

На правах рукописи

ИЛЬИНА ИРИНА ВИКТОРОВНА

**ПРЕВРАЩЕНИЯ α - и β -ПИНЕНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В ПРИСУТСТВИИ
КИСЛОТНЫХ МОНТМОРИЛЛОНИТОВЫХ ГЛИН**

(02.00.03 - органическая химия)

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

Новосибирск – 2007

**Работа выполнена в Новосибирском институте
органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН**

Научный руководитель: доктор химических наук,
с.н.с. Салахутдинов Н. Ф.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
гл.н.с. Шкурко О.П.
кандидат химических наук,
Хлебникова Т.Б.

Ведущая организация: Институт Химии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар

Защита состоится « 14 » ноября 2007 г. в 9¹⁵ часов на заседании
диссертационного совета Д 003.049.01 в Новосибирском институте органической
химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект
акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института
органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан « » октября 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор химических наук

Петрова Т. Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Интерес исследователей к химии терпенов пинанового ряда и их кислородсодержащих производных во многом обусловлен доступностью этих веществ, поскольку они являются более распространенными в природе, чем какие-либо другие монотерпены и их производные. Терпеноиды пинанового ряда часто доступны в виде энантимерно индивидуальных соединений, что делает их привлекательными с точки зрения использования в асимметрическом синтезе. Все эти факторы, в сочетании с высокой химической лабильностью, определили значительное практическое использование терпенов пинанового ряда.

Одним из наиболее важных свойств пиненов является их способность подвергаться в присутствии кислотных катализаторов химическим превращениям, которые сопровождаются скелетными перегруппировками пинанового остова. Однако, одним из основных факторов, сдерживающих широкое использование терпеноидов пинанового ряда в тонкой органической химии, является тот факт, что в результате кислотно-катализируемых реакций часто образуются сложные смеси. Применение в качестве кислотных катализаторов алюмосиликатов, например, глин, нередко позволяет не только улучшить селективность реакций, но и направить их по новому, необычному для химии гомогенных превращений, пути, что расширяет синтетические возможности использования доступного возобновляемого сырья, в том числе при получении хиральных и биоактивных веществ.

Существует большое количество работ, посвященных изучению изомеризаций α - и β -пиненов и их эпоксидов, протекающих в присутствии алюмосиликатных кислотных катализаторов, тогда как примеры внутримолекулярных превращений ряда других кислородсодержащих производных пиненов, зачастую являющихся легкодоступными соединениями, а также межмолекулярных реакций терпеноидов пинанового ряда к моменту выполнения настоящей работы практически отсутствовали.

Цель работы. Целью данной работы является: изучение внутримолекулярных превращений α - и β -пиненов и их кислородсодержащих производных, а так же реакций этих соединений с альдегидами в присутствии кислотных монтмориллонитовых глин; установление закономерностей протекающих при этом

процессов; изучение влияния особенностей строения исходных соединений на направление превращений.

Научная новизна и практическая ценность. В результате настоящей работы впервые проведено систематическое изучение реакционной способности терпеноидов пинанового ряда в условиях гетерогенного кислотного катализа.

Установлено, что β -пинен, эпоксиды α - и β -пиненов, *цис*- и *транс*-вербенолы, эпоксид вербенона и эпоксид *цис*-вербенола вступают в реакции с различными альдегидами в присутствии природной монтмориллонитовой глины асканит-бентонит с образованием гетероциклических соединений с различными типами остовов, в том числе и с неизвестным ранее. Обнаружено, что даже относительно небольшие изменения в строении терпеноидов и/или альдегидов могут оказывать значительное влияние как на соотношение внутри- и межмолекулярных процессов, так и на строение образующихся продуктов.

Обнаружено, что при взаимодействии β -пинена с алифатическими альдегидами образуются соединения с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом. Изомер β -пинена по положению двойной связи - α -пинен не вступает в межмолекулярные реакции с альдегидами на глине. Показано, что при взаимодействии эпоксида α -пинена с алифатическими альдегидами, с одной стороны, и салициловым альдегидом, с другой, характер превращений оказывается совершенно различным. Так, в результате реакций эпоксида α -пинена с алифатическими альдегидами были получены соединения с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом, а в реакции с салициловым альдегидом - соединение с неописанным ранее тетрациклическим 1Н-6,11-диоксабензо[а]циклопента[2,3]циклобута[1,2-с]циклогептановым остовом. При взаимодействии эпоксида β -пинена с акролеином образуются бициклический альдегид с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом, а также трициклические спиросоединения, которые являются продуктами присоединения двух молекул альдегида к эпоксиду β -пинена.

Исследование внутримолекулярных реакций аллильных спиртов пинанового ряда - миртенола и *транс*-пинокарвеола – показало, что их превращения на глине асканит-бентонит существенно отличаются от реакций, протекающих в условиях гомогенного катализа. Так, одним из основных направлений трансформаций этих спиртов на глине асканит-бентонит является их взаимопревращение. В результате,

реакционная смесь в обоих случаях содержит и пинокарвеол, и миртенол. Дополнительно, в каждом случае образуются еще и «непересекающиеся» продукты изомеризации.

Показано, что миртенол и *транс*-пинокарвеол не взаимодействуют с альдегидами в присутствии глины асканит-бентонит. В отличие от этого, другие аллильные спирты пинанового ряда – *цис*- и *транс*-вербенолы - вступают в реакции, как с алифатическими, так и с ароматическими альдегидами на глине асканит-бентонит. Обнаружено, что при взаимодействии этих спиртов с алифатическими альдегидами образуются соединения с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом, а в реакциях с салициловым альдегидом – соединение с 3,7-диокса-5,6-бензотрицикло[6.2.2.0^{4,12}]додекановым остовом.

Обнаружено, что при охлаждении из эпоксида нопола в присутствии глины в качестве основных продуктов образуются гидроксиальдегид, являющийся аналогом камфоленового альдегида, и диолы с *n*-ментановым остовом, которые подвергаются внутримолекулярной гетероциклизации в замещенные гидрированные бензофураны при повышении температуры реакции до комнатной.

Впервые исследованы превращения эпоксида *транс*-пинокарвеола и эпоксида миртенола в присутствии кислотных катализаторов. При выдерживании этих эпоксидов на глине асканит-бентонит в качестве основного продукта образуется аналог камфоленового альдегида.

Впервые изучено поведение эпоксида миртеналя в условиях кислотного катализа. Показано, что в присутствии глины асканит-бентонит эпоксид миртеналя подвергается превращениям, которые сопровождаются скелетными перегруппировками пинанового остова и приводят к образованию диальдегида, являющегося аналогом камфоленового альдегида, альдегидов с *n*-ментановым остовом и необычного альдегида с 6-оксабицикло[3.2.1]октановым остовом.

Установлено, что превращения эпоксидов *цис*-вербенола и вербенона приводят к продуктам различного строения. Из эпоксида вербенона в качестве основного продукта образуется α -гидроксикетон с камфановым остовом, а из эпоксида *цис*-вербенола – 1,2-*транс*-диол с *n*-ментановым остовом. При взаимодействии эпоксида вербенона с альдегидами образуются полифункциональные соединения с 3-

оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом, а из эпоксида *цис*-вербенола образуются бензо[d][1,3]диоксиновые производные.

Практическая значимость работы состоит в разработке путей синтеза полифункциональных гетероциклических систем, которые представляют интерес в качестве лигандов и фармацевтических агентов. Так, соединения с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом являются аналогами веществ, проявляющих значительную активность в качестве агонистов эстрогеновых рецепторов α - и β -типа. 1,2-*Транс*-диол с *n*-ментановым остовом, полученный из эпоксида *цис*-вербенола, может рассматриваться в качестве перспективного противосудорожного агента. Ряд полученных соединений являются перспективными предшественниками хиральных лигандов для асимметрического синтеза.

Автор выражает искреннюю благодарность сотруднику ЛФМИ к.х.н. Корчагиной Д.В. за установление структуры всех полученных новых соединений с помощью ЯМР спектроскопии, д.х.н. проф. Бархашу В.А. за плодотворные консультации, а так же зав. ЛФИ НИОХ СО РАН, д.б.н. Толстиковой Т.Г. и н.с. Долгих М.П. за проведение исследования токсико-фармакологических свойств некоторых полученных в ходе данной работы веществ.

Апробация работы. Основные результаты обсуждены на семинарах Отдела природных и биологически активных веществ, молодежных конкурсах научных работ НИОХ СО РАН; отдельные части работы были доложены на Молодежных научных школах по Органической химии (Новосибирск 2003, Казань 2005), Международных конференциях по природным продуктам и физиологически активным веществам (ICNPAS-1998 и ICNPAS-2004), на Международном рабочем совещании «Происхождение и эволюция биосферы» (Новосибирск 2005 г), на IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар 2006) и на Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск 2007).

Публикации. По материалам диссертации в рецензируемых журналах опубликовано 9 работ.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (142 наименования). Работа содержит 66 схем и 4 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор, представленный в работе, посвящен обобщению и анализу данных о реакционной способности основных представителей терпеноидов пинанового ряда в присутствии кислотных катализаторов. Анализ литературы показал, что терпены пинанового ряда и их кислородсодержащие производные в превращениях, катализируемых кислотами, как правило, высоко реакционноспособны. В этих реакциях они претерпевают различные перегруппировки пинанового остова, часто образуя сложные смеси продуктов реакции. В то же время, благодаря существенной зависимости соотношения образующихся продуктов от типа и характеристик используемого кислотного катализатора в ряде случаев появляется возможность подобрать условия, благоприятные для образования того или иного целевого соединения.

Превращения α - и β -пиненов и их эпоксидов в присутствии глин.

Нами изучены кислотно-катализируемые превращения α - и β -пиненов **1**, **2** и их эпоксидов **3**, **4** в условиях гетерогенного катализа – в присутствии кислотной монтмориллонитовой глины асканит-бентонит.

Оказалось, что при взаимодействии β -пинена **2** с кротоновым или масляным альдегидами на глине асканит-бентонит образуются бициклические соединения **5a** и **5б**, соответственно. Предполагаемый механизм образования соединений **5 a,б** приведен на схеме 1. Очевидно, β -пинен выступает в роли предшественника электрофила. Мы предполагаем, что при протонировании β -пинена образуется карбокатион **A** с пинановым остовом, который претерпевает скелетную перегруппировку в катион **B** с п-ментановым остовом. Затем может происходить нуклеофильное присоединение молекулы альдегида к иону **B**. Далее, в результате внутримолекулярной карбоциклизации и отщепления протона, образуются бициклические соединения **5 a,б**. Ранее соединения **5 a,б** были получены при взаимодействии дипентена с соответствующими альдегидами в присутствии глины, но с заметно меньшими выходами (Волчо К.П. и др. *ЖОрХ*. 1994, 30, 641.). Интерес к таким бициклическим эфирам обусловлен, в том числе, недавно обнаруженной у них селективностью связывания с эстрогеновыми рецепторами α и β -подтипов (Hamman L.G. и др. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, 1463).

α -Пинен **1**, который при протонировании может образовывать такой же третичный карбокатион **A**, что и β -пинен **2** (схема 1), не вступает в реакцию с альдегидами, наблюдается лишь значительное осмоление исходных соединений. Таким образом, изомеры положения двойной связи- α -пинен **1** и β -пинен **2** - в условиях изучаемых взаимодействий обладают принципиально разной реакционной способностью.

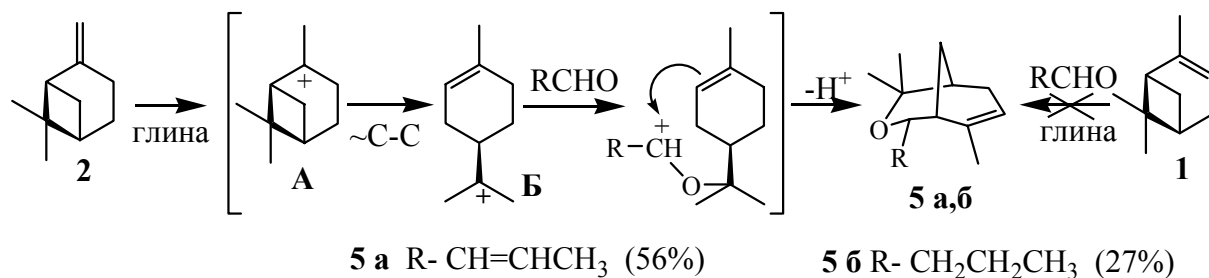


Схема 1

Предшественниками карбокатионов могут быть и эпоксиды олефинов, образуя их при протонировании и раскрытии эпоксидных циклов, что расширяет возможности применения обнаруженных процессов образования гетероциклических соединений.

Нами обнаружено, что при взаимодействии эпоксида α -пинена **3** с кротоновым альдегидом и α -метилакролеином на глине асканит-бентонит образуются бициклические соединения **6 а,б** (схема 2).

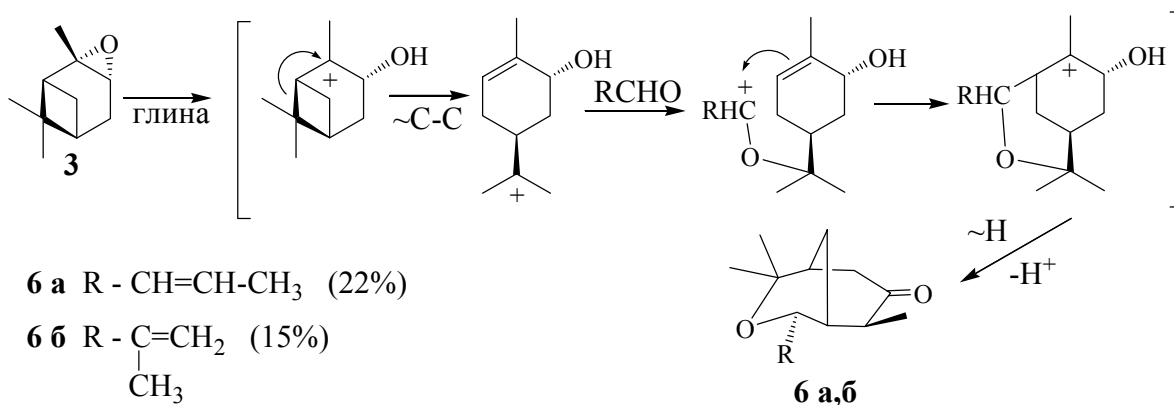


Схема 2

Взаимодействие эпоксида α -пинена **3** с салициловым альдегидом на глине асканит-бентонит протекает совершенно по-другому, чем в случае реакций с алифатическими альдегидами. В ходе реакции происходит глубокая перестройка пинанового остова, приводящая к образованию тетрациклического соединения **7**, остов которого нам не удалось обнаружить в литературе. Для объяснения

возможности его образования пришлось предложить механизм, насчитывающий более 10 стадий (схема 3).

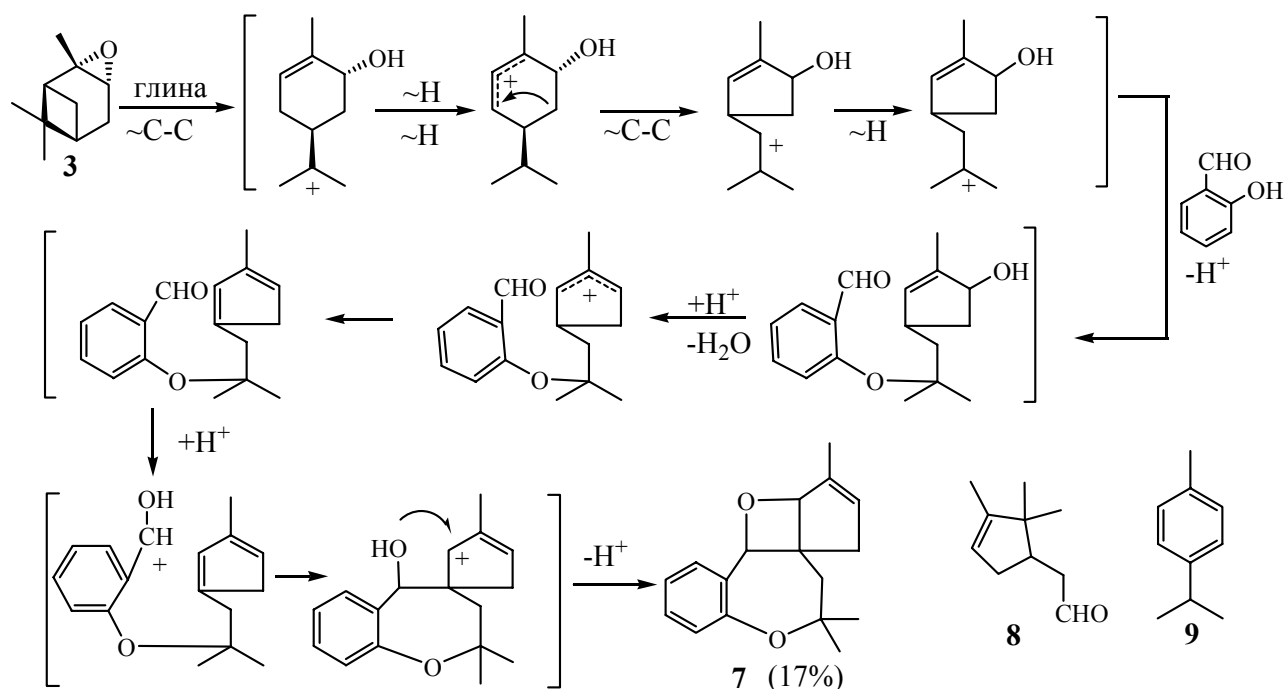


Схема 3

Во всех реакциях эпоксида α -пинена **3** с альдегидами, наряду с продуктами межмолекулярного взаимодействия эпоксида и альдегида, были получены продукты внутримолекулярных превращений соединения **3** - камфоловый альдегид **8** и *n*-цимол **9**.

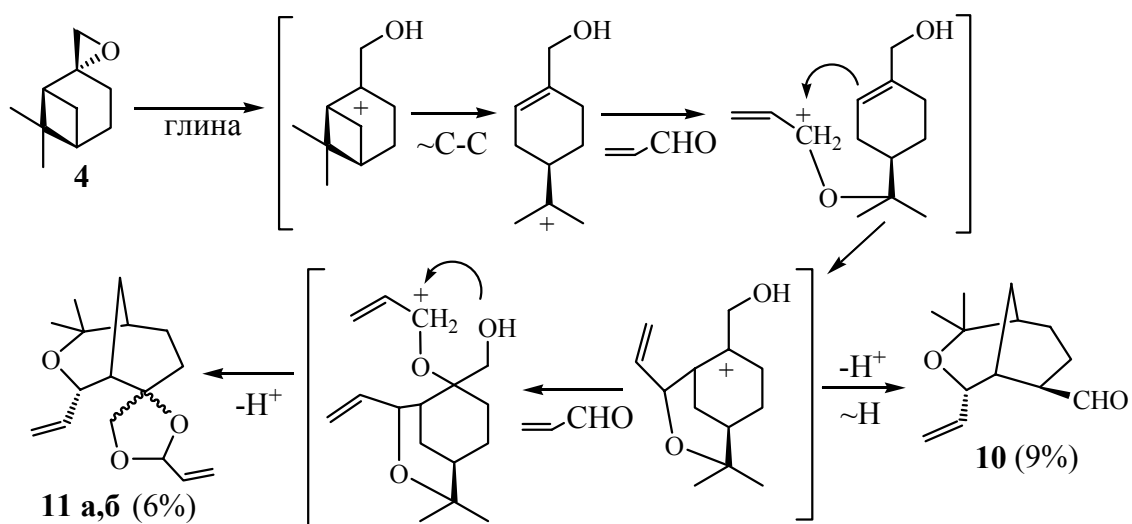


Схема 4

При изучении взаимодействия эпоксида β -пинена **4** с акролеином на глине мы получили бициклический альдегид **10**, а также трициклические спиросоединения – **11 a,b**, которые являются продуктами присоединения двух молекул альдегида к

эпоксиду **4** (схема 4). Образование продуктов изомеризации эпоксиды β -пинена **4** в ходе данной реакции не наблюдалось.

Превращение спиртов пинанового ряда и их эпоксидов на глине асканит-бентонит

Полученные при изучении поведения α - и β -пиненов и их эпоксидов в присутствии монтмориллонитовой глины интересные и весьма неожиданные результаты побудили нас исследовать превращения и других соединений пинанового ряда в этих условиях. В качестве объекта изучения мы выбрали ряд доступных аллильных спиртов пинанового ряда – *транс*-пинокарвеол **12**, миртенол **13**, *транс*- и *цис*-вербенолы **14**, **15**.

Из литературных данных известно, что в присутствии минеральных кислот *транс*-пинокарвеол **12** превращается в основном в производное фенхена. Нами при выдерживании (+)-*транс*-пинокарвеола **12** на глине асканит-бентонит из реакционной смеси были выделены миртенол **13** и продукт конденсации соединение **16**, конверсия (+)-*транс*-пинокарвеола составила 75%. Образование соединения **16** происходит, по-видимому, в результате взаимодействия *транс*-пинокарвеола **12** с карбокатионом **B**, который образуется предположительно из протонированного по гидроксогруппе исходного спирта (схема 5). Интересно, что, несмотря на наличие в реакционной смеси двух спиртов в сравнимом соотношении, а так же возможность присоединения их к катиону **B** по двум положениям, в заметных количествах образуется только соединение **16**.

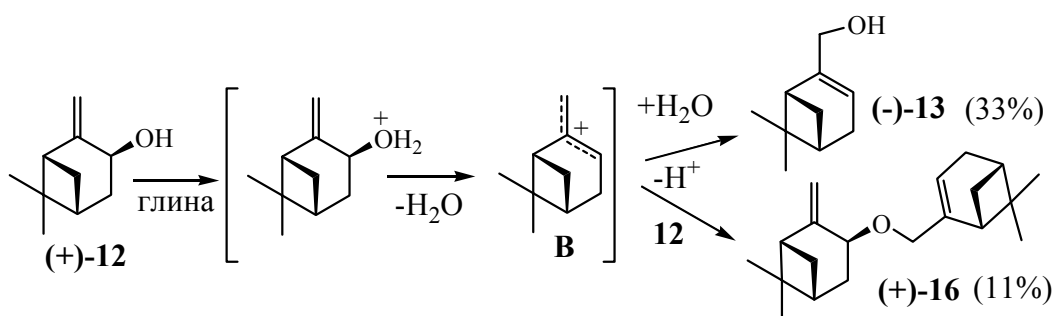


Схема 5

О поведении миртенола **13** в кислых средах было известно лишь, что он при кипячении в уксусной кислоте превращается в ацетат миртенола. Нами показано, что при выдерживании (-)-миртенола **13** на глине асканит-бентонит образуются (+)-*транс*-пинокарвеол **12**, (-)-перилловый спирт **17** и ароматический спирт **18** (схема 6).

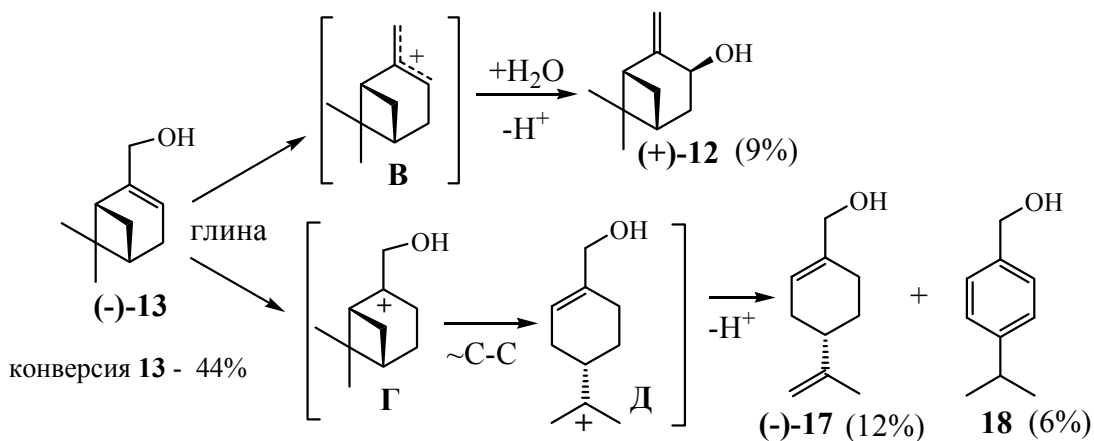


Схема 6

Наличие в продуктах реакции соединений с *n*-ментановым остовом свидетельствует о том, что при изомеризации (-)-миртенола **13** реакция протекает не только по пути образования карбокатиона **B**, но, также, происходит и протонирование двойной связи с последующей скелетной перегруппировкой катиона с пинановым остовом **Г** в катион с *n*-ментановым остовом **Д**.

Таким образом, одним из основных направлений превращений пинокарвеола **12** и миртенола **13** на глине асканит-бентонит является их взаимопревращение. В результате, реакционная смесь в обоих случаях содержит и пинокарвеол **12**, и миртенол **13**. Тем не менее, в каждом случае образуются еще и «непересекающиеся» продукты изомеризации, что весьма неожиданно – фактически это означает, что глина способна «различать» два состояния одних и тех же соединений (или нанесенных на глину в качестве исходных, или образовавшихся в процессе реакции).

Результаты реакций эпоксидов пинокарвеола **19** и миртенола **20** на глине оказались не менее неожиданными, чем в случае исходных спиртов – несмотря на идентичность катионов, которые должны были бы образовываться при раскрытии протонированных эпоксидных циклов этих соединений, часть продуктов изомеризации образовывалась только из одного конкретного исходного соединения.

При выдерживании эпоксида (+)-пинокарвеола **19** на глине асканит-бентонит мы получили (+)-пинокарвон **21** и аналог камфоленового альдегида соединение **22**, а в результате превращений эпоксида (-)-миртенола **20** на глине в тех же условиях ароматический спирт с *n*-ментановым остовом **23** и гидроксиальдегид **22**. Еще раз подчеркнем, что соединение **23** не образуется из эпоксида **19**, а пинокарвон **21** – из эпоксида миртенола **20** (схема 7).

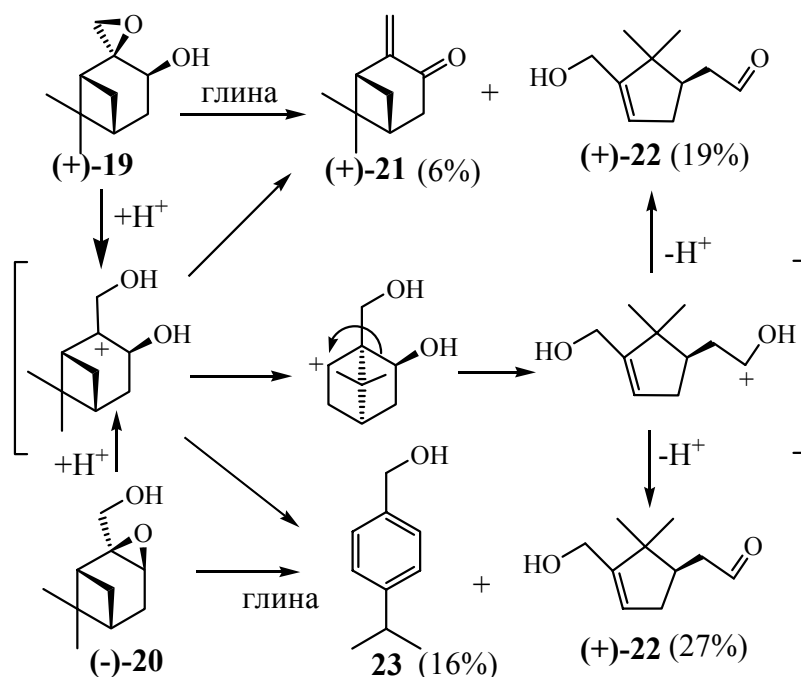


Схема 7

Отметим, что в литературе нами не обнаружено примеров изучения поведения эпоксидов пинокарвеола и миртенола в кислых средах. Пинокарвеол **12**, миртенол **13** и их эпоксиды **19** и **20** не взаимодействуют с альдегидами на глине асканит-бентонит.

Изучение превращений эпоксида нопола **24** в присутствии природной глины асканит-бентонит показало, что состав реакционной смеси и соотношение продуктов сильно зависит от температуры проведения реакции (схема 8). При выдерживании эпоксида нопола **24** в присутствии глины при -25°C помимо гидроксиальдегида **25** (20%), в качестве основных продуктов, образуются диолы с *n*-ментановым остовом **26** и **27** в соотношении $\sim 1:3$ (общий выход 35%). Повышение температуры реакции до 0°C приводит к незначительному снижению выхода диолов **26** и **27** (общий выход составил 30% при соотношении 1:1), и соединения **25** (16%). Кроме того, из реакционной смеси было выделено небольшое количество (6%) спирта **28**. Дальнейшее повышение температуры реакции до 20°C привело к существенному изменению состава реакционной смеси – помимо соединений **25** и **28** была выделена смесь бициклических соединений **29** и **30** (соотношение 1:1, общий выход 4%), которые могут образовываться, как это было показано контрольным экспериментом, в результате циклизации диолов **26** и **27** (схема 8). Необходимо отметить, что реакционная способность эпоксида нопола **24** на глине существенно отличается реакционной способности в присутствии ZnBr_2 , когда в качестве единственного продукта был выделен альдегид **25** (Chapuis C., Brauchli R. *Helv. Chim. Acta.* 1992, 75, 1527).

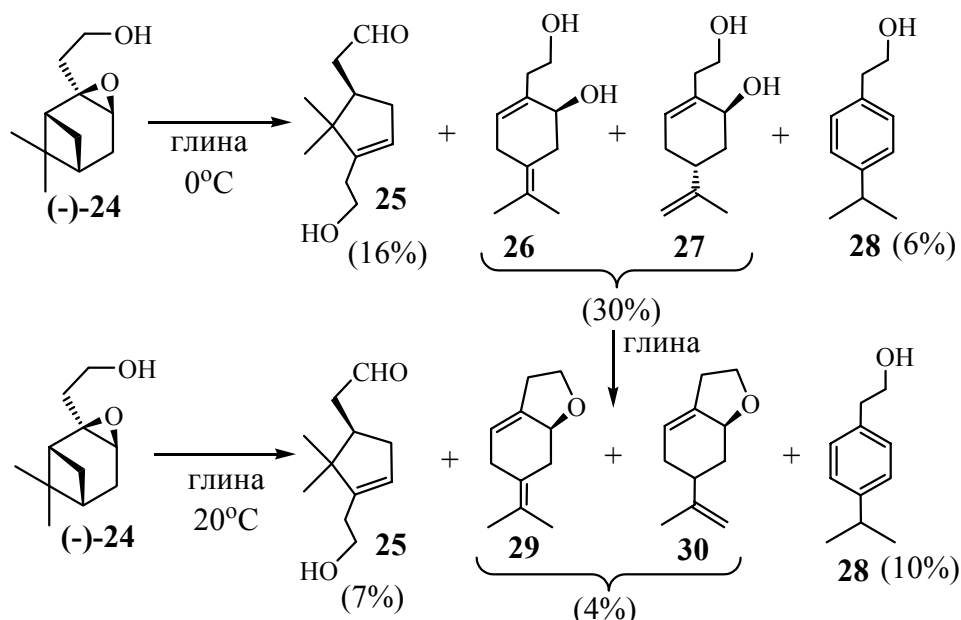


Схема 8

В отличие пинокарвеола **12** и миртенола **13**, (+)-*транс*-вербенол **14** реагирует как с алифатическими, так и с ароматическими альдегидами на глине асканит-бентонит. Так, при взаимодействии (+)-*транс*-вербенола **14** с салициловым альдегидом образуется гетероциклическое соединение **30**, а взаимодействие с алифатическими кротоновым альдегидом и α -метилакролеином приводит к образованию соединений **31 а,б** (схема 9).

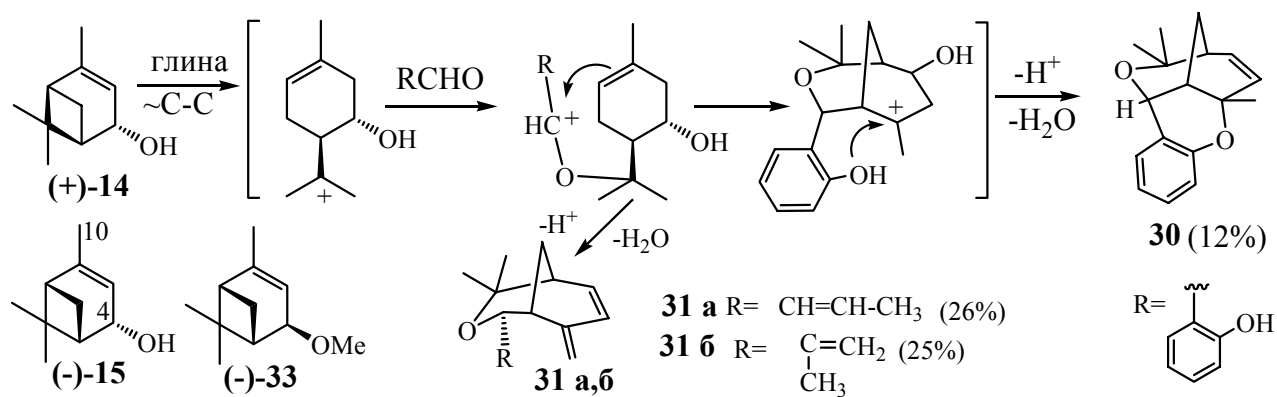


Схема 9

Изучение поведения в присутствии глины асканит-бентонит пространственного изомера соединения **14** - (-)-*цис*-вербенола **15** (схема 9) показало, что в результате реакций этого спирта с салициловым и кротоновым альдегидами образуются оптические антиподы гетероциклических соединений, полученных из (+)-*транс*-вербенола **14**. То есть, относительное расположение гидроксильной группы в исходном вербеноле не оказывает влияния на возможность протекания и направление межмолекулярных реакций. Более того, замена гидроксильной группы на метокси-группу при переходе от *транс*-вербенола **14** к метиловому эфиру (-)-*транс*-вербенола

33 (схема 9) также не привела к изменению направления реакции. В то же время, наличие гидроксильной группы (или ее эфира) в положении C⁴ имеет принципиальное значение в изучаемых реакциях, поскольку вербенон (имеющий карбонильный заместитель в положении C⁴), миртенол **13** (гидроксигруппа в положении C¹⁰) и α-пинен **1** (у которого нет кислородсодержащих заместителей) вообще не вступают в реакции с альдегидами на глине асканит-бентонит.

При выдерживании эпоксида (-)-*цис*-вербенола **34** на глине асканит-бентонит в качестве основного продукта реакции образуется *транс*-диол с *n*-ментановым остовом **35** (47%) и, в меньших количествах, кетоспирт **36** (5%) (схема 10). Ранее соединение **36** было получено в качестве основного продукта при изучении поведения эпоксида (-)-*цис*-вербенола **34** в присутствии ZnBr₂, в нашем же случае оно образовывалось только в качестве минорного продукта (Amri H. и др. *J. Soc. Chim. Tunis.* 1983, 25.). *Транс*-диол **35** не найден нами в литературе и рассматривается в качестве предшественника перспективного хирального лиганда для асимметрических металлокомплексных катализаторов. Проведенные в лаборатории фармакологических исследований нашего института исследования показали, что соединение **35** может рассматриваться в качестве перспективного противосудорожного агента, обладающего низкой токсичностью и не оказывающего существенного влияния на психо-локомоторную активность.

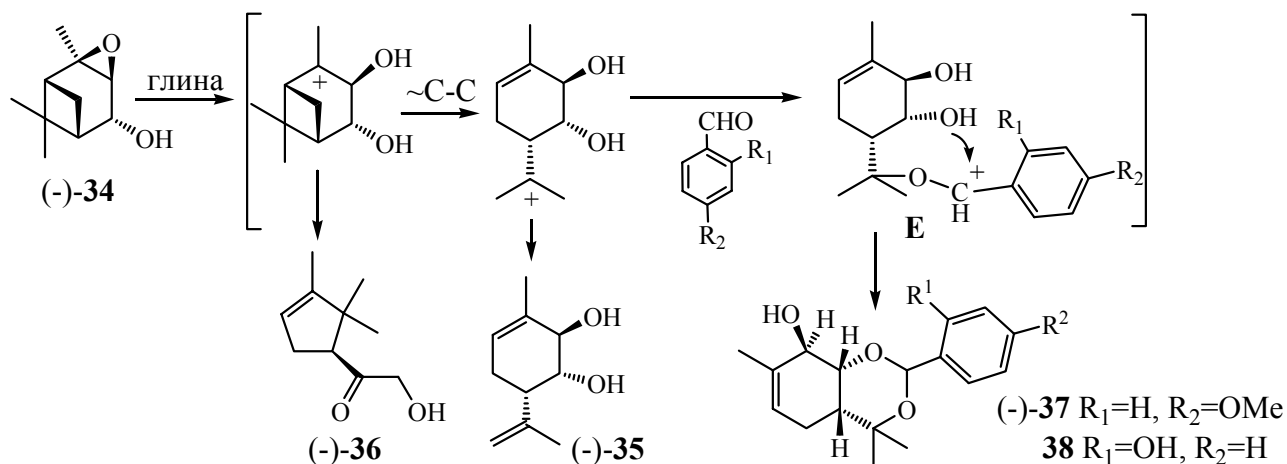


Схема10

При взаимодействии эпоксида (-)-*цис*-вербенола **34** с *n*-метоксибензальдегидом в присутствии глины нами из реакционной смеси, помимо продуктов изомеризации эпоксида (-)-*цис*-вербенола **34** соединений **35** (33%) и **36** (7%), было выделено соединение **37** (13%) (схема 10), предположительный механизм образования которого включает в себя протонирование и раскрытие эпоксидного цикла, скелетную перегруппировку в катион с *n*-ментановым остовом и его последующее

взаимодействие с молекулой альдегида. Интересно, что на последней стадии предполагаемого механизма более благоприятной в образовавшемся катионе **E** оказывается гетероциклизация, а не карбоциклизация, как это наблюдалось ранее в реакциях других кислородсодержащих терпеноидов пинанового ряда. Взаимодействие эпоксида вербенола **34** с салициловым альдегидом протекает аналогично с образованием соединения **38** (4%) (схема 10).

При переходе от ароматических альдегидов к алифатическому кротоновому альдегиду появляется новый путь реакции. При взаимодействии эпоксида (-)-*цис*-вербенола **34** с кротоновым альдегидом, помимо соединения **39** (16%), являющегося аналогом соединений **37** и **38**, и продуктов изомеризации - соединений **35** (13%) и **36** (5%), мы получили с выходом 14% смесь двух диастереомеров **40 а,б** (соотношение 1.8 : 1), изомерия которых обусловлена различным положением заместителей у атома C⁵ (схема 11). Кроме того, из реакционной смеси было выделено небольшое количество триола **41**. При рассмотрении возможного механизма образования соединений **40 а,б** видно, что в качестве промежуточной нейтральной частицы в этой реакции может выступать диол **35**. Для проверки этого предположения мы провели контрольный эксперимент по выдерживанию соединения **35** в присутствии кротонового альдегида на глине, при этом действительно наблюдалось образование смеси диастереоизомеров **40 а,б** (схема 11).

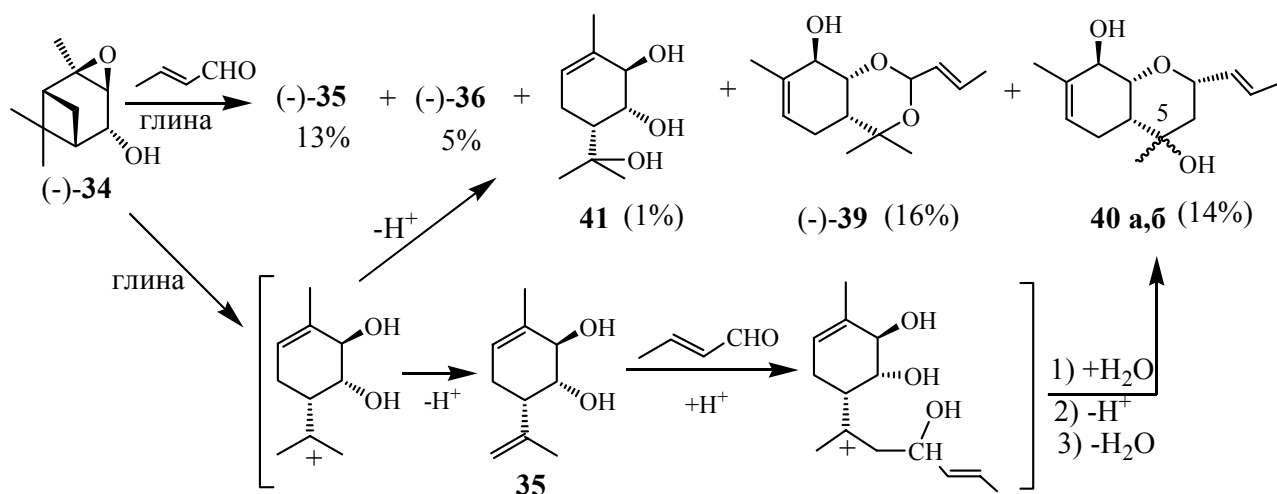


Схема 11

Превращение эпоксидов карбонильных соединений пинанового ряда.

При выдерживании эпоксида (-)-миртеналя **42** на глине асканит-бентонит он превращается в набор альдегидов: диальдегид **43**, бициклический альдегид **44**, ароматические альдегиды **45** и **46** и соединение с *n*-ментановым остовом **47** (схема 12). Образование бициклического альдегида **44** оказалось неожиданным, поскольку

ранее соединение с таким типом остова было получено только в ходе реакций, протекающих в условиях конформационного контроля: в суперкислых средах (-120°C , $\text{HSO}_3\text{F-SO}_2\text{FCl}$) или в присутствии специально синтезированного катализатора. Отметим, что поведение эпоксида миртенала **42** в кислых средах ранее не было изучено.

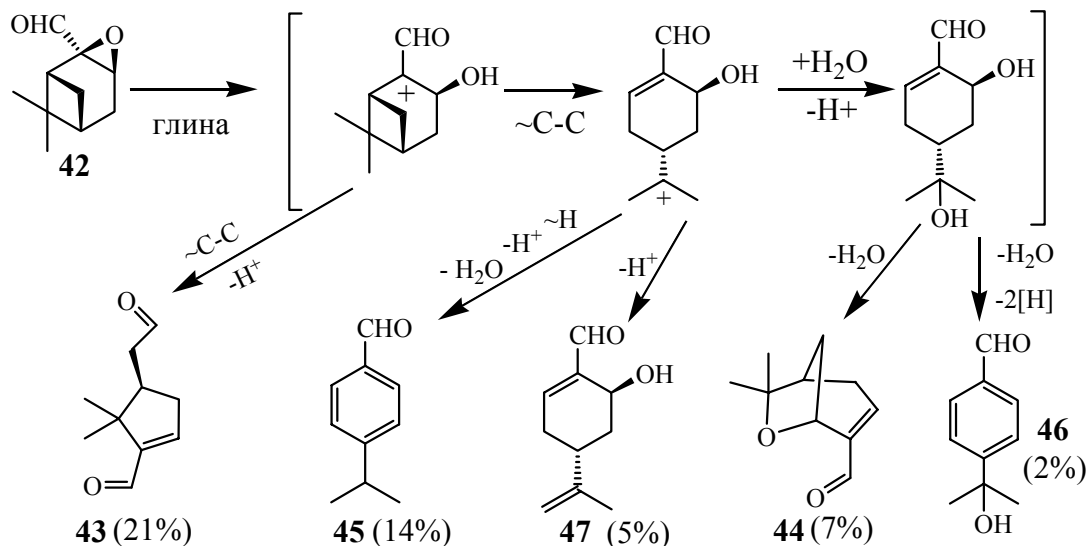


Схема 12

При выдерживании эпоксида (-)-вербенона **48** на глине асканит-бентонит мы получили α -гидроксикетоны – с *n*-ментановым остовом **49** (22%) и, неожиданно, гидроксикетон с камфановым остовом **50** (36%) (схема 13).

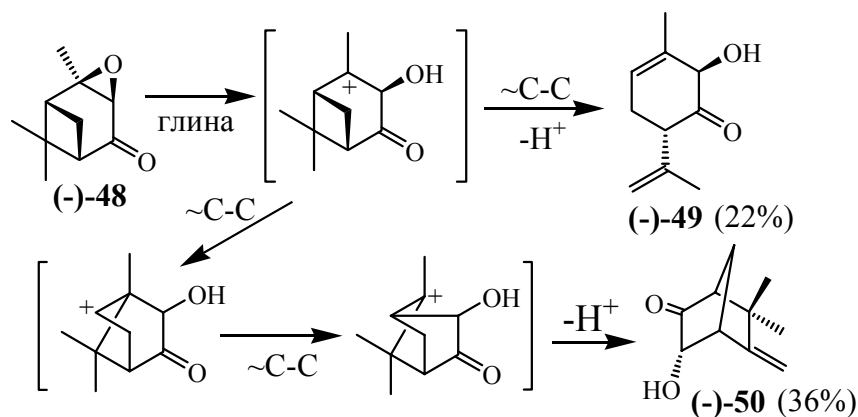


Схема 13

Чтобы объяснить образование соединения **50**, мы предложили последовательность перегруппировок, которые ранее не наблюдались для кислородсодержащих терпеноидов пинанового ряда. Подобные перегруппировки характерны для самих α - и β -пиненов. Интересно, что в данной реакции образуется исключительно эндо-изомер, поэтому механизм образования соединения **50** неизбежно должен включать стадию, на которой формально происходит эпимеризация. По-видимому, эта эпимеризация может происходить в процессе

перестройки углеродного скелета из пинанового остова в камфановый остов. Гидроксикетоны **49** и **50** могут быть использованы в дальнейшем как синтоны в асимметрическом синтезе сложных оптически активных соединений.

Нами обнаружено, что эпоксид (-)-вербенона **48** вступает в межмолекулярные реакции с альдегидами в присутствии глины асканит-бентонит. При взаимодействии эпоксида вербенона **48** с акролеином, кротоновым и салициловым альдегидами из реакционной смеси, помимо продуктов изомеризации **49** и **50**, были выделены гетероциклические α -дикетоны **51-53**, находящиеся в енольной форме (схема 14).

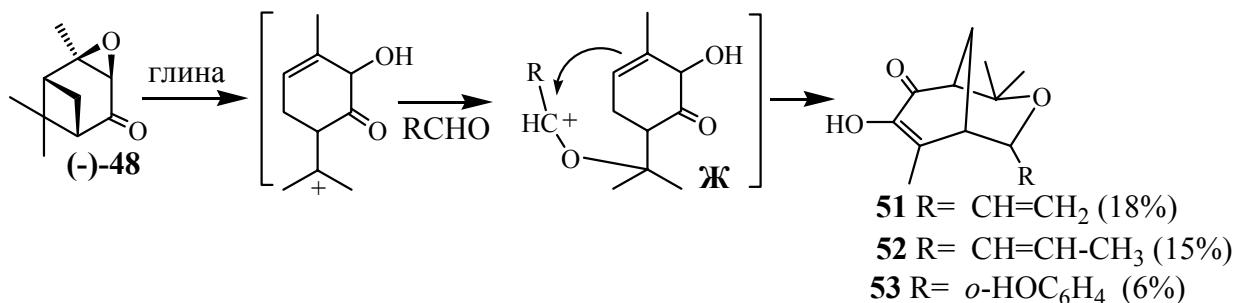


Схема 14

Интересно, что, несмотря на наличие в молекуле **48** нескольких атомов кислорода, на последней стадии более благоприятной в образовавшемся катионе **Ж** оказывается карбоциклизация, а не гетероциклизация, как это происходило в случае эпоксида (-)-*цис*-вербенола **34**.

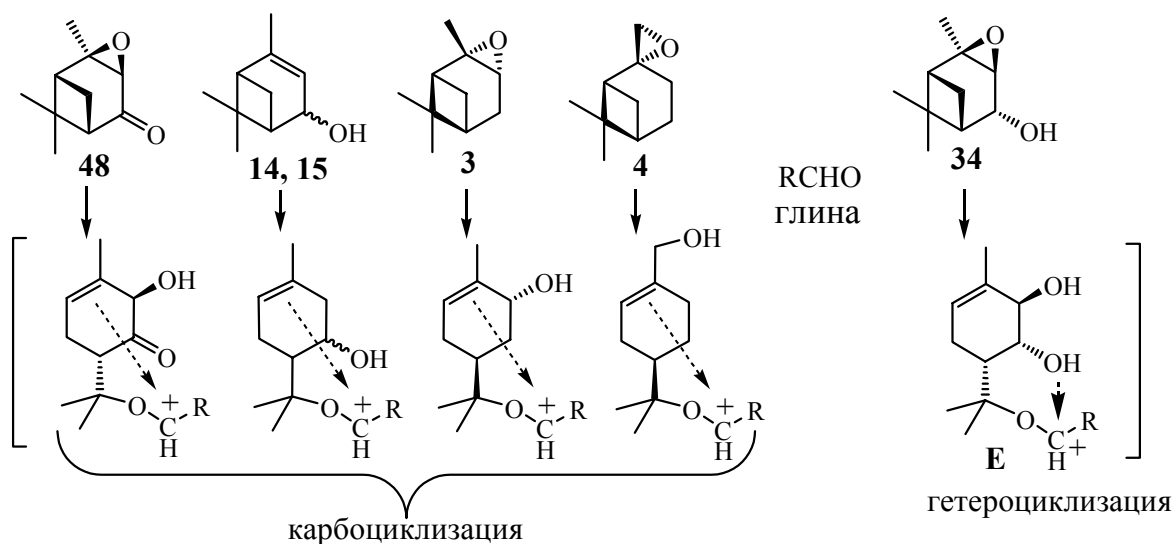


Схема 15

Из схемы 15 видно, что структуры катионов, которые могут образовываться из эпоксида вербенона **48**, *транс*- и *цис*-вербенолов **14**, **15**, эпоксидов α - и β -пиненов **3**, **4** при взаимодействии их с альдегидами на глине, очень близки к строению катиона **Е**, образующегося, как мы полагаем, из эпоксида (-)-*цис*-вербенола **34**. Тем не менее, если в пяти случаях были получены продукты, образующиеся исключительно в

результате протекания карбоциклизации на последней стадии реакции, то из эпоксида вербенола **34** – только продукт гетероциклизации. Таким образом, даже относительно небольшие изменения в структуре терпеноида в случае использования в качестве катализатора монтмориллонитовой глины могут привести к резкому изменению направления реакции.

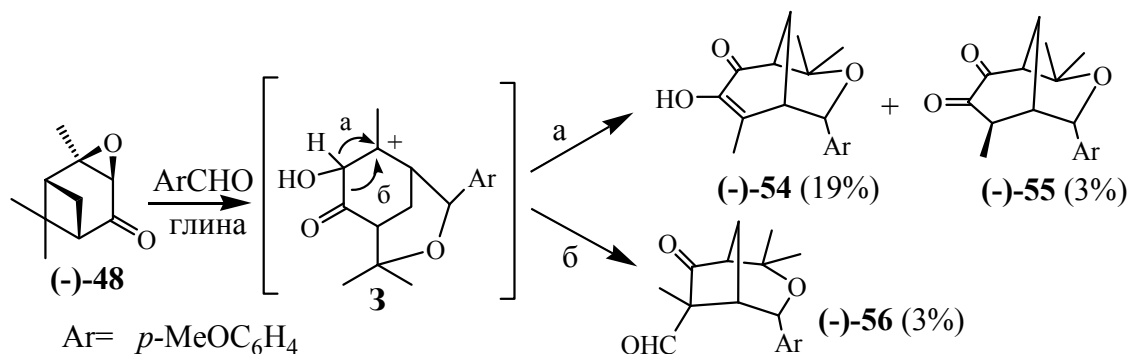


Схема 16

При взаимодействии эпоксида (-)-вербенона с другим ароматическим альдегидом - *p*-метоксибензальдегидом в присутствии глины асканит-бентонит, появляется новый путь реакции, ведущий к образованию кетоальдегида **56** (3%). Соединение **56** образуется, очевидно, в результате сокращения цикла в промежуточном карбокатионе **3** (схема 16). Такое сокращение цикла оказалось неожиданным, так как ранее не наблюдалось в реакциях образования бициклических простых эфиров из терпеноидов и альдегидов.

ВЫВОДЫ

- 1 Впервые проведено систематическое изучение реакционной способности терпеноидов пинанового ряда в присутствии кислотной природной монтмориллонитовой глины асканит-бентонит.
- 2 Обнаружено, что β -пинен, эпоксиды α - и β -пиненов, *цис*- и *транс*-вербенолы, эпоксид вербенона и эпоксид *цис*-вербенола вступают в реакции с альдегидами в присутствии глины асканит-бентонит. В результате этих превращений, как правило, образуются соединения с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом. Исключением являются реакции альдегидов с эпоксидом *цис*-вербенола, в результате которых образуются бензо[d][1,3]диоксиновые производные, а так же реакция эпоксида α -пинена с салициловым альдегидом, ведущая к образованию соединения с неописанным ранее тетрациклическим 1H-6,11-диоксабензо[а]циклопента[2,3]цикло-бута[1,2-с]циклогептановым остовом.

3 Показано, что одним из основных направлений превращений *транс*-пинокарвеола и миртенола на глине асканит-бентонит является их взаимопревращение. Дополнительно, в каждом случае образуются еще и «непересекающиеся» продукты изомеризации. При выдерживании в присутствии глины эпоксидов *транс*-пинокарвеола и миртенола в качестве основного продукта образуется аналог камфоленового альдегида. Изучение превращений эпоксида нопола в присутствии глины показало, что при охлаждении в качестве основных продуктов образуются гидроксиальдегид, являющийся аналогом камфоленового альдегида, и диолы с *p*-ментановым остовом, которые подвергаются внутримолекулярной гетероциклизации в замещенные гидрированные бензофураны при повышении температуры до комнатной.

4 Обнаружено, что при выдерживании на глине асканит-бентонит эпоксида вербенона в качестве основного продукта образуется α -гидроксикетон с камфановым остовом, а из эпоксида *цис*-вербенола – 1,2-*транс*-диол с *n*-ментановым остовом, который может рассматриваться в качестве перспективного противосудорожного агента.

5 Показано, что в присутствии глины асканит-бентонит эпоксид миртеналя подвергается превращениям, которые сопровождаются скелетными перегруппировками пинанового остова и приводят к образованию диальдегида, являющегося аналогом камфоленового альдегида, альдегидов с *n*-ментановым остовом и необычного альдегида с 6-оксабицикло[3.2.1]октановым остовом.

6 Исследование внутримолекулярных реакций терпеноидов пинанового ряда показало, что их превращения на глине асканит-бентонит во многих случаях существенно отличаются от реакций, протекающих в условиях гомогенного катализа. При изучении межмолекулярных реакций терпеноидов пинанового ряда с альдегидами в присутствии глины асканит-бентонит обнаружено, что даже относительно небольшие изменения в строении терпеноидов и/или альдегидов могут оказывать значительное влияние как на соотношение внутри- и межмолекулярных процессов, так и на строение образующихся продуктов.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. *Salakhutdinov, N.F., Volcho, K.P., Il'ina, I.V., Korchagina, D.V., Tatarova, L. E., Barkhash, V. A.* New Reactions of Isoprenoid Olefins with Aldehydes Promoted by $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ Catalysts // *Tetrahedron*. – 1998. – V. 54. – N 51. – P. 15619-15642.
2. *Ильина, И.В., Корчагина, Д.В., Салахутдинов, Н.Ф., Бархаш, В.А.* Взаимодействие терпеноидов пинанового ряда с альдегидами на глине асканит-бентонит // *Ж. Орг. Хим.* – 1999. – Т. 35. – Вып. 3. – С. 491-492.
3. *Ильина, И.В., Корчагина, Д.В., Салахутдинов, Н.Ф., Бархаш, В.А.* Взаимодействие терпенов пинанового ряда и их эпоксидов с альдегидами на глине асканит-бентонит // *Ж. Орг. Хим.* – 2000. – Т. 36. – Вып. 10. – С. 1483-1492.
4. *Ильина, И.В., Волчо, К.П., Корчагина, Д.В., Салахутдинов, Н.Ф., Бархаш, В.А.* Превращения эпоксида нопола на глине асканит-бентонит // *Ж. Орг. Хим.* – 2004. – Т. 40. – Вып. 10. – С. 1483-1487.
5. *Il'ina, I.V., Volcho, K. P., Korchagina, D. V., Barkhash, V. A., Salakhutdinov, N. F.* Synthesis of Optically Active, Cyclic α -Hydroxy Ketones and 1,2-Diketones from Verbenone Epoxide // *Helvetica Chimica Acta*. – 2006. – V. 89. – N 3. – P. 507-514.
6. *Хоменко Т.М., Саломатина О.В., Курбакова С.Ю., Ильина И. В., Волчо К.П., Комарова Н.И., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков А.Г.* Новые хиральные лиганды на основе миртеналя и кариофиллена для металлокомплексного асимметрического окисления сульфидов // *Ж. Орг. Хим.* – 2006. – Т.42. – Вып. 11 – С. 1666-1673.
7. *Suslov, E.V., Khomenko, T.M., Il'ina, I.V., Korchagina, D.V., Komarova, N.I., Volcho K.P., Salakhutdinov, N.F.* Asymmetric Induction in Catalyzed Synthesis of Organic Compounds as an Important Stage in the Evolution of Life on Earth // *Paleontological Journal*. – 2006. – V. 40. – suppl. 4. – P. 532-537.
8. *Ильина, И.В., Волчо, К.П., Корчагина, Д.В., Салахутдинов, Н.Ф., Бархаш В.А.* Превращения эпоксида (-)-миртеналя на глине асканит-бентонит // *Ж. Орг. Хим.* – 2007. –Т. 43. – Вып. 1. – С. 56–59.
9. *Il'ina, I.V., Volcho, K.P., Korchagina, D.V., Barkhash, V. A., Salakhutdinov, N.F.* Reactions of Allyl Alcohols of the Pinane Series and of Their Epoxides in the Presence of Montmorillonite Clay // *Helvetica Chimica Acta*. – 2007. – V. 90. – N 2. – P. 353 – 368.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

10. *Il'ina, I.V., Korchagina, D.V., Salakhutdinov, N.F., Barkhash, V. A.* Reaction of α -Pinane Epoxide with Aldehydes on Askanite-Bentonite Clay. // International Conference on Natural Products and Physiologically Active Substances (ICNPAS-1998), 30 november-6 september 1998, Novosibirsk, С 84.
11. *Ильина, И.В., Волчо, К.П., Корчагина, Д.В., Салахутдинов, Н.Ф., Бархаш, В.А.* Превращения эпоксида нопола на глине асканит-бентонит // Молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск, 29сент.-3окт. 2003 г., стр. 252.
12. *Суслов, Е.В., Хоменко, Т.М., Ильина, И.В., Корчагина, Д.В., Комарова, Н.И., Волчо К. П., Салахутдинов Н.Ф.* Передача хиральности в каталитическом синтезе органических молекул как важный этап возникновения жизни на земле // Международное рабочее совещание «Происхождение и эволюция биосферы». Новосибирск, 26-29 июня 2005 г., стр. 56-57.
13. *Ильина, И.В., Волчо, К.П., Корчагина, Д.В., Салахутдинов, Н.Ф., Бархаш, В.А.* Превращения эпоксидов миртеналя и вербенона на монтмориллонитовой глине асканит-бентонит // VIII Молодежная научная школа-конференция по органической химии. Казань, 22-26 июня 2005 г., стр. 388.
14. *Салахутдинов, Н.Ф., Ильина, И.В., Волчо, К.П.* Каталитические превращения эпоксидов монотерпеноидов // IV Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ», Сыктывкар, 25-30 июня 2006, стр. 17.
15. *Ильина, И.В., Волчо, К.П., Корчагина, Д.В., Бархаш, В.А., Салахутдинов, Н.Ф.* Синтез новых полифункциональных соединений из эпоксида (-)-*цис*-вербенола // Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии», 5-9 июня 2007 г., Новосибирск, стр. 134.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.
Заказ № Тираж 100 экз.

Отпечатано на ротапринте Новосибирского института
органической химии СО РАН им. Н. Н. Ворожцова.
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9