

*На правах рукописи*

ЗВЕРЕВА ТАТЬЯНА ИВАНОВНА

**ОЗОНОЛИЗ ВЕРБЕНОНА, ВЕРБЕНОЛА, КАРЕНДИОНА  
И НЕКОТОРЫХ АЛКЕНИЛПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОГЕКСЕНА**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Уфа – 2007**

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Башкирский государственный университет» и в Институте органической химии Уфимского научного центра Российской Академии наук.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Куковинец Ольга Сергеевна**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
**Ишмуратов Гумер Юсупович**

доктор химических наук, профессор  
**Разумовский Станислав Дмитриевич**

Ведущая организация: **Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН**

Защита состоится 31 мая 2007 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН по адресу 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, e-mail: [chemorg@anrb.ru](mailto:chemorg@anrb.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УНЦ РАН.

Автореферат разослан 30 апреля 2007г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук,  
профессор

Ф.А. Валеев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Озон как эффективный и экологически чистый окислитель широко применяется в органическом синтезе, в том числе в целенаправленном синтезе биологически активных веществ, благодаря возможности селективных превращений образующихся при озоноллизе  $\alpha$ -,  $\omega$ -бифункциональных кислородсодержащих синтонов. Следует отметить, что, несмотря на высокую реакционную способность озона, результат его взаимодействия с двойной связью зависит даже от небольшого изменения условий реакции и структуры субстрата – электронного состояния двойной связи, применяемого растворителя, температуры, при которой осуществляется процесс.

Озонолиз  $\alpha$ -,  $\beta$ -непредельных карбонильных соединений и аллильных спиртов сопровождается перегруппировками, декарбоксилированием и другими процессами, приводящими к принципиально новым хиральным циклическим блокам, что позволяет существенно упростить и сделать технологичными методы получения ряда практически важных биологически активных веществ на их основе. Выявление закономерностей позволяет управлять реакцией, направляя её в сторону образования нужных ключевых циклических блоков.

Таким образом, изучение влияния окружения двойной связи и условий реакции на механизм ее взаимодействия с озоном с целью последующего планирования маршрута получения пиретроидов, феромонов, ювеноидов и других биологически активных веществ на основе полученных хиральных синтонов является актуальной задачей.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии Уфимского научного центра РАН по теме: «Химические трансформации и синтез аналогов биологически активных терпеноидов» (гос. регистрационный № 0120.0500681) и кафедры технической химии химико-технологического факультета Башкирского государственного университета по теме «Химическая и микробиологическая трансформация природных веществ, выделяемых из многотоннажных отходов зернового производства и их биологическая активность». Работа осуществлялась при финансовой поддержке АН Республики Башкортостан (грант № 162-07).

**Цель работы.** Исследование озоноллиза вербенона, 6,6-диметил-2-формилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-4-она, карендиона, вербенола и некоторых алкенилпроизводных циклогексена и выявление закономерностей реакций с целью разработки эффективных методов получения хиральных синтетических блоков для синтеза на их основе биологически активных веществ.

**Научная новизна.** На основании данных о стехиометрии реакции, динамики разложения пероксидов, анализа данных ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и состава образующихся продуктов предложены механизмы взаимодействия вербенона с озоном. Показано, что существенное влияние на стабилизацию карбо-

нилоксидов и дальнейший маршрут их превращений оказывают как растворитель, так и температура, при которой проводится озонирование. Предложены механизмы, объясняющие образование 3-ацетил-2,2-диметилциклобутанкарбоновой кислоты при озоноллизе вербенона и вербенола.

Получены необычные продукты – производные тетрагидропирана и тетрагидрофурана при озоноллизе 3-метил-4-пропен-1-ил-циклогексена, образующиеся за счет участия формильной функции в стабилизации карбонил-оксидов.

На примере карендиона и 6,6-диметил-2-формилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-4-она показано, что озоноллиз бициклических енонов протекает в «аномальном» варианте.

**Практическая значимость.** Разработана эффективная схема получения 3-ацетил-2,2-диметилциклобутанкарбоновой кислоты – синтона для синтеза феромона виноградного мучнистого червеца *Planococcus Citri Risso* озоноллизом вербенона в ацетонитриле.

Предложен новый подход к синтезу фурансодержащих аналогов нативных ювенильных гормонов и более эффективных представителей ювеноидов с 2,4-диеновой системой, основанный на исчерпывающем озоноллизе 4-винилциклогексена.

**Апробация работы.** Результаты исследований доложены на двух Молодежных научных школах по органической химии (Казань 2005 г., Москва 2006 г.); двух Международных конференциях студентов и аспирантов по фундаментальным наукам, посвященных Ломоносову М.В. (Москва 2004 г., 2005 г.); IV Всероссийской конференции «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях» с участием зарубежных ученых (Казань 2005 г.); Международной научно-технической конференции «Инновации и перспективы сервиса» (Уфа 2005 г.); IV Международной конференции молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» (Санкт-Петербург 2005 г.); I Всероссийской конференции «Озон и другие экологически чистые окислители. Наука и технологии», посвященной 250-летию МГУ им. Ломоносова (Москва 2005 г.); XVI Российской молодежной научной конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора В.П. Кочергина «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург 2005 г.); 28-ом Всероссийском научно-прикладном семинаре «Озон и другие экологически чистые окислители. Наука и технологии» (Москва 2006 г.); IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ», (Сыктывкар 2006 г.); II Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск 2006 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 4 статьи, в том числе – 1 в зарубежном журнале и 3 статьи в Российских журналах рекомендуемых ВАК, тезисы 16 докладов на конференциях различного уровня.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа вклю-

чает введение, литературный обзор (гл. 1, 45 стр.) на тему «Влияние условий и структуры субстрата на результат реакции озонлиза олефинов», обсуждение результатов (гл. 2, 33 стр.), экспериментальную часть (гл. 3, 17 стр.), выводы и список литературы (150 источников). Объем работы составляет 116 страниц, в том числе 15 рисунков, 2 таблицы.

*Автор выражает глубокую признательность и искреннюю благодарность к.х.н., доц. Касрадзе В.Г., д.х.н., проф. Кабальновой Н.Н. за ценные консультации, оказанные при выполнении работы и обсуждении экспериментальных результатов.*

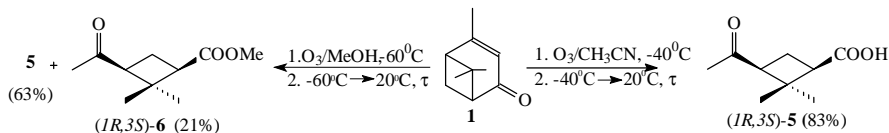
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Озонлиз олефинов достаточно хорошо изучен и широко применяется в синтетической органической химии, поскольку позволяет легко вводить в молекулу кислородсодержащие функциональные группы с различной реакционной способностью. Однако, как оказалось, результат взаимодействия циклоолефинов с озоном далеко не всегда однозначен, особенно если в субстрате имеются функциональные группы, способные вступать во взаимодействие с образующимися в ходе озонлиза пероксидами, давая «аномальные» продукты озонлиза. Например, в подавляющем большинстве случаев озонлиз  $\alpha$ -, $\beta$ -непредельных карбонильных соединений проходит с дополнительным расщеплением соседней  $\sigma$ -связи, приводящим к уменьшению углеводородной цепи. Однозначного мнения о механизме озонлиза енонов нет. По-видимому, он изменяется в зависимости от структурного окружения реагирующей с озоном двойной связи. Несомненно, немаловажное значение имеют и условия, в которых осуществляется озонлиз. Объектами для нашего исследования взаимодействия озона с электронодефицитной двойной связью явились вербенон **1**, 6,6-диметил-2-формилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-4-он **2**, карендион **3** и нафтохинон **4**.

### 1. Озонлиз вербена

Озонлиз вербена **1** проводили в протондонорном ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) и в двух апротонных растворителях ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). В качестве основного продукта образуется (*1R,3S*)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутанкарбоновая кислота **5**, выделенная в каждом случае перекристаллизацией.

Схема 1



Структура кислоты **5** подтверждена данными ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. В ИК-спектре соединения **5** присутствуют характерные сигналы кето ( $1710 \text{ см}^{-1}$ ) и карбоксильной ( $1695, 2400 - 3600 \text{ см}^{-1}$ ) групп.

групп. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  кетокислоты **5** имеются сигналы протонов гемдиметильной группы циклобутанового кольца и протонов ацетильного заместителя (0.95 и 1.45, 2.05 м.д.). Данные ПМР спектра о химических сдвигах и константах спин-спинового взаимодействия протонов циклобутанового кольца свидетельствуют о *цис*-расположении заместителей при  $\text{C}^1$  и  $\text{C}^3$  – атомах цикла. Таким образом, в ходе озонлиза и дальнейших превращений не происходит рацемизации по  $\text{C}^1$ -центру. Местоположение и характер сигналов углеродных атомов кетокислоты **5** в спектре ЯМР  $\text{C}^{13}$  соответствует приведенной структуре. На основании анализа кривых, характеризующих поглощение озона, нами установлено, что при пропускании озона в раствор вербенаона при пониженных температурах в хлористом метиле и метаноле ( $-60^\circ\text{C}$ ) и ацетонитриле ( $-40^\circ\text{C}$ ) требуется практически эквимолярное его количество на моль вербенаона **1**.

Таблица 1

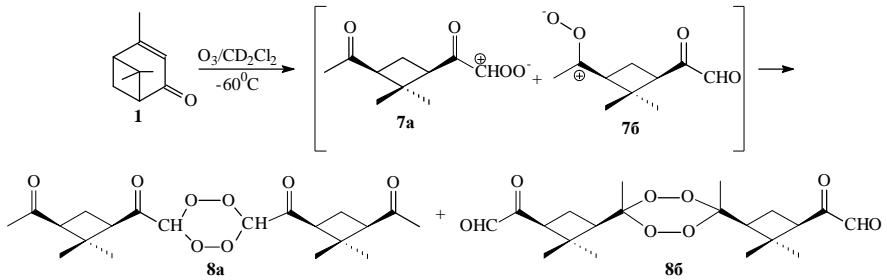
**Зависимость расхода озона от растворителя при озонлизе вербенаона (1 ммоль)**

№ п/п	Температура, $^\circ\text{C}$	Растворитель	Количество $\text{O}_3$ , ммоль	Выход кислоты <b>5</b> , %
1	-60	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	1.1 – 1.3	70
		$\text{CH}_3\text{OH}$	1.1 – 1.2	63
2	-40	$\text{CH}_3\text{CN}$	1.1 – 1.3	83
		$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	1.1 – 1.3	71
		$\text{CH}_3\text{OH}$	~ 2	69,5
3	0	$\text{CH}_3\text{CN}$	1.5 – 1.7	57
		$\text{CH}_3\text{OH}$	~ 2	45

Тот факт, что полное исчезновение вербенаона **1** в реакционной массе регистрируется при пропускании через раствор 1,1 – 1,2 молей озона на моль **1** свидетельствует о пониженной скорости взаимодействия двойной связи соединения **1** с озоном. Приблизительно 0.1 – 0.2 моля озона не успевает поглотиться раствором и регистрируется на выходе из реактора.

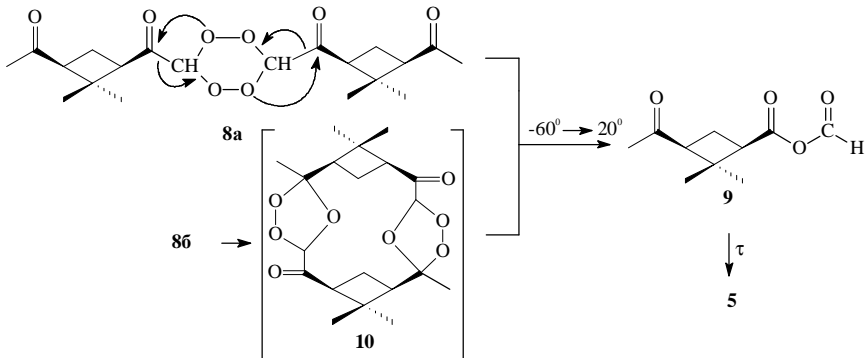
На основании данных ЯМР спектроскопии и динамики изменения содержания активного кислорода становится очевидным, что при озонировании вербенаона в зависимости от условий - растворителя и температуры происходит различная стабилизация образующихся карбонилксидов.

При проведении озонлиза в апротонных растворителях, например, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $-60^\circ\text{C}$ , реакция протекает с практически равновероятным образованием карбонилксидов **7a** и **7b**, которые стабилизируются в виде димерных перекисей **8a** и **8b** (схема 2).



В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ , снятом при  $-60^\circ\text{C}$  в  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  непосредственно после озонирования, присутствуют сигналы углеродных атомов кето-групп при 196.68 и 201.39, 201.42 м.д., первый из них соответствует C-1 углеродному атому заместителя при  $\text{C}^3$ -углероде цикла в перекиси **8b**, остальные – кетофункциям в димере **8a**. Альдегидная группа, соседняя с кето-группой, проявляется при 188.71 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  также присутствуют два углеродных атома ацетального фрагмента (98.42 м.д. для структуры **8a** и 109.97 для **8b**). В ПМР спектре смеси димерных перекисей **8a** и **8b** сигнал протонов альдегидной группы наблюдается при 8.99 м.д., гем-диметильная группа при 0.75 и 1.25 м.д., синглет метильной группы обнаруживается при 1.16 м.д., протон при углеродном атоме, связанном с двумя кислородами, наблюдается при 4.95 м.д.

Димерные перекиси **8a** и **8b** оказались устойчивы только при низкой температуре. При повышении ее до комнатной они быстро перегруппировываются в смешанный ангидрид **9**, который, согласно спектральным данным, образуется из обеих перекисей. Возможно, что перегруппировка перекиси **8b** происходит через димер **10**.



Свидетельством в пользу невысокой устойчивости димерных перекисей **8a** и **8b** при повышении температуры реакционной массы является и

динамика изменения концентрации пероксидов при нагревании реакционной массы до комнатной температуры (табл. 2). Если сразу после озонирования их определяется практически эквимольное количество, то при комнатной температуре они разлагаются полностью.

Таблица 2

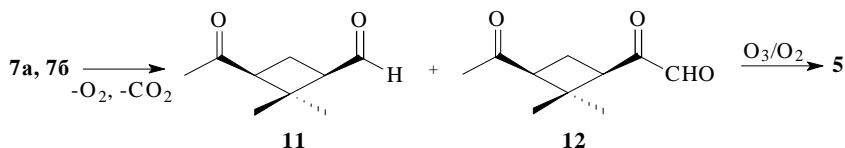
**Изменение концентрации пероксидов в зависимости от условий  
(концентрация вербена 0.22 моль/л)**

№ п/п	Температура, °С	Растворитель	Концентрация перекисей, измеренная в различных условиях, моль/л	
			При температуре озонлиза	При 25°С
1	-60	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.21	0.05
		CH <sub>3</sub> OH	0.22	0.06
2	-40	CH <sub>3</sub> CN	0.11	0.05
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.10	0.06
		CH <sub>3</sub> OH	0.10	0.06
3	0	CH <sub>3</sub> CN	0.06	0.06
		CH <sub>3</sub> OH	0.05	0.05

Факт промежуточного образования ангидрида **9** подтверждается данными спектроскопии ЯМР <sup>13</sup>C. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C исчезает сигнал при 188.71 м.д. и появляются сигналы углеродных атомов ангидридного цикла (156.67 и 169.84 м.д.). Карбонильный атом ацетильного фрагмента наблюдается при 206.51 м.д. Местоположение сигналов углеродов циклического фрагмента свидетельствует в пользу его сохранения во всех прошедших превращениях.

Согласно полученным результатам, образование димерных пероксидов происходит только при пониженных температурах, озонлиз в апротонных растворителях при -20°-0°С протекает, по-видимому, иначе. Альдегидные группы соединений **11** и **12**, образующихся из цвиттер-ионов **7a** и **7b** в этих условиях энергично окисляются озоном, давая кетокислоту **5**. Расход озона при проведении реакции при -20°-0°С составляет 1.5 – 1.7 молей озона на моль вербена, что согласуется с литературным механизмом окисления альдегидной группы озоном.

Схема 4

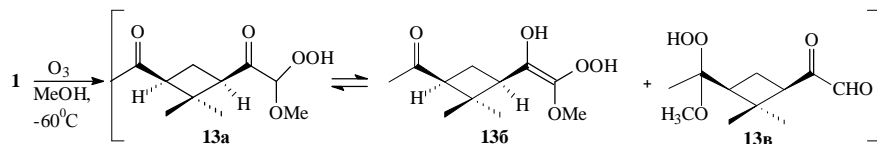




Используя квантово-химические расчёты (полуэмпирический метод РМ3), оценена возможность перегруппировки карбонилосидов **7a** и **7b** в димерные перекиси **8a** и **8b**. Данные полученных энергетических параметров свидетельствуют, что образующиеся ионы **7a** и **7b** перегруппировываются в более стабильные продукты **8a** и **8b**. Энергии стабилизации равны  $\Delta E = E(\mathbf{8a}) - E(\mathbf{7a}) = 538,558$  кДж/моль и  $\Delta E = E(\mathbf{8b}) - E(\mathbf{7b}) = 1283,540$  кДж/моль. Энергетический барьер перехода от **8a** и **8b** к смешанному ангидриду **9** невысок и по-видимому, легко преодолевается. Исходя из энергетического профиля рассмотренных перегруппировок, можно считать, что предполагаемый механизм стабилизации карбонилосидов **7a** и **7b** в димерные перекиси **8a** и **8b** с образованием продукта **9** осуществим с точки зрения квантовой химии.

При озонировании вербена **1** в метаноле первоначально образовавшиеся цвиттер-ионы **7a** или его таутомер **7b** взаимодействуют с метанолом с образованием метоксигидропероксидов **13a - в**.

Схема 5

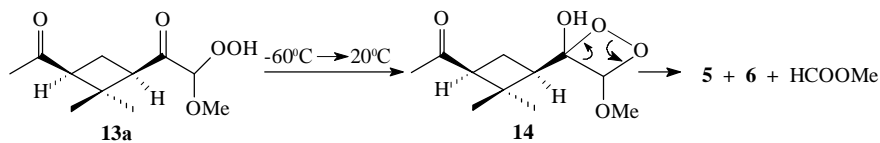


Перекись **13a** существует в смеси с таутомером **13b**. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ , снятом при  $-60^\circ\text{C}$  непосредственно после озонирования **1** в  $\text{CD}_3\text{OD}$ , углеродные атомы двойной связи соединения **13b** проявляются при 130.01 м.д. и 131.25 м.д., а сигналы углеродных атомов, связанных с двумя атомами кислорода располагаются при 109.25 и 116.63 м.д. В спектре ПМР присутствуют три слабополюных сигнала при 12.34, 12.70 и 13.41 м.д., отнесенные к протонам гидроксильной и гидроперекисных групп соединений **13a - в**. Избыточное количество озона при проведении реакции в метаноле расходуется на расщепление двойной связи в **13b**.

Количественное определение перекисей в продуктах озонирования вербена **1** в метаноле при различных температурах (табл. 2) показало, что при повышении температуры, как и при озонировании в апротонных растворителях происходит их спонтанное разложение, не требующее действия восстановителя. Со временем из раствора постепенно выкристаллизовывается кислота **5**. По-видимому, при повышении температуры более предпочтительным является метоксигидропероксид **13a**, который через промежуточное соединение **14** перегруппировывается в кислоту **5**. Частичное метилирование кислоты **5** приводящее к эфиру **6** подтверждается наличием полосы поглощения при  $1745\text{ см}^{-1}$  в ИК спектре суммарного продукта и сигнала при 3.67 м.д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Отделенный от кислоты **5** колоночной

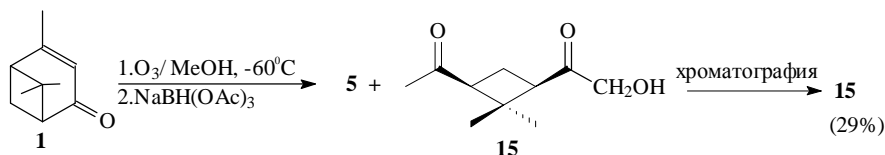
хроматографией эфир **6** идентифицирован с помощью ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Выделяющийся при перегруппировке **14** метилформиат обнаружен с помощью капиллярной хроматографии.

Схема 6



Локализация цвиттер-ионного центра у второго углеродного атома вербенена **1** при озонировании в спиртах менее вероятно по сравнению с проведением реакции в апротонных растворителях, однако, имеет место. Выделить из продуктов восстановления пероксидов дикетоальдегид **12** не удастся, он не устойчив в условиях хроматографирования. Однако, промежуточное его образование подтверждается наличием в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  суммарного продукта озонирования вербенена в метаноле после восстановления пероксидов  $\text{Me}_2\text{S}$  сигнала протона альдегидной группы при 9.6 м.д. Промежуточное образование соединения **12** подтверждено экспериментально. Так, при пропускании одного мольного эквивалента озона в раствор вербенена **1** в метаноле перекисные продукты озонлиза восстанавливались триацетоксиборгидридом натрия. В отличие от дикетоальдегида **12** спирт **15** более устойчив и выделен колоночной хроматографией.

Схема 7



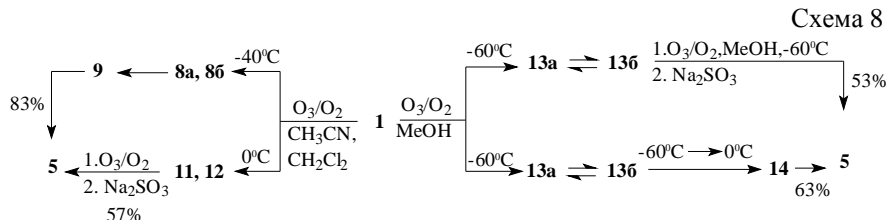
Структура соединения **15** доказана спектроскопически. Так, в ИК спектре наряду с поглощением кето-функций при  $1705$  и  $1720\text{ см}^{-1}$  присутствует полоса при  $3260\text{ см}^{-1}$ , соответствующая ОН-группе. В ПМР спектре обнаруживаются два синглета при 2.06 и 3.88 м.д., соответствующие ацетильному фрагменту и  $\text{CH}_2\text{O}$ -группе, соответственно. Сигнал ОН-группы наблюдается в области 5.31 м.д.

Взаимодействие вербенена **1** с озоном в метаноле при температурах близких к  $0^\circ\text{C}$  протекает менее селективно с образованием сложной смеси, из которой кислота **5** выделяется с выходом не более 45% (табл. 2).

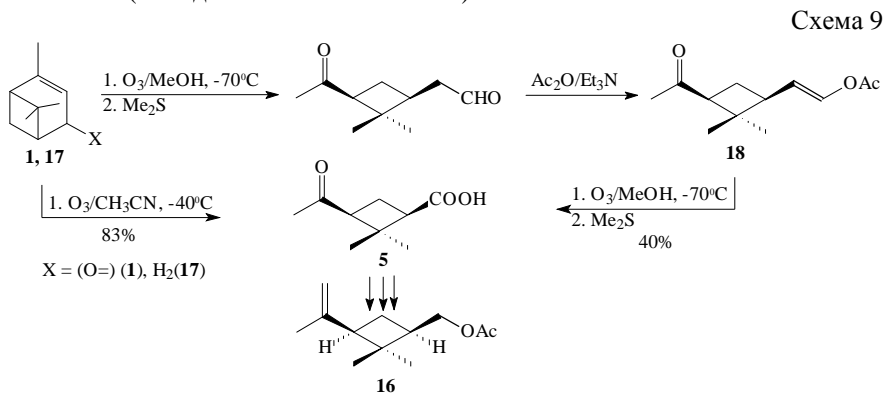
Таким образом, проведенные исследования позволяют предложить несколько вариантов получения кетокислоты **5**, являющейся ключевым синтоном для феромона виноградного мучнистого червеца – (*1R,3S*)-3-ацетил-1-ацетоксиметил-2,2-диметилциклобутана **16**. При температуре  $0^\circ\text{C}$  озонировать вербенон **1** в ацетонитриле или хлористом метиле, восстановить

незначительное количество перекисей  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и выделить кетокислоту **5**.

В другом варианте, пропустив 1 – 1.3 моля озона в раствор вербенона при  $-40^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) или  $-60^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{MeOH}$ ), поднять температуру реакционной массы до комнатной, со временем из раствора во всех случаях выкристаллизовывается кислота **5**. Второй метод дает лучший выход.



Разработанная методология синтеза **5** позволяет существенно улучшить описанный в литературе метод получения феромона **16** из  $\alpha$ -пинена **17** (выход повышается на  $\sim 43\%$ ).

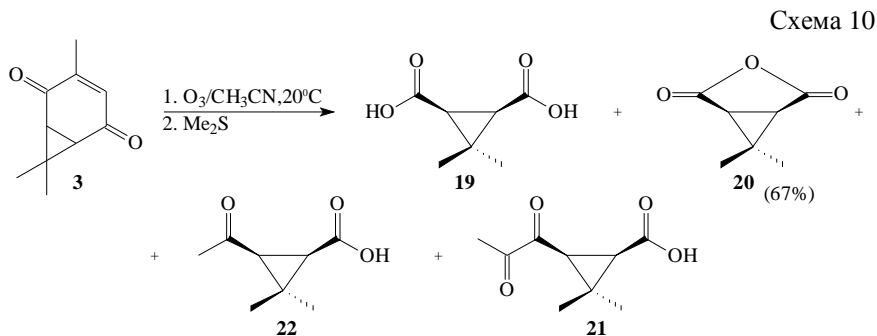


В известном методе синтеза **5** уменьшение выхода происходит на стадиях получения энолацетата **18** и его озонлиза.

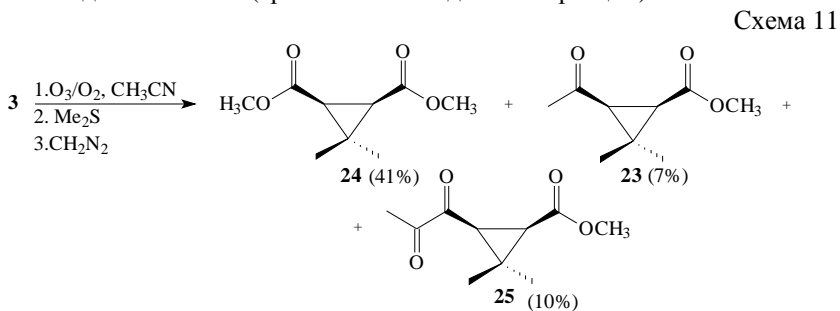
## 2. Озонолиз бициклических дионов

Введение второй оксо-функции в аллильное положение по отношению к двойной связи существенно снижает ее реакционную способность по отношению к озону. Так, для полного расщепления двойной связи в карендионе **3** потребовался существенно больший избыток озона, часть из которого выделяется неизрасходованным, а часть вступает во взаимодействие с образовавшимися первичными продуктами расщепления двойной связи. В результате озонлиза в ацетонитриле при  $20^\circ\text{C}$  избыточным количеством озона образовалась сложная смесь, в составе которой обнаружены дикислота **19**, ее ангидрид **20**, дикетокислота **21** и кетокислота **22**.

В ИК спектре полученной смеси в области поглощения карбонильной группы содержится ряд полос, характерных для COOH ( $1705\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{-C=O}$  ( $1720\text{ см}^{-1}$ ), пятичленного лактона ( $1780\text{ см}^{-1}$ ). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  углеродные атомы карбонильных групп резонируют при 169.01 м.д. (для **19**), 174.92 и 175.66 м.д. (COOH), 194.52 и 197.21 м.д. (C=O).

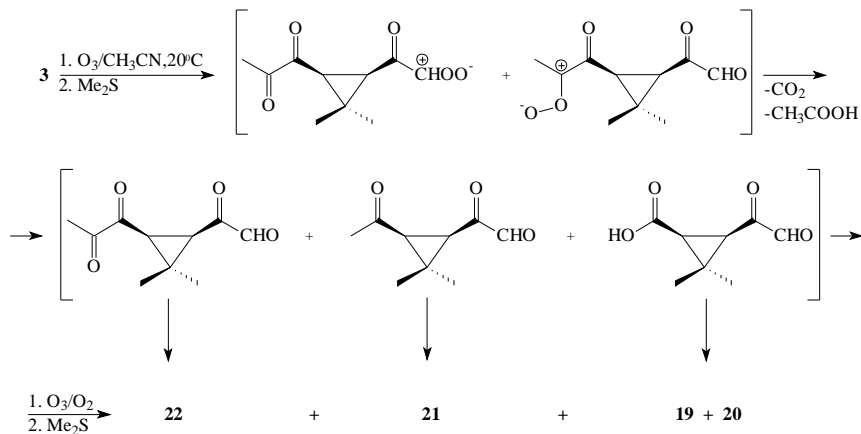


Ангидрид **20** выделен в индивидуальном виде колоночной хроматографией. Его выход составляет 67%, что существенно выше содержания в первоначальной смеси. Увеличение выхода, по-видимому, происходит за счет циклизации кислоты **19** на поверхности силикагеля. Кетокислота **22** идентифицирована по ГЖХ в виде метилового эфира **23** после метилирования смеси диазометаном (сравнение с заведомым образцом).



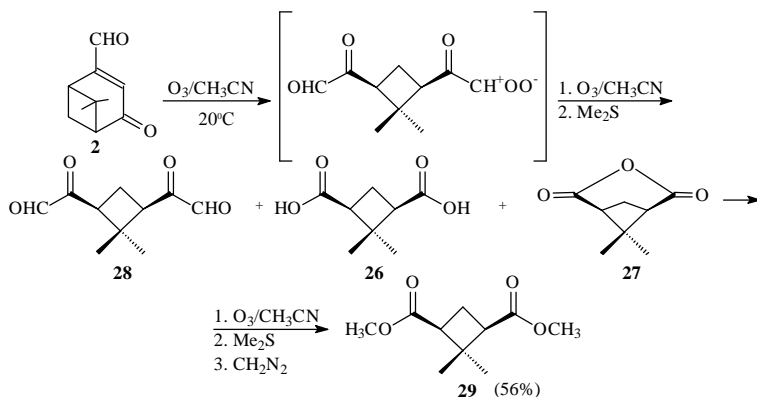
Метилловые эфиры **24** и **25** выделены хроматографически и, судя по данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектра, их соотношение в смеси составляет 4:1.

Мы полагаем, что процесс окисления карендиона в этих условиях идет аналогично озонированию вербенона при  $0^\circ\text{C}$ .

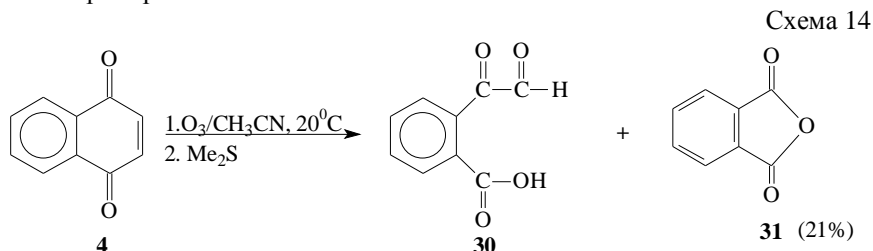


При озонировании карендиона в метаноле при  $20^\circ C$  и после метилирования реакционной массы соотношение **24** и **25** близко к эквимолярному, что, по-видимому, связано с конкурирующим окислением метанола.

Озонирование производного миртеняля **2**, содержащего  $CHO$ -группу во втором положении, проходит более селективно, в качестве основного продукта получается дикислота **26**. Она в меньшей степени подвергается циклизации во внутренний ангидрид **27**, однако наличие полос поглощения при  $1745$  и  $1810\text{ см}^{-1}$  в ИК спектре суммарного продукта позволяет предположить его образование. При пропускании двухмольного избытка остается небольшое количество неокисленного альдегида **28**. После метилирования реакционной смеси озонлиза **2** и колоночной хроматографии в индивидуальном виде получен эфир **29**.



С целью изучения влияния структуры субстрата на состав продуктов при озонлизе нами было проведено озонолитическое расщепление нафтохинона **4** в аналогичных условиях. Оказалось, что в качестве основного продукта, после восстановления реакционной массы диметилсульфидом, образуется альдегидокислота **30**, а содержание фталевого ангидрида **31** достигает примерно 21%.



По-видимому, на результат озонлиза оказывает влияние не только непосредственное окружение двойной связи, но и ароматическое кольцо, которое само образует комплекс с озоном, замедляя дальнейшее окисление альдегидной группы.

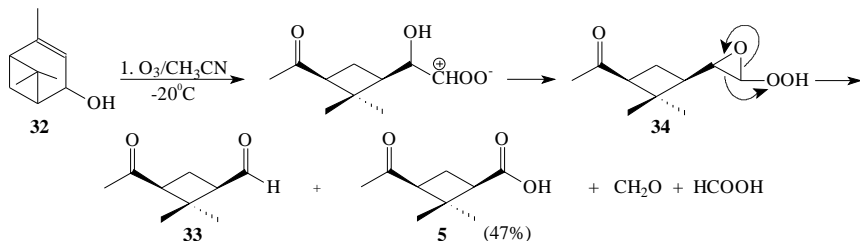
Таким образом, озонлиз соединений, содержащих в аллильном положении к двойной связи, карбонильную функцию протекает с уменьшением углеводородной цепи и подчиняется общим закономерностям.

### 3. Озонлиз вербенола

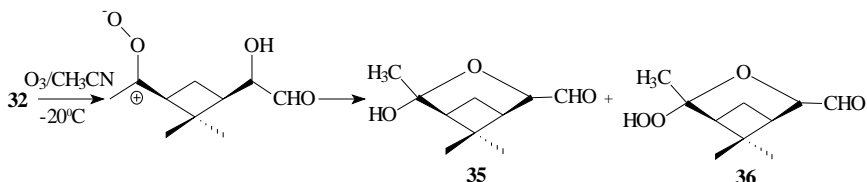
С целью выяснения влияния гидроксигруппы в  $\alpha$ -положении к двойной связи на ее реакционную способность по отношению к озону и на состав образующихся продуктов реакции нами было исследовано озонолитическое расщепление вербенола **32**, который получили восстановлением оксо-функции вербенона боргидридом натрия.

Анализ зависимости поглощения озона раствором вербенола в MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и CH<sub>3</sub>CN показал, что для полного расходования вербенола в независимости от используемого растворителя необходимо эквимолярное количество озона.

Определение количества перекисей сразу после озонирования соединения **32** показывает, что происходит практически полное их разложение в условиях озонлиза. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C суммарного продукта, полученного озонлизом вербенола в CH<sub>3</sub>CN без восстановления, присутствуют сигналы при 208.43, 207.46, 176.99, 164.00 м.д. Учитывая, что в ИК спектре имеется поглощение при 1710, 1725 и 2840 см<sup>-1</sup> нами предположено, что основными являются кетокислота **5** и кетоальдегид **33**, образование которых согласуется с механизмом озонлиза аллильных спиртов, описанным в литературе, протекающего путем стабилизации цвиттер-иона гидроксильной группой и последующей перегруппировкой получающегося эпоксида, в нашем случае **34**.



Кислота **5** выкристаллизовывается из раствора, альдегид выделить в чистом виде не удастся. В результате локализации цвиттер-ионного центра у более замещенного конца молекулы образуется также бицикл **35**. Доказательством этому служит наличие в ИК спектре поглощение  $OH$  – группы при  $3400\text{ см}^{-1}$  и атома углерода, связанного с двумя кислородами при  $98.12$  м.д. Небольшое количество перекиси, определяемое иодометрически, соответствует структуре **36**, к которой отнесен сигнал при  $103.43$  м.д. ( $O-C-O$ ) в спектре ЯМР  $^{13}C$ .



#### 4. Взаимодействие озона с 3-метил-4-пропен-1-илциклогексеном

В литературном обзоре представлены убедительные данные, что состав продуктов озонлиза циклоолефинов в значительной степени определяется структурой исходного субстрата, особенно при наличии функциональных групп, удобно расположенных для участия в стабилизации цвиттер-иона. Нами на примере *цис*-3-метил-4-(1-пропен-1-ил)циклогексена **37** и 4-винилциклогексена **38** было установлено, что даже очень небольшие изменения в структуре влияют на реакционную способность двойной связи и, как следствие, вызывают образование «аномальных» продуктов.

Конфигурация оптически активных центров при  $C^3$  и  $C^4$  в соединении **37** определена с помощью спектроскопии ЯМР  $C^{13}$ . В его углеродном спектре содержится 10 сигналов, химические сдвиги которых хорошо согласуются с расчетными величинами для *цис*-3-метил-4-(1-пропен-1-ил)циклогексена **37**.

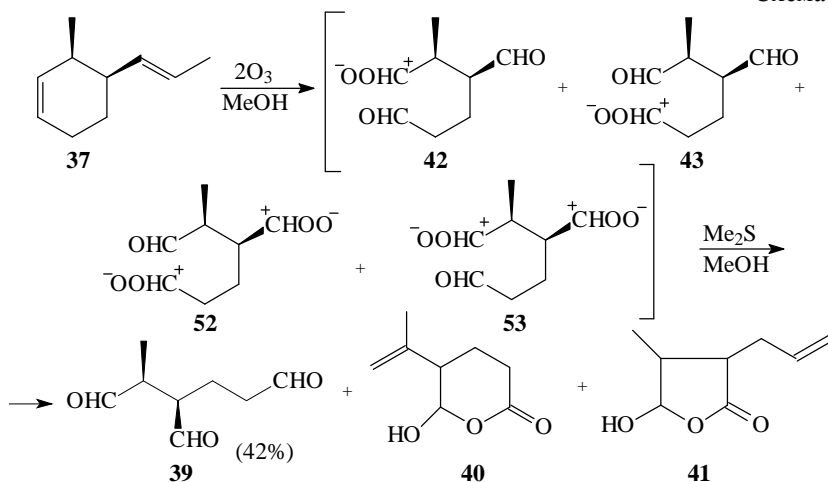
Нами установлено, что при пропускании двух мольных эквивалентов озона через раствора соединения **37** в безводном метаноле и последующем восстановлении перекисных продуктов озонлиза диметилсульфидом

действительно в качестве основного продукта образуется триальдегид **39** (выход 42%). Помимо него, колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир–этилацетат, 85:15, с последующим увеличением доли последнего) были выделены еще две минорные фракции.

В ИК спектре первой фракции обнаружены полосы при 3460 и 1745  $\text{cm}^{-1}$ , с плечом при 1725  $\text{cm}^{-1}$ , последняя полоса соответствует триальдегиду **39**. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствует синглет при  $\delta$  1.72 м.д., характерный для метильной группы изопропенильного фрагмента, триплет в области 2.4 м.д., дублет при 5.58 м.д., мультиплеты 1.24 – 1.56 и 5.85 м.д. Учитывая наличие в ИК спектре полос поглощения при 1745 и 3460  $\text{cm}^{-1}$ , а также сигналов 101.18 и 173.70 в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  для основного компонента данной фракции была предложена структура 2-гидрокси-3-изопропенил-6-оксотетрагидропирана **40** (содержание в смеси 84% по данным ГЖХ).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  второй минорной фракции содержит дублет при  $\delta$  1.09 м.д., дублет при 5.49 м.д., уширенный синглет при 5.17 м.д. и мультиплет с центром при 5.86 м.д. В ИК спектре этой фракции также присутствуют полосы поглощения при 1780  $\text{cm}^{-1}$ , (плечо 1745  $\text{cm}^{-1}$ ) и 3450  $\text{cm}^{-1}$ . Эти данные позволили предложить для основного соединения этой фракции структуру 2-гидрокси-3-метил-4-(2-пропен-1-ил)-5-оксотетрагидрофурана **41** (содержание в смеси 75% по данным ГЖХ).

Схема 17



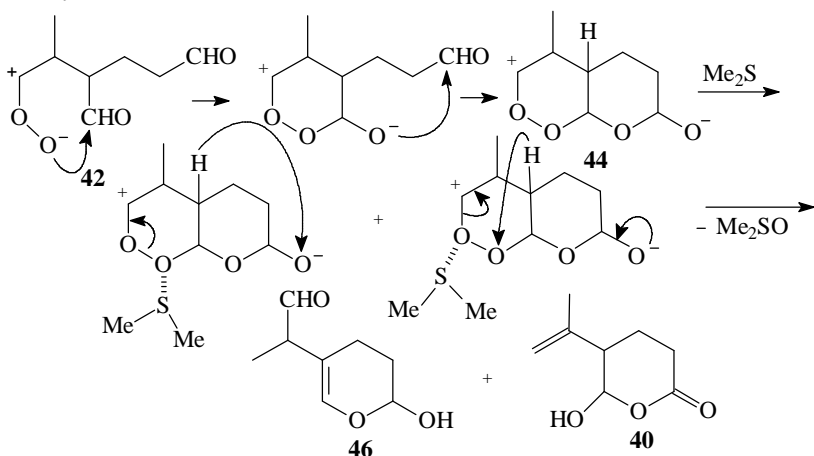
На основании полученных экспериментальных фактов нами высказано предположение, что наряду со стандартным взаимодействием образующихся в ходе озонлиза пероксидов с растворителем (метанолом), происходит их взаимодействие с  $\text{CHO}$ -группой, образовавшейся в боковой цепи при озонировании диена **37**.



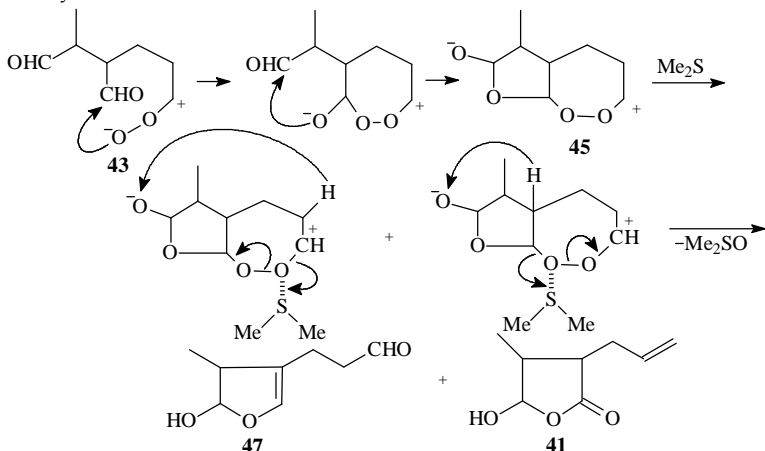
Достаточно высокая реакционная способность по отношению к озону двойной связи, расположенной вне цикла, по-видимому, вследствие наличия у нее метильного заместителя, способствует не поэтапному расщеплению эндо- и внециклической ненасыщенной группы, а одновременной их атакой озоном.

Образующаяся альдегидная группа (биполярные ионы **42** и **43**) взаимодействует с цвиттер-ионным центром собственной молекулы по одному из вероятных путей (А) или (Б). Восстановление вторичных пероксидов **44**, **45** диметилсульфидом приводит к гетероциклам (**40**, **41**, **46**, **47**), основными из которых, судя по спектральным характеристикам, являются **40** и **41**.

Путь А



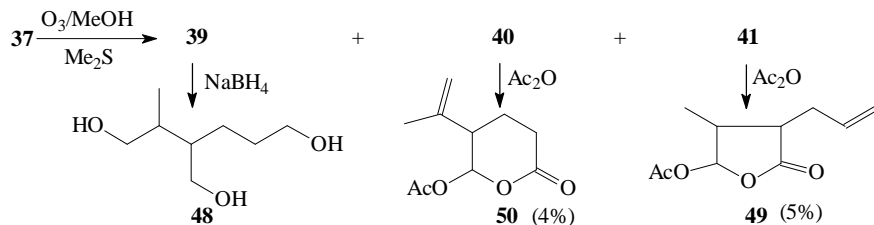
Путь Б



Повышенная реакционная способность внециклической двойной связи (в данном случае за счет метильной группы) является необходимым условием для образования соединений **40** и **41**, поскольку в продуктах озонлиза винилциклогексена **38** в аналогичных условиях подобные соединения не обнаружены

При восстановлении боргидридом натрия фракций, содержащих производные тетрагидропирана **40** и тетрагидрофурана **41** и остаточное количество соединения **39** в ИК спектрах исчезает только полоса поглощения карбонильных групп триальдегида при  $1725\text{ см}^{-1}$ , а характеристические полосы, отнесенные к циклическим лактонам **40** и **41** сохраняются в спектре.

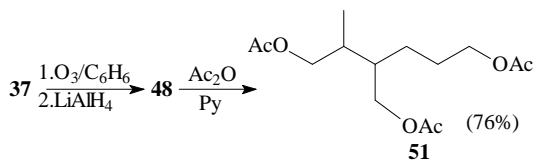
Схема 18



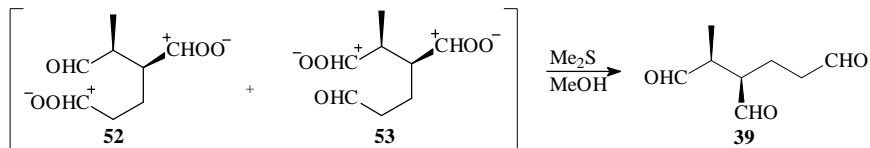
2-Метил-3-гидроксиметилгексан-1,6-диол **48**, образующийся после восстановления продуктов озонлиза диена **37** боргидридом натрия, хорошо растворим в воде, и переходит в водную фазу при промывании раствора продукта восстановления в хлористом метиле. Из органической фазы выделена смесь соединений **40** и **41**, после ацилирования и колоночной хроматографии которой в индивидуальном виде получен 2-ацетокси-3-метил-4-(2-пропен-1-ил)-5-оксотетрагидрофуран **49**, строение которого доказано спектроскопически. Ацетоксипроизводное **50** выделено в виде смеси с ацетатом **49**, содержание которого составляет ~5%.

На состав продуктов реакции оказывает влияние и природа растворителя, в котором проводится реакция озонирования. Так, при озонлизе диена **37** в бензоле в присутствии двух мольных эквивалентов метанола и восстановлении озонидов нагреванием с  $\text{LiAlH}_4$  после ацилирования и колоночной хроматографии выделен единственный продукт – триацетат **51** с выходом 76%.

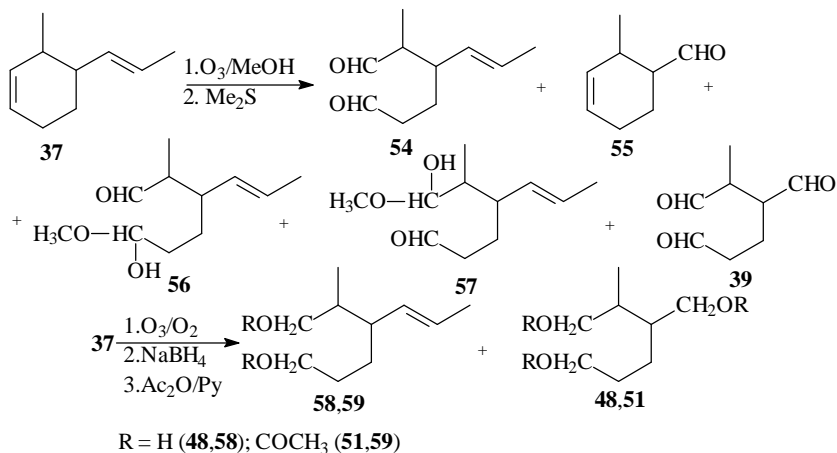
Схема 19



Любая стабилизация возможных цвиттер-ионов **52** и **53** приводит после восстановления диметилсульфидом к триальдегиду **39**.



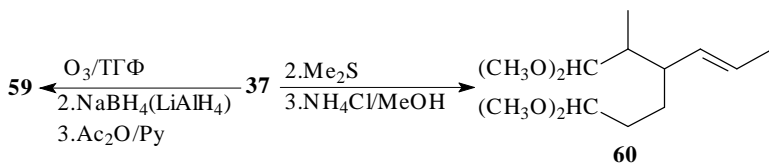
Для подтверждения равновероятной реакционной способности двойных связей в димере осуществлен его контролируемый озонлиз взаимодействием с мольным эквивалентом озона в метаноле. При этом получена смесь соединений, из которой колоночной хроматографией выделены в индивидуальном виде альдегиды **54** и **55**, а ГЖХ-анализом установлено, что в реакционной массе они находятся в соотношении 1.5:1, что свидетельствует в пользу того, что скорость взаимодействия внутренней двойной связи с озоном приблизительно в 1.5 раза выше по сравнению с двойной связью, расположенной вне цикла. Также колоночной хроматографией выделена смесь полуацеталей **56**, **57**. Образование минорного триальдегида **39**, идентифицированного после восстановления боргидридом натрия в виде триацетата **51**, также свидетельствует о достаточно высокой реакционной способности внециклической двойной связи. Колоночной хроматографией выделен также ацетат **59** диола **58**.



Контролируемый озонлиз диена **37** в тетрагидрофуране протекает более селективно и после восстановления перекисных продуктов озонлиза боргидридом натрия или алюмогидридом лития и превращения образовавшегося спирта в ацетат по данным ГЖХ регистрируется практически только диацетат **59**. При восстановлении перекисных продуктов озонлиза диметилсульфидом также образуется только диальдегид **54**, идентифицирован-

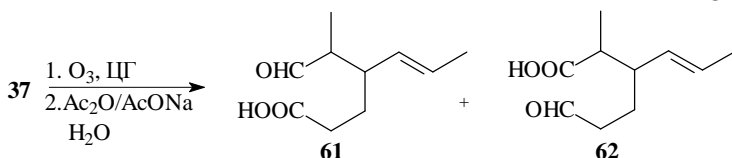
ный в виде полного ацетала **60**.

Схема 22



Только по эндоциклической двойной связи протекает озонлиз диена **37** и в циклогексане. Выделена смесь альдегидокислот **61** и **62** не разделимых колоночной хроматографией. В последнем случае селективность взаимодействия озона с эндоциклической двойной связью, по-видимому, объясняется нерастворимостью перекисных продуктов в циклогексане. Выведение их из сферы реакции препятствует дальнейшей атаке озона.

Схема 23

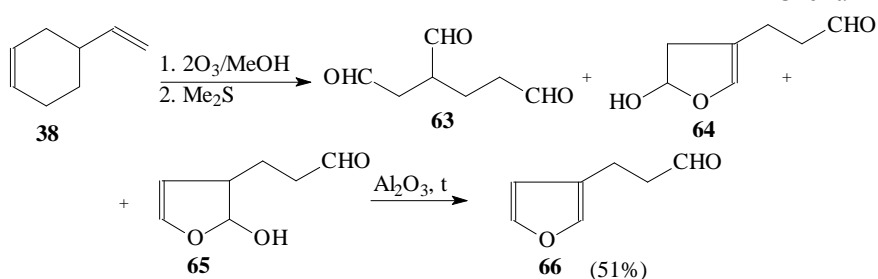


### 5. Озонолиз винилциклогексена

Для подтверждения влияния метильной группы у двойной связи, расположенной вне цикла, на увеличение ее реакционной способности в реакциях с озоном по сравнению с эндоциклической двойной связью осуществлен озонлиз винилциклогексена **38** в аналогичных условиях.

В реакционной массе после пропускания двухкратного избытка озона через раствор винилциклогексена **38** в метаноле и последующего восстановления перекисных продуктов  $\text{Me}_2\text{S}$  обнаружены только 3-формил-гександиаль-1,6 **63** и продукты его внутримолекулярной циклизации – 5-гидрокси-3-(проп-1-ил-2-аль)-2,3-дигидрофуран **64** и 5-гидрокси-4-(проп-1-ил-2-аль)-2,3-дигидрофуран **65**. Соединений типа **40** и **41** обнаружено не было.

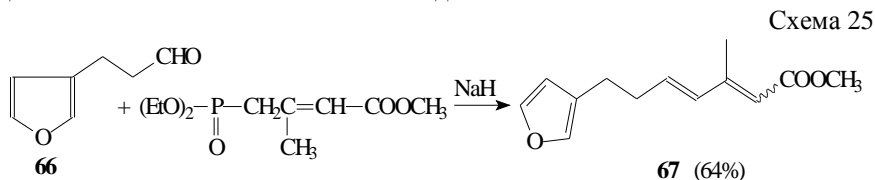
Схема 24



При нагревании продуктов озонлиза винилциклогексена **38** с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в ИК спектре исчезает полоса поглощения, характерная для гидроксифункции ( $3350 \text{ см}^{-1}$ ) и появляется группа полос, характеризующая образование диеновой системы, при  $1620$  и  $1640 \text{ см}^{-1}$ . Структура полученного производного фурана **66** доказана с привлечением ЯМР-спектроскопии.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наряду с уширенным синглетом протона альдегидной группы при  $9.62$  м.д. наблюдаются два плохо разрешенных триплета при  $2.28$  и  $2.59$  м.д., а также сигналы протонов фуранового кольца при  $6.18$  и  $7.1 - 7.4$  м.д.

Полученный альдегид **66** послужил синтоном для ювеноида **67**. С этой целью его вовлекали в реакцию олефинирования диизопропиловым эфиром (3-карбэтоксиг-2-метил-2-пропен-1-ил)фосфоновой кислоты в присутствии гидрида натрия. После очистки колоночной хроматографией выделен метиловый эфир 3-метил-7-(3-фурил)-2 $\xi$ ,4Е-гептадиеновой кислоты **67** в виде смеси Е/З изомеров в соотношении 3:1, о чем свидетельствуют данные ГЖХ и соотношение сигналов протонов метильных групп при двойной связи в области  $2.03$  и  $2.29$  м.д.



Получающийся в результате озонлиза диена **37** альдегид **39** также может служить предшественником аналогов ЮГ диеноатной структуры с гетероциклическим фрагментом в молекуле. Имеются сведения от том, что нативные ювенильные гормоны дают подобные метаболиты, влияющие аналогично нативным ЮГ на метаморфоз насекомых личинка-куколка-имаго.

## ВЫВОДЫ

1. Найдено, что при озонировании вербенона в апротонных растворителях при  $-60^\circ\text{C}$  карбонилосиды стабилизируются в виде димерных перекисей, самопроизвольно разлагающихся при повышении температуры до 3-ацетил-2,2-диметилциклобутанкарбоновой кислоты через промежуточный смешанный ангидрид с муравьиной кислотой.
2. На основании данных по стехиометрии взаимодействия озона с вербеноном при  $0^\circ\text{C}$ , анализа динамики изменения количества перекисных соединений и данных ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  предположено, что образование 3-ацетил-2,2-диметилциклобутанкарбоновой кислоты протекает путем окисления озоном 3-ацетил-2,2-диметил-1-формил- или 1-(1,2-диоксоэтил)циклобутанов – продуктов разложения промежуточных карбонилосидов.

3. Установлено, что стабилизация перекисных продуктов, образующихся при озонировании вербенона в метаноле дает метоксигидропероксид, существующий в равновесии с енольной формой при пониженной температуре, при ее повышении самопроизвольно перегруппировывающийся в 3-ацетил-2,2-диметилциклобутанкарбовую кислоту и ее метиловый эфир с выделением метилформиата.
4. Обнаружено, что карендион и 6,6-диметил-2-формилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-4-он взаимодействуют с озоном с меньшими скоростями, но аналогично вербенону дают «аномальные» продукты озонлиза. При озонировании вербенола эквимольным количеством озона образующейся карбонилксид взаимодействует с гидроксифункцией, содержащейся в  $\alpha$ -положении у биполярного иона, давая эпокись, перегруппировывающуюся в 3-ацетил-2,2-диметилциклобутанкарбовую кислоту и 3-ацетил-2,2-диметил-1-формилциклобутан с дополнительным расщеплением  $\sigma$ -связи, соседней с цвиттер-ионом.
5. Предложен эффективный метод получения феромона виноградного мучнистого червеца – (1*R*,3*S*)-3-ацетил-1-ацетоксиметил-2,2-диметилциклобутана, основанный на озонировании вербенона до ключевой кетокарбовой кислоты, позволяющей увеличить выход феромона на 43%.
6. Показано, что при озонировании 3-метил-4-пропен-1-илциклогексена вследствие практически равновероятной атаки озоном наблюдается стабилизация карбонилксид аальдегидной группой, образующейся в ходе озонлиза боковой цепи с образованием производных пирана и фурана. Озонолиз 4-винилциклогексена является ключевой стадией синтеза аналогов метаболитов нативных ЮГ 2,4-диеновой структуры, содержащих тетрагидрофурановый фрагмент в молекуле.

**Основное содержание диссертации изложено  
в следующих публикациях:**

1. Зверева Т.И., Куковинец О.С., Касрадзе В.Г., Галин Ф.З., Фролова Л.Л., Кучин А.В., Спирихин Л.В., Абдуллин М.И. Новый путь синтеза феромона виноградного мучнистого червеца (*Planococcus citri* risso) // *Химия природ. соедин.* - 2006, №2. - С. 179 – 180.
2. Зверева Т.И., Куковинец О.С., Касрадзе В.Г., Абдуллин М.И., Галин Ф.З. Каталитическое окисление  $\alpha$ -пинена в присутствии полифталоцианина Со(II) и Cu(II) // *Баш. хим. журнал.* – 2006. - Т. 13, №1. С. 58 – 59.
3. Зверева Т.И., Куковинец О.С., Куковинец А.Г., Абдуллин М.И., Галин Ф.З. Полный озонлиз 3-метил-4-пропен-1-илциклогексена – основного компонента термического димера пиперилена // *ЖОрХ.* – 2006. - Т. 42, вып. 10. - С. 1464 – 1468.

4. Зверева Т.И., Куковинец О.С., Касрадзе В.Г., Зайнуллин Р.А., Галин Ф.З., Абдуллин М.И. Новые аспекты озонлиза циклоенонов и циклодиенонов. Применение в синтезе низкомолекулярных биорегуляторов // *Вестник БашГУ*. - 2006г, №4. - С. 30-35.
6. Зверева Т.И., Тюрина Ю.Е. Продукт внутримолекулярной стабилизации перекисей при озонлизе 3-метил-4-пропен-1-ил циклогексена // *Материалы Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов -2004»*. - Москва. - 2004г. 14-16 апреля. - С. 156.
7. Зверева Т.И., Куковинец О.С., Абдуллин М.И., Галеева Р.И. Жидкофазное каталитическое окисление 3-карена и  $\alpha$ -пинена – эффективный прием синтеза бициклических  $\alpha$ -, $\beta$ -непредельных кетонов // *Материалы Международной научно-технической конференции «Актуальные проблемы технических, естественных и гуманитарных наук»*. – Уфа. – 2005г. – С.224-226 (на правах статьи в сборнике).
8. Зверева Т.И., Куковинец О.С., Галин Ф.З., Абдуллин М.И. Контролируемый озонлиз 3-метил-4-(1-пропен-1-ил)циклогексена и винилциклогексена // *Тезисы докладов «VIII молодежная научная школа-конференция по органической химии»*. - Казань. – 2005г. 22-26 июня. – С.62.
9. Зверева Т.И., Спирихин Л.В., Куковинец О.С., Касрадзе В.Г., Гареев Б.Г. Галин Ф.З., Абдуллин М.И. ЯМР-анализ стереохимии продуктов превращений бициклоенонов // *Сборник тезисов IV Всероссийской конференции «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях» с участием зарубежных ученых*. – Казань. – 2005 г. 4-7 апреля. – С. 65.
10. Зверева Т.И., Куковинец О.С., Галин Ф.З., Галеева Р.И. Абдуллин М.И. Особенности озонлиза термического димера пиперилена // *Сборник научных статей международной научно-технической конференции «Инновации и перспективы сервиса»*. – Уфа. – 2005г. 23-24 ноября. – С. 222-223.
11. Куковинец О.С., Абдуллин М.И. Контролируемый озонлиз 3-метил-4-(1-пропен-1-ил)циклогексена // *Материалы Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов - 2005»*. – Москва. – 2005г. 12-15 апреля. – С.146.
12. Дорوفеев Г.Б., Зверева Т.И. Особенности озонлиза бициклических енонов // *Четвертая международная конференция молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования»*. – Санкт-Петербург. – 2005г. 27-30 июня. – С.278.
13. Дорوفеев Г.Б., Зверева Т.И. Озонлиз вербенона // *Материалы первой всероссийской конференции «Озон и другие экологически чистые окислители. Наука и технологии»*, посвященная 250-летию МГУ им. Ломоносова. – Москва. – 2005г. 7-9 июня. – С.226.

14. Зверева Т.И., Куковинец О.С., Галин Ф.З., Касрадзе В.Г., Зайнуллин Р.А., Абдуллин М.И. Новые аспекты озонлиза циклоенонов и циклодиенов. применение в синтезе низкомолекулярных биорегуляторов // *Материалы первой всероссийской конференции «Озон и другие экологически чистые окислители. Наука и технологии»*, посвященная 250-летию МГУ им. Ломоносова. – Москва. – 2005г. 7-9 июня. – С.153.
15. Каримов А.Х., Крылова А.В., Зверева Т.И. Озонолиз бициклических диенонов // *Тезисы докладов XVI Российской молодежной научной конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора В.П. Кочергина «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»*. – Екатеринбург. – 2006г. 25-28 апреля. – С. 322.
16. Зверева Т.И., Куковинец О.С., Гилязетдинова И.И., Касрадзе В.Г., Галин Ф.З., Абдуллин М.И. Применение озона в новых технологиях синтеза низкомолекулярных биорегуляторов // 28-ой Всероссийский научно-прикладной семинар «Озон и другие экологически чистые окислители. Наука и технологии». – Москва. –2006г. 2-5 июня. – С. 57.
17. Зверева Т.И., Куковинец О.С., Кабальнова Н.Н., Спирихин Л.В., Фролова Л.Л., Кучин А.В. Накопление, стабилизация и разложение пероксидов при озонлизе вербенаона // *Тезисы докладов IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ»*. – Сыктывкар. – 2006г. 22-26 июня. – С.103.
18. Зверева Т.И., Крылова А.В., Салимова Е.В., Галин Ф.З., Абдуллин М.И. Озонолиз бициклических диенонов // *Тезисы докладов «IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ»*. – Сыктывкар. – 2006г. – 22-26 июня. – С.76.
19. Фролова Л.Л., Дворникова И.А., Кучин А.В., Зверева Т.И., Куковинец О.С., Никитина Л.И., Залевская О.А. Синтез хиральных полифункциональных монотерпеноидов на основе  $\alpha$ -пинена // *Тезисы докладов II Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул»*. – Минск. –2006г. 3-5 октября. – PR-143.
20. Зверева Т.И., Куковинец О.С., Касрадзе В.Г., Кабальнова Н.Н., Абдуллин М.И., Фролова Л.Л., Кучин А.В. Внутримолекулярная циклизация и перегруппировки при озонлизе олефинов // *Тезисы докладов «IX молодежной научной школы-конференции по органической химии»*. – Москва. – 2006г. 11-15 декабря. – с. 219.



Зверева Татьяна Ивановна

ОЗОНОЛИЗ ВЕРБЕНОНА, ВЕРБЕНОЛА, КАРЕНДИОНА  
И НЕКОТОРЫХ АЛКЕНИЛПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОГЕКСЕНА

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

*Лицензия на издательскую деятельность  
ЛР № 021319 от 05.01.99*

Подписано в печать 28.04.2007 г. Бумага офсетная №1. Формат 60x84/16  
Гарнитура Times. Отпечатано на ризографе.  
Усл.печ.л. 1,39. Уч.изд.л. 1,47.  
Тираж 100. Заказ 77.

*Редакционно-издательский отдел  
Башкирского государственного университета  
450074, РБ, г. Уфа, ул. Фрунзе, 32.*

*Отпечатано в редакционно-издательском отделе  
Башкирского государственного университета  
в Институте права  
450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 131*