

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЕ БИОВОССТАНОВЛЕНИЕ 5-ГЕКСЕН-2-ОНА В НАПРАВЛЕННОМ СИНТЕЗЕ ФЕРОМОНОВ НАСЕКОМЫХ

© Н. И. Петухова^{1,*}, В. В. Зорин¹, А. Р. Сакаева¹, А. В. Митягина¹,
Э. Р. Нуриева², В. А. Выдрина², М. П. Яковлева², Г. Ю. Ишмуратов^{2,**}

¹ Уфимский государственный нефтяной технический университет (УГНТУ),
450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1

² Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН
(УФИХ УФИЦ РАН),
450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 71
E-mail: *biocatNP@yandex.ru, **insect@anrb.ru

Поступила в Редакцию 13 ноября 2019 г.

После доработки 21 марта 2022 г.

Принята к публикации 16 апреля 2022 г.

Исходя из коммерчески доступного 5-гексен-2-она (аллилацетона) синтезированы (2S)-тридецилацетат (половой феромон плодовой мушки *Drosophila mulleri*) и (S)-1-метилбутиловые эфиры (2E)-2-метилпент-2-еновой и (2E)-2,4-диметилпент-2-еновой кислот (компоненты агрегационного феромона зернового точильщика *Rhyzopertha dominica*) с общим выходом 31.0, 28.8 и 29.2% соответственно в расчете на исходный кетон. Ключевыми стадиями процесса являлись: реакция энантиоселективного биовосстановления 5-гексен-2-она с помощью клеток актинобактерий *Rhodococcus erythropolis* A-25 до (S)-5-гексен-2-ола с выходом 77% (ee 98.4%) и хемоселективно протекающие реакции озонолитического расщепления (S)-5-гексен-2-илацетата с последующим восстановлением пероксидных продуктов с помощью NaBH₄ до (S)-5-гидроксипентан-2-илацетата с выходом 88%, трансформации (S)-4-ацетокси-1-тозиллоксипентана в (2S)-тридецилацетат с выходом 58% катализированным дилитийтетрафторлоркуратом кросс-сочетанием с реагентом Гриньяра из n-октилбромидом, а также восстановление по обеим сложноэфирным группам с помощью литийалюмогидрида до (S)-пентан-2-ола (выход 79%), в дальнейшем этерифицированного хлорангидридами (2E)-2-метилпент-2-еновой кислоты или (2E)-2,4-диметилпент-2-еновой кислоты с выходом 68 и 69% соответственно.

Ключевые слова: 5-гексен-2-он; актинобактерии *Rhodococcus erythropolis*; энантиоселективное биовосстановление; феромоны насекомых; синтез

DOI: 10.31857/S0044461822030124, EDN: DFZJRF

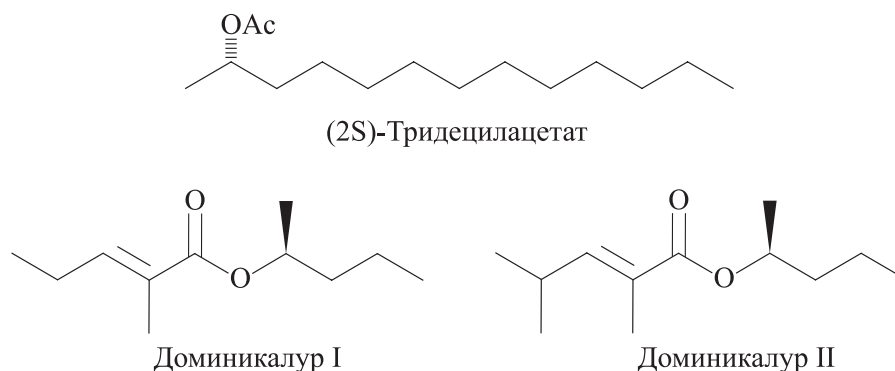
В основе борьбы с вредителями зерна и зернопродуктов, в том числе и зерновыми точильщиками, лежит дезинсекция, включающая в себя фумигацию (обработку газом фосфином на основе фосфида алюминия или фосфида магния), а также обработка аэрозолями или водными растворами пестицидов. Однако нет таких химических средств защиты растений, которые были бы совершенно безвредны для животного мира и человека. Широкое их использование способствует повышению резистентности вредных видов насекомых к пестицидам, загрязне-

нию продуктов питания и окружающей среды, росту заболеваемости людей. Этих недостатков лишены феромоны — вещества, вырабатываемые и выделяемые в окружающую среду самими насекомыми и вызывающие специфическую ответную реакцию у воспринимающих их особей того же биологического вида. В настоящее время феромоны являются наиболее приемлемыми средствами для интегрированной защиты растений, предполагающей не полное уничтожение вредоносных насекомых, а поддержание их численности на экономически безопасном уровне

с минимальным воздействием на другие организмы в биоценозе. Феромоны (особенно агрегационные и половые) очень часто являются основной связующей нитью между особями одного вида, обеспечивающей сближение первоначально разделенных пространством насекомых. Эту связь легко оборвать, манипулируя синтетическим феромоном: можно либо привлечь насекомое и уничтожить его, например фиксируя на клеевых ловушках, либо дезориентировать самцов и самок в период спаривания созданием в воздухе концентраций полового феромона, намного превышающих естественную. В частности, синтети-

ческие феромоны могут быть использованы для контроля численности зернового точильщика *Rhyzopertha dominica* — жука-вредителя, паразитирующего на семенах злаковых культур, а также плодовой мушки — дрозофилы обыкновенной *Drosophila mulleri*.

Половой феромон плодовой мушки *Drosophila mulleri* представляет собой (2*S*)-тридецилацетат (1), а компонентами агрегационного феромона зернового точильщика *Rhyzopertha dominica* являются (*S*)-1-метилбутиловые эфиры (2*E*)-2-метилпент-2-еновой (2) и (2*E*)-2,4-диметилпент-2-еновой (3) кислот (доминикалур I и доминикалур II соответственно) [1]:



Для получения полового феромона плодовой мушки *Drosophila mulleri* — (2*S*)-тридецилацетата ранее были использованы реакции 1-иоднонана с (*S*)-пропиленоксидом [2], последовательные реакции окисления по Уоккеру–Цудзи и Байеру–Виллигеру (*S*)-3-метилтетрадец-1-ена, полученного из (3*S*),7-диметил-1,6-октадиена((*S*)-дигидромирцена) [3], энантиоселективного литирования и метилирования 1-додеканола с помощью (–)-спартеина с последующим асимметричным депротонированием карбамата [4], гидролитического кинетического разделения рацемического 1,2-эпокситридекана под действием (*R,R*)-(+)-salen комплекса Co(II) [5], Mn(salen)-катализируемого асимметричного эпоксицирования (*Z*)-тридец-2-ен-4-ина [6], ферментативного разделения (*RS*)-4-(бутилтеллурил)бутан-2-ола липазой-Б из *Candida antarctica* (CALB) [7], энантиоселективного гидролиза 2-ацетилтридекана или ацетилирования тридекан-1-ола с помощью липазы *Candida antarctica* (Novozym 435) [8], α -алкилирования пропиофенона энантиодифференцирующим (*S*)-SAMP-реагентом [9], энантиоселективного восстановления пекарскими дрожжами 5-(*p*-толуолсульфонил)пентан-2-она [10], энзиматического расщепления рацемического 2-тридецилацетата с помощью липазного катализатора PS (из *Pseudomonas cepacia*) [11], ацетилирования рацемического тридекан-2-ола с использованием липазы

печени свиньи (PPL) [12] с энантиомерным избытком (*ee*) от 45.3 до 98%.

Известные методы синтеза компонентов агрегационного феромона зернового точильщика *Rhyzopertha dominica* — доминикалуринов I и II — базируются на реакциях этерификации (*S*)-пентан-2-ола (4) [13]. Для синтеза последнего ранее было использовано гидридное восстановление (4*S*)-ацетокси-1-тозиллоксипентана, доступного из (*S*)-(+)-дигидромирцена (*ee* 50%) [3], восстановление (*E*)-пент-3-ен-2-она с помощью модифицированного алюминийгидридом бинафтола BINAL-H (*ee* 63%) [14], трансэтерификация в кинетических условиях трифторэтиллауратом в присутствии липазы печени свиньи рацемического пентан-2-ола и (3*E*)-пентен-2-ола (с последующим гидрированием) (*ee* 74 и 91% соответственно) [15]. Применение модифицированной реакции Шарплесса к (3*E*)-пент-3-ен-2-олу позволило выделить из рацемической смеси его непрореагировавший (*S*)-изомер (*ee* 90%), далее прогидрированный [16]. Восстановлением пентан-2-она алкогольдегидрогеназой из *Thermoanaerobium brockii* (*S*)-пентан-2-ол получен с оптической чистотой 79% [17]. Использование глутаминовой кислоты [18] и (*S*)-этиллктата [19] дало целевые доминикалурины I и II с энантиомерным избытком более 95%. Асимметрическая индукция с использованием

в качестве оптически активных агентов хиральных бор- [20, 21] и олово-органических соединений [22] позволила синтезировать (*S*)-пентан-2-ол с энантиомерной чистотой 70, 75 и 100% соответственно. На основе этил-(3*S*)-гидроксибутаноата, как продукта ферментативного восстановления ацетоуксусного эфира почвенным штаммом дрожжей 80-11, доминантуры I и II синтезированы с оптической чистотой 94% [23].

Исходя из 5-гексен-2-она (аллилацетона) (5) был получен целый ряд феромонов насекомых. Без восстановления кето-функции он был использован в синтезах 11-оксо-3,6-додекадиеновой кислоты — ациклического предшественника макролидного феромона суринамского мукоеда *Oryzaephilus surinamensis* и рисоеда ложносуринамского *Oryzaephilus mercator* [24], 6,14-диметилдоктадекан-2-она — полового феромона самок лишайниковых молей *Lyclene dharmadharmia* [25], 1,7-диметилнонилового эфира пропановой кислоты — полового феромона самок западного кукурузного жука *Diabrotica virgifera virgifera* [26], 10*R*-метил-2-тридеканона — полового феромона самок жука-листоеда одиннадцатиточечного *Diabrotica undecimpunctata* [27] и (1*S*,2*S*)-(-)-(1,2-диметил-3-метиленициклопентил)-ацетальдегида — полового феромона самок ананасового мучнистого червеца *Dysmicoccus brevipes* [28].

Ранее нами сообщалось [29, 30] о возможности применения глицерина для получения энзиматически активной биомассы дрожжей *Pichia fermentans* 87-9 и использовании этого клеточного биокатализатора для энантиоселективного восстановления аллилацетона в (*S*)-5-гексен-2-ол (6) — ключевой полупродукт в синтезах оптически активных (2*S*,7*S*)-дибутироксинонана — полового феромона оранжевой злаковой галлицы *Sitodiplosis mosellana* и противоопухолевого препарата (-)-спонгидипсина (*ee* 99%). Отмечалось, что клетки дрожжей *Pichia fermentans* 87-9 проявляют наибольшую эффективность по выходу и энантиоселективности лишь при относительно низких (около 5 г·л⁻¹) концентрациях субстрата.

Цель работы — синтез (2*S*)-тридецилацетата (оптически активного полового феромона плодовой мушки *Drosophila mulleri*) и (*S*)-1-метилбутиловых эфиров (2*E*)-2-метилпент-2-еновой и (2*E*)-2,4-диметилпент-2-еновой кислот (оптически активных компонентов агрегационного феромона зернового точильщика *Rhyzopertha dominica*) из коммерчески доступного 5-гексен-2-она (аллилацетона) с применением на ключевой стадии его энантиоселективного биовосстановления до (*S*)-5-гексен-2-ола.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записывали на приборе IR-Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer, Shimadzu) в тонком слое. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре BRUKER AM-500 (рабочая частота 500.13 МГц для ¹H и 125.76 МГц для ¹³C) в растворах CDCl₃. За внутренний стандарт принимали значение сигналов хлороформа: в ЯМР ¹H — примесь протонов в дейтерированном растворителе (δ 7.27 м. д.), в ЯМР ¹³C — средний сигнал CDCl₃ (δ 77.00 м. д.). Контроль тонкослойной хроматографии (ТСХ) осуществляли на SiO₂ марки Sorbfil ПТСХ-АФ-А 10 × 10 (ООО «Имид»). Хроматографический анализ проводили на приборе GC-9A, Shimadzu (неподвижная фаза PEG-20M, кварцевая капиллярная колонка длиной 25 м, диаметром 0.2 мм; газ-носитель — гелий). Оптическое вращение измерено на поляриметре PerkinElmer-141-МС. Текущий контроль состава реакционной смеси на стадии биовосстановления проводили методом газожидкостной хроматографии на хроматографе Хроматэк Кристалл 5000.2 (ЗАО «СКБ Хроматэк») (капиллярная колонка SupelcoAstec CHIRALDEX В-PM 30 м × 0.25 мм × 0.12 мкм, температура колонки 60–220°C, нагрев 5 град·мин⁻¹; газ-носитель — гелий, давление газа-носителя 100 кПа; расходы: водорода 30 мл·мин⁻¹, воздуха 300 мл·мин⁻¹). Для культивирования микроорганизмов использовали биологический термостат ТС-1/80 СПУ (ОАО «Смоленское специальное конструкторско-технологическое бюро систем программного управления»). Стерилизацию питательной среды осуществляли в стерилизаторе паровом ВК-75 (АО «Тюменский завод медицинского оборудования и инструментов»). Биотрансформацию проводили при перемешивании (180 об·мин⁻¹) на шейкере ES-20/60 (Biosan). Для центрифугирования суспензий микроорганизмов использовали центрифуги CM-50 (ELMI) и MPW-351 (MPWMed. Instruments). Концентрирование экстрактов, содержащих продукт биовосстановления 5-гексен-2-она, проводили путем отгонки растворителя на ротационном испарителе RV 10 digital (IKA). Для озонирования использовали лабораторный озонатор ОГВК-02К (ООО «МЭЛП», входящее в Научно-технологический парк Санкт-Петербургского государственного политехнического университета). Дистиллированную воду получали с помощью аквадистиллятора ДЭ-4М (ООО «Завод «Электромедоборудование»).

Для проведения реакций, выделения и очистки продуктов применяли следующие реактивы: 5-гексен-2-он (Sigma-Aldrich, 99%, ЕС № 203-675-1),

NaCl (Sigma-Aldrich, 99%, ЕС № 231-598-3), MgSO₄ безводный (Sigma-Aldrich, 99%, ЕС № 231-298-2), уксусный ангидрид (Sigma-Aldrich, 99%, ЕС № 203-564-8), 4-диметиламинопиридин (Sigma-Aldrich, 99%, ЕС № 214-353-5), натрия боргидрид (Sigma-Aldrich, 98%, ЕС № 241-004-4), уксусную кислоту (Sigma-Aldrich, 99%, ЕС № 200-580-7), Na₂SO₄ безводный (Sigma-Aldrich, 99%, ЕС № 231-820-9), *para*-толуолсульфонилхлорид (Sigma-Aldrich, 98%, ЕС № 202-684-8), растворители — изопропанол (х.ч., АО «Экос-1»), диэтиловый эфир безводный (х.ч., АО «Экос-1»), пиридин безводный (Sigma-Aldrich, 99%, ЕС № 203-809-9), метанол безводный (Sigma-Aldrich, 99%, ЕС № 200-578-6), хлористый метилен (х.ч., ООО «АО Реахим»), триэтиламин безводный (х.ч., АО «Экос-1»), тетрагидрофуран безводный (х.ч., АО «Экос-1»). Для получения биомассы микроорганизмов использовали ГРМ-агар (питательный агар для культивирования микроорганизмов, ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии»), дрожжевой экстракт (аминный азот ≥4%, ООО «Диаэм»), глюкозу (х.ч., ООО НПФ «Башхимсервис»). Фосфатный буферный раствор для промывки биомассы микроорганизмов и проведения биовосстановления 5-гексен-2-она готовили на основе Na₂HPO₄·12H₂O (х.ч., ООО «Химсервис») и NaH₂PO₄·2H₂O (х.ч., ООО «Химсервис»). Для приготовления 1 л фосфатного буферного раствора (0.1 М, pH 7) смешивали растворы Na₂HPO₄·12H₂O (35.82 г·л⁻¹, 305 мл) и NaH₂PO₄·2H₂O (15.61 г·л⁻¹, 195 мл), доводили объем смеси дистиллированной водой до 1 л.

Получение биокатализатора. В качестве биокатализатора для энантиоселективного восстановления 5-гексен-2-она использовали клетки актинобактерий *Rhodococcus erythropolis* A-25. Штамм актинобактерий получен из музея культур микроорганизмов кафедры биохимии и технологии микробиологических производств ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет». Для получения биомассы микроорганизмов использовали агаризованную питательную среду следующего состава: ГРМ-агар — 40 г, глюкоза — 10 г, дрожжевой экстракт — 5 г; вода водопроводная — 1 л. Питательную среду в количестве 2 л стерилизовали автоклавированием в течение 30 мин при температуре 120°C. Выращивание микроорганизмов осуществляли на чашках Петри при температуре 30°C в течение 72 ч. Биомассу собирали с поверхности среды и суспендировали в 200 мл 0.1 М фосфатного буферного раствора для удаления остатков среды. Промытую биомассу отделяли от буфера центрифугированием

при 7000 об·мин⁻¹ в течение 5 мин. Полученную сырую биомассу в количестве 79.9 г использовали для трансформации.

(S)-5-гексен-2-ол (6). Восстановление 5-гексен-2-она (5) осуществляли в 360 мл 0.1 М фосфатного буферного раствора (pH 7), содержащего 79.9 г сырой биомассы (48.8 г·л⁻¹ абсолютно сухих веществ), 39.94 мл изопропанола и 6.75 г (68.9 ммоль) субстрата. Реакционную смесь в равных количествах помещали в две колбы емкостью 250 мл и перемешивали на шейкере (180 об·мин⁻¹) в течение 1 ч. Продукт трансформации выделяли из осветленной центрифугированием (7000 об·мин⁻¹, 5 мин) и высушенной хлористым натрием реакционной смеси путем двукратной экстракции диэтиловым эфиром (1:1). Объединенные органические вытяжки сушили безводным сульфатом магния. Концентрирование продукта проводили путем отгонки растворителя на ротационном испарителе. Остаток хроматографировали (SiO₂, гексан–Et₂O, 7:3). Получили 5.20 г (77%) непредельного спирта (6). [α]_D²⁰ +14.76 (*c* 2.8, CHCl₃) (*ee* 98.4%), ср. [α]_D²⁰ +12.10 (*c* 4.6, CHCl₃) (*ee* 80%) [31]. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3435 (OH), 3019 (=CH—), 1598 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., *J*, Гц): 1.19 д (3H, H-1, *J* = 6.2), 1.47–1.58 м (2H, H-3), 1.99 уш. с (1H, OH), 2.15–2.23 м (2H, H-4), 3.79 квин. (*J* = 6.2, 1H, H-2), 4.95–5.01 м (2H, H-6), 5.81–5.89 м (1H, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 22.77 (CH₃, C-1), 30.09 (CH₂, C-4), 36.27 (CH₂, C-3), 66.57 (CH, C-2), 115.89 (CH₂, C-6), 138.52 (CH, C-5).

(S)-5-Гексен-2-ацетат (7). К 5.00 г (50 ммоль) непредельного спирта (6) приливали 31 мл смеси (2:3) уксусный ангидрид–пиридин и добавляли небольшой кристаллик 4-диметиламинопиридина, перемешивали 48 ч, разбавляли 250 мл диэтилового эфира, последовательно промывали насыщенными растворами (по 20 мл) CuSO₄, NaHCO₃ и NaCl, сушили MgSO₄ и упаривали. Получили 6.53 г (92%) непредельного ацетата (7). [α]_D²⁰ +9.52 (*c* 1.8, CHCl₃). ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3021 (=CH—), 1730 (O—C=O), 1600 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., *J*, Гц): 1.40 д (3H, H-1, *J* = 6.6 Гц), 1.47–1.61 м (2H, H-2), 1.89 с (3H, CH₃COO), 2.11–2.15 м (2H, H-4), 4.67–4.75 м (2H, H-2), 4.98–5.03 м (2H, H-6), 5.80–5.86 м (1H, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 21.00 (CH₃COO), 22.84 (CH₃, C-1), 30.19 (CH₂, C-4), 36.57 (CH₂, C-3), 70.42 (CH, C-2), 116.30 (CH₂, C-6), 138.53 (CH, C-5), 170.51 (CH₃COO).

(S)-5-Гидроксипентан-2-ацетат (8). Через раствор 6.20 г (43.7 ммоль) непредельного ацетата (7) в 100 мл метанола при перемешивании (–4÷–2°C)

барботировали озono-кислородную смесь (производительность озонатора 40 ммоль O_3 /ч) до поглощения 44 ммоль озона. Реакционную смесь продували аргоном, разбавляли 25 мл метанола и при перемешивании ($10^\circ C$) добавляли 2.16 г (56.7 ммоль) $NaBH_4$. Перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Затем добавляли смесь 0.87 мл уксусной кислоты и 87 мл воды ($10^\circ C$), перемешивали 0.5 ч при комнатной температуре. Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлористым метиленом (3×60 мл), органический слой промывали насыщенным раствором $NaCl$, сушили Na_2SO_4 и упаривали. Получили 5.61 г (88%) гидроксиацетата (8). $[\alpha]_D^{20} +16.78$ (c 0.8, CH_2Cl_2), ср. $[\alpha]_D^{25.1} +15.33$ (c 0.5, CH_2Cl_2) (ee 90%) [32]. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1730 (O—C=O), 3430 (OH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д., J , Гц): 1.47 д ($J = 6.3$, 3H, H-1), 1.43–1.53 м (4H, H-3, H-4), 1.88 с (3H, CH_3COO), 3.09 уш. с (1H, OH), 3.46 т ($J = 5.8$, 2H, H-5), 4.13–4.76 м (1H, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м. д.): 21.00 (CH_3COO), 21.84 (CH_3 , C-1), 28.59 (CH_2 , C-4), 32.30 (CH_2 , C-3), 62.19 (CH_2 , C-5), 71.00 (CH , C-2), 171.20 (CH_3COO).

(S)-4-Ацетокси-1-тозилокси-пентан (9). К раствору 5.00 г (34.2 ммоль) ацетоксиспирта (8) в 132 мл сухого хлористого метилена добавляли 9.90 г (51.3 ммоль) *para*-толуолсульфонилхлорида, 9.5 мл (68.4 ммоль) триэтиламина и 0.15 г (0.17 ммоль) диметиламинопиридина, реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После завершения реакции реакцию смесь подкисляли 1 н водным раствором HCl и экстрагировали хлористым метиленом (3×100 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором $NaCl$, сушили $MgSO_4$ и упаривали. Получили 8.82 г (86%) ацетокситозилата (9). ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1176, 1356 (S=O), 1250 (O—C—O), 1610 (Ar), 1735 (C=O). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д., J , Гц): 1.18 д (3H, CH_3C-4 , $J = 6.0$), 1.51–1.75 м, (4H, H-2, H-3), 2.00 с (3H, CH_3CO_2), 2.45 с (3H, CH_3-Ar), 4.03 т (2H, H-1, $J = 6.0$), 4.79–4.90 м (1H, H-4), 7.36, 7.79 оба д (4H, H—Ar, $J = 8.0$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м. д.): 21.00 (CH_3COO), 21.59 (CH_3 , C-1), 21.80 (CH_3-Ar), 28.52 (CH_2 , C-4), 31.97 (CH_2 , C-3), 71.22 (CH_2 , C-5), 71.14 (CH , C-2), 128.11, 130.10, 133.23, 145.07 (Ar), 170.89 (CH_3COO).

(2S)-Тридецилацетат (1). К перемешиваемому при $-75^\circ C$ (Ar) раствору реактива Гриньяра, полученному из 1.55 г (8.1 ммоль) *n*-октилбромиды и 0.21 г (8.7 мг-ат) Mg в 8 мл абс. диэтилового эфира, прибавляли по каплям раствор 1.69 г (5.6 ммоль) ацетокситозилата (9) в 9 мл абс. тетрагидрофурана, затем добавляли 0.31 мл 0.2 М раствора Li_2CuCl_4 в

тетрагидрофуране. Реакционную массу перемешивали ($-70^\circ C$, 1 ч; $-10^\circ C$, 2 ч; $25^\circ C$, 2 ч), затем выливали в охлажденный раствор NH_4Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×60 мл). Объединенный экстракт последовательно промывали насыщенными растворами (по 10 мл) $NaCl$, $NaHCO_3$ и $NaCl$, сушили $MgSO_4$ и упаривали. Остаток хроматографировали на SiO_2 и получили 0.78 г (58%) ацетата (1). $[\alpha]_D^{21} +4.52$ (c 0.95, гексан); ср. $[\alpha]_D^{18} +4.50$ (c 0.98, гексан) (ee 98%) [4]. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1740 (C=O). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д., J , Гц): 0.88 т (3H, H-13), 1.20 д (3H, H-1), 1.26–1.35 м (18H, H-4÷H-12), 1.45–1.48 м (2H, H-3), 2.01 с (3H, CH_3COO), 4.85–4.92 м (1H, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м. д.): 19.90 (CH_3 , C-13), 21.24 (CH_3 , CH_3COO), 24.03 (CH , C-1), 22.65, 25.40, 29.33, 29.46, 29.53, 29.57, 29.61, 29.63, 31.90, 35.95 (CH_2 , C-3÷C-12), 70.97 (CH , C-2), 170.55 (CH_3 , CH_3COO).

(S)-Пентан-2-ол (4). К перемешиваемому ($0^\circ C$, Ar) раствору 7.00 г (23.1 ммоль) ацетокситозилата (9) в 140 мл абс. диэтилового эфира прибавляли 0.98 г (25.9 ммоль) $LiAlH_4$. Реакционную массу перемешивали при $0^\circ C$ 4 ч, затем добавляли 1.4 мл H_2O , поднимали температуру до комнатной, перемешивали 3 ч, осадок отфильтровывали и промывали 150 мл диэтилового эфира. Объединенный фильтрат сушили Na_2SO_4 и упаривали. Получили 1.61 г (79%) спирта (4). $[\alpha]_D^{23} +11.75$ (c 3.3, $CHCl_3$); ср. лит. [19]: $[\alpha]_D^{28} +11.34$ (c 5.0, $CHCl_3$) (ee 95%). ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3040 (OH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д., J , Гц): 0.93 т ($J = 6.9$, 3H, H-5), 1.18 д ($J = 6.0$, 3H, H-1), 1.36–1.51 м (4H, H-3, H-4), 3.76–3.87 м (1H, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м. д.): 14.10 (CH_3 , C-5), 18.91 (CH_3 , C-1), 23.55 (CH_2 , C-4), 41.51 (CH_2 , C-3), 67.93 (CH , C-2).

Этерификация (S)-пентан-2-ола (4) хлорангидридами (2E)-2-метилпент-2-еновой кислоты (10) или (2E)-2,4-диметилпент-2-еновой кислоты (11) (общая методика). Смесь (2E)-2-метилпент-2-еновой (10) или (2E)-2,4-диметилпент-2-еновой (11) кислоты (5.7 ммоль) [13] и 1.00 г (8.5 ммоль) тионилхлорида кипятили 0.5 ч. Избыток тионилхлорида упаривали в вакууме и к остатку добавляли 0.75 г (8.5 ммоль) (S)-пентан-2-ола (4) при $50^\circ C$ в течение 0.5 ч. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл), промывали насыщенным раствором $NaCl$ (3×15 мл), сушили $MgSO_4$ и упаривали.

(1S)-Метилбутиловый эфир (2E)-2-метилпент-2-еновой кислоты (2). Получили 0.71 г (68%). $[\alpha]_D^{24} +31.19$ (c 1.2, $CHCl_3$); ср. лит. [19]: $[\alpha]_D^{24} +30.12$ (c 4.0, $CHCl_3$) (ee 95%). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д., J , Гц): 0.90 т ($J = 7.5$, 3H, H-5'), 1.06 т ($J = 7.0$, 3H, H-5),

1.22 д ($J = 7.0$, 3H, H-1'), 1.28–1.63 м (4H, H-3', H-4'), 1.80 д ($J = 1.6$, 3H, CH₃-2), 2.07–2.22 м (2H, H-4), 4.82–4.98 м (1H, H-2'), 6.65 д. т ($J = 7.0$, 1.6, 1H, H-3). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 12.8 (CH₃, CH₃-2), 13.7 (CH₃, C-5'), 17.1 (CH₃, C-5), 18.6 (CH₂, C-4'), 19.9 (CH₂, C-4), 22.1 (CH₃, C-1'), 36.0 (CH₂, C-3'), 70.1 (CH, C-2'), 127.8 (C, C-2), 143.2 (CH, C-3), 167.9 (C, COO).

(1*S*)-Метилбутиловый эфир (2*E*)-2,4-диметилпент-2-еновой кислоты (3). Получили 0.77 г (69%). $[\alpha]_D^{23} +34.13$ (c 2.6, CHCl₃), ср. $[\alpha]_D^{23} +32.95$ (c 3.0, CHCl₃) (ee 95%) [19]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., J , Гц): 0.91 т ($J = 7.0$, 3H, H-5'), 1.05 д ($J = 7.0$, 6H, H-5, CH₃-4), 1.09 д ($J = 7.0$, 3H, H-1'), 1.22–1.40 м (4H, H-3', H-4'), 1.83 д ($J = 1.5$, 3H, CH₃-2), 2.58–2.64 м (1H, H-4), 4.84–4.96 м (1H, H-2'), 6.48 д. д ($J = 10.5$, 1.5, 1H, H-3). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 13.9 (CH₃, CH₃-2, C-5'), 18.8 (CH₃, C-5, CH₃-4), 19.2 (CH₂, C-4'), 21.5 (CH₃, C-1'), 22.2 (CH, C-4), 38.1 (CH₂, C-3'), 70.8 (CH, C-2'), 126.1 (C, C-2), 148.3 (CH, C-3), 168.2 (C, COO).

Обсуждение результатов

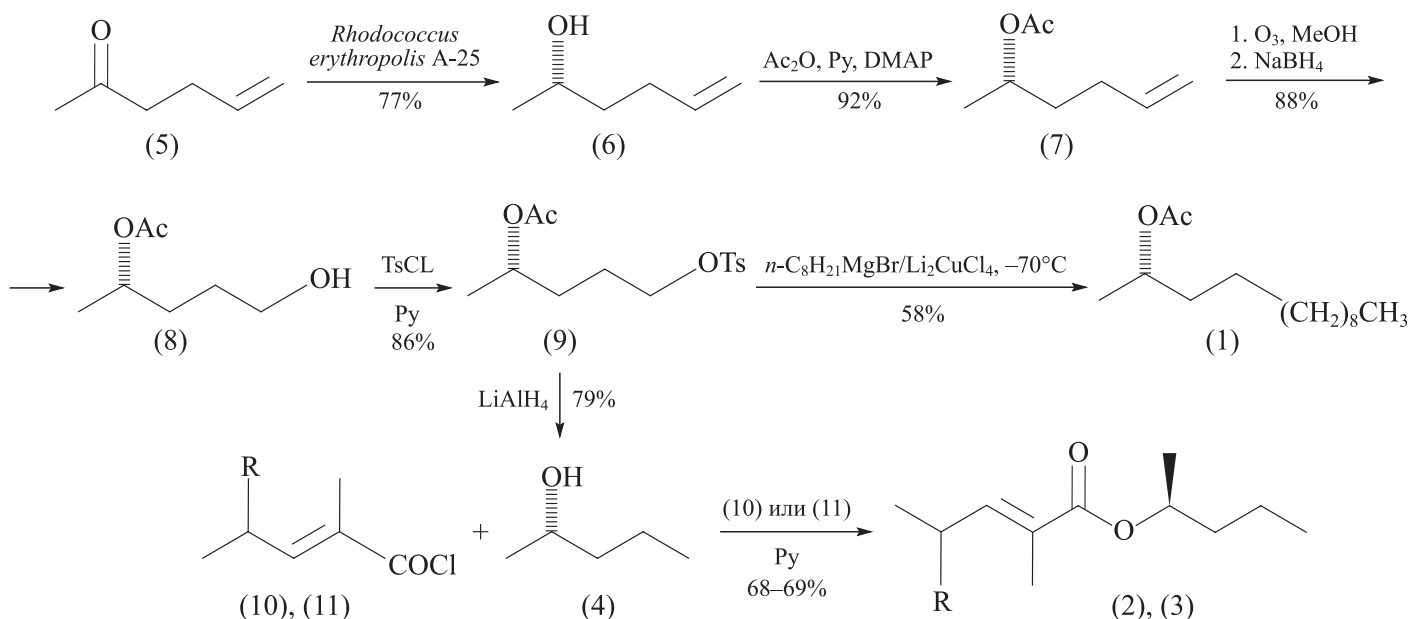
С целью модифицирования метода синтеза (*S*)-энантиомера 5-гексен-2-ола энантиоселективным биовосстановлением 5-гексен-2-она была осуществлена замена чувствительного к высоким концентрациям субстрата биокатализатора (клеток дрожжей *Pichia fermentans* 87-9 [29, 30]) на более устойчивый

вариант. В качестве потенциального биокатализатора были выбраны актинобактерии *Rhodococcus erythropolis*, очищенные ферменты и клетки которых неоднократно использовались для энантиоселективного восстановления ряда других карбонилсодержащих соединений [33–36]. В работе испытывали новый штамм *Rhodococcus erythropolis* A-25 на способность восстанавливать кетон (5) при повышенной концентрации субстрата (17 г·л⁻¹).

При исследовании трансформации 5-гексен-2-она в присутствии клеток *Rhodococcus erythropolis* A-25 [48.8 г (асб)/л] в 0.1 М фосфатном буферном растворе (pH 7), содержащем 10% изопропанола, как экзогенного восстановителя, и 17 г·л⁻¹ субстрата, установлено, что энантиоселективное восстановление кетона (5) протекает преимущественно с образованием (*S*)-5-гексен-2-ола. В результате восстановления 5-гексен-2-она с помощью этого биокатализатора получен высокочистый (*S*)-5-гексен-2-ол (ee 98.4%) с выходом 77% (см. схему).

Полученный продукт энантиоселективного биовосстановления — (*S*)-алкенол (6) — далее с использованием ряда хемоселективных превращений применен для получения биологически активных сложных эфиров (2*S*)-алканолов: (2*S*)-тридецилацетата (1) — полового феромона плодовой мушки *Drosophila mulleri* и (*S*)-1-метилбутиловых эфиров (2*E*)-2-метилпент-2-еновой (2) и (2*E*)-2,4-диметилпент-2-еновой (3) кислот — компонентов агрегационного фе-

Схема



ромона зернового точильщика *Rhyzopertha dominica*. Для этого (*S*)-5-гексен-2-ол (6) после превращения в стандартных условиях (уксусный ангидрид–пиридин, 4-диметиламинопиридин) в соответствующий ацетат (7) (выход 92%) был подвергнут озонолитическому расщеплению с последующим восстановлением пероксидных продуктов с помощью боргидрида натрия. Образующийся в результате с высоким выходом (88%) ацетоксиспирт (8) превращен в соответствующий ацетокситозилат (9) (выход 86%). Для синтеза феромона (1) использована реакция катализированного дилитийтетрахлоркупратом кросс-сочетания тозилата (8) с реагентом Гриньяра из *n*-октилбромида, протекающая с выходом 58%. Отметим, что температурные условия проведения процесса алкилирования (-70°C) позволяли провести его хемоселективно без затрагивания ацетокси-функции.

Ацетоксисульфонат (9) также был применен в синтезе агрегационных феромонов (2) и (3). С этой целью он был восстановлен по обеим сложноэфирным группам с помощью одного и того же реагента — литийалюмогидрида. Образующийся с высоким выходом (79%) ключевой (*S*)-пентан-2-ол (4) этерификацией хлорангидридами (10) и (11) известным методом [13] переведен в целевые компоненты (2) и (3) феромона зернового точильщика с выходом 68 и 69% соответственно.

Выводы

Показано, что клетки актинобактерий *Rhodococcus erythropolis* A-25 могут быть использованы в качестве биокатализатора для энантиоселективного восстановления 5-гексен-2-она в (*S*)-5-гексен-2-ол. В присутствии биокатализатора и изопропанола, как экзогенного восстановителя, биовосстановление протекает с хорошим выходом и высоким энантиомерным избытком (*S*)-5-гексен-2-ола. Биокатализатор отличается более высокой устойчивостью к повышенным концентрациям субстрата по сравнению с аналогом, полученным ранее на основе дрожжевой культуры. Предложено использовать биокатализатор *Rhodococcus erythropolis* A-25 в синтезе пестицидов, которые могут быть использованы для борьбы с насекомыми-вредителями растений. Энантиоселективным биовосстановлением 5-гексен-2-она до (*S*)-5-гексен-2-ола и хемоселективным озонолитическим расщеплением его ацетата с последующим восстановлением пероксидных продуктов с помощью NaBH_4 получен (*S*)-5-гидроксипентан-2-илацетат, трансформированный в дальнейшем в соответствующий тозилат. Катализированным дили-

титтетрахлоркупратом кросс-сочетанием последнего с *n*-октилбромидом или восстановлением обеих сложноэфирных групп тозилата с помощью литийалюмогидрида до (*S*)-пентан-2-ола и его дальнейшей этерификацией хлорангидридами (*2E*)-2-метилпент-2-еновой или (*2E*)-2,4-диметилпент-2-еновой кислоты синтезированы (*2S*)-тридецилацетат (половой феромон плодовой мушки *Drosophila mulleri*) и (*S*)-1-метилбутиловые эфиры (*2E*)-2-метилпент-2-еновой и (*2E*)-2,4-диметилпент-2-еновой кислот (компоненты агрегационного феромона зернового точильщика *Rhyzopertha dominica*).

Благодарности

В работе использовали оборудование Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского Института химии УФИЦ РАН.

Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН «Фундаментальные основы химии» по теме «Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов на основе селективных превращений липидов, терпеноидов и стероидов» (№ госрегистрации 122031400275-1), а также при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности (№ 4.6451.2017/8.9), тема «Регио- и стереонаправленный синтез функциональных органических соединений на основе био- и металлокомплексных каталитических систем и доступного нефтехимического и растительного сырья» (№ госрегистрации 4.6451.2017/БЧ, 2017 г.).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация о вкладе авторов

Г. Ю. Ишмуратов, В. В. Зорин разрабатывали стратегию стереонаправленного синтеза, занимались постановкой задач исследования; В. А. Выдрина, М. П. Яковлева разработали методику эксперимента, провели сбор данных литературы и оформили литературный обзор; В. А. Выдрина, Э. Р. Нуриева синтезировали образцы и провели их исследование методом ЯМР; Н. И. Петухова, А. В. Митягина, А. Р. Сакаева получали биокатализатор, осуществляли восстанов-

ление 5-гексен-2-она в (S)-5-гексен-2-ол с помощью клеток микроорганизмов.

Информация об авторах

Петухова Надежда Ивановна, к.б.н., доцент,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7271-0576>

Зорин Владимир Викторович, д.х.н., проф.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2816-6729>

Сакаева Альбина Раяновна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4973-4182>

Митягина Айсылу Винарисовна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8280-603X>

Выдрина Валентина Афанасьевна, к.х.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0359-7853>

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

Нуриева Эвелина Рашитовна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2031-0060>

Ишмуратов Гумер Юсупович, д.х.н., проф.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7549-1874>

Список литературы

- [1] Ишмуратов Г. Ю., Яковлева М. П., Ишмуратова Н. М., Толстиков А. Г., Толстиков Г. А. Моно-терпеноиды в химии оптически активных феромонов насекомых. М.: Наука, 2012. С. 92–94.
- [2] Bracher F., Schulte B. An efficient synthesis of (S)-(+)-tridecanol acetate, an aggregation pheromone of *Drosophila mulleri* // Org. prep. proc. int.: New J. Org. Synth. 1995. V. 27. N 6. P. 682–684. <http://doi.org/10.1080/00304949509458532>
- [3] Ишмуратов Г. Ю., Харисов Р. Я., Боцман О. В., Зорин В. В., Толстиков Г. А. Синтез производных 2(S)-алканолов — компонентов феромонов *Drosophila mulleri* и *Rhyssopertha dominica* из (S) (+)-3,7-диметил-1,6-октадиена // Изв. АН. Сер. хим. 2000. № 11. С. 1930–1932 [Ishmuratov G. Yu., Kharisov R. Ya., Botsman O. V., Zorin V. V., Tolstikov G. A. Synthesis of derivatives of (S)-2-alkanols, components of pheromones of *Drosophila mulleri* and *Rhyssopertha dominica*, from (S)-(+)-3,7-dimethylocta-1,6-diene // Russ. Chem. Bull. 2000. V. 49. N 11. P. 1899–1901. <http://doi.org/10.1007/BF02494932>].
- [4] Hintze F., Hoppe D. Enantioselective synthesis of (S)-1-methyl-dodecyl acetate, a pheromone of *Drosophila mulleri*, via (–)-sparteine-assisted deprotonation of 1-dodecanol // Synthesis. 1992. N 12. P. 1216–1218. <http://doi.org/10.1055/s-1992-26340>
- [5] Gries R., Khaskin G., Gries G., Bennett R. G., Skip King G. G., Morewood P., Slessor K. N., Morewood W. D. (Z,Z)-4,7-Tridecadien-(S)-2-yl acetate: Sex pheromone of douglas-fir cone gall midge, *Contarinia oregonensis* // J. Chem. Ecol. 2002. V. 28. N 11. P. 2283–2297. <https://doi.org/10.1023/A:1021005517389>
- [6] Hamada T., Daikai K., Irie R., Katsuki T. Insect pheromone synthesis using Mn-salen catalyzed asymmetric epoxidation as a key step // Tetrahedron: Asymmetry. 1995. V. 6. N 10. P. 2441–2451. [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(95\)00319-K](https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00319-K)
- [7] Dos Santos A. A., Da Costa C. E., Princival J. L., Comasseto J. V. Lipase-catalyzed kinetic resolution of (RS)-hydroxy tellurides // Tetrahedron: Asymmetry. 2006. V. 17. N 15. P. 2252–2259. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.07.024>
- [8] Ohtani T., Nakatsukasa H., Kamezawa M., Tachibana H., Naoshima Y. Enantioselectivity of *Candida antarctica* lipase for some synthetic substrates including aliphatic secondary alcohols // J. Mol. Catal. B: Enzymatic. 1998. V. 4. N 1–2. P. 53–60. [https://doi.org/10.1016/S1381-1177\(97\)00021-0](https://doi.org/10.1016/S1381-1177(97)00021-0)
- [9] Enders D., Plant A. Enantioselective synthesis of (S)-(+)-2-tridecanol acetate, an aggregation pheromone component of *Drosophila mulleri* // Liebigs Ann. Chem. 1991. V. 1991. N 11. P. 1241–1242. <https://doi.org/10.1002/jlac.1991199101214>
- [10] Gopalan A. S., Jacobs H. K. Synthesis of (S)-(+)-parasorbic acid and (S)-(+)-2-tridecanol acetate: Bakers' yeast reductions of γ and δ ketosulfones // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. N 39. P. 5575–5578. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)97900-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)97900-0)
- [11] Naoshima Y., Kamezawa M., Tachibana H., Munakata Y., Fujita T., Kihara K., Raku T. Enzymatic preparation of enantiomerically pure alkan-2- and -3-ols by lipase-catalysed hydrolysis with *Pseudomonas cepacia* in the presence of organic media // J. Chem. Soc. Perkin Trans I. 1993. N 5. P. 557–561. <https://doi.org/10.1039/P19930000557>
- [12] Sharma A., Pawar A. S., Chattopadhyay S. Studies on PPL catalyzed acetylation of 2-alkanols: Its application for the synthesis of 2-dodecanol and 2-tridecyl acetate, the pheromones of *Crematogaster ants* and *Drosophila mulleri* flies // Synth. Commun. 1996. V. 26. N 1. P. 19–25. <https://doi.org/10.1080/00397919608003858>
- [13] Das B., Banerjee J., Chowdhury N., Majhi A., Mahender G. Synthetic applications of the Baylis–Hillman reaction: Simple and convenient synthesis of five important insect pheromones // Helv. Chim. Acta. 2006. V. 89. N 5. P. 876–883. <https://doi.org/10.1002/hlca.200690090>
- [14] Razkin J., Gil P., Gonzalez A. Stereoselective synthesis of dominicalure 1 and 2: Components of aggregation pheromone from male lesser grain borer *Rhyssopertha dominica* (F.) // J. Chem. Ecol. 1996. V. 22. N 4. P. 673–680. <https://doi.org/10.1007/BF02033577>
- [15] Morgan B., Oehlschlager A. C., Stokes T. M. Enzyme reactions in apolar solvent. 5. The effect of adjacent

- unsaturation on the porcine pancreatic lipase catalyzed kinetic resolution of secondary alcohols // *J. Org. Chem.* 1992. V. 57. N 11. P. 3231–3236.
<https://doi.org/10.1021/jo00037a049>
- [16] Liu L.-Y., Lin G.-Q. Enantiomeric synthesis of dominicalure, aggregation pheromone of lesser grain borer, *Rhyzoperthadominica* (F.) // *J. Chem. Ecol.* 1990. V. 16. N 6. P. 1921–1926.
<https://doi.org/10.1007/BF01020505>
- [17] Keinan E., Hafeli E. K., Seth K. K., Lamed R. Thermostable enzymes in organic synthesis. 2. Asymmetric reduction of ketones with alcohol dehydrogenase from *Thermoanaerobium brockii* // *J. Am. Chem. Soc.* 1986. V. 108. N 1. P. 162–169.
<https://doi.org/10.1021/ja00261a026>
- [18] Williams H. J., Silverstein R. M., Burkholder W. E., Khorramshahi A. Dominicalure 1 and 2: Components of aggregation pheromone from male lesser grain borer *Rhyzopertha dominica* (F.) (Coleoptera: Bostrichidae) // *J. Chem. Ecol.* 1981. V. 7. N 4. P. 759–780.
<https://doi.org/10.1007/BF00990308>
- [19] Ческис Б. А., Шпиро Н. А., Мусеенков А. М. Эффективный синтез энантиомерных 2-пентанолов и хиральных доминикалулов на их основе // *ЖОрХ.* 1990. Т. 26. № 9. С. 1864–1869.
- [20] Brown H. C., Jadhav P. K. High asymmetric induction in the chiral hydroboration of trans-alkenes with isopinocampheylborane. Evidence for a strong steric dependence in such asymmetric hydroborations // *J. Org. Chem.* 1981. V. 46. N 24. P. 5047–5048.
<https://doi.org/10.1021/jo00337a060>
- [21] Hoffmann R. W., Landmann B. Stereoselective synthesis of alcohols, XXIII. Transfer of chirality on addition of (α-chloroallyl)boronates to aldehyds // *Chem. Ber.* 1986. V. 119. N 6. P. 2013–2024.
- [22] Jephote V. J., Pratt A. J., Thomas E. J. Synthesis and absolute configuration of optically active E-1-alcoxymethoxybut-2-enyl(tri-n-butyl)stannanes: Stereoselective reactions with aldehydes // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984. N 12. P. 800–803.
<http://doi.org/10.1039/C39840000800>
- [23] Харисов Р. Я., Петухова Н. И., Файфер Л. В., Давлетова А. Р., Зорин В. В., Ишмуратов Г. Ю., Толстиков Г. А. Стереоконтролируемый синтез доминикалура-I и доминикалура-II — компонентов феромона зернового точильщика *Rhyzopertha dominica* // *Башкир. хим. журн.* 2000. Т. 7. № 5. С. 46–48.
- [24] Одинокоев В. Н., Ишмуратов Г. Ю., Харисов Р. Я., Вахидов Р. Р., Боцман Л. П., Толстиков Г. А. Феромоны насекомых и их аналоги. XLVII. Синтез 11-оксо-3,6- додекадиеновой кислоты — ациклического предшественника макролидного компонента феромонов *Oryzaephilus mercator* и *O. surinamesis* // *Химия природ. соединений.* 1993. № 2. С. 288–292
[Odinokov V. N., Ishmuratov G. Yu., Kharisov R. Ya., Vakhidov R. R., Botsuman L. P., Tolstikov G. A. Insect pheromones and their analogs. XLVII. Synthesis of 11-oxo-3,6-dodecadienoic acid, the acyclic precursor of the macrolide component of *Oryzaephilus mercator* and *O. surinamensis* pheromones // *Chem. Nat. Compd.* 1993. V. 29. N 2. P. 240–244.
<https://doi.org/10.1007/BF00630126>].
- [25] Adachi Y., Do N. D., Kinjo M., Makisako S., Yamakawa R., Mori K., Ando T. Positions and stereochemistry of methyl branches in the novel sex pheromone components produced by a lichen moth, *Lyclene dharmadharma* // *J. Chem. Ecol.* 2010. V. 36. N 8. P. 814–823.
<https://doi.org/10.1007/s10886-010-9813-3>.
- [26] Mori K. New syntheses of 1,7-dimethylnonyl propanoate, the western corn rootworm pheromone, in four different ways via cross metathesis, alkylation and coupling reactions // *Biosci., Biotech., Biochem.* 2010. V. 74. N 3. P. 595–600.
<https://doi.org/10.1271/bbb.90805>.
- [27] Shikichi Y., Mori K. Metathesis-mediated synthesis of (R)-10-methyl-2-tridecanone, the southern corn rootworm pheromone // *Biosci., Biotech., Biochem.* 2012. V. 76. N 2. P. 407–409.
<https://doi.org/10.1271/bbb.110738>
- [28] Mori K., Tabata J. Pheromone synthesis. Part 262: Determination of the absolute configuration of the female sex pheromone [(1S,2S)-(-)-(1,2-dimethyl-3-methylenecyclopentyl) acetaldehyde] of the pineapple mealybug (*Dysmicoccus brevipes*) by synthesis coupled with X-ray analysis // *Tetrahedron.* 2017. V. 73. N 46. P. 6530–6541.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.09.046>
- [29] Шакиров А. Н., Дельмухаметов Р. Р., Петухова Н. И., Шахмаев Р. Н., Зорин В. В. Глицерин — сырье для получения биокатализатора энантиоселективного восстановления 5-гексен-2-она в (S)-5-гексен-2-ол — ключевой синтон низкомолекулярных биорегуляторов // *Эколог. химия.* 2012. Т. 21. № 3. С. 187–192.
- [30] Шакиров А. Н., Петухова Н. И., Зорин В. В. Энантиоселективное восстановление карбонилсодержащих соединений с помощью дрожжей *Pichia fermentans* 87-9 // *Башкир. хим. журн.* 2013. Т. 20. № 4. С. 59–63.
- [31] Pedrini P., Giovannini P. P., Andreotti E., Colalongo C. Reduction screening with endophytic fungi: Synthesis of homochiral secondary alcohols // *J. Mol. Catal. B: Enzymatic.* 2009. V. 60. N 3–4. P. 145–150.
<https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2009.04.012>
- [32] Choi Y. H., Kwak J., Jeong N. Solvent effects on the asymmetric Pauson–Khand-type reaction by rhodium // *Tetrahedron Lett.* 2009. V. 50. N 44. P. 6068–6071.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.08.060>

- [33] Busch H., Hagedoorn P.-L., Hanefeld U. *Rhodococcus* as a versatile biocatalyst in organic synthesis // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. N 4787. P. 1–36.
<http://doi.org/10.3390/ijms20194787>
- [34] Yang C., Ying X., Yu M., Zhang Y., Xiong B., Song Q., Wang Z. Towards the discovery of alcohol dehydrogenases: NAD(P)H fluorescence-based screening and characterization of the newly isolated *Rhodococcus erythropolis* WZ010 in the preparation of chiral aryl secondary alcohols // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2012. V. 39. P. 1431–1443.
<http://doi.org/10.1007/s10295-012-1160-7>
- [35] Ying X., Zhang J., Wang C., Huang M., Ji Y., Cheng F., Yu M., Wang Z., Ying M. Characterization of a carbonyl reductase from *Rhodococcus erythropolis* WZ010 and its variant Y54F for asymmetric synthesis of (S)-N-boc-3-hydroxypiperidine // Molecules. 2018. V. 23. N 3117. P. 1–13.
<http://doi.org/10.3390/molecules23123117>
- [36] Chen H., Qian F., Lin H., Chen W., Wang P. Using choline chloride-based DES as co-solvent for 3,5-bis(trifluoromethyl) acetophenone bioreduction with *Rhodococcus erythropolis* XS1012 // Catalysts. 2020. V. 10. N 30. P. 1–12.
<http://doi.org/10.3390/catal10010030>
-