

На правах рукописи



ВАЛЕЕВА ЭЛЬЗА ФИНАТОВНА

**СИНТЕЗ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
МОНОТЕРПЕНОВЫХ СЕМЬЧЛЕННЫХ ЛАКТОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

24 ИЮН 2010

диссертации на соискание
ученой степени кандидата химических наук



Уфа – 2010

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук.

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Ишмуратов Гумер Юсупович

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Зайнуллин Радик Анварович

доктор химических наук,
доцент
Гималова Фануза Арслановна

Ведущая организация: ГОУ ВПО
«Башкирский государственный университет»

Защита диссертации состоится 25 июня 2010 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Учреждении Российской академии наук Институте органической химии Уфимского научного центра РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний; факс (347) 2356066; e-mail: chemorg@anrb.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научного центра РАН.

Автореферат разослан 25 мая 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Балтина Л.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Циклические сложные эфиры (лактоны) – достаточно распространенный класс органических соединений с большим синтетическим потенциалом, нашедший широкое применение в синтезе различных, в том числе и биологически активных соединений.

В последние годы в ИОХ УНЦ РАН ведутся планомерные фундаментальные и прикладные исследования по изучению химии семичленных лактонов. К моменту начала выполнения данной диссертационной работы были обнаружены необычные восстановительные превращения (-)-ментолактона при взаимодействии с диизобутилалюминийгидридом, а его производных – ментолактола и его алюмината – с метилдентрифенилфосфораном. Было предположено, что подобные реакции будут характерны и для других семичленных монотерпеновых лактонов и их производных. Для расширения круга таких соединений необходимо было разработать эффективные методы их синтеза, наиболее перспективным из которых представляется окисление по Байеру-Виллигеру циклических монотерпеновых кетонов.

В связи с вышеизложенным синтез монотерпеновых семичленных лактонов из соответствующих циклических кетонов и изучение их восстановительных трансформаций представляется актуальным.

Исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии Уфимского научного центра РАН по теме «Дизайн и направленный синтез органических молекул с заданными свойствами» (регистрационный № 0120.0 801447) при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 09-03-00831-а «Пероксиды растительных терпеноидов: синтез, свойства, хемиллюминесценция».

Цель работы. Синтез семичленных лактонов из монотерпеновых циклических кетонов с использованием кислоты Каро и изучение особенностей их восстановительных превращений.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

- оптимизация путей синтеза хиральных семичленных лактонов из монотерпеновых циклических кетонов [(+)-камфора, (+)-нопинон, (-)-изокаранон, (+)-изопинокамфон] с использованием кислоты Каро;
- изучение особенностей низкотемпературного восстановления семичленных лактонов из природных монотерпеноидов диизобутилалюминийгидридом в растворителях различного типа (толуол, ПФ, хлористый метилен);
- сравнительное исследование взаимодействия хиральных семичленных лактолов и их алюминатов с метилдентрифенилфосфораном в условиях реакции Виттига;
- разработка подходов к синтезу оптически чистого полового феромона сосновых пильщиков – (*S,S,S*)-диприонилацетата из (-)-ментолактона.

Научная новизна и практическая значимость.

Показано, что окисление кислотой Каро по Байеру-Виллигеру монотерпеновых кетонов [(+)-камфора, (+)-нопинон, (-)-изокаранон, (+)-изопинокамфон] протекает с раскрытием циклопропанового и циклобутанового фрагментов. Получены четыре ранее не описанных семичленных лактона, образующихся в результате окислительных и скелетных превращений бициклических монотерпеновых кетонов под действием кислоты Каро.

Найдены два примера новой реакции в химии алюминийорганических соединений – образование *O*-изобутильных производных семичленных лактолов – в процессе низкотемпературного (-70°C) восстановления карвоментолактона и α -камфолида диизобутилалюминийгидридом в хлористом метиле.

Продемонстрировано, что метилдентрифенилфосфоран в реакциях с рядом семичленных лактолов и их алюминатов может выступать как восстанавливающий до соответствующих диолов агент.

Предложены два новых подхода к синтезу ключевых синтонов для полового феромона рыжего соснового пилильщика с использованием продуктов низкотемпературного восстановления (-)-ментолактона.

Апробация работы. Результаты исследований были представлены на Международной конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2009), Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), Международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (Санкт-Петербург, 2009), Международной научно-технической конференции «Инновации и перспективы сервиса» (Уфа, 2007), Международной научно-практической конференции «Биологические науки в XXI веке. Проблемы и тенденции развития» (Бирск, 2005), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина», посвященной 70-летию со дня рождения М.С.Юнусова (Уфа, 2010), Всероссийской молодежной конференции-школе «Идеи и наследие А.Е.Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века», посвященной 150-летию со дня рождения А.Е.Фаворского (Санкт-Петербург, 2010), Всероссийской научной конференции «Химическая кинетика окислительных процессов. Окисление и антиокислительная стабилизация» и XII Всероссийской научной конференции по химии органических и элементарорганических пероксидов «Пероксиды-2009» (Уфа, 2009), VI Всероссийском научном семинаре «Химия и медицина» с Молодежной научной школой (Уфа, 2007), Научно-практической конференции студентов и аспирантов химического факультета, посвященной 100-летию Башкирского государственного университета (Уфа, 2009), Республиканской научно-практической конференции «Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям» (Уфа, 2006).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и тезисы 11 докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 102 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, посвященного использованию монотерпеновых кетонов в синтезе оптически чистых и энантимерно обогащенных феромонов насекомых, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Список цитируемой литературы составляет 102 наименования.

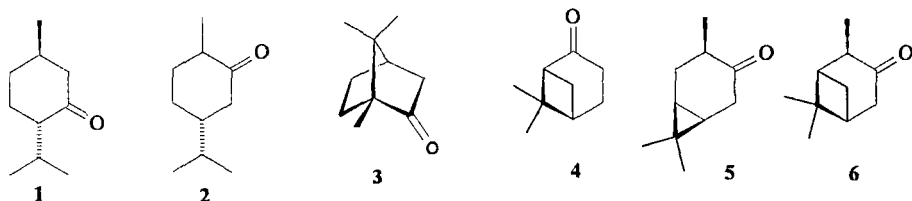
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Объекты исследования

Химия стерически затрудненных семичленных монотерпеновых лактонов к настоящему моменту мало изучена: имеются лишь отдельные примеры получения и превращения такого рода соединений.

Для синтеза вышеупомянутых лактонов были выбраны доступные оптически активные монотерпеновые моно- и бициклические кетоны [(-)-ментон (1) ($[\alpha]_D^{20}$ -49.5 (с 20, EtOH), *de* 100%), карвоментон (2), (+)-камфора (3) ($[\alpha]_D^{20}$ $+49.0^\circ$ (с 9.14, CHCl₃), *ee* 99%), (+)-нопинон (4) ($[\alpha]_D^{20}$ $+18.4^\circ$ (с 2.5, CHCl₃), *ee* 99%), (-)-изокаранон (5) ($[\alpha]_D^{20}$ -152.5° (вещество), *ee* 99%) и (+)-изопинокамфон (6) ($[\alpha]_D^{20}$ $+10.3^\circ$ (вещество), (*ee* 90%)),

Доступные из природных монотерпеноидов: *l*-ментола, (-)-карвона, β -пинена, (+)- Δ^3 -карена и (+)- α -пинена соответственно.

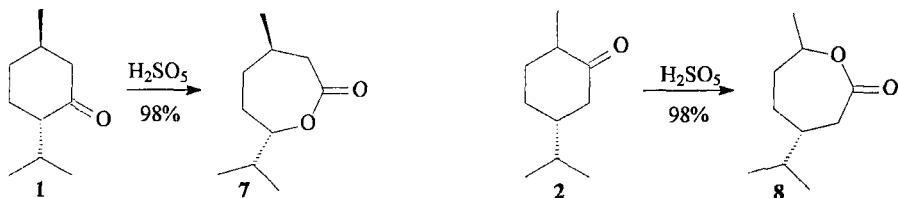


Удобной и часто применяемой реакцией получения циклических сложных эфиров (лактонов) из соответствующих кетонов является окисление по Байеру-Виллигеру, для осуществления которой обычно применяют декансульфонаткислоту, *мета*-хлорнадбензойную, моноадфталевую, надуксусную, перфторнадбензойную и другие органические надкислоты. Однако эти реагенты не всегда дают удовлетворительные результаты (низкая конверсия субстратов и выход лактонов), к тому же они обычно дорогостоящие или малодоступные, т.к. для получения многих из них требуются специальные установки и оборудование.

Реакционноспособным, дешевым и доступным реагентом, по нашему мнению, является кислота Каро (монадсерная кислота), недостаточно полно использованная для окисления монотерпеновых циклических кетонов и способная к тому же вызывать скелетные перегруппировки.

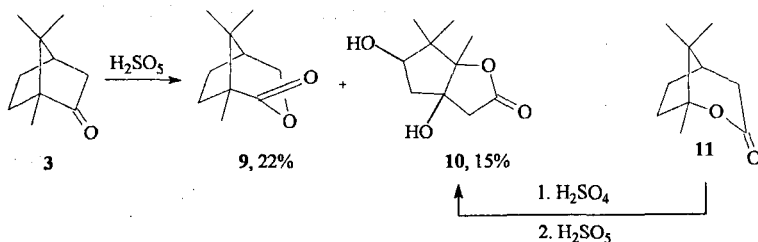
2. Окисление циклических монотерпеновых кетонов по Байеру-Виллигеру кислотой Каро

При окислении моноциклических кетонов – ментона (1) и карвоментона (2) по известным методикам реакция идет региоселективно и с хорошими выходами. Однако в случае ментона (1) наблюдается частичная эпимеризация (до 15%) по асимметрическому центру с изопропильным заместителем.

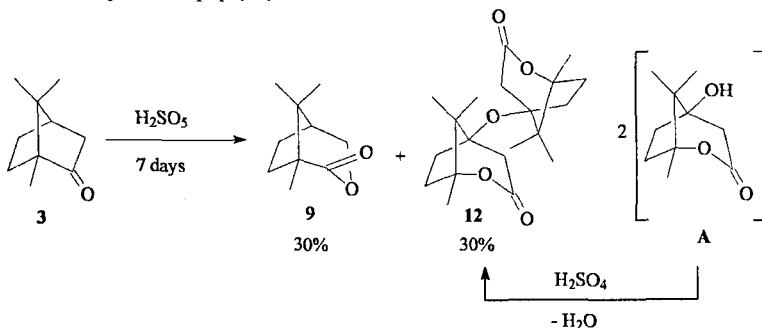


При переходе к бициклическим кетонам наличие каркасных затруднений, очевидно, должно замедлять процесс окисления надсерной кислотой.

Действительно, ранее было показано, что окисление камфоры (3) кислотой Каро при комнатной температуре в течение 24 ч проходило с образованием смеси лактонов – α -камфолида (9) и пентанолида (10) (выход 22 и 15% соответственно). Было установлено, что пентанолид (10) является продуктом последовательно протекающих реакций перегруппировки в кислых условиях и окисления β -камфолида (11).



Низкий выход целевых лактонов (**9**, **10**), по нашему мнению, объясняется малой конверсией (+)-камфоры (**3**), поэтому для её увеличения продолжительность реакции была доведена нами до 7 суток и при этом с выходом 30% был получен α -камфолид (**9**). Продукт перегруппировки β -камфолида – пентанолид (**10**) – нами не обнаружен: с 30%-ным выходом выделен окси-бислактон (**12**), который, вероятно, образуется при окислении β -камфолида (**11**) до третичного спирта (А), который, в свою очередь, в кислых условиях превращается в простой эфир (**12**).



Структуры полученных соединений **9** и **12** установлены методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Анализ спектров и отнесение сигналов проводили с использованием методик двумерной корреляционной спектроскопии COSY (C-H) и COSY (H-H). При определении величин протон-протонных КССВ использовали методику двойного резонанса.

В спектрах ЯМР α -камфолида (**9**) величины химических сдвигов (х.с.) геминальных протонов и атома углерода O-C 4 H $_2$ группы (4.44 ддд, 4.07 дд, 73.56 т) и слабopольного х.с. атома C 1 у основания мостика (53.14 с) указывают на положение лактонной группы в бидикле **9**.

Масс-спектр химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД) лактона (**9**) с регистрацией положительных ионов получен в системе MeOH-H $_2$ O (1:1). В нем зарегистрирован интенсивный пик протонированного молекулярного иона [M+H] $^+$ m/z 169.00 и значительный пик экситонного иона [MH $^+$ ·M] \equiv [2M+H] $^+$, типичного для процессов ионообразования в химической ионизации, а для ХИАД даже в большей мере. В спектре присутствуют также ионы m/z 186.05 [M+H $_2$ O] $^+$, образующиеся, возможно, за счёт процессов перезарядки; 201.00 (ассоциат [M+H] $^+$ с молекулой MeOH) и слабые пики осколочных ионов m/z 123.00, 95.00, 81.00, типичные для камфеновых производных.

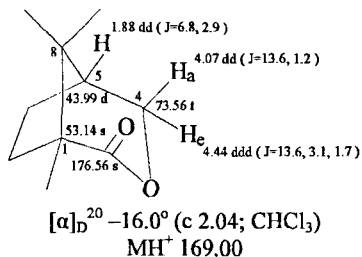


Рис. 1. Данные ЯМР спектров ^1H и ^{13}C α -камфолида (9).

В отличие от мономерного α -камфолида (9) в углеродном спектре эфира (12) два слабополюсных синглетных сигнала (84.50 и 99.53) атомов C^2 и C^1 , а также существенно более сильнополюсные, чем в α -камфолиде, х.с. (2.87 ддд, 2.73 д) геминальных протонов группы C^4H_2 свидетельствуют об образовании димерной структуры окси-бислактона (12).

В масс-спектре ХИАД соединения (12), полученном в MeOH , значительны пики ионов m/z 185.00 (18.2 %; M_2H^+), 167.00 (100 %; M_2H^+), 369.15 (56.05 %; $[\text{M}+\text{H}]^+$). В спектре ХИАД (Scan C) присутствует пик экситона m/z 367.05 (100.0%; $[\text{M}-\text{H}]$).

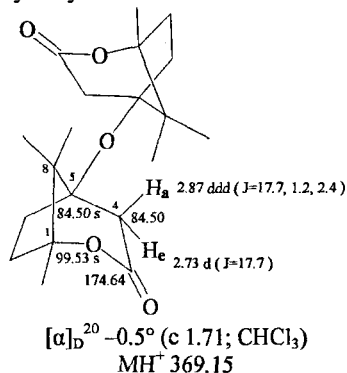
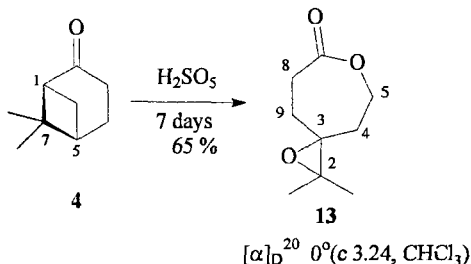


Рис. 2. Данные ЯМР спектров ^1H и ^{13}C окси-бислактона (12).

При окислении (+)-нопинона (4) кислотой Каро нами выделен продукт окисления и дальнейшего раскрытия циклобутанового кольца по $\text{C}^1\text{-C}^7$ связи – рацемический эпоксилактон (13) (65% после колоночной хроматографии).

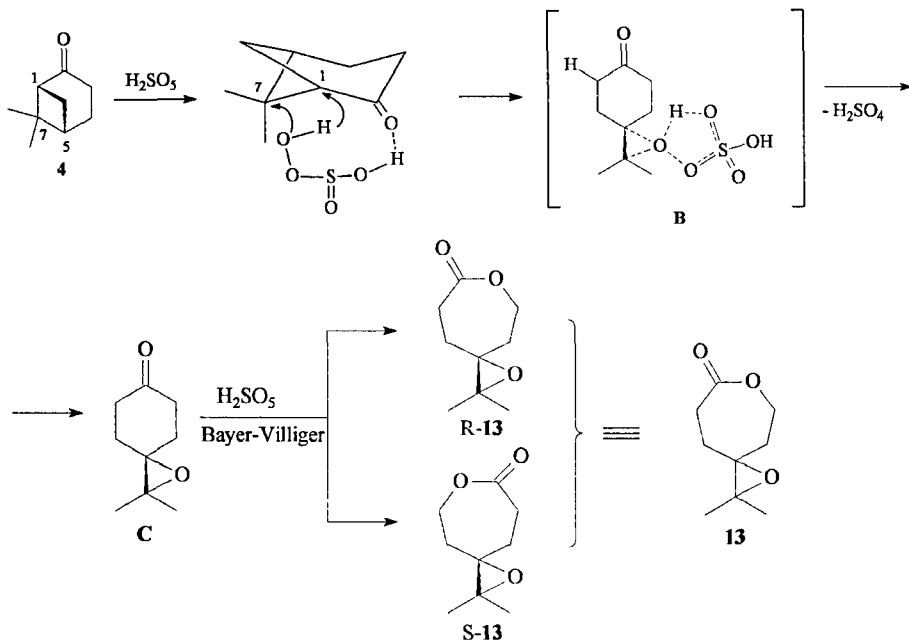


В углеродном спектре соединения 13 имеются два слабополюсных синглетных сигнала (83.07 и 94.13) и два квартета (20.89 и 24.32) *цис/транс*-метильных групп, а в протонном –

два синглетных сигнала (1.09 и 1.17) протонов этих метильных групп, а также сигналы двух несвязанных между собой фрагментов ($C^4H_2-C^5H_2$) и ($C^8H_2-C^9H_2$), определенных с использованием методики двумерной корреляционной спектроскопии COSY (C–H) и COSY (H–H), и синглетный сигнал (175.64) сложноэфирной группы. Спектральные ЯМР ^{13}C и 1H параметры соединения **13** указывают на то, что окисление кетона **4** проходит с разрывом связи C^1-C^7 циклобутанового фрагмента с образованием эпоксидной группы по связи C^2-C^3 эпоксилактона (**13**). В спектре ЯМР 1H отсутствуют сигналы протонов гидроксильных групп, образование которых также возможно при окислении.

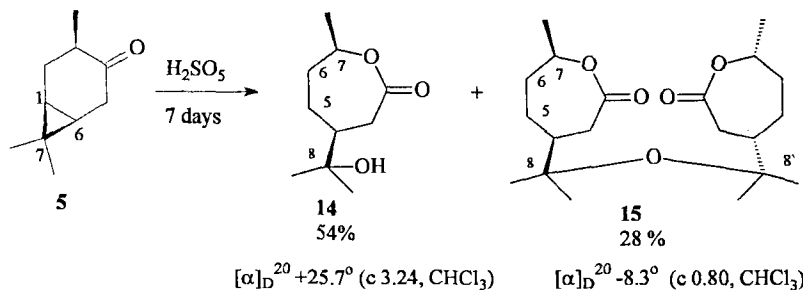
Масс-спектр ХИАД с регистрацией отрицательных ионов малоинформативен. В спектре ХИАД (Scan C+) в области максимального выхода ионов имеются пики m/z 171.05, 153.05, 125.00, 188.05. Последний образован, видимо, в результате перезарядки; m/z 171.05 соответствует протонированному молекулярному иону **13**, а m/z 153.05 и 125.05, очевидно, осколочные ионы.

Нами предлагается вероятная схема образования эпоксилактона (**13**). Кето-группа в соединении **4**, находящаяся в α -положении от узлового атома C^1 , с помощью водородной связи ориентирует ОН-фрагмент гидропероксидной группы надсерной кислоты на C^1-C^7 связь молекулы субстрата **4**. Затем через переходное «баттерфляй»-состояние (**B**) образуется оптически активный кетозпоксид (**C**). Окисление по Байеру-Виллигеру промежуточного **C** идет равновероятно по обоим положениям (так как молекула симметрична), приводя к двум региоизомерам (**S-13**) и (**R-13**) в равном соотношении, которые к тому же являются антиподами, следовательно, суммарно образуется рацемический эпоксилактон (**13**), что и объясняет отсутствие оптической активности.



Нами установлено, что окисление (+)-изокаранона (**5**) кислотой Каро протекает аналогично вышеописанному для нопинона (**4**) – с разрывом циклопропанового кольца по связи C^1-C^7 – с образованием циклических мономерного гидроксиллактона (**14**) и бис-

изводного (15), на что указывает наличие в циклах углеводородных фрагментов групп $\text{H}_3\text{C}^7\text{H}-\text{C}^6\text{H}_2-\text{C}^5\text{H}_2$ в спектрах ЯМР обоих лактонов (14 и 15), которые были определены в двумерных корреляционных спектрах COSY (H-H) и COSY (C-H).



Атом кислорода сложноэфирной группы в циклах связан с метиновым атомом C^7 (67.18 д, 3.75 м и 71.37 д, 4.07 м соответственно). В спектрах ЯМР ^{13}C лактонов (14) и (15), кроме сигналов карбоксильных групп (175.88 и 178.68), имеются сигналы трех сильнополюсных метиловых групп цикла (25.61 т, 34.77 т, 37.40 т и 25.41 т, 33.38 т, 38.32 т соответственно).

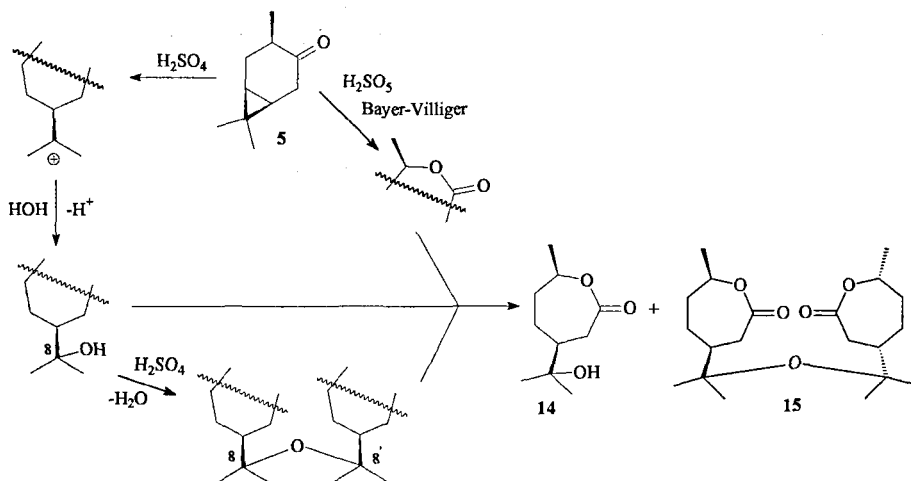
Оба лактона (14 и 15) существуют в виде только одного диастереомера, на что указывает имеющийся единственный дублетный сигнал метильной группы при C^7 атоме, а также отсутствие в протонном и углеродном спектрах набора сигналов, соответствующих другому диастереомеру.

Слабополюсные синглетные сигналы углеродных атомов C^8 мономерного (14) (86.91) и димерного (15) (82.49) продуктов, а также синглетные сигналы протонов метильных групп (1.03 и 1.28) при этих атомах указывают, что функционализация проходит по третичному атому углерода изопропильной группы.

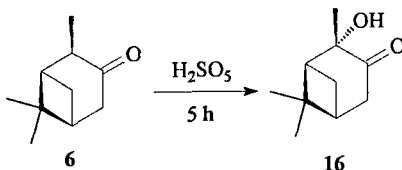
Предложенная структура мономерного (14) и димерного (15) продуктов подтверждается данными хроматомаасс-спектрометрии. Информативным является масс-спектр ХИАД мономерного продукта (14) в системе $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1) с регистрацией положительных ионов. В нем зарегистрирован интенсивный пик протонированного молекулярного иона $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 187.00 и значительный пик экситонного иона $[\text{M}\text{H}^+\cdot\text{M}]\equiv[2\text{M}+\text{H}]^+$, типичного для процессов ионообразования в химической ионизации, а для ХИАД даже в большей мере. Присутствуют в спектре также ионы m/z 204.05 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, возможно, за счёт процессов перезарядки, 219.00 (ассоциат $[\text{M}+\text{H}]^+$ с молекулой MeOH).

В масс-спектре ХИАД соединения (15) зарегистрирован пик m/z 355.15 (11.2% от максимального), соответствующий молекулярному иону. Видимо, в условиях анализа, оно подвергается разложению (гидролизу), и в качестве основных ионов наблюдаются M_2H^+ 187.05 (100%) и M_3H^+ 169.00 (51.4%). В спектре ХИАД (Scan C-) регистрируются исключительно (M_2-H) 185.05 (93.6%), его экситонный ион $(2\text{M}-\text{H})$ m/z 371.10 (100%) и ассоциат $(\text{M}_2-\text{H}+36)$ m/z 221.05 (12.1%).

Нами предложена вероятная схема образования мономерного (14) и димерного (15) лактонов: которая предполагает протекание двух параллельных процессов: окисления по Байеру-Виллигеру и раскрытия циклопропанового кольца, в конечном итоге приводящая к смеси соединений (14) и (15).



Окисление (+)-изопиникамфона (**6**) кислотой Каро в течение 7 суток приводит к неидентифицируемой смеси продуктов. При уменьшении продолжительности реакции до 5 часов зафиксирован гидроксикетон (**16**) – продукт окисления по третичному атому углерода, что не противоречит литературным данным, приведенным для *мета*-хлорнадбензойной кислоты.



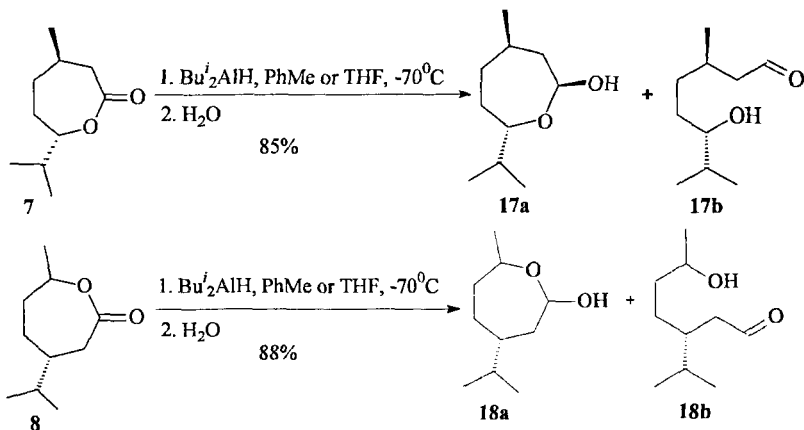
Таким образом, литературные данные и результаты наших исследований свидетельствуют, что кислота Каро является эффективным окислителем как моно-, так и бидицических монотерпеновых кетонов, способным вызывать скелетные перегруппировки, что дало возможность синтезировать целый ряд семичленных лактонов, в том числе четыре ранее неописанных: (5*S*,5'*S*)-оксибис(1*R*,8,8-триметил-2-оксабицикло[3.2.1]октан-3-он) (**12**), 2,2-диметил-1,6-диоксаспиро[2.6]нонан-7-он (**13**), 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метилоксапан-2-он (**14**), (4*R*,7*S*,4'*R*,7'*S*)-4,4'-[оксибис(пропан-2,2-диил)]бис(7-метил-оксапан-2-он) (**15**).

3. Исследование низкотемпературного гидридного восстановления монотерпеновых лактонов

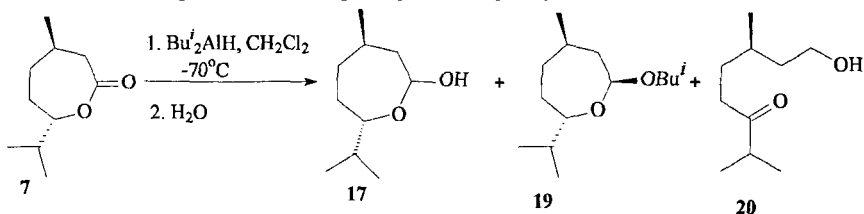
Согласно поставленной в диссертационной работе задаче, полученные лактоны (карвоментолактон (**8**), α -камфолид (**9**), [(5*S*,5'*S*)-оксибис(1*R*,8,8-триметил-2-оксабицикло[3.2.1]октан-3-он)] (**12**)) были исследованы нами в реакциях низкотемпературного ($-70^\circ C$) гидридного восстановления с помощью диизобутилалюминийгидрида.

3.1. Изучение низкотемпературного гидридного восстановления ментолактона и карвоментолактона

Взаимодействие ментолактона (7) и карвоментолактона (8) с диизобутилалюминийгидридом в толуоле или ТГФ при низких температурах проходит стандартно: с образованием смеси лактолов (17а и 18а) и оксиальдегидов (17б и 18б) соответственно.

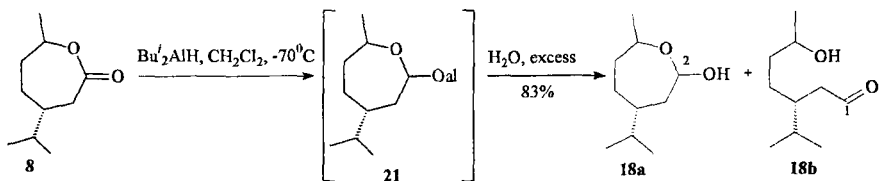


Ранее в ИОХ УНЦ РАН было обнаружено, что в случае (-)-ментолактона (7) при замене этих растворителей на CH_2Cl_2 реакция протекает с образованием смеси соединений: ментолактола (17), изобутильного производного ментолактола (19) и гидроксикетона (20), для каждого из которых были подобраны условия преимущественного образования.



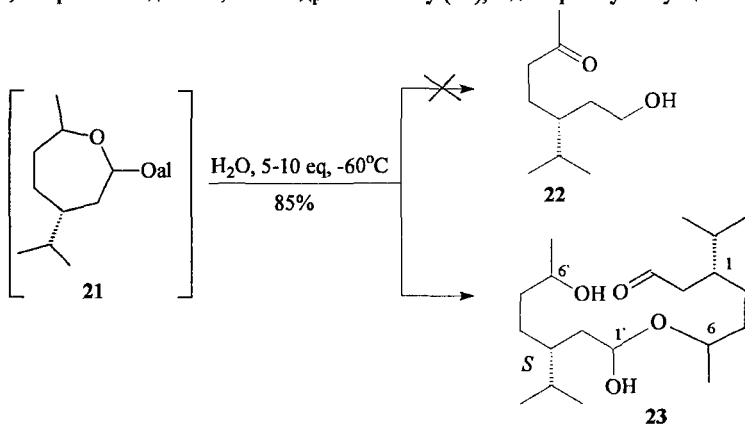
Нами было предположено, что и изомерный ментолактону (7) карвоментолактон (8) будет вести себя в аналогичных условиях подобным образом.

Установлено, что карвоментолактол (18а) и его раскрытая форма (18б) предпочтительно образуется при добавлении эквимолярного количества диизобутилалюминийгидрида к карвоментолактону (8) в режиме титрования и быстром разложении образующегося алюмината (21) большим избытком воды.



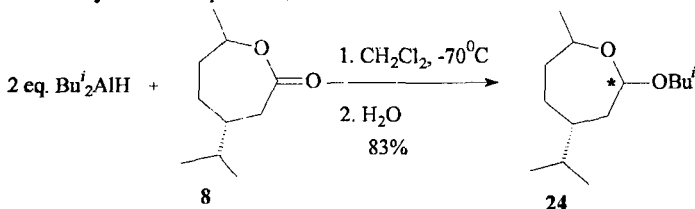
Спектральные параметры ЯМР ^{13}C и ^1H лактола (**18a**) [ацетального атома углерода C^2 (94.53 д) и протона HC^2 (5.20 дд, $^3J=8.7$ и 5.6 Гц)] и оксиальдегида (**18b**) [C^1 (203.21 д) и протона HC^1 (9.75)] находятся в пределах величин, приведенных в литературе для насыщенных полуацеталей и альдегидов.

Низкотемпературное (-70°C) разложение алюмината карвоментолактола (**21**) небольшим количеством воды и выдерживание этой смеси в течение 1 ч при -60°C , приводит, вопреки ожиданиям, не к гидроксикетону (**22**), а димерному полуацеталу (**23**).



В углеродном и протонном спектрах димерного полуацетала (**23**) содержится сигналы углеводородного скелета карвоментолактона (**8**), а также сигналы полуацетальной группы (4.78 т, 99.39 д), альдегидной группы (9.71 т, 203.35 д) и сигналы атомов $\text{C}^{6'}$ (4.31-4.43 м, 70.42 д) и C^6 (3.68-3.74 м, 67.72 д), что указывает на образование димера линейной структуры.

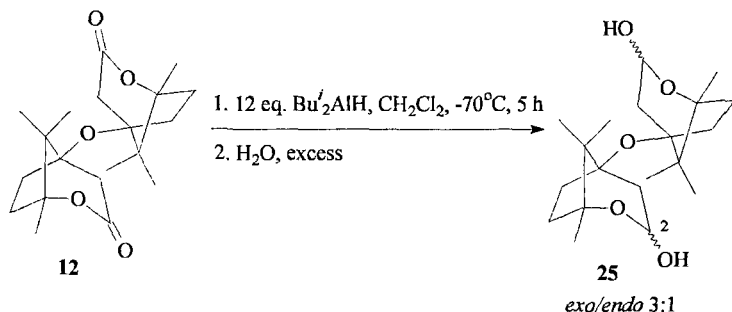
При действии двукратного мольного количества диизобутилалюминийгидрида на карвоментолактон (**8**) в хлористом метиле и выдерживании реакционной смеси при -70°C в течение 1 часа образуется изобутильное производное карвоментолактола (**24**) в виде смеси 2-х основных диастереомеров в соотношении 7:3 (согласно данным ГЖХ и ЯМР ^1H , по соотношению интенсивностей сигналов протонов при C^2 : 4.58 и 4.72). Эта реакция является ещё одним примером [дополнительно к (-)-ментолактолу (**17**)] образования О-изобутильных производных лактолов.



3.2. Исследование низкотемпературного гидридного восстановления (5*S*,5'*S*)-окси-бис(1*R*,8,8-триметил-2-оксабицикло[3.2.1]октан-3-она)

Другим объектом для низкотемпературного восстановления был выбран окси-бислактон (**12**). Реакция протекает обычным образом, как в традиционных

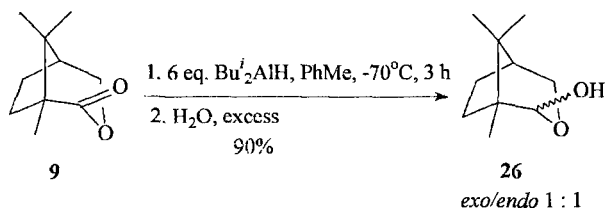
(тетрагидрофуран, толуол) растворителях, так и в хлористом метиле: с преимущественным образованием *экзо*-изомера лактола (**25**) по каждому из центров.



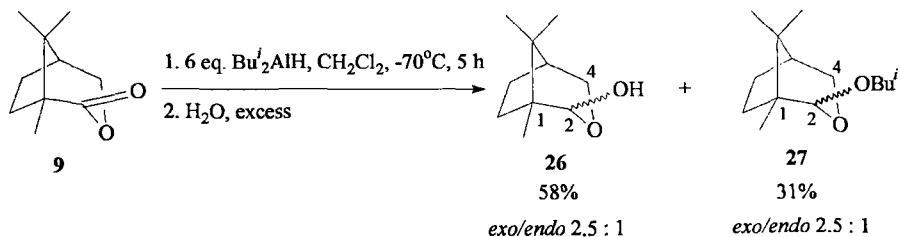
В углеродном спектре соединения (**25**) преобладает интенсивный и более слабополюный дублет (102.16), а в протонном более сильнополюный дублет дублетов при 4.90 м.д. ($^3J_{aa}$ 8.5, $^3J_{ae}$ 6.6 Гц) аномерного аксиального протона при ацетальном атоме C², указывающие на экваториальную ориентацию гидроксильной группы (β -аномер). α -Аномеру димера (**25**) соответствует дублет при 101.52 м.д. и более слабополюный дублет дублетов при 5.33 м.д. ($^3J_{ee}$ 4.7, $^3J_{ea}$ 5.2 Гц) аномерного экваториального протона при атоме C². Спектральные параметры углеводородного каркаса с учетом заместителей близки описанным в литературе аналогичным производным камфоры.

3.3. Изучение низкотемпературного гидридного восстановления 1,8,8-триметил-3-оксабицикло[3.2.1]октан-2-она

В литературе описано низкотемпературное восстановление α -камфолида (**9**) в толуоле шестикратным мольным количеством диизобутилалюминийгидрида, которое протекает с образованием эквимолярной смеси *экзо*- и *эндо*-изомеров лактола (**26**).



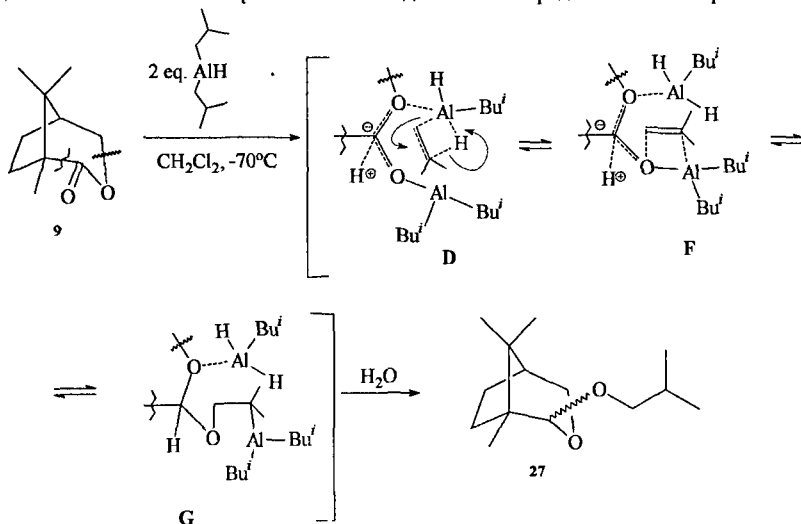
Нами установлено, что при восстановлении того же лактона (**9**) в хлористом метиле тем же количеством диизобутилалюминийгидрида образуются с выходами 58% и 31% лактол (**26**) и продукт *O*-алкилирования – изобутиловый ацеталь (**27**) соответственно, в виде смеси (2.5:1) стереоизомеров с экваториальной и аксиальной ориентацией гидроксильной и O*Bu*ⁱ-групп, что свидетельствует о влиянии хлористого метилена на состав и стереохимию образующихся продуктов (**26**) и (**27**).



Соединения (26) и (27) были разделены колоночной хроматографией и идентифицированы методами ЯМР-спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии.

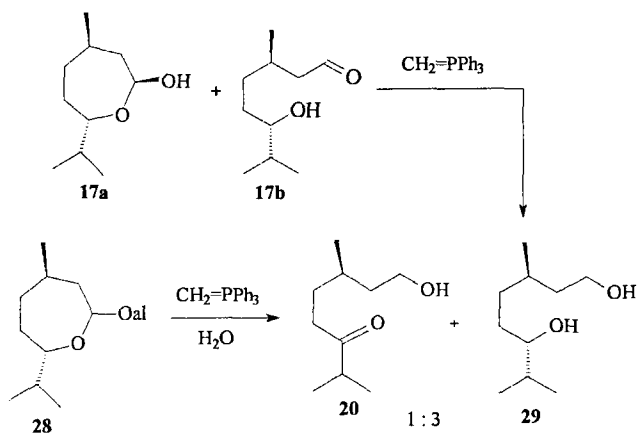
В углеродном спектре соединения (26) более интенсивный и более слабopольный сигнал (102.16 д) аномерного атома углерода и более сильнополюный сигнал аксиального протона при аномерном атоме C² (4.92 дд), соответствуют изомеру (26) с экваториальной гидроксильной группой, а более сильнополюный х.с. (101.52 д) и более слабopольный х.с. экваториального протона при аномерном C² (5.33 дд) – α-аномеру (26) с аксиальной ориентацией гидроксильной группы.

Образование О-изобутильного производного (27) является третьим примером новой реакции в химии алюминийорганических соединений по представленной вероятной схеме:



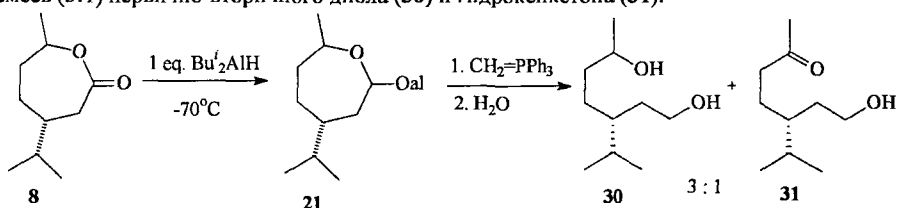
4. Изучение взаимодействия лактолов и их алюминатов с метилидентрифенилфосфораном в условиях реакции Виттига

Ранее в ИОХ УНЦ РАН было показано, что метилидентрифенилфосфоран в реакции с ментолактолом (17), существующим в виде смеси (1:1) оксепанола (17а) и гидроксильдегида (17б), выступает в качестве не олефинирующего, а восстанавливающего до диола (29) агента. В то же время было установлено, что при взаимодействии метилидентрифенилфосфорана с алюминатом ментолактола (28) образуется смесь (3:1) того же диола (29) и гидроксикетона (20) – продукта перегруппировки гидроксильдегида (17б) по механизму Мервейна-Понндорфа-Верлея.

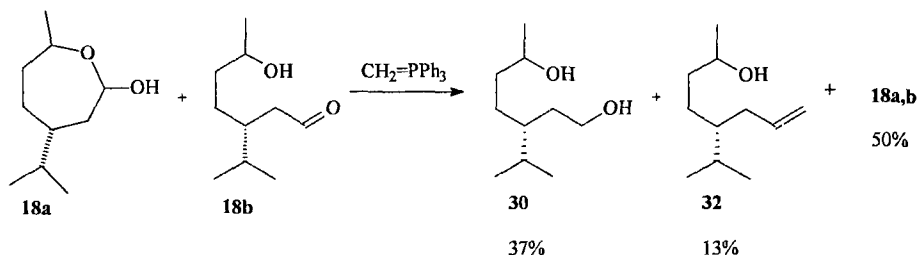


Нами были продолжены исследования химического поведения метилдифенилфосфорана в реакциях с другими семичленными лактолами и их алюминиевыми производными.

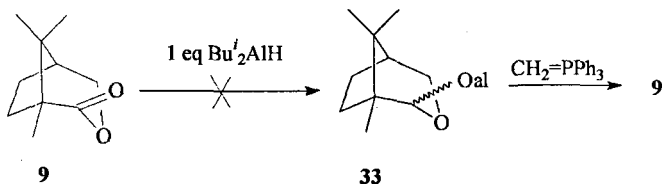
Было обнаружено, что реакция метилдифенилфосфорана с изомерным алколюлату (28) аллюминатом карвоментолакта (21) протекает аналогично: образуется смесь (3:1) первично-вторичного диола (30) и гидроксикетона (31).



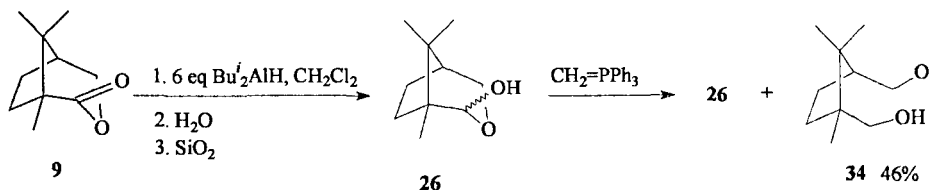
В то же время в реакции со смесью карвоментолакта (18a) с его раскрытой формой (18b) (со значительным преобладанием последней) метилдифенилфосфоран является не только восстанавливающим до диола (30) (выход 37%), но и олефинирующим до непредельного спирта (32) (выход 13%) реагентом при суммарной конверсии субстрата 50%.



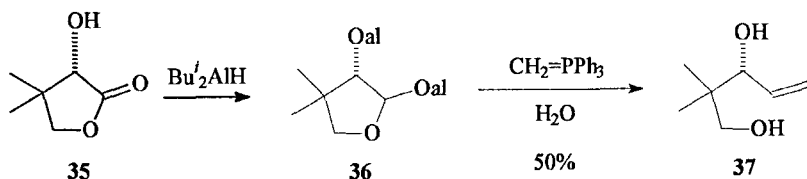
Попытки получения аллюмината лактола (33) из α -камфолида (9) действием одного эквивалента динзобутилалюминийгидрида в хлористом метиле с последующей обработкой метилдифенилфосфораном не увенчались успехом: практически количественно возвратился исходный лактон (9).



Вовлечение в реакцию заведомо полученного лактола (26) с метилидентрифенилфосфораном привело к диолу (34) с конверсией 46%.



Отмечаем, что при использовании стерически затрудненного, но пятичленного пантолактола (35) в виде диаломината (36), метилидентрифенилфосфоран выступает только как олефинирующий агент.

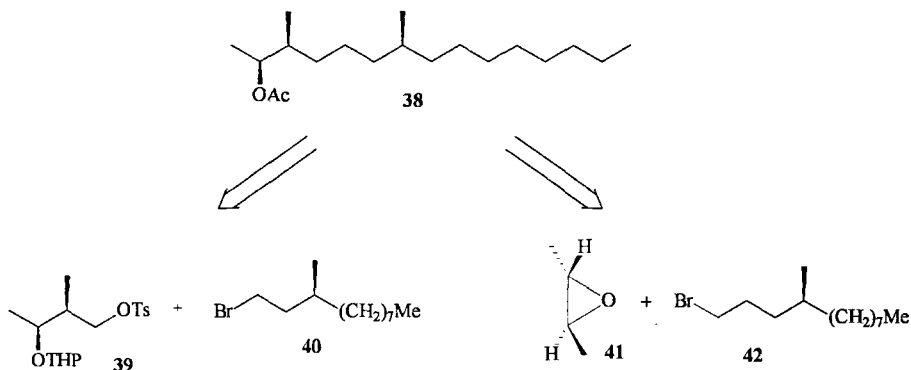


Таким образом, нами продемонстрировано, что метилидентрифенилфосфоран в реакциях с рядом семичленных лактолов ((-)-ментолактол, карвоментолактол, 1,8,8-триметил-3-оксабицикло[3.2.1]октан-2-ол) и их алуминатов может выступать как восстанавливающий до соответствующих диолов агент.

5. Разработка подходов к синтезу оптически чистого (S,S,S)-диприонилацетата из ментолактона (7)

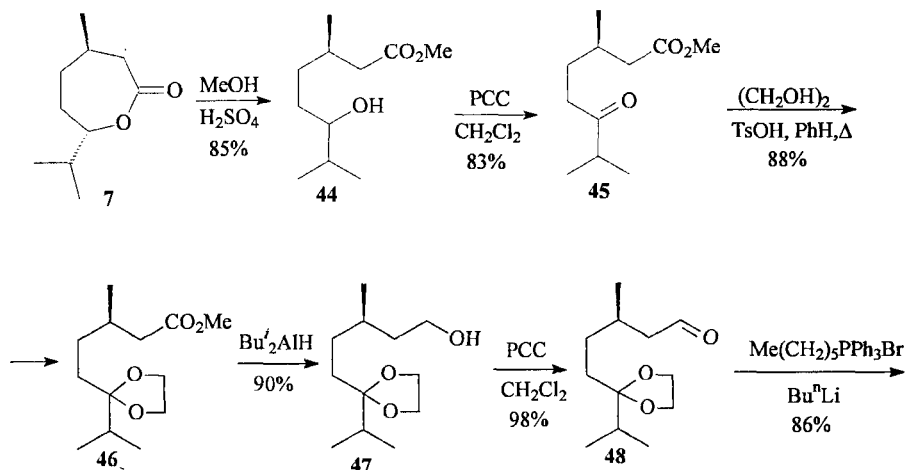
Выполненные исследования по синтезу и низкотемпературному восстановлению семичленных лактонов легли в основу разработки подходов к синтезу двух ключевых синтонов для полового феромона соснового пилильщика.

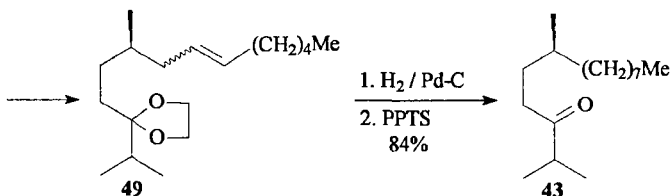
Оптически активный 2S-ацетокси-3S,7S-диметилпентадекан [(S,S,S)-диприонилацетат] (38) является наиболее предпочтительным аттрактантом для многих видов хвойных пилильщиков родов *Diprion* и *Neodiprion*. Все существующие схемы синтеза оптически чистого (S,S,S)-(38) основываются на конвергентном подходе. Ретросинтетический анализ и литературные данные показывают, что наиболее оптимальными являются синтезы на основе двух пар хиральных синтонов: (39) и (40) или (41) и (42). Однако в них в качестве исходного субстрата для получения оптически чистых строительных блоков (40) и (42) использовался дорогой и малодоступный (R)-пулегон.



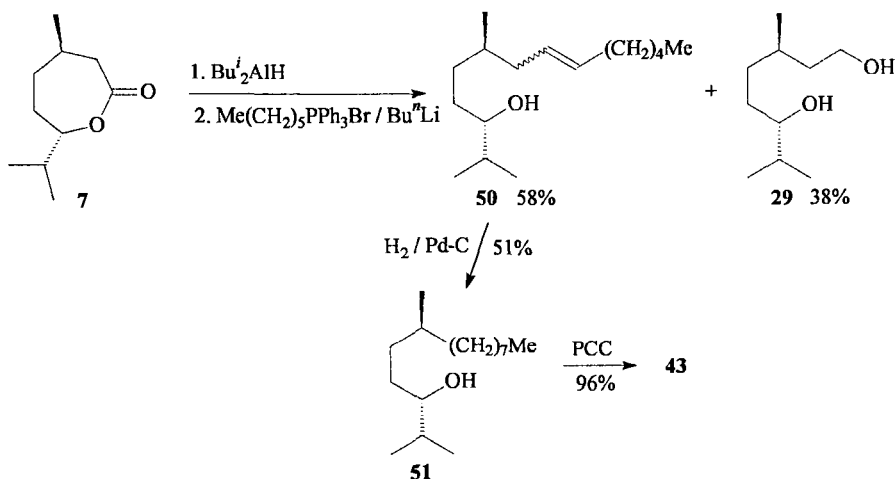
Нами разработаны два подхода к синтезу 1-бром-3*S*-метилундекана (40) и 1-бром-4*S*-метилдодекана (42) в виде единственных энантиомеров из относительно дешевого хирального сырья – (-)-ментона (1) после превращения в ментолактон (7). Трансформации последнего в целевые бромиды (40) и (42) проведены через общий промежуточный 2,6-диметилтетрадекан-3-он (43).

В первом из подходов к кетону (43) лактон (7) в 4 стадии ранее разработанным нами методом превращен в гидроксикеталь (47), который после окисления в соответствующий альдегид (48) олефинировали по Виттигу с образованием (*Z*)-олефина (49) с выходом 86% (содержание основного стереоизомера 78%, по данным ГЖХ и ЯМР). Образующийся непредельный кеталь (49) подвергнут каталитическому гидрированию и последующей кислотной обработке с выходом на 2,6-диметилтетрадекан-3-он (43).

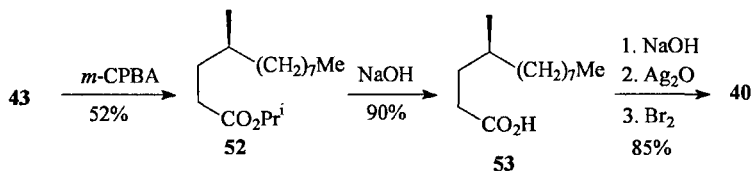


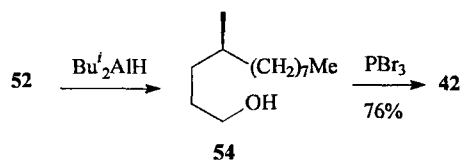


Другой подход состоял в низкотемпературном восстановлении лактона (7) диизобутилалюминийгидридом и олефинировании *n*-гексилдентрифенилфосфораном промежуточного алюмината лактола (28), сопровождающемся частичным восстановлением ментолактона (7) в диол (29), что снижало выход целевого непредельного спирта (50) до 58%. Гидрирование полученного (*Z*)-ненасыщенного спирта (50) (содержание основного стереоизомера 75% по данным ГЖХ и ЯМР) привело к предельному аналогу (51), окисленному по Кори в изопропилкетон (43).



При дальнейшем построении углеродного скелета ключевых соединений (40) и (42) использовано региоспецифичное окисление кетона (43) по Байеру-Виллигеру в изопропиловый эфир (52). Омыление последнего до кислоты (53) и вовлечение её в реакцию Хундиккера, позволяют получить ключевое соединение (40). Другой бромид (42) синтезирован через промежуточный спирт (54) – продукт гидридного восстановления сложного эфира (52).





Полученные хиральные синтоны (**40**) и (**42**) могут быть использованы для введения асимметрического С-7 центра в молекулу (*S,S,S*)-**38**.

Таким образом, на основе хемо- и стереоселективных трансформаций ментолактона (**7**) предложены два новых подхода к синтезу 1-бром-3*S*-метилундекана (**40**) и 1-бром-4*S*-метилдодекана (**42**) – ключевых синтонов для (*S,S,S*)-диприонилацетата (**38**) – полового феромона рыжего соснового пилильщика.

ВЫВОДЫ

1. С использованием кислоты Каро в реакции Байера-Виллигера выполнен синтез ряда семичленных лактонов, в том числе четырех ранее не описанных [(5*S*,5'*S*)-окси-бис(1*R*,8,8-триметил-2-оксабицикло[3.2.1]октан-3-он), 2,2-диметил-1,6-диоксаспиро[2.6]-нонан-7-он, 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метилоксепан-2-он, (4*R*,7*S*,4'*R*,7'*S*)-4,4'-[окси-бис(пропан-2,2-диил)]бис(7-метилоксепан-2-он)], образующихся в результате окислительных и скелетных превращений бициклических монотерпеновых кетонов [(+)-камфоры, (+)-нопинона, (-)-изокаранона].

2. Обнаружено образование *O*-изобутильных производных семичленных лактолов {(2-изобутоксид-4*R*-изопропил-7-метилоксепана и 2-изобутоксид-1*R*,8,8-триметил-3-оксабицикло[3.2.1]октана)} в процессе низкотемпературного (-70°C) восстановления карвоментолактона и α -камфолида диизобутиллалюминийгидридом в хлористом метиле по новой реакции в химии алюминийорганических соединений.

3. Установлено, что при восстановлении карвоментолактона в условиях образования 2,6*R*-диметил-8-гидроксиоктан-3-она из (-)-ментолактона, получается, вопреки ожиданиям, не 4*R*-изопропил-6-гидроксигексан-2-он, а димерный полуацеталь – 6{[1,6-дигидрокси-3*R*-изопропилгептил]-окси}-3*R*-изопропилгептаналь.

4. Продемонстрировано, что метилидентрифенилфосфоран в реакциях с рядом семичленных лактолов (карвоментолактон, 1,8,8-триметил-3-оксабицикло-[3.2.1]октан-2-ол) и алломината карвоментолактола может выступать как восстанавливающий до соответствующих диолов агент.

5. Предложены два новых подхода к синтезу 1-бром-3*S*-метилундекана и 1-бром-4*S*-метилдодекана – ключевых синтонов для полового феромона рыжего соснового пилильщика, с использованием продуктов низкотемпературного восстановления (-)-ментолактона.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Хасанова (Валеева) Э.Ф., Муслухов Р.Р., Ишмуратова Н.М., Толстиков Г.А. Изучение низкотемпературного восстановления (-)-ментолактона в направленном синтезе феромонов насекомых // Химия растительного сырья. – 2007. – № 3. – С. 23-32.
2. Хасанова (Валеева) Э.Ф., Выдрина В.А., Ишмуратова Н.М., Талипов Р.Ф., Ишмуратов Г.Ю. Разработка подходов к синтезу оптически чистого (S,S,S)-диприонилацетата из *l*-ментола // Вестник Башкирского университета. – 2008. – Т. 13, № 4. – С. 891-894.
3. Яковлева М.П., Хасанова (Валеева) Э.Ф., Талипов Р.Ф., Ишмуратов Г.Ю. Монотерпеноиды в синтезе оптически активных феромонов насекомых // Вестник Башкирского университета. – 2009. – Т.14, № 3-1. – С. 1072-1098.
4. Ишмуратов Г.Ю., Ганиева В.А., Попкова Т.Н., Гареева Г.Р., Хасанова (Валеева) Э.Ф. Перспективы применения феромонов насекомых и некоторые пути их синтеза на основе L-(-)-ментола // Материалы Международной научно-практической конференции «Биологические науки в XXI веке. Проблемы и тенденции развития». – Бирск, 2005. – Часть 1. – С. 82-86.
5. Выдрина В.А., Хасанова (Валеева) Э.Ф., Муслухов Р.Р., Ишмуратов Г.Ю., Толстиков Г.А. Восстановительные трансформации (-)-ментолактона // Тезисы докладов VI Всероссийского научного семинара «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. – Уфа, 2007. – С. 37.
6. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Хасанова (Валеева) Э.Ф., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. Исследование поведения метилидентрифенилфосфорана в реакциях с ментолактолом и его алюминатом // Материалы IV международной научно-технической конференции «Инновации и перспективы сервиса». – Уфа, 2007. – С. 184-186.
7. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Хасанова (Валеева) Э.Ф., Попкова Т.Н. Метилидентрифенилфосфоран как восстанавливающий агент в реакциях с ментолактолом и его алюминатом // Материалы научной конференции аспирантов и студентов «Наука в школе и ВУЗе». – Бирск, 2008. – Часть 1. – С. 66-68.
8. Ишмуратов Г.Ю., Хасанова (Валеева) Э.Ф., Выдрина В.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. Необычное поведение метилидентрифенилфосфорана в реакции с алюминатом карвоментолактола // Тезисы докладов Международной конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». – Ташкент, 2009. – С. 293.
9. Ишмуратов Г.Ю., Хасанова (Валеева) Э.Ф., Выдрина В.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. Необычное поведение метилидентрифенилфосфорана в реакциях с алюминатами ментолактола и карвоментолактола // Тезисы докладов Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – Кисловодск, 2009. – С. 325.
10. Ишмуратов Г.Ю., Хасанова (Валеева) Э.Ф., Выдрина В.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. Исследование поведения алюмината карвоментолактола с метилидентрифенилфосфораном // Тезисы докладов Международной конференции по химии «Основные тенденции развития химии в начале XXI века». – Санкт-Петербург, 2009. – С. 123.
11. Хасанова (Валеева) Э.Ф., Муслухов Р.Р., Ишмуратов Г.Ю., Попкова Т.Н., Толстиков Г.А. Окисление оптически чистых циклических монотерпеновых кетонов кислотой Каро // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Химическая кинетика окислительных процессов. Окисление и антиокислительная стабилизация» и XII

- Всероссийской научной конференции по химии органических и элементарорганических пероксидов «Пероксиды -2009». – Уфа, 2009. – С. 152-153.
12. Ишмуратов Г.Ю., Хасанова (Валеева) Э.Ф. Аллюминат карвоментолактола в реакции с метилидентрифенилфосфораном // Тезисы докладов научно-практической конференции студентов и аспирантов химического факультета, посвященной 100-летию Башкирского государственного университета. – Уфа, 2009. – С. 65.
 13. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Валеева Э.Ф., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. Новая реакция в химии алюминийорганических соединений // Всероссийская молодежная конференция-школа «Идеи и наследие А.Е.Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века», посвященная 150-летию со дня рождения А.Е.Фаворского. – С.-Петербург, 2010. – С. 192.
 14. Валеева Э.Ф., Выдрина В.А., Яковлева М.П., Ишмуратов Г.Ю., Толстиков Г.А. Хиральные семичленные лактоны из природных монотерпеноидов: синтез и изучение особенностей восстановительных превращений // Тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина», посвященной 70-летию со дня рождения М. С. Юнусова. – Уфа, 2010. – С. 45.

Отпечатано в типографии
ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет РОСЗДРАВА»
Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Подписано в печать 24.05.2010 г.
Тираж 130 экз. Заказ № 564.
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3