (3H, с, CH_3 -10), 2.29 (1H, дд, $J = 15.6, 8.5$, H-5 β), 2.20 (1H, с, OH), 2.35 (1H, ддд, $J = 14.8, 8.4, 6.0$, H-2 β), 3.00 (1H, дд, $J = 9.4, 6.0$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.5 (C-8), 17.9 (C-6), 18.7 (C-7), 21.8 (C-1), 24.9 (C-2), 27.3 (C-10), 28.3 (C-9), 33.3 (C-5), 59.1 (C-4), 73.0 (C-3).

(1*S*,1'*S*,3*R*,3'*R*,4*R*,4'*R*,6*R*,6'*R*)-4,4'-Дисульфандиилбис(3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептан-3-ол) (89).



Выход 78%. Бесцв. крист.; т.пл. 109°C ; $[\alpha]_D^{26} -128.5^\circ$ (с 1.0, CHCl_3); R_f 0.8 (гексан – Et_2O 1:1). ИК-спектр (KBr, ν, cm^{-1}): 3267 (OH). Масс-спектр (ESI, 5 кВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 371 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 18), 353 (100), 201 (22), 167 (35), 135 (20), 93 (21). Спектр ПМР (300 МГц, CDCl_3 , $\delta/\text{м.д.}$, $J/\text{Гц}$): 0.62 (1H, дд, $J = 9.5, J = 8.0$, H-6), 0.62 (1H, тд, $J = 9.5, J = 4.9$, H-1), 1.00 (3H, с, CH_3 -9), 1.02 (3H, с, CH_3 -8), 1.20 (3H, с, CH_3 -10), 1.29 (1H, дд, $J = 14.4, J = 4.9$, H-2 α), 1.92 (1H, ддд, $J = 14.9, J = 12.6, J = 8.0$, H-5 α), 2.05 (1H, дд, $J = 14.4, J = 9.5$, H-2 β), 2.27 (1H, дд, $J = 14.9, J = 7.3$, H-5 β), 2.53 (1H, с, OH), 1.79 (1H, дд, $J = 12.6, J = 7.3$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.3 (C-8), 17.9 (C-7), 20.2 (C-6), 20.3 (C-1), 21.7 (C-10), 28.0 (C-5), 28.7 (C-9), 35.3 (C-2), 63.6 (C-4), 72.5 (C-3).

$M = 370.59$, кристаллы ромбические, пр.гр. $P2_12_12$, $a = 27.2030(19) \text{ \AA}$, $b = 12.2545(11) \text{ \AA}$, $c = 13.0167(11) \text{ \AA}$, $V = 4339.2(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $F(000) = 1616$, $\mu = 0.254 \text{ мм}^{-1}$, $\rho = 1.135 \text{ г*см}^{-3}$. На углах сканирования $2.73 < \theta < 26.47^\circ$ собрано 20466 отражений, из них 8950 независимых ($R_{\text{int}} = 0.0604$), в том числе 3385 с $I > 2\sigma(I)$,

комплектность 99.7 %, GooF= 1.002, $R_1 = 0.0424$, $wR_2 = 0.0605$ (по отражениям с $I > 2\sigma(I)$), $R_1 = 0.1430$, $wR_2 = 0.0659$ (по всем отражениям), абсолютный структурный параметр Флака -0.13(5), максимум и минимум остаточной электронной плотности 0.178/-0.163 $e \cdot \text{\AA}^{-3}$.

ВЫВОДЫ

1. Впервые осуществлен синтез β -аминоспиртов на основе α -пинена: (+)-, (-)-3 α -амино-10 β -пинан-4 β -олов, 4 β -амино-10 β -пинан-3 α -ола и 4 α -амино-10 β -пинан-3 α -ола. Показано, что восстановление промежуточных в синтезе (+)- и (-)-3 α -амино-10 β -пинан-4 β -олов аминокетонов наиболее селективно протекает с использованием триэтилборгидрида лития – аминоспирты образуются в качестве единственных продуктов. На основе *цис*- и *транс*-эпоксидов 3-карена в три стадии получены четыре β -аминоспирта, два из которых были ранее описаны в литературе. 4 α -Амино-10 α -каран-3 β -ол и 3 α -амино-10 β -каран-4 β -ол синтезированы впервые с выходами 75 и 72%, соответственно.
2. β -Аминоспирты каранового и пинанового ряда впервые применены в качестве органокатализаторов в асимметрической альдольной реакции изатина (индол-2,3-диона) с ацетоном. Подобраны оптимальные условия для энантиоселективного синтеза 3-ацетонил-3-гидроксиоксиндолона: растворитель – толуол, температура – комнатная, время реакции – 20 ч, концентрация катализатора – 5 мольн.%. Установлено, что в данных условиях значения энантиомерных избытков продуктов-альдолов достигают 96%.
3. Оптимизированные условия использованы в асимметрической альдольной реакции между 4,6-дибромизатином и ацетоном, продуктом которой является ингибитор промиелоцитарных лейкозных клеток человека HL-60 Convolutamydine A. В условиях катализа β -аминоспиртами карановой и пинановой структуры в среде толуола (*R*)- и (*S*)-изомеры Convolutamydine A получены с энантиомерной чистотой до 90%.
4. Предложено три способа получения изомерных γ -гидрокситиолов пинановой структуры, среди которых выявлен наиболее оптимальный по селективности, выходам промежуточных продуктов и числу стадий метод синтеза (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-6,6-диметил-2-(сульфанилметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ола – на основе β -пинена через миртенилбромид, 10-бромизопинокамфеол и 10-тиоацетилизопинокамфеол.

5. На основе 3-карена впервые получены изомерные 10-сульфанилкаран-4-олы и 4-сульфанил-каран-3-олы. Установлено, что промежуточные в синтезе вицинальных гидрокситиолов β -гидроксисульфиды наиболее селективно образуются при раскрытии *цис*- и *транс*-3,4-эпоксикаранов тиоуксусной кислотой в присутствии катализатора межфазного переноса фторида тетраметиламмония (ТМАФ). Окислительной димеризацией β - и γ -гидрокситиолов впервые получены дисульфиды с выходами 78-99%.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает огромную признательность научному руководителю член-корр. РАН, д.х.н. Кучину Александру Васильевичу, заведующей лабораторией химии окислительных процессов Института химии Коми НЦ УрО РАН, д.х.н. Рубцовой Светлане Альбертовне за предоставленную возможность выполнять диссертационную работу.

Особую благодарность автор выражает к.х.н., старшему научному сотруднику лаборатории химии окислительных процессов Сударикову Денису Владимировичу, к.х.н., старшему научному сотруднику лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии Коми НЦ УрО РАН Фроловой Ларисе Леонидовне за помощь в выполнении данной работы и ценные научные дискуссии.

Автор благодарит лабораторию физико-химических методов исследования Института химии Коми НЦ УрО РАН в лице:

Зайнуллиной Елены Николаевны, Алексеева Игоря Николаевича, Кузнецова Сергея Петровича – за регистрацию ЯМР-спектров;

Ипатову Елену Устиновну – за регистрацию ИК-спектров;

Патова Сергея Александровича – за регистрацию масс-спектров;

Белого Владимира Александровича – за выполнение ГХ-МС-анализа;

Смолеву Светлану Леонидовну – за выполнение ГЖХ-и элементного анализа;

Кривошапкину Елену Федоровну – за выполнение элементного анализа.

Автор выражает благодарность заведующему лабораторией тонкого органического синтеза Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, д.х.н. Злотину Сергею Григорьевичу, старшему научному сотруднику лаборатории ТОС ИОХ РАН, к.х.н. Нигматову Альберту Габидуллиновичу за сотрудничество, содействие, ценные советы и выполнение ВЭЖХ-анализа.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Firouzabadi H., Iranpoor N., Jafari A.A., Makarem S. Aluminiumdodecatungstophosphate ($\text{AlPW}_{12}\text{O}_{40}$) as a reusable Lewis acid catalyst: Facile regioselective ring opening of epoxides with alcohols, acetic acid and thiols // J. Mol. Catal. A: Chem., Vol. 250, 2006. pp. 237-242.
2. Concellón J.M., Solar V.D., Suárez J.R., Blanco E.G. Ring opening of chiral 2-(1-aminoalkyl)epoxides by aliphatic thiols with total selectivity: synthesis of enantiopure 3-amino-1-(alkylthio)alkan-2-ols // Tetrahedron, Vol. 63, 2007. pp. 2805-2810.
3. Bandgar B.P., Patil A.V., Chavan O.S., Kamble V.T. Regioselective ring opening of epoxides with thiols under solvent free and mild conditions using heterogeneous catalyst // Catal. Commun., Vol. 8, 2007. pp. 1065-1069.
4. Azizi N., Saidi M.R. $\text{LiClO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -promoted highly regioselective ring opening of epoxides with thiols under neutral conditions // Catal. Commun., Vol. 7, 2006. pp. 224-227.
5. Das B., Reddy V.S., Krishnaiah M., Rao Y.K. Highly regio- and stereoselective ring-opening of epoxides and aziridines with sodium azide using ammonium-12-molybdophosphate // J. Mol. Catal. A: Chem., Vol. 270, 2007. pp. 89-92.
6. Luly J.R., Yi N., Soderquist J., Stein H., Cohen J., Perun T.J., Plattner J.J. New inhibitors of human renin that contain novel Leu-Val replacements // J. Med. Chem., Vol. 30, 1987. pp. 1609-1616.
7. Corey E.J., Clark D.A., Goto G., Marfat A., Moisekowsky C., Samuelsson B., Hammarstrom S. Additions and Corrections - Stereospecific Total Synthesis of a "Slow Reacting Substance" of Anaphylaxis Leukotriene C-1 // J. Am. Chem. Soc., Vol. 102, 1980. p. 1436-1439.
8. Sugihara H., Mabuchi H., Hirata J., Yamamoto T., Kawamatsu Y. 1,5-Benzoxathiepin derivatives. II. Synthesis and serotonin 5-HT_2 -receptor-blocking activity of aminoalkyl-substituted 3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-3-ols and related compounds // Chem. Pharm. Bull., Vol. 35, 1987. pp. 1930-1952.

9. Schwartz A., Madan P.B., Mohacsi E., O'Brien J.P., Todaro L.J., Coffen D.L. Enantioselective synthesis of calcium channel blockers of the diltiazem group // J. Org. Chem., Vol. 57, 1992. pp. 851-856.
10. Begue J.P., Bonnet-Delpon D., Kornilov A. Synthesis of 3-(alkylthio)- and (phenylthio)-1,1,1-trifluoroalkan-2-ones via ring opening of epoxy ethers // Synthesis, Iss. 4, 1996. pp. 529-532.
11. Alvarez-Ibarra C., Guerra-Rodriguez R., Fernandez- Monreal M.C., Ruiz M.P. Synthesis, Configurational Assignment and Conformational Analysis of β -Hydroxy Sulfoxides, Bioisosteres of Oxisuran Metabolites, and their O-Methyl Derivatives // J. Org. Chem., Vol. 59, 1994. pp. 7284-7291.
12. Fringuelli F., Pizzo F., Tortoioli S., Vaccaro L. Thiolysis of Alkyl- and Aryl-1,2-epoxides in Water Catalyzed by InCl_3 // Adv. Synth. Catal., Vol. 344, 2002. pp. 379-384.
13. Amantini D., Fringuelli F., Pizzo F., Tortoioli S., Vaccaro L. ZnCl_2 as an efficient catalyst in the thiolysis of 1,2-epoxides by thiophenol in aqueous medium // Synlett, Iss. 15, 2003. pp. 2292-2296.
14. Fringuelli F., Pizzo F., Tortoioli S., Vaccaro L. Zn(II) -Catalyzed Thiolysis of Oxiranes in Water under Neutral Conditions // J. Org. Chem., Vol. 68, 2003. pp. 8248-8251.
15. Wu J., Xia H.-G. Tertiary amines as highly efficient catalysts in the ring-opening reactions of epoxides with amines or thiols in H_2O : expeditious approach to β -amino alcohols and β -aminothioethers // Green Chem., Vol. 7, 2005. pp. 708-710.
16. Fringuelli F., Pizzo F., Tortoioli S., Vaccaro L. Thiolysis of 1,2-epoxides by thiophenol catalyzed under solvent-free conditions // Tetrahedron Lett. Vol. 44, 2003. pp. 6785-6787.
17. Abbasi M. One-pot tandem synthesis of β -trimethylsilyloxy thioethers from thioacids, epoxides and HMDS catalyzed by silica gel under solvent-free conditions // Synth. Commun., Vol. 43, 2013. pp. 1759-1765.
18. Srinivas B., Sridhar R., Surendra K., Srilakshmi Krishnaveni N., Pavan Kumar V., Nageswar Y.V.D., Rama Rao K. Efficient Regioselective Ring Opening of Oxiranes

with Thioacids in the Presence of β -Cyclodextrin in Water // *Synth. Commun.*, Vol. 36, 2006. pp. 3455-3459.

19. Gao P., Xu P.-F., Zhai H. Borax-catalyzed thiolysis of 1,2-epoxides in aqueous medium // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 49, 2008. pp. 6536-6538.

20. Halimehjani A.Z., Jalali A., Khalesi M., Ashouri A., Marjani K. Catalyst-free efficient regioselective ring opening of oxiranes with thioacids in water // *Synth. Commun.*, Vol. 41, 2011. pp. 1638-1643.

21. Chen J., Wu H., Jin C., Zhang X., Xie Y., Su W. Highly regioselective ring-opening of epoxides with thiophenols in ionic liquids without the use of any catalyst // *Green Chem.*, Vol. 8, 2006. pp. 330-332.

22. Azizi N., Batebi E. Highly efficient deep eutectic solvent catalyzed ring opening of epoxides // *Catal. Sci. Technol.*, Vol. 2, 2012. pp. 2445-2448.

23. Mojtahedi M.M., Khalili S. Rapid, benign, and additive-free thiolysis of epoxides under ultrasonic/aqueous conditions // *J. Sulfur Chem.*, Vol. 35, No. 4, 2014. pp. 431-437.

24. Murthy Y.L.N., Diwakar B.S., Govindh B., Venu R., Nagalakshmi K. Silica Perchloric Acid Matrix Supported Ring Opening of Epoxide Under Microwave Radiation // *Chem. Sci. Trans.*, Vol. 2, 2013. pp. 805-812.

25. Propersi S., Tidei C., Bagnoli L., Marini F., Testaferri L., Santi C. "On-water" thiolysis of epoxides promoted by PhSZnBr // *J. Sulfur Chem.*, Vol. 34, No. 6, 2013. pp. 671-676.

26. Rostami A., Jafari H. NBS as a Powerful Catalyst for the Synthesis of β -Hydroxysulphides with Thiolysis of Epoxides under Mild Reaction Conditions // *S. Afr. J. Chem.*, Vol. 61, 2008. pp. 115-118.

27. Rani R., Pattanayak S., Agarwal J., Peddinti R.K. Magnesium chloride-catalyzed thiolysis of epoxides: synthesis of β -hydroxysulfides // *Synth. Commun.*, Vol. 40, 2010. pp. 2658-2666.

28. Azizi N., Akbari E., Saidi M.R. Waste-Free Thiolysis of Epoxide in Water with High Yield // *J. Iran. Chem. Soc.*, Vol. 6, No. 1, 2009, pp. 165-167.

29. Павельев Р. С., Климовицкий Е.Н., Никитина Л.Е. Синтез изомерных гидроксисульфидов (сульфонов) на основе 3,5,8-триоксаспиро[бицикло[5.1.0]октан-4,1'-циклогексана] // Химия в интересах устойчивого развития, Т.18, 2010. С. 775-781.
30. Wu M.H., Jacobsen E.N. Asymmetric Ring Opening of Meso Epoxides with Thiols: Enantiomeric Enrichment Using a Bifunctional Nucleophile // J. Org. Chem., Vol. 63, 1998. pp. 5252-5254.
31. Wu J., Hou X.-L., Dai L.-X., Xia L.-J., Tang M.-H. Enantioselective ring opening of meso-epoxides with thiols catalyzed by a chiral (salen)Ti(IV) complex // Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 9, 1998. pp. 3431-3436.
32. Wang Z., Law W.K., Sun J. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Desymmetrization of *meso*-Epoxides by Thiols // Org. Lett., Vol. 15, No. 23, 2013. pp. 5964-5966.
33. Pudovik A.N., Faezurrin E.M., Zhuravrev G. E. Reactions of α -oxides with dialkyl phosphorodithioic acid esters and phosphonodithioic acids // Zh. Obshch. Khim., Vol. 36, 1966. pp. 718-724.
34. Li Z., Zhou Z., Li K., Wang L., Zhou Q., Tang C. Regio- and stereoselective ring-opening of epoxides using organic dithiophosphorus acids as nucleophiles // Tetrahedron Lett., Vol. 43, 2002. pp. 7609-7611.
35. Phillips G.H., Ewan G.B., (Glaxo Group Limited, London, England), Androstanes, 1980.
36. Horváth A., Frigyes D., Mahó S., Berente Z., Kollár L., Skoda-Földes R. Facile synthesis of steroidal vicinal hydroxysulfides via the reaction of steroidal epoxides with thiols in the presence of an ionic liquid // Synthesis, No. 23, 2009. pp. 4037-4041.
37. Tegeler J.J., Ong H.H., Profitt J.A. Synthesis of (dihydrobenzoxathiinyloxy)acetic acids // J. Heterocycl. Chem., Vol. 20, No. 4, 1983. pp. 867-870.
38. Buzzini P., Menichetti S., Pagliuca C., Viglianisi C., Branda E., Turchetti B. Antimycotic activity of 4-thioisosteres of flavonoids towards yeast and yeast-like microorganisms // Bioorg. Med. Chem. Lett., Vol. 18, No. 13, 2008, pp. 3731-3733.

39. Capozzi G., Nostro P.Lo, Menichetti S., Nativi C., Sarri P. Easy synthesis of polyphenolic 4-thiaflavans with a doublefaced antioxidant activity // Chem. Commun., No. 6, 2001. pp. 551-552.
40. Korupalli C., Dandapat A., Prasad D.J.C., Sekar G. Copper(I)-BINOL Catalyzed Domino Synthesis of 1,4-Benzoxathiines through C_(aryl)-O Bond Formation // Org. Chem. Intern., Vol. 2011, 2011. 7p. ID 980765, doi:10.1155/2011/980765.
41. Carr G., Dosanjh G., Millar A.P., Whittaker D. Ring Opening of α -Pinene Epoxide // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, Iss. 7, 1994, pp. 1419-1422.
42. Salminen E., Mäki-Arvela P., Virtanen P., Salmi T., Wärnå J., Mikkola J.-P. Kinetics upon Isomerization of α , β -Pinene Oxides over Supported Ionic Liquid Catalysts (SILCac) Containing Lewis Acids // Ind. Eng. Chem. Res., Vol. 53, 2014. pp. 20107-20115.
43. Mäki-Arvela P., Kumar N., Díaz S.F., Aho A., Tenho M., Salonen J., Leino A.-R., Kordás K., Laukkanen P., Dahl J., Sinev I., Salmi T., Murzin D.Yu. Isomerization of β -pinene oxide over Sn-modified zeolites // J. Mol. Catal. A: Chemical, Vol. 366, 2013. pp. 228-237.
44. Исаева З.Г., Бикбулатова Г.Ш. Изомеризация α -3,4-эпокси-4-метилкарана // Изв. АН СССР, Сер. хим., Вып. 2, 1982. С. 454-455.
45. Artemova N.P., Bikbulatova G.Sh., Plemenkov V.V., Litvinov I.A., Kataeva O. N., Naumov V.A. Reactions of 3-carene oxides with isothiuronium salts. Synthesis and molecular structure of 4-alkylthio- and 4-alkylsulfonylcaran-3-ols // Zh. Obshch. Khim., Vol. 59, 1989. pp. 2718-2724.
46. Nikitina L.E., Shkuro O.A., Plemenkov V.V. Reactions of camphene oxide with sulfur-containing nucleophiles // Chem. Nat. Compd., Vol. 30, No. 2, 1994. pp. 223-225.
47. Lodochnikova O.A., Nikitina L.E., Plemenkov V.V., Yanilkin V.V., Litvinov I. A. Kataeva O.N. (1R,4S)-2,2-Dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-3-spirocyclopropene // Russ. J. Gen. Chem., Vol. 68, Iss. 11, 1998. pp. 1752-1754.
48. Nikitina, L. E.; Dieva, S. A.; Plemenkov, V. V.; Lodochnikova, O. A.; Gubaidullin, A. T.; Kataeva, O. N.; Litvinov, I. A., 7,7-Dimethyl-2,10-

- epoxybicyclo[3.1.1]heptane. Synthesis, structure, and products of epoxide ring cleavage // Russ. J. Gen. Chem., Vol. 71, Iss. 8, 2001. pp. 1161-1164.
49. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Baishya G. InCl₃-Catalyzed Highly Regioselective Ring Opening of Epoxides with thiols // Chem. Lett., Vol. 31, No. 9, 2002. pp. 906-907.
50. Nikitina L.E., Startseva V.A., Plemenkov V.V., Dieva S.A., Lodochnikova O.A., Litvinov I.A. Novel S-containing lactones from monoterpene oxides // Chem. Nat. Compd, Vol. 43, No. 3, 2007. pp. 263-267.
51. Арефьев А.В., Старцева В.А., Никитина Л.Е. Разработка синтетического подхода к диастереомерно чистым сульфоксидам пинанового ряда // Химия в интересах устойчивого развития, №2, 2012. С.249-252.
52. Artemova N.P., Bikbulatova G.Sh., Plemenkov V.V., Naumov V.A., Kataeva O.N. Synthesis of sulfide derivatives of the carane series by reaction of 3-carene oxide with Functional mercaptans // Chem. Nat. Compd., Vol. 27, 1991. pp. 165–169.
53. Artemova N.P., Bikbulatova G.Sh., Plemenkov V.V., Litvinov I. A., Kataeva O.N., Surkova L.N. Reactions of 3-carene oxides with allyl- and benzylisothiuronium salts // Zh. Obshch. Khim., Vol. 60, 1990. pp. 2374-2381.
54. Artemova N.P., Bikbulatova G.Sh., Plemenkov V.V., Efremov Yu.Ya. Reaction of 3-carene oxides with thiourea // Zh. Obshch. Khim., Vol. 61, 1991. pp. 1484-1485.
55. Startseva V.A., Nikitina L.E., Artemova N.P., Dieva S.A., Plemenkov V.V. Synthesis of sulfur-containing bis terpenoids based on monoterpene oxides // Chem. Nat. Compd., Vol. 36, No. 6, 2000. pp. 587-589.
56. Agafontsev A.M., Gorshkov N.B., Tkachev A.V. Efficient synthesis of β-hydroxy sulfides by microwave-promoted ring opening in (+)-3-carene trans-epoxide with sodium thiolates // Mend. Commun., Vol. 21, 2011. pp. 192-193.
57. Shah R.S., Modi V. Synthesis, Characterization and Biological Activities Oxadiazole Derivatives having Thioether Linkage // AJRC, Vol. 6, 2013. pp. 1087-1091.
58. Bondebjerg J., Grunnet M., Jespersen T., Meldal M. Solid-Phase Synthesis and Biological Activity of a Thioether Analogue of Conotoxin G1 // Chem. BioChem., Vol. 4, 2003. pp. 186-194.

59. Bosma T., Kuipers A., Bulten E., De Vries L., Rink R., Moll G.N. Bacterial Display and Screening of Posttranslationally Thioether-Stabilized Peptides // *Appl. Environ. Microbiol.*, Vol. 77, No. 19, 2011. pp. 6794-6801.
60. Eliel E.L., Lynch J.E. Asymmetric synthesis of (*R*)-(+)-ethylmethyl-*n*-propylcarbinol in high enantiomeric purity. A 1,3-oxathiane derived from (+)-pulegone as chiral adjuvant // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 22, 1981. pp. 2855-2858.
61. Lynch J.E., Eliel E.L. Asymmetric Syntheses Based on 1,3-Oxathianes. 2. Synthesis of Chiral Tertiary α -Hydroxy Aldehydes, α -Hydroxy Acids, Glycols ($RR'C(OH)CH_2OH$), and Carbinols ($RR'C(OH)CH_3$) in High Enantiomeric Purity // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 106, 1984. pp. 2943-2948.
62. Frye S.V., Eliel E.L. Asymmetric synthesis of (*R*)- and (*S*)-citramalate in high enantiomeric purity // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 26, No. 33, 1985. pp. 3907-3910.
63. Solladié G., Lohse O. New reagent for the optical resolution of ketones: (–)-(1*R*, 2*R*, 5*R*)-5-methyl-2-(1-mercapto-1-methylethyl)-cyclohexanol. Application to *trans*-dimethyl cyclopentanone-3,4-dicarboxylate // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 4, 1993. pp. 1547-1552.
64. Duggan A.R., Doctor of philosophy, Thesis, Camphor-derived auxiliaries: a synthetic, mechanistic and computational study, 2006, 298p.
65. Montenegro E., Echarri R., Claver C., Castellón S., Moyano A., Pericàs M.A., Riera A. New Camphor-Derived Sulfur Chiral Controllers: Synthesis of (2*R*-*exo*)-10-Methylthio-2-bornanethiol and (2*R*-*exo*)-2,10-bis(Methylthio)bornane // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 7, No. 12, 1996. pp. 3553-3558.
66. Gayet A., Bolea C., Andersson P.G. Development of new camphor based N,S chiral ligands and their application in transfer hydrogenation // *Org. Biomol. Chem.*, Vol. 2, 2004. pp. 1887-1893.
67. Lin C.-H., Yang K.-S., Pan J.-Fu, Chen K. Diastereoselective conjugate addition of thiols to camphor pyrazolidinone derived chiral α,β -unsaturated carbonyls: synthesis of β -mercaptocarboxylic acid derivatives // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 41, 2000. pp. 6815-6819.

68. Carvalho M.F.N.N., Herrmann R., Wagner G. Synthesis of alkynyl-substituted camphor derivatives and their use in the preparation of paclitaxel-related compounds // *Beilstein J. Org. Chem.*, Vol. 13, 2017. pp. 1230-1238.
69. Nagai S., Ueda T. Synthesis and Central Nervous System Stimulant Activity of Camphor-1,2,3-triazine fused with Diphenylcyclopropanone and Camphor-1,2,3-triazine *N*-Oxides // *J. Heterocycl. Chem.*, Vol. 37, 2000. pp. 1663-1664.
70. Шокова Э.А., Ким Дж.К., Ковалев В.В. Камфора и её производные. Неординарные превращения и биологическая активность // *Журнал органической химии*, Т. 52, Вып. 4, 2016. С. 471-499.
71. Goodridge R.J., Hambley T.W., Haynes R.K., Ridley D.D. Preparation of stable, camphor-derived, optically active allyl and alkyl sulfoxides and thermal epimerization of the allyl sulfoxides // *J. Org. Chem.*, Vol. 53, No. 13, 1988. pp. 2281-2289.
72. Lee D.-S., Hung S.-M., Lai M.-C., Chu H.-Y., Yang T.-K. Preparation of optically active new mercapto chiral auxiliaries derived from camphor // *Org. Prep. Proced. Int.*, Vol. 25 6, 1993. pp. 673-679.
73. Hung S.-M., Lee D.-S., Yang T.-K. New Chiral Auxiliary: Optically Active Thiol Derived from Camphor // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 1, No. 12, 1990. pp. 873-876.
74. Yang T.-K., Chen R.-Y., Lee D.-S., Peng W.-S., Jiang Y.-Z., Mi A.-Q., Jong T.-T. Application of New Camphor-Derived Mercapto Chiral Auxiliaries to the Synthesis of Optically Active Primary Amines // *J. Org. Chem.*, Vol. 59, 1994. pp. 914-921.
75. Eliel E.L., Frazee W.J. Asymmetric synthesis of nearly optically pure atrolactic acid methyl ether // *J. Org. Chem.*, Vol. 44, 1979. pp. 3596-3599.
76. De Lucchi O., Lucchini V., Marchioro C., Modena G. Chiral 1,3-oxathianes via stereoselective addition-cyclization of hydroxythiols to electron-poor acetylenes // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 26, No.37, 1985. pp. 4539-4542.
77. Martínez-Ramos F., Vargas-Díaz M.E., Chacón-García L., Tamariz J., Joseph-Nathan P., Zepeda L.G. Highly diastereoselective nucleophilic additions using a novel myrtenal-derived oxathiane as a chiral auxiliary // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 12, 2001. pp. 3095-3103.

78. Vargas-Díaz M.E., Chacón-García L., Velázquez P., Tamariz J., Joseph-Nathan P., Zepeda L.G. Enantioselective synthesis of 1-alkyl-substituted 1-phenyl-1,2-ethanediols using a myrtenal-derived chiral auxiliary // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 14, 2003. pp. 3225-3232.
79. Nakano T., Shikisai Y., Okamoto Y. Helix-sense-selective free radical polymerisation of 1-phenyldibenzosuberyl methacrylate // *Polym. J.*, Vol. 28, 1996. pp. 51-60.
80. Tay S.S., Soman R. Asymmetric methylene transfer reactions I: asymmetric synthesis of oxiranes from carbonyl compounds by methylene transfer reaction using chiral S-methyl-S-neomenthyl-N-tosyl sulfoximines // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 5, 1994. pp. 1513-1518.
81. Mikolajczyk M., Perlikowska W., Omelanczuk J. Synthesis of (+)-neomenthanethiol and some of its derivatives. A new example of asymmetric induction in the sulfoxide synthesis // *Synthesis*, 1987. pp. 1009-1012.
82. Blanco J.M., Caamano O., Eirin A., Fernandes F., Medina L., Synthesis of chiral sulfenic acids: sodium (1S-exo)-2-bornanesulfinate // *Synthesis*, 1990. pp. 584-586.
83. Shah A.C., Lee D., Newton G., Soman R. Asymmetric methylene transfer reactions II: Asymmetric synthesis of oxiranes from carbonyl compounds by methylene transfer reaction using chiral S-neomenthyl and S-exo-2-bornyl sulfoximines // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 6, 1995. pp. 1731-1740.
84. Измestьев Е.С., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Слепухин П.А., Кучин А.В. Асимметрический синтез новых оптически активных сульфинамидов ментанового ряда и их производных // *Журнал органической химии*, Т. 48, Вып. № 2, 2012. С. 197-205.
85. Измestьев Е.С., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Слепухин П.А., Кучин А.В. Синтез и восстановление новых сульфиниминов изоборнановой структуры // *Журнал органической химии*, Т. 48, Вып. №11, 2012. С. 1412-1422.
86. Nugenta T.C., El-Shazly M. Chiral Amine Synthesis – Recent Developments and Trends for Enamide Reduction, Reductive Amination, and Imine Reduction // *Adv. Synth. Catal.*, Vol. 352, 2010. pp. 753-819.

87. Fernandez I., Khair N., Llera J.M., Alucia F.J. Asymmetric synthesis of alkane- and arenesulfinates of diacetone-D-glucose (DAG): an improved and general route to both enantiomerically pure sulfoxides // *J. Org. Chem.*, Vol. 57, 1992. pp. 6789-6796.
88. Cogan D.A., Ellman J.A. Asymmetric synthesis of α,α -dibranched amines by the trimethylaluminum-mediated 1,2-addition of organolithiums to tert-butanefulfinyl ketimines // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 121, 1999. pp. 268-269.
89. Moreau P., Essiz M., Merour Y.Z., Bouzard D. Stereoselective addition reactions to chiral N-benzylidene-p-toluenesulfinamides. Application to the synthesis of optically active 1,2-diphenylethylamines // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 8, 1997. pp. 591-598.
90. Измествьев Е.С. Синтез новых S- и N-сульфинилсодержащих соединений на основе неоментантиола и изоборнантиола: дис. ... канд./хим. наук: Ур. федер. ун-т имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, 2013, 184 с.
91. Sudarikov D.V., Krymskaya Yu.V., Slepukhin P.A., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. Synthesis of chiral 1-(imidazol-2-yl)-alkanamines using neomenthanethiol as a chiral auxiliary // *Russ. Chem. Bull.*, Vol. 65, No. 6, 2016. pp. 1566-1573.
92. Huff J.R. HIV Protease: A Novel Chemotherapeutic Target for AIDS // *J. Med. Chem.*, Vol. 34, No. 8, 1991. pp. 2305-2314.
93. George S., Narina S.V., Sudalai A. A short enantioselective synthesis of (L)-chloramphenicol and (D)-thiamphenicol using tethered aminohydroxylation // *Tetrahedron*, Vol. 62, 2006. pp. 10202-10207.
94. Dimitrov V., Dobrikov G., Genov M. Chiral β - and γ -aminoalcohols derived from (+)-camphor and (-)-fenchone as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 12, 2001. pp. 1323-1329.
95. Sabitha G., Babu R.S., Reddy M.S.K., Yadav J.S. Ring Opening of Epoxides and Aziridines with Sodium Azide using Oxone® in Aqueous Acetonitrile: A Highly Regioselective Azidolysis Reaction // *Synthesis*, No.15, 2002. pp. 2254-2258.
96. Kureshy R.I., Agrawal S., Kumar M., Khan N.H., Abdi S.H.R., Bajaj H.C. H β zeolite: An Efficient and Reusable Catalyst for Ring-Opening of Epoxides with Amines Under Microwave Irradiation // *Catal. Lett.*, Vol. 134, 2010. pp. 318-323.

97. Tajbakhsh M., Hosseinzadeh R., Rezaee P., Alinezhad H. Regioselective Ring Opening of Epoxides with Amines Using Silica-bonded S-sulfonic Acid under Solvent-free Conditions // J. Mex. Chem. Soc., Vol. 56, 2012. pp. 402-407.
98. Kamble V.T., Joshi N.S. Synthesis of β -amino alcohols by ring opening of epoxides with amines catalyzed by cyanuric chloride under mild and solvent-free conditions // Green Chem. Lett. Rev., Vol. 3, No. 4, 2010. pp. 275-281.
99. Murugan A., Kadambar V.K., Bachu S., Reddy M.R., Torlikonda V., Manjunatha S.G., Ramasubramanian S., Nambiar S., Howell G.P., Withnall J. Regio-selective synthesis of 1,2-aminoalcohols from epoxides and chlorohydrins // Tetrahedron Lett., Vol. 53, 2012. pp. 5739-5741.
100. Shah K.A., Prathap K.J., Kumar M., Abdi S.H.R., Kureshi R.J., Khan N.H., Bajaj H.C. Fe(OH)₃ nano solid material: An efficient catalyst for regioselective ring opening of aryloxy epoxide with amines under solvent free conditions // Appl. Catal. A: General, Vol. 469, 2014. pp. 442-450.
101. Bergmeier S.C. The Synthesis of Vicinal Amino Alcohols // Tetrahedron, Vol. 56, 2000. pp. 2561-2576.
102. Cimorelli C., Fratoni D., Palmieri G. A convenient synthesis of new diamine, aminoalcohol and aminophosphines chiral auxiliaries based on limonene oxide // Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 20, 2009. pp. 2234-2239.
103. Cimorelli C., Fratoni D., Palmieri G. Synthesis of new enantiopure *trans*-3,4-diaminocaranes from (+)-3-carene // Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 22, 2011. pp. 603-608.
104. Fringuelli F., Pizzo F., Vaccaro L. Cobalt (II) Chloride-Catalyzed Chemoselective Sodium Borohydride Reduction of Azides in Water // Synthesis, No.5, 2000. pp. 646-650.
105. El Alami M.S.I., El Amrani M.A., Agbossou-Niedercorn F., Suisse I., Mortreux A. Chiral Ligands Derived from Monoterpenes: Application in the Synthesis of Optically Pure Secondary Alcohols via Asymmetric Catalysis // Chem. Eur. J., Vol. 21, 2015. pp. 1301-1307.

106. Watts C.C., Thoniyot P., Cappucio F., Verhagen J., Gallagher B., Singaram B. Catalytic asymmetric transfer hydrogenation of ketones using terpene-based β -amino alcohols // *Tetrahedron:Asymmetry*, Vol. 17, 2006. pp. 1301-1307.
107. El Alami M.S.I., Dahdouh A., Mansour A.I., El Amrani M.A., Suisse I., Mortreux A., Agbossou-Niedercorn F. Synthesis of chiral bifunctional ligands based on α -pinene and their use in ruthenium catalyzed asymmetric transfer hydrogenation // *C. R. Chim.*, Vol. 12, 2009. pp. 1253-1258.
108. El Alami M.S.I., El Amrani M.A., Dahdouh A., Roussel P., Suisse I., Mortreux A. α -Amino-Oximes Based on Optically Pure Limonene: A New Ligands Family for Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation // *Chirality*, Vol. 24, 2012. pp. 675-682.
109. Roszkowski P., Maurin J.K., Czarnocki Z. Novel (*R*)-(+)-limonene-derived ligands: synthesis and application in asymmetric transfer hydrogenations // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 23, 2012. pp. 1106-1110.
110. Roszkowski P., Maurin J.K., Czarnocki Z. Synthesis of new mono-*N*-tosylated diamine ligands based on (*R*)-(+)-limonene and their application in asymmetric transfer hydrogenation of ketones and imines // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 24, 2013. pp. 643-650.
111. Binder C.M., Singaram B. Asymmetric Addition of Diorganozinc Reagents to Aldehydes and Ketones // *Org. Prep. Proced.*, Vol. 43, 2011. pp. 139-208.
112. Oguni N., Omi T. Enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde catalyzed by a small amount of chiral 2-amino-1-alcohols // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 25, 1984. pp. 2823-2824.
113. Kitamura M., Suga S., Kawai K., Noyori R. Catalytic Asymmetric Induction. Highly Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 108, 1986. pp. 6071-6072.
114. Noyori R., Kitamura M. Enantioselective Addition of Organometallic Reagents to Carbonyl Compounds: Chirality, Transfer, Multiplication, and Amplification // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, Vol. 30, 1991. pp. 49-69.

115. Steiner D., Sethofer S.G., Goralski C.T., Singaram B. Asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by β -amino alcohols derived from limonene oxide // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 13, 2002. pp. 1477-1483.
116. Joshi S.N., Malhotra S.V. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by β -aminoalcohol derived from (+)-3-carene // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 14, 2003. pp. 1763-1766.
117. Szakonyi Z., Balázs A., Martinek T., Fülöp F. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by γ -amino alcohols derived from (+)- and (–)- α -pinene // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 17, 2006. pp. 199-204.
118. Szakonyi Z., Hetényi A., Fülöp F. Synthesis and application of monoterpene-based chiral aminodiols // *Tetrahedron*, Vol. 64, 2008. pp. 1034-1039.
119. Szakonyi Z., Csillag K., Fülöp F. Stereoselective synthesis of carane-based aminodiols as chiral ligands for the catalytic addition of diethylzinc to aldehydes // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 22, 2011. pp. 1021-1027.
120. Stoyanova M.P., Shivachev B.L., Nikolova R.P., Dimitrov V. Highly efficient synthesis of chiral aminoalcohols and aminodiols with camphane skeleton // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 24, 2014. pp. 1426-1434.
121. Krzemiński M.P., Wojtczak A. Chiral terpene auxiliaries. Part 1: Highly enantioselective reduction of ketones with borane catalyzed by anoxazaborolidine derived from (–)- β -pinene // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 46, 2005. pp. 8299-8302.
122. Binder C.M., Bautista A., Zaidlewicz M., Krzemiński M.P., Oliver A., Singaram B. Dual Stereoselectivity in the Dialkylzinc Reaction Using (–)- β -Pinene Derived Amino Alcohol Chiral Auxiliaries // *J. Org. Chem.*, Vol. 74, 2009. pp. 2337-2343.
123. Szakonyi Z., Gonda T., Ötvös S.B., Fülöp F. Stereoselective syntheses and transformations of chiral 1,3-aminoalcohols and 1,3-diols derived from nopinone // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 25, 2014. pp. 1138-1145.
124. Koneva E.A., Volcho K.P., Korchagina D.V., Komarova N.I., Kochnev A.I., Salakhutdinov N.F. New chiral Schiff bases derived from (+) and (–)- α -pinenes in the metal complex catalyzed asymmetric oxidation of sulfides // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, Vol. 57, No. 1, 2008. pp. 108-117.

125. Koneva E.A., Khomenko T.M., Kurbakova S.Yu., Komarova N.I., Korchagina D.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Tolstikov A.G., Tolstikov G.A. Synthesis of optically active omeprazole by catalysis with vanadyl complexes with chiral Schiff bases // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, Vol. 57, No. 8, 2008. pp. 1680-1685.
126. Koneva E.A., Volcho K.P., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F., Tolstikov A.G. Synthesis of New Chiral Schiff Bases from (+)-3-Carene and Their Use in Asymmetric Oxidation of Sulfides Catalyzed by Metal Complexes // *Russ. J. Org. Chem.*, Vol. 45, No. 6, 2009. pp. 815-824.
127. Koneva E.A., Korchagina D.V., Gatilov Yu.V., Genaev A.M., Krysin A.P., Volcho K.P., Tolstikov A.G., Salakhutdinov N.F. New Chiral Ligands Based on (+)- α -Pinene // *Russ. J. Org. Chem.*, Vol. 46, No. 8, 2010. pp. 1109-1115.
128. Szakonyi Z., Martinek T., Hetényi A., Fülöp F. Synthesis and transformations of enantiomeric 1,2-disubstituted monoterpene derivatives // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 11, 2000. pp. 4571-4579.
129. Gyónfalvi S., Szakonyi Z., Fülöp F. Synthesis and transformation of novel cyclic β -amino acid derivatives from (+)-3-carene // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 14, 2003. pp. 3965-3972.
130. Koneva E.A., Suslov E.V., Korchagina D.V., Genaev A.M., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Catalytic Asymmetric Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde Using of α -Pinene-Derived Ligands // *Open Catal. J.*, Vol. 4, 2011. pp. 107-112.
131. Panev S., Linden A., Dimitrov V. Chiral aminoalcohols with a menthane skeleton as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 12, 2001. pp. 1313-1321.
132. Lait S.M., Rankic D.A., Keay B.A. 1,3-Aminoalcohols and Their Derivatives in Asymmetric Organic Synthesis // *Chem. Rev.*, Vol. 107, 2007. pp. 767-796.
133. Andrés C., Infante R., Nieto J. Perhydro-1,3-benzoxazines derived from (–)-8-aminomenthol as ligands for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 21, 2010. pp. 2230-2237.
134. Dondoni A., Massi A. Asymmetric Organocatalysis: From Infancy to Adolescence // *Angew. Chem., Int. Ed.*, Vol. 47, 2008. pp. 4638-4660.

135. Ricci A. Asymmetric Organocatalysis at the Service of Medicinal Chemistry // Hindawi Publishing Corporation ISRN Organic Chemistry Volume 2014, Article ID 531695, 29 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/531695>.
136. Rees M., Simpkins N.S., Male L. An Asymmetric Organocatalysis Approach to the Prenylated Alkaloid Family // *Org. Lett.*, Vol. 19, 2017. pp. 1338-1341.
137. Turgut Y., Aral T., Karakaplan M., Deniz P., Hosgoren H. Synthesis of C₂-symmetric chiral amino alcohols: their usage as organocatalysts for enantioselective opening of epoxide ring // *Synth. Commun.*, Vol. 40, 2010. pp. 3365-3377.
138. Sala G.D., Russo A., Lattanzi A. Noncovalent Bifunctional Organocatalysis Mediated by β -Amino Alcohols // *Curr. Org. Chem.*, Vol. 15, 2011. pp. 2147-2183.
139. Bisai V., Bisai A., Singh V.K. Enantioselective organocatalytic aldol reaction using small organic molecules // *Tetrahedron*, Vol. 68, 2012. pp. 4541-4580.
140. Trost B.M., Brindle C.S. The direct catalytic asymmetric aldol reaction // *Chem. Soc. Rev.*, Vol. 39, 2010. pp. 1600-1632.
141. Geary L.M., Hultin P.G. The state of the art in asymmetric induction: the aldol reaction as a case study // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 20, 2009. pp. 131-173.
142. Gerasimchuk V.V., Kucherenko A.S., Fakhrutdinov A.N., Medvedev M.G., Nelyubina Y.V., Zlotin S.G. Towards Sustainable Amino Acid Derived Organocatalysts for Asymmetric syn-Aldol Reactions // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2017, 2017. pp. 2540-2544.
143. Kucherenko A.S., Perepelkin V.V., Zhdankina G.M., Kryshchal G.V., Srinivasan E., Inani H., Zlotin S.G. Ionic liquid supported 4-HO-Pro-Val derived organocatalysts for asymmetric aldol reactions in the presence of water // *Mend. Commun.*, Vol. 26, 2016. pp. 388-390.
144. Zlotin S.G., Kochetkov S.V. C₂-symmetric diamines and their derivatives as promising organocatalysts for asymmetric synthesis // *Russ. Chem. Rev.*, Vol. 84, 2015. pp. 1077-1099.
145. Kucherenko A.S., Gerasimchuk V.V., Lisnyak V.G., Nelyubina Y.V., Zlotin S.G. Prolinamide-Derived Ionic-Liquid-Supported Organocatalyst for Asymmetric Mono-

and Bis-Aldol Reactions in the Presence of Water // Eur. J. Org. Chem., Vol. 2015, 2015. pp. 5649-5654.

146. Kucherenko A.S., Siyutkin D.E., Dashkin R.R., Zlotin S.G. Organocatalysis of asymmetric aldol reaction in water: comparison of catalytic properties of (S)-valine and (S)-proline amides // Russ. Chem. Bull., Vol. 62, No. 4, 2013. pp. 1010-1015.

147. Siyutkin D.E., Kucherenko A.S., Frolova L.L., Kuchin A.V., Zlotin S.G. 2-Hydroxy-3-[(S)-prolinamido]pinanes as novel bifunctional organocatalysts for asymmetric aldol reactions in aqueous media // Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 22, 2011. pp. 1320-1324.

148. Hobus D., Baro A., Laschat S., Frey W. Catalytic enantioselective borane reduction of aryl ketones with pinene-derived amino alcohols // Tetrahedron, Vol. 64, 2008. pp. 1635-1640.

149. Masui M., Shioiri T. A practical method for preparation of optically pure oxazaborolidines from α -pinene // Tetrahedron, Vol. 51, 1995. pp. 8363-8370.

150. Siyutkin D.E., Kucherenko A.S., Frolova L.L., Kuchin A.V., Zlotin S.G. *N*-Pyrrolidine-2-ylmethyl)-2-hydroxy-3-aminopinanes as novel organocatalysts for asymmetric conjugate additions of ketones to α -nitroalkenes // Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 24, 2013. pp. 776-779.

151. Burak K., Chabudzinski Z. Amino alcohols in pinane series. Part III. Synthesis and stereochemistry of 3-amino-4-hydroxy-cis-pinanes and their deuterated analogs // Pol. J. Chem. Vol. 55, 1981. pp. 2015-2023.

152. Burak K., Chabudzinski Z. Amino alcohols in pinane series. Part II. Synthesis and stereochemistry of epimeric 3 β -hydroxy-4-amino-cis-pinanes // Pol. J. Chem. Vol. 55, 1981. pp. 387-392.

153. Sivik M.R., Stanton K.J., Paquette L.A. (1*R*,5*R*)-(+)-Verbenone of high optical purity (bicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-one-, 4,6,6-trimethyl-, (1*R*)-) // Org. Synth. Vol. 72, 1995. pp. 57-61.

154. Jackson W.R., Zurqiyah A. The occurrence of 1,2- or 1,4-addition in the reduction of some α,β -unsaturated ketones with metal hydrides // J. Chem. Soc., 1965. pp. 5280-5287.

155. Bekish A.V., Prokhorevich K.N., Kulinkovich O.G. Transformation of esters into 2-substituted allyl halides via tertiary cyclopropanols: application in the stereoselective synthesis of (2S,3S,7S)-3,7-dimethyl-2-pentadecyl acetate, the sex pheromone of the pine sawfly *Neodiprion sertifer* // *Eur. J. Org. Chem.*, Iss. 22, 2006. pp. 5069-5075.
156. Satoh T., Nanba K., Suzuki S. Reduction of organic compounds with sodium tetrahydroborate-transition metal salt systems. IV. Selective hydrogenation of olefinic bonds in unsaturated esters // *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 19, 1971. pp. 817-820.
157. Kulháněk J., Bureš F., Šimon P., Bernd Schweizer W. Utilizing terpene derivatives in the synthesis of annulated terpene-imidazoles with application in the nitroaldol reaction // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 19, 2008. pp. 2462-2469.
158. Padmanabhan K., Paul I.C., Curtin D.Y. Crystal Structure and Direction of the Polar Axis of (–)-(1*R*)-Pinonic Acid β -oxime // *Acta Cryst.*, Vol. B45, 1989. pp. 411-416.
159. Uzarewicz I., Uzarewicz A., Zacharewicz W. Hydroboration of unsaturated terpenes with functional groups. II. Reaction of diborane and bis(3-methyl-2-butyl)borane with *cis*- and *trans*-verbenol and verbenone // *Rocz. Chem. Ann. Soc. Chim. Polonorum*, Vol. 39, 1965. pp. 1051-1057.
160. Frolova L.L., Popov A.V., Bezuglaya L.V., Alekseev I.N., Slepukhin P.A., Kuchin A.V. Oxidation of Terpenoid Diols with Chlorine Dioxide. Easy Preparation of α -Hydroxyketones // *Russ. J. Gen. Chem.*, Vol. 84, No. 5, 2014. pp. 853-859.
161. Silva B.V. Isatin, a Versatile Molecule: Studies in Brazil // *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 24, No. 5, 2013. pp. 707-720.
162. Peddibhotla S. 3-Substituted-3-hydroxy-2-oxindole, an Emerging New Scaffold for Drug Discovery with Potential Anti-Cancer and other Biological Activities // *Curr. Bioact. Compd.*, Vol. 5, 2009. pp. 20-38.
163. Mohammadi S., Heiran R., Herrera R.P., Marqués-López E. Isatin as a Strategic Motif for Asymmetric Catalysis // *ChemCatChem.*, Vol. 5, 2013. pp. 2131-2148.
164. Khan F.A., Maalik A. Advances in Pharmacology of Isatin and its Derivatives: A Review // *Trop. J. Pharm. Res.*, Vol. 14, 2015. pp. 1937-1942.

165. Kohno J., Koguchi Y., Nishio M., Nakao K., Kuroda M., Shimizu R., Ohnuki T., Komatsubara S. Structures of TMC-95A-D: Novel Proteasome Inhibitors from *Apiospora montagnei* Sacc. TC 1093 // *J. Org. Chem.*, Vol. 65, 2000. pp. 990-995.
166. Albrecht B.K., Williams R.M. A concise, total synthesis of the TMC-95A/B proteasome inhibitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 101, No. 33, 2004. pp. 11949-11954.
167. Inoue M., Sakazaki H., Furuyama H., Hirama M. Total Synthesis of TMC-95A // *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 42, 2003. pp. 2654-2657.
168. Bing M., Banerjee B., Litvinov D.N., He L., Castle S.L. Total Synthesis of the Antimitotic Bicyclic Peptide Celogentin C // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 132, 2010. pp. 1159-1171.
169. Ma B., Litvinov D.N., He L., Banerjee B., Castle S.L. Total Synthesis of Celogentin C // *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 48, 2009. pp. 6104-6107.
170. Kobayashi J., Suzuki H., Shimbo K., Takeya K., Morita H. Celogentins A-C, New Antimitotic Bicyclic Peptides from the Seeds of *Celosia argentea* // *J. Org. Chem.*, Vol. 66, 2001. pp. 6626-6633.
171. Abraham I., El Sayed K., Chen Z.-S., Guo H. Current Status on Marine Products with Reversal Effect on Cancer Multidrug Resistance // *Mar. Drugs*, Vol. 10, 2012. pp. 2312-2321.
172. Boechat N., Kover W.B., Bongertz V., Bastos M.M., Romeiro N.C., Azevedo M.L.G., Wollinger W. Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibition of New Indolin-2-Ones // *Med. Chem.*, Vol. 3, 2007. pp. 533-542.
173. Dhara K., Kapat A., Ghosh T., Dash J. Transition-Metal-Free Terminal Alkyne Addition to Isatins // *Synthesis*, Vol. 48, 2016. pp. 4260-4268.
174. Chripkova M., Drutovic D., Pilatova M., Mikes J., Budovska M., Vaskova J., Broggini M., Mirossay L., Mojzis J. Brassinin and its derivatives as potential anticancer agents // *Toxicol. in Vitro*, Vol. 28, 2014. pp. 909-915.

175. Kobayashi K., Ohno S., Uchida S., Amano O., Sakagami H., Nagasaka H. Cytotoxicity and Type of Cell Death Induced by Local Anesthetics in Human Oral Normal and Tumor cells // *Anticancer Res.*, Vol. 32, 2012. pp. 2925-2934.
176. Luppi G., Monari M., Corrêa R.J., Violante F.A., Pinto A.C., Kaptein B., Broxterman Q.B., Garden S.J., Tomasini C. 2006 The first total synthesis of (*R*)-convolutamydine A // *Tetrahedron*, Vol. 62, 2006. pp. 12017-12024.
177. Prathima P.S., Rajesh P., Rao V.J., Kailash U.S., Sridhar B., Rao M.M. "On water" expedient synthesis of 3-indolyl-3-hydroxy oxindole derivatives and their anticancer activity in vitro // *Eur. J. Med. Chem.*, Vol. 84, 2014. pp. 155-159.
178. Figueiredo G.S.M., Zardo R.S., Silva B.V., Violante F.A., Pinto A.C., Fernandes P.D. Convolutamydine A and synthetic analogues have antinociceptive properties in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.*, Vol. 103, 2013. pp. 431-439.
179. Raj M., Veerasamy N., Singh V.K. Highly enantioselective synthesis of 3-cycloalkanone-3-hydroxy-2-oxindoles, potential anticonvulsants // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 51, 2010. pp. 2157-2159.
180. Nakamura T., Shirokawa S., Hosokawa S., Nakazaki A., Kobayashi S. Enantioselective Total Synthesis of Convolutamydines B and E // *Org. Lett.*, Vol. 8, No. 4, 2006. pp. 677-679.
181. Kabeshov M.A., Kysilka O., Rulíšek L., Suleimanov Y.V., Bella M., Malkov A.V., Kočovský P. Cross-Aldol Reaction of Isatin with Acetone Catalyzed by Leucinol: A Mechanistic Investigation // *Chem. Eur. J.*, Vol. 21, 2015. pp. 12026-12033.
182. Hara N., Nakamura S., Shibata N., Toru T. Enantioselective Aldol Reaction using Recyclable Montmorillonite-Entrapped *N*-(2-Thiophenesulfonyl)prolinamide // *Adv. Synth. Catal.*, Vol. 352, 2010. pp. 1621-1624.
183. Kamano Y., Zhang Hui-ping, Ichihara Y., Kizu H., Komiyama K., Pettit G.R. Convolutamydine A, a Novel Bioactive Hydroxyoxindole Alkaloid from Marine Bryozoan *Amathia convolute* // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 36, 1995. pp. 2783-2784.
184. Bagheri M., Azizi N., Saidi M.R. An intriguing effect of lithium perchlorate dispersed on silica gel in the bromination of aromatic compounds by *N*-bromosuccinimide // *Can. J. Chem.*, Vol. 83, 2005. pp. 146-149.

185. Chakraborty C., Layek A., Ray P.P., Malik S. Star-shaped polyfluorene: Design, synthesis, characterization and application towards solar cells // *Eur. Polym. J.*, Vol. 52, 2014. pp. 181-192.
186. Garden S.J., Torres J.C., Ferreira A.A., Silva R.B., Pinto A.C. A Modified Sandmeyer Methodology and the Synthesis of ($\pm$)-Convolutamydine A // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 38, No. 9, 1997. pp. 1501-1504.
187. Chakraborty C., Layek A., Ray P.P., Malik S. Star-shaped polyfluorene: Design, synthesis, characterization and application towards solar cells // *Eur. Polym. J.*, vol. 52, 2014. pp. 181-192.
188. Silva R.B., Torres J.C., Garden S.J., Violante F. de A., Rezende M.J.C., Da Silva B.V., Pinto A.C. Do isolamento à síntese da Convolutamidina A // *Quim. Nova*, Vol. 31, No. 4, 2008. pp. 924-929.
189. Kawęcki R. Facile synthesis of homochiral derivatives of 10-bornane sulfinates, sulfinamides and sulfinimines // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 10, 1999. pp. 4183-4190.
190. Kawęcki R. New, recoverable and highly effective sulfinyl chiral auxiliary // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 14, 2003. pp. 2827-2832.
191. Bodrov A.V., Nikitina L.E., Startseva V.A., Lodochnikova O.A., Musin R.Z., Gnezdilov O.I. BF_3 -Catalyzed Addition of Thiols to (+)-Camphene // *Russ. J. Gen. Chem.*, Vol. 83, No. 1, 2013. pp. 80-86.
192. Ishmurov G.Yu., Yakovleva M.P., Tukhvatshin V.S., Talipov R.F., Nikitina L.E., Artemova N.P., Startseva V.A., Tolstikov A.G. Sulfur-containing derivatives of mono- and bicyclic natural monoterpenoids // *Chem. Nat. Compd.*, Vol. 50, No. 1, 2014. pp. 22-47.
193. Kuznetsov I.V., Startseva V.A., Nikitina L.E., Osmanov V.K., Borisov A.V., Matsulevich Zh.V., Klochkov V.V. Reaction of (+)-carvone with several hetarylsulphenyl chlorides and pyridylselenyl chloride // *Chem. Nat. Compd.*, Vol. 50, No. 2, 2014. pp. 276-280.
194. Startseva V.A., Bodrov A.V., Aref'ev A.V., Kuznetsov I.V., Lodochnikova O.A., Klochkov V.V., Nikitina L.E. Synthesis of new pinane-type hetarylsulfides // *Chem. Nat. Compd.*, Vol. 50, No. 4, 2014. pp. 652-657.

195. Arata K., Bledsoe J.O., Tanabe K. Isomerization of 2- and 3-Carene Oxides over Solid Acids and Bases // *J. Org. Chem.*, Vol. 33, No. 9, 1978. pp. 1660-1664.
196. Jayasree J., Narayanan C.S. Catalytic transformations of 3-carene oxide over alumina-rare earth oxide catalysts // *Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, Vol. 34B, 1995. pp. 577-580.
197. Lajunen M., Kujala J. Synthesis and structural elucidation of 3(10)-carene-4-ols // *Acta Chem. Scand.*, Vol. 43, 1989. pp. 813-815.
198. Paquette L.A., Ross R.J., Shi Y.J. Regioselective Routes to Nucleophilic Optically Active 2- and 3-Carene Systems // *J. Org. Chem.*, Vol. 55, 1990. pp. 1589-1598.
199. De Mico A., Margarita R., Parlanti L., Vescovi A., Piancatelli G. A Versatile and Highly Selective Hypervalent Iodine (III)/2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy-Mediated Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds // *J. Org. Chem.*, Vol. 62, 1997. pp. 6974-6977.
200. Vatele J.-M. One-pot selective oxidation/olefination of primary alcohols using TEMPO-BAIB system and stabilized phosphorus ylides // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 47, 2006. pp. 715-718.
201. Lajunen M. Synthesis of some conjugated caradienes from 3-carene by the Wittig reaction and their reactivity in the Diels-Alder reaction // *Tetrahedron*, Vol. 50, No. 46, 1994. pp. 13181-13198.
202. Paulsen B. Synthesis of potential metallo- β -lactamase inhibitors, Master Thesis in Organic Chemistry, Faculty of Science and Technology, Department of Chemistry, University of Tromsø, 2011, 76p.
203. Pal R., Sarkar T., Khasnobis S. Amberlyst-15 in organic synthesis // *ARKIVOC*, 2012. pp. 570-609.
204. Tamami B., Iranpoor N., Rezaei R. Highly Regioselective Ring Opening of Epoxides with Polymer Supported Phenoxide and Naphthoxide Anions // *Synth. Commun.*, Vol. 34, 2004. pp. 2789-2795.
205. Zhang C., Chen J., Yu X., Chen X., Wu H., Yu J. B_2O_3/Al_2O_3 as an efficient and recyclable catalyst for the synthesis of β -aminoalcohols under solvent-free conditions // *Synth. Comm.*, Vol. 38, 2008. pp. 1875-1887.

206. Cocker W., Grayson D.H. Convenient preparation of (–)-β-3,4-epoxycarane // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 51, 1969. pp. 4451-4452.
207. Mellah M., Voituriez A., Schulz E. Chiral Sulfur Ligands for Asymmetric Catalysis // *Chem. Rev.*, Vol. 107, 2007. pp. 5133-5209.
208. Matsunaga H., Tokuda R., Nakajima M., Ishizuka T. Sterically Congested, “Roofed” β-Iminodisulfides as New Chiral Ligands for Palladium-Catalyzed, Asymmetric Allylic Alkylation // *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 58, 2010. pp. 1419-1421.
209. Grudniewska A., Gniłka R., Wawrzeńczyk C. Enantioselectivity of Hydroxylation of Racemic Piperitone by Fungi // *Chirality*, Vol. 22, 2010. pp. 929-935.
210. Mukhlall J.A., Noll B.C., Hersh W.H. Synthesis of chiral disulfides: potential reagents for enantioselective sulfurization // *J. Sulfur Chem.*, Vol. 32, 2011. pp. 199-212.
211. Mukhlall J.A., Hersh W.H. Sulfurization of Dinucleoside Phosphite Triesters with Chiral Disulfides // *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, Vol. 30, 2011. pp. 706-725.
212. Maezaki N., Yagi S., Ohsawa S., Ohishi H., Tanaka T. Pd-catalyzed asymmetric sulfinylzincation of 1-alkynoates using 1-alkynyl sulfoxides bearing a chiral auxiliary // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 13, 2002. pp. 1961-1964.
213. Maezaki N., Yagi S., Ohsawa S., Ohishi H., Tanaka T. Synthesis of chiral vinylic sulfoxides by Pd-catalyzed asymmetric sulfinylzincation // *Tetrahedron*, Vol. 59, 2003. pp. 9895-9906.
214. Calandra N.A., Cheng Y.L., Kocak K.A., Miller J.S. Total Synthesis of Spiruchostatin A via Chemoselective Macrocyclization using an Accessible Enantiomerically Pure Latent Thioester // *Org. Lett.*, Vol. 11, 2009. pp. 1971-1974.
215. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *OLEX2*: a complete structure solution, refinement and analysis program // *J. Appl. Cryst.*, Vol. 42, 2009. pp. 339-341.
216. Sheldrick G.M. A short history of *SHELX* // *Acta Cryst.*, Vol. A64, 2008. pp. 112-122.

217. Frolova L.L., Bezuglaya L.V., Alekseev I.N., Slepukhin P.A., Kuchin A.V. Several Monoterpenoid Bromination Products // Chem. Nat. Compd., Vol. 50, 2014. pp. 449-454.
218. Brown H.C., Murray K.J., Murray L.J., Snover J.A., Zweifel G. Hydroboration. V. A Study of Convenient New Preparative Procedures for the Hydroboration of Olefins // J. Am. Chem. Soc., Vol. 82, 1960. pp. 4233-4241.
219. Malkov A.V., Kabeshov M.A., Bella M., Kysilka O., Malyshev D.A., Pluháčková K., Kočovský P. Vicinal Amino Alcohols as Organocatalysts in Asymmetric Cross-Aldol Reaction of Ketones: Application in the Synthesis of Convolutamydine A // Org. Lett., Vol. 9, 2007. pp. 5473-5476.
220. Jnaneshwar G.K., Deshpande V.H. Synthesis of Convolutamydine A from Isatin // J. Chem. Res., Synop., 1999. pp. 632-633.
221. Deagostino A., Tivola P.B., Prandi C., Venturello P. Lithium–potassium superbases as key reagents for the base-catalysed isomerisation of some terpenoids // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001. pp. 2856-2860.
222. Mori K., Igarashi Y. Pheromone synthesis, CIV. Synthesis of the enantiomers of α -Phellandren-8-ol (p-mentha-1,5-dien-8-ol), a monoterpene from bark beetles // Liebigs Ann. Chem., 1988. pp. 93-95.
223. Mihelich E.D., Eickhoff D.J. A One-Pot Conversion of Olefins to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. An Easy Synthesis of 2-Cyclopentenone and Related Compounds // J. Org. Chem., Vol. 48, 1983. pp. 4135-4137.
224. Zweifel G., Whitney C.C. The Synthesis of *cis*- and *trans*- δ -Pinenes via Hydroboration of Verbenene J. Org. Chem., Vol. 31, 1966. pp. 4178-4180.
225. Baguley P.A., Walton J.C. Reductive free-radical alkylation and cyclization mediated by 1-alkyl-2,5-cyclohexadiene-1-carboxylic acids // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998. pp. 2073-2082.
226. Rafiński Z., Ścianowski J., Wojtczak A. Synthesis and Reactions of the Optically Active Dialkyl Diselenides from the Pinane Group // Lett. Org. Chem., Vol. 6, 2009. pp. 321-328.

227. Oba M., Iwasaki A., Hitokawa H., Ikegame T., Banba H., Ura K., Takamura T., Nishiyama K. Preparation of L-serine and L-cystine stereospecifically labeled with deuterium at the β -position // *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 17, 2006. pp. 1890-1894.
228. De Richter R.K., Bonato M., Follet M., Kamenka J.M. The (+)- and (-)-[2-(1,3-dithianyl)]myrtanylborane. Solid and stable monoalkylboranes for asymmetric hydroboration // *J. Org. Chem.*, Vol. 55, 1990. pp. 2855-2860.
229. Chretien-Bessiere Y., Boussac G. Hydroboration of monoterpenes // *Bull. Soc. Chim. Fr.*, Iss. 12, 1967. pp. 4728-4732.
230. Ścianowski J., Rafiński Z., Wojtczak A. Syntheses and Reactions of New Optically Active Terpene Dialkyl Diselenides // *Eur. J. Org. Chem.*, 2006. pp. 3216-3225.