

На правах рукописи

КРАВЧЕНКО АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ



**ПРОДУКТЫ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ ПРИРОДНЫХ
ТЕРПЕНОИДОВ: ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В НАПРАВЛЕННОМ
СИНТЕЗЕ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Уфа – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН))

Научный руководитель: **Выдрина Валентина Афанасиевна**
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Официальные оппоненты: **Рубцова Светлана Альбертовна**
доктор химических наук, старший научный сотрудник, временно исполняющий обязанности директора Института химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»

Зайнашев Альберт Тимербаевич
кандидат химических наук, доцент кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань

Защита диссертации состоится «20» мая 2020 года в 14⁰⁰ час. на заседании диссертационного совета Д 002.198.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, конференц-зал). Тел./факс: (347) 2356066. E-mail: dissovetioh@anrb.ru.

С диссертацией и авторефератом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ufaras.ru) по адресу: http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2020/02/2020_1_KravchenkoAA_disser.pdf

Автореферат разослан «_____» _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук



Фризен А.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ УфИХ УФИЦ РАН по темам «Направленный синтез полных синтетических аналогов эндо- и экзо-гормонов насекомых» (регистрационный № 0120.0500678) и «Дизайн и направленный синтез органических молекул с заданными свойствами» (регистрационный № 0120.0801447) [проект «Хемо-, регио- и стереоселективные трансформации производных монотерпенов, моносахаридов и липидов в направленном синтезе»]. Физико-химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» УфИХ УФИЦ РАН.

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

Степень разработанности темы. Окислительные превращения в химии терпеноидов являются широко используемой и хорошо изученной областью. Большинство примеров реакции гидроборирования-окисления представлено для

монотерпенов, гораздо меньшее – для сескви- и дитерпенов, для тритерпенов ограничены сerratеном и производными бетулина. Причем большинство реакций выполнено для соединений с локализованными двойными связями, примеры для сопряженных двойных связей ограничены 1,3-диеновой системой *cis*-эудесма-6,11-диена и абиетиновой кислоты. Метилловый эфир абиетиновой кислоты и диеновые производные глицирретовой кислоты (3 β -гидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овая кислота и 3 β ,30-дигидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен) в реакцию гидроборирования комплексом $\text{VH}_3 \cdot \text{TGF}$ не вовлекались.

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

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

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

- синтез 2-оксепанона глицирретовой кислоты и исследование его поведения в условиях новой реакции в химии АОС;
- выявление закономерностей процесса гидроборирования-окисления 1,3-диеновых фрагментов производных терпеновых (абиетиновой и глицирретовой) кислот комплексом $\text{VH}_3 \cdot \text{TGF}$;
- исследование процесса озонолиза-восстановления абиетиновой кислоты и её метилового эфира;
- синтез макрогетероциклов, содержащих фрагмент гидразида (1*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты на основе продуктов озонолиза-восстановления из Δ^3 -карена, (+)- α -пинена и 3*p*-ментена;
- изучение взаимодействия 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой и рицинолевой кислот с дихлорангидридами ряда дикарбоновых кислот в присутствии пиридина;
- разработка синтеза из *l*-ментола (через стадию (-)-ментолактона) природного противоракового сесквитерпена (+)-капарратриена.

Научная новизна. Разработан эффективный одnoreакторный синтез 3 β -гидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты и соответствующего диенового диола, основанный на последовательной обработке избытком диизобутилалюминийгидрида ($\text{C}_4\text{H}_9\text{Al}_2\text{Cl}_2$, -70°C) и водой глицирретовой кислоты (ГЛК) и её метилового эфира, соответственно. Показано, что формирование сопряженной диеновой системы наблюдается также при обработке 2-оксепанонного производного по кольцу А метилового эфира ГЛК, однако оно в данном случае сопровождается образованием изобутилового ацетала 2-оксепанола. Впервые

установлено, что процесс гидроборирования-окисления вышеназванных 1,3-циклодиеновых кислоты и диола из ГЛК комплексом $\text{ВН}_3 \cdot \text{ТГФ}$ протекает как моногидроборирование предпочтительно по 9(11) двойной связи. Впервые изучен процесс гидроборирования-окисления комплексом $\text{ВН}_3 \cdot \text{ТГФ}$ метилового эфира абиетиновой кислоты и показано, что реакция гидроборирования протекает преимущественно со стерически незагруженной β -стороны, впервые выделены и идентифицированы ранее неизвестные аллильный, гомоаллильный спирты и диол – продукты моногидроборирования по 7(8) и 13(14)-связям без их смещения и дигидроборирования, соответственно. Впервые показано, что озонлиз метилового эфира абиетиновой кислоты в MeOH в присутствии Ru происходит с разрывом 13(14)-связи, приводя к соответствующему эпоксикетоальдегиду (метил (1*aR*,3*R*,6*aS*,7*aS*)-7*a*-формил-3,6*a*-диметил-7-(4-метил-3-оксопентил)-декагидро-нафто[2,3-*b*]оксиран-3-карбоксилат). Впервые получены 3 оптически активных макрогетероцикла, содержащих по два сложноэфирных фрагмента адипиновой кислоты и дигидразидный остаток фармакофорной (1*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты с использованием гидроксикетонов – продуктов озонолитического расщепления природных монотерпенов (Δ^3 -карен, (+)- α -пинен и 3-*p*-ментен) и последующего хемоселективного восстановления триацетоксиборгидридом натрия. Найдены условия селективного образования оптически чистых моно-, ди-, три-, тетра- и пенталактонов 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты – продукта последовательного окисления *l*-ментола. Исходя из *l*-ментола (через стадию (-)-ментолактона) осуществлен новый эффективный стереоселективный синтез оптически активного (+)-капарратриена с известной противораковой активностью с использованием на ключевой стадии олефинирования по Виттигу тиглинового альдегида с citronellilfosforanom.

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

Практическая значимость. Исходя из природного *l*-ментола выполнен новый эффективный синтез оптически чистого аналога природного (+)-капарратриена с известной противораковой активностью в виде смеси (4:1) 2*E*,4*E*- и 2*E*,4*Z*-

стереоизомеров.

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

Положения, выносимые на защиту.

Новые превращения природных терпенов и их производных в реакциях низкотемпературного (-70°C , CH_2Cl_2) восстановления 2-оксепанонов ДИБАГ, гидроборирования (комплексом $\text{VH}_3\cdot\text{TGF}$)-окисления 1,3-диеновых фрагментов терпеноидов, озонлиза-восстановления абиетиновой кислоты и её метилового эфира в присутствии пиридина, макроциклизации терпеновых гидроксикетонов и гидроксикислот с дигидразидом и дихлорангидридами ряда дикарбоновых кислот. Препаративный синтез оптически чистого сесквитерпена (+)-капарратриена, проявляющего противораковую активность, из природного *l*-ментола.

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

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

Апробация работы. Материалы работы представлены на IX Всероссийской Интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» – Уфа (2015), на Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» с Молодежной научной школой – Уфа (2015), на Научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития фитохимии» – Караганда (2015), на III Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием – Уфа (2015), на III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья – Уфа (2015), на VIII Международной школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и её приложения в естествознании» – Уфа (2015), Всероссийской конференции молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений», посвященной празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан – Уфа (2017), на XIII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии», Уфа (2019).

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

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы на тему «Гидроборирование-окисление терпеноидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (188 наименований). Объем работы составляет 148 страниц машинописного текста. Работа содержит 5 рисунков, 117 схем и 3 таблицы.

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

Основное содержание работы

Во введении обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи работы, определена научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования.

В литературном обзоре (глава 1) обобщены имеющиеся экспериментальные и теоретические данные о гидроборировании-окислении терпеноидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов.

В обсуждении результатов (глава 2) представлены результаты окислительных превращений природных терпеноидов (Δ^3 -карена, (+)- α -пинена, *l*-ментола, абиединовой и глицирретовой кислот) в направлении к низкомолекулярным биорегуляторам.

В третьей главе приведены методики окислительных превращений природных

терпеноидов (Δ^3 -карена, (+)- α -пинена, *l*-ментола, абиетиновой и глицирретовой кислот) и физико-химические характеристики образующихся соединений.

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

1. Превращения производных глицирретовой кислоты

Пентациклическое тритерпеноидное соединение ГЛК **1** нашла достаточно широкое применение в качестве платформы в синтезе соединений, обладающих фармакологической активностью (противовирусной, противовоспалительной, антиоксидантной, противоопухолевой и другими). Химическая модификация ГЛК является перспективным путём для конструирования новых биологически активных средств с улучшенными фармакологическими свойствами.

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

ГЛК **1** использована нами в качестве субстрата для синтеза тритерпенового оксепан-2-она **2**. Для этого кетозэфир **3**, полученный известным методом через стадии метилирования и окисления по Кори, окислен по Байеру-Виллигеру надмуравьиной кислотой в CH_2Cl_2 . Эта реакция протекала без затрагивания сопряженной еноновой системы с образованием целевого семичленного лактона **2** с выходом 88% (схема 1). Отмечаем, что ранее использованный в литературе более дорогой и менее доступный реагент – *мета*-хлорнадбензойная кислота даёт меньший выход (78%) оксепан-2-она **2**.

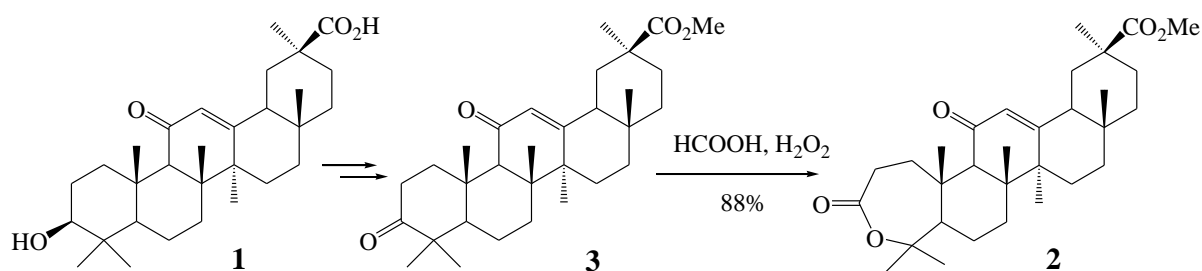


Схема 1

Ранее сообщалось о новой реакции в химии алюминийорганических соединений – образовании *O*-изобутильных производных семичленных лактолов при низкотемпературной (-70°C) обработке двукратным и более мольным количеством диизобутилалюминийгидрида (ДИБАГ) (–)-ментолактона, карвоментолактона и α -камфолида, β -камфолида, адамантолактона, каранолактона, аллобетулонолактона и нораллобетулонолактона в CH_2Cl_2 (схема 2).

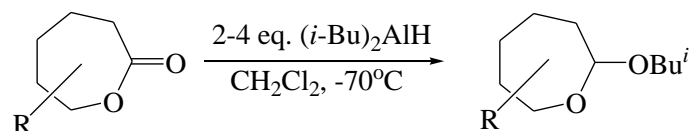


Схема 2

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

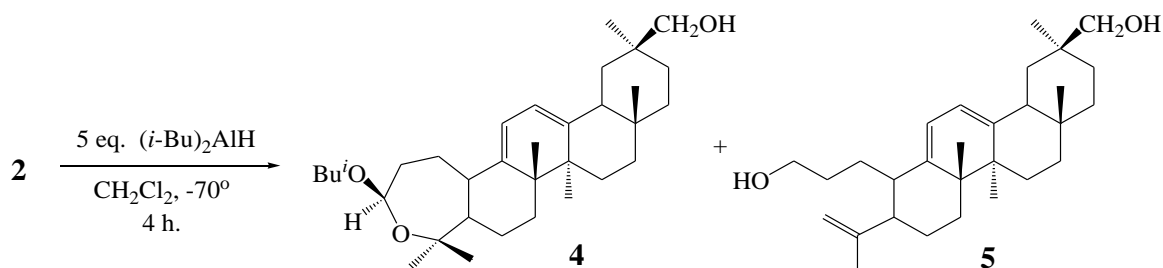


Схема 3

Согласно данным ЯМР ^{13}C эксперимента, полученным ранее для низкотемпературного восстановления ДИБАГ (–)-ментолактона, вероятный путь формирования *O*-изобутильного производного оксепан-2-ола **4** предполагает в качестве алкилирующего агента промежуточно выделяющийся изобутилен, активированный алюминиевыми производными как кислотами Льюиса. Триендиол **5**, продукт исчерпывающего гидридного восстановления по лактонному кольцу А и последующей дегидратации, предположительно образуется по маршруту $\mathbf{2} \rightarrow \mathbf{6} \rightarrow \mathbf{7}$ (схема 4).

Ацеталь **4** существует в виде единственного *R*-энантиомера по C^3 -асимметрическому центру: величина вицинальной КССВ протона при атоме C^3 с H^{2a} (9.0 Гц) указывает на аксиальную ориентацию ацетального протона и, следовательно, на экваториальную – Bu^iO -группы.

Таким образом, предложен эффективный реагент (надмуравьиная кислота) для окисления по Байеру-Виллигеру метилового эфира ГЛК в соответствующий 2-

оксепанон. Изучена реакция его низкотемпературного (-70°C) восстановления избытком (5 экв.) ДИБАГ в CH_2Cl_2 . В качестве основного продукта идентифицирован 3,30-дигидрокси-3,4-секо-18 β -олеан-4(23),9(11),12-триен, в качестве минорного продукта – ожидаемый 3*R*-изобутоксид-3,4-эпоксид-30-гидрокси-3,4-секо-18 β -олеан-11,12-диен.

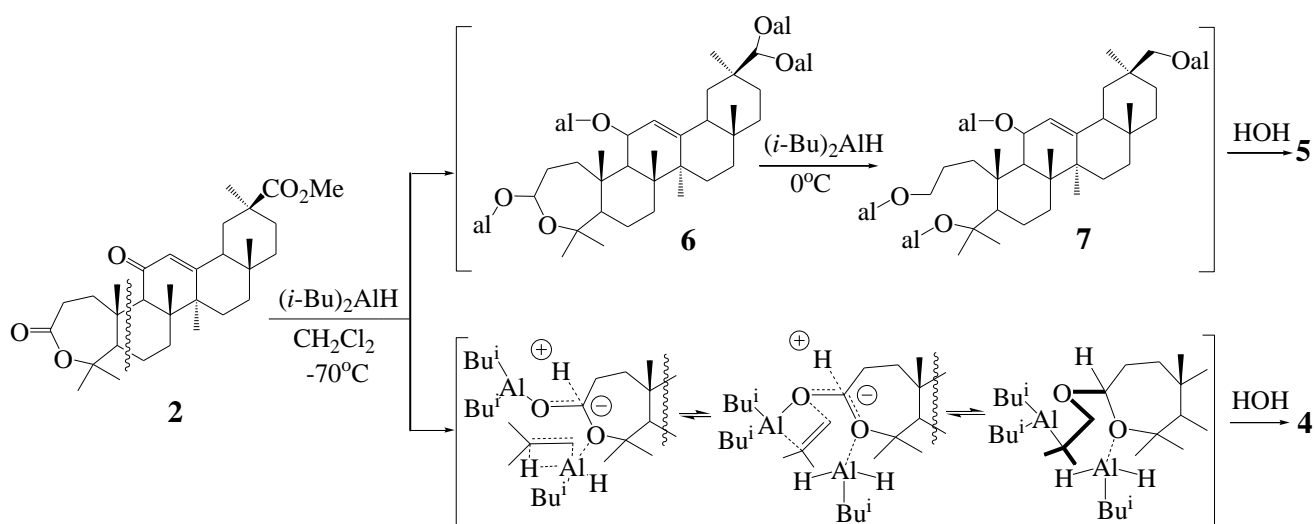


Схема 4

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

Ранее сопряженный циклический диен **8** получали из ГЛК **1** в две стадии с общим выходом 66% обработкой субстрата 10÷60-кратным мольным количеством боргидрида натрия в смеси ТГФ- H_2O в присутствии щелочи и последующей дегидратацией промежуточно образующейся эимерной смеси (5.5:1) 11 β - и 11 α -гидроксипроизводных **9** кипячением в ТГФ в присутствии конц. HCl .

Нами разработан эффективный одnoreакторный синтез диеновой кислоты **8**, базирующийся на последовательной обработке кислоты **1** 3.3 мольным количеством ДИБАГ в CH_2Cl_2 и водой, приведшей к целевой диеновой гидроксикислоте **8** с выходом 88% (схема 5).

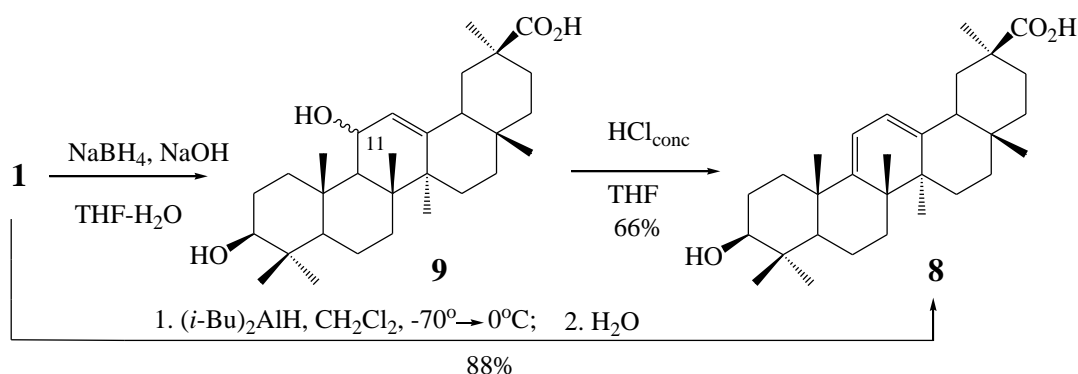


Схема 5

В развитие этой работы нами установлено, что при восстановлении метилового эфира ГЛК **10**, полученного из кислоты **1**, в аналогичных условиях образуется с выходом 90% 3 β ,30-дигидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен **11** (схема 6).

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

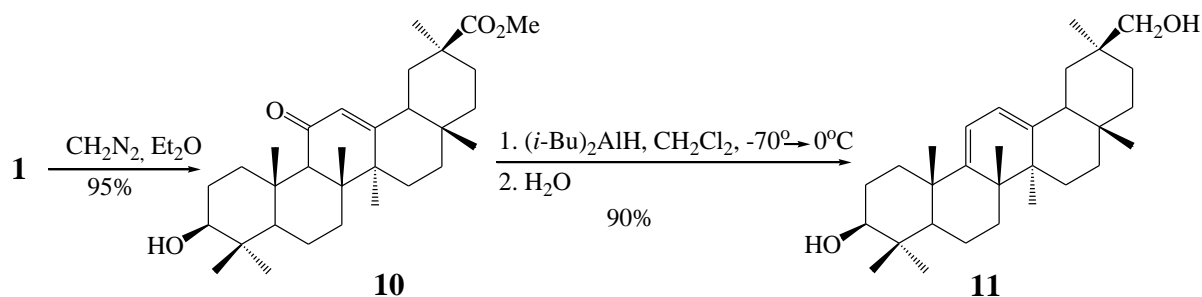


Схема 6

1.3. Гидроборирование-окисление производных глицирретовой кислоты

Для изучения реакций гидроксирования природных терпеноидных сопряженных диенов нами изучен процесс гидроборирования-окисления 1,3-диеновой системы гидроксикислоты **8** и диола **11**. Реакция гидроборирования диеновой кислоты **8** 3.3 мольным количеством $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$ сопровождается полным восстановлением карбоксильной функции и частичной конверсией 1,3-диеновой системы, приводя после окисления к диендиолу **11** (30%) и хроматографически неделимой смеси трех спиртов (2:1:1, по соотношению в спектрах ЯМР ^1H интенсивностей сигналов H_a -3 3.26, 3.31 и 3.21 м.д., соответственно): 3 β ,11,30-тригидрокси-18 β H-олеан-12(13)-ена **12**, 3 β ,12,30-тригидрокси-18 β H-олеан-9(11)-ена **13** и 3 β ,9,30-тригидрокси-18 β H-олеан-12(13)-ена **14**, соответственно (схема 7).

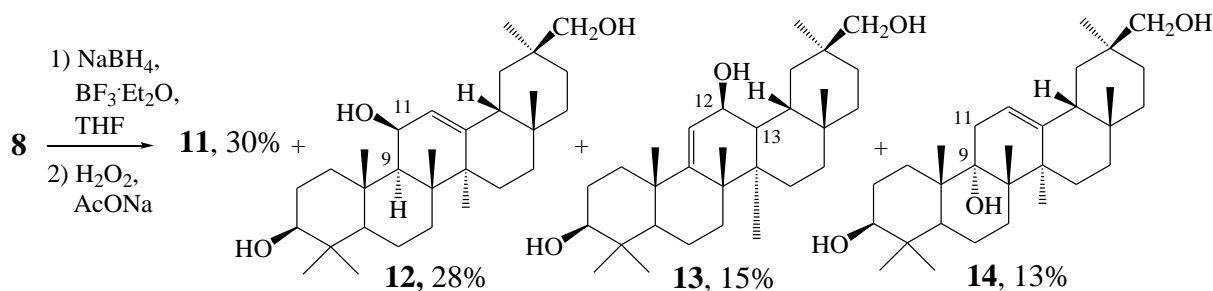


Схема 7

Аналогичная смесь (2:1:1) триолов **12-14** получена также при гидроборировании-окислении диендиола **11** (схема 8).

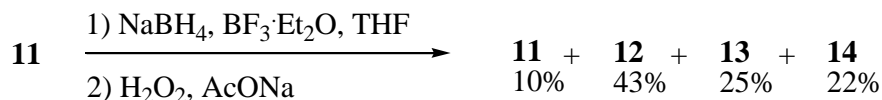


Схема 8

Известно, что для производных ГЛК с одной С12(13) кратной связью в кольце *C* устойчивой является конфигурация с *B/C*-сочленением колец с α -конфигурацией Н-9: в спектре ЯМР ^{13}C сигнал С-9 резонирует в области 55.00-56.00 м.д., сигнал Н-9 в спектре ЯМР ^1H при 1.30-1.40 м.д. Наличие в спектре ЯМР ^{13}C смеси спиртов **12-14** сигнала 55.82 м.д. (СН, С-9) и в спектре ПМР сигнала 1.40 м.д. указывает на α -конфигурацию протона Н-9. Поскольку гидроборирование протекает как согласованный процесс через четырехцентровое переходное состояние, то гидроксильная группа при С-11 имеет также α -ориентацию, что указывает на образование 3 β ,11 α ,30-тригидрокси-18 β Н-олеан-12(13)-ена **12**. Также известно, что для производных ГЛК с одной С-9(11) кратной связью в кольце *C* устойчивой является конфигурация с *C/D*-сочленением колец с β -конфигурацией Н-13: в спектре ЯМР ^{13}C сигнал С-13 резонирует в области 39.00-41.00 м.д., сигнал Н-13 в спектре ЯМР ^1H – при 1.00-2.00 м.д. Наличие в спектре ЯМР ^{13}C образующейся смеси спиртов **12-14** сигнала 39.75 м.д. (СН, С-13) и в спектре ЯМР ^1H сигнала 1.85 м.д. (1Н, Н-13) указывает на присутствие протона 13 β -конфигурации. Поскольку гидроборирование – согласованный процесс, то гидроксильная группа при С-12 также имеет β -ориентацию, что указывает на образование 3 β ,12 β ,30-тригидрокси-18 β Н-олеан-9(11)-ена **13**. Наличие в спектре ЯМР ^{13}C сигналов 74.45 м.д. (СН, С(9)ОН) и 33.72 м.д. (СН, С-11) свидетельствует о присутствии 3 β ,9 α ,30-тригидрокси-18 β Н-олеан-12(13)-ена **14**. Так как у атома С-9 нет протона, определить конфигурацию гидроксильной группы по спектру ЯМР ^1H не представляется возможным. Однако из-за того, что для производных ГЛК с одной двойной С-12(13)-связью в кольце *C* устойчивой является конфигурация с *B/C*-сочленением колец с α -конфигурацией Н-9, то гидроксильная группа, наиболее вероятно, имеет ту же конфигурацию.

Таким образом, показано, что восстановление ДИБАГ метилового эфира ГЛК проходит с образованием диола с 1,3-диеновым фрагментом, процесс гидроборирования-окисления которого, как и соответствующей диен-30-овой кислоты **4** комплексом $\text{ВН}_3 \cdot \text{ТГФ}$ в ТГФ протекает как моногидроборирование преимущественно по 9(11) двойной связи.

2. Окислительные превращения абиетиновой кислоты и её метилового эфира

Абиетиновая кислота **15**, входящая в состав смолы хвойных и являющаяся

основным компонентом канифоли и янтаря, характеризуется α -стероидным углеродным скелетом, названным «абиетановым». Ранее рентгеноструктурным анализом 4-бромбензоата абиетинола была установлена абсолютная конфигурация абиетиновой кислоты как $4R,5R,9R,10R$, то есть её относительная стереохимия: *транс*-сопряжение колец А и В, *анти*- между протоном С-9 и метильной группой С-10 и компланарное для колец В и С. Из-за такого строения молекулы нами было высказано предположение, что α -сторона молекулы является более загруженной за счет карбоксильной группы, по сравнению с двумя метильными.

2.1. Гидроборирование-окисление метилового эфира абиетиновой кислоты

Ранее сообщалось, что гидроборирование метилового эфира абиетиновой кислоты **16** очень большим избытком (1:500) дисиадилборана в растворе ТГФ протекает с затрагиванием только одной $\Delta^{7,8}$ -связи и приводит к образованию метилового эфира 7-гидрокси-13 α -изопропилподокарп-8(14)-ен-15 α -овой кислоты в виде смеси (1.6:1.0) 7 β /7 α -эпимеров, разделенных хроматографически.

Нами представлены превращения метилабиетата **16** при действии раствора диборана в ТГФ при 20 $^\circ$ С и последующей обработке промежуточных органоборанов системой H_2O_2 -AcONa. Предполагалось, что процесс будет протекать по Δ -7(8)-и Δ -13(14)-фрагментам молекулы **16** без затрагивания сложноэфирной функции. Установлено, что сложноэфирная функция в субстрате действительно не затрагивалась. При этом в реакционной смеси обнаружены в соотношении 0.7:1.7:2.6:2.0 (по данным ВЭЖХ) продукт моногидроборирования по Δ -7(8)-связи – метиловый эфир 7 β -гидрокси-13-изопропил-8 β -подокарп-13(14)-ен-15 α -овой кислоты **17**, региоизомерный ему Δ -8(14)-аллильный спирт – метиловый эфир 7 β -гидрокси-13 α -изопропилподокарп-8(14)-ен-15 α -овой кислоты **18**, продукты гидратации по Δ -13(14)-фрагменту – метиловый эфир 14 β -гидрокси-13 α -изопропилподокарп-7(8)-ен-15 α -овой кислоты **19**, а также по обоим двойным связям – метиловый эфир 7 β ,14 β -дигидрокси-13 α -изопропил-8 β -подокарпан-15 α -овой кислоты **20** (схема 9).

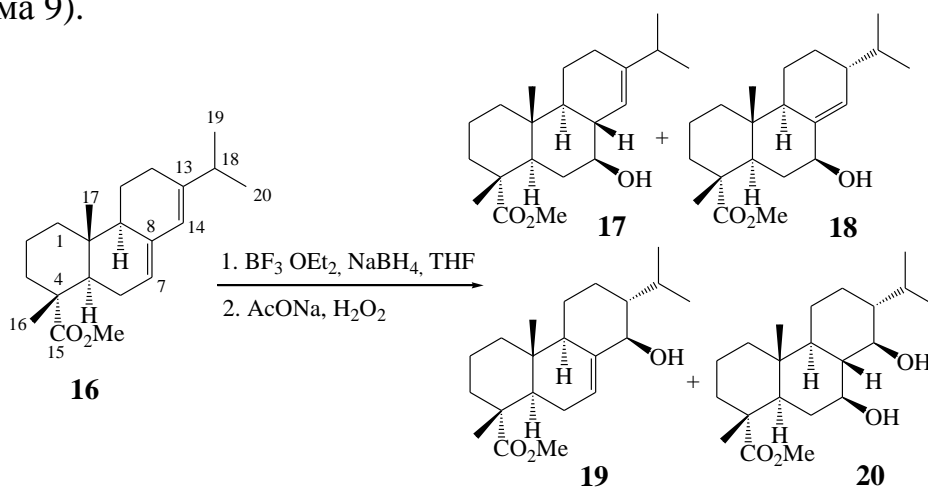


Схема 9

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

Таким образом, нами подтверждено предположение о том, что α -сторона молекулы является более загруженной и реакция гидроборирования протекает преимущественно с β -стороны и сложноэфирная группа инертна по отношению к комплексу $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$. Кроме уже известного продукта гидроборирования-окисления **18**, были выделены и идентифицированы ранее неизвестные аллильный **19** и гомоаллильный **17** спирты и диол **20** – продукты моногидроборирования-окисления по Δ -7(8)- и Δ -13(14)-связям без их смещения и дигидроборирования, соответственно.

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

Удобным и эффективным способом введения в ненасыщенные субстраты *O*-содержащих функциональных групп является озонолитическое расщепление двойных связей. Практический интерес для получения карбонильных соединений в одну стадию представляет озонолиз, осуществляемый в присутствии соединений – акцепторов пероксидного кислорода. Одним из наиболее популярных в современном органическом синтезе вариантов является озонолиз в присутствии пиридина. Нами изучен озонолиз абиетиновой кислоты **15** и её метилового эфира **16** в CH_2Cl_2 или MeOH в присутствии Py .

Так как известно, что для полного озонолитического расщепления подобных соединений требуется избыток озона, нами был выполнен низкотемпературный исчерпывающий озонолиз как самой кислоты **15**, так и её метилового эфира **16** в смеси CH_2Cl_2 - Py . При этом из обоих субстратов с выходами более 90% получены стабильные $7\alpha,8\alpha$ -эпокси-13*R*,14*R*-триоксолановые производные **21** или **22** (схема 10), абсолютная конфигурация которых была ранее определена в работе.

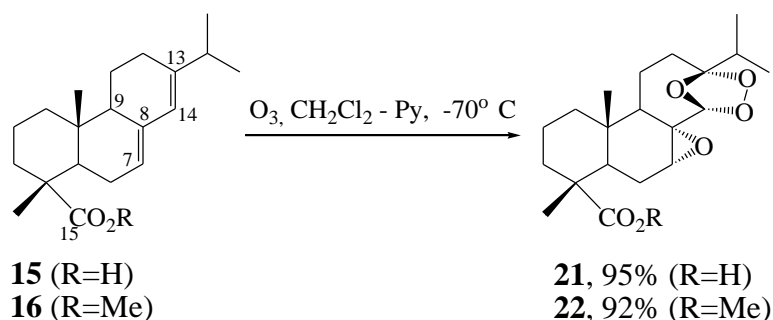


Схема 10

Исчерпывающий озонлиз метилабиетата **16** в смеси MeOH-Py приводит к окислению двойных связей и формированию эпоксикетоальдегида **23** (схема 11).

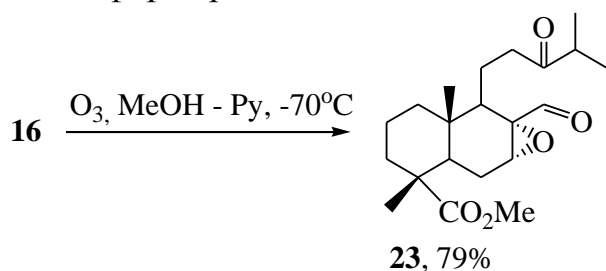


Схема 11

Таким образом, нами продемонстрирована восстановительная способность пиридина по отношению к пероксидным продуктам озонлиза абиетиновой кислоты и её метилового эфира, которая, в свою очередь, зависит от природы растворителя и возрастает при переходе от неполярного CH_2Cl_2 к MeOH.

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

Ранее исходя из доступного тетрагидропирана **24** предложен короткий и эффективный синтез 31-членного потенциально полезного макрогетероциклического соединения **25**, содержащего гидразидный фрагмент (1*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты. Схема синтеза включала превращение исходного тетрагидропирана **24** через промежуточный гидроксикетон **26** в α,ω -дикето-диэфир **27** и заключительную циклизацию его в 1,4-диоксане при комнатной температуре в условиях высокого разбавления с дигидразидом (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты **28**, нашедшей широкое применение в синтезах кардиологических лекарственных веществ, гептановых аналогов простагландинов и сополимеризации (схема 12).

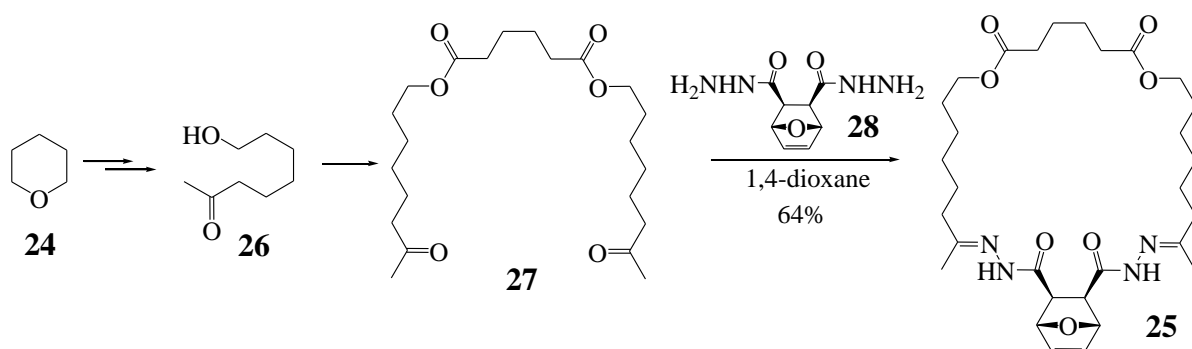


Схема 12

В продолжение этой работы из доступных природных монотерпеноидов (Δ^3 -

карена **29**, α -(+)-пинена **30** и *l*-ментола **31**) по аналогичной схеме через ранее синтезированные в лаборатории биорегуляторов насекомых УФИХ УФИЦ РАН α,ω -дикетодиэфиры **36**, **37** и **38** из промежуточных гидроксикетонов, полученных, в свою очередь, озонолитическим расщеплением соответственно Δ^3 -карена **29**, α -(+)-пинена **30** и продукта региоселективной дегидратации *l*-ментола **31** – R-3-параментена **35** – с последующим хемоселективным восстановлением пероксидов триацетоксиборогидридом натрия были получены три оптически активных макрогетероцикла **42-44** с бициклическим окса-содержащим фрагментом (схема 13).

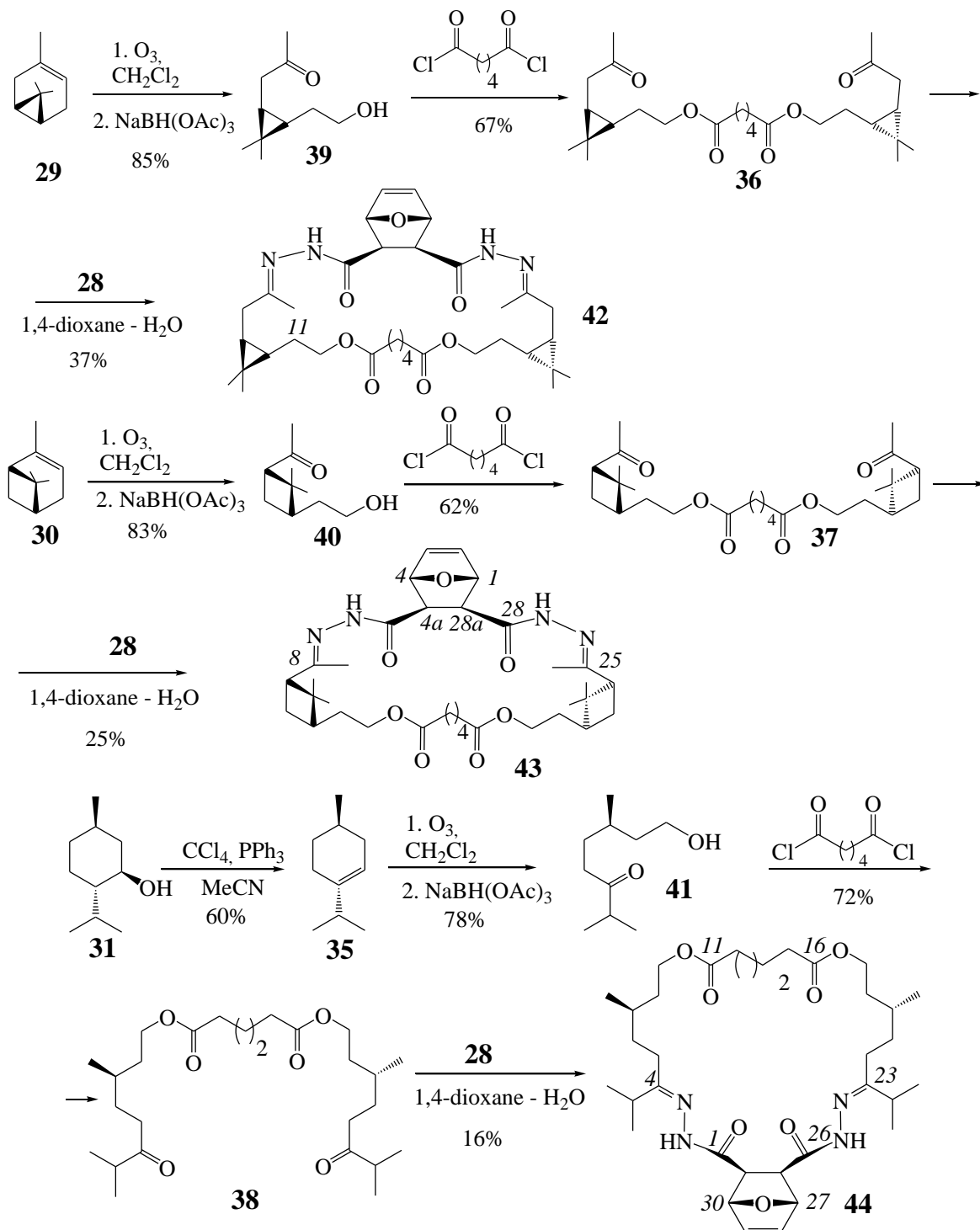


Схема 13

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

Структуры полученных макроциклов **42-44** установлены методами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии, их чистота контролировалась ВЭЖХ и составляла не менее 95%. Строение синтезированных макролидов **42-44** подтверждено данными масс-спектров, полученных методом ESI (электрораспыления), при этом были зарегистрированы интенсивные пики протонированных $[\text{MH}]^+$ и депротонированных $[\text{M-H}]^-$ молекул.

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

4. Макролактонизация 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты

Для синтеза гибридных структур **45**, содержащих хиральные центры и фрагменты краун-эфиров, планировалось провести последовательные реакции [2+1]-конденсации дихлорангидридов ряда кислот с 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислотой **47** и [1+1]-конденсации промежуточной дикислоты **46** с полиэтиленгликолями (схема 14).

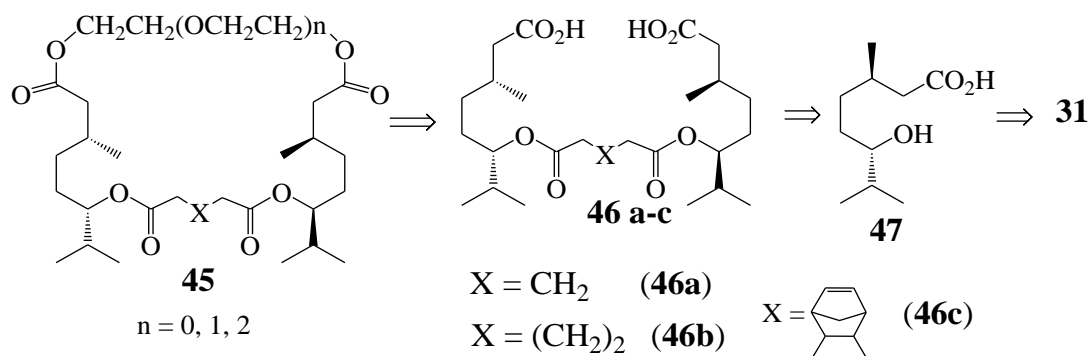


Схема 14

Ранее из *l*-ментола **31** был получен оптически активный макрогетероцикл **50**, содержащий две сложноэфирные функции и диацилгидразинный фрагмент, синтез

которого заключался в последовательных реакциях [2+1]-конденсации дихлорангидрида глутаровой кислоты с метиловым эфиром 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты **48**, доступным из монотерпена **31**, и взаимодействия полученного тетраэфира **49** с гидразингидратом (схема 15).

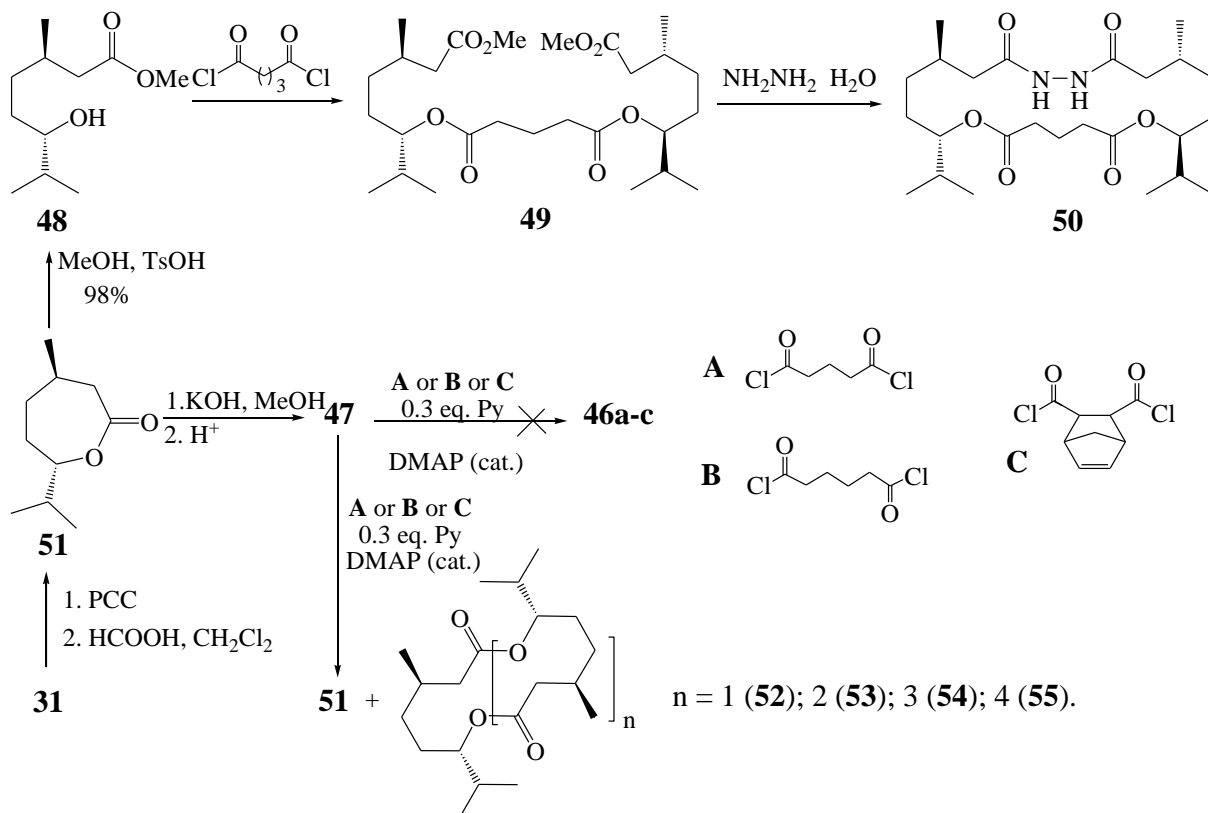


Схема 15

Попытки вовлечь в реакцию [2+1]-конденсации с дихлорангидридами ряда двухосновных (глутаровой, адипиновой и бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой) кислот 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты **47** в условиях, описанных для изостевиола в недостатке пиридина в присутствии катализатора DMAP, не увенчались успехом: ожидаемые дикислоты **46a-c**, содержащие по две сложноэфирные группы, не образовались. Об этом свидетельствует единственный сигнал O=C=O- группы в спектре ЯМР ^{13}C в области 174.26 м.д., смещенный по сравнению с таковым исходной кислоты **47** [177.84 м.д.] (схема 15). У желаемых продуктов **46a-c** в этой области было бы два сигнала: один соответствующий карбоксильной группе, а другой сложноэфирной. Во всех примерах получалась (по спектральным данным) одинаковая смесь продуктов. Отсутствие в её спектрах сигналов исходной гидроксикислоты **47** [в спектре ЯМР ^{13}C сигнала 76.73 м.д. (СН-ОН), ЯМР ^1H – уширенного сигнала 6.50 м.д. (ОН), в ИК-спектре – 3375 cm^{-1} (ОН)] и смещение полосы поглощения 1716 cm^{-1} , характеристичной для группы –COOH, до 1730 cm^{-1} (C=O сложного эфира) указывают на то, что в реакционной смеси отсутствуют исходная кислота **47**, целевые дикислоты **46a-c** и линейные продукты

конденсации – полиэфиры с карбоксильными группами на концах цепи.

Спектры ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C продуктов реакции идентичны спектрам (–)-ментолактона **51**, что позволяет с большой вероятностью предположить его наличие. Хроматографический анализ продуктов реакции, проведенный на различных колонках, также указывает на наличие только (–)-ментолактона (**51**). Однако в масс-спектрах ХИАД (ацетонитрил, ацетонитрил-вода) уверенно регистрировались как пики $[\text{M}+\text{H}]^+$ с m/z 171.05, 341.30, 511.45, 681.60 и 851.90, соответствующие моно- **51**, ди- **52**, три- **53**, тетра- **54** и пента- **55** -лактонам, так и $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ с m/z 359.30, 529.50, 699.65 и 869.90 лактонов **52-55**. Монолактон **51** регистрировался также в спектре отрицательных ионов (m/z 169.10), как и его гидратированный ион (m/z 187.15).

Для исключения возможности образования полилактонов **52-55** из исходной гидроксикислоты **43** в условиях масс-спектрометрического анализа нами получен её масс-спектр [m/z 188.26] в тех же условиях: пиков полилактонов не обнаружено.

Из приведенных данных можно сделать вывод, что гидроксикислота **47** в пиридине в присутствии хлорангидридов дикарбоновых кислот и DMAP образует смесь 7-членного ментолактона **51**, 14-членного дилактона **52**, 21-членного трилактона **53**, 28-членного тетралактона **54** и 35-членного пенталактона **55**, разделить которую на сегодняшний день нам не представилось возможным. К тому же, в условиях ГЖХ полилактоны **52-55** не обнаруживаются, вероятно, из-за их нестабильности в условиях анализа. Образование смеси лактонов **51-55**, возможно, произошло при катализе гидрохлоридом DMAP, аналогично тому, что наблюдалось для рицинолевой кислоты либо по реакции подобной этерификации по Ямагучи через образование смешанных ангидридов из гидроксикислоты **47** и дихлорангидридов дикарбоновых кислот (схема 16). В пользу этого говорит эксперимент в отсутствие дихлорангидридов кислот, когда образования лактонов не наблюдается.

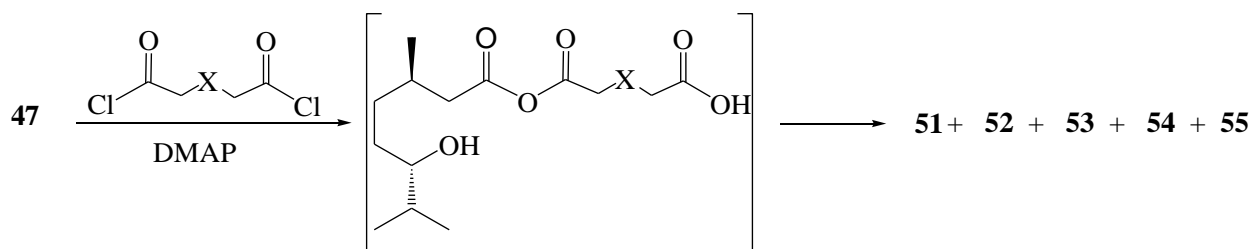


Схема 16

Отмечаем, что в избытке пиридина образуется только монолактон **51** о чем свидетельствует масс-спектр ХИАД, где m/z 171.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 212.05 $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (170.2487).

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

Выделенный из произрастающего в Колумбии дерева *Ocotea caparrapi* сесквитерпеноид 3,7*R*,11-триметилдодека-2*E*,4*E*,10-триен ((+)-капарратриен) **56**, обладающий значительной фармакологической, в том числе и антилейкемической, активностью, ранее получали в рацемической и оптически активной формах с использованием в качестве субстратов (±)- и (+)-цитронеллалей **57** и тиглинового альдегида **58** (схема 18). На ключевых стадиях формирования (2*E*,4*E*)-диенового фрагмента целевого капарратриена **56a** чаще всего применяли различные варианты реакции Виттига, при этом углеродный остов тиглинового альдегида **58** внедрялся после превращения его через стадии соответствующих спирта, бромида и фосфониевой соли в аллильный трифенилфосфоран (схема 17).

Нами разработана новая схема синтеза аналога (+)-капарратриена – 3,7*R*,11-триметилдодека-2*E*,4,10-триена **56a** – исходя из *l*-ментола **31** и тиглинового альдегида **58**. Она также базируется на реакции олефинирования по Виттигу, причем в качестве карбонильной компоненты выступает исходный сопряженный альдегид **58**, а необходимый илид генерируется из трифенилфосфониевой соли **59** (*R*)-(-)-цитронеллилбромида **60** при действии на неё *n*-бутиллития. В свою очередь, оптически чистый бромид **60** получен в результате хемо- и региоселективных превращений кетоспирта **41**, способ получения которого из *l*-ментола **31** через (-)-ментолактона в 3 стадии был описан ранее в лаборатории биорегуляторов насекомых УФИХ УФИЦ РАН (схема 18).

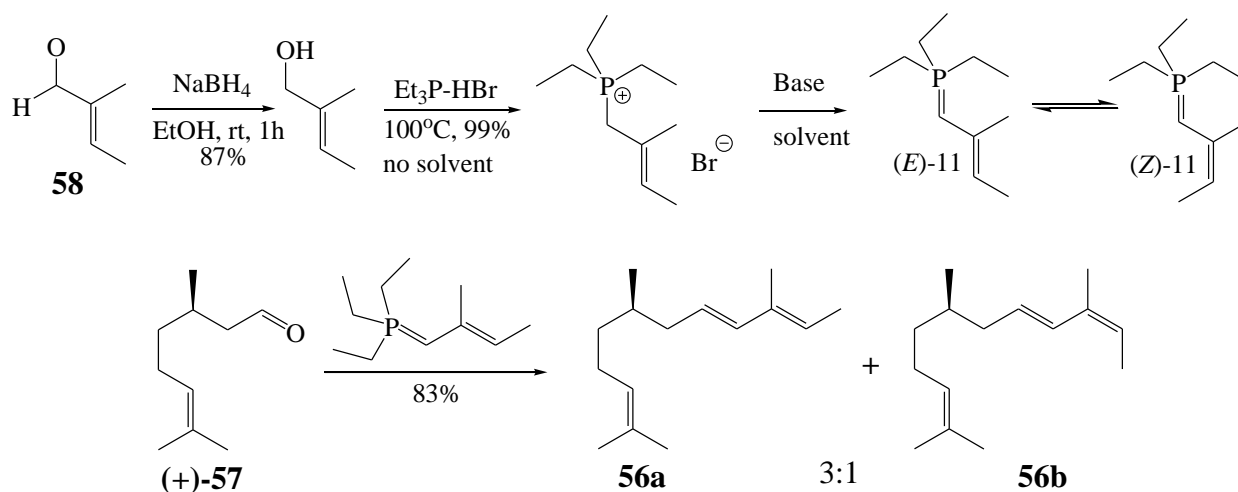


Схема 17

Дальнейшие трансформации в направлении к (*R*)-(-)-цитронеллилбромиду **60** включали региоспецифичное окисление по Байеру-Виллигеру тетрагидропиранильного производного гидроксикетона **61**, одnoreакторное низкотемпературное (-70°C) гидридное восстановление полученного

изопропилового эфира **62** и олефинирование *in situ* образующегося альдегида изопропилидентрифенилфосфораном, снятие тетрагидропиранильной защиты в соединении **63** с получением (*R*)-(+)-цитронеллола **64** (схема 18). Целевой капарратриен получен в виде смеси (4:1) *2E,4E*-**56a** и *2E,4Z*-стереоизомеров **56c**, по данным ГЖХ и ЯМР ^1H – по интенсивности сигналов H-5: 5.48-5.60 (м, 0.8 Н) и 5.23-5.31 (м, 0.2 Н); и CH₃-3: 1.62 (с, 2.4 Н) и 1.66 (с, 0.6 Н), соответственно.

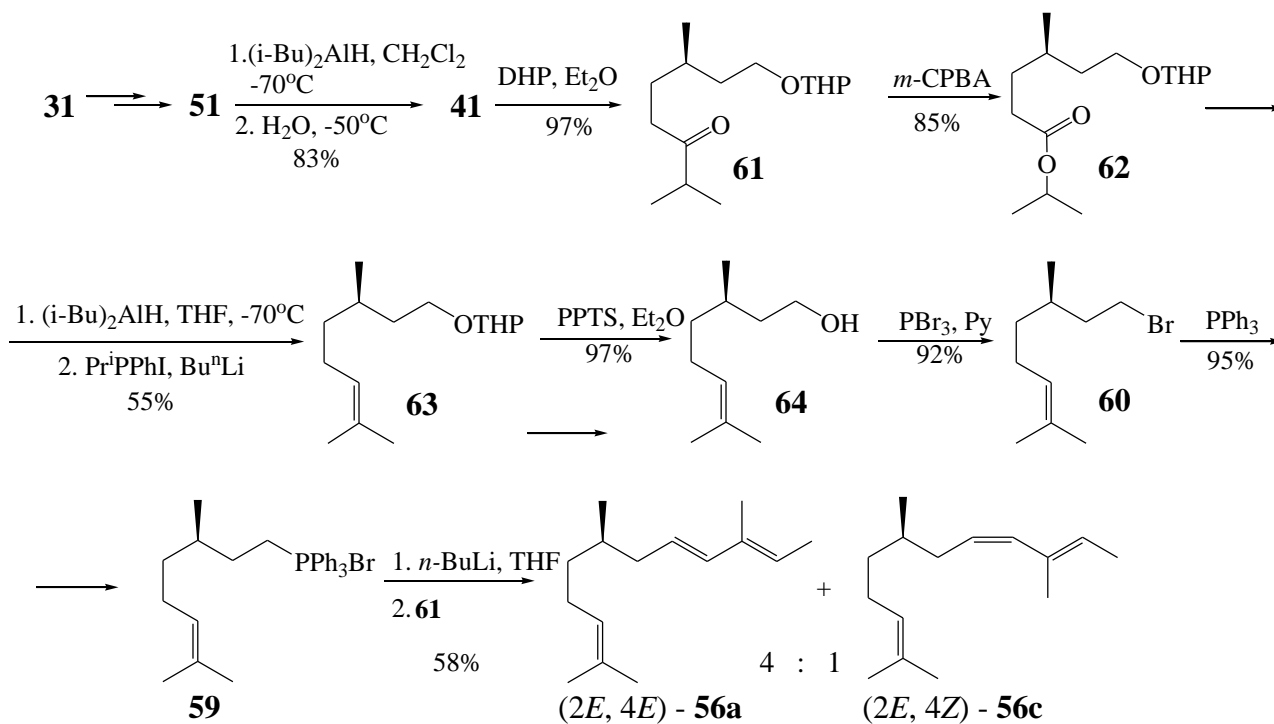


Схема 18

Таким образом, исходя из коммерчески доступных *l*-ментола и тиглинового альдегида с использованием на ключевой стадии реакции Виттига последнего с трифенилфосфораном, генерируемым из (*R*)-(-)-цитронеллилбромидом, разработан стереоселективный синтез природного (+)-капарратриена с известной противораковой активностью в виде смеси (4:1) *2E,4E*-**56a** и *2E,4Z*-**56c** стереоизомеров с общим выходом 16% в расчете на *l*-ментол.

Заключение

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

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

Выявлены закономерности процессов гидроборирования-окисления 1,3-диеновых терпеновых (абиетиновой и глицирретовой) кислот комплексом $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$ и озонлиза-восстановления абиетиновой кислоты и её метилового эфира в присутствии пиридина в протонном (MeOH) и апротонном (CH_2Cl_2) растворителях.

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

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

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

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

Выводы

1. Окислением надмуравьиной кислотой по Байеру-Виллигеру производного глицирретовой кислоты – метилового эфира 3,11-диоксо-18 β H-олеан-12(13)-ен-30-овой кислоты получен соответствующий 2-оксепанон, низкотемпературное восстановление которого ДИБАГ в хлористом метиле при -70°C протекает с образованием изобутилового ацеталя и 3,30-дигидрокси-3,4-секо-18 β -олеан-4(23),9(11),12-триена и сопровождается трансформацией 1,3-еновой системы в 1,3-диеновую. Формирование сопряженной диеновой системы наблюдается также при восстановлении ДИБАГ глицирретовой кислоты и её метилового эфира: при этом получены 3 β -гидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овая кислота и 3 β ,30-дигидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен, соответственно.
2. Показано, что гидроборирование 1,3-диеновой системы в вышеназванных терпеновых циклодиенах комплексом $\text{VH}_3 \cdot \text{TGF}$ протекает как моно-процесс преимущественно по 9(11) двойной связи. Процесс гидроборирования-окисления метилового эфира абиетиновой кислоты раствором диборана в TGF проходит преимущественно со стерически незагруженной β -стороны молекулы без затрагивания сложноэфирной группы.
3. Установлено, что озонлиз метилового эфира абиетиновой кислоты в CH_2Cl_2 в присутствии пиридина сопровождается образованием устойчивого метилового эфира (7,8)-эпокси-(13,17)-триоксоланабиетиновой кислоты, в смеси MeOH-Py происходит расщепление $\Delta^{13,14}$ -связи, приводящее с высоким выходом к соответствующему эпоксикетоальдегиду – метил (1a*R*,3*R*,6a*S*,7a*S*)-7a-формил-3,6a-диметил-7-(4-метил-3-оксопентил)-декагидронафто[2,3-*b*]оксиран-3-карбоксилату.
4. Продукты озонлитического расщепления циклогексенового кольца и последующего хемоселективного восстановления $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в монотерпенах (Δ^3 -карен, (+)- α -пинен и 3-*p*-ментен) – соответствующие гидроксикетоны – применены в синтезе трех оптически активных макрогетероциклов, содержащих по две сложноэфирные функции и дигидразидный фрагмент фармакофорной (1*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты.
5. Взаимодействием продукта последовательного окисления *l*-ментола по Кори и Байеру-Виллигеру – 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты – с дихлорангидридами глутаровой, адипиновой и бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислот в недостатке пиридина в присутствии DMAP вместо ожидаемых продуктов [2+1]-конденсации получена смесь циклических лактонов: 7-членного ((-)-ментолактона), 14-,21-,28- и 35-членных полилактонов, в избытке пиридина – единственный (-)-ментолактон.
6. Исходя из 2,6*R*-диметил-8-гидроксиоктан-3-она (из *l*-ментола через стадию (-)-ментолактона) осуществлен новый синтез (*R*)-(+)-цитронеллола (общий выход 44%), на основе которого с использованием на ключевой стадии реакции Виттига тиглинового альдегида с трифенилфосфораном, генерируемым из (*R*)-(-)-цитронеллилбромидом, разработан стереоселективный синтез природного (+)-капаратриена (общий выход 22%) с известной противораковой активностью в виде смеси (4:1) 2*E*,4*E*- и 2*E*,4*Z*-стереоизомеров.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Выдрина, В.А. Эффективный синтез 3β -гидрокси- $18\beta H$ -олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты / В.А. Выдрина, **А.А. Кравченко**, К.С. Денисова, М.П. Яковлева, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2016. – № 5.- С. 821.
2. Выдрина, В.А. Стереоселективный синтез антилейкемического сесквитерпена (+)-капаратриена из *l*-ментола и тиглинового альдегида / В.А. Выдрина, **А.А. Кравченко**, М.П. Яковлева, Н.М. Ишмуратова, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2018. – № 3.- С. 391-393.
3. Выдрина, В.А. Гидроборирование-окисление метилового эфира абиетиновой кислоты / В.А. Выдрина, **А.А. Кравченко**, М.П. Яковлева, Р.Р. Муслухов, А.Г. Толстикова, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2018. – № 3.- С. 405-407.
4. Яковлева, М.П. Цикломакролактонизация $3R,7$ -диметил- $6S$ -гидрокси-октановой кислоты / М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, К.С. Денисова, **А.А. Кравченко**, Е.М. Вырыпаев, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2018. – № 4.- С. 579-582.
5. Яковлева, М.П. Макролактонизация $12R$ -гидроксиоктадец- $9Z$ -еновой кислоты / М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, В.А. Выдрина, **А.А. Кравченко**, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2018. – № 6.- С. 977-979.
6. Мясоедова, Ю.В. Озонолитические трансформации (S)-(-)-лимонена и абиетиновой кислоты в присутствии пиридина / Ю.В. Мясоедова, Л.Р. Гарифуллина, Э.Р. Нуриева, **А.А. Кравченко**, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2019. – № 3.- С. 406-408.
7. Мингалеева, Г.Р. Синтез оптически активных макрогетероциклов, содержащих фрагмент гидразида ($1R,4S$)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты, из Δ^3 -карена, (+)- α -пинена и *l*-ментола / Г.Р. Мингалеева, **А.А. Кравченко** // Бутлеровские сообщения. – 2018. – Т. 56. – №10. - С. 52-57.
8. Яковлева, М.П. Гидроборирование-окисление терпеноидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов (обзор) / М.П. Яковлева, В.А. Выдрина, **А.А. Кравченко**, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2020. – № 1. - С. 5-28.