

УДК 547.596/599+665.53.091

ХИМИЯ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ЛАБДАНОВЫХ ДИТЕРПЕНОИДОВ

Влад П. Ф.

Представлены достижения в области синтеза душистых веществ состава C_{14} — C_{19} из бициклических лабдановых дитерпеноидов и их энантиомеров. Приведены данные об источниках получения исходных веществ. Рассмотрены зависимость запаха указанных соединений от их строения и стереохимии, вопросы производства некоторых из них и практическое применение.

Библиография — 242 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1129
II. 14,15-Биснорлабданоны-13 — важные промежуточные продукты в синтезе душистых веществ	1130
III. Синтез душистых веществ из лабдановых дитерпеноидов	1134
IV. Зависимость запаха душистых соединений, полученных из лабданов, от структуры	1150
V. Производство и практическое использование душистых веществ на основе лабдановых дитерпеноидов	1151

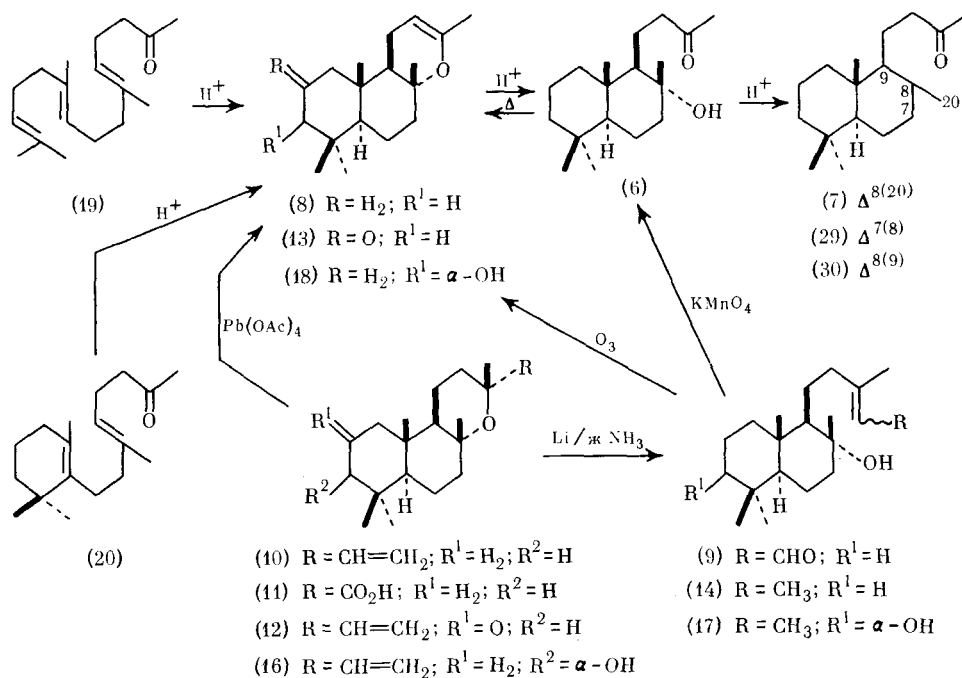
I. ВВЕДЕНИЕ

Производные лабдана (1) [1—4] занимают важное место среди дитерпеноидов, они являются устойчивыми биосинтетическими интермедиатами при переходе от алифатических к циклическим соединениям, в том числе к каураноидам — предшественникам гиббереллинов [5]. В природе широко распространены как производные лабдана (1), так и *энт*-лабдана (2) (энеруана) [3]. В некоторых растениях они содержатся в большом количестве, легко могут быть выделены и поэтому давно известны. Лабданоиды неоднократно служили исходными веществами в синтезах (в том числе и биомиметических) три- и тетрациклических дитерпеноидов [6]. Все это привело к накоплению большого фактического материала по химии этих соединений.

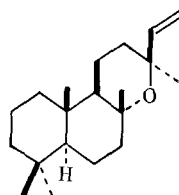
Важным стимулом для развития химии лабданоидов явилось обнаружение среди продуктов их трансформации веществ с интенсивным амбровым запахом [7, 8] — полноценных заменителей серой амбры, продукта жизнедеятельности кашалотов, представляющего собой один из наиболее ценных видов сырья для парфюмерии [9]. Ее запах обусловлен продуктами автоокисления основного компонента — тритерпена амбрейна (3) [10, 11]. Одновременно с выяснением химической природы душистых начал серой амбры было обнаружено [7], что амбровым запахом обладают продукты окисления лабданового гликоля склареола (4), выделенного из шалфея мускатного. Эти наблюдения вызвали к жизни серию работ по расщеплению склареола (4) [8, 12, 13], завершившихся получением ряда интересных соединений с амбровым запахом.

В дальнейшем такие вещества были получены и из других лабданоидов. Большинство из них содержат 16—18 атомов углерода и обладают хорошими фиксирующими свойствами.

Схема 1



веществ (6) или (8), которые были получены и при окислении некоторых продуктов трансформации склареола, например альдегида (9) [58, 60].



(15)

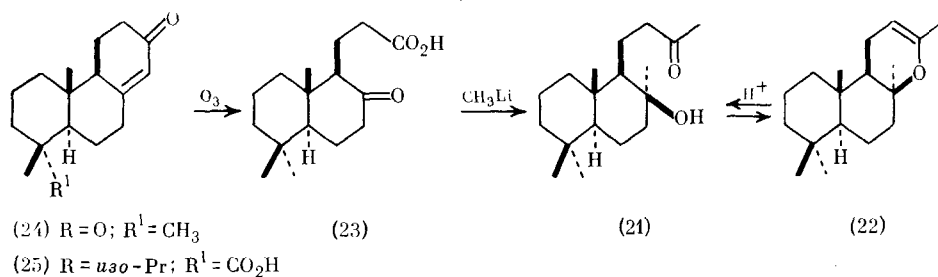
Энолэфир (8) был синтезирован также из манойлоксида (10) в результате его окисления в кислоту (11) [61] и ее декарбоксилирования [62]. Аналогичным образом из 2-кетоманойлоксида (12) получена кетоокись (13) [63] (см. схему 1). 2-Кетоманойлоксид можно также количественно восстановить в манойлоксид, не выделяя его из живицы [63]. В препаративном плане удобнее другой путь перехода от оксида (10) к оксикетону (6): гидрогенолиз оксида до дигидроабиенола (14) [64] и его окисление (выход оксикетона (6) 94%). Таким путем оксикетон (6) может быть получен и из 13-эпиманойлоксида (15). Гидрогенолиз 3 α -оксиманойлоксида (16) приводит к продукту (17), дающему при озонировании спиртоокись (18) [65].

Энолэфир (8) синтезирован также циклизацией *транс*, *транс*-фарнезилацетона (19) [66] или *транс*- β -моноциклофарнезилацетона (20) [67] (см. схему 1). Аналогично получены его стереоизомеры [68]. Но метод сложен, так как исходные вещества труднодоступны.

Эпимер (21) оксикетона (6) по атому С(8) образуется наряду с энолэфиром (22) [58] при взаимодействии метиллития с кетокислотой (23) — продуктом озонирования подокарп-8(14)-ен-13-она (24). Непредельный кетон (24) синтезирован из манойола (5) [30, 69], неоабитиновой кислоты (25) [70] или *м*-метоксифенилацетилен [58] (см. схему 2).

Энолэфир (8), оксикетон (6) и его дегидропроизводное (26) обнаружены в табаке [39]. Соединение (26) впервые выделено из живицы

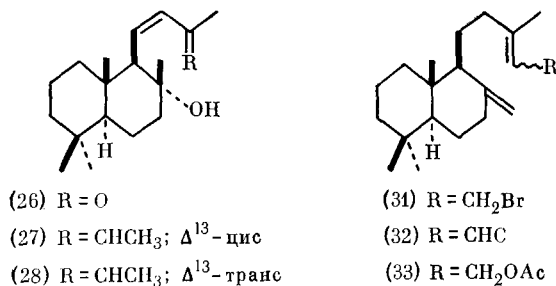
Схема 2



сибирской лиственницы [71], это продукт автоокисления неоабиенолов (27) и (28) [72—75]. При гидрировании он дает оксикетон (6) [71].

14,15-Биснорлабд-8(20)-ен-13-он (7) представляет собой продукт дегидратации оксикетона (6). Однако дегидратация последнего приводит к 14,15-биснорлабд-7-ен-13-ону (29) [56, 58, 76], или к смеси изомерных соединений (7), (29) и (30) [77], которая была получена также при окислении склареола (4) [78, 79]. Стереоизомерный оксикетон (21) при дегидратации дает смесь кетонов (29) и (30) [70].

14,15-Биснорлабд-8(20)-ен-13-он (7) был впервые получен при окислении манoola (5) перманганатом калия [30]. Его структуру доказали авторы работы [80], видоизменившие методику окисления, описанную в работе [81] (см. также [82, 83]).

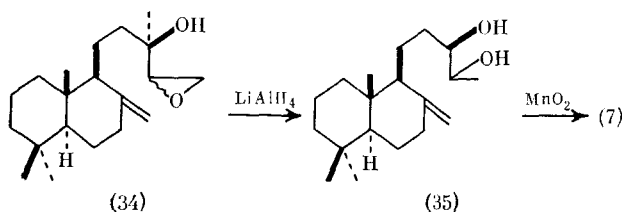


Выход кетона (7) составляет 36—40% и не повышается при варьировании условий окисления [84—86]. С небольшим выходом (14%) он образуется и при озонировании манoola (5) [84].

Известны двух- и трехстадийные способы получения кетона (7) из манoola. Так, под действием некоторых окислителей [85, 87] или через бромид (31) [88] манool был превращен в смесь *цис*- и *транс*-альдегидов (32), окисляющуюся в кетон (7) [85]. Продукт замещения бромида (31)—ацетат (33) также дает при окислении кетон (7) [88]. Соединение (31) в смеси со своими изомерами и дибромидом образуется и при бромировании склареола (4) [88—91], что делает возможным синтез кетона (7) из склареола. С другой стороны, известно, [82], что диацетат склареола при пиролизе дает ацетат манoola. Такое превращение можно проще осуществить, нагревая склареола с уксусным ангидридом и карбидом кальция [92] или пиридином [93]. В последнем случае продукт представляет собой сложную смесь веществ.

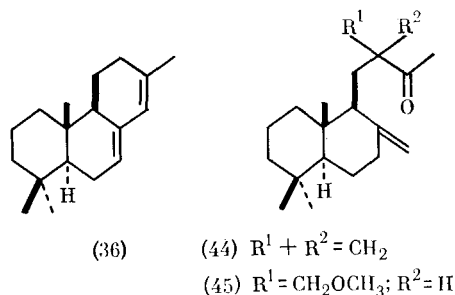
В работе [94] описано интересное превращение манoola (5) в кетон (7) с выходом 90—95%, включающее его селективное эпоксири-

Схема 3



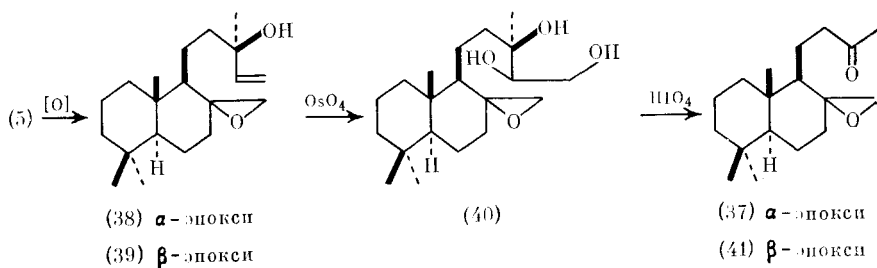
вание в смесь эпоксидов (34), ее восстановление в смесь диолов (35) и их расщепление различными окислителями, лучшим из которых является двуокись марганца (см. схему 3). Эту серию превращений можно осуществить без выделения промежуточных продуктов.

14,15-Биснорлабд-8(20)-ен-13-он (7) обнаружен в табаке [42] и в некоторых живицах [95, 96]. В одной из них 95 он находится совместно со своим Δ^{14} -дегидропроизводным, образующимся при дегидратации окикетона (26) [71]. Отметим, что кетон (7) неустойчив: автоокисляется при стоянии [79] и циклизуется в углеводород (36) под действием кислот [13, 97, 98].



Большое значение для синтеза душистых веществ имеет 8,20- α -эпокси-14,15-биснорлабдан-13-он (37), обнаруженный в *Dacrydium kirkii* [99]. Он был получен из моноэпоксида манoola (38), образующегося наряду со своим стереоизомером (39) при окислении манoola (5) перекислотами (см. схему 4). Соотношение стереоизомеров (38) и (39) меняется в широких пределах в зависимости от реагентов и условий реакции [91, 99—101]. Эпоксид (38) при взаимодействии с осмиевой кислотой дает эпокситриол (40), расщепляющийся иодной кислотой до эпоксикетона (37) [100, 102]. Такое превращение можно осуществить в одну стадию, используя каталитические количества осмиевой кислоты [100, 102, 103]. Тот же результат дает озонирование ненасыщенного эпоксида (38) [104].

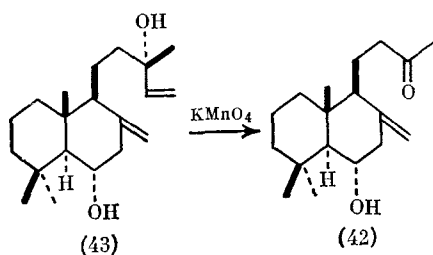
Схема 4



Соединение (37) и небольшое количество его стереоизомера (41) образуются при окислении кетона (7) *м*-хлорпербензойной кислотой [85, 100, 104]. Моноадфталевая кислота приводит в основном к продуктам его дальнейшей трансформации [85]. Эпоксикетоны (37) и (41) обнаружены среди продуктов окисления склареола [79].

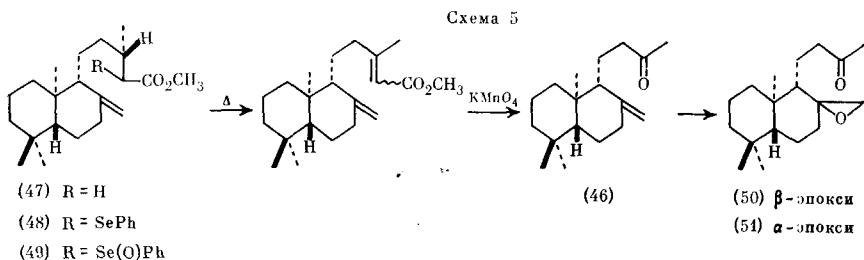
Для синтеза душистых соединений представляет большой интерес 6- α -окси-14,15-биснорлабд-8(20)-ен-13-он (42) — продукт окисления лариксола (43) [105—109], являющегося одним из основных компонентов живицы различных видов лиственницы [110—115].

Оксисленные в положении С(19) формы кетона (7) обнаружены в природных источниках [116, 117].



При конденсации с формальдегидом кетон (7) дает смесь веществ состава C_{19} (44) и (45), которые также были использованы для синтеза душистых продуктов [118].

Недавно [49] был осуществлен синтез антипода (46) кетона (7) по схеме 5, исходя из эфира эперуевой кислоты (47) [119]. Ключевыми в этом синтезе являются селеносодержащие вещества (48) и (49). Таким образом, была показана принципиальная возможность того, что лабданоиды и их антиподы с насыщенной боковой цепью также могут быть использованы в синтезах душистых соединений, что позволяет существенно расширить круг исходных веществ для таких синтезов.



При эпоксидировании *m*-хлорпербензойной кислотой кетон (46) дает смесь эпоксидов (50) и (51), в которой преобладает первый из них.

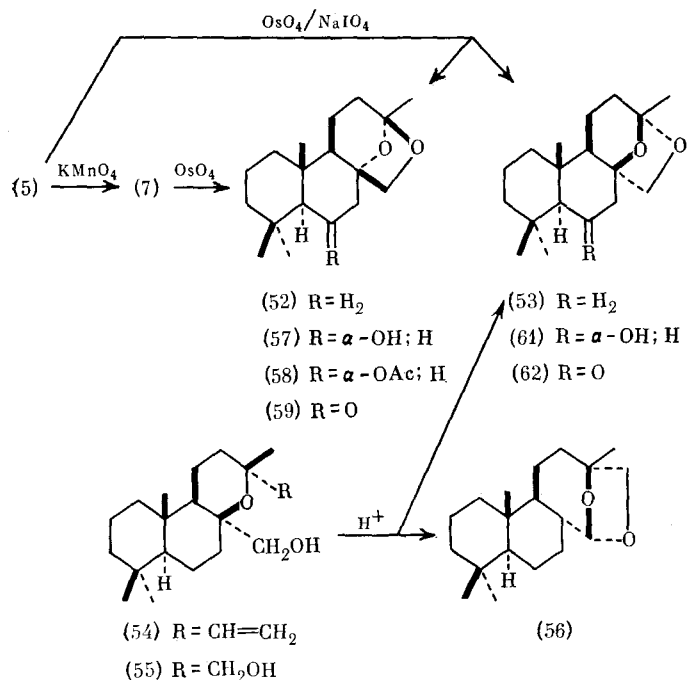
III. СИНТЕЗ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛАБДАНОВЫХ ДИТЕРПЕНОИДОВ

1. Душистые соединения состава C_{18} и C_{19}

Группа душистых продуктов состава C_{18} представлена, в основном, внутримолекулярными кеталами. Первый из них — (52) с очень интенсивным амбровым запахом был обнаружен среди продуктов окисления маноола (5) перманганатом [81] (см. схему 6). Строение его подтверждено тем, что он образуется при взаимодействии кетона (7) с осмиевой кислотой [81, 103], а также методом ЯМР и данными по его гидрогенолизу [100]. Соединение (52) было получено и при окислении маноола осмиевой кислотой и периодатом натрия [100] или — совместно со своим диастереомером (53) — при изомеризации эпоксикетона (37) [100, 102—104], которая происходит по мере его образования при окислении кетона (7) моноперфталевой кислотой [86]. Считалось, что кеталь (53) также обладает сильным амбровым запахом, но согласно последним данным [50] он его лишен.

Основной путь раскрытия эпоксидного кольца в соединении (37) — это нуклеофильная атака карбонильного кислорода на атом С(8) с обращением конфигурации, поскольку при соотношении эпоксикетонов (37) и (41) в исходной смеси равном 16:1, содержание кетала (53) в продукте реакции составляет в зависимости от условий от 50 [118] до 70% [100, 102—104]. Частично раскрытие эпоксидного цикла идет и по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$, так как при содержании в исходной смеси 6% эпоксикетона (41) выход кетала (52) достигает 25%, а при изомеризации в тех же условиях чистого эпоксикетона (37) — 10% [63]. Если изомеризацию смеси эпоксикетонов (37) и (41) проводить в гетерогенной среде кремниевой кислотой, то раскрытие эпоксидного цикла в (37)

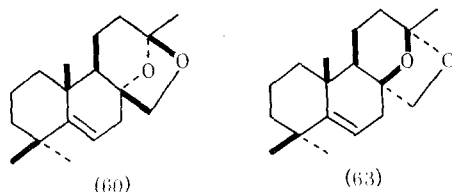
Схема 6



происходит преимущественно по механизму S_N1 и в продукте реакции преобладает кеталь (52) [83].

Теоретически интересный путь превращения маносола (5) в кеталь (53) описан в [120]. Моноэпоксид маносола (38) изомеризуется кислотой в спиртоокись (54). Последовательное озонирование, восстановление и омыление ее ацетата приводит к диолу (55), превращающемуся при действии кислот в смесь кеталей (53) и (56) (см. схему 6).

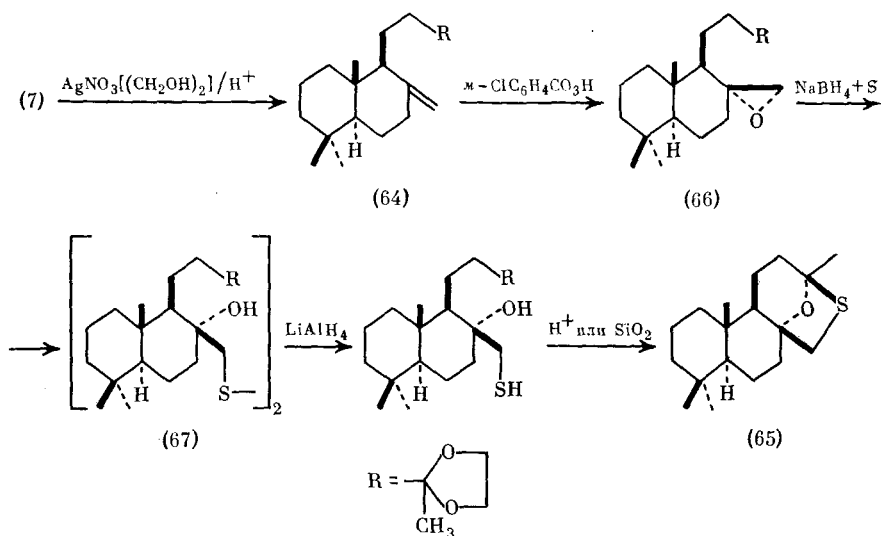
С целью расширения сырьевой базы для получения кеталей (52), (53) и их аналогов разработаны методы их синтеза из других лабданонидов. Так, при окислении лариксола (43) [108] и его ацетата [106—110] образуются соответственно оксикеталь (57) и его ацетат (58). Продукт окисления первого из них — кетокеталь (59) восстанавливается по Кижнеру — Вольфу в кеталь (52) [109]. Последний был также получен из соединения (57) при его дегидратации в продукт (60) и последующем его гидрировании [108, 121]. Лишь кеталь (60) обладает запахом. В патенте [121] описан аналогичный синтез кеталей (53), (61)—(63) из оксикетона (42), один из которых — (63) является душистым веществом [118]:



Соединения (52) и (53) были обнаружены и среди продуктов окисления склареола (4) [122, 123].

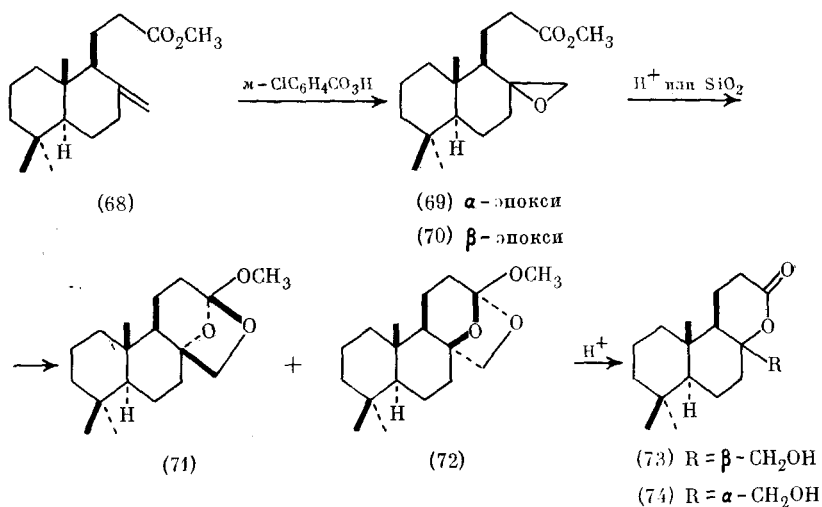
Исходя из кетала (64) кетона (7), был осуществлен, по схеме 7, синтез тиоаналога (65) кетала (52) [97]. Ключевыми в этом синтезе являются кетализация комплекса кетона (7) с азотнокислым серебром и получение серосодержащего димера (67) при взаимодействии эпоксида (66) с обработанным серой натрийборгидридом. Тиокеталь (65) обладает слабым древесным запахом.

Схема 7

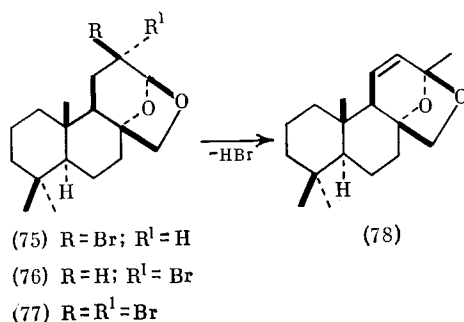


Интересные душистые аналоги кеталей (52) и (53) описаны в работе [83]. Эфир (68) — продукт окисления кетона (7) [81, 85] дает при окислении *m*-хлорпербензойной кислотой смесь эпоксиэфиров (69) и (70) (8:1) (схема 8), изомеризующуюся кислотой в смесь ортоэфиров (71) и (72), в которой преобладает последний. Такое превращение эфира (68) можно осуществить в одну стадию, если эпоксидирование вести при более высокой температуре. При изомеризации эпоксиэфира (69) кремниевой кислотой в продукте реакции преобладает ортоэфир (71), т. е. имеется полное сходство в поведении соединений (37) и (69). Строение и стереохимия ортоэфиров (71) и (72) подтверждены спектральными методами и образованием при их кислотном гидролизе известных 20-оксиамбренолида (73) и его эпимера (74).

Схема 8

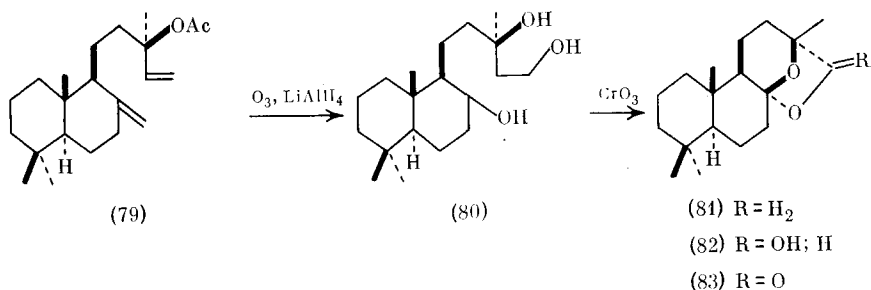


Реагируя с бромом, кеталь (52) превращается в смесь веществ (75)–(77) [124]. Монобромид (75) устойчив к действию щелочей, а его изомер (76) отщепляет, хотя и с трудом, бромистый водород и превращается в душистый кеталь (78):

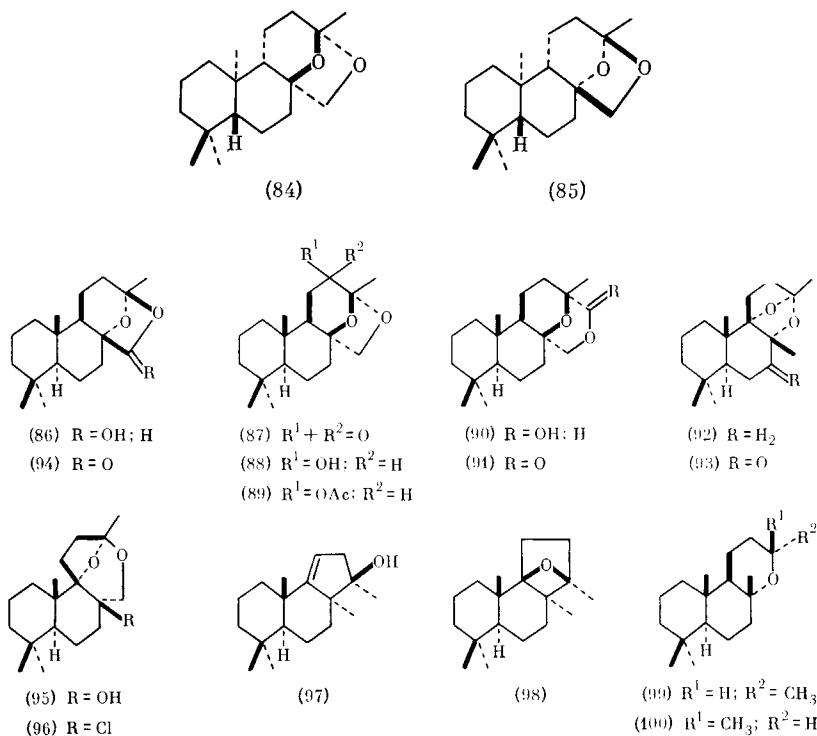


При озонировании ацетата мангола (79) был выделен с небольшим выходом триол (80), окисляющийся с образованием душистого продукта (81) (см. схему 9) [125]. Озонирование самого мангола (5) приводит (наряду с другими продуктами) к полуацеталькеталю (82), лишенному запаха. Но продукт его окисления — лактон (83) [126], который может быть получен из мангола и в одну стадию [85], являясь душистым веществом.

Схема 9



Недавно [49] при изомеризации эпоксикетон (50) и (51) были получены энантиомеры (84) и (85) кеталей (52) и (53) — первые вещества *энт*-лабданового ряда, также обладающие амбровым запахом [50]:

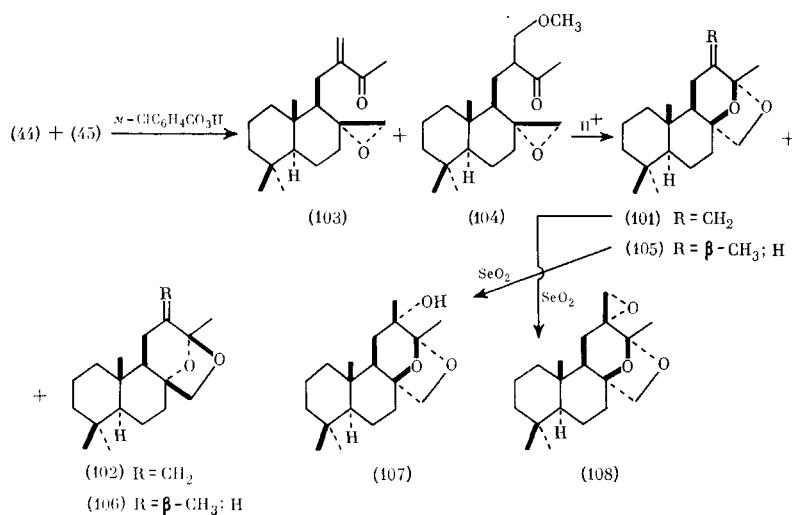


В поисках душистых веществ осуществлен синтез внутримолекулярных кеталей (86) [124], (87)—(91) [100], (92) [125] (это вещество найдено также в табаке [43]), (93) [80], (94) [85], (95), (96) [127], но все они не имеют запаха.

При облучении кетона (7) УФ-светом образуется смесь 12 веществ, два из которых — (97) и (98) обладают амбровым запахом [128]. При гидрировании энолэфир (8) дает смесь окисей (99) и (100), которые обнаружены в табаке [43]. Окись (100) пахнет амброй [129].

Душистых соединений состава C_{19} известно немного. По-видимому, причина этого в их низкой летучести из-за высокого молекулярного веса. Пахучие вещества (101) и (102) были получены при действии кислоты на эпоксиды (103) и (104) — продукты окисления кетонов (44) и (45) [118] (см. схему 10). Одновременно с изомеризацией эпоксикетон (104) отщепляет метанол. Продукты (105) и (106) гидрирования кеталей (101) и (102) и продукты (107) и (108) окисления кеталей (101) и (105) двуокисью селена также обладают запахом.

Схема 10



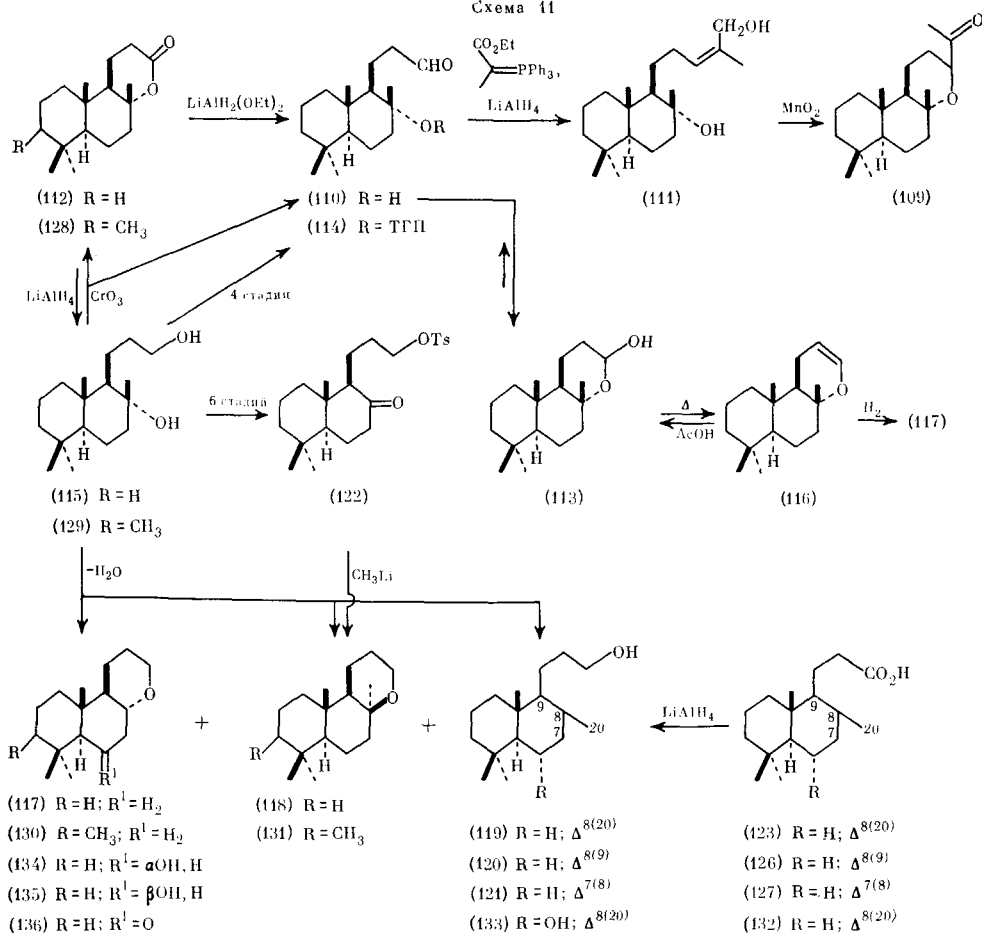
Еще одно душистое вещество состава C_{19} (109) синтезировано по приведенной ниже схеме 11 из амбреинолаля (110). Окисление диола (111) активной двуокисью марганца протекает необычно с расщеплением C—C-связи и образованием тетрагидропиранового цикла [130].

2. Душистые соединения состава C_{17}

К этой группе веществ относятся душистые начала серой амбры. При окислительном расщеплении амбреина (3) в зависимости от условий образуются амбреинолаль (110) [131—133] или амбреинолид (112) [10, 11, 131, 134]. В естественных условиях оно вызывается светом и кислородом воздуха и катализируется ионами меди [9] и фотосенсибилизаторами [135]. Амбреинолаль (110) существует в виде циклического полуацетала (113) [131] и его производные, например тетрагидропиранильное (114), могут быть получены только косвенным путем из амбреина [136] или амбреинолола (115) — продукта восстановления амбреинолида (112) [8, 131, 137].

При перегонке в вакууме соединения (113) и (114) превращаются в окись (116) [131—133, 136—141] — первое известное производное *транс*-декалина с амбровым запахом, входящее в состав летучей части серой амбры. Возможна и обратная гидратация окиси (116) в полуацеталь (113) (схема 11).

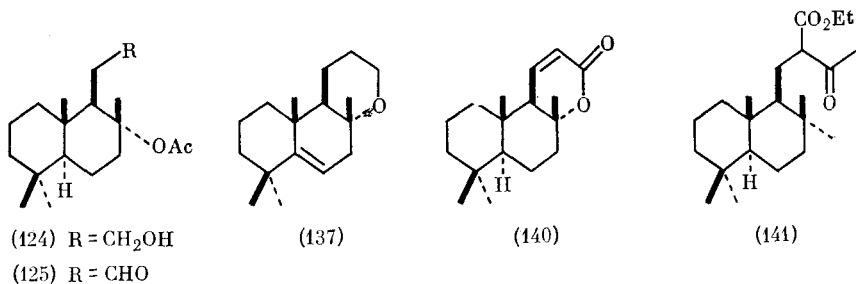
Схема 11



С небольшим выходом (~20%) оксигальдегид (110) получен при восстановлении амбреинолида (112) комплексными гидридами [130, 142] и при окислении диола (115) хромовым ангидридом [136] (см. схему 11). По данным работы [83], в последнем случае образуется амбреинолид (112).

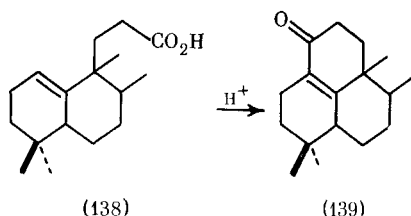
При гидрировании окиси (116) дает дигидропроизводное (117) [133] с сильным амбровым запахом, которое также синтезировано дегидратацией амбреинола (115) различными реагентами [8, 15, 131, 137, 143]. Стереохимия соединения (117) вытекает из того, что при окислении оно дает амбреинолид (112) [137]. Помимо окиси (117) при дегидратации диола (115) образуются окись (118) и смесь душистых спиртов (119—121). Недавно [50] осуществлен стереоселективный синтез окиси (118) из диола (115), в котором ключевой стадией является взаимодействие кетотозилата (122) с метиллитием (см. схему 11). В отличие от своего эпимера (117) она лишена запаха. Спирт (119) был получен и из кислоты (123), синтезированной из амбреинолида [144] и из оксацетата (124) — продукта озонлиза окиси (8) [7] или восстановления ацетоксигальдегида (125), который также образуется при озонировании окиси (8) [144]. Последний синтез кислоты (123) представляет собой один из возможных путей перехода от лабданных дитерпеноидов, для которых характерно расщепление до веществ состава C₁₆, к соединениям состава C₁₇. Кислота (123) синтезирована, наконец, в результате гипогалоитного окисления кетона (7) [80, 81]. Амбреинолид (112) был превращен также в изомерную кислоту (126) [10, 145], в смесь кислот (123), (126), (127) [85, 137] и их эфиров [10], восстанавливающихся в смесь спиртов (119)—(121). Кислота (126) обнаружена среди продуктов расщепления дитерпеноид-

да маррубина [146]. Наиболее удобный ее синтез — гипогалонтное окисление кетона (30) [58, 77, 85]. Полный многостадийный синтез рацемической кислоты (126) осуществлен из *m*-метоксифенилацетилен [58]. Этот синтез можно было значительно упростить, если учесть, что промежуточный продукт — 8-эпиамбреинолид может быть превращен в смесь эфиров кислот (125), (126) и (127) так же, как и амбреинолид (112), и синтезирован из подокарп-8(14)-ен-13-она (24) всего в 2 стадии [58].



Известны некоторые аналоги окисей (117) и (118). Так, продукт восстановления 3-метиламбреинолида (128) — диол (129) дает при дегидратации смесь окисей (130) и (131) с фруктовым запахом [147], а продукт окисления оксикетона (42) — оксикислота (132) восстановлена в диол (133), циклизующийся с одновременной эимеризацией при C(6) в смесь окисей (134) и (135) [120, 148]. Они, как и кетоокись (136), лишены запаха [62], но образующаяся при их дегидратации окись (137) обладает амбровым запахом [121, 148].

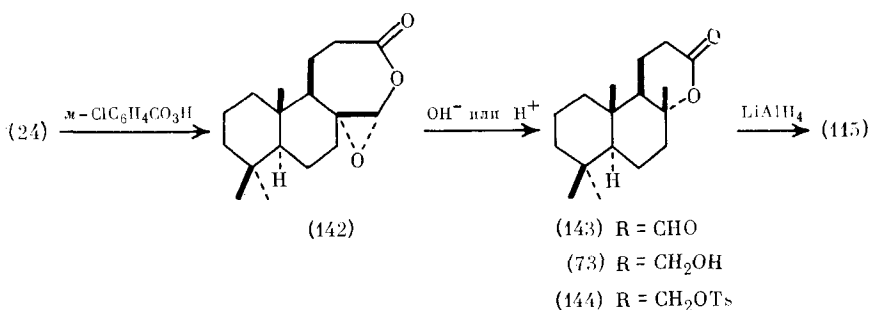
При обработке серной кислотой амбреинолид (112) перегруппировывается в кислоту (138), циклизующуюся далее в карбонильное соединение фенолановой структуры (139) с сильным амбровым запахом [137, 149]:



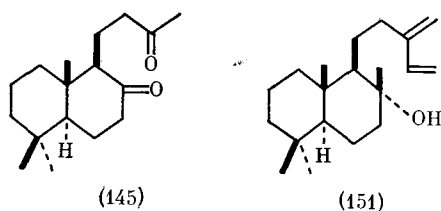
Приведенные данные говорят о том, что амбреинолид (112) является важным веществом для синтеза ценных душистых соединений. В небольшом количестве амбреинолид (112) и Δ^{12} -дегидроамбреинолид (140) содержатся в табаке [39], но богатых им природных источников нет. Поэтому встала задача получить амбреинолид синтетическим путем. Один из первых его синтезов был осуществлен из оксикетона (6) (выход 68%) [59, 150]. При взаимодействии с диэтилкарбонатом он дает оксикетозфир (141), кетонное расщепление которого приводит к амбреинолиду. Последний был получен также при циклизации кислоты (123) [80] или же в результате восстановления продукта эпоксицирования ее эфира (69) в диол (115) и последующего окисления хромовым ангидридом [83]. Изомерная кислота (126) также циклизуется в амбреинолид [58, 85]. В способе ее синтеза, описанном в работе [58], промежуточным соединением является подокарп-8(14)-ен-13-он (24), переход от которого к амбреинололу (115) был осуществлен по схеме 12 [151].

Другой путь к тозилату (144) упомянут раньше в работе [83].

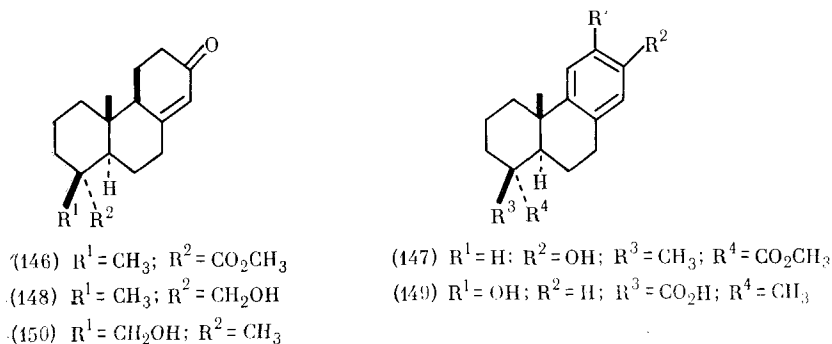
Кетон (24) является важным интермедиатом в синтезе многих соединений. Он образуется при циклизации дикетона (145) — продукта



окисления маннола (5) различными окислителями [30, 70, 80, 84, 85, 151, 152].



Подокарпенон (24) и его производные с функциональными группами при атомах углерода С(18) и С(19) могут быть получены относительно просто из таких доступных веществ, как смоляные кислоты. Так неоабиетиновая кислота (25) была превращена в кетозфир (146) [153], 13-дезизопропил-13-метоксидегидроабиетат (147) — в оксикетон (148) [154], а подокарповая кислота (149) — в оксикетон (150) [155]. Осуществлено превращение кетозфира (146) в подокарпенон (24) [70].

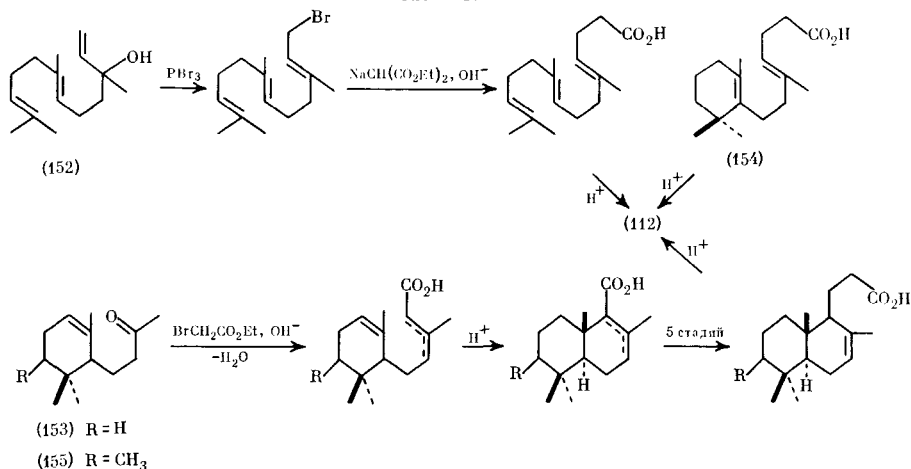


Удобный способ получения амбреинолида (112) состоит в окислении изоабиенсла (151) [156], который был синтезирован из склареола (4) [156] и входит в состав живицы пихты сибирской [157, 158] и кипариса вечнозеленого [75]. Однако изоабиензол оставался труднодоступным. Ситуация изменилась после того, как было обнаружено [159], что он содержится в большом количестве в хвое сосны обыкновенной.

Разработано несколько синтезов рацемического амбреинолида. Все они многостадийны, а исходные вещества труднодоступны. Как видно из схемы 13, в качестве исходных веществ были использованы неролидол (152) [160], дигидро- α -ионон (153) [161] или β -моноциклофарнезилуксусная кислота (154) [162]. Аналогично 3-метил-амбреинолид (128) был получен из метилдигидро- α -ионона (155) [147].

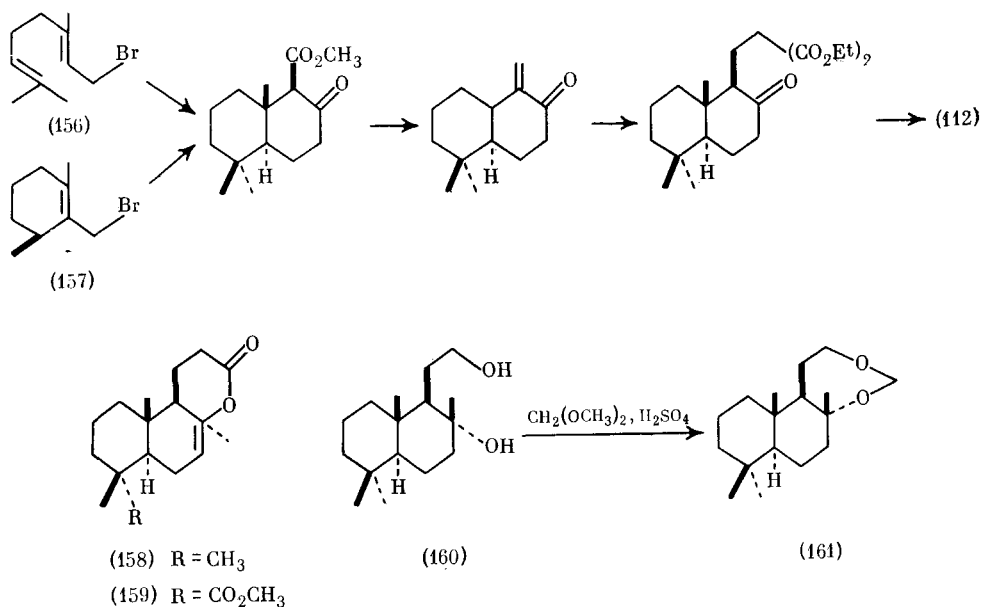
Оригинальный синтез амбреинолида из геранил- и β -циклогеранилбромидов (156) и (157), основные этапы которого приведены на схе-

Схема 13



ме 14, описан в работе [163]. В целом описано немало синтезов амбреинолида, но удобного для промышленности способа нет.

Схема 14



Для отдушки табака применяется полученный из кетокислоты (23) эноллактон (158). Кетокислота (23) образуется наряду с другими веществами при озонировании продуктов пиролиза амбреинолида или же продуктов дегидратации склареола (4) [48]. Для той же цели осуществлен синтез лактона (159) [164].

При взаимодействии с диметоксиметаном гликоль (160) — продукт трансформации склареола [8] — дает с небольшим выходом ацеталь (161) с сильным амбровым запахом [125]. Душистая окись состава C₁₇ (163) получена из кетона (7), как указано в схеме 15 [165].

Схема 15

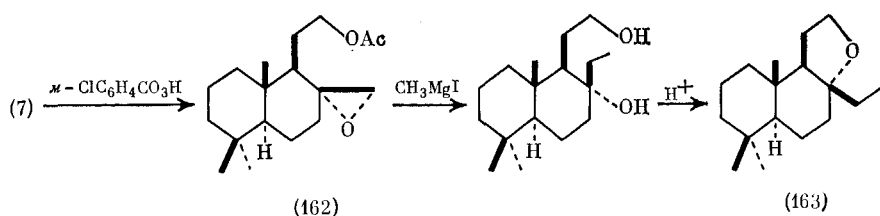
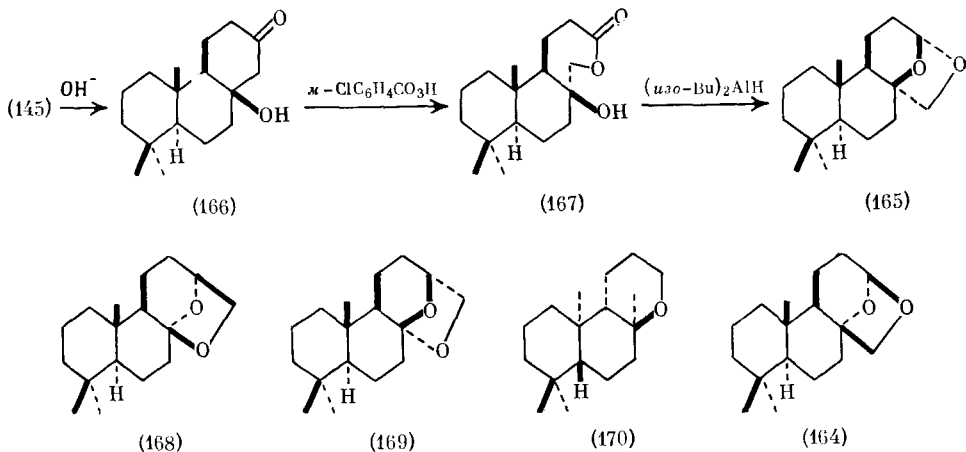


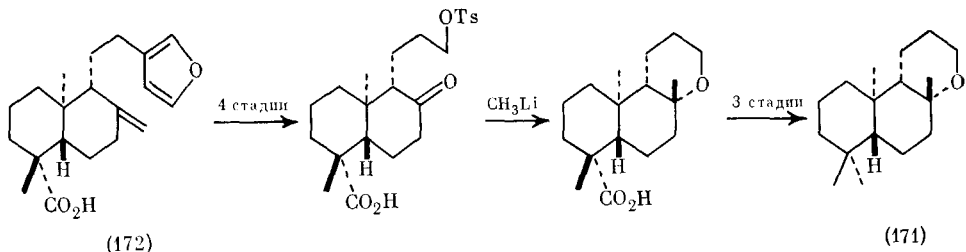
Схема 16



При восстановлении 20-оксамбреннолида (73) диизобутилалюминийгидридом образуется душистый кеталь (164). Его диастереонизомер (165) получен аналогичным образом из оксилактона (167) — продукта окисления 8-β-оксиподокарпан-13-она (166) (см. схему 16) [151]. Изомеры (168) и (169) этих кеталей, которые были синтезированы из подокарпенона (24) [166], лишены запаха.

Недавно [50] из кетона (46) была получена аналогично тому, как это было сделано в ряду лабдана, окись *энт*-лабданового ряда (170). Ее эпимер (171) синтезирован стереоселективно из даннеловой кислоты (172) по схеме 17:

Схема 17

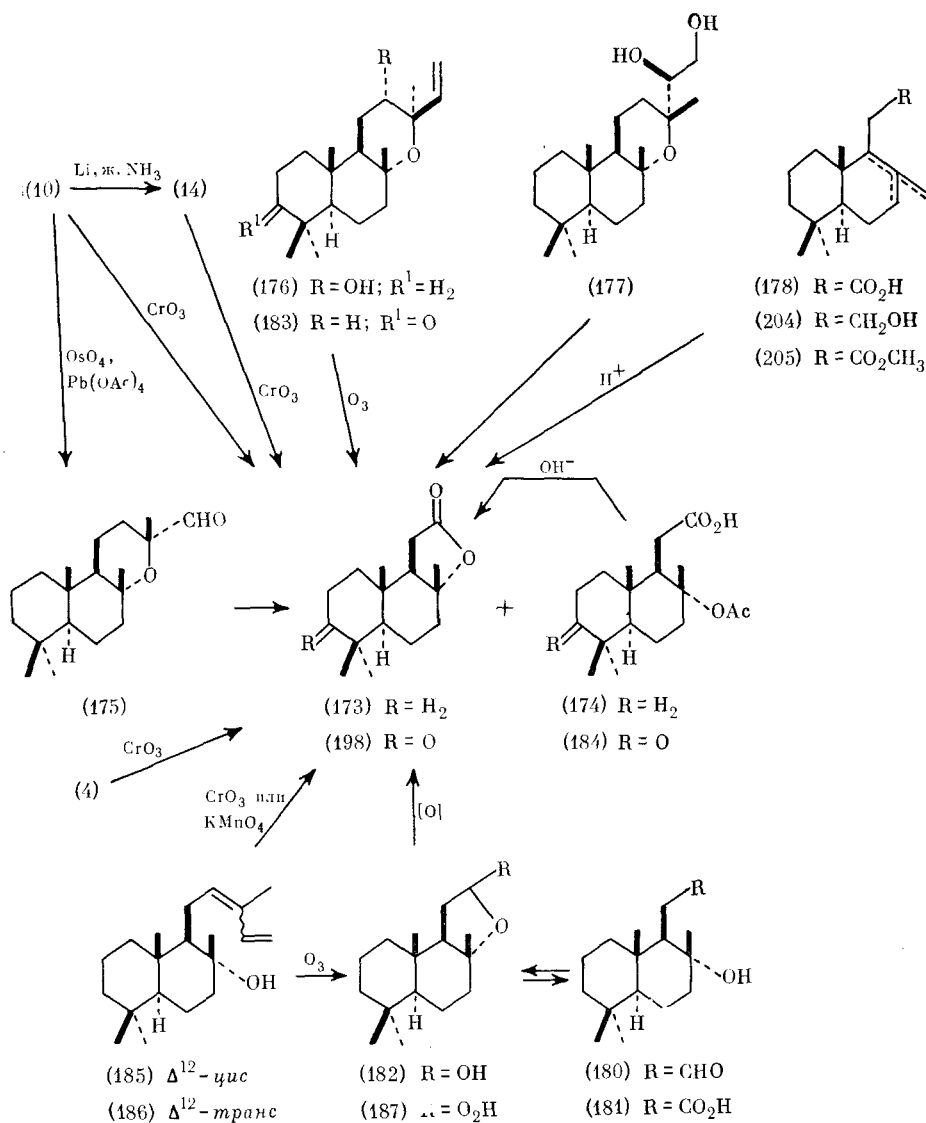


Окиси (170) и (171) обладают амбровым запахом.

3. Душистые соединения состава C_{16}

К этой группе относится целый ряд веществ, полноценных заменителей серой амбры, получающихся достаточно простым путем из многих доступных лабданоидов.

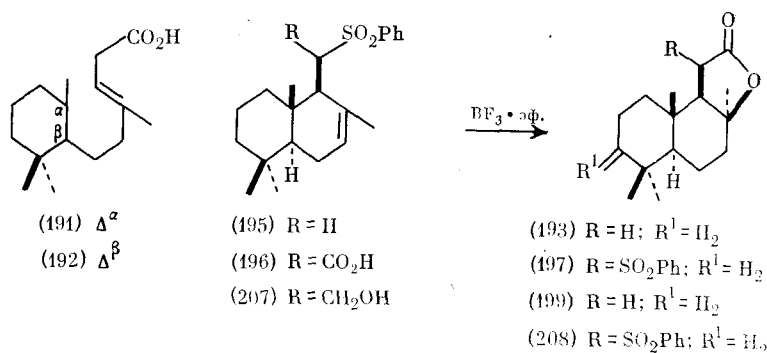
Одним из главных исходных веществ для этих синтезов послужил γ -лактон норамбреинолид (173), обнаруженный в небольшом количестве среди продуктов окисления амбреина (3) [167] и в табаке [39]. Впервые он, наряду с ацетоксикислотой (174), был получен при окислении склареола (4) [23, 55, 168, 169]. Ацетоксикислота (174) дает при омылении лактон (173) [125] (схема 18). Согласно патенту [170], если продукт окисления омылить и лактолизировать, то выход лактона достигает 65%, но эта методика достаточно громоздкая. Более простым и удобным является способ окисления склареола хромовой смесью [79, 171]. Разработаны также метод, аналогичный [170], прямого окисления манноилоксида (10) в норамбреинолид (173) [172] и двухстадийный способ через альдегид (175) (см. схему 18) [64]. Гораздо эффективнее путь, включающий гидрогенолиз манноилоксида (или его эпимера (15)) в дигидроабиенол (14) [64], окисляющийся в смесь ве-



шеств (173) и (174) [62]. Хотя известно много источников соединений (10) [3, 75, 95, 96, 173—178] и (15) [74, 179—182] или их смеси [3, 183—186], пока лишь единичные из них [187] имеют препаративное значение.

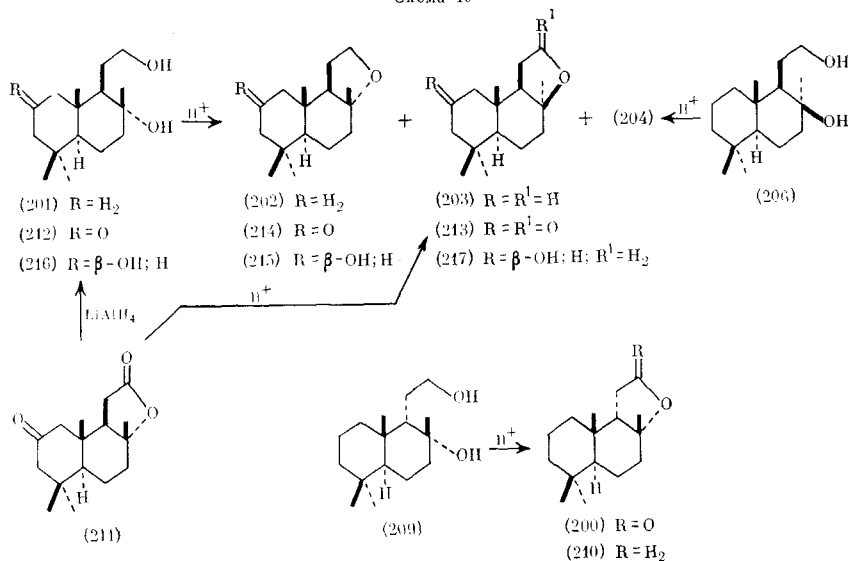
Смесь веществ (173) и (174) образуется при озонировании 12 α -окси-13-эпиманэпилоксида (176) [37] и при многостадийной трансформации борьятриола (177) [188, 189], достаточно доступного дитерпеноида [190, 191]. В принципе, исходными продуктами для получения соединений (173) и (174) могут быть известные производные оксидов (10) и (15) с кислородсодержащими группами в положениях: 2 и 3 [95], 3 [192, 193], 6 [117], 11 [176, 177], 1 и 18 [194], 3 и 18 [192].

При получении норамбреинолида (173) из перечисленных дитерпеноидов промежуточным продуктом является окись (8), окисляющаяся в ацетоксикислоту (174), дающую при внутримолекулярной перэтерификации или при отщеплении уксусной кислоты и циклизации образующейся смеси изомерных ненасыщенных кислот (178) [62] норамбреинолид. Кислота (174) была получена из склареола (4) в две стадии [195]. Она образуется и при озонлизе окиси (8) [56], но основным продукт в этом случае, как и в описанном в работе [144], является аце-



восстановления норамбреинсида натрием в спирте [15] не подтвердилась [32]. Диол (201) был получен и при восстановлении продуктов озонирования окиси (8) [8] и α -левантенолида (188) [36]. В первом случае было выделено и небольшое количество окиси (202). Синтез гликоля (201) из кетона (7), позволяющий перейти от мангола (5) к соединениям состава C_{16} , описан в [83]: кетон (7) окисляют перекислотой в эпоксиацетат (162) и его восстанавливают.

Схема 19



При дегидратации диола (201) образуются окиси (202) и (203), смесь изомерных спиртов (204) и смесь углеводородов, строение которых не выяснено. Углеводороды запахом не обладают, запах спиртов (204) — слабый, а окиси (203) и особенно (202) имеют сильный амбровый запах и представляют большую ценность для парфюмерной промышленности. Поэтому дегидратация гликоля (201) изучена достаточно подробно и установлено, что соотношение продуктов зависит от катализатора и условий реакции. Окись (202) преобладает, если дегидратацию вести β -нафталинсульфо-[7, 14, 15], *n*-толуолсульфо-[208] и серной [32, 62] кислотами, окисью алюминия [8, 14, 15] и толуолсульфохлоридом [62]. Окись алюминия вызывает одновременно образование большого количества углеводородов, а *n*-толуолсульфо-[171] и серная кислоты — спиртов (204). Последние преобладают только при дегидратации диметилсульфоксидом [212]. Их можно получить при восстановлении смеси изомерных кислот (178) — продукта пиролиза [7, 15] или обработки карбонатом натрия [48] ацетоксикислоты (174) или смеси их эфиров (205) — продукта взаимодействия норамбреинолида (173) со спиртовыми растворами кислот [15, 137, 213]. Описано также получение индивидуальных эфиров кислот (205) [196] и соот-

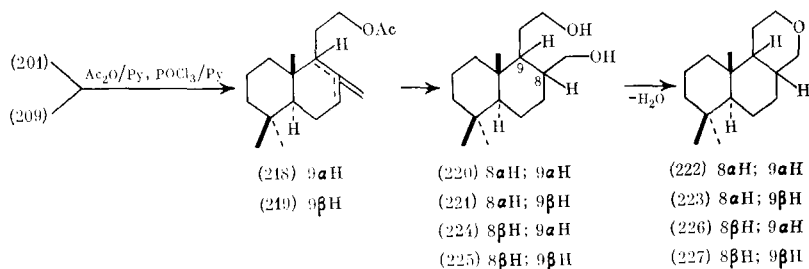
ветствующих им спиртов [94, 212]. Отметим, что окись (202) образуется при восстановлении норамбреинолида (173) дибораном, но выход ее мал (~30%) [62].

Если дегидратацию диола (201) вести хлористым водородом, то в продукте реакции преобладают окись (203) и смесь спиртов (204) (см. схему 19) [14, 15, 214]. То же самое имеет место при дегидратации диола (206) — продукта восстановления изолактона (193) [13]. Под действием кислот окись (202) изомеризуется в эпимер (203) [13]. Осуществлен [209] стереоспецифический синтез рацемической окиси (203), в котором ключевой стадией является циклизация спирта (207) в окись (208).

При дегидратации диола (209) — продукта восстановления лактона (200) — была получена душистая окись (210) [215].

Аналогично манойлоксиду (10), 2-кетоманойлоксид (12) или его этиленкеталь были превращены в соединения (211)—(214). Последнее при восстановлении дает спиртоокись (215) [63]. Если кетолактон (211) сперва восстановить в триол (216) и его дегидратировать, то выход окиси (215) значительно ниже. При восстановлении лактона (213) дибораном образуется спиртоокись (217) (см. схему 19). Соединения (210), (214), (215) и (217) пахнут амброй.

Схема 20

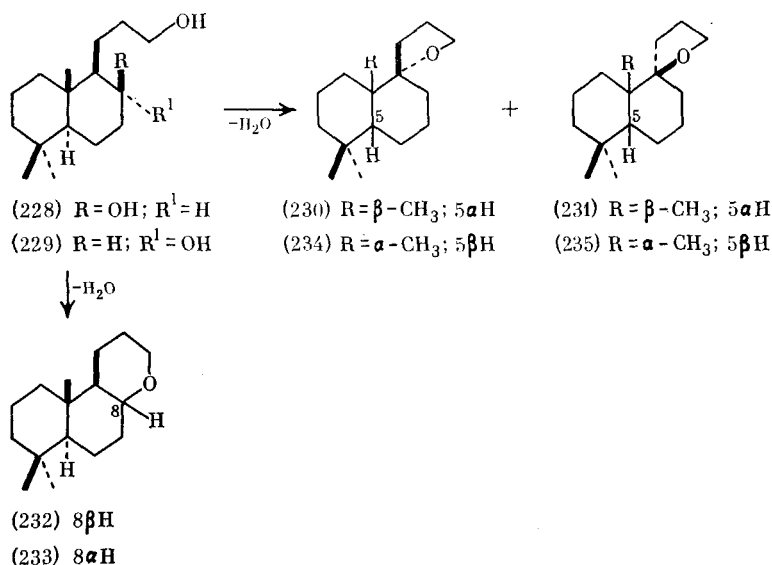


Диолы (201) и (209) послужили исходными веществами для синтеза пергидронафтопирановых производных. Они были превращены в смеси ацетатов (218) и (219), в которых преобладают изомеры с семициклической двойной связью [216] (см. схему 20). Их гидроборирование привело к гликолям (220) и (221), дегидратирующимся в душистые окиси (222) и (223) [217]. Если же смеси ацетатов (218) и (219) эпоксидировать, продукты изомеризовать эфиром трехфтористого бора и восстановить, то получают диолы (224) и (225) [218], дающие при дегидратации окиси (226) и (227) с амбровым запахом [219].

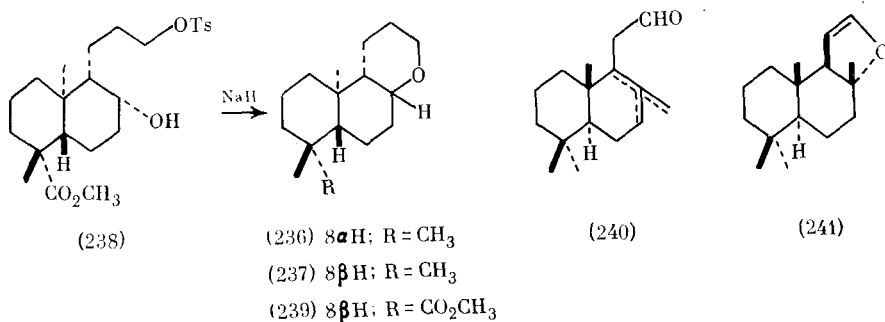
Серия окисных веществ лабданового и *энт*-лабданового рядов описана в [50]. Восстановление продукта озонирования подокарпенона (24) приводит к эпимерным гликолям (228) и (229). Взаимодействуя с *n*-толуолсульфокислотой, первый из них дает смесь спиртоокисей (230) и (231), а второй — окись (232). Продуктом дегидратации гликоля (228) *n*-толуолсульфохлоридом оказалось соединение (233). По такой же схеме осуществлен синтез энантиомерных веществ (234)—(236). Окись (237) синтезирована из продукта расщепления даниеловой кислоты (238). Ключевой этап в этом синтезе — образование соединения (239) при действии гидрида натрия на окситозилат (238) (см. схему 21).

Перегонка в вакууме ацетоксиальдегида (125) приводит к смеси неустойчивых бициклогомофарнезалей (240), которые обнаружены в табаке [43] и обладают амбровым запахом [7, 12, 220, 221]. Их смесь, а также индивидуальный γ -изомер, образуются при окислении соответствующих спиртов [94, 212]. Получить альдегиды (240) дегидратацией оксиальдегида (180) не удастся, так как под действием кислот он димеризуется [12], но при перегонке в вакууме превращается в смесь

Схема 21

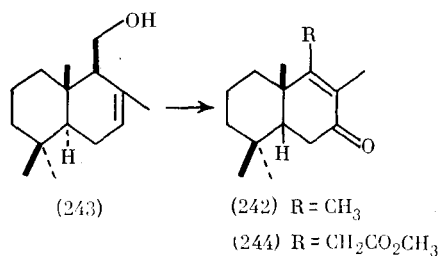


альдегидов (240) и окиси (241) [15]. Однако попытки получить оксиальдегид (180) окислением диола (201) [12, 83, 222] или восстановлением норамбреинолида (173) [142] не увенчались успехом, хотя 8-эпнорамбреинолид (193) был восстановлен в соответствующий оксиальдегид [142]. Сообщения о том, что γ -изомер альдегида (240) образуется при окислении склареола (4) [16, 19, 32], не подтвердились [60].



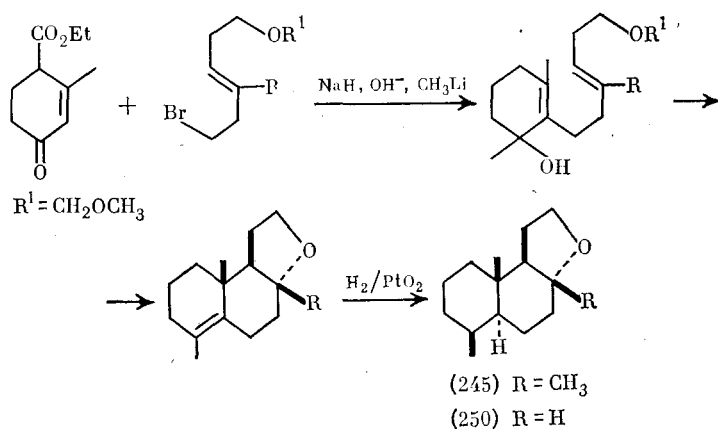
4. Душистые соединения состава C_{15} и C_{14}

Среди продуктов окисления склареола (4) обнаружен сесквитерпеновый кетон (242) [223] с амбровым запахом [224], который был ранее выделен из табака [43, 225] и был синтезирован из дрименола (243) [225]. Гораздо проще, однако, получать его из смеси эфиров (205). Ее окисляют в кетозфир (244), который при омылении дает кетон (242) [226]. Если окислению подвергнуть смесь кислот (178), то выход кетона (242) ниже [223].



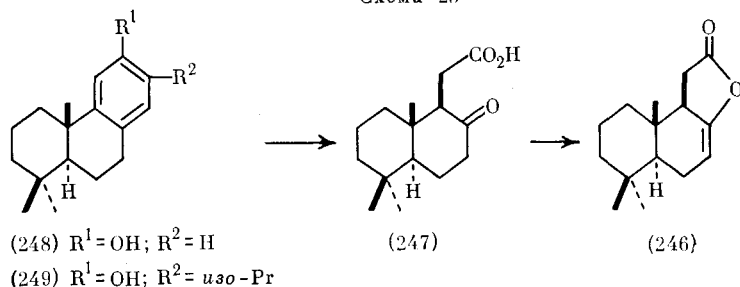
Недавно [227] по схеме 22 был осуществлен синтез душистого нора-аналога (245) окиси (202) без одной метильной группы при С(4).

Схема 22



В качестве отдушки для табака используется эноллактон (246), синтезированный совместно со своим гомологом (158) из некоторых лабданоидов [48]. Соответствующая ему кетокислота (247) была получена из 12-оксиподокарпана (248) [228] и ферругинола (249) [229] (см. схему 23), т. е. из доступных продуктов превращения смоляных кислот.

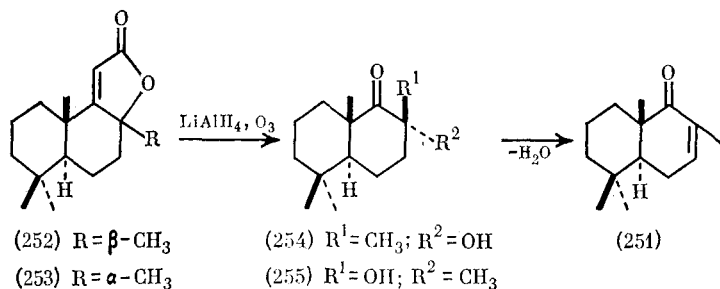
Схема 23



По упомянутой выше схеме 22 [227] был синтезирован и душистый C_{14} -аналог (250) окиси (202), лишенный метильных групп при С(4) и С(8).

Среди продуктов окисления склареола (4) найден душистый кетон (251) [123]. Ранее он был синтезирован [46] из $\Delta^8, 11$ -дегидронорамбреинолида (252) (схема 24), который в свою очередь был получен из норамбреинолида (173) [46, 129] и рекомендован для отдушки табака. Описан также синтез его С(8)-эпимера (253) [129].

Схема 24



При восстановлении алюмогидридом лития и озонировании лактоны (252) и (253) дают окискетоны (254) и (255). Лактон (252) может

быть превращен в оксикетон (254) озонированием и омылением [223], но этот путь менее эффективен. Дегидратация оксикетонов (254) и (255) приводит к кетону (251) [129, 223]. Более сложным является его синтез из дрименола (243) [230].

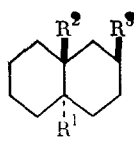
IV. ЗАВИСИМОСТЬ ЗАПАХА ДУШИСТЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЛАБДАНОИДОВ, ОТ СТРУКТУРЫ

Вопрос о зависимости запаха от структуры веществ достаточно сложен и пока не решен. Нет единой теории запаха, которая объяснила бы все известные факты и обладала бы предсказательной силой. Отсутствует объективный критерий даже для качественной оценки запаха. Человеческий нос, различающий несколько тысяч запахов, достаточно чувствителен, но полученная при его помощи информация в определенной степени субъективна [231, 232].

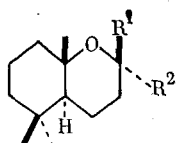
Различают две стороны процесса обоняния: 1) взаимодействие молекул пахучего вещества с рецепторами обонятельных нервных клеток носоглотки и 2) преобразование возникающего при этом первичного возбуждения в сигнал и его передача в обонятельную луковицу мозга. Для химика представляет интерес прежде всего то, как молекулы душистых веществ взаимодействуют с рецепторами обонятельных клеток, порождая ощущение конкретного запаха, т. е. каким образом структура вещества предопределяет его запах [232].

Из существующих теорий (точнее гипотез) запаха наиболее общепринята стереохимическая теория Эймура [233—235], согласно которой на поверхности рецептора имеются лунки определенной формы и размеров, каждая из которых соответствует какому-либо первичному запаху. В лунках есть строго локализованные участки с повышенным химическим сродством, взаимодействующие с функциональными группами пахучих веществ. Следовательно, запах определяется формой молекулы (или ее части) и характером и положением функциональных групп. Если молекула вещества вмещается только в лунку одного типа, то оно обладает первичным запахом, если же в лунки нескольких типов — то сложным запахом.

Учитывая структуру душистых соединений (116), (117), (119)—(121), (202) — (204) и (240), Штолль [14, 15] заключил, что запах амбры присущ производным декалина указанного типа с окисным кольцом или двойной связью при C(2) и спиртовой или альдегидной группой в боковой цепи. Позже стали известны соединения (52), (53), (71), (72) и другие вещества с тем же запахом. Олоф [35] обобщил накопленные данные в свете стереохимической теории запаха и сформулировал 1,2,4-триаксиальное правило. Согласно этому правилу запах амбры или любого из шести первичных запахов, его составляющих [53, 236], присущ соединениям с *транс*-декалиновым скелетом и тремя аксиальными заместителями (один из которых должен быть кислородсодержащей группой), расположенными в положениях 1, 2, 4, как указано в формуле (256), или молекулам с подобной им пространственной структурой (или фрагментом структуры), например тетрагидрохромановым производным [129]: (52), (100), (109), (257) и (258). В последнем случае не обязательно, чтобы один из заместителей был кислородсодержащим. Кстати, природа этого заместителя не имеет большого значения и сказывается лишь на ноте или интенсивности запаха. Данные работы [50] показывают, что кислородсодержащая группа не обязательно должна быть аксиальной, если она находится при атоме углерода, при котором имеется еще один радикал. Не играет особой роли и окружение центров, ответственных за запах. Действительно, несмотря на структурные изменения, окиси (163), (202), (214), (215), (245), (250) и кетали (52), (71), (72), (78), (81), (101), (102), (105)—(108), (164) и (165) обладают амбровым запахом.

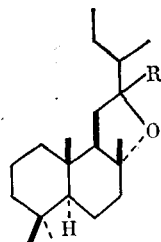


(256)



(257) $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{H}$

(258) $R^1 = \text{CH}_2=\text{CH}_2$; $R^2 = \text{CH}_3$



(259) $R = \alpha\text{-H}$

(260) $R = \beta\text{-H}$

Роль одного из аксиальных заместителей могут играть π -электроны двойной связи или кетогруппы [35]. Этим объясняется наличие запаха у соединений (119)—(121), (204), (240), (242), (251), а также у ряда производных декалина с кетогруппой при С(2) [237]. Соединения (53), (56), (92)—(96), (99), (118), хотя и содержат кетальные и окисные группы, но не удовлетворяют триаксиальному правилу и лишены запаха. Вещества (10), (15) и их производные, окиси (259) и (260) [238], по-видимому, не пахнут из-за высокого молекулярного веса.

Амбровый запах *энт*-лабдановых производных, как правило, слабее и другой ноты, чем у их лабдановых антиподов [50], что еще раз указывает на хиральность рецепторов запаха и свидетельствует в пользу стереохимической теории запаха.

Однако известен целый ряд фактов, противоречащих триаксиальному правилу. Так, вещества (97), (98), (139), (171), (222), (223), (226), (227), (233) не удовлетворяют его требованиям, но имеют запах амбры и, наоборот, соединения (206), (168), (169) и многие другие, удовлетворяющие требованиям правила, лишены запаха. Если окружение центров, ответственных за амбровый запах, не имеет большого значения, то трудно объяснить его исчезновение при переходе от кетала (52) к его кето- и оксипроизводным (57)—(59), от окиси (117) — к ее производным (113), (130), (134)—(136), а также при превращениях соединения (116) в соединение (8), (232) в (118), (52) в (65).

Таким образом, иногда несущественные с точки зрения триаксиального правила, небольшие изменения в структуре вещества приводят к непредсказуемым и необъяснимым изменениям запаха или даже к его исчезновению. Многочисленные исключения лишают пока это правило надежной предсказательной силы и снижают его ценность. И все же сейчас очевидно, что запах — это свойство молекулы как единого целого и в этом смысле он должен зависеть от ее структуры и стереохимии. По-видимому, дальнейшее накопление фактического материала позволит выяснить суть этой зависимости.

V. ПРОИЗВОДСТВО И ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ЛАБДАНОВЫХ ДИТЕРПЕНОИДОВ

Как отмечалось, склареол (4), маноол (5), маноиловид (10), лариксол (43) и др. — вполне доступные вещества. Это, а также высокие парфюмерные достоинства получаемых из них соединений с амбровым запахом привело к тому, что синтез последних сразу приобрел не только академический, но и практический интерес. Первым был запатентован способ получения окиси (202) [14, 15], известной под названием «амброкс» и «амброксид» из склареола. Впоследствии отдельные стадии ее синтеза неоднократно видоизменялись с целью приспособления к производственным условиям [20, 32, 171, 208, 239, 240]. Выпускаемые промышленностью амброксид и другие продукты представляют собой смесь веществ.

Разработаны и более простые методы получения душистых веществ из склареола и маноола, состоящие в том, что их окисляют соединениями шестивалентного хрома и продукты окисления подвергают пи-

ролитической перегонке [16—18]. Способ получения такой смеси веществ (амбриала) из склареола был усовершенствован [19, 32, 33]. Было показано также, что перегонку продукта окисления можно заменить его обработкой асканитом [34, 241], хотя природа душистых начал при этом меняется [242]. Однако их строение нельзя считать окончательно установленным, так как оказалось [78], что состав продукта окисления склареола в действительности значительно сложнее, чем считалось ранее [60].

В полупроизводственных условиях воспроизведен метод получения смеси кеталей (52) и (53) из манеола (5) [104].

Амбриаль и амброксид применяются в парфюмерной промышленности. Некоторые продукты расщепления лабданоидов используются для улучшения качества табачных изделий. Для этих целей запатентованы следующие соединения (201), (202) [45], (173), (181), (252) [46], (180) [47] и (158), (246) [48].

* *
*

В химии душистых соединений на основе лабданоидов достигнуты немалые успехи. Получено несколько десятков веществ с амбровым запахом из доступных дитерпеноидов (склареола, манеола и др.). Наложено производство некоторых из них. Интерес к этим соединениям растет, поскольку они не только обладают высокими парфюмерными свойствами, но и сложным запахом, охватывающим достаточно широкий диапазон нот.

За последние 10—15 лет обнаружены источники новых лабданоидов, которые также могут быть использованы в синтезах душистых веществ. Большие возможности открывает разработанный недавно [49] метод введения двойной связи в боковую цепь насыщенных лабданоидов через селеноорганические соединения. Перспективным является поиск душистых веществ на основе *энт*-лабданоидов дитерпеноидов, обнаруженных уже в более чем 30 растениях. Целесообразно продолжение изучения зависимости запаха от структуры, так как в ряду этих соединений собран богатый фактический материал, а также они имеют жесткий углеродный скелет, что очень важно при решении такой проблемы. Наконец, мало пока удобных для промышленности методов получения душистых веществ из лабданоидов дитерпеноидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cocker J. D., Halsall T. G. J. Chem. Soc., 1956, p. 4262.
2. Мак-Криггел Р., Овертон К. В кн.: Успехи органической химии. М.: Мир, 1968, т. 5, с. 51.
3. Влад П. Ф., Лазурьевский Г. В. Бициклические дитерпеноиды. Кишинев: РИО АН МССР, 1967, с. 8.
4. Hanson J. R. In: Chemistry of Terpenes and Terpenoids. London, New York: Academic Press, 1972, p. 155.
5. Hanson J. R. In: Forts. Chem. org. Naturst., Wien, New York: Springer Verlag, 1971, B. 29, S. 395.
6. Влад П. Ф. Изв. АН МССР, сер. биол. и хим., 1977, № 2, с. 67.
7. Stoll M., Hinder M. Helv. Chim. Acta, 1950, v. 33, p. 1251.
8. Hinder M., Stoll M. Ibid., v. 33, p. 1308.
9. Lederer E. In: Forts. Chem. org. Naturst. B. 6, Wien, New York: Springer Verlag, 1950, S. 87.
10. Ruzicka L., Lardon F. Helv. Chim. Acta, 1946, v. 29, p. 912.
11. Lederer E., Marx F., Mercier D., Perot G. Ibid., 1946, v. 29, p. 1354.
12. Stoll M., Hinder M. Ibid., 1953, v. 36, p. 1984.
13. Hinder M., Stoll M. Ibid., 1953, v. 36, p. 1995.
14. Stoll M. Швейц. пат. 299369 (1954); С. А., 1955, v. 49, 14280.
15. Stoll M. Пат. США 2809996 (1957); С. А., 1958, v. 52, 668.
16. Ohloff G. Пат. ФРГ 1019031 (1958); РЖХим., 1960, 43618.
17. Англ. пат. 807616 (1959); С. А., 1959, v. 53, 17442.
18. Ohloff G. Пат. ФРГ 1038681 (1959); РЖХим., 1960, 36111.
19. Сибирцева В. Е., Кустова С. Д., Вирезуб С. И., Герасимова М. Н., Калужская А. С., Орешкина К. Д. Авт. свид. СССР 130897 (1960); Бюл. изобр., 1960, № 16, с. 12.
20. Кустова С. Д., Вирезуб С. И., Сибирцева В. Е., Войткевич С. А. Авт. свид. СССР 134681 (1961); Бюл. изобр., 1961, № 1, с. 13.

21. Лазурьевский Г. В. Тр. Кишиневского ун-та, 1958, вып. 1, с. 137.
22. Лазурьевский Г. В., Попа Д. П. Тр. Всесоюзн. научн.-иссл. инст. синтет. натур. душистых веществ. 1958, вып. 4, с. 82.
23. Гусева К. А., Рафанова Р. Я., Буланова А. В., Вирезуб С. И. Маслособойно-жир. пром., 1959, № 23, с. 29.
24. Лазурьевский Г. В., Салей Л. А., Попа Д. П. Авт. свид. СССР 417408 (1973); Бюл. изобр., 1974, № 8, с. 66.
25. Ohloff G. Пат. США 2914565 (1959); С. А., 1960, v. 54, 2678.
26. Англ. пат. 879958 (1980); С. А., 1962, v. 56, 9138.
27. Киселева Е. Н., Шестакова В. А., Войцехович Т. Н., Кладинова Г. И. Авт. свид. СССР 167931 (1964); Бюл. изобр. 1965, № 3, с. 41.
28. Новотельнова Н. Ф., Генералова Э. В., Войткевич С. А., Кустова С. Д., Кизилов М. М., Лилев М. Л. Авт. свид. СССР, 161842 (1961); Бюл. изобр., 1964, № 8, с. 39.
29. Киселева Е. Н., Беляева В. А., Войцехович Т. Н. Масложир. пром., 1966, № 2, с. 23.
30. Hosking I. R. Chem. Ber., 1936, B. 69, S. 780.
31. Brooker S. G., Cambie R. C., James M. A. Trans. Royal Soc. New Zealand, 1966, v. 1, p. 205. РЖБхим., 1967, 3Ф813.
32. Сибирцева В. Е., Вирезуб С. И., Кустова С. Д. Тр. Всесоюзн. науч.-иссл. синтет. натур. душистых веществ, 1961, вып. 5, с. 9.
33. Сибирцева В. Е., Кустова С. Д., Когенман Г. М., Макановицкая И. С. Маслособойно-жир. пром., 1961, № 12, с. 31.
34. Сибирцева В. Е., Кустова С. Д. Авт. свид. СССР 167932 (1964): Бюл. изобр., 1965, № 3, с. 41.
35. Ohloff G. In: Gustation and Olfaction. London, New York: Academic Press, 1971, p. 178.
36. Giles J. A., Schumacher J. N. Tetrahedron, 1961, v. 14, p. 246.
37. Giles J. A., Schumacher J. N., Mims S. S., Bernasek E. Ibid., 1962, v. 18, p. 169.
38. Giles J. A., Schumacher J. N., Yong G. W. Ibid., 1963, v. 19, p. 107.
39. Schumacher J. N., Vestal L. Tobacco Science, 1974, v. 18, p. 43; С. А., 1975, v. 81, 75056.
40. Bailey J. A., Vincent G. G., Burden R. S. J. Gen. Microbiol., 1974, v. 85, p. 57.
41. Colledge A., Reid W. W., Russell R. Chem. and Ind., 1975, № 13, p. 570.
42. Enzell C. R., Wahlberg I., Aasen A. J. In: Forts. Chem. org. Naturst. Wien, New York: Springer Verlag, 1977, B. 34, S. 1.
43. Demole E., Enggist P. Helv. Chim. Acta, 1978, v. 61, p. 2318.
44. Wahlberg I., Wallin I., Nordfors K., Nishida T., Enzell C. R., Reid W. W. Acta Chem. Scand., 1979, v. B33, p. 541.
45. Giles J. A. Пат. США 2905575 (1959); С. А., 1960, v. 54, 2678.
46. Schumacher J. N. Пат. США 2905576 (1959); С. А., 1960, v. 54, 2679.
47. Schumacher J. N. Пат. США 2978365 (1961); С. А., 1961, v. 55, 14838.
48. Mims S. S. Франц. пат. 1346170 (1963); С. А., 1964, v. 60, 14475.
49. Dey A. K., Wolf H. R. Helv. Chim. Acta, 1978, v. 61, p. 1004.
50. Ohloff G., Vial C., Wolf H. R., Job K., Jegou E., Polonsky J., Lederer E. Ibid., 1980, v. 63, p. 1932.
51. Белов В. Н., Даев Н. А., Скворцова Н. И., Смольянинова Е. К. Успехи химии, 1957, т. 26, с. 96.
52. Белов В. Н., Скворцова Н. И. Там же, 1963, т. 32, с. 265.
53. Ohloff G. Forts. chem. Forsch., 1969, B. 12, S. 185.
54. Попа Д. П. Высшие терпеноиды растений семейства губоцветных. Кишинев: Штиинца, 1976, с. 83.
55. Ruzicka L., Janot M. M. Helv. Chim. Acta, 1931, v. 14, p. 645.
56. Ruzicka L., Seidel C. F., Engel L. L. Ibid., 1942, v. 25, p. 621.
57. Лазурьевский Г. В., Новохатка Д. А. Ж. общ. химии, 1960, т. 30, с. 3123.
58. Bigley D. B., Rogers N. A. J., Barltrop J. A. J. Chem. Soc., 1960, p. 4613.
59. Lederer E., Stoll M. Helv. Chim. Acta, 1950, v. 33, p. 1345.
60. Сибирцева В. Е., Лецинер А. С., Кустова С. Д. Ж. общ. химии, 1965, т. 35, с. 275.
61. Hosking J. R., Brandt C. W. Chem. Ber., 1935, B. 68, S. 37.
62. Cambie R. C., Joblin K. N., Preston A. F. Austral. J. Chem., 1971, v. 24, p. 583.
63. Cambie R. C., Joblin K. N., McCallum N. K. Ibid., 1970, v. 23, p. 1439.
64. Hodges R., Reed R. I. Tetrahedron, 1960, v. 10, p. 71.
65. Cambie R. C., Leong S. H., Palmer B. D., Preston A. F. Austral. J. Chem., 1980, v. 33, p. 155.
66. Смит В. А., Семеновский А. В., Бруновленская И. И., Портнова С. Л., Кучеров В. Ф. Докл. АН СССР, 1965, т. 160, с. 849.
67. Семеновский А. В., Смит В. А., Кучеров В. Ф. Там же, 1965, т. 160, с. 1097.
68. Мунтян Г. Е., Семеновский А. В., Смит В. А., Кучеров В. Ф. Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, с. 1577.
69. Jeger O., Dürst O., Buchi G. Helv. Chim. Acta, 1947, v. 30, p. 1853.
70. Wenkert E., Mahajan J. R., Nussim M., Schenker F. Canad. J. Chem., 1966, v. 44, p. 2575.
71. Чиркова М. А., Дзизенко А. К., Пентегова В. А. Химия природн. соед., 1967, с. 86.
72. Чиркова М. А., Пентегова В. А. Там же, 1969, с. 247.
73. Влад П. Ф., Колца М. Н., Руссо А. Г. Ж. общ. химии, 1973, т. 43, с. 650.
74. Шмидт Э. Н., Пентегова В. А. Химия природн. соед. 1970, с. 769.

75. Garnero J., Buil P., Jouliau D., Tabacchi R. *Parfum. Cosm. Arom.*, 1978, № 20, p. 33; C. A., 1978, v. 89, 203992.
76. Hadley M., Halsall T. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1974, p. 1334.
77. Mangoni L., Belardini M. *Gazz. Chim. Ital.*, 1963, v. 93, p. 465.
78. Влад П. Ф., Лыу Тху Суан. *Ж. общ. химии*, 1975, т. 45, с. 1887.
79. Влад П. Ф., Колца М. Н., Сибирицева В. Е., Кустова С. Д. *Ibid.*, 1980, т. 50, с. 195.
80. Schenk H. R., Gutmann H., Jeger O., Ruzicka L. *Helv. Chim. Acta*, 1952, v. 35, p. 817.
81. Schenk H. R., Gutmann H., Jeger O., Ruzicka L. *Ibid.*, 1954, v. 37, p. 543.
82. Ohloff G. *Ibid.*, 1958, v. 41, p. 845.
83. Demole E., Wuest H. *Ibid.*, 1967, v. 50, p. 1314.
84. Grant P. K., Hodges R. J. *J. Chem. Soc.*, 1960, p. 5274.
85. Cambie R. C., Joblin K. N., Preston A. F. *Austral. J. Chem.*, 1971, v. 24, p. 2365.
86. Khac Manh Duc D. Do, Fétizon M., Flament J. P. *Tetrahedron*, 1975, v. 31, p. 1897.
87. Sundararaman P., Herz W. *J. Org. Chem.*, 1977, v. 42, p. 813.
88. Ohloff G. *Lieb. Ann.*, 1958, B, 617, S. 134.
89. Влад П. Ф., Лазурьевский Г. В. *Изв. АН МССР*, 1961, № 12, с. 69.
90. Mousseron M., Millot M. J. *Bull. Soc. chim. France*, 1961, p. 1709.
91. Mousseron-Canet M., Mousseron M., Millot J., Mani J. C. *Isr. J. Chem.*, 1963, v. 1, p. 468; C. A., 1964, v. 60, 15919.
92. Влад П. Ф., Юрченко В. А. Авт. свид. СССР 434079 (1974); Бюл. изобр., 1974, № 24, с. 39.
93. Büchi G., Beimann K. *Croat. Chem. Acta*, 1957, v. 29, p. 163.
94. Sundararaman P., Herz W. *J. Org. Chem.*, 1977, v. 42, p. 806.
95. Cambie R. C., Grant P. K., Huntrakul C., Weston R. J. *Austral. J. Chem.*, 1969, v. 22, p. 1691.
96. Радугин В. А., Хан В. А., Дубовенко Ж. В., Пентегова В. А. *Химия природн. соед.*, 1976, с. 299.
97. Grant P. K., Liao H. T. *Z. Austral. J. Chem.*, 1978, v. 31, p. 1777.
98. Stoll M., Hinder M. *Helv. Chim. Acta*, 1954, v. 37, p. 1856.
99. Grant P. K., Weavers R. T. *Tetrahedron*, 1974, v. 30, p. 2385.
100. Scheidegger U., Schaffner K., Jeger O. *Helv. Chim. Acta*, 1962, v. 45, p. 400.
101. Mousseron-Canet M., Mani J. C. *Bull. Soc. chim. France*, 1965, p. 481.
102. Jeger O., Demole E. Швейц. пат. 428765 (1967); C. A., 1968, v. 68, 21918.
103. Ruzicka L., Jeger O. Пат. США 3149465 (1964); C. A., 1965, v. 62, 1696.
104. Demole E. *Experientia*, 1964, v. 20, p. 609.
105. Wienhaus H., Piltz W., Seibt H., Dassler H. G. *Chem. Ber.*, 1960, B. 93, S. 2625.
106. Haeuser J. *Bull. soc. chim. France*, 1961, p. 1490.
107. Haeuser J. *Ibid.*, 1965, p. 2645.
108. Sandermann W., Bruns K. *Chem. Ber.*, 1966, B. 99, S. 2835.
109. Haeuser J. Франц. пат. 1303863 (1962); C. A., 1963, v. 58, 6874.
110. Wienhaus H. *Angew. Chem.*, 1947, B. 59, S. 248.
111. Шмидт Э. Н., Лисина А. И., Пентегова В. А. *Изв. СО АН СССР*, 1964, № 3, сер. хим., вып. 1, с. 52.
112. Шмидт Э. Н., Пентегова В. А. Там же, 1966, № 11, сер. хим., вып. 6, с. 84.
113. Лисина А. И., Вольский Л. Н., Леонтьева В. Г., Пентегова В. А. Там же, № 14, сер. хим., вып. 6, с. 102.
114. Шмидт Э. Н., Пентегова В. А. *Химия природн. соед.*, 1974, с. 675.
115. Шмидт Э. Н., Чупахина Л. Э., Пентегова В. А. *Изв. СО АН СССР*, 1975, № 12, сер. хим. вып. 5, с. 173.
116. De Pascual Teresa J., San Feliciano A., Egido T. *An. Quim.*, 1976, v. 72, p. 865; C. A., 1977, v. 87, 130486.
117. Conner A. H., Rowe J. W. *Phytochem.*, 1977, v. 16, p. 1777.
118. Grant P. K., Lai C. K. *Austral. J. Chem.*, 1978, v. 31, p. 1785.
119. King F. E., Jones G. J. *J. Chem. Soc.*, 1955, p. 658.
120. Cambie R. C., Preston A. F., Woodgate P. D. *Austral. J. Chem.* 1973, v. 26, p. 1821.
121. Нидерланд. пат. 6511161 (1966); C. A., 1966, v. 65, 7226.
122. Сибирицева В. Е., Кустова С. Д. *Ж. общ. химии*, 1970, т. 40, с. 2514.
123. Влад П. Ф., Колца М. Н., Унгуру Н. Д., Сибирицева В. Е., Кустова С. Д. Там же, 1980, т. 50, с. 218.
124. Grant P. K., Liao H. T. L., Nicholls M. J. *Austral. J. Chem.*, 1973, v. 26, p. 1815.
125. Cambie R. C., Joblin K. N., Preston A. F. *Ibid.*, 1972, v. 25, p. 1767.
126. Grant P. K., Liao H. T. L. *Ibid.*, 1978, v. 31, p. 1791.
127. Francis M. J., Grant P. K., Low K. S., Weavers R. T. *Tetrahedron*, 1976, v. 32, p. 95.
128. Ohloff G., Vial C., Wolf H. R., Jeger O. *Helv. Chim. Acta*, 1976, v. 59, p. 75.
129. Ohloff G., Giersch W., Schulte-Elte K. H., Vial C. *Ibid.*, 1976, v. 59, p. 1140.
130. Oritani T., Yamashita K., Matsui M. *Agr. Biol. Chem.*, 1970, v. 34, p. 1244.
131. Oritani T., Matsui M. *Ibid.*, 1966, v. 30, p. 659.
132. Lederer E., Mercier D., Perot G. *Bull. Soc. chim. France*, 1947, v. 14, p. 345.
133. Ruzicka L., Seidel C. F. *Helv. Chim. Acta*, 1950, v. 33, p. 1285.
134. Ohloff G., Vial C. *Ibid.*, 1977, v. 60, p. 2767.
135. Ohloff G., Schulte-Elte K. H., Muller B. L. *Ibid.*, 1977, v. 60, p. 2763.
136. Oritani T., Matsui M. *Agr. Biol. Chem.*, 1966, v. 30, p. 663.
137. Collin-Asselineau C., Lederer E., Mercier D., Polonsky J. *Bull. Soc. chim. France*, 1950, p. 720.
138. Швейц. пат. 302015 (1954); C. A., 1956, v. 50, 16049.
139. Lederer E. *Ind. Parfum.*, 1953, v. 8, p. 189.

140. Stoll M. Ibid., 1954, v. 9, p. 4.
141. Jegou E., Polonsky J., Lederer E., Schulte-Elte K. H., Egger B., Ohloff G. Nouv. J. Chim., 1977, v. 1, p. 529.
142. Hinder M., Stoll M. Helv. Chim. Acta, 1954, v. 37, p. 1866.
143. Швейц. пат. 302014 (1954); C. A., 1956, v. 50, 16049.
144. Corey E. J., Hess H. J., Proskow S. J. Am. Chem. Soc., 1963, v. 85, p. 3979.
145. Dietrich P., Lederer E., Mercier D. Helv. Chim. Acta, 1954, v. 37, p. 705.
146. Burn D., Rigby W. J. Chem. Soc., 1957, p. 2964.
147. Wolff R., Lederer E. Bull. Soc. chim. France, 1956, p. 772.
148. Bruns K., Sandermann W. Tetrahedron, 1968, v. 24, p. 1357.
149. Büchi G., Saar W. S., Eschenmoser A. Experientia, 1956, v. 12, p. 136.
150. Lederer E., Mercier D., Stoll M. Helv. Chim. Acta, 1951, v. 34, p. 789.
151. Grant P. K., Liao H. T. L., Temple W. A. Austral. J. Chem., 1979, v. 32, p. 1353.
152. Barttrop J. A., Giles D., Hanson J. R., Rogers N. A. J. J. Chem. Soc., 1962, p. 2534.
153. Pelletier S. W., Iyer K. N., Chang C. W. J. J. Org. Chem., 1970, v. 35, p. 3535.
154. Cambie R. C., Franich R. A. Austral. J. Chem., 1971, v. 24, p. 117.
155. Cambie R. C., Hayward R. C., Missen A. W. Ibid., 1974, v. 27, p. 2413.
156. Влад П. Ф., Руссо А. Г., Фан Чан Куанг. Ж. общ. химии, 1969, т. 39, с. 451.
157. Чиркова И. А., Горбунова А. Е., Лисина А. И., Пентегова В. А. Химия природн. соед., 1966, с. 99.
158. Пентегова В. А. Автореф. дис. на соискание уч. ст. докт. хим. наук. Новосибирск: ИОХ СО АН СССР, 1970.
159. Ekman R., Sjöholm R., Hannus K. Acta Chem. Scand., 1977, v. B 31, p. 921.
160. Dietrich P., Lederer E. Helv. Chim. Acta, 1952, v. 35, p. 1148.
161. Wolff R. E., Lederer E. Bull. Soc. chim. France, 1955, p. 1466.
162. Семеновский А. В., Смит В. А., Кучеров В. Ф. Докл. АН СССР, 1966, т. 168, с. 606.
163. Skeeane R. W., Trammell G. Z., White J. O. Tetrahedron Letters, 1976, p. 525.
164. Pelletier S. W., Chang C. W., Iyer K. N. J. Org. Chem., 1969, v. 34, p. 3477.
165. Гроссман Д. Д., Чэпел Р. Л. Тезисы VII симп. ИЮПАК по химии природных соединений, Рига: Зинатне, 1970, с. 494.
166. Grant P. K., Rowan D. D. Austral. J. Chem., 1979, v. 32, p. 1395.
167. Lederer E., Mercier D. Experientia, 1947, v. 3, p. 188.
168. Volmar I., Jermstad A. Compt. rend., 1928, v. 186, p. 783.
169. Janot M. M. Ann. Chim., 1932, v. 17, p. 5.
170. Schumacher J. N., Henley W. M., Teague C. E. Пат. США 3050532 (1962); РЖХим., 1964, 6Р457.
171. Сибирицева В. Е., Кустова С. Д., Токарева В. Я. Масложир. пром., 1979, № 12, с. 25.
172. Giles J. A., Mims S. S. Пат. США 3096346 (1963); C. A., 1964, v. 60, p. 431.
173. Tabacik C., Laporte Y. Phytochem., 1971, v. 10, p. 2147.
174. Zinkel D. F., Evans B. B. Ibid., 1972, v. 11, p. 3387.
175. Tabacchi R., Garnerio J., Buil P. Helv. Chim. Acta, 1975, v. 58, p. 1184.
176. De Pascual Teresa J., San Feliciano A., del Corral M. J. M. An. Quim. 1975, v. 71, p. 110; C. A., 1975, v. 83, 144488.
177. De Pascual Teresa J., San Feliciano A., del Corral M. J. M. Farm. Nueva, 1976, v. 41, p. 343; C. A., 1977, v. 86, 29949.
178. Ралдугин В. А., Хан В. А., Дубовенко Ж. В., Пентегова В. А. Химия природн. соед., 1976, с. 609.
179. Шмидт Э. Н., Бенешова В., Чиркова М. А., Пентегова В. А. Изв. СО АН СССР, 1969, № 12, сер. хим., вып. 5, с. 116.
180. Шибанова Г. И., Пентегова В. А., Вольский Л. Н. Химия природн. соед., 1971, с. 214.
181. Морозков В. К., Шмидт Э. Н., Пентегова В. А. Изв. СО АН СССР 1972, № 2, сер. хим., вып. 1, с. 128.
182. Lu J. J., Lin K. C., Cheng Y. S. Phytochem., 1975, v. 14, p. 1375.
183. Swan E. P. Canad. J. Chem., 1967, v. 45, p. 1588.
184. Bower C. L., Rowe J. W. Phytochem., 1967, v. 6, p. 151.
185. Cheng I. S., von Rudloff E. Ibid., 1970, v. 9, p. 2517.
186. Norin T., Winell B. Acta Chem. Scand., 1972, v. 26, p. 2289.
187. Hosking J. R., Brandt C. W. Chem. Ber., 1934, B. 67, S. 1173.
188. Marguez C., Rodriguez B., Valverde S. An. Quim., 1975, v. 71, p. 603; C. A., 1975, v. 83, 206445.
189. Rodriguez B., Valverde S. Испан. пат. 432813 (1976); C. A., 1977, v. 87, 152426.
190. Rodriguez B., Valverde S. Tetrahedron, 1973, v. 29, p. 2837.
191. Valverde S., Rodriguez B. Phytochem., 1977, v. 16, p. 1841.
192. Dominguez X. A., Cisneros C., Quojardo E., Villaread R., Zamudio A. Ibid., 1975, v. 14, p. 1665.
193. Bohlmann F., Czerson H. Ibid., 1979, v. 18, p. 115.
194. Gonzales A. G., Arteaga J. M., Breton J. L., Fraga B. M. Ibid., 1977, v. 16, p. 107.
195. Corey E. J., Sauers R. R. J. Am. Chem. Soc., 1959, v. 81, p. 1739.
196. Carman R. M., Deeth H. C. Austral. J. Chem., 1971, v. 24, p. 1099.
197. Carman R. M. Ibid., 1966, v. 19, p. 1535.
198. Carman R. M., Cowley D. E. Tetrahedron Letters, 1968, p. 2723.
199. Ралдугин В. А., Пентегова В. А. Химия природн. соед., 1976, с. 174.
200. Ралдугин В. А., Деменкова Л. И., Пентегова В. А. Там же, 1978, с. 345.
201. Colledge A., Reid W. W., Russel R. A. Ann. Tob., 1974, Sec. 2, p. 159; C. A., 1976, v. 84, 147944.

202. Carman R. M., Dennis N. Austral. J. Chem., 1968, v. 21, p. 823.
203. Aasen A. J., Hlubucek J. R., Enzell C. R. Acta Chem. Scand., 1975, v. B29, p. 589.
204. Lucius G. Chem. Ber., 1960, B. 93, S. 2663.
205. Lucius G. Angew. Chem., 1956, B. 68, S. 247.
206. Lucius G. Пат. ГДР 13535 (1957); С. А., 1960, v. 54, 2405.
207. Lucius G. Arch. Pharm., 1958, B. 291, S. 57.
208. Сибирцева В. Е., Кустова С. Д., Вирезуб С. И. Авт. свид. СССР, 345153 (1972); Бюл. изобр., 1972, № 22, с. 94.
209. Torii S., Uneyama K., Ichimura H. J. Org. Chem., 1978, v. 43, p. 4680.
210. Torii S., Uneyama K., Kawahara I., Kiyama M. Chem. Letters 1978, p. 455.
211. Torii S., Uneyama K., Kiyama M. Японск. пат. 52-20471 (1978); С. А., 1979, v. 90, 87695.
212. Влад П. Ф., Колца М. Н. Авт. свид. СССР 421684 (1973); Бюл. изобр., 1974, № 12, с. 77.
213. Stoll M., Hinder M. Hlev. Chim. Acta, 1954, v. 37, p. 1859.
214. Stoll M., Hinder M., Palluy E. Ibid., 1951, v. 34, p. 1664.
215. Влад П. Ф., Колца М. Н., Драгалина Г. А. Авт. свид. СССР 529166 (1976); Бюл. изобр., 1976, № 35, с. 59.
216. Влад П. Ф., Драгалина Г. А., Колца М. Н. Ж. общ. химии, 1977, т. 47, с. 943.
217. Влад П. Ф., Драгалина Г. А., Колца М. Н. Авт. свид. СССР 530882 (1976); Бюл. изобр., 1976, № 37, с. 61.
218. Влад П. Ф., Унгур Н. Д., Колца М. Н. Ж. общ. химии, 1978, т. 48, с. 1949.
219. Влад П. Ф., Унгур Н. Д., Колца М. Н. Авт. свид. СССР 684033 (1978); Бюл. изобр., 1979, № 33, с. 90.
220. Швец. пат. 285126 (1952); С. А., 1954, v. 48, 336.
221. Stoll M. Ind. parfüm., 1954, v. 9, p. 48.
222. Fétizon M., Goflier M., Louis J. M. Tetrahedron, 1975, v. 31, p. 171.
223. Влад П. Ф., Колца М. Н., Сибирцева В. Е., Кустова С. Д. Ж. общ. химии, 1980, т. 50, с. 213.
224. Влад П. Ф., Бельфер А. Г., Колца М. Н., Сибирцева В. Е. Авт. свид. СССР 777055 (1980); Бюл. изобр., 1980, № 41, с. 94.
225. Aasen A. J., Vogt C. H. G., Enzell C. R. Acta Chem. Scand., 1975, v. B29, p. 51.
226. Влад П. Ф., Воробьева Э. А. Авт. свид. СССР 767083 (1980); Бюл. изобр., 1980, № 36, с. 115.
227. Wolf H., Matzel U., Brunke E. J., Klein E. Tetrahedron Letters, 1979, p. 2339.
228. Cambie R. C., Hayward R. C. Austral. J. Chem., 1975, v. 28, p. 225.
229. Akita H., Oishi T. Tetrahedron Letters, 1978, p. 3733.
230. Aasen A. J., Enzell C. R. Acta Chem. Scand., 1975, v. B28, p. 1239.
231. Райт Р. Х. Наука о запахах. М.: Мир, 1966, с. 163.
232. Roderick W. R. J. Chem. Educat. 1966, v. 43, p. 510.
233. Amoore J. E. Nature, 1963, v. 198, p. 271.
234. Amoore J. E. Ibid., 1963, v. 199, p. 912.
235. Amoore J. E. Ibid., 1969, v. 216, p. 1084.
236. Ohloff G. La Recherche, 1971, v. 2, p. 1068.
237. Ohloff G., Naf F., Decorzant R., Thommen W., Sundt E. Helv. Chim. Acta, 1973; v. 56, p. 1414.
238. Mills J. S. J. Chem. Soc., C, 1967, p. 2514.
239. Влад П. Ф., Драгалина Г. А., Колца М. Н., Кустова С. Д., Сибирцева В. Е., Токарева В. Я. Авт. свид. СССР 559916 (1977); Бюл. изобр., 1977, № 20, с. 63.
240. Сибирцева В. Е., Кустова С. Д., Токарева В. Я., Влад П. Ф., Колца М. Н. Масло-жир. пром., 1980, № 7, с. 29.
241. Сибирцева В. Е., Кустова С. Д. Маслосойно-жир. пром., 1965, № 8, с. 42.
242. Сибирцева В. Е., Кауфман Л. И., Кустова С. Д. Ж. общ. химии, 1968, т. 38, с. 766.

Институт химии
АН Молд. ССР, Кишинев