

На правах рукописи



ФРОЛОВА ЛАРИСА ЛЕОНИДОВНА

**Синтез хиральных
кислородсодержащих
монотерпеноидов**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

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

УФА-2005

Работа выполнена в Институте химии Коми научного центра Уральского
отделения Российской академии наук

Научный руководитель: член-корреспондент РАН
Кучин А.В.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Галин Ф.З.

кандидат химических наук,
доцент
Галеева Р.И.

Ведущая организация: Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН,
г. Москва

Защита диссертации состоится 13 мая 2005 г. в 14⁰⁰ на заседании
диссертационного Совета Д 002.004.01 в Институте органической химии УНЦ
РАН, по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал
заседаний.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института
органической химии УНЦ РАН.

Автореферат разослан 12 апреля 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета,
доктор химических наук



Валеев Ф.А.

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Кислородсодержащие терпеноиды, выделяемые в настоящее время в основном из дефицитных и дорогостоящих эфирных масел, имеют большое значение для ряда отраслей промышленности, в том числе при производстве синтетических душистых веществ, витаминов, лекарственных препаратов, феромонов насекомых. Кроме того, их моно- и бициклические производные нашли широкое применение в синтетической органической химии для получения важных оптически активных природных продуктов, лигандов для катализаторов различных асимметрических реакций, хирально модифицированных алюмо- и борогидридных восстановительных реагентов. Окисление весьма реакционноспособного α -пинена, являющегося основным компонентом скипидара - доступного многотоннажного продукта лесохимии - приводит к целому ряду ценных кислородсодержащих производных. Таким образом, разработка селективных окислительных методов функционализации α -пинена и дальнейшая трансформация полученных соединений в диолы и моноциклические соединения *n*-ментанового ряда является актуальной задачей.

Работа выполнена в Институте химии Коми Научного центра Уральского отделения РАН в рамках НИР по теме «Синтез функциональных производных низкомолекулярных компонентов из растительного сырья (в том числе хиральных): изучение физиологических свойств полученных соединений» №ГР 01.2.00102723 и 01.960.010009, при поддержке Научного совета «Химия и технология переработки возобновляемого растительного сырья» ХТРС № 97-42 и №8.1.38 и Международного научно-исследовательского центра INTAS Ref. №99-1541.

Цель работы. Разработка методов получения вербенона, миртенола и 2-гидроксипинанона-3 на основе окислительной функционализации α -пинена с использованием кислорода воздуха, диоксида селена и перманганата калия, а также синтез на основе этих монотерпеноидов энантиомерно чистых моно- и бифункциональных производных; получение моноциклических кислородсодержащих соединений *n*-ментанового ряда термической изомеризацией бициклических монотерпеноидов.

Научная новизна. Предложен реагент $\text{NaBH}_4\text{-Ce}(\text{NO}_3)_3$, позволяющий восстанавливать вербенон в *cis*-вербенол с 90-95 % хемо- и стереоселективностью. Впервые из продуктов восстановления выделены и охарактеризованы *транс*-вербенилэтиловый и *транс*-вербенилизопропиловый эфиры. Показана возможность получения индивидуальных энантиомеров оптически активных терпеновых спиртов, диолов, кетолов из α -пинена, имеющего низкую энантиомерную чистоту. Впервые в качестве окислителя для органического синтеза предложен диоксид хлора. Установлено, что хемоселективность окисления первичных алильных спиртов и α,β -ненасыщенных альдегидов диоксидом хлора зависит от природы растворителя.

Практическая значимость. На основе проведенных исследований окисления ос-пинена предложен способ получения вербенона, разработан и запатентован способ получения миртенола. Предложен препаративный метод синтеза миртеновой кислоты с выходом в 3-4 раза превышающим известный, основанный на окислении миртеналя окисью серебра. Получены энантиомерно чистые *цис*-вербенол, *транс*-3,4-пинандиол, 2-гидроксипинанон-3, *цис*- и *транс*-2,3-пинандиолы, камфорохинон, 2,3-борнандиолы. Пиролиз предложен в качестве метода перехода от бициклических монотерпенов к моноциклическим соединениям *n*-ментанового ряда. По разработанному и запатентованному способу синтезирован *цис*-вербенол (совместно с ИОХ РАН, им. Н.Д. Зелинского) и в составе феромонного препарата «Вертенол» успешно применен для защиты еловых лесов Подмосквья от жука *Ips paraconfusus*.

Апробация работы. Основные результаты исследований были представлены на всероссийских совещаниях «Лесохимия и органический синтез» (Сыктывкар, 1996, 1998 гг.); I, II и III Всероссийских конференциях «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2000; Казань, 2002, Саратов, 2004); XVI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 1998); 12-й Международной конференции по органическому синтезу (Венеция, 1998); Конференции по природным продуктам и физиологически активным соединениям (Новосибирск, 1998); Конференции по органической химии, посвященной памяти И.Я. Постовского (Екатеринбург, 1998); XIX International Conference on Isoprenoids (Gdansk, Poland, 2001); 20th conference on Isoprenoids (Liberec, Czech Republic, 2003).

Публикации. Основные материалы диссертации изложены в 22 печатных работах, из них 7 статей, 2 патента РФ, 1 положительное решение на выдачу патента РФ и тезисы 13 докладов на международных и всероссийских конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 3-х глав, основных выводов, списка цитируемой литературы, включающего 170 источников, и приложения. Объем работы составляет 143 стр., включая 19 таблиц, 59 схем и 9 рисунков. Первая глава посвящена обзору литературы по методам окисления ос-пинена и применению продуктов этих реакций. Вторая посвящена изложению и обсуждению результатов собственных исследований. В третьей главе приведены экспериментальные данные - методы получения и характеристики веществ. В приложении приведен акт испытаний препарата «Вертенол» и спектры некоторых полученных соединений.

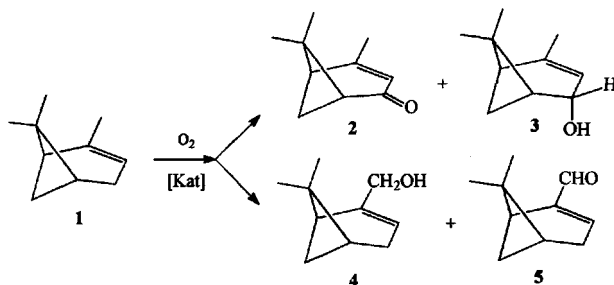
Основное содержание работы

Вся работа, представленная в диссертации, проведена с (1R,5R)-(+)- α -пиненом (*ee* 40%), выделенном из живичного скипидара (Лесохимический комбинат, Нейво-Рудянка, Свердловская обл.). Т.кип. 46–48 °С (13 Торр), d^{20}_D 0.8569, n^{20}_D 1.4668, содержание основного вещества 95% (3% камфена, 2% β -пинена), $[\alpha]^{20}_D +20^\circ$ (чистое вещество).

1. Жидкофазное каталитическое окисление α -пинена: синтез вербенона

Из продуктов жидкофазного окисления α -пинена 1 кислородом наибольший интерес представляет вербенон 2, который является важным полупродуктом для синтеза ментола, синтетических душистых веществ (цитраль), оптически активных феромонов насекомых (*цис*-вербенол, ипсидиенол и др.), лекарственных препаратов.

Недостатком многих известных процессов окисления α -пинена является низкий выход целевого продукта и отсутствие данных о препаративном выходе кетона 2.



Мы разработали схему синтеза вербенона (рис.1), которая позволяет получать его с препаративным выходом до 30% в расчете на окисленный α -пинен. Схема включает следующие стадии: окисление 1 в присутствии катализатора; перегонка оксидата с паром в щелочной среде, которая в одном процессе совмещает разрушение гидроперекисей и разделение оксидата на непревращенный α -пинен (I фракция), продукты окисления (II фракция, среди которых были идентифицированы 2, *транс*-вербенол 3, миртенол 4, миртеноль 5) и высококипящие смолистые соединения; доокисление II-й фракции, которое значительно упрощает реакционную смесь и увеличивает содержание вербенона до 76%; выделение целевого кетона 2 через сульфитное производное.

В качестве катализаторов окисления были использованы абиетинаты (Abiet) Co, Cr, Fe, Ni, Cu, Pb, Zn, Mn, комплексы пиридина с $CoCl_2$, $NiBr_2$, $NiCl_2$, $MnCl_2$ и комплекс CrO_3 -Py. Окисление проводили при температуре 50–100 °С в реакторе с пористой пластинкой, через которую барботировали воздух (таблица 1).

Наименьшую каталитическую активность проявили абиетинаты Zn, Pb, Cu, Fe; при температуре 50–60 °С наблюдался большой индукционный период, что значительно увеличивало продолжительность процесса. Существенных различий в активности абиетинатов Co, Mn и Ni и соответствующих пириди-

новых комплексов этих металлов не наблюдали. Но пиридиновые комплексы имеют значительное преимущество в связи с простотой их получения.

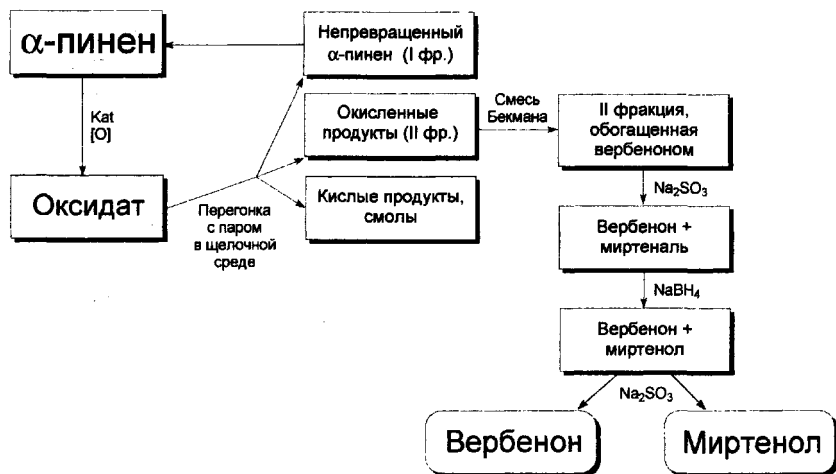


Рисунок 1

Наиболее активными оказались катализаторы на основе кобальта. Так, степень конверсии 1 60-63 % была достигнута в присутствии CoPy_2Cl_2 за 6-8 часов при температуре 70-73 °С, при этом *транс*-вербенон и вербенон образуются почти в равных количествах - 25-27 и 26-33 % соответственно. Увеличение продолжительности процесса в 1.5-2 раза приводит к дальнейшему повышению конверсии, преобладающим компонентом смеси становится 2. Но окисление в присутствии комплексов Со характеризуется повышенным смолообразованием, в результате которого снижается выход продуктов окисления: даже при такой низкой конверсии 11-13 % их выход составил всего 55-56 %.

Более высокий выход продуктов окисления (60-63 %) и более высокая конверсия (35-39 %) были получены при использовании NiBr_2Py_2 и MnCl_2Py_2 . Это свидетельствует о меньшей активности этих комплексов в побочных процессах, приводящих к образованию смолистых соединений, выход 2 составил 29-30 % в расчете на окисленный α -пинен. Достаточно стабильный выход вербенона (25-28 %) был получен в присутствии катализаторов на основе хрома. Во всех этих случаях содержание кетона 2 значительно превышало содержание спирта 3. Повышение температуры реакции на 10°С при всех использованных катализаторах увеличивает конверсию в 1.5-2 раза, но при этом снижается как общий выход продуктов окисления, так и вербенона.

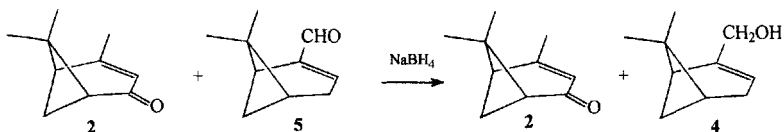
Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что целесообразно проводить окисление 1 в присутствии катализаторов на основе никеля или марганца до степени конверсии 35-50 % в течение 12-14 часов при температуре 70-75 °С. В этих условиях выход целевого кетона на исходный α -пинен составляет 10-12 %, но увеличивается почти в 3 раза при расчете на окисленный 1.

Таблица 1

Каталитическое жидкофазное окисление α -пинена кислородом воздуха

№ примера	Катализатор, (расход, %)	Время, ч	t, °C	Степень конверсии α -пинена, %	Выход продуктов окисления на окисленный α -пинен, %	Содержание по ГЖХ, %		Выход продуктов после доокисления, %	Содержание вербена после доокисления, %	Выход вербена, %	
						транс-вербенон	Вербенон			на исходный α -пинен	на окисленный α -пинен
1	$\text{Co}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{Cl}_2$ (0.5)	6-8	70-73	60-63	44-47	25-27	26-33	85-93	56-65	19-20	30-31
2	$\text{Co}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{Cl}_2$ (0.5)	10-12	70-73	73-82	38-44	16-18	32-40	87-88	50-63	17-20	23-24
3	$\text{Co}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{Cl}_2$ (1.0)	6	68-70	64	46	17	35	93	50	16	25
4	$\text{Ni}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{Br}_2$ (0.5)	12	68-70	39	63	31	15	84	47	12	30
5	$\text{Ni}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{Br}_2$ (0.5)	14	75-80	68	42	25	20	85	53	18	27
6	$\text{Ni}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{Br}_2$ (0.5)	8	88-92	60	44	13	26	85	42	10	17
7	$\text{Ni}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{Cl}_2$ (0.5)	7	90-95	74	42	20	24	82	43	16	22
8	$\text{Mn}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{Cl}_2$ (0.5)	12	70-72	35	60	27	13	87	39	10	29
9	$\text{Cr}(\text{Abiet})_3$ (0.5)	12	74-75	68	37	15	29	93	51	18	27
10	$\text{Cr}(\text{Abiet})_3$ (0.5)	5	85-90	46	42	20	29	90	50	12	25
11	$\text{CrO}_3 \cdot (\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2$ (0.5)	14	67-70	50	61	13	35	91	51	14	28
12	$\text{CrO}_3 \cdot (\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2$ (1.0)	12	75-80	82	45	10	58	90	76	21	26
13	$\text{Co}(\text{Abiet})_2$ (CoPy_2Cl_2)	6	60-62	11-13	55-56	16-20	20-22	87-90	35-40	2-3	18-20

Вербенон с небольшой примесью миртенала 5 выделяли в виде сульфитных производных. При этом выделяется 90-95 % 2 от его содержания в исходной смеси. Для очистки вербенона от примесей 5 была использована разная реакционная способность кетонов и альдегидов в реакциях восстановления комплексными гидридами металлов. Мы подобрали условия, при которых 2 практически не восстанавливается в спирты: применение обратного способа смешения реагентов и четкий контроль за ходом реакции по ТСХ, который позволяет остановить реакцию на стадии исчезновения альдегида.

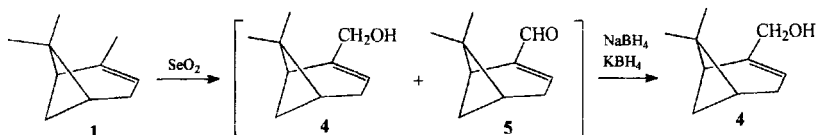


Продукты восстановления повторно обрабатывали раствором Na₂SO₃ и выделяли 2 с содержанием основного вещества по ГЖХ 97-98 %, $[\alpha]_D^{20} +119^\circ$ (чистое вещество), что соответствует (1R,5R)-вербенону с ee 40%.

2. Синтез миртенола

Миртенол и его производные являются важными полупродуктами для органического синтеза, используются при производстве синтетических душистых веществ, вкусовых средств в табачной и пищевой промышленности.

Известно окисление ос-пинена диоксидом селена, при котором с низким выходом образуется смесь близкокипящих миртенола 4 и миртенала 5. Нами разработан модифицированный метод синтеза 4, основанный на окислении 1 SeO₂ с последующим восстановлением 5 комплексными боргидридами без предварительного разделения продуктов окисления и непревращенного 1.



Для подбора оптимальных условий получения миртенола было проведено систематическое исследование процесса окисления ос-пинена диоксидом селена и изучено влияние мольного соотношения реагентов, температуры и времени реакции на конверсию 1, выход и соотношение продуктов 4 и 5 (таблица 2). Конверсия ос-пинена зависит от количества используемого окислителя и уменьшается с 98 до 40% при изменении мольного соотношения α -пинен : SeO₂ от 1:1 до 1:0.1; соответственно увеличивается выход летучих продуктов после перегонки с паром (46-84 %), так как образуется меньше смолистых веществ и селеноорганических соединений. Решающее влияние на соотношение спирт: альдегид оказывают не температура и продолжительность реакции, а соотношение исходных реагентов: миртеналь становится преобладающим компонентом смеси при α -пинен : SeO₂ больше 1 : 0.5. При одном и том же

расходе окислителя повышение температуры влияет не столько на конверсию 1, сколько на общий выход продуктов окисления, снижая его в среднем на 10%. Восстановление миртеналя в миртенол проводили NaBH_4 или KBH_4 в этаноле или изопропиловом спирте прямым или обратным способом смешения реагентов. ГЖХ анализ показал, что содержание 4 увеличивалось до 30-70 % в зависимости от исходного содержания 4 и 5 в смеси. Результаты экспериментов на примере одной смеси приведены в таблице 3.

Таблица 2

Окисление α -пинена диоксидом селена

№	α -пинен / SeO_2 , моль/моль	Температура, °С	Время, ч	Выход летучих продуктов, % от α -пинена	Степень конверсии α -пинена, %	Содержание по ГЖХ, %		Выход продуктов восстановления, %*	Выход миртеналя, % от α -пинена
						Миртенол	Миртеналь		
1	1 : 0,6	80-85	4	47	83	31	49	78	27
2	1 : 0,5	80-85	3	50	83	26	37	84	26
3	1 : 0,4	80-85	4,5	62	79	31	22	83	27
4	1 : 0,6	70-75	3	65	84	29	35	87	32
5	1 : 0,4	70-72	3	72	77	32	23	85	32
6	1 : 0,3	70-73	3	68	76	30	13	86	28
7	1 : 0,25	75-80	6	70	55	21	9	84	20
8	1 : 0,1	75-80	6	84	40	16	4	87	17
9	1 : 0,6	70-75	5,5	60	93	39	36	-	19**
10	1 : 0,8	73-75	7	57	96	28	66	-	32**
11	1 : 1	76-80	4	46	98	9	83	-	33**

от летуч. продуктов окисления
выход миртеналя

Таблица 3

Восстановление миртеналя в миртенол*
(исходная смесь: α -пинен 64%, миртенол 21%, миртеналь 9%)

№ пп	Восстановитель	Способ смешения реагентов	Растворитель	Выход продуктов восстановления, %	Содержание миртеналя по ГЖХ, %
1	NaBH_4	Обратный	EtOH, 96%	84	30
2	KBH_4	Прямой	EtOH, 96%	83	30
3	NaBH_4	Прямой	Pr'OH	84	30
4	NaBH_4	Прямой	EtOH, 50%	89	30

* Мольное соотношение альдегид : гидрид - 1 : 0,5.

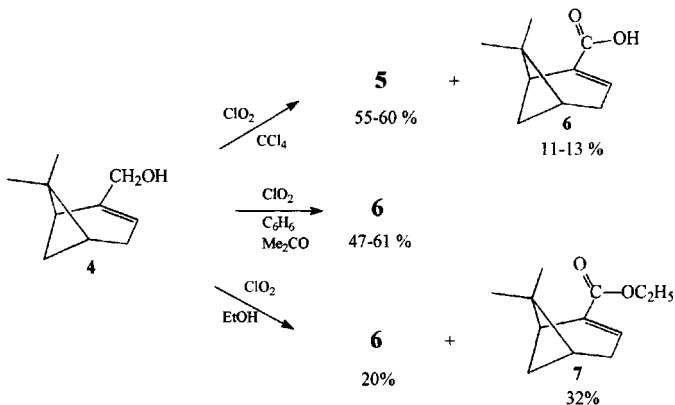
Таким образом, оптимальными условиями окисления α -пинена являются: температура 70-75 °С, время реакции 3-4 часа, соотношение α -пинен : SeO_2

1 :0.3-0.4. После восстановления миртеналя и фракционной разгонки смеси выход 4 составил 28-32 %, т.кип. 103-105 °С/13 мм.рт.ст., n_D 1.4960, $[\alpha]_D^{20} +20.4^\circ$ (чистое вещество) *ee* 40%, содержание основного вещества по ГЖХ 95%.

3. Диоксид хлора - окислитель органических соединений

В дополнение к известным методам окисления спиртов и альдегидов в соответствующие карбонильные и карбоксильные соединения, нами предложен новый метод - окисление диоксидом хлора, который в органическом синтезе ранее практически не применялся. Позднее было показано, что ClO_2 является селективным и удобным окислителем для сульфидов и некоторых металлоорганических соединений.

В качестве субстратов были использованы спирты и альдегиды - миртенол 4, миртеналь 5, *транс*-вербенол 3, борнеол 8, ментол, нопол, октадиен-2,7-ол-1 10. Природа растворителя существенно влияет на состав продуктов реакции при окислении аллильного спирта 4 и α,β -ненасыщенного альдегида 5 (табл.4).



Основным продуктом окисления соединений 4 и 5 в бензоле и ацетоне является миртеновая кислота 6, которая образуется с выходом 47-61 %, $[\alpha]_D^{20} +18.6^\circ$, т.пл. 53-54.5 °С. При проведении реакции окисления 4 и 5 в EtOH кроме кислоты образуется сложный эфир этилмиртеноат 7 (17-32 %), структура которого подтверждена спектральными методами: в ИК-спектре присутствуют полосы колебаний C=O, C=C и C-O; в спектре ЯМР ^{13}C есть сигналы 12 атомов углерода, из них 166.2 м.д. (C=O), три метальных группы при м.д. 26.3 (C8), 20.8 (C9) и 14.3 (C12); в спектре ЯМР 1H наблюдаются сигналы двух изолированных метальных групп при м.д. 1.25 (C8) и 1.79 (C9) и оксиэтильной группы - тандем кватер-триплет 1.75 м.д. (т. C12, J=7.15Гц) и 4.62 м.д. (к, C11, J=7.15Гц).

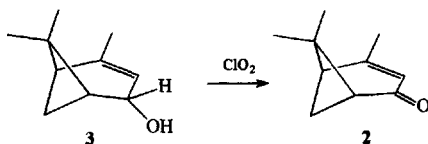
Таблица 4

Окисление миртенола и миртенала диоксидом хлора при 45-50 °С

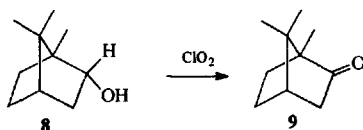
№	Субстрат	Растворитель	Соотношение субстрат : ClO ₂	Время, ч	Степень конверсии, %	Выход продуктов, %		
						5	6	7
1	Миртенол	CCl ₄	1 : 1	6	100	55-60	11-13	-
2	— “ —	Ацетон	1 : 1.6	2	100	-	61	-
3	— “ —	Этанол	1 : 1	5	100	-	20	32
4	— “ —	Бензол	1 : 1.5	6	100	-	47	-
5	Миртеналь	CCl ₄	1 : 3	13	64	36	33	-
6	— “ —	Ацетон	1 : 2.0	11	72	-	50	-
7	— “ —	Этанол	1 : 2.0	8	100	-	51	17
8	— “ —	Бензол	1 : 1.3	8	100	-	45	-

Окисление спирта 4 идет значительно легче, чем альдегида 5. Конверсия миртенола была практически полной за 5-6 часов, тогда как при окислении 5 в CCl₄ за 13 часов конверсия составила 64%, поэтому основным продуктом окисления спирта в CCl₄ является альдегид, а не кислота. Стандартный метод получения этой кислоты заключается в окислении миртенала свежесажженной окисью серебра в течение двух дней, выход продукта составляет 15%. Наш способ отличается значительным сокращением времени окисления и несравненно более высоким выходом кислоты, даже с учетом ее очистки. Таким образом, в качестве препаративного метода синтеза миртеновой кислоты можно предложить окисление миртенола или миртенала в бензоле или ацетоне диоксидом хлора.

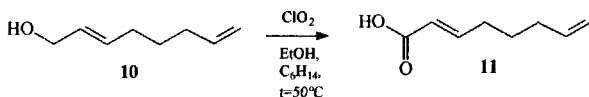
При окислении *транс*-вербенола 3 ClO₂ в этаноле, диэтиловом эфире, ацетоне, CCl₄ с выходом 70-80 % образуется 2.



Окисление борнеола 8 в подобных условиях идет очень медленно с выходом камфоры 20-25 %.

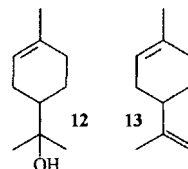


При окислении октадиен-2,7-ола-1 10 с выходом 12-14 % была получена соответствующая кислота 11.



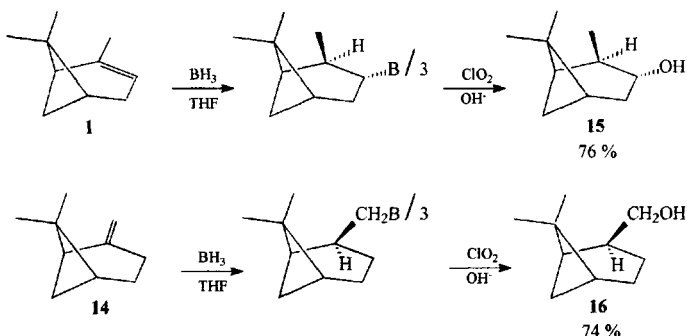
Ментол не окисляется ClO_2 ни в этаноле, ни в CCl_4 , а гомааллильный спирт нопол образует смесь пяти соединений, среди которых не обнаружено ни соответствующего альдегида, ни кислоты.

При окислении α -пинена водным раствором диоксида хлора вербенон и миртенол образуются в очень незначительном количестве (2-4 %), а основным продуктом является α -терпинеол 12 (-16%), образование его было установлено методами ТСХ, ГЖХ, ИК- и ЯМР ^{13}C спектроскопией и сравнением этих данных с известным образцом. Также было обнаружено образование легких углеводородов (в сумме ~20%), среди которых идентифицирован дипентен 13.



Гидроборирование олефинов и циклоалкенов с последующим окислением перекисью водорода в щелочной среде, окисями аминов или надкислотами является важным синтетическим методом *цис*-гидратации двойных связей, протекающей против правила Марковникова. В дополнение к этому методу нами на примере гидроборирования α -пинена 1 и β -пинена 14 продемонстрирована возможность использования водного раствора диоксида хлора в качестве окислителя образующихся органоборанов в изопинокамфеол 15 и *цис*-миртанол 16 соответственно.

Спектральные характеристики выделенных спиртов совпадают с литературными данными. Оптическая чистота соединений **15** – $[\alpha]_D^{20} -13.5^\circ$, *ee* 39%; **16** – $[\alpha]_D^{20} -14.9^\circ$, 71% соответствовала оптической чистоте исходных веществ.



Таким образом, применение ClO_2 для окисления органоборанов из пиненов аналогично использованию H_2O_2 в щелочной среде.

4. Хемо- и стереоселективное восстановление вербенона в *цис*-вербенол

Хиральные *цис*- и *цис*-вербенолы входят в состав агрегационных и половых феромонов многих видов короедов рода *Ips* и лубоедов рода *Dendroctonus*. Изучение ответной реакции насекомых на каждый из возможных стереоизомеров показывает, что эффективность привлечения многих видов повышается во много раз, если вместо рацемата используется энантиомер с абсолютной конфигурацией природного феромона или синергическая смесь энантиомеров. Для того, чтобы применение таких оптически активных низкомолекулярных биорегуляторов было экономически целесообразно, необходимо использовать доступные и дешевые исходные соединения и простые, препаративно удобные схемы синтеза.

Ранее было показано, что восстановление вербенона 2 алюминий-гидридами идет недостаточно стереоселективно в отношении *цис*-вербенола - образуется до 18% *транс*-изомера. При применении в качестве восстановителя NaBH_4 выход целевого спирта не превышает 47%.

Восстановление гидридами металлов α,β -ненасыщенных кетонов может протекать как нуклеофильное 1,2-присоединение по группе $\text{C}=\text{O}$ или 1,4-присоединение по сопряженной системе $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$. В первом случае образуются аллильные спирты, а во втором - насыщенные кетоны и спирты. В то же время известно применение хлоридов металлов лантаноидной группы в качестве эффективных модификаторов NaBH_4 для региоселективного 1,2-восстановления α,β -енонов.

Мы провели восстановление вербенона только NaBH_4 и NaBH_4 , модифицированного небольшим количеством (2-20 % мол) $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ в среде спиртов (EtOH , $\text{Pr}'\text{OH}$) и их водных растворов при температуре от -12 до +20°C прямым и обратным способом смешения реагентов. Результаты представлены в таблицах 5 и 6.

Восстановление вербенона одним лишь NaBH_4 , действительно, приводит к образованию смеси, состоящей из аллильных спиртов - *цис*- (17) и *транс*-вербенолов (3), насыщенных спиртов - вербанолов (18), незначительного количества вербанонов (19). Кроме того в продуктах реакции обнаружены простые эфиры.

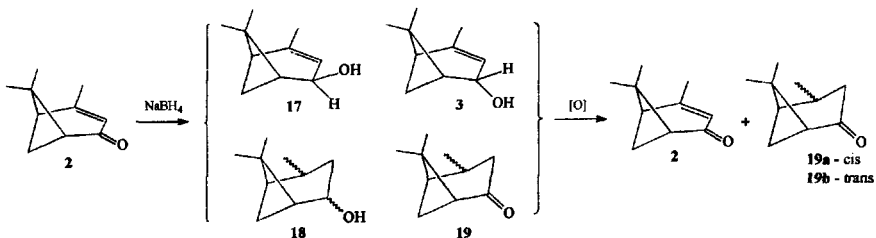


Таблица 5

Восстановление вербена на NaBH_4

№ п/п	Способ смешения реагентов	Мольное соотнош. кетон: восс-ль	Растворитель	Время реакции, час	Т, °С	Конверсия, %	Содержание по ГЖХ, %	
							17 / 3	18 + 19 ^с
1	прямой	1 : 0.5	EtOH	24	20	100	33 / 14	45
2	прямой	1 : 1	EtOH	24 ^а	-10++20	98	34 / 16	33
3	прямой	1 : 0.4	EtOH	5	50-55	80	7 / 18	37
4	обратный	1 : 0.25	Pr'OH	24 ^б	+3++20	91	19 / 30	37

а - 10 часов при темп. -10°C , затем при комн., б - 5 часов при темп. $+3^\circ\text{C}$,
с — побочными продуктами являются простые эфиры (были выделены в виде смеси, состоящей из 4-х компонентов, основным является *транс*-вербенилэтиловый (или изопропиловый) эфир, который был идентифицирован сравнением с образцом, полученным встречным синтезом; остальные компоненты, возможно, *цис*-вербенилэтиловый и этиловые эфиры вербенолов).

Таблица 6

Восстановление вербена на NaBH_4 - 10 % мол $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$,
(мольное соотношение кетон : гидрид - 1 : 1)

№ п/п	Способ смешения реагентов	Растворитель	Время реакции, час	Т, °С	Содержание по ГЖХ, %	
					17 / 3	18 + 19
1	прямой	40%-ный EtOH	6 ^д	-1++20	89 / 4	5
2	прямой	EtOH	3	0	90 / 4	6
3	прямой	EtOH	2	-10	91 / 2	5
4	прямой	Pr'OH:H ₂ O, 5 : 1	1.5	-10	94 / 2	3
5	прямой ^а	Pr'OH:H ₂ O, 5 : 1	1.5	-10	93 / 4	2
6	прямой ^б	Pr'OH:H ₂ O, 5 : 1	24 ^е	-8++20	41 / 10	38
7	прямой ^с	EtOH	24 ^г	-6++20	61 / 4	30
8	обратный	Pr'OH:H ₂ O, 5 : 1	24 ^з	-10++20	18 / 47	7 ^б

а - в реакции использовали 20% мол $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$, б - 2% мол $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$,
с - восстановительная система получена смешением растворов NaBH_4 и $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$,
д - смешение реагентов (1 час) при темп. -1°C , затем при комн. темп.,
е - 10 час при темп. -8°C , г - 4 часа при темп. -6°C , з - 4 часа при темп. -10°C ,
б - побочный продукт - *транс*-вербенилизопропиловый эфир (28%).

Так как реакционная смесь оказалась слишком сложной для идентификации, то ее состав был упрощен окислением всех спиртов в карбонильные соединения. Образующийся при этом из 17 и 3 исходный кетон выделили с использованием Na_2SO_3 , а остаток подвергли хроматографической очистке на SiO_2 и получили концентрат, содержащий по ГЖХ два насыщенных кетона (**19a** и **19b**) в соотношении 80:20. По данным ИК- и ЯМР спектроскопии основным компонентом является *цис*-вербанон: в ИК-спектре отсутствуют полосы, характерные для тризамещенной связи $\text{C}=\text{C}$ и наблюдается сдвиг валентных колебаний группы $\text{C}=\text{O}$ (1720 см^{-1}) по сравнению с вербеноном (1700 см^{-1}). В спектре ЯМР ^1H наблюдаются два дублета с соотношением интенсивностей 80:20 для атомов $\text{C}(10)$ - 1.171 и 1.068 м.д.

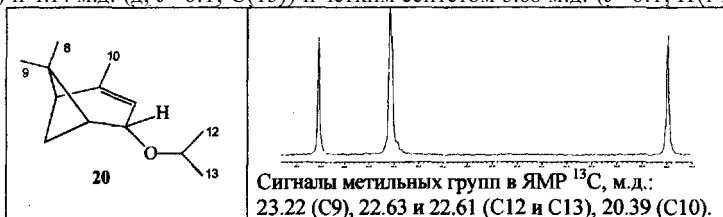
Понижение температуры до -10°C практически не влияет на селективность реакции, а повышение ее до $50\text{--}55^\circ\text{C}$ приводит к увеличению содержания продуктов 1,4-восстановления **18** и **19** и более термодинамически устойчивого транс-изомера **3**. Обратный способ смешения реагентов с минимальным (стехиометрическим) количеством NaBH_4 наименее предпочтителен, т.к. при недостатке гидрида преобладающим компонентом реакционной смеси оказывается *транс*-вербенол. Таким образом, восстановление вербенона только NaBH_4 - процесс достаточно длительный и совершенно неселективный, приводящий, в лучшем случае, к образованию 33-34 % *цис*-вербенола.

В дальнейшем мы применяли свою оригинальную методику проведения реакции, которая заключается в том, что к спиртовому раствору гидрида прибавляют раствор $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в исходном кетоне. Анализируя результаты, представленные в таблице 6, можно отметить значительное увеличение скорости восстановления в присутствии ионов Ce^{III} , причем было замечено, что чем ниже температура, тем быстрее протекает реакция. Основными продуктами оказываются аллильные спирты, а насыщенные соединения образуются в незначительном количестве (2-6 %).

Но главный эффект ионов Ce^{III} заключается в резком повышении стереоселективности восстановления - содержание *цис*-вербенола в продуктах реакции увеличивается до 89-95 % против 33-34 % при использовании только NaBH_4 . Ионы Ce^{III} катализируют образование алкоксиборогидридов, которые, как известно, являются более сильными и вследствие большего эффективного объема более стереоспецифическими восстановителями, чем NaBH_4 . Увеличение концентрации Ce^{III} в 2 раза не приводит к изменениям ни в стереоселективности, ни в скорости реакции. Низкая температура способствует протеканию реакции в кинетической области, а образующиеся *in situ* алкоксиборогидриды, как более реакционноспособные, значительно быстрее восстанавливают вербенон. Использование только 2% мол. $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ недостаточно для быстрого и селективного восстановления **2**.

При обратном способе смешения реагентов главными продуктами оказались *транс*-вербенол **3** и *цис*-вербенилизопропиловый эфир **20**, который был выделен и идентифицирован спектральными методами. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы 13 атомов C , из них один слабо расщепленный при

22.6 м.д. С(12,13). В спектре ЯМР ^1H оксиизопропильная группа идентифицируется разными сигналами протонов метальных групп: 1.16 (д, $J=6.1$ Гц, С(12)) и 1.14 м.д. (д, $J=6.1$, С(13)) и четким септетом 3.68 м.д. ($J=6.1$, Н(1)).



Во всех экспериментах мы использовали (+)-1R,5R вербенон с ее 40%, при восстановлении которого образуется как (+), так и (-)-*цис*-вербенол. При кристаллизации из гексана было замечено, что часть 17 (~25-30 %) образует игольчатые кристаллы, имеющие $[\alpha]_{\text{D}} -13.0 \pm 0.3^\circ$ (с 0.92, EtOH) и $[\alpha]_{\text{D}} +10.1^\circ$ (с 0.98, CHCl_3), т.пл. 70-71 °С, содержание основного вещества по ГЖХ 97-98 %. Эти константы близки к данным для энантиомерно чистого 1R,2R,5R-*цис*-вербеноло ($[\alpha]_{\text{D}} -12.8^\circ$ (MeOH), $[\alpha]_{\text{D}} +9.3^\circ$ (CHCl_3), т.пл. 70-71 °С). Остальной 17 выделялся в виде кристаллического скалемического продукта ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} -6.8^\circ$ (с 1.9, EtOH), т.пл. 66-68 °С), содержащего до 3-4 % насыщенных спиртов.. Общий выход *цис*-вербеноло после кристаллизации составил 72-76 %.

Существующие в более ранней литературе противоречивые данные о физикохимических характеристиках *цис*-вербеноло вероятно связаны с наличием в выделенных образцах примесей *транс*-вербеноло, энантиомеры которого имеют $[\alpha]_{\text{D}}$ на порядок выше (+141 или -135°), поэтому даже небольшой процент 3 вносит значительный вклад в величину угла оптического вращения. Кроме того, образцы, полученные с помощью NaBH_4 , могли содержать насыщенные соединения 18 и 19. Так, например, 17, выделенный однократной кристаллизацией из реакционной смеси, содержащей свыше 30% насыщенных спиртов (таблица 6) содержал 81% *цис*-вербеноло и 19% вербенолов и имел $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -6.6^\circ$ (с 0.50, EtOH), т.пл. 60-64 °С.

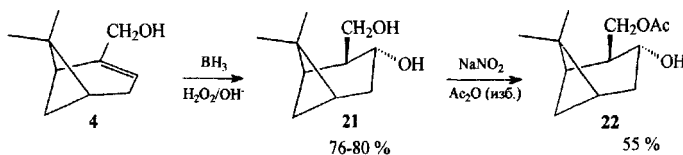
Стандартная методика восстановления α,β -енонов системой $\text{NaBH}_4\text{-LnCl}_3$ предлагает использование эквимолярных количеств реагентов, мы же использовали только 10 мол.% соли церия, что делает процесс более экономичным. Таким образом, нами разработан новый, удобный и селективный метод получения *цис*-вербеноло с хорошим препаративным выходом, значительно превышающим все описанные ранее, основанный на использовании каталитического действия $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ при восстановлении кетона 2 боргидридом натрия.

5. Синтез бифункциональных кислородсодержащих терпеноидов

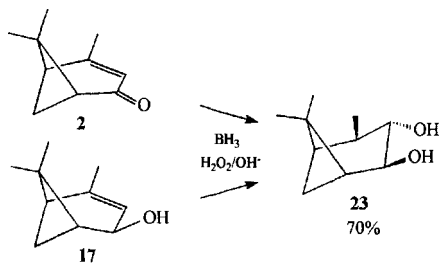
Оптически активные терпеновые кетоспирты и диолы используются в качестве лигандов для синтеза хиральных катализаторов и хирально-модифицированных алюмо- и борогидридных реагентов для энантиоселективного восстановления таких функциональных групп, как C=O, C=N, C=C.

На основе миртенола 4, *цис*-вербенола 17, вербенона 2 и 2-гидроксипинан-3-она 24 были синтезированы соответствующие диолы 21, 23, 25, 26 с использованием реакции гидроборирования-окисления или гидридного восстановления.

Гидроборирование проводили дибораном, образующемся *in situ* из LiBH_4 и конц. H_2SO_4 в среде абсолютного эфира. На примере гидроборирования миртенола было подобрано оптимальное соотношение реагентов, необходимое для быстрой и полной конверсии: исходный субстрат : LiBH_4 : H_2SO_4 равное 1:2:1. Выход *транс*-3-оксимиртанола 21 после кристаллизации из смеси гексана с эфиром составлял 76-80 %, т.пл. 65-72 °С $[\alpha]_D -16.2^\circ$ (с 2.9 EtOH) (лит. данные: $[\alpha]_D +37.2^\circ$ из миртеноля с $[\alpha]_D -14^\circ$). При окислении 21 нитритом натрия в избытке уксусного ангидрида с выходом 55% был получен оксиацетат 22.



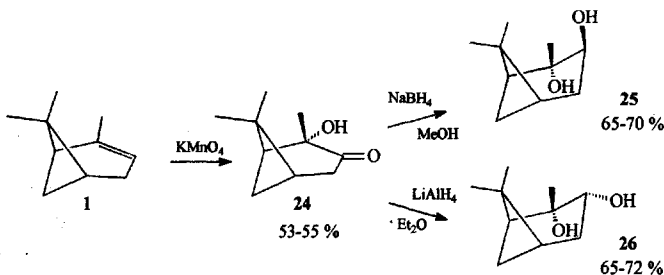
Неожиданный результат получился при синтезе *транс*-3,4-пинандиола 23 из 1R,5R-(+)-вербенона (*ee* 40%) и 1R,4R,5R-*цис*-вербенола (*ee* 40%). Кристаллизацией 23 из диэтилового эфира были получены одновременно кристаллы совершенно разной формы, которые легко разделяются механическим путем: иглы длинно-волокнистые и в виде мелких крупинок (общий выход 70%). Первые имели т.пл. 149-151 °С, $[\alpha]_D -7.8^\circ$ (бзл.), что соответствует данным для 1R,2R,3S,4S,5R-3,4-пинандиола (т.пл. 152-153 °С, $[\alpha]_D -8.0^\circ$ (бзл.)). Вторые кристаллы имели т.пл. 125-127 °С, $[\alpha]_D +0.8^\circ$ (EtOH). ЯМР ^{13}C , ^1H и ИК-спектры кристаллов идентичны.



2-гидроксипинан-3-он 24 получали окислением (+)- α -пинена (*ee* 40%) KMnO_4 в 90%-водном ацетоне при температуре 0+5 °С. Кристаллизацией из гексана сначала было выделено ~45% рацемического 24 в виде кристаллической массы, а затем ~25% оптически активного в виде крупных прозрачных кристаллов с т.пл. 39-40 °С и $[\alpha]_D -39 \pm 1^\circ$ (CHCl_3), что соответствует литературным данным для (-)-1S,2S,5S-24, т.пл. 36-38 °С и $[\alpha]_D -39.5^\circ$ (CHCl_3). Энантиомерно чистый (-)-2-гидроксипинан-3-он был использован нами для синтеза

нового несимметричного лиганда селенового типа, комплексы которого с переходными металлами перспективны в качестве хиральных катализаторов.

На стереоселективность восстановления 24 решающее влияние оказывают природа восстановителя (NaBH_4 или LiAlH_4) и условия реакции — температура, мольное соотношение реагентов, порядок смешения, растворитель. Восстановление (-)-кетона 24 NaBH_4 в абсолютном MeOH при температуре ниже 0°C проходит стереоселективно с образованием до 93% *транс*-диола 25, выход которого после кристаллизации из эфира составил 65% (т.пл. $165\text{--}168^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} +49^\circ$), что соответствует данным для 1S,2S,3S,5S-пинандиола-2,3 (т.пл. $155\text{--}160^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} +49^\circ$). При использовании LiAlH_4 в кипящем Et_2O образуется 70–85% *цис*-диола 26, выход которого после хроматографического выделения и кристаллизации составил 65–72% (т.пл. $56\text{--}57^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} +3.1^\circ$ (CHCl_3)). Эти константы соответствуют данным для 1S,2S,3R,5S-пинандиола-2,3 (т.пл. $55.5\text{--}56^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} +3.3^\circ$).

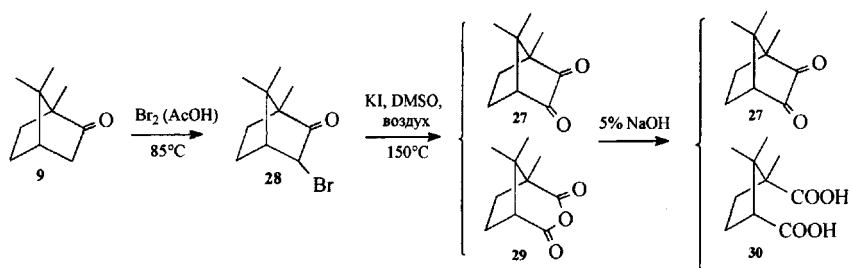


Таким образом, из α -пинена, имеющего низкую оптическую чистоту можно получить энантиомерно чистые бифункциональные кислородсодержащие терпеноиды.

6. Синтез камфорохинона и 2-экзо-3-экзо-борнандиола

Камфорохинон 27 и его производные - кето- и аминоспирты, диолы, оксимы - широко используются в органической химии в качестве важных хиральных интермедиатов для синтеза оптически активных природных продуктов, лигандов для получения катализаторов и комплексов различных металлов. Для этих реакций необходимы энантиомерно чистые вещества.

Известные методы получения камфорохинона (27) базируются на использовании селенсодержащих реагентов. Предлагается альтернативный метод синтеза 27 - окисление 3-бромкамфоры 28 воздухом в присутствии NaI в среде апротонных полярных растворителей (DMSO , DMF , ГМФТА). Согласно литературным данным при окислении (+)-3-эндо-бромкамфоры образуется (+)-камфорохинон, а из (-)-3-эндо-бромкамфоры - (-)-камфорохинон.

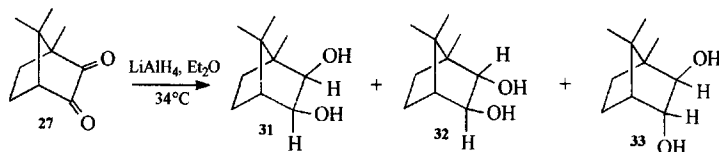


Окисление (-)-3-эндо-бромкамфоры проводили в среде ДМСО при температуре 150°C в присутствии безводных **KI** или **NaI** в течение 8-10 часов при скорости подачи воздуха 75-100 мл/мин. Степень конверсии исходного субстрата за это время составила почти 100%, а выход продуктов реакции после кристаллизации из **EtOH** - 80-86 %. Но при детальном исследовании полученных образцов 27 методами хромато-масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии и ГЖХ было обнаружено присутствие камфорного ангидрида (29). В ходе окисления ангидрид 29 образуется в количестве 6-8 %, но при кристаллизации накапливается до 10-15%. 29 был выделен колоночной хроматографией на **SiO₂** и последующей кристаллизацией из смеси эфира с гексаном получен в виде мелких игольчатых кристаллов с температурой плавления и ИК спектром полностью совпадающими с литературными данными.

Обработка смеси 27 и 29 5% раствором **NaOH** позволила выделить чистый камфорохинон и камфорную кислоту (30), образующуюся в результате гидролиза ангидрида.

При измерении удельного вращения 27 оказалось, что при окислении 1S,3R,4R-(-)-3-эндо-бромкамфоры образуется (+)-камфорохинон (L- или 1S,4R-(+)-2,3-борнандион), что находится в противоречии с результатами, полученными авторами оригинальной работы. Поэтому специально были проведены эксперименты с другим энантиомером 3-бромкамфоры, выделенной из фармакопейного препарата ($[\alpha]_D^{20} +133^\circ$, т.пл. 76°C), из которого получили (-)-камфорохинон (D- или 1R,4S-(-)-2,3-борнандион).

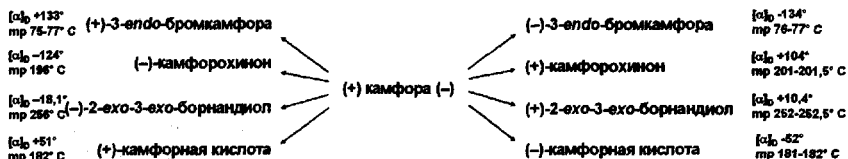
При восстановлении 27 **LiAlH₄** в **Et₂O** при комнатной температуре или температуре кипения эфира, были получены кроме основного 2-экзо-3-экзо-борнандиола 31 (90%) два минорных изомера - 2-эндо-3-экзо-борнандиол 32 (8-9 %) и - 2-экзо-3-эндо-диол 33 (1-1.5%).



Транс-изомеры 32 и 33 имеют очень близкие значения **R_f** 0.15 (элюент гексан - **Et₂O** 1 : 5) и резко отличаются по этому показателю от основного *цис*-изомера 31 (**R_f** 0.52), поэтому они были выделены хроматографически на **SiO₂** в

виде смеси 1.7 : 1. Спектры этой смеси из-за сильного перекрыwania линий регистрировались на спектрометре Bruker Avance-600 с использованием гомо- и гетероядерной двумерной корреляции: $^1\text{H}-^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}-^1\text{H}$. Взаимное *транс-расположение* гидроксильных групп обоих стереоизомеров однозначно следует из малого значения вицинальной константы $^3J_{2,3}$ равной 2.4-2.5 Гц. Для *цис*-диола $3J_{2,3} = 7.0$ Гц.

Таким образом из оптически активной камфоры получены:



7. О биологической активности полученных соединений

По разработанному и запатентованному способу в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского была наработана партия (3 кг) *цис*-вербенола, который в составе феромонного препарата «Вертенол» был использован специалистами ВНИИ ХСЗР и ВНИИ ЛМ для отлова кородея-типографа в условиях вспышки массового размножения в Средней полосе России в 2001 году.

Совместно с сотрудниками Института биологии КомиНЦ УрО РАН из миртенола 4, миртаноло 16, *цис*-вербенола 17, изопинокамфеола 15 были синтезированы соответствующие О-гликозиды, которые в настоящее время проходят испытания на адаптогенную и радиопротекторную активность.

В Нижегородской государственной медицинской академии проводятся исследования взаимодействия диолов 21, 23, 25 и 31 с моноэстерами лецитина. Сделаны предварительные выводы об иммобилизации 25 в лецитиновую мембрану, что способствует гидрофилизации лецитиновых слоев и открывает возможность получения «липосом-невидимок», которые могут быть использованы в направленном транспорте лекарств.

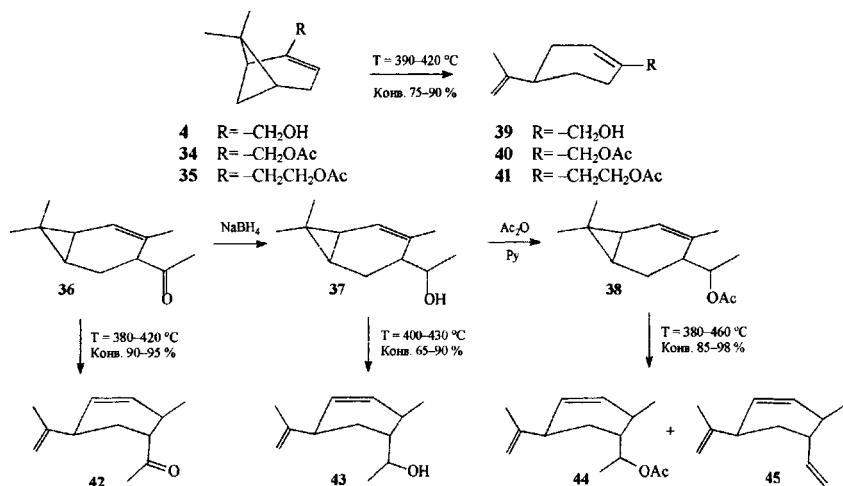
В Институте проблем химической физики РАН в Черногоровке проводятся испытания вещества, синтезированного с использованием миртенола, как предполагаемого ингибитора множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) раковых клеток.

8. Термическая изомеризация бициклических монотерпеноидов

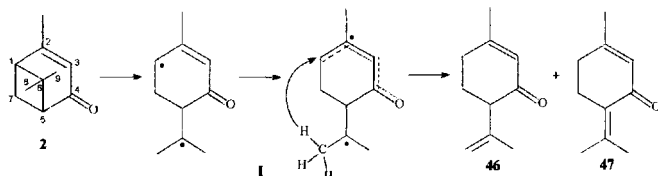
Одним из способов перехода к моноциклическим и алифатическим терпенам является пиролиз (термическая изомеризация) бициклических соединений пинановой, карановой, борнановой структуры. Использование пиролитических превращений основных компонентов и их производных, составляющих отечественные скипидары, открывает широкие возможности для получения ценных душистых и биологически активных веществ. Были изучены трансформации вербенона 2, миртенола 4, миртенилацетата 34, нополацетата 35, 4-ацетилкарена-2 36, 4(1-гидроксиэтил)карена-2 37 и его ацетата 38. Пиролиз

проводили в проточной системе в кварцевой трубке при температуре от 300 до 500°C в инертной атмосфере.

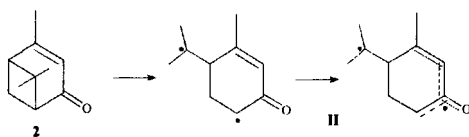
Схема пиролиза



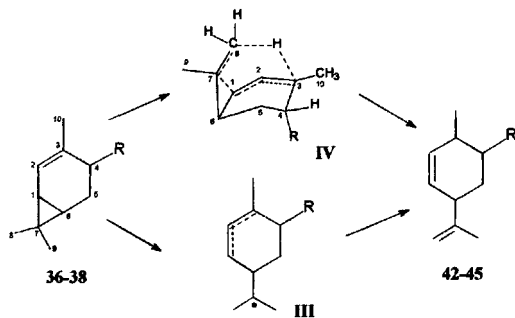
Для термических реакций предложены как бирадикальные, так и согласованные механизмы. Первый предполагает образование бирадикала I, который стабилизируется путем делокализации электронов, если в аллильном положении находится π-система, а превращение его в устойчивые соединения идет через сигматропную перегруппировку, включающую [1,5]-водородный сдвиг.



Для вербенона 2 могут реализоваться два пути образования бирадикалов - гомолитический разрыв связи C₁-C₆ и C₅-C₆. Но бирадикал I, образующийся в первом случае, стабилизируется «сопряжением по прямой неразветвленной цепи», а во втором - образуется менее стабильный «перекрестно сопряженный радикал» II:

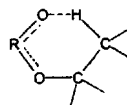


Кроме того, наличие металлической группы в положении 2 вызывает внутреннее стерическое взаимодействие, которое тормозит разрыв связи C₅-C₆. Поэтому, основными продуктами пиролиза вербенена являются соединения *para*-ментадиенового ряда - изомерные пиперитеноны 46 и 47. Что касается производных карена-2, то здесь раскрытие циклопропанового кольца может идти как через образование стабилизированного бирадикала III, так и через внутримолекулярную согласованную электроциклическую реакцию с образованием низкоэнергетического шестицентрового переходного состояния IV. [1,5]-Водородный перенос во втором случае облегчается еще и тем, что водород 8-метильной группы ориентирован прямо над C₃ углеродным атомом, к которому должен перейти.



Таким образом, двойная связь, расположенная в аллильном положении по отношению к циклобутановому или циклопропановому кольцу, оказывает решающее влияние на расщепление связи C₁-C₆ или C₁-C₇ и образование производных *para*-ментадиенового ряда. Структура продуктов, полученных при пиролизе наших субстратов, согласуется с этим выводом.

Механизм пиролиза сложных эфиров предполагает образование шестицентрового переходного состояния, в соответствии с которым скорость реакции значительно возрастает при введении металлических заместителей в α -положение сложного эфира. Такая металлическая группа имеется в ацетате 4(1-гидроксиэтил)карена-2 38, поэтому при его пиролизе, кроме расщепления циклопропанового кольца, идет отщепление ацетатной группы с образованием соответствующего олефина.



Так как при повышении температуры пиролиза соотношение эфир: олефин изменяется в сторону последнего, то скорее всего первой стадией процесса является термическая изомеризация исходного субстрата в *para*-ментадиеновый эфир, а на второй стадии происходит отщепление ацетатной группы.

T = 380-390 °C	44 : 45 = 3,5 : 1,0
T = 415-420 °C	44 : 45 = 1,5 : 1,0
T = 450-460 °C	44 : 45 = 1,0 : 2,2

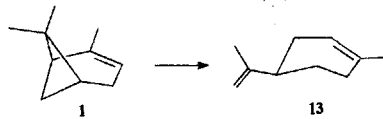
При пиролизе миртенилацетата 34 и нополацетата 35 селективного образования подобных олефинов *n*-ментадиеновой структуры не было обнаружено.

При температуре 390-410 °C с очень хорошей конверсией (93-98 %) и высоким выходом жидких продуктов идет пиролиз вербенена 2 (таблица 7). Суммарное количество изопиперитенона 46 и пиперитенона 47 по данным ГЖХ составляет 58-65 %. Обработкой пиролизата раствором Na₂SO₃ было выделено 86-90% смеси этих кетонов, при этом протекает изомеризация 46 в более устойчивый 47.

Результаты пиролиза вербенона

Температура, °С	Выход жидких продуктов, %	Конверсия, %	Содержание, %		Выход пиперитенонов, %
			Пиперитенон	Изопиперитенон	
390-400	95	93	4	56	-
400-405	90	97	10	55	56
405-410	93	98	14	44	52

При термическом расщеплении самого α -пинена образуется дипентен 13, который широко используется при синтезе душистых веществ. Ввиду того, что процессы пиролиза α -пинена ранее изучали с целью получения более ценного аллооцимена, мы выполнили серию экспериментов по подбору условий достижения высокого и устойчивого выхода дипентена (таблица 8).

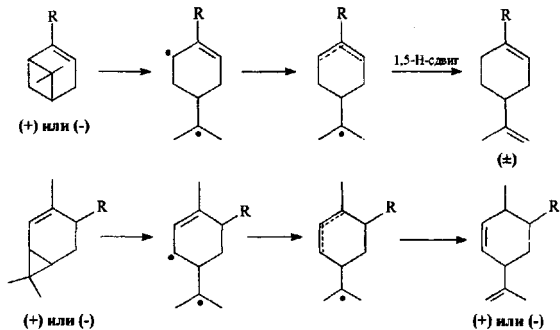


Термическая изомеризация оптически активных α -пинена ($[\alpha]_D^{+20^\circ}$), миртенилацетата 34 ($[\alpha]_D^{+20.6^\circ}$) и нополацетата 35 ($[\alpha]_D^{-32.5^\circ}$) привела к образованию дипентена 13, периллацетата 40 и гомопериллацетата 41 в виде рацематов, а непревращенный 35, выделенный из продуктов пиролиза хроматографически, оказался частично рацемизованным с $[\alpha]_D^{-23^\circ}$. Напротив, продукты пиролиза производных карена-2 оптическую активность сохранили. Так, из 37 ($[\alpha]_D^{+124^\circ}$) был получен соответствующий спирт 43 с $[\alpha]_D^{+245^\circ}$. Это можно объяснить тем, что производные α -пинена образуют симметричные делокализованные бирадикалы, которые приводят к рацемату, тогда как производные карена-2 дают несимметричные делокализованные бирадикалы.

Таблица 8

Результаты пиролиза α -пинена

Температура, °С	Выход продуктов пиролиза, %	Конверсия α -пинена, %	Выход дипентена от исходного α -пинена, %
310-320	~97	26	12
330-350	94-95	44-54	19-25
350-365	93-95	72-74	33-34
370-400	88-94	82-91	43-53
410-440	83-87	88-87	36-42
450-480	82-86	80-87	30-34
490-500	80	88	28



Выводы:

1. На основе проведенных исследований каталитического жидкофазного окисления α -пинена кислородом воздуха при атмосферном давлении предложен метод препаративного получения вербенона. Оработаны условия выделения вербенона и химической очистки его от примесей миртеналя, основанной на разной реакционной способности альдегидов и кетонов в реакциях восстановления комплексными гидридами металлов.
2. Разработан модифицированный метод синтеза миртенола окислением α -пинена диоксидом селена. Восстановление попутно образующегося миртеналя боргидридами натрия или калия в спиртах без разделения продуктов окисления позволяет увеличить выход миртенола.
3. Впервые для окисления монотерпенов был использован диоксид хлора. Показано, что окисление первичных алильных спиртов приводит к α,β -ненасыщенным альдегидам, кислотам и эфирам, а вторичных - к α,β -енонам. Природа растворителя оказывает решающее влияние на состав продуктов окисления. Разработан новый метод синтеза миртеновой кислоты. Применение ClO_2 для окисления органоборанов из α - и β -пиненов аналогично использованию перекиси водорода в щелочной среде.
4. Разработан новый, удобный и селективный метод получения *цис*-вербенола, основанный на хемо- и стереоселективном восстановлении вербенона системой $\text{NaBH}_4\text{-Ce}(\text{NO}_3)_3$.
5. Получены энантиомерночистые *i*/мс-вербенол, 2-гидроксипинан-3-он, *цис*- и *транс*-2,3-пинандиолы и *транс*-3,4-пинандиол на основе α -пинена, имеющего низкую энантиомерную чистоту, путем кристаллизационного разделения скалемических препаратов.
6. Изучено окисление энантиомеров 3-*эндо*-бромкамфоры воздухом в ДМСО в присутствии **NaI** или **KI**. Показано, что из (-)-бромкамфоры образуется (+)-камфорохинон, а из (+)-бромкамфоры - (-)-камфорохинон. Реакция окисления сопровождается образованием камфорного ангидрида.
7. Установлены закономерности пиролиза бициклических кислородсодержащих монотерпеноидов. Показано, что связь $\text{C}=\text{C}$, расположенная в алильном положении к циклобутановому или циклопропановому кольцу, оказывает решающее влияние на расщепление $\text{C}-\text{C}$ связи, приводящей к образованию соединений *n*-ментадиенового ряда. Получение рацемических моноциклических продуктов при пиролизе соединений пинанового ряда связано с образованием симметричного делокализованного бирадикала. В случае соединений каранового ряда оптическая активность продуктов сохраняется.

Список публикаций автора

1. Кучин А.В., Фролова Л.Л., Древаль И.В. Диоксид хлора - новый мягкий окислитель алильных спиртов // Изв. АН. Сер.хим. - 1996. - №7. - С. 1871-1872.
2. Кучин А.В., Фролова Л.Л. Диоксид хлора - окислитель борорганических соединений // Изв. АН. Сер. хим. - 2000. - №9. - С. 1658-1659.
3. Кучин А.В., Фролова Л.Л., Древаль И.В., Пантелеева М.В., Алексеев И.Н. Способ получения миртенола // Патент РФ 2176994. 26.07.2000.
4. Фролова Л.Л., Кучин А.В., Древаль И.В., Пантелеева М.В., Алексеев И.Н. Способ получения *цис*-вербенола // Патент РФ 2189967. 14.05.2001.
5. Фролова Л.Л., Древаль И.В., Пантелеева М.В., Ипатова Е.У., Алексеев И.Н., Кучин А.В. Благотворное влияние Ce^{III} на стереоселективность восстановления вербенона в *цис*-вербенол // Изв. АН. Сер. хим. - 2003. - №2. - С. 475-478.
6. Дворникова И.А., Фролова Л.Л., Чураков А.В., Кучин А.В. Новый несимметричный лиганд саленового типа из энантиомерно чистого 2-гидроксипинанола-3 // Изв. АН. Сер. хим. - 2004. - №6. - С. 1270-1274.
7. Туманова Е.А., Патов С.А., Пунегов В.В., Кучин А.В., Фролова Л.Л., Кодесс М.И. Гликозилирование монотерпеноидов, входящих в состав эфирных масел растений, методом Кеннигса-Кнорра // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. - 2002. - №7. - С. 89-90.
8. Фролова Л.Л., Кучин А.В., Древаль И.В., Пантелеева М.В., Алексеев И.Н. Способ получения вербенона // Положительное решение на выдачу патента РФ. Рег.№2003121762/04,14.07.2003.
9. Фролова Л.Л., Кучин А.В., Древаль И.В., Зайнуллина Е.Н. Пиролиз кислородсодержащих производных некоторых монотерпенов // "Лесохимия и органический синтез". Труды КомиНЦ УрО РАН. - Сыктывкар, 1996. - №144. - С. 37-46.
10. Фролова Л.Л., Кучин А.В., Древаль И.В. Алильное окисление α -пинена. // "Лесохимия и органический синтез". Труды КомиНЦ УрО РАН. - Сыктывкар, 1996. - №144. - С. 47-52.
11. Фролова Л.Л., Древаль И.В., Пантелеева М.В., Кучин А.В. Каталитическое окисление α -пинена с целью получения вербенона // III Всероссийск. совещ. "Лесохимия и органический синтез": Тез. докл. - Сыктывкар, 1998. - С.138.
12. Кучин А.В., Рубцова С.А., Фролова Л.Л., Карманова Л.П., Древаль И.В. Диоксид хлора - новый окислитель спиртов и сульфидов // XVI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Тез. докл. - М., 1998.-Т.2.-С.365.

13. Kutchin A.V., Frolova L.L., Ipatova Ye.U., Zainullina Ye.N. Pyrolysis - selective method of bicyclic monoterpenes transformation into menthane derivatives // 12th international conf. on organic synthesis: Book of Abstracts. - Venezia, 1998. - P.170.
14. Kutchin A.V., Frolova L.L., Dvornikova I.A., Dreval I.V. Oxidation of some primary and secondary alcohols and aldehydes with chlorine dioxide // International Memorial I. Postovsky Conference on Organic Chemistry: Programm and Abstracts. - Ekaterinburg, 1998. - P.88.
15. Фролова Л.Л., Пантелеева М.В., Кучин А.В. Окисление борорганических соединений диоксидом хлора // Химия и технология растительных веществ: Тез. докл. - Сыктывкар, 2000. - С. 149.
16. Frolova L.L., Kutchin A.V., Panteleeva M.A. Stereoselective reduction of verbenone to *cis*-verbenol // XIX Conference on Isoprenoids: Book of abstract. - Gdansk-Jurata, Poland, 2001. - P.64.
17. Кучин А.В., Фролова Л.Л., Пантелеева М.В. Бициклические терпеновые диолы как лиганды для синтеза хиральных катализаторов // П Всероссийская конф. «Химия и технология растительных веществ»: Тез. докл. - Казань, 2002. - С. 6.
18. Дворникова И.А., Фролова Л.Л., Древал И.В., Ипатова Е.У., Кучин А.В. Синтез азотсодержащих производных бициклических монотерпенов // П Всероссийская конф. «Химия и технология растительных веществ»: Тез. докл. - Казань, 2002. - С.7.
19. Рубцова С.А., Кучин А.В., Карманова Л.П., Фролова Л.Л. Репелленты, аттрактанты и ростстимулирующие препараты из терпеноидов хвойных растений // Материалы III и IV международных научных семинаров «Биотехнология, экология, медицина».-Москва-Киров, 2001-2002.- С. 86-89.
20. Frolova L.L., Dvornikova I.A., Kutchin A.V. Synthesis of chiral polyfunctional oxygen- and nitrogen-bearing ligands on the basis of the α -pinene // 20th conference on Isoprenoids. Liberec, Czech Republic. - Chem. Listy, 2003. - P.258-259.
21. Фролова Л.Л., Пантелеева М.В., Кучин А.В. Синтез энантиомеров 2-эзо-3-эзо-борнандиолов // III Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ»: Тез. докл. - Саратов, 2004. — С. 133.
22. Вакуленко И.А., Никитина Л.Е., Старцева В.А., Племенков В.В., Фролова Л.Л., Кучин А.В. Синтез терпенсульфидов на основе *cis*-вербенола // III Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ»: Тез. докл. - Саратов, 2004. - С. 128.

Лицензия № 0047 от 10.01.1999
Заказ № 43 Тираж 100 экз.

Издательство Коми научного центра УрО РАН
167982, ГСП, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.

02.00



19 MAR 2005