

На правах рукописи



ФРОЛОВА ЛАРИСА ЛЕОНИДОВНА

**Синтез хиральных
кислородсодержащих
монотерпеноидов**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

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 ___ 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 ___ 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 энантимерно 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 энантимеров оптически активных терпеновых спиртов, диолов, кетолов из α -пинена, имеющего низкую энантимерную чистоту. Впервые в качестве окислителя для органического синтеза предложен диоксид хлора. Установлено, что хемоселективность окисления первичных аллильных спиртов и α,β -ненасыщенных альдегидов диоксидом хлора зависит от природы растворителя.

Практическая значимость. На основе проведенных исследований окисления α -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 α -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.

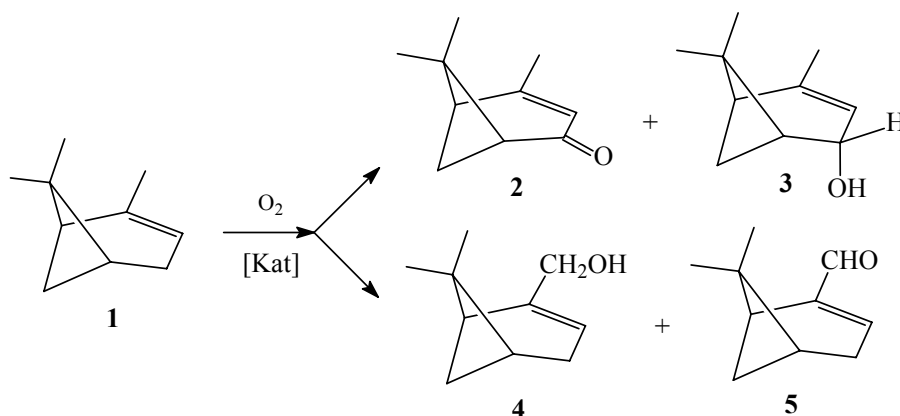
Основное содержание работы

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} 0.8569, n_D^{20} 1.4668, содержание основного вещества 95% (3% камфена, 2% β -пинена), $[\alpha]_D^{20} +20^\circ$ (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, ипсдиенол 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**, миртеналь **5**) и высококипящие смолистые соединения; доокисление II-й фракции, которое значительно упрощает реакцию 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.

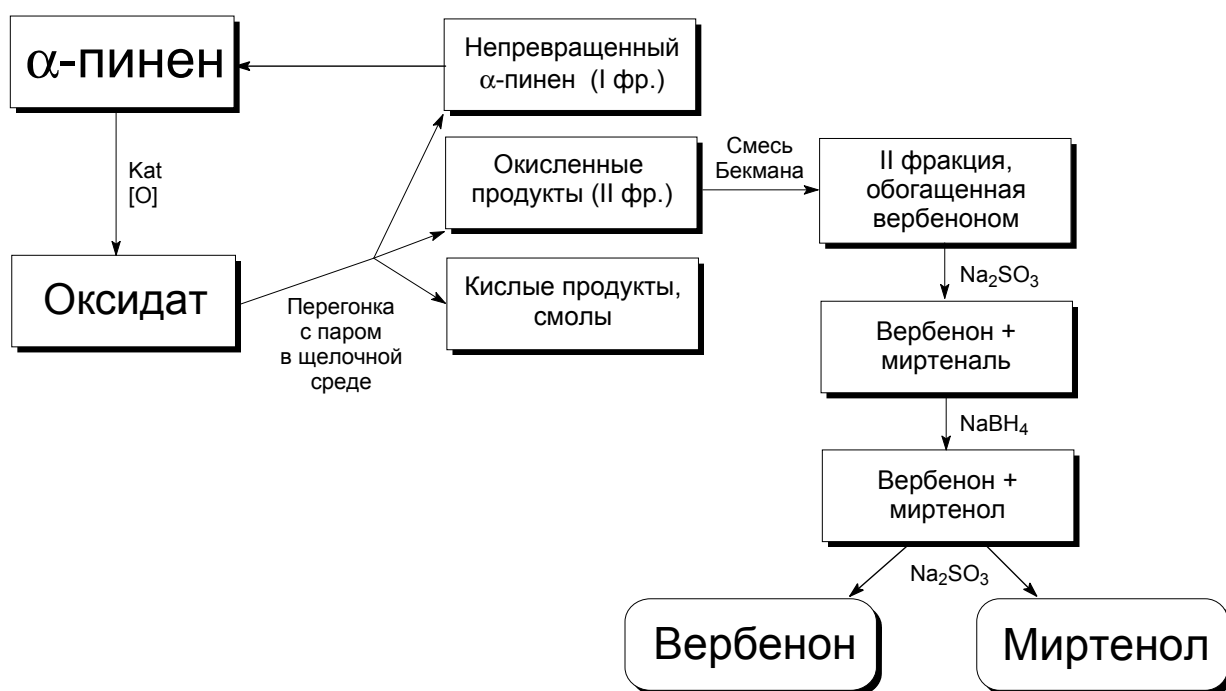


Рисунок 1

Наиболее активными оказались катализаторы на основе кобальта. Так, степень конверсии **1** 60-63 % была достигнута в присутствии CoPu_2Cl_2 за 6-8 часов при температуре 70-73 °С, при этом *транс*-вербенол и вербенонон 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_2Pu_2 и MnCl_2Pu_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.

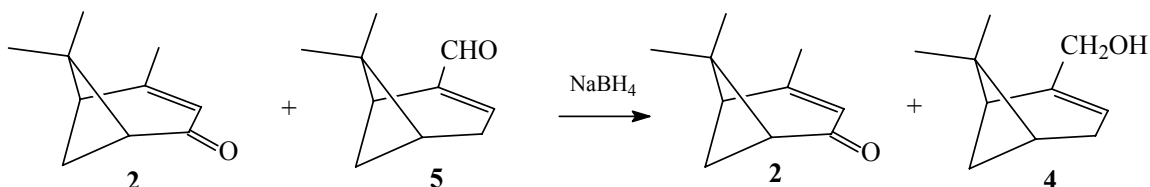
Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что целесообразно проводить окисление **1** в присутствии катализаторов на основе никеля или марганца до степени конверсии 35-50 % в течение 12-14 часов при температуре 70-75 °С. В этих условиях выход целевого кетона на исходный α-пинен составляет 10-12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

Таблица 1

Каталитическое жидкофазное окисление α -пинена кислородом воздуха

№ при- ме- ра	Катализатор, (расход, %)	Вре- мя, 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	Co(C ₅ H ₅ N) ₂ 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	Co(C ₅ H ₅ N) ₂ 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	Co(C ₅ H ₅ N) ₂ Cl ₂ (1.0)	6	68-70	64	46	17	35	93	50	16	25
4	Ni(C ₅ H ₅ N) ₂ Br ₂ (0.5)	12	68-70	39	63	31	15	84	47	12	30
5	Ni(C ₅ H ₅ N) ₂ Br ₂ (0.5)	14	75-80	68	42	25	20	85	53	18	27
6	Ni(C ₅ H ₅ N) ₂ Br ₂ (0.5)	8	88-92	60	44	13	26	85	42	10	17
7	Ni(C ₅ H ₅ N) ₂ Cl ₂ (0.5)	7	90-95	74	42	20	24	82	43	16	22
8	Mn(C ₅ H ₅ N) ₂ Cl ₂ (0.5)	12	70-72	35	60	27	13	87	39	10	29
9	Cr(Abiet) ₃ (0.5)	12	74-75	68	37	15	29	93	51	18	27
10	Cr(Abiet) ₃ (0.5)	5	85-90	46	42	20	29	90	50	12	25
11	CrO ₃ ·(C ₅ H ₅ N) ₂ (0.5)	14	67-70	50	61	13	35	91	51	14	28
12	CrO ₃ ·(C ₅ H ₅ N) ₂ (1.0)	12	75-80	82	45	10	58	90	76	21	26
13	Co(Abiet) ₂ (CoPy ₂ Cl ₂)	6	60-62	11-13	55-56	16-20	20-22	87-90	35-40	2-3	18-20

Вербенон с небольшой примесью миртеналя **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.

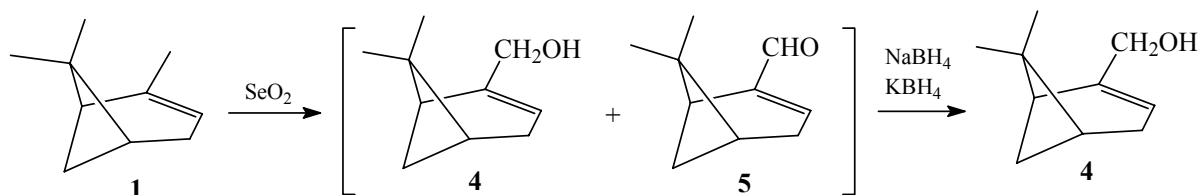


Продукты восстановления повторно обрабатывали раствором Na_2SO_3 и выделяли **2** с содержанием основного вещества по ГЖХ 97-98 %, $[\alpha]_D^{20} +119^\circ$ (чистое вещество), оптическая чистота которого соответствовала оптической чистоте исходного **1**.

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 α -пинена диоксидом селена, при котором с низким выходом образуется смесь близкокипящих миртенола **4** и миртеналя **5**. Нами разработан модифицированный метод синтеза **4**, основанный на окислении **1** SeO_2 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 α -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 α -пинена зависит от количества используемого окислителя и уменьшается с 98 до 40% при изменении мольного соотношения α -пинен : SeO_2 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 : SeO_2 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^iOH	84	30
4	NaBH_4	Прямой	EtOH, 50%	89	30

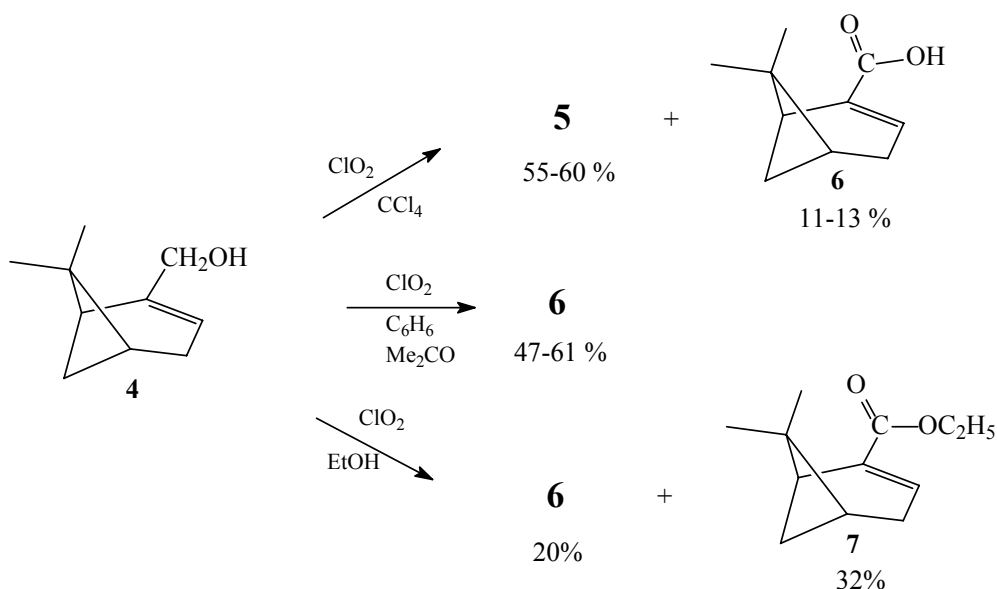
* Мольное соотношение альдегид : гидрид – 1 : 0,5.

Таким образом, оптимальными условиями окисления α -пинена являются: температура 70-75 °С, время реакции 3-4 часа, соотношение α -пинен : SeO₂ 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° (чистое вещество), 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 ClO₂ 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).



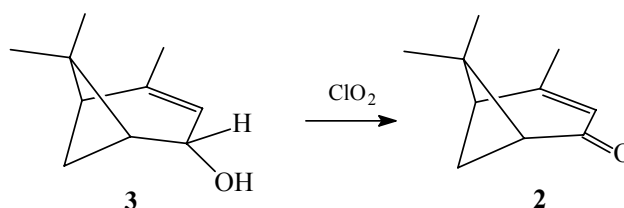
Основным продуктом окисления соединений **4** и **5** в бензоле и ацетоне является миртеневая кислота **6**, которая образуется с выходом 47-61 %, $[\alpha]_D^{20}$ +18.6°, т.пл. 53-54.5 °С. При проведении реакции окисления **4** и **5** в EtOH кроме кислоты образуется сложный эфир этилмиртеноат **7**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

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

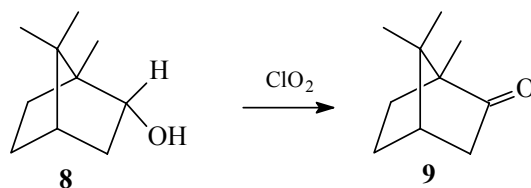
№	Субстрат	Растворитель	Соотношение субстрат : ClO ₂	Время, ч	Степень конверсии, %	Выход продуктов, %		
						5	6	7
1	Миртенол	CCl ₄	1 : 1	6	100	55-60	11-13	-
2	– “ –	Ацетон	1 : 1.6	2	100	-	61	-
3	– “ –	Этанол	1 : 1	5	100	-	20	32
4	– “ –	Бензол	1 : 1.5	6	100	-	47	-
5	Миртеналя	CCl ₄	1 : 3	13	64	36	33	-
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 миртеналя свежееосажденной 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 миртеналя в бензоле или ацетоне диоксидом хлора.

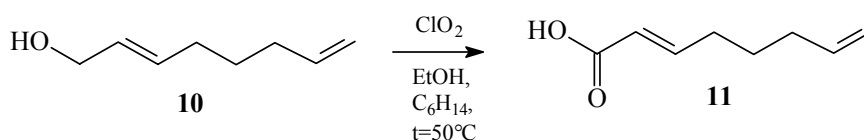
При окислении *транс*-вербенола **3** ClO₂ в этаноле, диэтиловом эфире, ацетоне, CCl₄ с выходом 70-80 % образуется **2**.



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

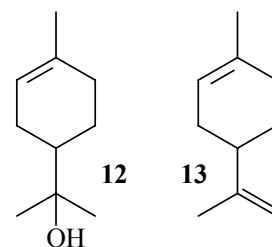


При окислении октадиен-2,7-ола-1 **10** с выходом 12-14 % была получена соответствующая кислота.



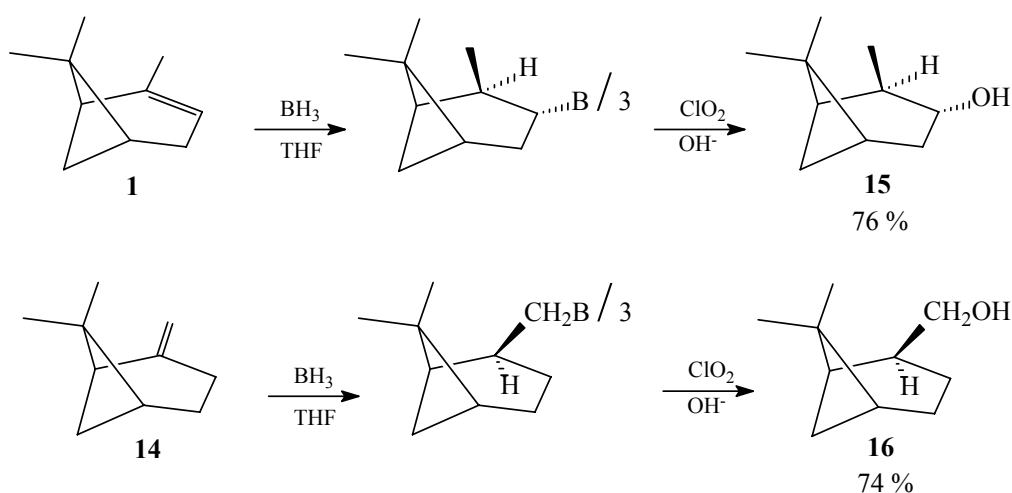
Ментол не окисляется ClO_2 ни в этаноле, ни в CCl_4 , а гомоаллильный спирт нопол образует смесь пяти соединений, среди которых не обнаружено ни соответствующего альдегида, ни кислоты.

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



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** – $[\alpha]_D^{20} -14.9^\circ$, *ee* 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

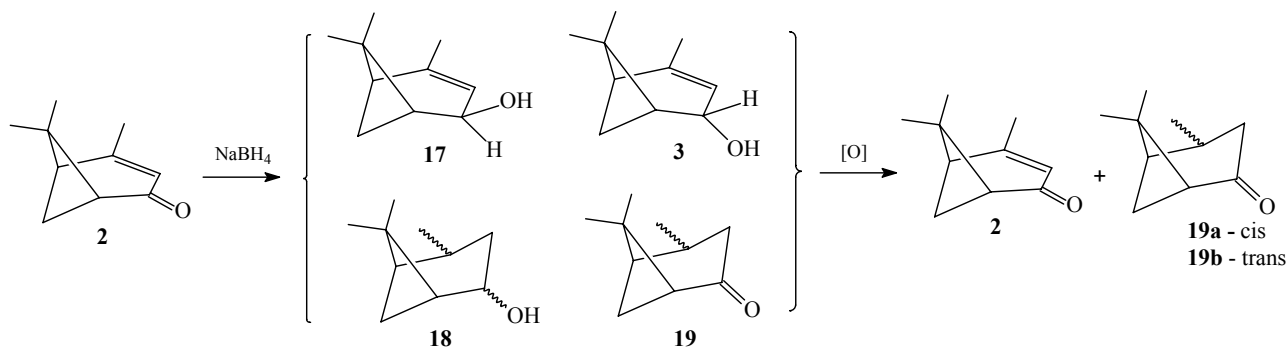
Хиральные *цис*- и *транс*-вербенолы входят в состав агрегационных и половых феромонов многих видов короедов рода *Ips* и лубоедов рода *Dendroctonus*. Изучение ответной реакции насекомых на каждый из возможных стереоизомеров показывает, что эффективность привлечения многих видов повышается во много 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 , Pr^iOH) и их водных растворов при температуре от -12 до $+20^\circ\text{C}$ 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.



Восстановление вербенона NaBH_4

№ п/п	Способ смешения реагентов	Мольное соотн. кетон: восс-ль	Растворитель	Время реакции, час	Т, °С	Конверсия, %	Содержание по ГЖХ, %	
							17 / 3	18 + 19 ^c
1	прямой	1 : 0.5	EtOH	24	20	100	33 / 14	45
2	прямой	1 : 1	EtOH	24 ^a	-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 ⁱ OH	24 ^b	+3÷+20	91	19 / 30	37

a – 10 часов при темп. -10°C , затем при комн., **b** – 5 часов при темп. $+3^\circ\text{C}$,
c – 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 вербанола).

Таблица 6

Восстановление вербенона 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 ^d	-1÷+20	89 / 4	5
2	прямой	EtOH	3	0	90 / 4	6
3	прямой	EtOH	2	-10	91 / 2	5
4	прямой	Pr ⁱ OH:H ₂ O, 5 : 1	1.5	-10	94 / 2	3
5	прямой ^a	Pr ⁱ OH:H ₂ O, 5 : 1	1.5	-10	93 / 4	2
6	прямой ^b	Pr ⁱ OH:H ₂ O, 5 : 1	24 ^e	-8÷+20	41 / 10	38
7	прямой ^c	EtOH	24 ^f	-6÷+20	61 / 4	30
8	обратный	Pr ⁱ OH:H ₂ O, 5 : 1	24 ^g	-10÷+20	18 / 47	7 ^h

a – в реакции использовали 20% мол $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$, **b** – 2% мол $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$,
c – восстановительная система получена смешением растворов NaBH_4 и $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$,
d – смешение реагентов (1 час) при темп. -1°C , затем при комн. темп.,
e – 10 час при темп. -8°C , **f** – 4 часа при темп. -6°C , **g** – 4 часа при темп. -10°C ,
h – 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.

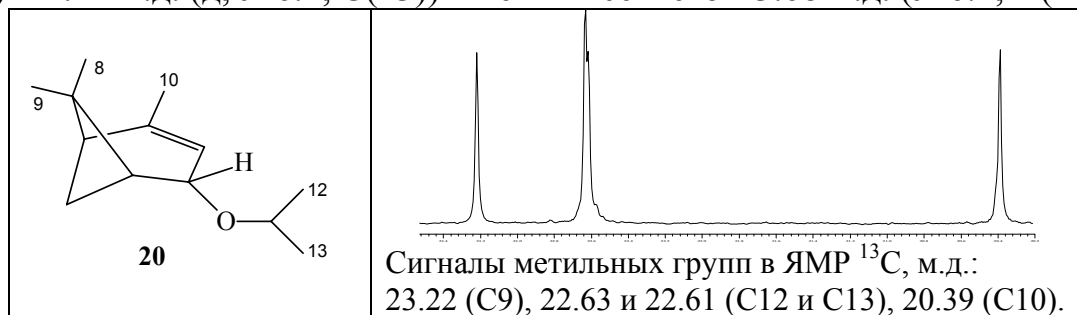
Понижение температуры до -10°C практически не влияет на селективность реакции, а повышение ее до $50\text{-}55^\circ\text{C}$ приводит к увеличению содержания продуктов 1,4-восстановления **18** и **19** и более термодинамически устойчивого *транс*-изомера **3**. Обратный способ смешения реагентов с 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 вербенол. 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 *транс*-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 метильных 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(11)).



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 $[\alpha]_D -13.0 \pm 0.3^\circ$ (с 0.92, EtOH) и $[\alpha]_D +10.1^\circ$ (с 0.98, CHCl_3), т.пл. 70-71 $^\circ\text{C}$, содержание основного вещества по ГЖХ 97-98 % (2-3 % – вербанола). Эти константы близки к данным для энантиомерночистого 1R,2R,5R-*цис*-вербенола ($[\alpha]_D -12.8^\circ$ (MeOH), $[\alpha]_D +9.3^\circ$ (CHCl_3), т.пл. 70-71 $^\circ\text{C}$). Остальной **17** выделялся в виде кристаллического скалемеического продукта ($[\alpha]_D^{20} -6.8^\circ$ (с 1.9, EtOH), т.пл. 66-68 $^\circ\text{C}$), содержащего до 3-4 % насыщенных спиртов.. Общий выход *цис*-вербенола после кристаллизации составил 72-76 %.

Существующие в более ранней литературе противоречивые данные о физикохимических характеристиках *цис*-вербенола вероятно связаны с наличием в выделенных образцах примесей *транс*-вербенола, энантиомеры которого имеют $[\alpha]_D$ 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*-вербенола и 19% вербанола и имел $[\alpha]_D^{18} -6.6^\circ$ (с 0.50, EtOH), т.пл. 60-64 $^\circ\text{C}$.

Стандартная методика восстановления α,β -енонов системой $\text{NaBH}_4\text{-LnCl}_3$ предлагает использование эквимольных 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*-вербенола 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.

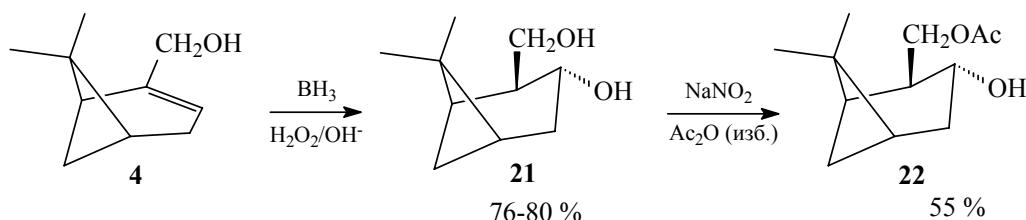
5. Синтез бифункциональных кислородсодержащих терпеноидов

Оптически активные терпеновые кетоспирты и диолы используются в качестве лигандов для синтеза хиральных катализаторов и хирально-модифициро-

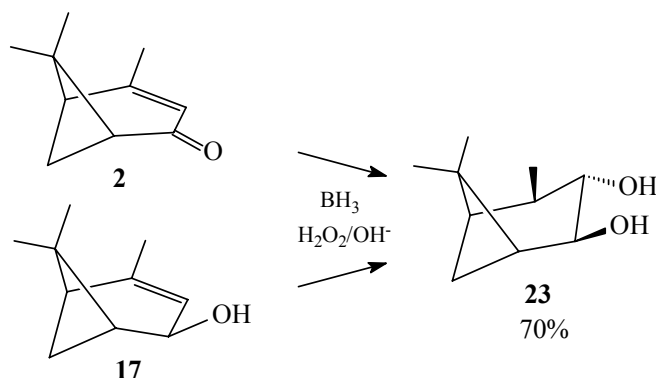
ванных алюмо- и борогидридных реагентов для энантиоселективного восстановления таких функциональных групп, как C=O, C=N, C=C.

На основе миртенола **4**, *цис*-вербенола **17**, вербенона **2** и 2-гидрокси-пинан-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 LiBH₄ и конц. H₂SO₄ в среде абсолютного эфира. На примере гидроборирования миртенола было подобрано оптимальное соотношение реагентов, необходимое для быстрой и полной конверсии: исходный субстрат : LiBH₄ : H₂SO₄ равное 1 : 2 : 1. Выход *транс*-3-оксимиртанола **21** после кристаллизации из смеси гексана с эфиром составлял 76-80 %, т.пл. 65-72 °С [α]_D -16.2° (с 2.9 EtOH) (лит. данные: [α]_D +37.2° из миртенола с [α]_D -14°). При окислении **21** нитритом натрия в избытке уксусного ангидрида с выходом 55% был получен оксиацетат **22**.



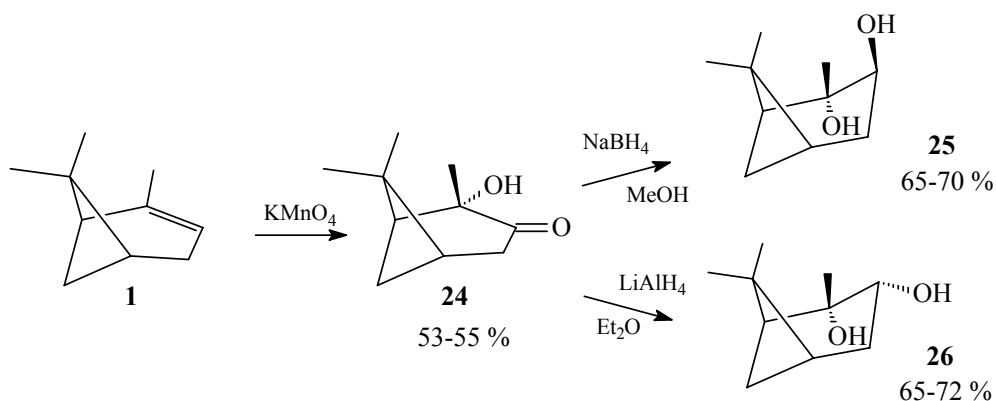
Неожиданный результат получился при синтезе *транс*-3,4-пинандиола **23** из 1R,5R-(+)-вербенона (*ee* 40%) и 1R,4R,5R-*цис*-вербенола (*ee* 40%). Кристаллизацией **23** из диэтилового эфира были получены одновременно кристаллы совершенно разной формы, которые легко разделяются механическим путем: иглы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



2-гидроксипинан-3-он **24** получали окислением (+)-α-пинена (*ee* 40%) KMnO₄ 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 [α]_D -39±1° (CHCl₃), что соответствует литератур-

ным данным для (-)-1S,2S,5S-**24**, т.пл. 36-38 °С и $[\alpha]_D -39.5^\circ$ (CHCl₃). Энантиомерно чистый (-)-2-гидроксипинан-3-он был использован нами для синтеза нового несимметричного лиганда саленового типа, комплексы которого с переходными металлами перспективны в качестве хиральных катализаторов.

На стереоселективность восстановления **24** решающее влияние оказывают природа восстановителя (NaBH₄ или LiAlH₄) и условия реакции – температура, мольное соотношение реагентов, порядок смешения, растворитель. Восстановление (-)-кетола **24** NaBH₄ в абсолютном MeOH при температуре ниже 0°С проходит стереоселективно с образованием до 93% *транс*-диола **25**, выход которого после кристаллизации из эфира составил 65% (т.пл. 165-168 °С, $[\alpha]_D +49^\circ$), что соответствует данным для 1S,2S,3S,5S-пинандиола-2,3 (т.пл. 155-160 °С, $[\alpha]_D +49^\circ$). При использовании LiAlH₄ в кипящем Et₂O образуется 70-85 % *цис*-диола **26**, выход которого после хроматографического выделения и кристаллизации составил 65-72 % (т.пл. 56-57 °С, $[\alpha]_D +3.1^\circ$ (CHCl₃)). Эти константы соответствуют данным для 1S,2S,3R,5S-пинандиола-2,3 (т.пл. 55.5-56 °С, $[\alpha]_D +3.3^\circ$).

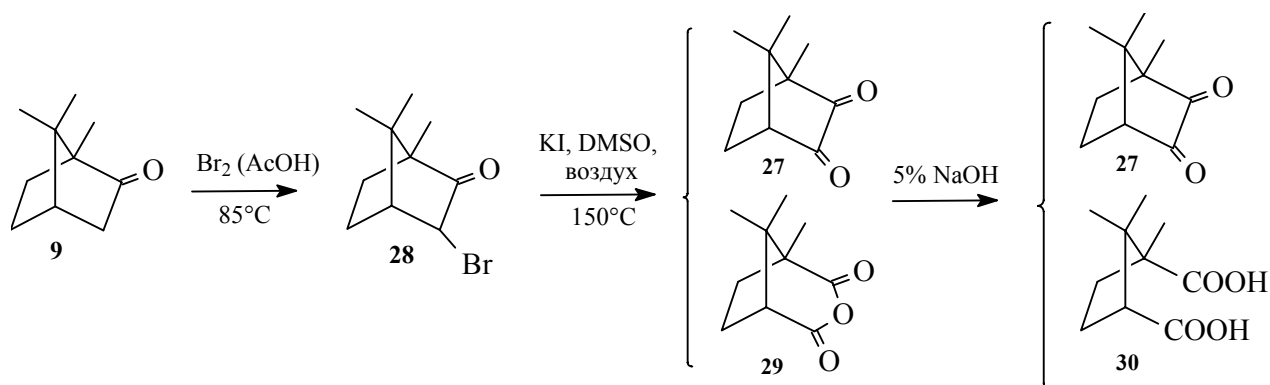


Таким образом, из α-пинена, имеющего низкую оптическую чистоту можно получить энантиомерно чистые бифункциональные кислородсодержащие терпеноиды.

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

Камфорохинон **27** и его производные – кето- и аминспирты, 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 (ДМСО, ДМФА, ГМФТА). Согласно литературным данным при окислении (+)-3-эндо-бромкамфоры образуется (+)-камфорохинон, а из (-)-3-эндо-бромкамфоры – (-)-камфорохинон.

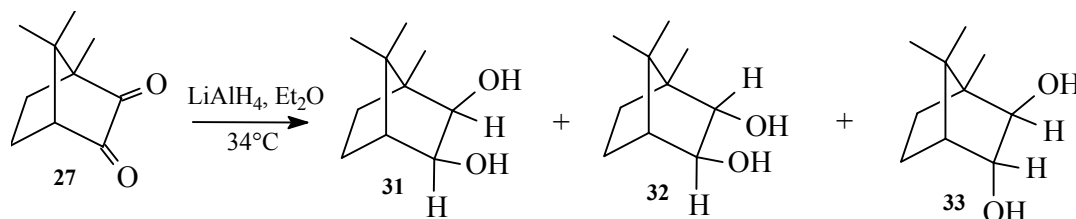


Окисление (-)-3-эндо-бромкамфоры проводили в среде ДМСО при температуре 150°C в присутствии безводных KI или NaI в течение 8-10 часов при скорости подачи воздуха 75-100 мл/мин. Степень конверсии исходного субстрата за это время составила почти 100%, а выход продуктов реакции после кристаллизации из EtOH – 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).

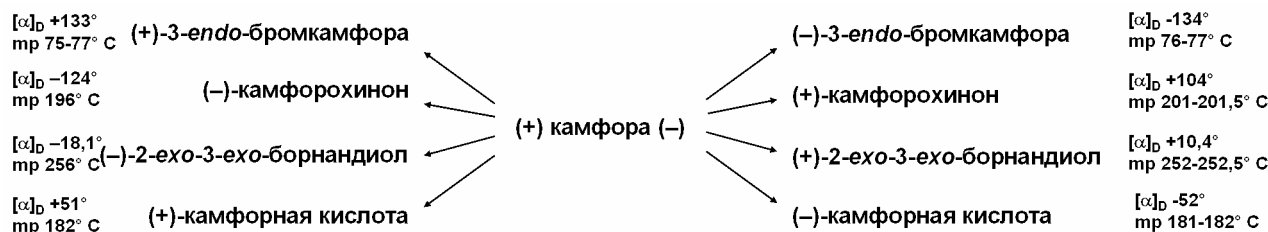
При восстановлении **27** LiAlH₄ в Et₂O при комнатной температуре или температуре кипения эфира, были получены кроме основного 2-экзо-3-экзо-борнандиола **31** (90%) два минорных изомера – 2-эндо-3-экзо-борнандиол **32** (8-9 %) и – 2-экзо-3-эндо-диол **33** (1-1.5%).



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 перекрытия линий регистрировались на спектрометре Bruker Avance-600 с использованием гомо- и гетероядерной двумерной корреляции: ^1H - ^1H и ^{13}C - ^1H . 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 31 $^3J_{2,3} = 7.0$ 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 короеда-типографа в условиях вспышки массового размножения в Средней полосе России в 2001 году.

Совместно с сотрудниками Института биологии КомиНЦ УрО РАН из миртенола **4**, миртанолола **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 монослоями 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.

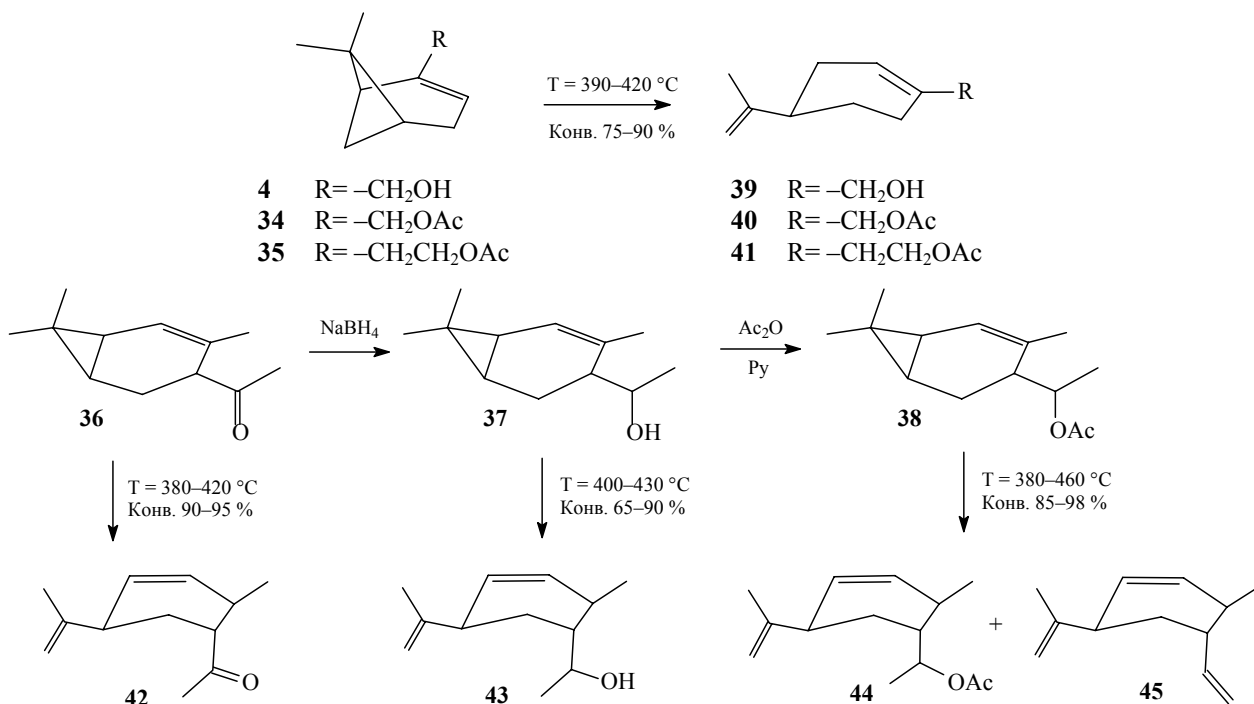
В Институте проблем химической физики РАН в Черноголовке проводятся испытания вещества, синтезированного с использованием миртенола, как предполагаемого ингибитора множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) раковых клеток.

8. Термическая изомеризация бициклических монотерпеноидов

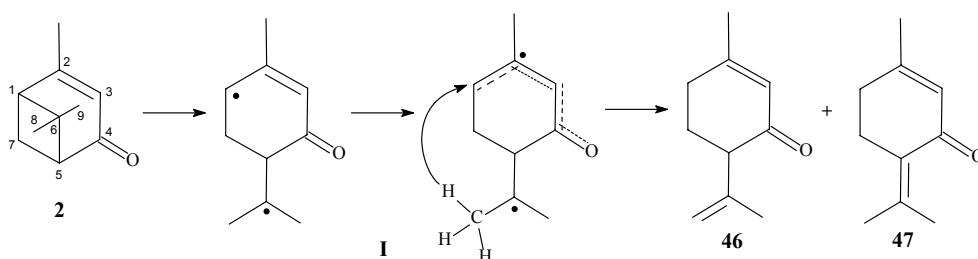
Одним из способов перехода к моноциклическим и алифатическим терпенам является пиролиз (термическая изомеризация) бициклических соединений пинановой, карановой, борнановой структуры. Использование пиролитических превращений основных компонентов и их производных, составляющих отечественные скипидары, 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.

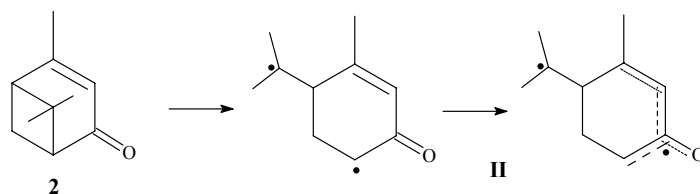
Схема пиролиза



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**:

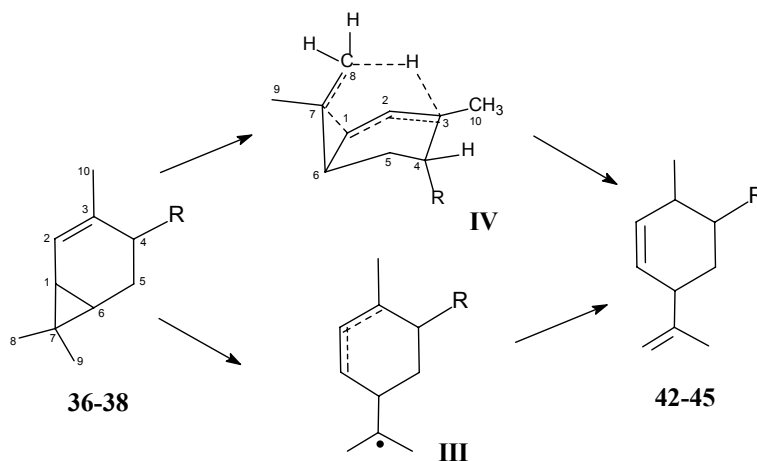


Кроме того, наличие метильной группы в положении 2 вызывает внутреннее стерическое взаимодействие, которое тормозит разрыв связи C₅-C₆.

Поэтому, основными продуктами пиролиза вербена являются соединения *para*-ментандиенового 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**.

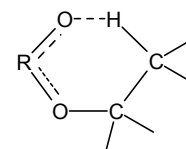
[1,5]-Водородный перенос во втором случае облегчается еще и тем, что водород 8-метильной группы ориентирован прямо над C₃ углеродным атомом, к которому должен перейти.

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*-ментандиенового 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 метильных заместителей в α -положение сложного эфира. Такая метильная 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*-ментандиеновый 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*-ментандиеновой структуры не было обнаружено.

При температуре 390-410 °C с очень хорошей конверсией (93-98 %) и высоким выходом жидких продуктов идет пиролиз вербена **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).

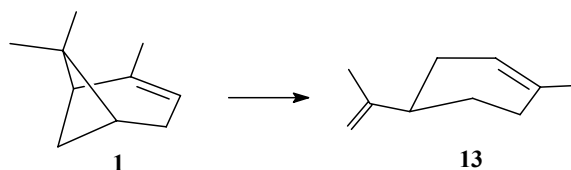
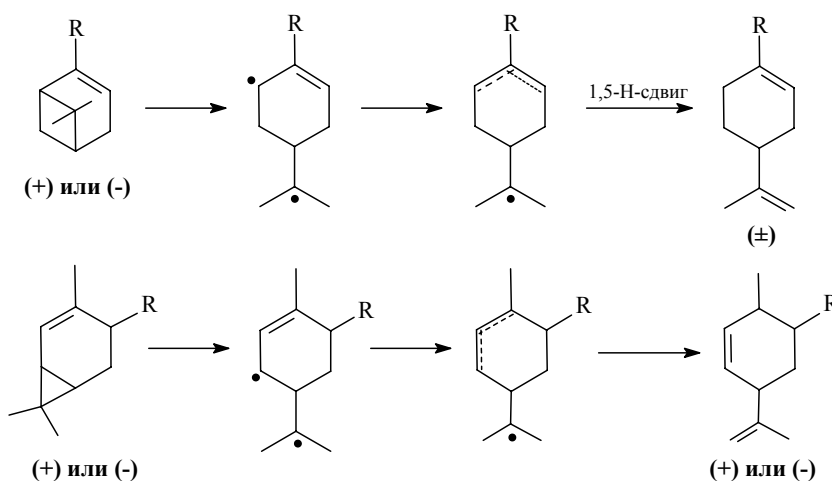


Таблица 8

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

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.



Выводы:

1. На основе проведенных исследований каталитического жидкофазного окисления α -пинена кислородом воздуха при атмосферном давлении предложен метод препаративного получения вербенона. Отработаны 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 аллильных 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 энантиомерно чистые *цис*-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 аллильном 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 аллильных 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., Ипатов Е.У., Алексеев И.Н., Кучин А.В. Благоприятное 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 селенового типа из энантиомерно чистого 2-гидрокси-пинанона-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. Аллильное 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 // II Всероссийская конф. «Химия и технология растительных веществ»: Тез. докл. – Казань, 2002. – С. 6.
18. Дворникова И.А., Фролова Л.Л., Древаль И.В., Ипатова Е.У., Кучин А.В. Синтез азотсодержащих производных бициклических монотерпенов // II 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-экзо-3-экзо-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.