

На правах рукописи

ВЫДРИНА ВАЛЕНТИНА АФАНАСИЕВНА

**ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ
(-)-МЕНТОЛАКТОНА**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание
ученой степени кандидата химических наук

Уфа – 2007

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

Научный руководитель: кандидат химических наук,
доцент
Яковлева Марина Петровна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Куковинец Ольга Сергеевна

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Вострикова Ольга Сергеевна

Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа РАН

Защита диссертации состоится 27 апреля 2007 г. в 14⁰⁰ ч 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, e-mail: chemorg@anrb.ru.

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

Автореферат разослан 26 марта 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Ф.А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Эффективность большинства биологически активных соединений во многом определяется стереохимической чистотой, вследствие чего важное значение имеют правильный выбор субстратов и путей их трансформации в целевые молекулы. Один из них – это функционализация хиральных природных соединений с сохранением имеющихся асимметрических центров. Относительно доступный оптически чистый монотерпеноид *l*-ментол, выделяемый из эфирного масла перечной мяты, не получил до настоящего времени должного применения в химии низкомолекулярных биорегуляторов насекомых и других биологически активных веществ, поскольку строение данного соединения (тризамещенный циклогексан) накладывает определенные ограничения при его функционализации. В литературе описан способ активации цикла *l*-ментола, основанный на последовательном окислении в (-)-ментон, а затем по реакции Байера-Виллигера в (-)-ментолактон, для которого, в свою очередь, известно лишь несколько примеров применения в органическом синтезе. Синтетический потенциал (-)-ментолактона может быть существенно расширен превращением его в соответствующий лактол, поэтому изучение низкотемпературного гидридного восстановления этого циклического эфира в применении к химии низкомолекулярных биорегуляторов насекомых является актуальной задачей.

Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Института органической химии УНЦ РАН по теме «Биорегуляторы поведения и жизнедеятельности насекомых: синтез и препараты на их основе» (регистрационный номер № 01.99.00 11834); Программы 2006-РИ-112.0/001/409 «Развитие системы ведущих научных школ как среды генерации знаний и подготовки научно-педагогических кадров высшей квалификации. Проведение научно-исследовательских работ по приоритетным направлениям Программы» (государственный контракт № 02.445.11.7430 от 09 июня 2006 г.) и Целевой программы «Интеграция науки и высшего образования России на 2002-2006 годы».

Цель работы. Изучение низкотемпературного восстановления (-)-ментолактона и использование образующихся продуктов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов насекомых.

Научная новизна и практическая значимость. Выполнено систематическое исследование низкотемпературного (-70°C) восстановления *3R,7*-диметиллоктан-*6S*-олида ((-)-ментолактона) диизобутилалюминийгидридом (ДИБАГ) и подобраны условия преимущественного образования ментолактола (в виде смеси (1:1) *7S*-изопропил-*4R*-метил-*2S*-оксепанола и *6S*-гидрокси-*3R,7*-диметиллоктанала), его изобутилового ацеталя (*2S*-изобутоксид-*7S*-изопропил-*4R*-метил-*2*-оксепана) и гидроксикетона (*2,6R*-диметил-*8*-гидроксиоктан-*3*-она).

Разработан количественный метод синтеза оптически чистых *O*-алкилпроизводных ментолактола – *2S*-алкокси-*7S*-изопропил-*4R*-метилоксепанов – основанный на последовательной низкотемпературной (-70°C) обработке мен-

толактона эквимолярным количеством ДИБАГ и соответствующими спиртами, насыщенными газообразным HCl.

Установлено, что $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ с ментолактолом и его алюминатом в условиях реакции Виттига выступает в качестве не олефинирующего, а восстанавливающего агента.

Предложен ряд подходов к получению 2,6*R*-диметил-8-гидроксиоктан-3-она на основе которого выполнены синтезы 6*S*-метилоктан-3-она (феромона тревоги муравьев родов *Crematogaster* и *Myrmica*), 14*S*-метилоктадец-1-ена (полового феромона персикового листового минера *Lyonetia clerckella*) и 1-бром-3*S*-метилундекана (ключевого синтона для 2*S*-ацетокси-3*S*,7*S*-диметилпентадекана – полового феромона сосновых пилильщиков родов *Diprion* и *Neodiprion*).

Апробация работы. Результаты исследований были представлены на Международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» (Алматы, 2003), XL Научно-практической конференции «Школа. ВУЗ. Наука» (Бирск, 2003), V Международном симпозиуме по химии природных соединений (Ташкент, 2003), XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003), Международной научно-практической конференции «Биологическая защита растений – основа стабилизации агроэкосистем» (Краснодар, 2004), VII Научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2004), IV Международной конференции молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» (Санкт-Петербург, 2005), Международной научно-практической конференции «Биологические науки в XXI веке. Проблемы и тенденции развития» (Бирск, 2005), IV Всероссийской научной Internet-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2005), Втором Всероссийском съезде по защите растений «Фитосанитарное оздоровление экосистем» (Санкт-Петербург-Пушкин, 2005), Республиканской научно-практической конференции «Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям» (Уфа, 2006), IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2006), IX Научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 4 статьи в журнале, рекомендованном ВАК, и тезисы 14 докладов.

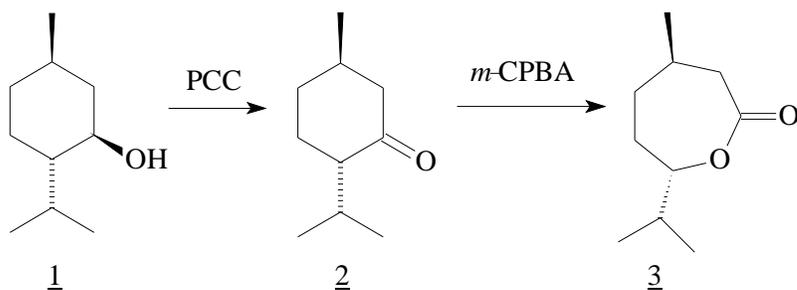
Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на страницах и состоит из введения, литературного обзора на тему «Енолизация (-)-ментона в синтезе низкомолекулярных биологически активных веществ», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы, состоящего из наименований, и содержит 1 таблицу.

Соискатель выражает глубокую признательность доктору химических наук, профессору Г.Ю. Ишмуратову за постоянное внимание и неоценимые консультации, оказанные при выполнении работы.

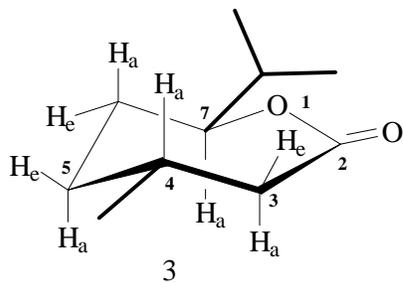
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Относительно доступный оптически чистый монотерпеноид *l*-ментол (1), выделяемый из эфирного масла перечной мяты, не получил до настоящего времени должного применения в химии низкомолекулярных биорегуляторов насекомых и других биологически активных веществ. Использование его в синтезе хиральных строительных блоков неоправданно мало, в первую очередь, из-за инертности циклогексанового кольца.

В литературе описан способ активации цикла ментола (1), основанный на его последовательном окислении в (-)-ментон (2), а затем по реакции Байера-Виллигера в (-)-ментолактон (3).



В органическом синтезе известно лишь несколько примеров использования (-)-ментолактона (3): сочетание с MeMgI, алкилирование аллилбромидом, переэтерификация метанолом и исчерпывающее восстановление LiAlH₄ до 3*R*,7-диметил октан-1,6*S*-диола, причем отсутствуют данные о его пространственном строении. Оно изучено с использованием методов ЯМР-спектроскопии (двумерной корреляционной спектроскопии COSY (C-H) и COSY (H-H) и двойного резонанса). Установлено, что наличие уплощающей группы в семичленном гетероцикле приводит к плоской конформации C⁷O¹C²(O)C³ фрагмента и жесткой, исключаяющей псевдовращение, кресловидной конформации лактона. Для оценки конформационного состояния ментолактона (3) проведен анализ протон-протонных констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) в интервале температур -60 ÷ +60°C. Большая величина (³*J*=9.2 Гц) вицинальной КССВ



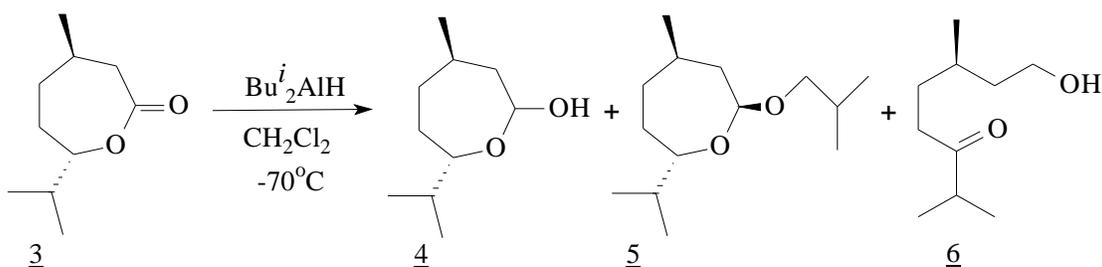
протона при атоме C⁷ указывает на его аксиальную ориентацию, следовательно, на экваториальную *P*^{*i*}-группы. Дублет дублетный сигнал протона при атоме C⁴ с геминальной КССВ (²*J*=-13.3 Гц) имеет вицинальную КССВ (³*J*=10.9 Гц) с протоном при атоме C⁵, что указывает на ее аксиальную ориентацию и отсюда, экваториальную – Me-группы при атоме C⁴.

Эти величины протон-протонных КССВ подтверждают кресловидную конформацию лактона (3). Величины КССВ при варьировании температуры изменяются незначительно, что указывает на конформационную устойчивость (-)-ментолактона (3).

1. Восстановительные трансформации (-)-ментолактона

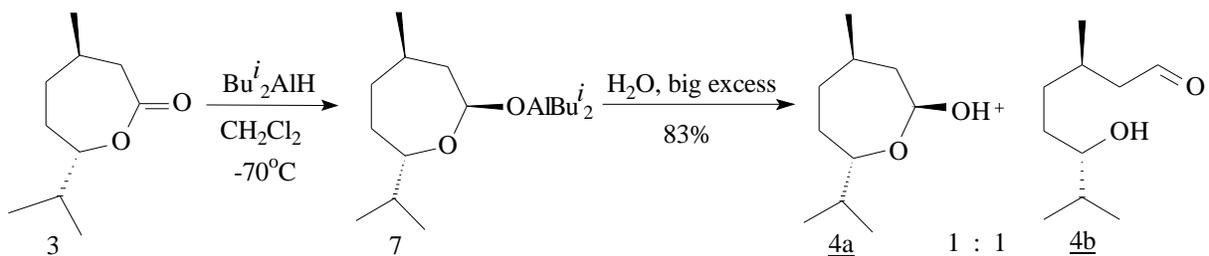
1.1. Исследование низкотемпературного восстановления (-)-ментолактона

Синтетический потенциал лактона (3) может быть существенно расширен превращением в лактол (4), поэтому нами исследовано низкотемпературное (-70°C) гидридное восстановление этого циклического эфира ДИБАГ. Установлено, что этот процесс протекает с образованием собственно ментолактола (4), его *O*-изо-бутильного производного (5) и гидроксикетона (6), для каждого из которых подобраны условия преимущественного образования.



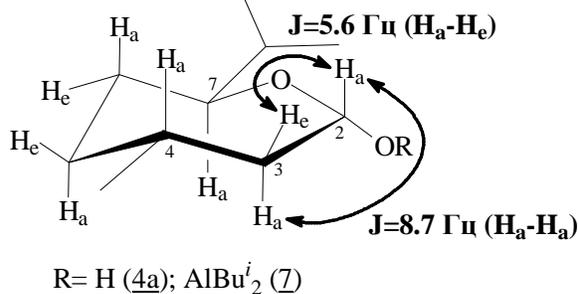
1.1.1. Синтез 7*S*-изопропил-4*R*-метил-2*S*-оксепанола и 6*S*-гидрокси-3*R*,7-диметилпентаналь

Установлено, что лактол (4) предпочтительно образуется при добавлении эквимолярного количества ДИБАГ в режиме титрования при -70°C с разложением образующегося алюмината (7) большим избытком воды при 0°C и представляет собой смесь (1:1, по данным ЯМР) оптически чистого (*S*)-эпимера лактола (4a) и оксиальдегида (4b).



Спектральные параметры ЯМР ^{13}C и ^1H лактола (4a) [ацетального атома углерода C^2 (94.53 м.д., д), протона HC^2 (5.20 м.д., дд, $^3J=8.7$ и 5.6 Гц)] и оксиальдегида (4b) [C^1 (203.21 м.д., д), протона HC^1 (9.75 м.д.)] находятся в пределах величин, приведенных в литературе для насыщенных полуацеталей и альдегидов. Величины химических сдвигов показывают, что свойственная для оксикарбонильных соединений кольчато-цепная таутомерия между полуацеталем (4a) и оксиальдегидом (4b) в данном случае отсутствует, поскольку медленное (в шкале времени ЯМР) равновесие приводило бы к появлению в спектрах дополнительных со смещенными химическими сдвигами сигналов атомов угле-

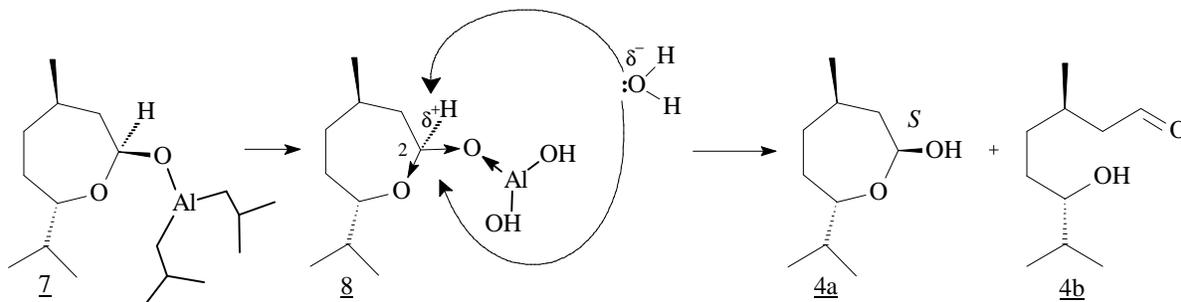
рода и протонов форм (4a) и (4b), или, в случае быстрого (в шкале времени ЯМР) обменного равновесия двух форм, к усредненному сигналу резонанса каждой пары соответствующих атомов углерода и протонов (4a) и (4b). Отсутствие сигнала рацемического атома C², хорошо различимого в спектрах ЯМР диастереомерного гемацетала (4a), неизбежно образующегося в случае равновесной циклизации оксиальдегида (4b), также подтверждает отсутствие таутомерного равновесия.



Анализ спектров ЯМР ¹H лактола (4) и алюмината (7) показывает, что протон при ацетальном углероде C² (дд) имеет вицинальные КССВ с двумя геминальными протонами при атоме C³ равные ³J=8.7 и ³J=5.6 Гц. Из этих констант следует, что протон при ацетальном атоме C² имеет аксиальную ориентацию, следовательно, заместитель

(—ОН или —Oal) — экваториальную. Исходя из этого, при известных конфигурациях атомов C⁴ и C⁷, образующийся оптически активный центр алюмината (7) имеет R-, а лактола (4a) — S-конфигурацию.

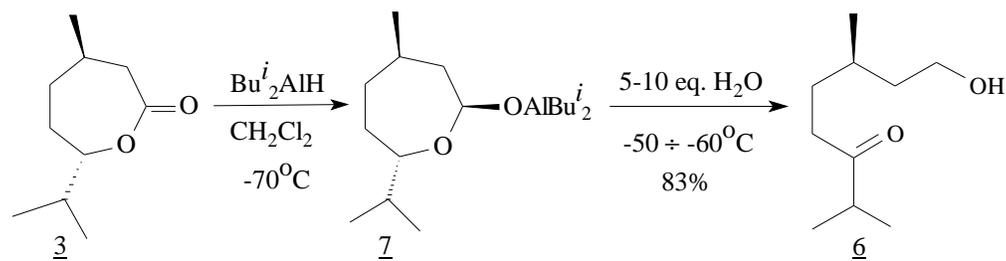
Образование смеси лактола (4a) и оксиальдегида (4b) можно объяснить превращениями на стадии разложения алюминиевого производного (7). Продукт гидролиза по связям С—Al (8) имеет гораздо меньшие размеры, по сравнению с алюминатом (7), и роль группы —Al(OH)₂ как стереонаправляющей заметно уменьшена. Поэтому молекула воды может атаковать C² равновероятно с обеих сторон связи С—OAl(OH)₂. В результате образуются стабильный S-лактол (4a) и оксиальдегид (4b), вероятно, образующийся при раскрытии нестабильного R-эпимера лактола.



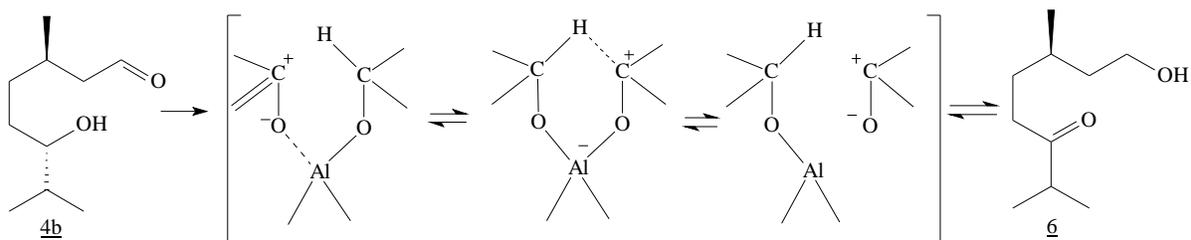
1.1.2. Синтез 2,6R-диметил-8-гидроксиоктан-3-она

При низкотемпературном (–70°C) разложении алюмината ментолактола (7) небольшим количеством воды и выдерживании этой смеси в течение 1 ч при –50°÷–60°C преимущественно образуется продукт перегруппировки — гидроксикетон (6). Об этом свидетельствуют характерные сигналы 1055 (C—O),

1708 (C=O), 3460 (OH) cm^{-1} в ИК-спектре и 62.49 (C^8) и 214.38 (C^3) м.д. в спектре ЯМР ^{13}C .

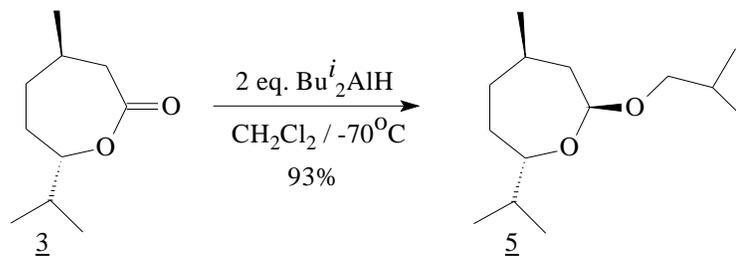


По-видимому, изомеризация прототируется алюмоксанами, образующимися при неполном разложении алюмината ментолактола (7). Вероятный механизм реакции подобен механизму Меервейна-Понндорфа-Верлея, т.к. при разложении алюминиевого производного ментолактола щелочным раствором метанола, исключающим образование алюмоксанов, оксикетон (6) не обнаружен:



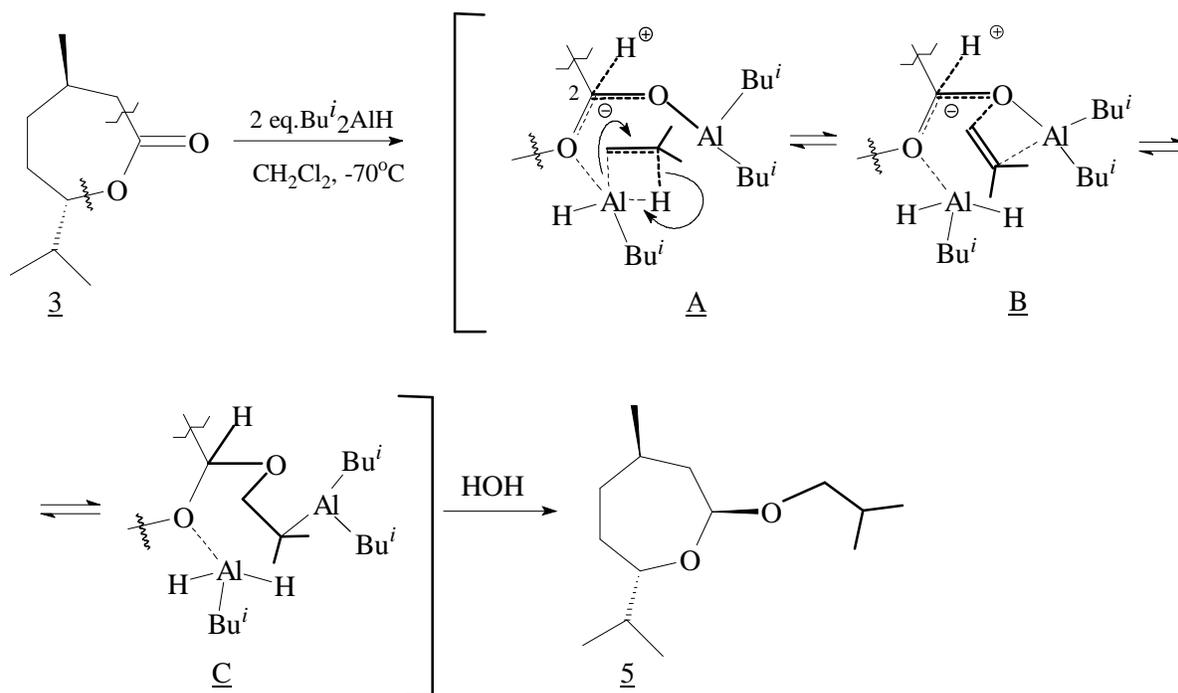
1.1.3. Синтез *O*-алкилпроизводных ментолактола

При действии двухкратного мольного количества ДИБАГ на лактон (3) и выдерживании реакционной смеси при -70°C в течение 2 ч получается изобутильное производное ментолактола (5).

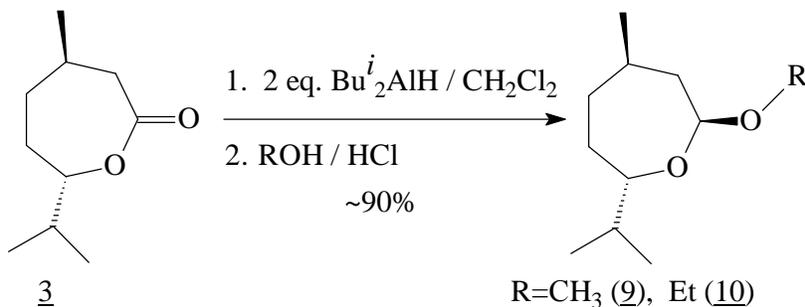


Нами предлагается вероятная схема образования ацетала (5) на основе данных спектральных исследований реакционной смеси непосредственно после добавления 2-х эквивалентов ДИБАГ к ментолактону (3). В углеродном спектре алюминийорганического соединения имеются заметные слабопольные по сравнению с ацеталем (6) смещения сигналов атомов C^2 и C^7 , связанных с атомами кислорода, соответственно на +7 и +3 м.д., которые свидетельствуют о том, что в комплексообразовании с ДИБАГ участвуют оба атома кислорода с образова-

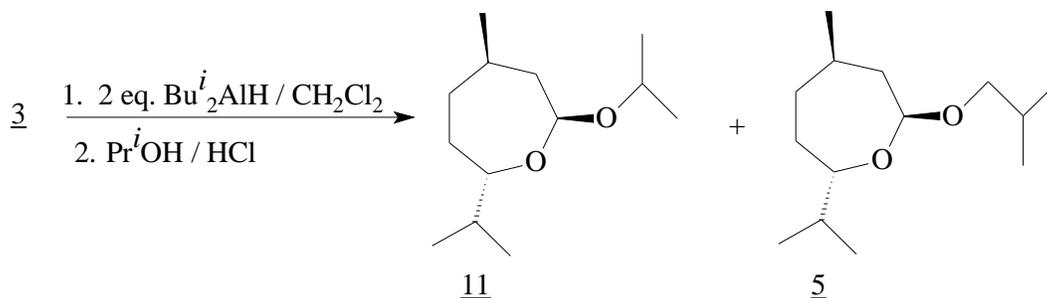
нием промежуточного (A). Существование последнего подтверждается наличием уширенного дублетного сигнала 130.63 м.д., который можно отнести к sp^2 -гибридизованному C^2 атому фрагмента с O -стабилизированным енолят-анионом. Последующее превращение комплекса (A) в ацеталь (5) проходит, вероятно, через состояние (B) [слабые сигналы изобутилена, образующегося, по-видимому, из-за стерических затруднений в комплексе (A), регистрируются при 25.99, 110.69 и 142.27 м.д.]. Изобутилен, активированный алюминиевыми производными как кислотами Льюиса, выступает как алкилирующий агент, приводя к алюминату (C), гидролиз которого ведет к целевому ацеталю (5). Т. к. связь $C-O$ в алюминате не затрагивается, в ацетале (5) сохраняется конфигурация C^2 асимметрического центра соединения (7):



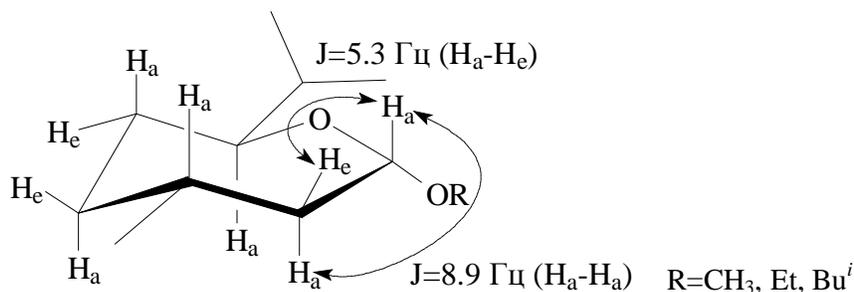
Известно, что ацетали в избытке другого спирта и присутствии кислот способны переалкилироваться. Нами это продемонстрировано на примерах получения оптически чистых метилового (9) и этилового (10) производных ментолактола. Синтез осуществлен последовательной обработкой ментолактона (3) при $-70^\circ C$ двухкратным мольным количеством ДИБАГ и соответствующими абсолютными спиртами, насыщенными газообразным HCl .



При использовании менее активного изопропилового спирта в вышеописанных условиях образуется смесь (~1:1) изопропилового (11) и изобутилового (5) ацеталей, что доказывает протекание реакции *O*-алкилирования через промежуточное изобутильное производное (5).



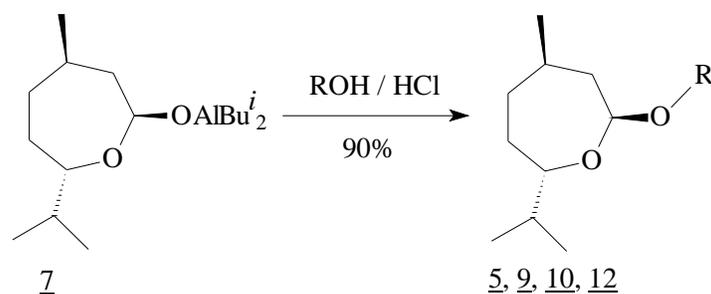
Спектральные ЯМР ^1H и ^{13}C параметры цикла полного ацетала и величины КССВ протонов оксепанового цикла практически совпадают с величинами соответствующих атомов С и Н гемиацетала (лактола) (4a). Аналогично *O*-алкильный заместитель имеет экваториальную ориентацию, и образующийся оптически активный центр – *S*-конфигурацию. При любых конформационных переходах оксепанового цикла взаимная ориентация и конфигурации трех оптически активных центров не меняются.



При этом близкие ЯМР ^{13}C и ^1H спектральные характеристики соединений (5, 9, 10) указывают на конформационную однородность с экваториальной ориентацией всех заместителей гетероцикла.

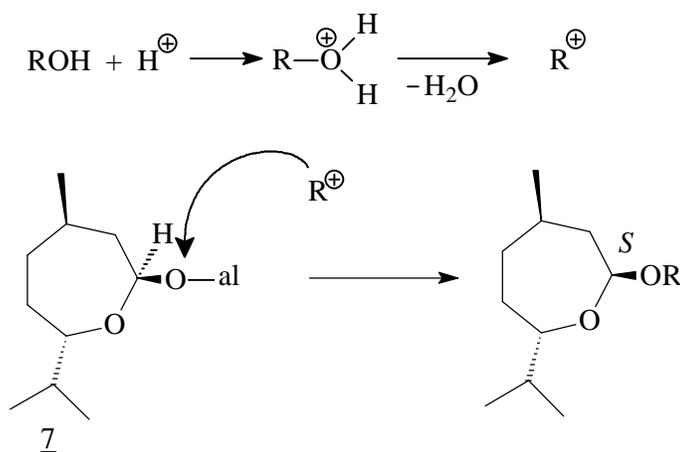
1.1.4. Новый метод синтеза оптически чистых *O*-алкилпроизводных ментолактола

Поскольку при обработке (-)-ментолактона (3) эквимольным количеством ДИБАГ образуется единственный эпимер интермедиата (7), нами предложен метод синтеза оптически чистых *O*-алкилпроизводных ментолактола, основанный на низкотемпературной (-70°C) обработке алюмината (7) абсолютными спиртами (CH_3OH , EtOH , Bu^iOH , Am^iOH), насыщенными газообразным HCl .



R=CH₃ (9), Et (10), Buⁱ(5), Amⁱ(12).

Образующиеся ацетали (5, 9, 10, 12) являются оптически чистыми. Т.к в ходе реакции связь C²-O не затрагивается, *O*-алкильный заместитель (как и в алюминате (7)) занимает экваториальное положение, образующийся эпимер имеет *S*-конфигурацию. Алкилирование алкоголята (7) идет, вероятно, по нижеприведенной схеме:

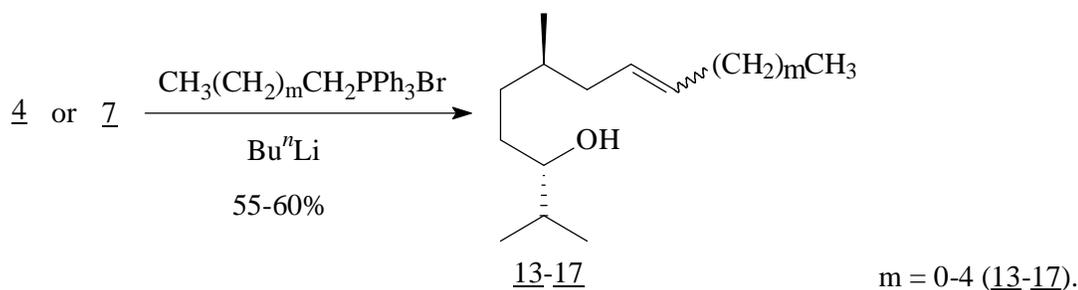


Таким образом, при изучении реакции низкотемпературного гидридного восстановления ментолактона (3) установлено, что оно протекает с образованием смеси ментолактола (4), его изобутильного производного (5) и гидроксикетона (6), для каждого из которых выявлены условия селективного образования. Разработан метод препаративного синтеза оптически чистых *O*-алкилпроизводных ментолактола.

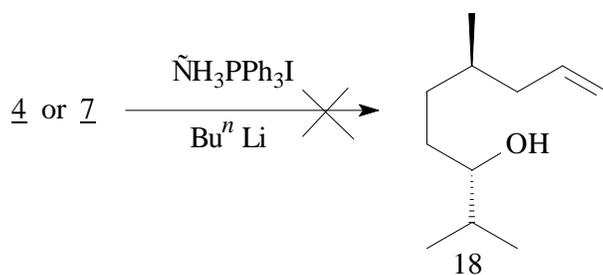
1.2. Изучение олефинирования по Виттигу ментолактола и его алюминиевого алкоголята

Так как ментолактол (4) является скрытой формой гидроксиальдегида, было изучено его олефинирование различными *n*-алкилидентрифенилфосфоранами, причем в реакцию Виттига вовлекались как заранее полученный ментолактол (4), так и его алюминат (7).

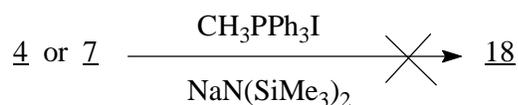
При взаимодействии с C₂-C₆-трифенилфосфоранами реакция протекала стандартно с образованием соответствующих непредельных спиртов (13-17), обогащенных на 80% (*Z*)-изомером.



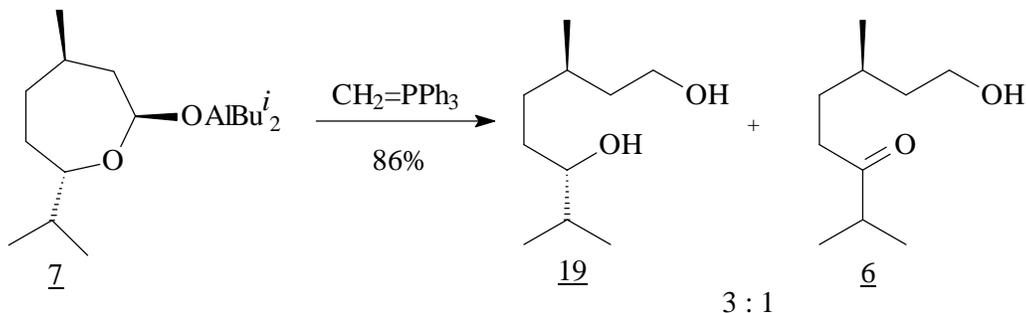
Генерированный из $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{I}$ с помощью Bu^nLi фосфоран в реакции олефинирования с лактолом (4) и его алюминатом (7) оказался инертным: образования соответствующего продукта (18) не наблюдалось.



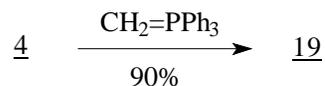
Известно, что соли Li, образующиеся при депротонировании алкилтрифенилфосфонийгалогенидов, снижают активность ильида, кроме того, метилиден-трифенилфосфоран сам по себе является малоактивным. Для исключения влияния иона Li^+ , осуществлена попытка олефинирования соединений (4) и (7) $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$, генерированным с помощью $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$. Но и при этом продукт олефинирования не был обнаружен.



Установлено, что при взаимодействии $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ с алюминатом (7) образуются продукты полного восстановления и изомеризации лактола (4) – диол (19) и гидроксикетон (6) соответственно, в соотношении 3:1.



Из этих опытов следовало, что данный фосфоран может выступать в роли как восстанавливающего, так и вызывающего перегруппировку агента. Однако, оставалось невыясненным влияние еще одного компонента реакции – алюминийорганического соединения. Для исключения его воздействия метилиден-трифенилфосфоран вовлечен во взаимодействие с заранее полученным ментолактолом (4). При этом образовался единственный продукт восстановления – диол (19).



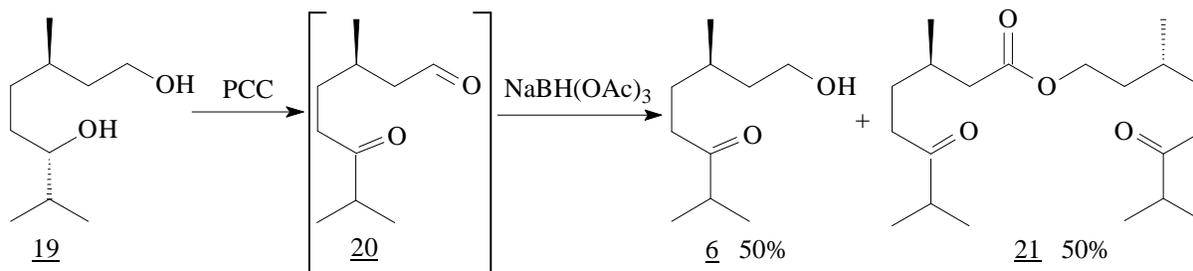
Следовательно, метилидентрифенилфосфоран является только восстанавливающим агентом, что является крайне редким и интересным случаем в химии илидов. Изамеризация (4) в гидроксикетон (6), очевидно, протекает подобно описанному выше на алюмоксанах, образующихся при разложении реакционной массы водой.

2. Использование продуктов низкотемпературного восстановления (-)-ментолактона в синтезе феромонов насекомых

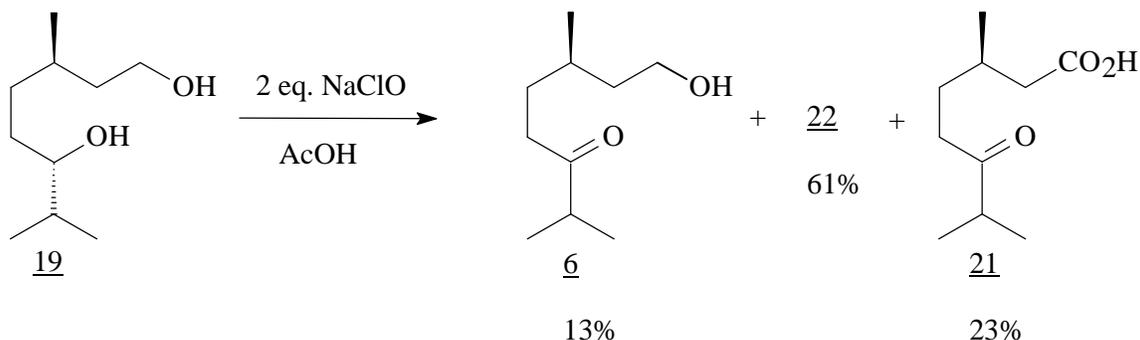
Полученный при восстановлении ментолактона (3) гидроксикетон (6) может служить в качестве исходного соединения для изопропилового эфира 4*R*-метил-6-иодгексановой кислоты (26) – функционального аналога метилового эфира 4*R*-метил-6-бромгексановой кислоты, доступного из *R*-(+)-пулегона и применяемого в синтезе биологически активных соединений для медицины, агрохимии, а также парфюмерных материалов и жидких кристаллов.

Кроме приведенного выше способа получения оксикетона (6) нами разработаны и другие.

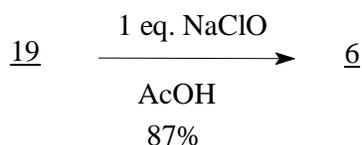
Один из них основан на первоначальной трансформации ментолактона (3) в соответствующий диол (19), который подвергнут исчерпывающему окислению по Кори. Обработка образующегося кетоальдегида (20) триацетоксиборгидридом натрия, позволяющим хемоселективно восстанавливать альдегидную функцию в присутствии кето-группы, приводит к целевому продукту (6) с выходом лишь 50%. Низкий выход объясняется образованием значительных количеств (до 50% по данным ГЖХ) дикетоэфира (21) – продукта диспропорционирования по Тищенко кетоальдегида (20).



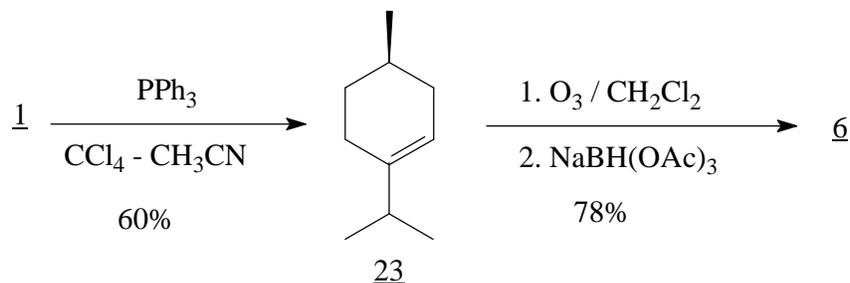
Использование в реакции другого окислителя – гипохлорита натрия, широко применяемого для окисления вторичных спиртовых групп в присутствии первичных, при соотношении реагентов (диол (19) : NaClO = 1 : 2.1), также осложняется образованием значительных количеств побочных продуктов: 61% того же дикетозэфира (21) и 23% кетокислоты (22) – продукта переокисления альдегида (20).



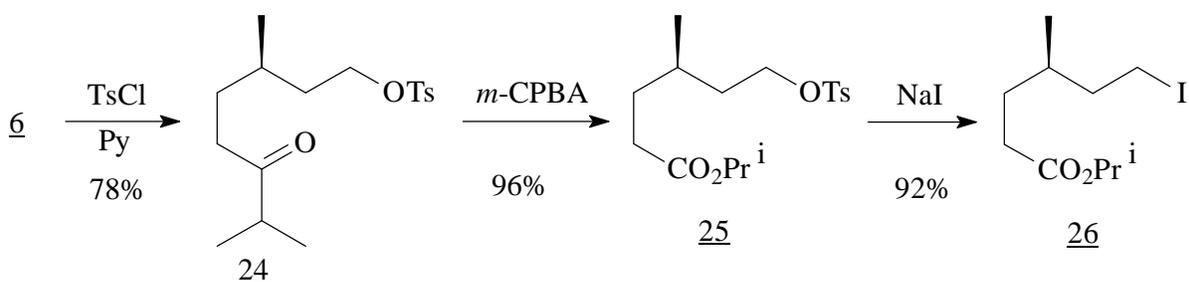
Наилучший результат достигнут при проведении процесса в режиме титрования (очень медленное добавление окислителя) при эквимольном количестве реагентов, что позволяет получить гидроксикетон (**6**) с выходом 87% без посторонних примесей.



Еще один подход базировался на озонолизе продукта региоспецифичной дегидратации ментола (**1**) – 3*R*-*p*-ментена (**23**), с использованием при восстановлении перекисных продуктов триацетоксиборгидрида натрия.



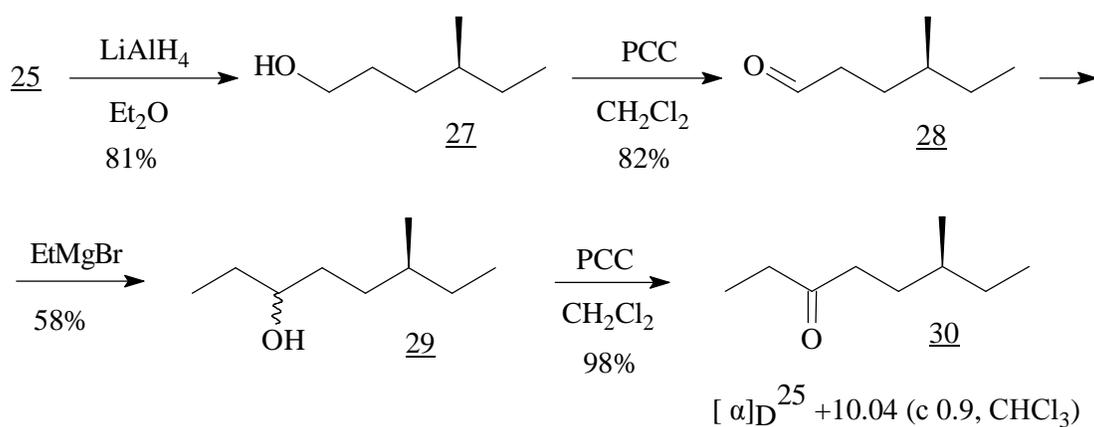
Дальнейшие стадии хемоселективного превращения оксикетона (**6**) в целевой иодэфир (**26**) включали защиту гидроксильной группы, окисление по Байеру-Виллигеру промежуточного тозилосикетона (**24**) и замену *p*-толуолсульфонатной группы на иодидную.



Соединения (25) и (26) были использованы в синтезе оптически чистых 6*S*-метилоктан-3-она (30) 14*S*-метилоктадец-1-ена (34) и 1-бром-3*S*-метилундекана (37) – феромона тревоги муравьев родов *Crematogaster* и *Myrmica*, полового феромона персикового листового минера *Lyonetia clerckella* и ключевого синтона для полового феромона сосновых пилильщиков родов *Diprion* и *Neodiprion* соответственно.

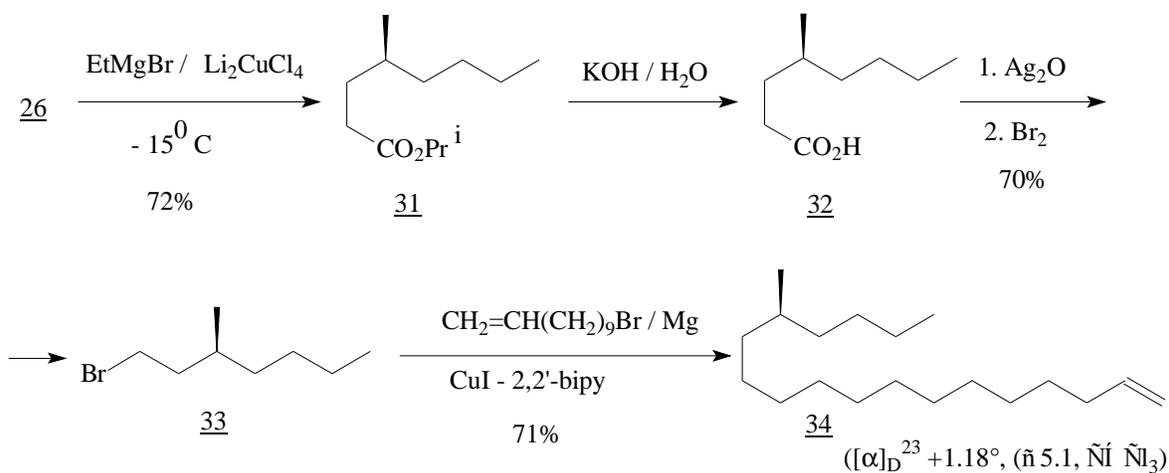
2.1. Синтез феромона тревоги муравьев родов *Crematogaster* и *Myrmica*

Для получения 6*S*-метилоктан-3-она (30) тозилоксиэфир (25) гидридным восстановлением, протекающим по обеим сложноэфирным группам, переведен в 4*S*-метилгексан-1-ол (27), окисленный далее по Кори. Вовлечение образующегося альдегида (28) в реакцию сочетания с этилмагнийбромидом позволило получить 6*S*-метилоктан-3*RS*-ол (29), окисление которого завершает синтез целевого феромона (30) с общим выходом 39% в расчете на тозилоксиэфир (25) (18% на исходный *l*-ментол (1)). Соответствие найденного угла вращения кетона (30) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +10.04$ (с 0.9, CHCl_3) литературным данным свидетельствует о полном сохранении асимметрического метилразветвленного центра C^3 *l*-ментола (1) во всех выполненных нами превращениях.



2.2. Синтез полового феромона персикового листового минера *Lyonetia clerckella*

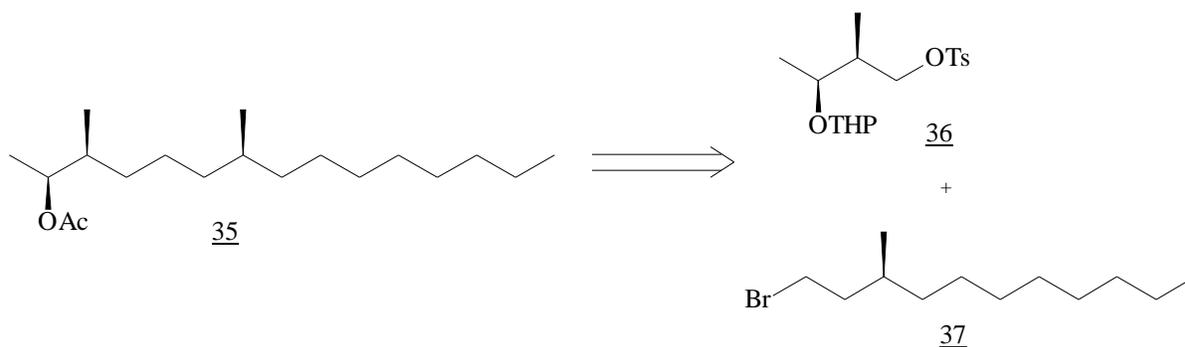
Для осуществления синтеза соединения (30) нами использована следующая цепь селективно протекающих трансформаций. Катализируемое Li_2CuCl_4 кросс-сочетание иодида (26) с этилмагнийбромидом при -10°C , протекающее лишь по галогенидной функции, приводит к изопропил-4*S*-метилоктоаноату (31). Щелочным гидролизом сложный эфир (31) переведен в соответствующую кислоту (32), вовлеченную в реакцию Хундиккера с выходом на 1-бром-3*S*-метилгептан (33). Сочетание с 10-ундецен-1-илмагнийбромидом (33) при катализировании системой CuI -2,2'-бипиридил приводит к 14*S*-метилоктадецену (34) с общим выходом 44% на исходный синтон (26) (20% на *l*-ментол (1)).



Найденное значение удельного угла вращения феромона (30) свидетельствует о полном сохранении асимметрического центра исходного *l*-ментола (1).

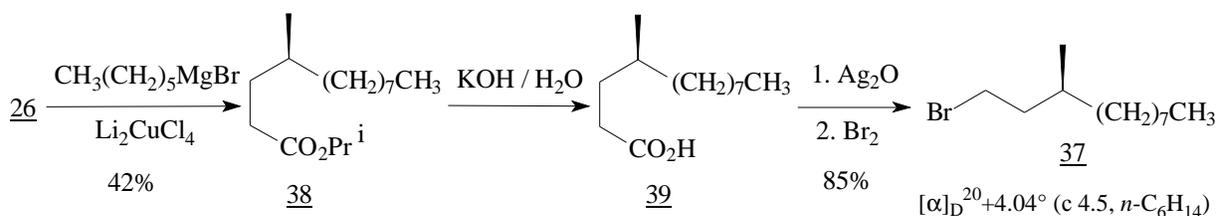
2.3. Синтез ключевого синтона для полового феромона сосновых пилильщиков родов *Diprion* и *Neodiprion*

Оптически активный 2*S*-ацетокси-3*S*,7*S*-диметилпентадекан ((*S,S,S*)-диприонилацетат) (35) является наиболее предпочтительным аттрактантом для многих видов хвойных пилильщиков родов *Diprion* и *Neodiprion*. Большинство схем синтеза оптически чистого (*S,S,S*)-диприонилацетата (35) основываются на конвергентном подходе на основе двух хиральных синтонов (36) и (37).



Мы предлагаем синтез хирального строительного блока (**37**) из оптически чистого и дешевого *l*-ментола (**1**).

Купратно-катализируемое кросс-сочетание вышеупомянутого иодэфира (**26**) с реагентом Гриньяра, генерированным из *n*-гексилбромидом, приводит к изопропиловому эфиру 4*S*-метилдодекановой кислоты (**38**). Щелочной гидролиз сложного эфира (**38**) с последующим вовлечением образующейся кислоты (**39**) в реакцию Хундиккера позволяют получить ключевой бромид (**37**).



Полученный хиральный синтон (**37**) может быть использован для введения асимметрического C⁷-центра в молекулу (*S,S,S*)-(**35**).

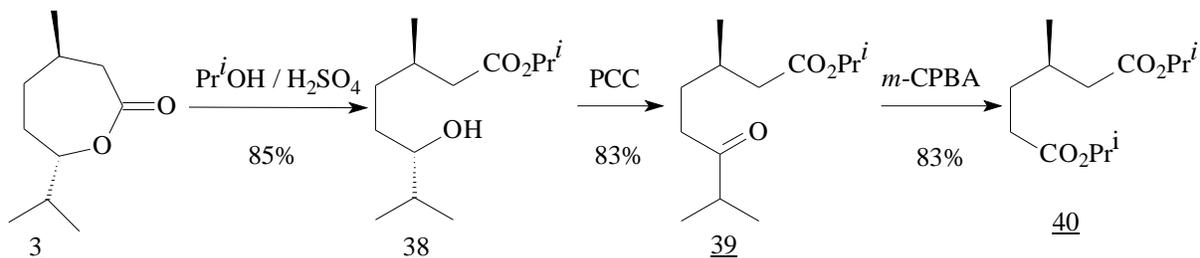
Таким образом на основе хемоселективных трансформаций 6-тозилокси- и 6-иодизопропил-4*R*-метилгексаноатов (**25**, **26**), доступных из *l*-ментола (**1**), предложен новый общий подход к синтезу оптически чистых метилразветвленных феромонов насекомых.

3. Изучение циклизации диизопропилового эфира 3*R*-метилгексан-1,6-диовой кислоты

В течение многих лет в литературе уделяется большое внимание оптически активному метилциклопентанону (**43**). Он использовался в синтезах компонентов масла бархатцев *Tagetes glandulifera* – (+)-дигидротаетона, болгарского розового масла – 4*R*-розоксида [2-(2,2-диметилвинил)-4*R*-тетрагидропирана] и его 4*S*-эпимера, ювабиона – биологически активного бисаболанового метаболита, обладающего активностью ювенильного гормона на клопах семейства *Pyrrhocoridae*.

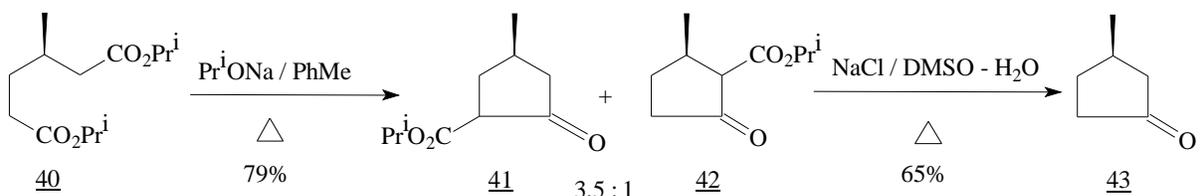
Нами предлагается новый подход к синтезу оптически чистого 3*R*-метилциклопентан-1-она (**43**) на основе ментолактона (**3**). Переэтерификацией по-

следнего с помощью изопропанола в присутствии H_2SO_4 получен изопропил 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктаноат (**38**), последовательное окисление которого по Кори, а затем по Байеру-Виллигеру с помощью *m*-CPBA, протекающее региоспецифично, привело к диизопропиловому эфиру 3*R*-метилгексан-1,6-диовой кислоты (**40**).

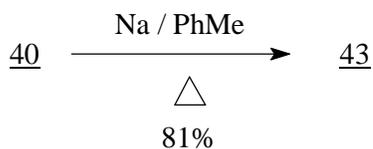


Циклизация последнего по Дикману проведена несколькими способами. При использовании изопропилата натрия в качестве основания получена хроматографически трудноразделимая смесь [3.5:1, по данным ГЖХ и спектра ПМР: из соотношения интегральных интенсивностей дублета в области 1.15 м.д. для группы CH_3 -4 и дублета при 1.19 м.д. для CH_3 -5 изопропиловых эфиров 4*R*-метил-2-оксо- (**41**) и 5*R*-метил-2-оксо- (**42**) циклопентан-1-карбоновых кислот соответственно]. Вовлечение в реакцию Дикмана диизопропилового эфира (**40**) позволяет повысить региоселективность процесса по сравнению с описанной в литературе циклизации соответствующего диметилового эфира, приводящей к смеси изомерных эфиров в соотношении 2.5:1.

Декарбосилирование полученной смеси эфиров (**41**) и (**42**) нагреванием в ДМСО в присутствии NaCl приводит к единственному продукту – 3*R*-метилциклопентан-1-ону (**43**).



Попытка повысить региоселективность реакции Дикмана диэфира (**40**), при использовании амида натрия как основания оказалась неудачной: вернулось исходное соединение. Циклизация соединения (**40**) в присутствии натрия сопровождается декарбосилированием с образованием циклопентанона (**43**).



ВЫВОДЫ

1. Изучена реакция низкотемпературного (-70°C) восстановления 3*R*,7-диметил-октан-6*S*-олида диизобутилалюминийгидридом (ДИБАГ) и подобраны условия преимущественного образования ментолактола (в виде смеси (1:1) 7*S*-изопропил-4*R*-метил-2*S*-оксепанола и 6*S*-гидрокси-3*R*,7-диметил-октан-3-она), его изобутилового ацеталя (2*S*-изобутоксид-7*S*-изопропил-4*R*-метил-2-оксепана) и гидроксикетона (2,6*R*-диметил-8-гидроксиоктан-3-она).

2. Разработан количественный метод синтеза оптически чистых *O*-алкилпроизводных ментолактола – 2*S*-алкокси-7*S*-изопропил-4*R*-метилоксепанов – основанный на последовательной низкотемпературной (-70°C) обработке ментолактона эквимольным количеством ДИБАГ и соответствующими спиртами, насыщенными газообразным HCl.

3. Изучено поведение 7*S*-изопропил-4*R*-метил-2-оксепанола и его алюмината в реакции олефинирования по Виттигу. Обнаружено, что $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ выступает в качестве не олефинирующего, а восстанавливающего (до 3*R*,7-диметил-октан-1,6*S*-диола) агента.

4. Предложен ряд подходов к получению 2,6*R*-диметил-8-гидроксиоктан-3-она, на основе которого выполнены синтезы 6*S*-метилоктан-3-она (феромона тревоги муравьев родов *Crematogaster* и *Myrmica*), 14*S*-метилоктадец-1-ена (полового феромона персикового листового минера *Lyonetia clerckella*) и 1-бром-3*S*-метилундекана (ключевого синтона для 2*S*-ацетокси-3*S*,7*S*-диметилпентадекана – полового феромона сосновых пилильщиков родов *Diprion* и *Neodiprion*).

5. Осуществлен синтез оптически чистого 3*R*-метилциклопентан-1-она – перспективного хирального синтона для синтеза ряда биологически активных веществ – с использованием на ключевой стадии циклизации по Дикману диизопропилового эфира 3*R*-метилгексан-1,6-диовой кислоты.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева (Выдрина) В.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. Изучение подходов к синтезу перспективного хирального синтона – изопропил-4*R*-метил-6-иодгексаноата – из *L*-(-)-ментола // Химия природ. соедин. – 2005. – № 1. – С. 33-36.
2. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева (Выдрина) В.А., Гареева Г.Р., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. Синтез оптически чистого 3*R*-метилциклопентан-1-она из *L*-(-)-ментола // Химия природ. соедин. – 2005. – № 5. – С. 448-450.
3. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева (Выдрина) В.А., Амирханов Д.В., Толстиков Г.А. *L*-(-)-Ментол в синтезе ключевых синтонов для оптически активных метилразветвленных феромонов насекомых // Химия природ. соедин. – 2005. – № 6. – С. 592-593.
4. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева (Выдрина) В.А., Харисов Р.Я., Газетдинов Р.Р., Абулкарамова А.М., Толстиков Г.А. Изучение подходов к синтезу 3*S*-метилундец-1-илбромида – ключевого синтона в синтезе (S,S,S)-диприонилацетата – из *L*-(-)-ментола // Химия природ. соедин. – 2006. – № 1. – С. 73-76
5. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Харисов Р.Я., Газетдинов Р.Р., Латыпова Э.Р., Зарипова Г.В., Ганиева (Выдрина) В.А., Толстиков Г.А. Расширение синтетического потенциала *L*-(-)-ментола // Материалы Международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений». – Алматы. – 2003. – С. 118.
6. Яковлева М.П., Зарипова Г.В., Ганиева (Выдрина) В.А., Ишмуратов Г.Ю. Два подхода к синтезу 4*R*-метилпентан-1-олида из *L*-(-)-ментола // Материалы XI научно-практической конференции «Школа. ВУЗ. Наука». Часть 1. – Бирск. – 2003. – С. 111.
7. Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Kharisov R.Ya., Gazetdinov R.R., Latipova E.R., Zaripova G.V., Ganieva (Vyidrina) V.A., Tolstikov G.A. Chiral blocks from *L*-(-)-menthol in the synthesis of low molecular insects' bioregulators // Материалы V Международного симпозиума по химии природных соединений. – Ташкент. – 2003. – С. 100.
8. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Харисов Р.Я., Газетдинов Р.Р., Латыпова Э.Р., Зарипова Г.В., Ганиева (Выдрина) В.А., Толстиков Г.А. *L*-(-)-ментол в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов насекомых // Материалы XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Казань. – 2003. – Т. 1. – С. 374.
9. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Харисов Р.Я., Латыпова Э.Р., Ганиева (Выдрина) В.А., Зарипова Г.В., Толстиков Г.А. Функционализация *L*-(-)-ментола в направленном синтезе хиральных низкомолекулярных биорегуляторов насекомых // Материалы Международной научно-практической конференции «Биологическая защита растений – основа стабилизации агроэкосистем». – Краснодар. – 2004. – С. 165-166.

10. Ганиева (Выдрина) В.А. Универсальный хиральный синтон из *L*-(-)-ментола // Материалы VII Научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург. – 2004. – С. 286.

11. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева (Выдрина) В.А., Попкова Т.Н., Гареева Г.Р., Хасанова Э.Ф. Перспективы применения феромонов насекомых и некоторые пути синтеза их на основе *L*-(-)-ментола // Материалы Международной научно-практической конференции «Биологические науки в XXI веке. Проблемы и тенденции развития». – Бирск. – 2005. – Часть 1. – С. 82-86.

12. Яковлева М.П., Ганиева (Выдрина) В.А., Гареева Г.Р., Ишмуратов Г.Ю. Синтез оптически чистого *3R*-метилциклопентан-1-она из *L*-(-)-ментола // Материалы IV Всероссийской научной Internet-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии». – Уфа. – 2006. – С. 56.

13. Яковлева М.П., Ганиева (Выдрина) В.А., Легостаева Ю.В., Ишмуратов Г.Ю. Синтез феромона тревоги муравьев родов *Crematogaster* и *Myrmica* // Материалы IV Всероссийской научной Internet-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии». – Уфа. – 2005. – С. 57.

14. Яковлева М.П., Ганиева (Выдрина) В.А., Ишмуратов Г.Ю. Необычные продукты гидридного восстановления ментолактона // Материалы IV Всероссийской научной Internet-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии». – Уфа. – 2005. – С. 58.

15. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Харисов Р.Я., Ганиева (Выдрина) В.А., Латыпова Э.Р. Два подхода к синтезу оптически чистого полового феромона персиковой минирующей моли (*Lyonetia clerckella* L.) // Материалы II Всероссийского съезда по защите растений. – Санкт-Петербург–Пушкин. – 2005. – С. 253.

16. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева (Выдрина) В.А., Муслухов Р.Р., Попкова Т.Н., Хасанова Э.Ф. Изучение низкотемпературного восстановления оптически чистого ментолактона // Материалы республиканской научно-практической конференции «Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям». – Уфа. – 2006. – С. 108-113.

17. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева (Выдрина) В.А., Муслухов Р.Р., Попкова Т.Н., Гареева Г.Р. Изучение низкотемпературного восстановления оптически чистого ментолактона // Материалы IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар. – 2006. – С. 83.

18. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Латыпова Э.Р., Гареева Г.Р., Ишмуратова Н.М., Толстикова Г.А. Исследование химических трансформаций (-)-ментолактона и (*R*)-4-ментенона в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов насекомых // Материалы IX Научной школы-конференции по органической химии. – Москва. – 2006. – С. 115.