

РГБ ОД

- 3 ЯНВ 2001
На правах рукописи

Юзихин
Олег Сергеевич



**ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ДЕГИДРОДИМЕРИЗАЦИЯ И –ТРИМЕРИЗАЦИЯ
ПРОИЗВОДНЫХ КОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ И ИЗОЭВГЕНОЛА
В ЦИКЛИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

**Диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

**Санкт-Петербург
2000**

Работа выполнена в Санкт-Петербургской Государственной лесотехнической академии.

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор Руденко Андрей Петрович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор Завгородний Владислав Семенович
кандидат химических наук, старший научный сотрудник Захаров Валентин
Иванович

Ведущая организация:

Санкт-Петербургский государственный университет

Защита состоится 19 декабря 2000 г. в _____ часов на заседании
Диссертационного совета Д 063.25.04 в Санкт-Петербургском государственном
технологическом институте (техническом университете) по адресу: 198013, Санкт-
Петербург, Московский пр., 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского
государственного технологического института (технического университета).

Замечания и отзывы по работе в одном экземпляре, заверенные печатью просим
направлять по адресу: 198013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26, СПбТИ, Ученый
Совет.

Автореферат разослан 17 ноября 2000 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 063.25.04
кандидат химических наук


Соколова Н.Б.

Г.252.615-271.3,0

Г.252.411.521-271.3.0

1. Общая характеристика работы

Актуальность темы. Методы создания углерод-углеродной связи и функционализации молекулы имеют приоритетное значение в органическом синтезе. На базе реакций с переносом электрона в этом направлении к концу двадцатого века достигнуты грандиозные успехи, тем не менее промежуточные катион-радикалы ненасыщенных соединений, как ключевые интермедиаты в синтезе, по прежнему остаются предметом пристального внимания исследователей. Особенно это относится к природным соединениям растительного происхождения, их аналогам и модификациям, эффективные одnoreакторные превращения которых способны привести к труднодоступным препаратам с ценными биологическими свойствами. С учетом разработок последних лет дальнейший прогресс в этой области предусматривает проведение окислительных реакций в слабонуклеофильных средах.

Работа выполнялась в рамках темы Госкомвуза РФ «Окислительная функционализация аренов и лигнина» (№ госрегистрации 01940003621), а также при финансовой поддержке персонального гранта для студентов, аспирантов, молодых ученых и специалистов С-Петербурга (№ М 99-2.5К-245), диплом: АСП № 299579.

Цель работы. Изучить синтетические и стереохимические аспекты окислительных превращений производных коричной кислоты и изовгенола в системе $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{PbO}_2$.

Для достижения поставленной цели предстояло решить следующие **основные задачи**:

- осуществить препаративное химическое окисление производных коричной кислоты и изовгенола в циклические структуры и определить границы синтетического применения этих превращений;
- проанализировать выделенные реакционные смеси методами масс-, хромато-масс-спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ);
- провести препаративное разделение сложных смесей структурно близких конечных продуктов на индивидуальные вещества и их окончательную очистку для спектральной идентификации;
- на основании результатов исследований методами спектроскопии ЯМР¹H, ¹³C, ¹⁹F, ¹H-¹H и ¹³C-¹H COSY, ¹³C-¹H COLOC, а также ЯЭО установить стереохимическое строение циклических структур;
- проанализировать маршруты превращений образующихся в ходе окисления интермедиатов, а также влияние донорно-акцепторных свойств заместителей COOH и CH₃ в боковой цепи субстратов на региоселективность этих превращений.

Научная новизна. Впервые изучены возможности слабонуклеофильной системы $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{PbO}_2$ для селективного препаративного окисления серии производных коричной кислоты в симметричные и смешанные бислактоны с алкилированными и галогенированными арильными заместителями.

Не имеющий литературных аналогий “вер” окислительных превращений метилового эфира изовгенола приводит в этой системе к смеси четырех структурных и стереоизомеров трициклических дегидротримеров, которые полностью разделены,

очищены для спектральной идентификации и всесторонне охарактеризованы комплексом физико-химических методов. Это позволило установить стереохимическое строение для каждого из них и тем самым впервые оценить направленность и селективность конкурентных реакций первичного амбидентного катион-радикала $\text{ArC}^+\text{-}\overset{\bullet}{\text{C}}\text{NCH}_3$, а также – судить о дальнейших превращениях других возникающих интермедиатов.

Практическая значимость. Путем окислительной дегидродимеризации в системе $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{PbO}_2$ реализован одnoreакторный синтез симметричных бислактонов с набором разнообразных заместителей в арильных фрагментах, а также – альтернативный литературному 9-стадийному методу – простой одnoreакторный синтез смешанного биологически активного бислактона, родственного природным лигнанам.

Использованы современные возможности спектроскопии ЯМР для установления структуры сложных полициклических молекул. Полученные синтетические и стереохимические результаты расширяют сведения о реакциях катион-радикалов из арилпропенов и арилпропеновых кислот и служат важным фундаментом для разработки экспериментально обоснованных механизмов этих реакций; материалы диссертации используются в учебных курсах ЛТА.

Апробация работы. Результаты работы доложены на III Всероссийском совещании “Лесохимия и органический синтез” (Сыктывкар, 1998 г.), 2-ой Международной конференции молодых ученых “Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры” (С.-Петербург, 1999 г.), III Всероссийской конференции “Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях” (Казань, 2000 г.), на научно-технических конференциях ЛТА (1997–1999 г.г.).

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 22 работы.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 260 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, выводов, списка использованной литературы (138 наименований), приложения, содержит 4 таблицы и документирована 127 рисунками.

2. Основное содержание работы

Во введении обоснована актуальность темы исследования.

Первая глава диссертации содержит обзор литературных данных об окислении гидрокси- и алкоксизамещенных ароматических соединений химическими и электрохимическими методами, роли реакций, протекающих по механизму одноэлектронного переноса, сведения о получении биологически активных соединений альтернативными методами.

Анализ литературных данных позволил сделать заключение, что в одноэлектронные окислительные превращения производных коричной кислоты удастся вовлечь исключительно гидрокси- или, в лучшем случае, алкоксизамещенные соединения с низкими окислительными потенциалами; сама коричная кислота и

широкий спектр субстратов с другими заместителями инертны к окислению. В ряду арилпропенов окислительные реакции в нуклеофильных средах приводят к функционализации боковой цепи и завершаются в основном образованием “мономерных” или “димерных” структур; в присутствии сильных кислот арилпропены после протонирования склонны к карбокатионным превращениям.

Во второй главе диссертации представлены результаты проведенных исследований по окислению в системе $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{PbO}_2$ серии производных коричной кислоты и арилпропенов, доказательства стереохимического строения возникающих конечных ди- и трициклических структур и пути их образования.

Третья глава диссертации, экспериментальная часть, содержит методики синтеза и окисления производных коричной кислоты и арилпропенов.

Окислительные превращения производных коричной кислоты и изовэгнола в системе $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{PbO}_2$

По немногочисленным литературным и нашим собственным данным электрохимических исследований и спектроскопии ЭПР, окисление ряда производных коричной кислоты и изовэгнола протекает с промежуточным образованием соответствующих первичных катион-радикалов (рис.1), в которых значительная часть спин-положительной плотности локализована на α - и β -углеродных атомах пропеновой цепи, обеспечивая этим атомам статус активных реакционных положений катион-радикала. Дальнейшие превращения катион-радикалов в конечные продукты должны определяться условиями проводимых реакций.

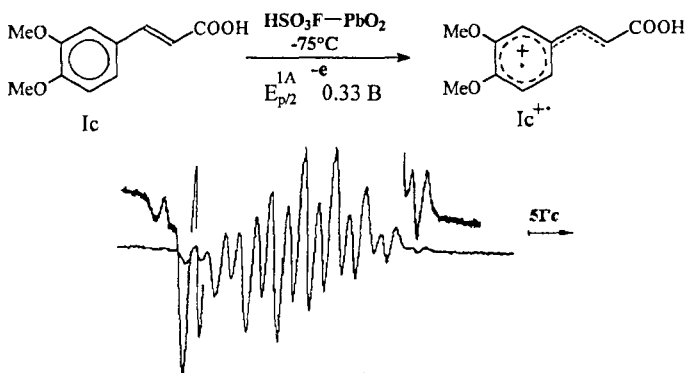


Рис. 1. Спектр ЭПР катион-радикала ($\text{Ic}^{\bullet+}$); $\text{E}_{p/2}^{1A}$ – полупиковый потенциал окисления кислоты (Ic) в HSO_3F (-76°C) на Pt-электроде отн. $\text{Hg}/\text{Hg}_2\text{SO}_4$.

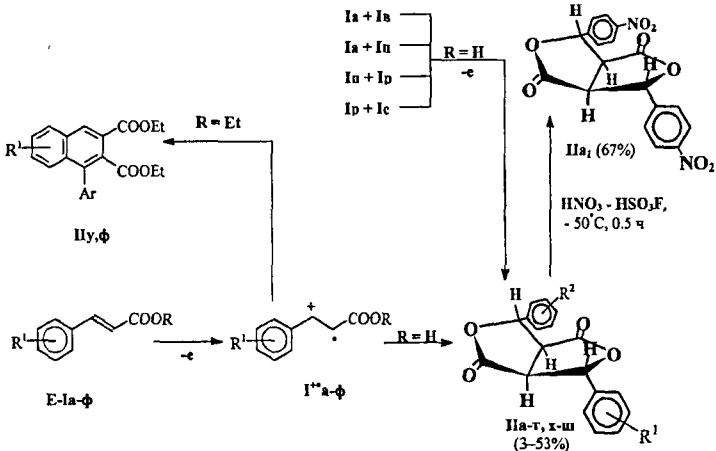
2.1. Окислительная дегидродимеризация производных коричной кислоты

Основные результаты препаративных окислительных превращений E-изомеров производных коричной кислоты (Ia-ф) диоксидом свинца в $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ($0-20^\circ\text{C}$) или в HSO_3F (-50°C) отражены на схеме 1. Следует отметить, что при образовании

конечных бислактонов (Па-г,х-ш) и замещённых нафталинов (Пу,ф) происходит дегидродимеризация исходных субстратов.

Труднее всего окисляется сама коричная кислота (Ia) и её галогенпроизводные (Iб-и) (время окисления 18–24 ч). При этом важно подчеркнуть, что образующиеся в реакции целевые бислактоны на стадии их окончательной очистки часто могут быть выделены без использования препаративной колоночной хроматографии. Переход к более сильной окислительной системе HSO_3F (-50°C) позволяет сократить время окисления арилпропеновых кислот до 2 ч. Окисление алкоксизамещённых кислот (Io-т) и их сложных эфиров в системе $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{PbO}_2$ идёт очень легко, и поэтому его целесообразно вести при температурах $0-5^\circ\text{C}$. Для некоторых алкилзамещённых кислот (Im,н) наилучшие результаты получены при использовании более слабой окислительной системы $\text{CH}_3\text{COOH}-\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{PbO}_2$ ($0-5^\circ\text{C}$), которая позволяет избежать дальнейшего окисления полученных продуктов (Iм,в).

Схема 1



I а-ф, II а-т, R=H, R¹=R²=H (а), 2-F (б), 4-F (в), 4-Cl (г), 3,4-Cl₂ (х), 3-Br (е), 4-Br (ж), 3-I (з), 4-I (и), 4-Me (к), 4-t-Bu (л), 3,4-Me₂ (м), 3,5-Me₂ (н), 2-MeO (о), 4-MeO (п), 3,4-(OCH₂O) (р), 3,4-(MeO)₂ (с), 3,4,5-(MeO)₃ (т), R=Et, R¹=4-F (у), R=Et, R¹=3,4-(MeO)₂(ф);

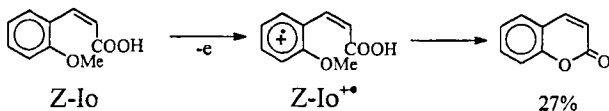
II у,ф: Ar=4-FC₆H₄, R¹=6-F (у), Ar=3,4-(MeO)₂C₆H₃, R¹=6,7-(MeO)₂(ф);

II х-ш: R¹=H, R²=4-F (х), R¹=H, R²=4-MeO (и), R¹=4-MeO, R²=3,4-(OCH₂O) (ч), R¹=3,4-(OCH₂O), R²=3,4-(MeO)₂ (ш)

Аналогичные превращения для кислот с более сильными электрооакцепторными заместителями реализовать не удалось. В указанных выше условиях 3-(4-нитрофенил)пропеновая кислота не претерпевает никаких изменений. Альтернативный синтез предусматривает функционализацию уже полученных бислактонов (IIа-г). Таким путём, например, из устойчивого к суперкислоте бислактона (IIа) нитрованием в HSO_3F синтезирован бислактон (IIа₁) (схема 1).

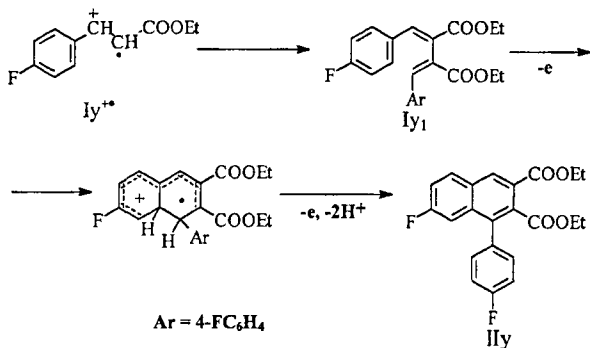
Следует обратить внимание на существенную роль стереохимического строения исходных соединений. Так в отличие от E-изомера (Io), катион-радикал Z-изомера 3-(2-метоксифенил)пропеновой кислоты не трансформируется в соответствующий бислактон, а в результате внутримолекулярной циклизации и последующего деметоксилирования превращается в кумарин (схема 2). Этот факт может быть предметом специального исследования.

Схема 2



Этерификация 3-арилпропеновых кислот препятствует циклизации в бислактоны, и при окислении этилового эфира кислоты (Iy) в системе $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{PbO}_2$ наряду со смолообразными продуктами полимеризации промежуточного диена (Iy₁) (зафиксирован масс-спектрометрически), выделен замещенный нафталин (IIy) (схема 3).

Схема 3



Одинаковое стереохимическое строение всех синтезированных бислактонов (Па-т, х-ш) вытекает из их спектров ЯМР ¹H и ¹³C, снятых в ряде случаев, как с подавлением, так и с сохранением спин-спинового взаимодействия с протонами (рис. 2, 3). Действительно, наличие в спектрах ПМР двух синглетных сигналов при $\delta \approx 4$ м.д. (H⁸) и $\delta \approx 6$ м.д. (H⁷) однозначно свидетельствует об отсутствии спин-спинового взаимодействия между этими vicинальными протонами. Отсюда: двухгранный угол между связями C-H должен составлять $\approx 90^\circ$. Оптимизация структуры с использованием методов компьютерного моделирования указывает на структуру с диэкваториальным расположением арильных заместителей. Кроме того, зарегистрированные спектры и температуры плавления алкоксизамещенных соединений находятся в хорошем согласии с имеющимися литературными данными.

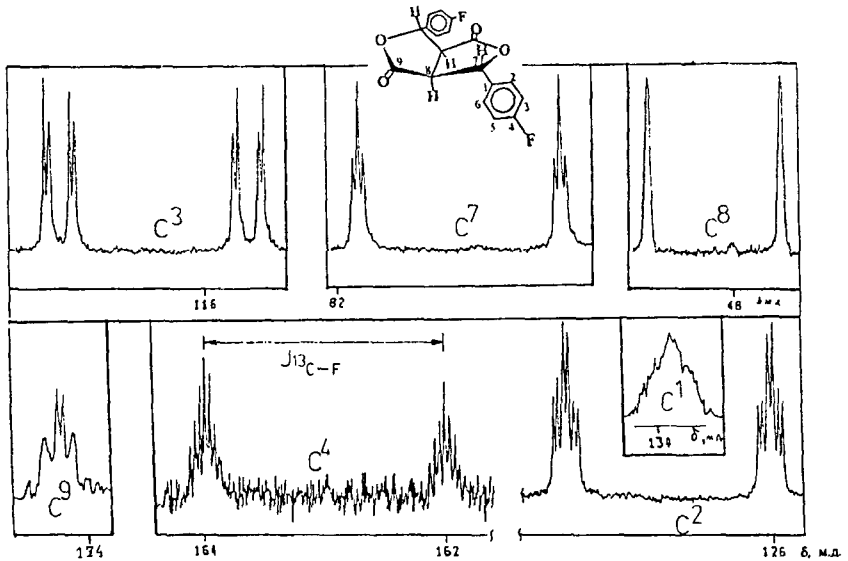


Рис. 2. Фрагменты спектра ЯМР ^{13}C бислактона (IIb) в дейтероацетоне, снятого в условиях сохранения спин-спинового взаимодействия с протонами (125.76 МГц).

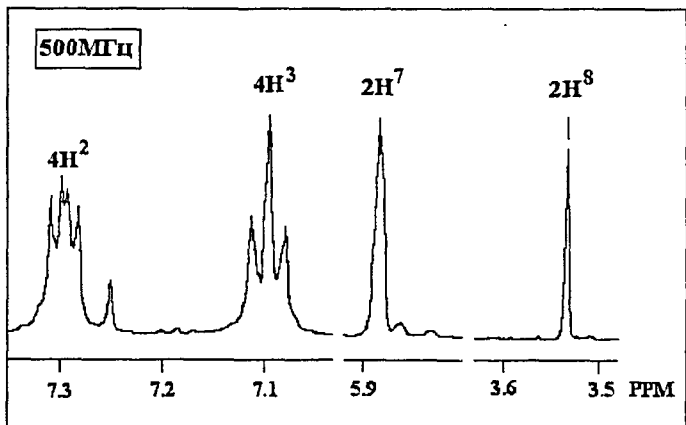
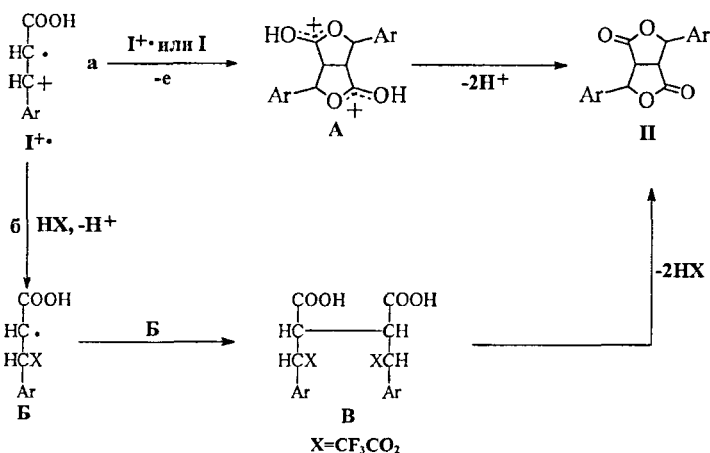


Рис. 3. Фрагменты спектра ЯМР ^1H бислактона (IIb) в дейтероацетоне.

Детальный механизм окислительных превращений арилпропеновых кислот в конечные бислактоны может быть установлен после проведения специальных кинетических исследований с привлечением быстрых электрохимических методов и

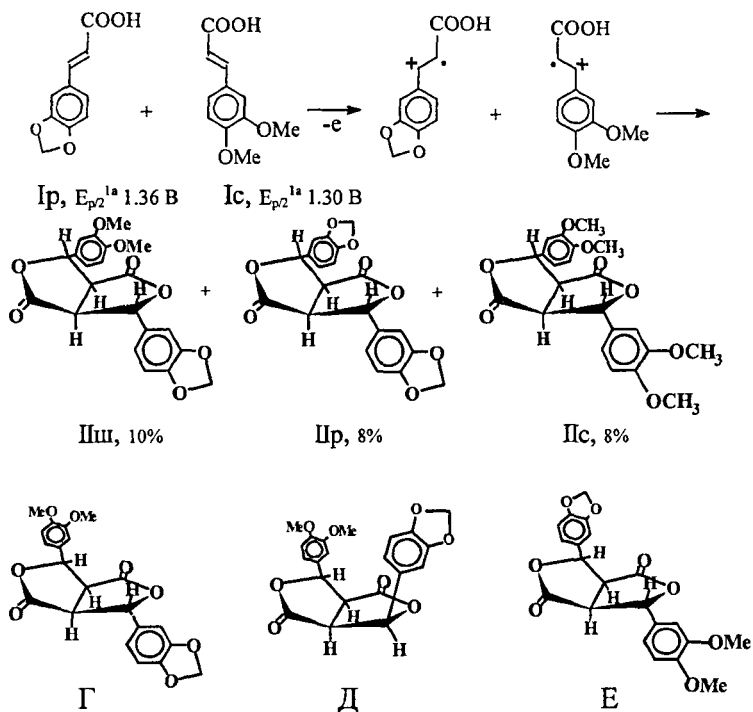
метода меченных атомов. Одновременно он был бы полезен и при сравнительном анализе путей дальнейших превращений катион-радикалов исследуемых арилпропенов (см. ниже). Ключевой стадией в этих двух процессах (схемы 4, 6) является формирование углерод-углеродной связи. В рамках формальной схемы главное направление а превращений катион-радикала ($I^{+\bullet}$) включает в себя процесс образования новой связи $C^2-C^{2'}$ с последующим депротонированием моно- и дикатионов типа (А) (схема 4). Течение реакции «кросс»-путем с участием атомов 2' и 3 боковых цепей до теоретически возможного изомерного бислактона не реализуется. Альтернативный маршрут б превращений катион-радикала ($I^{+\bullet}$) обусловлен его предварительной реакцией с нуклеофилом (CF_3COOH). Это приводит к радикалу (Б) и после его димеризации – к промежуточной структуре (В), которая затем в ходе реакции превращается в тот же бислактон (II) (схема 4).

Схема 4



При совместном окислении двух различных арилпропеновых кислот (схема 5) образуется смесь из двух симметричных бислактонов и одного несимметричного (смешанного), причём наибольший выход последнего зафиксирован для субстратов с близкими окислительными потенциалами; для кислоты (Iп) $E_{p/2}^{1a} + 1.51$ В (отн. н.к.э., CH_3CN , 20°C). Родственные природным лигнанам бислактоны (IIо-г) представляют интерес из-за их потенциально широкого спектра биологических свойств. Исследования по синтезу таких соединений и точному установлению их стереохимического строения постоянно развиваются. Смешанный бислактон (IIIш) получен и однозначно охарактеризован японскими исследователями лишь совсем недавно путём трудоёмкого 9-ти стадийного синтеза (Yoshida S. et al., 1997). Реализация схемы 1 через катион-радикальные интермедиаы (Iр) $^{+\bullet}$ и (Iс) $^{+\bullet}$ позволила синтезировать бислактон (IIIш) в одну препаративную стадию (схема 5). Другие возможные стереоизомеры (Г-Е) в этой реакции не образуются.

Схема 5

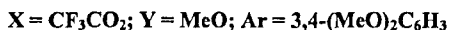
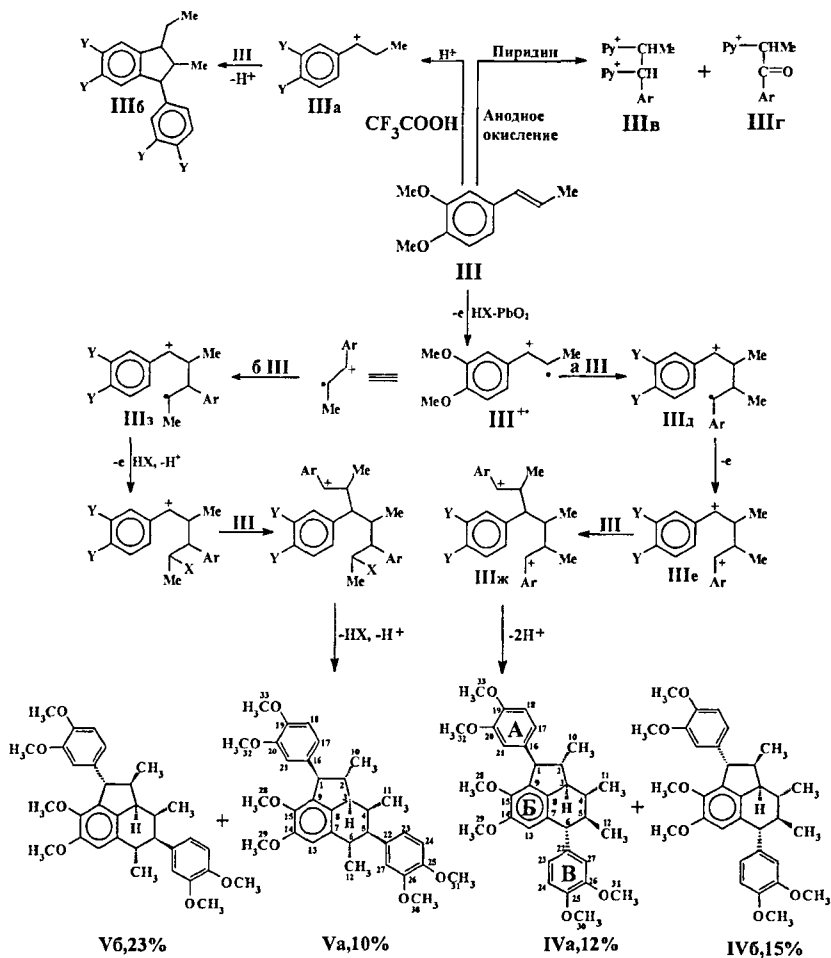


2.2. Окислительная дегидротримеризация метилового эфира изоэвгенола

Аналогично производным коричных кислот одноэлектронное окисление сафрола ($E_{p2}^{1a} +1.35$ В) и изосафрола ($E_{p2}^{1a} +1.10$ В), а также метиловых эфиров эвгенола и изоэвгенола (III) в системе $CF_3COOH-CH_2Cl_2-PbO_2$ (0-2°C, 1ч) промотирует образование новой углерод-углеродной связи. В случае эфира эвгенола в результате окислительной дегидротримеризации образуется ожидаемый диарил ($C^6-C^{6'}$ -связывание). При переходе к изосафролу и изомеру (III) ситуация кардинально изменяется.

После протонирования в 100%-ной CF_3COOH (20°C) эфир изоэвгенола (III) через карбокатион (IIIа) превращается в производное индана (IIIб) (схема 6), а анодное присоединение пиридина по двойной связи эфира дает смесь пиридиновых солей (IIIв,г) (Sainsbury M., 1971).

Схема 6



Аналогично производным коричной кислоты одноэлектронное окисление эфира (III) ($E_{\text{P}^{\text{Ia}}/2} \approx 1.05\text{В}$ отн. н.к.э.) до катион-радикала ($\text{III}^{\bullet+}$) прототирует в слабонуклеофильной системе $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{PbO}_2$ образование новой связи С-С между углеродными атомами боковых цепей. Эта связь возникает путем радикальной атаки катион-радикалом ($\text{III}^{\bullet+}$) исходного арилпропена (III) (направление а), что

приводит сначала к катион-радикальному аддукту (IIIд) и далее, после его одноэлектронного окисления, к дикатиону (IIIе).

Однако, в отличие от производных коричной кислоты и стильбена, здесь суммарный окислительный процесс завершается не дегидродимеризацией, а дегидротримеризацией исходного субстрата (III). В итоге после препаративного окисления эфира (III) в системе $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{PbO}_2$ (0–2°C, 1ч) и хроматографирования продуктов реакции на колонке с силикагелем была получена смесь четырех дегидротримеров (IVа,б) и (Va,б) (общий выход 25–60%) с очень близкими хроматографическими параметрами удерживания (данные ГЖХ) и одинаковым M^r 532 (данные хромато-масс-спектрометрии). Перекристаллизация этой смеси из диэтилового эфира позволила сразу же выделить изомерное соединение (IVа) в индивидуальном виде (данные ГЖХ и ПМР). Количественный анализ смеси изомеров и их полное препаративное разделение на индивидуальные вещества проведены с помощью метода ВЭЖХ (элюент $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 20°C), а также – ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

Из-за аморфного состояния образцов выделенных дегидротримеров (IVа,б) и (Va,б) вырастить из них монокристаллы для рентгеноструктурного анализа не удалось, поэтому основная ставка на установление их точного стереохимического строения была сделана на спектроскопию ЯМР.

Механизмы образования дегидротримеров (IVа,б) и (Va,б), связанные с двумя направлениями а и б превращений амбидентного катион-радикала (III*), отражены на схеме 6. При этом в ходе реализации направления а в результате электрофильной атаки дикатионом (IIIе) двойной связи арилпропена (III) может появиться новый "тримерный" дикатион (IIIж). Этот интермедиат после последовательного депротонирования промежуточных арениониевых ионов и циклизации дает конечный продукт (IVа) и его диастереомер (IVб). Предлагаемый механизм трансформации арилпропена (III) в дикатион (IIIе) находится в хорошем согласии с результатами тщательных электрохимических исследований и препаративного электроокисления близкого аналога – 1,2-бис(4-метоксифенил)этена (Органическая электрохимия / Под ред. Петросьяна В.А. и Феоктистова Л.Г. – М.: Химия, 1988).

После одноэлектронного окисления ключевой стадией второго маршрута б является электрофильная атака амбидентным катион-радикалом (III**) исходного арилпропена (III). Аналогично синтезу замещенного индана (IIIб) здесь формирование связи С–С в димерном катион-радикальном аддукте (IIIз) происходит "кросс"-путем с участием углеродных атомов 1 и 2' боковых цепей, что в конечном счете приводит к новому типу изомерных дегидротримеров (Va,б).

Сходную арилпропену (III) картину превращений обнаруживает также изосафрол, но его диоксиметиленовый фрагмент более чувствителен к деструктивным реакциям, сопровождающим окислительный процесс.

Для установления точного стереохимического строения дегидротримеров (IVа,б) и (Va,б) проведен исследования, включающие в себя несколько разновидностей

спектроскопии ЯМР: спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , методику двойных гомоядерных резонансов, двумерную гомо- и гетероядерную корреляционную спектроскопию (COSY), COLOC-эксперимент и ЯЭО. Порядок нумерации углеродных атомов в каждом из двух типов структурных изомеров (IIa,b) и (IIIa,b) приведен на схеме 6. Полученные спектральные результаты наиболее подробно рассмотрены на примере (1R*,2R*,2aR*,3R*,4R*,5R*)-1,5-бис(3,4-диметоксифенил)-2,3,4-триметил-7,8-диметокси-2a,3,4,5-тетрагидроаценафтена (IVa) (рис. 4–8).

Три хорошо разрешенных дублета в спектре ЯМР ^1H соединения (IVa) с δ 0.94, 1.14 и 1.28 м.д. принадлежат протонам метильных групп атомов C^{10-12} , а шесть синглетов с δ 3.21, 3.55, 3.83, 3.83, 3.85 и 3.87 – протонам метоксильных групп атомов C^{28-33} .

Для отнесения других сигналов в интервале 0.9–3.9 м.д. был снят двумерный спектр ^1H - ^1H COSY соединения (IVa) (рис.4), позволивший установить схему связывания между протонами.

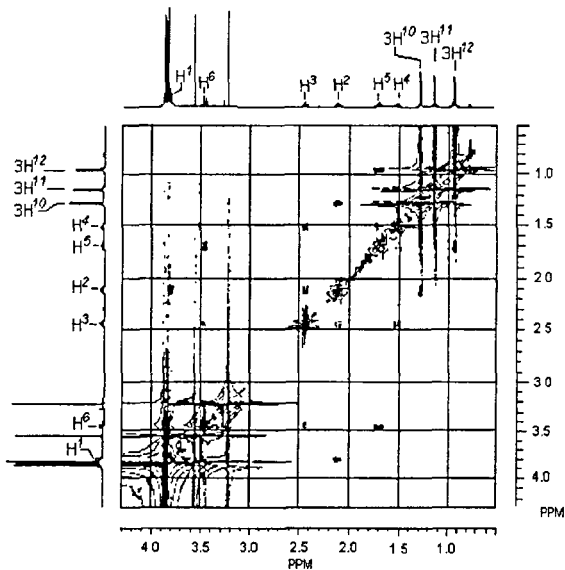


Рис. 4. Фрагмент спектра ^1H - ^1H COSY (1R*,2R*,2aR*,3R*,4R*,5R*)-1,5-бис(3,4-диметоксифенил)-2,3,4-триметил-7,8-диметокси-2a,3,4,5-тетрагидроаценафтена (IVa) в CDCl_3 .

Параллельный анализ сигналов в спектре ЯМР ^1H при последовательном селективном насыщении дублетов с δ 0.94, 1.14 и 1.28 м.д. (H^{10-12}) выявил значения отдельных КССВ слабо связанных протонов, сигналы которых представляют собой неперекрывающиеся мультиплеты. Например, на основании спектра ^1H - ^1H COSY

дублет протона H^1 при δ 3.80 м.д. и сигнал протона H^2 при δ 2.11 м.д. принадлежат к одной спин-спиновой системе с J 9.6 Гц. В свою очередь, протон H^2 взаимодействует с протонами H^{10} метильной группы при δ 1.28 м.д. (J 6.4 Гц) и протоном H^3 с δ 2.44 м.д. Расшифровка мультиплетного сигнала H^2 , полученного при селективном подавлении дублета метильных протонов H^{10} позволила установить значение третьей константы (J 9.6 Гц) взаимодействия H^2 с протоном H^3 . В наглядной форме обобщенные результаты анализа "алифатической" области спектров ЯМР 1H и 1H - 1H COSY демонстрирует рис. 5.

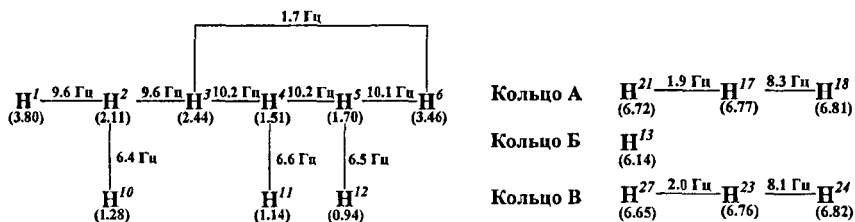
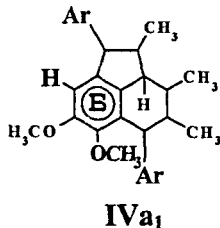


Рис. 5. Схема протонных спин-спиновых взаимодействий в циклах и ароматических кольцах А, Б и В соединения (IVa); в скобках указаны значения δ , м.д..

Для отнесения протонных сигналов ароматических колец А, Б и В (схема б) был проведен ряд дополнительных экспериментов по гомоядерному двойному резонансу, позволивших установить схему связывания между соответствующими протонами и установить значения отдельных КССВ для неперекрывающихся мультиплетов (рис. 5). Процедура установления схемы связывания сводилась к регистрации изменений в мультиплетных структурах сигналов при последовательном селективном насыщении мультиплетов при δ 6.65, 6.72, 6.81 и 6.82 м.д.. Так, подавление сигналов протона H^{27} (δ 6.65 м.д.) вызывает изменение мультиплетности линий у протона H^{23} с δ 6.76 м.д., что однозначно свидетельствует о принадлежности соответствующих протонов к одной спиновой системе с величиной КССВ 2.0 Гц.

Альтернативной тримеру (IVa) могла бы быть структура (IVa₁) с другим порядком замещения в ароматическом кольце Б.



Для точной идентификации углеродных атомов в спектре ЯМР ^{13}C и тем самым однозначного выбора между структурами (IVa) и (IVa₁) были зарегистрированы

двумерные спектры ^{13}C - ^1H COSY и ^{13}C - ^1H COLOC (рис. 6, 7). Кроме того, их комплексное рассмотрение позволило сделать полное отнесение всех протонных и углеродных сигналов для ароматических колец А и В (рис 8).

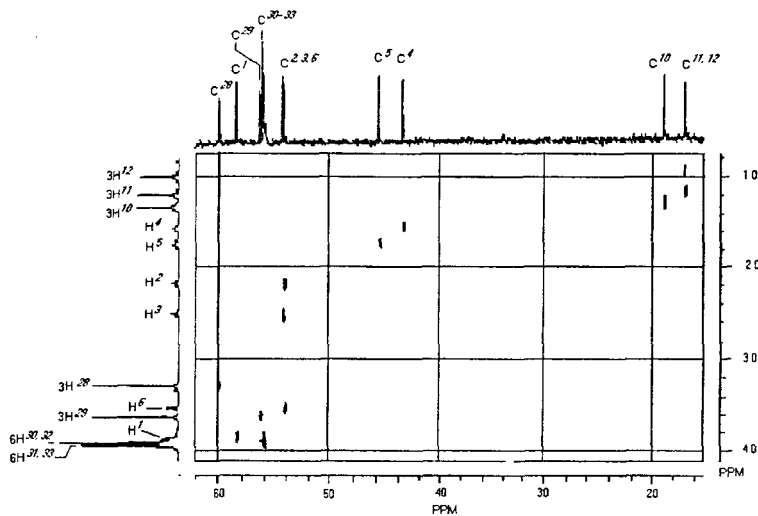


Рис. 6. Фрагмент спектра ^{13}C - ^1H COSY соединения (IVa) в CDCl_3 .

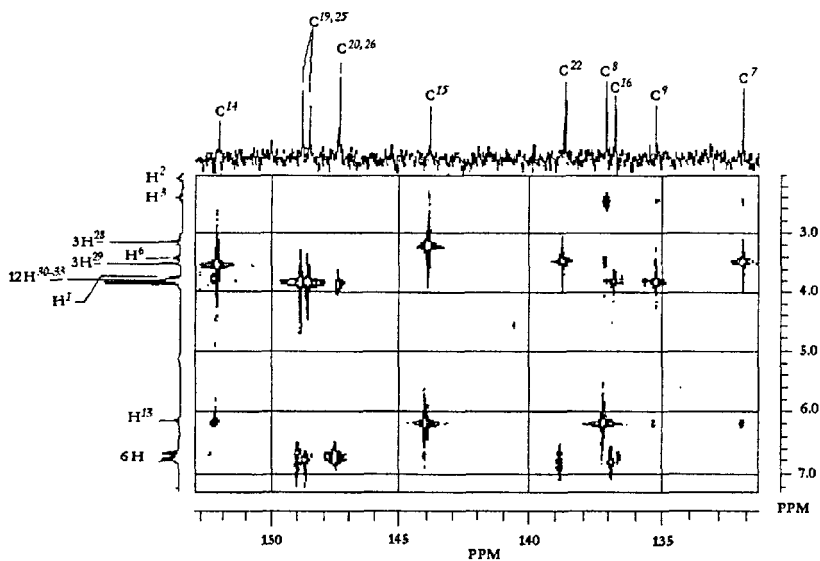


Рис. 7. Фрагмент спектра ^{13}C - ^1H COLOC соединения (IVa) в CDCl_3 .

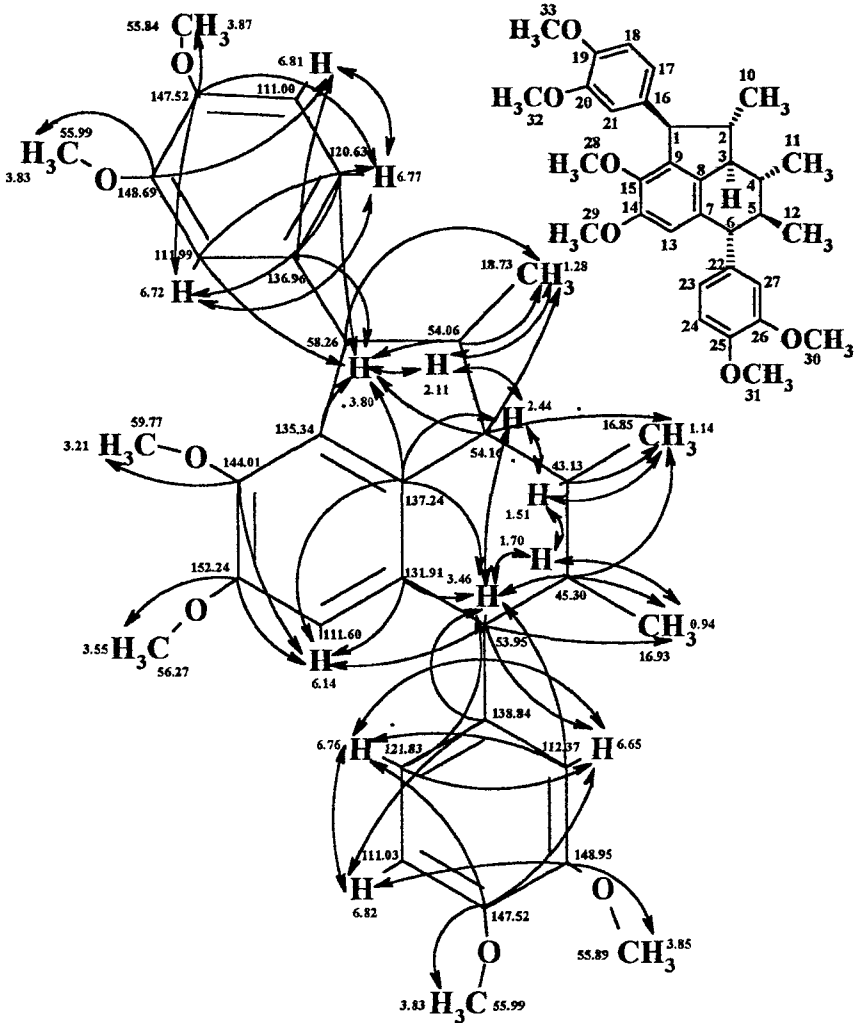


Рис. 8. Схема спин-спиновых взаимодействий ^1H - ^1H (\leftrightarrow) и ^{13}C - ^1H (\rightarrow) ($1\text{R}'$, $2\text{R}'$, $2\text{aR}'$, $3\text{R}'$, $4\text{R}'$, $5\text{R}'$)-1,5-бис (3,4-диметоксифенил)-2,3,4-триметил-7,8-диметокси-2а,3,4,5-тетрагидроаценафтен (IVa), построенная на основании данных спектров ^1H - ^1H COSY и ^{13}C - ^1H COLOC.

Ощутимые КССВ углеродного атома C^7 (δ 131.91 м.д.) с протонами $\text{H}^{6,13}$ (δ 3.46 и 6.14 м.д.), а также наличие кросс-пика $^{13}\text{C}^6$ (δ 53.95 м.д.) - $^1\text{H}^{13}$ (δ 6.14 м.д.) в спектре ^{13}C - ^1H COLOC позволили сделать следующие выводы: углеродный атом C^7

ароматического кольца **Б** одновременно принадлежит и шестичленному циклу; связанный с углеродным атомом C^{13} (δ 111.60 м.д.) протон H^{13} кольца **Б** расположен ближе к шестичленному, чем к пятичленному циклу; взаимодействие углеродного атома C^8 (δ 137.24 м.д.) с протонами $H^{3,6,1,13}$ (δ 2.44, 3.46, 3.80 и 6.14 м.д.) указывает на принадлежность атома C^8 кольцу **Б** и одновременно свидетельствует о его местоположении на стыке пяти- и шестичленного циклов. Эти выводы определили однозначный выбор между изомерами (IVa) и (IVa₁) в пользу первого. Положения метоксильных групп в ароматических кольцах соединения (IVa) установлены по спектру ^{13}C - 1H COLOC. Из него же и спектра ^{13}C - 1H COSY вытекают отнесения соответствующих протонных и углеродных сигналов.

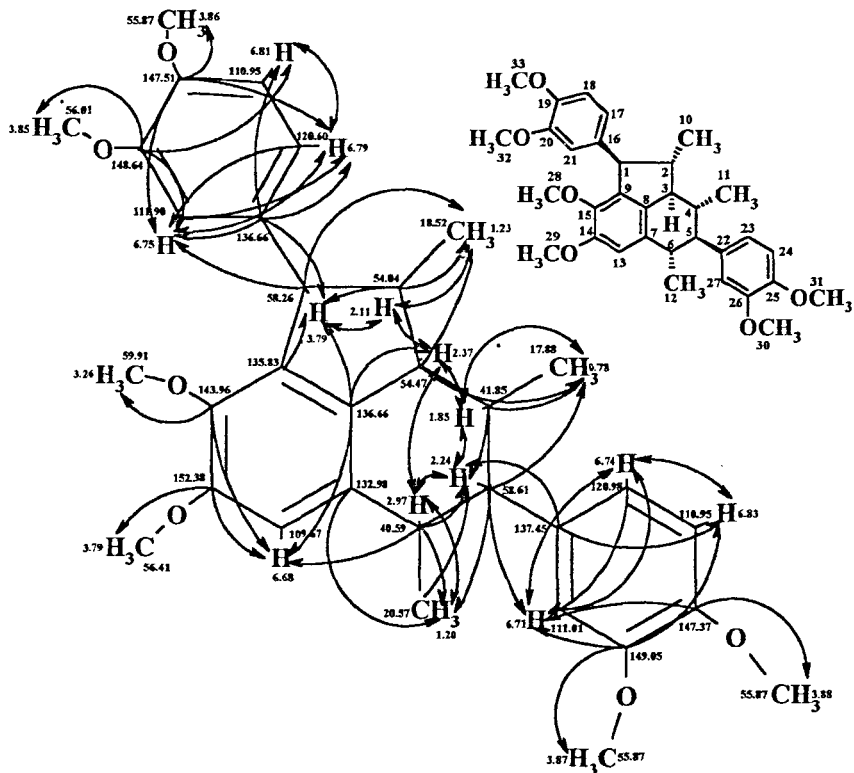


Рис. 9. Схема спин-спиновых взаимодействий 1H - 1H (\leftrightarrow) и ^{13}C - 1H (\rightarrow) (1R', 2R', 2aR', 3R', 4R', 5S')-1,4-бис(3,4-диметоксифенил)-2,3,5-триметил-7,8-диметокси-2a,3,4,5-тетрагидроаценафена (IVa), построенная на основании данных спектров 1H - 1H COSY и ^{13}C - 1H COLOC.

Аналогично проанализированы спектры ЯМР трех других изомерных тримеров (IVб) и (Va,б). Отметим их некоторые отличительные спектральные особенности. Соединение (IVб) [равным образом и (Vб)] не обнаруживает взаимодействия между протонами H^1 (δ 4.11 м.д.) и H^2 (δ 2.60 м.д.), однако их вицинальное расположение вытекает из детального рассмотрения спектров ^{13}C - 1H COSY и ^{13}C - 1H COLOC. Оценка точных значений КССВ для протонов H^{1-6} по спектрам ПМП соединений (IVa,б), снятых в условиях развязки ССВ от протонов метильных групп, позволила провести анализ карплусовских зависимостей констант J и двухгранных углов между связями С-Н вицинальных протонов. В сравнении с (IVa) в тримере (Va) наблюдается смещение сигнала протона H^5 в слабое поле, а протона H^6 – наоборот в сильное поле (рис. 8, 9). Эти факты связаны с "миграцией" арильного фрагмента В при переходе от соединения (IVa) к (Va) и хорошо согласуются со слабополюсным сдвигом протона H^{13} при переходе от первого ко второму: в соединении (IVa) протон H^{13} (δ 6.14 м.д.) находится в области экранирования ароматического кольца В.

Проведенный методом молекулярной механики по программам Alchemie 2, Chem 3D и Hyperchem 97 (на основе величин КССВ вицинальных протонов) сравнительный анализ наиболее важных конформаций диастереомерных структур позволил установить точное стереохимическое строение всех четырех изомеров (IVa,б) и (Va,б), а также выявить основные различия в их пространственном строении (схема б). Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными по ЯЭО.

Выводы

1. Региоселективная окислительная дегидродимеризация серии алкокси-, алкил- и галогензамещенных Е-коричных кислот в системе $CF_3COOH-CH_2Cl_2-PbO_2$ приводит к симметричным бислактонам "фурофуранового" ряда с одинаковым стереохимическим строением независимо от донорно-акцепторных свойств заместителей в исходных кислотах.

1.1. Аналогичные превращения для кислот с сильными акцепторными заместителями не реализуются, альтернативный синтез предусматривает функционализацию уже полученных бислактонов, например, путем нитрования.

1.2. Для кислот с близкими окислительными потенциалами предложен новый однореакторный способ получения смешанных бислактонов, в том числе и родственных биологически активным природным лигнанами.

1.3. В отличие от Е-изомера, катион-радикал Z-изомера 3-(2-метоксифенил)пропеновой кислоты не трансформируется в бислактон, а в результате внутримолекулярной циклизации и деметоксилирования превращается в кумарин.

2. В той же системе $CF_3COOH-CH_2Cl_2-PbO_2$ окисление метилового эфира изовенгола завершается его дегидротримеризацией в сложные смеси производных тетрагидроаценафтена, которые перекристаллизацией или хроматографически полностью разделены на индивидуальные вещества.

3. Комплексом методов хроматографии, масс-, хромато-масс-спектрометрии, ИК, а также ЯМР 1H , ^{13}C и двумерной спектроскопии установлено

стереохимическое строение каждого из двух пар изомерных трициклических дегидротримеров, что впервые позволило оценить направленность и селективность конкурентных реакций амбидентного катион-радикала $\text{ArC}^+\text{H}-\text{C}^\bullet\text{HCH}_3$, приводящих к образованию новых углерод-углеродных связей, а также – проанализировать дальнейшие превращения других возникающих интермедиагов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Руденко А.П., Юзихин О.С., Заморянский А.А., Салфетникова Ю.Н. Окислительные превращения галогенаренов в системах с резко различающейся кислотностью// Материалы симпозиума по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений. “Петербургские встречи-98”. С.-Петербург. 1998. С. 88.
2. Юзихин О.С., Руденко А.П. Окисление 3-(4-фторфенил) пропеновой кислоты и ее этилового эфира в системе $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{PbO}_2$ // ЖОрХ.–1998.–Т. 34, вып. 5. С. 780.
3. Руденко А.П., Юзихин О.С. Новый одnoreакторный метод синтеза $(1\text{S}^*, 2\text{S}^*, 5\text{S}^*, 6\text{S}^*)$ -2-(3,4-диметоксифенил)-6-[3,4-(метилendioкси)фенил]-4,8-диоксо-3,7-диоксабицикло[3.3.0]октана // ЖОрХ.–1998.–Т. 34, вып. 10.–С. 1580.
4. Юзихин О.С., Васильев А.В., Руденко А.П. Синтетические аспекты одноэлектронного окисления 3-арилпропеновых кислот// Материалы III Всероссийского совещания “Лесохимия и органический синтез”. Сыктывкар.1998. С. 147.
5. Юзихин О.С., Васильев А.В., Руденко А.П.Окислительная тримеризация изосафрала и метилового эфира изовенгола// Материалы III Всероссийского совещания “Лесохимия и органический синтез”. Сыктывкар.1998. С. 148.
6. Юзихин О.С., Руденко А.П. Одностадийный синтез труднодоступного биологически активного бислактона – родственного природным лигнанам// Материалы III Всероссийского совещания “Лесохимия и органический синтез”. Сыктывкар.1998. С. 149.
7. Юзихин О.С., Васильев А.В., Руденко А.П. Окисление (Е)-1-(3,4-диметоксифенил) проп-1-ена в системе $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{PbO}_2$ // ЖОрХ.–1998.–Т.34, вып. 11.–С. 1760.
8. Yuzikhin O.S., Rudenko A.P. Cross dehydrodimerization of substituted cinnamic acid radical-cations// Second International conference of young scholars "Modern Trends in Organic Synthesis on the Eve of new Era ". С-Петербург. 1999. С. 195.
9. Yuzikhin O.S., Rudenko A.P. The stereochemistry of the formation and contraction of tetrahydroacenaphthylene derivatives// Second International conference of young scholars "Modern Trends in Organic Synthesis on the Eve of new Era". С-Петербург. 1999. С. 196.
10. Yuzikhin O.S., Rudenko A.P. New tricyclic structures from isoeugenol methyl ether// Second International conference of young scholars" Modern Trends in Organic Synthesis on the Eve of new Era ". С-Петербург. 1999. С. 197.
11. Yuzikhin O.S., Vasil'ev A.V., Rudenko A.P. Dicyclic structures from cinnamic acid derivatives// Second International conference of young scholars "Modern Trends in Organic Synthesis on the Eve of new Era". С-Петербург. 1999. С. 198.
12. Руденко А.П., Васильев А.В., Салфетникова Ю.Н., Юзихин О.С., Федуллина Т.Г.// Спектры ЯМР органических соединений. Вып.1. С-Петербург. 1999. 180 с.
13. Руденко А.П., Васильев А.В., Юзихин О.С.// Спектры ЯМР органических соединений. Вып.2. С-Петербург. 1999. 176 с.
14. Юзихин О.С., Руденко А.П. Установление точного стереохимического строения изомерных лигнанов методами спектроскопии ЯМР. I. $(1\text{S}^*, 2\text{S}^*, 2\text{aR}^*, 3\text{R}^*, 4\text{R}^*, 5\text{S}^*)$ -1,4-Бис(3,4-Диметоксифенил)-2,3,5-триметил-7,8-диметокси-2a,3,4,5-тетрагидроацеаф-

- тен// III Всероссийская конференция "Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях". Казань. 2000. С. 94.
15. Юзихин О.С., Руденко А.П. Установление точного стереохимического строения изомерных лигнанов методами спектроскопии ЯМР. II. (1R*,2R*,2aR*,3R*,4R*,5S*)-1,4-Бис(3,4-Диметоксифенил)-2,3,5-триметил-7,8-диметокси-2а,3,4,5-тетрагидроаценафтен// III Всероссийская конференция "Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях". Казань. 2000. С. 95.
 16. Юзихин О.С., Руденко А.П. Установление точного стереохимического строения изомерных лигнанов методами спектроскопии ЯМР. III. (1R*,2R*,2aR*,3R*,4R*,5R*)-1,5-Бис(3,4-Диметоксифенил)-2,3,4-триметил-7,8-диметокси-2а,3,4,5-тетрагидроаценафтен// III Всероссийская конференция "Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях". Казань. 2000. С. 96.
 17. Юзихин О.С., Руденко А.П. Установление точного стереохимического строения изомерных лигнанов методами спектроскопии ЯМР. IV. (1S*,2S*,2aR*,3R*,4R*,5R*)-1,5-Бис(3,4-Диметоксифенил)-2,3,4-триметил-7,8-диметокси-2а,3,4,5-тетрагидроаценафтен// III Всероссийская конференция "Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях". Казань. 2000. С. 97.
 18. Юзихин О.С., Васильев А.В., Руденко А.П. Новые одnoreакторные синтезы полициклических и полифункциональных структур из продуктов переработки растительного сырья// "Проблемы химической переработки древесного сырья". Сборник трудов. С.-Петербург. Из-во СПбЛТА. 2000.—С. 82—91.
 19. Юзихин О.С., Руденко А.П. Спектроскопическая идентификация аналогов лигнанов с потенциальной противораковой активностью. I. (1S*,2S*,2aR*,3R*,4R*,5S*)-1,4-Бис(3,4-Диметоксифенил)-2,3,5-триметил-7,8-диметокси-2а,3,4,5-тетрагидроаценафтен // Материалы Всероссийской конференции "Химия и технология растительных веществ". Сыктывкар. 2000. С. 280.
 20. Юзихин О.С., Руденко А.П. Спектроскопическая идентификация аналогов лигнанов с потенциальной противораковой активностью. II. (1R*,2R*,2aR*,3R*,4R*,5S*)-1,4-Бис(3,4-Диметоксифенил)-2,3,5-триметил-7,8-диметокси-2а,3,4,5-тетрагидроаценафтен // Материалы Всероссийской конференции "Химия и технология растительных веществ". Сыктывкар. 2000. С. 281.
 21. Юзихин О.С., Руденко А.П. Спектроскопическая идентификация аналогов лигнанов с потенциальной противораковой активностью. III. (1R*,2R*,2aR*,3R*,4R*,5R*)-1,5-Бис(3,4-Диметоксифенил)-2,3,4-триметил-7,8-диметокси-2а,3,4,5-тетрагидроаценафтен// Материалы Всероссийской конференции "Химия и технология растительных веществ". Сыктывкар. 2000. С. 282.
 22. Юзихин О.С., Руденко А.П. Спектроскопическая идентификация аналогов лигнанов с потенциальной противораковой активностью. IV. (1S*,2S*,2aR*,3R*,4R*,5R*)-1,5-Бис(3,4-Диметоксифенил)-2,3,4-триметил-7,8-диметокси-2а,3,4,5-тетрагидроаценафтен// Материалы Всероссийской конференции "Химия и технология растительных веществ". Сыктывкар. 2000. С. 283.

*Заказ 1319. Тираж 20 экз. 16.11.2000.
Из-во АиБ. СП8, ул. Ручовская, 9.*