

На правах рукописи

ДРЫГУНОВА ЛАРИСА АЛЕКСАНДРОВНА

Окислительные превращения терпеновых соединений и алкенов реагентами на основе соединений поливалентного иода и диметилсульфоксида

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Томск – 2004

Работа выполнена на кафедре органической химии и технологии органического синтеза Томского политехнического университета, кафедре химии Сибирского государственного медицинского университета

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор **Юсубов Мехман Сулейманович**

Официальные оппоненты:

доктор химических наук

Мин Раиса Сергеевна

доктор химических наук, профессор

Хлебников Андрей Иванович

Ведущая организация: Институт химической кинетики и горения СО РАН (г. Новосибирск)

Защита состоится «29» декабря 2004 г в 14³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при Томском политехническом университете по адресу: 634050, Томск, пр.Ленина, 43, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Томского политехнического университета по адресу: Томск, ул. Белинского, 53.

Автореферат разослан « » ноября 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент

Гиндуллина Т.М.

1. Общая характеристика работы

Актуальность темы. Химия терпеновых соединений на настоящий момент занимает центральное место в синтетической органической химии, что обусловлено многообразием свойств этих соединений, не имеющих аналогов по разнообразию структурных типов и биологической роли. Терпены являются органическими веществами уникального строения, весьма реакционноспособными, биогенетически и структурно родственными известным биологически активным веществам, при этом, выделенные простыми методами в больших количествах из доступного растительного сырья представляют собой стереоизомерно однородные субстанции. Исследование химии этой группы представляет исключительный интерес со многих точек зрения [А.В. Ткачев, 1996]. Особый интерес представляют их окислительные превращения. Полученные соединения могут быть с успехом использованы в качестве «строительных блоков» в синтезе биологически активных соединений.

Терпены практически не изучались в реакциях с соединениями поливалентного иода. PhICl_2 является одним из самых доступных и популярных реагентов содержащим поливалентный иод, поэтому представляется наиболее актуальным изучение окислительных превращений терпеновых соединений с его участием.

Актуальными являются и исследования по поиску новых мономерных реагентов поливалентного иода, обладающих достоинствами реагентов на полимерной подложке, являющихся несомненной им альтернативой, как более доступных, селективных и устойчивых реагентов для реакций галогенметоксилирования алкенов.

Для расширения препаративных возможностей реагента на основе ДМСО ($\text{NBg}_{\text{водн}}$ / ДМСО), представляется актуальным исследование его действия на ранее не изученных соединениях - сесквитерпеноидах.

Экспериментальные исследования по теме диссертации выполнялись на кафедре органической химии и органического синтеза Томского политехнического университета, кафедре химии Сибирского государственного медицинского университета, в лаборатории терпеновых соединений Новосибирского института органической химии СО РАН. Сотрудникам данных подразделений и научных учреждений приносим искреннюю благодарность. Работа выполнялась по программам, поддержанным проектами Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 00-03-32812а, 2000-2002 гг), Министерства Образования РФ (грант N Э02-5.0-176, 2003-2004 г).

Цели работы: Изучение окислительных превращений терпеновых соединений и алкенов реагентами на основе органических производных поливалентного иода и $\text{NBg}_{\text{водн}}$ / ДМСО,

с целью синтеза галогенпроизводных как потенциальных «строительных блоков» в синтезе биологически активных соединений.

Научная новизна. Впервые разработаны методы хлор- и иодметоксилирования ряда терпеновых соединений действием PhICl_2 в метаноле. Выявлены некоторые отличия реакций PhICl_2 с монотерпенами, обусловленные структурными особенностями исследуемых субстратов.

Впервые на основе доступных ароматических иодпроизводных (4,4'-дииоддифенила и 3-иодбензойной кислоты) синтезированы новые соединения поливалентного иода (СПИ), восстановленные формы которых легко отделяются от продуктов окислительных превращений, тем самым, являясь предпочтительной заменой реагентов СПИ на полимерной подложке. Простота отделения восстановленных форм перечисленных соединений становится возможной благодаря следующим их свойствам: 4,4'-дииоддифенил практически не растворим в большинстве органических растворителей, поэтому легко отделяется от продуктов реакции простой фильтрацией, тогда как 3-иодбензойная кислота отделяется в виде водорастворимой соли. Принципиальные преимущества предлагаемых реагентов перед полимерными аналогами заключаются в большей доступности, легкой регенерации без потери окислительной активности. Показано, что синтезированные 4,4'-бис(дихлориодо)дифенил и 3-карбоксифенилиодозодихлорид являются эффективными реагентами галогенметоксилирования алкенов и алкинов.

Впервые продемонстрирована окислительная способность системы $\text{НВг}_{\text{водн}} / \text{ДМСО}$ на некоторых трициклических сесквитерпеноидах. Установлены отличия окисления сесквитерпеновых кетонов от обычных циклических моно- и дикетонов. Доказано, что окисление 5-гидрокси-6,10,10-триметилтрицикло [7.2.0.0^{1,6}] -2-она протекает по следующей схеме: кетон $\rightarrow \alpha$ -бромкетон $\rightarrow \alpha, \alpha$ -дибромкетон $\rightarrow \alpha, \beta$ -ненасыщенный α -бромкетон. Окисление циклического кетозфира идет согласно несколько отличной схемы: кетон $\rightarrow \alpha$ -бромкетон $\rightarrow \alpha, \alpha$ -дибромкетон $\rightarrow \alpha$ -бромдикетон. Впервые показаны препаративные возможности системы $\text{НВг}_{\text{водн}} / \text{ДМСО}$ в реакции окисления трициклического диола до кетонспирта.

Практическая значимость. Разработаны простые методы галогенметоксилирования терпеновых соединений действием дихлориодобензола в метаноле. В перспективе, образующиеся галогенметоксипроизводные могут быть успешно использованы в различных трансформациях, включая галоидциклизацию, для получения ценных биологически активных соединений.

В практику органического синтеза введены два новых реагента галогенметоксилирования алкенов и алкинов, обладающих свойствами реагентов на полимерной подложке.

Предложен эффективный способ получения уникальных стабильных бромсодержащих кетонов на основе полициклических сесквитерпеноидов, которые также могут быть использованы в качестве «строительных блоков» в синтезе различных карбоциклических и гетероциклических соединений.

Апробация работы. Результаты настоящей работы были представлены на международной конференции, посвященной природным соединениям и физиологически активным веществам (ICNPAS-98, Новосибирск), на четвертом Всероссийском симпозиуме по органической химии «Органическая химия - упадок или возрождение?» (Теплоход Москва – Углич, 2003 г), на II Всероссийской научной конференции «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий» (Томск, 2002 г), на международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004), на 8-ом международном симпозиуме науки и технологии «Корус 2004» (Томск, 2004).

Публикации. По теме диссертации опубликовано **2 статьи**, 1 доклад и 6 тезисов докладов.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 105 страницах машинописного текста, содержит 4 таблицы, и состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы. Глава 1 (литературный обзор) посвящена особенностям процессов галогенирования терпеновых соединений. В двух последующих главах излагаются и обсуждаются результаты собственных исследований, экспериментальные данные, а также кратко приводятся необходимые дополнительные литературные данные. Библиография содержит литературные ссылки на 101 научную публикацию.

Автор выражает глубокую благодарность заведующему лабораторией терпеновых соединений НИИОХ СО РАН, д.х.н., профессору А.В.Ткачеву за ценные советы и искреннюю поддержку этих исследований.

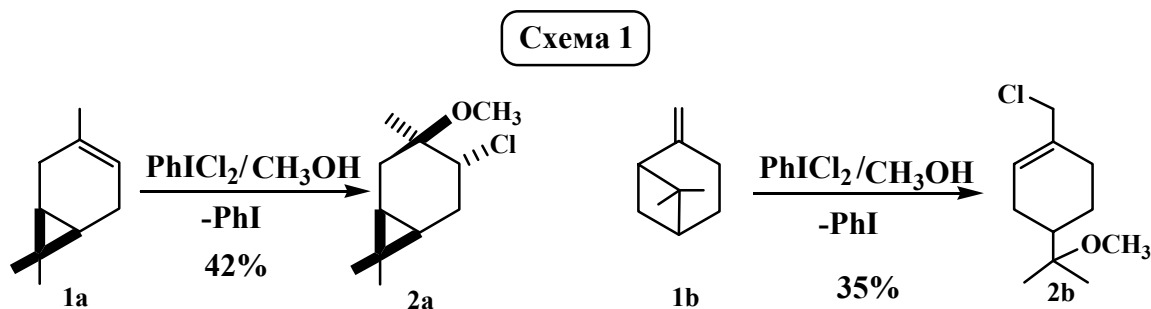
Краткое содержание работы

1. РЕАКЦИИ СОПРЯЖЕННОГО ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С УЧАСТИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ПОЛИВАЛЕНТНОГО ИОДА

1.1 Реакции дихлориодобензола с терпеновыми соединениями

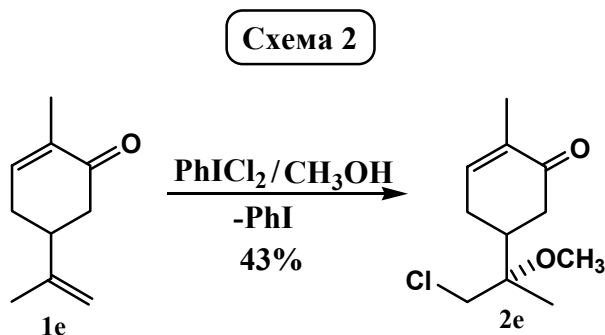
Нами впервые в реакциях хлорметоксилирования с участием дихлориодобензола (PhICl_2) были исследованы терпеновые соединения. В перечисленных реакциях были рассмотрены – 3 – карен, β - и α - пинены, лимонен, карвон.

Так, в реакции (1S) - (+) - 3 – карена (**1a**) с PhICl_2 в метаноле в мягких условиях образовывалось 42% метоксихлорида **2a**. В реакции PhICl_2 с β - пиненом (**1b**) препаративно было выделено 35% хлорметоксипроизводного ментена **2b**, продукта раскрытия четырехчленного цикла (схема 1).



α -Пинен (**1c**) и лимонен (**1d**) реагировали с PhICl_2 с наименьшей селективностью, и нам не удалось препаративно выделить из реакционных масс целевых продуктов метоксихлорирования, хотя их присутствие было установлено методом ГЖХ-МС.

Как и следовало ожидать, реакция галогенметоксилирования (S) - (+) – карвона (**1e**) протекала преимущественно по сопряженной двойной связи с образованием продукта хлорметоксилирования с выходом 43%.



Итак, основными продуктами реакций PhICl_2 в метаноле с монотерпенами были метоксихлориды, хотя во всех случаях анализ реакционных масс методом ГЖХ-МС показал присутствие и других хлорсодержащих соединений, однако не доминирующих по содержанию. Структурная общность этих соединений указывает на то, что типы параллельно протекающих процессов во всех случаях были очень близки. Помимо основного процесса хлорметоксилирования протекали побочные реакции радикального хлорирования, раскрытия малых циклов и ароматизации (схема 3). Образование множества (по разнообразию) хлорсодержащих продуктов свидетельствует о вкладе свободнорадикального хлорирования PhICl_2 , который хорошо известен как реагент хлорирования именно алканов.

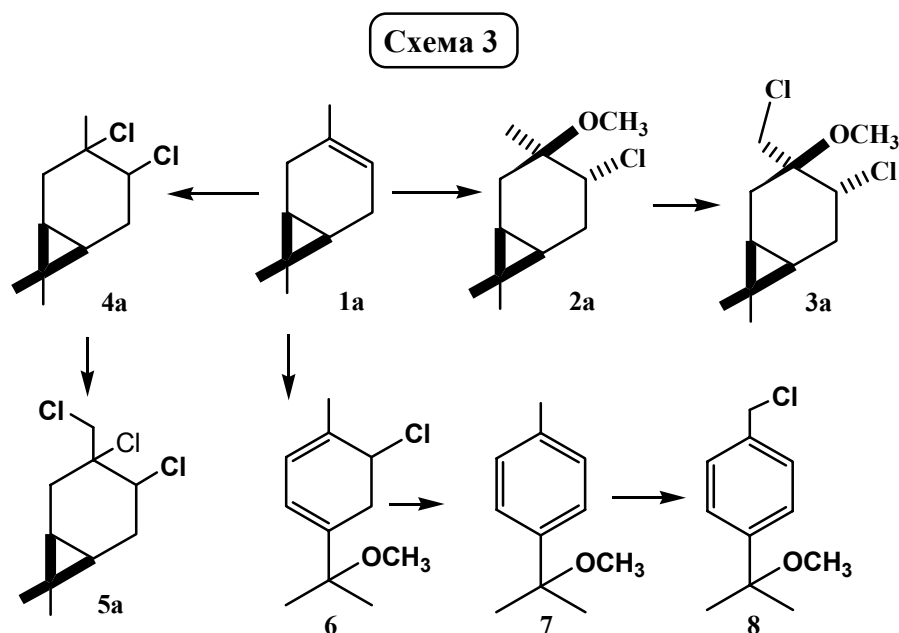


Таблица 1. Результаты хлорметоксилирования терпенов **1a-e** при 20°C

Соединение	Продукт	Условия	Время, мин	Выход, %
1a	2a	PhICl ₂ /CH ₃ OH	20	42
1e	2e	PhICl ₂ /CH ₃ OH	20	43
1b	2b	PhICl ₂ /CH ₃ OH	20	35

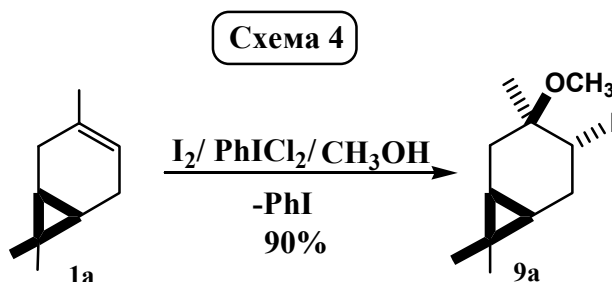
Таким образом, нами впервые исследована реакция метоксихлорирования терпеновых соединений с PhICl₂ в метаноле. Показано, что реакции с монотерпенами протекают подобно реакциям фенилсопряженных этиленов с этим же реагентом, имея ряд особенностей, обусловленных природой рассматриваемых субстратов. Разработан метод синтеза ранее неописанных перспективных метоксихлоридов данных природных соединений.

1.2. Иодметоксилирование терпеновых соединений

Недавно учеными кафедры ОХОС ТПУ было установлено, что при сочетании PhICl₂ с I₂ в реакциях с арилсопряженными алкенами и алкинами, проводимых в метаноле, образуются метоксииодиды.

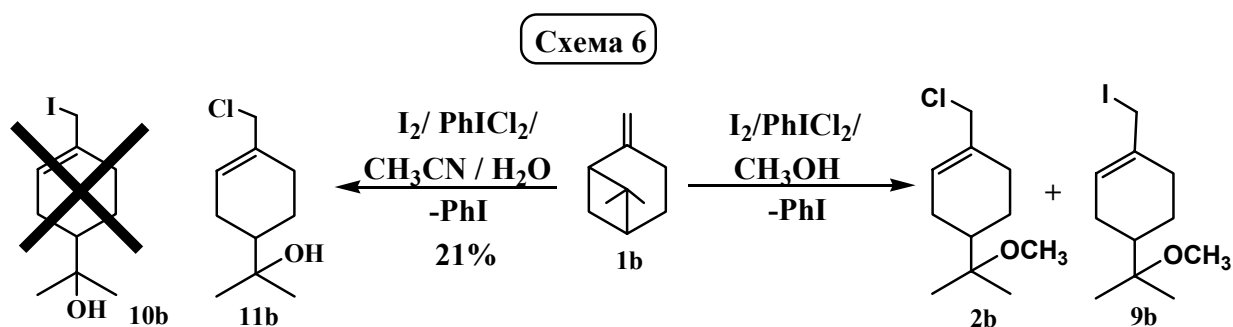
Мы впервые рассмотрели эту реакцию на монотерпенах и их производных (2- и 3 – каренах, β - и α - пиненах, лимонене, карвоне и терпинеоле). Сравнивая с реакциями простых алкенов с указанной системой, можно утверждать, что природное происхождение рассматриваемых субстратов внесло некоторые отличительные особенности в протекание этих процессов.

Реакция иодметоксилирования (1S)-(+)-3-карена (**1a**) протекала высокоселективно с образованием соответствующего продукта иодметоксилирования **9a** с выходом 90%. Реакцию проводили следующим образом, к смеси 0.5 экв. I_2 в метаноле прибавляли 0.5 экв. $PhICl_2$ и перемешивали до полного его растворения, получая раствор светло-желтого цвета, который прибавляли к метанольному раствору монотерпена и в течение 10 мин перемешивали при комнатной температуре (схема 4).



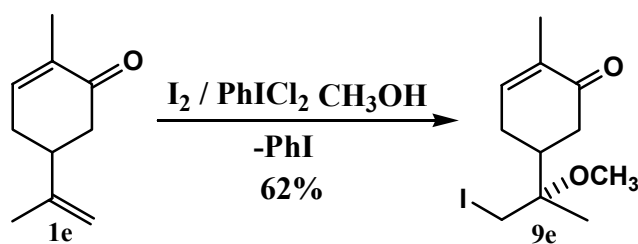
В отличие от (1S)-(+)-3-карена (**1a**), реакция 2-карена (**1f**) с I_2 - $PhICl_2$ в метаноле приводила к сложной смеси продуктов, из которой выделить индивидуальные компоненты не удалось. Процесс сопровождался активным выделением I_2 . Возможной причиной такого существенного различия может быть близкое расположение кратной связи к трехчленному циклу.

Ряд отличий имела реакция β – пинена (**1b**). Во-первых, с I_2 - $PhICl_2$ в метаноле образовывалась неразделимая смесь продуктов и хлор- и иодметоксилирования **2b** и **9b** в соотношении 3:2. Во-вторых, предприняв попытку синтеза перспективных для органического синтеза иодгидринов **10b** путем замены метанола смесью CH_3CN-H_2O , неожиданно был получен только хлоргидрин **11b** (схема 6).



Реакция иодметоксилирования карвона (**1e**) протекала также селективнее хлорметоксилирования. Метоксиидид образовывался со значительно большим выходом, и неизменно функционализация подвергалась только несопряженная двойная связь (схема 5).

Схема 5



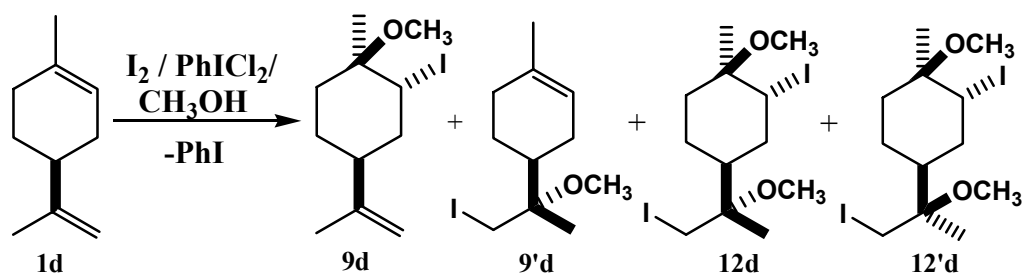
Как уже было сказано выше, реакции α - пинена с PhICl_2 в метаноле протекали с очень низкой селективностью. Не изменило ситуацию и присутствие I_2 . Так, при добавлении к метанольному раствору α - пинена реагента светло-желтого цвета, предварительно приготовленного из I_2 и PhICl_2 в CH_3OH , происходило интенсивное выделение I_2 . Наблюдаемые процессы свидетельствуют о нестабильности образующихся иодпроизводных. Причину подобного явления нам выявить не удалось. Аналогичными были и результаты реакции α - терпинеола с PhICl_2 - I_2 в метаноле.

Таблица 2. Результаты иодметоксилирования терпенов **1a-e** при 20°C

Соединение	Продукт	Условия	Время, мин	Выход, %
1a	9a	$\text{I}_2 / \text{PhICl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$	15	90
1e	9e	$\text{I}_2 / \text{PhICl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$	15	62
1b	2b 9b	$\text{I}_2 / \text{PhICl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$	15	34.8 23.2
1b	11b	$\text{I}_2 / \text{PhICl}_2 / \text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$	15	21
1d	9d+9'd 12d+12'd	$\text{I}_2 / \text{PhICl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$	15	22 13

Напротив, присутствие I_2 в реакции лимонена (**1d**) с PhICl_2 в метаноле делало ее более селективной, были выделены две фракции, первая содержала смесь двух региоизомеров (22%), вторая фракция (13%) – смесь стереоизомеров (схема 7).

Схема 7



Таким образом, нами впервые исследована реакция иодметоксилирования монотерпенов и их производных, которая позволяет решить проблему получения значимых и труднодоступных алифатических иодпроизводных. Установлено, что монотерпены в реакциях с PhICl_2 при сочетании с I_2 , ведут себя аналогично простым алкенам, имея ряд особенностей, обусловленных их строением и лабильностью. Метоксиидиды оказались очень чувствительны к воздействию света, что вызывало значительные затруднения при использовании колоночной хроматографии, при этом происходило либо частичное их разложение, о чем свидетельствовало выделение I_2 , а в некоторых случаях наблюдали и полное разложение.

1.3. Новые удобные соединения поливалентного иода как реагенты вицинального галометоксилирования кратных связей

В большинстве случаев, используемые ныне реагенты органических соединений поливалентного иода представляют собой окисленные формы иодбензола (**PhI**) (диацетоксиидобензол, дихлориодобензол, иодозилбензол, реагент Косера и т.д.), и реакции этих реагентов с органическими субстратами сопровождаются его образованием. Это вносит определенные осложнения в процесс очистки целевых продуктов, особенно маслообразных.

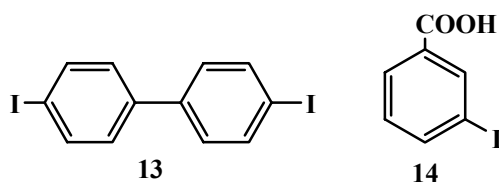
Для решение этой процедурной проблемы были синтезированы реагенты поливалентного иода на полимерной подложке. Но при этом, их применение до сих пор имеет ряд ограничений:

1. во-первых, реакционная способность этих реагентов все-таки ниже, чем у соответствующих мономерных аналогов;
2. во-вторых, требуют многостадийного синтеза, следовательно, дорогостоящи;
3. в-третьих, многократное использование этих полимеров приводит к значительной их деградации благодаря окислению полистирольной цепочки.

В связи с этим, становится актуальным развитие новых легко извлекаемых и легко регенерируемых мономерных реагентов, с требуемой окислительной активностью. Легкость извлечения, с нашей точки зрения, должна реализовываться варьированием различий в растворимости реагентов, содержащих поливалентный иод, их восстановленных форм и основных продуктов окислительных превращений органических субстратов. И тогда простейшие синтетические операции (фильтрация, или наоборот, экстракция) позволят получить конечные продукты не загрязненными остатками реагентов. Следуя этой концепции, мы использовали доступные и недорогие иодпроизводные - 4,4' -

дииоддифенил (**13**) и 3-иодбензойную кислоту (**14**), на основе которых возможно получение активных форм иода (III).

СХЕМА 8

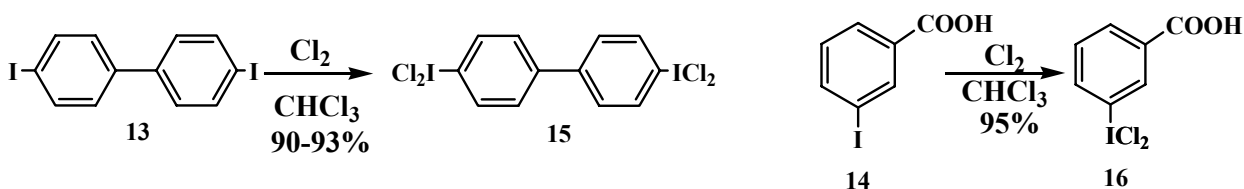


Для 4,4' - дииоддифенила (**13**) характерна ограниченная растворимость в большинстве органических растворителей, в том числе и в метаноле, в среде которого проводились наши реакции, благодаря этому появлялась возможность отделения его фильтрованием. Тогда как наличие карбоксильной группы в структуре 3 - иодбензойной кислоты обеспечивало прекрасную растворимость ее солей щелочных металлов в водных растворах, в которых практически не растворимы основные продукты окислительных превращений органических субстратов, и таким образом, поставленная выше задача решалась простой экстракцией. Поэтому, именно на основе этих соединений мы синтезировали иодозодидхлориды для реакций вицинального хлор- и иодметоксилирования алкенов, как источники атомов галогенов.

1.3.1. Получение 4,4' - бис(дихлориодо)дифенила и 3 - (дихлориодо)бензойной кислоты

Синтез новых производных поливалентного иода **15** и **16** проводили классическим методом Виллгеродта – барботированием Cl_2 хлороформного раствора иодпроизводных **13** и **14** и получали с выходами 90-95% соответствующие производные поливалентного иода **15** и **16**.

СХЕМА 9

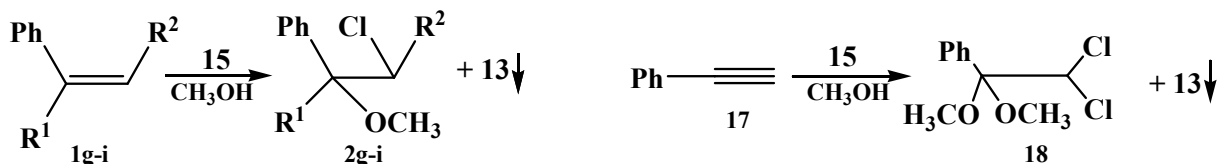


1.3.2. Реакции хлорметоксилирования непредельных соединений с участием 4,4' - бис(дихлориодо)дифенила

Мы нашли, что при действии 4,4' - бис(дихлориодо)дифенила (**15**) на алкены **1g-i** в метаноле при комнатной температуре образовывались продукты хлорметоксилирования

2g-i. Реакция фенилацетилена с 4,4' - бис(дихлориодо)дифенилом в метаноле производила 61% 2,2-дихлор-1,1-диметокси-1-фенилэтана (схема 10).

СХЕМА 10



$R^1=R^2=H$ (1g, 2g); $R^1=Ph$, $R^2=H$ (1h, 2h); $R^1=H$, $R^2=Ph$ (1i, 2i)

Реакция протекает за 2.0 часа и при этом визуально наблюдается изменение цвета твердой фазы из желтой в светлую, что свидетельствует об образовании диiodида **13**, который отделяли от продуктов реакции простой фильтрацией, и сушили. Полученное соединение не содержало примеси продукта (-ов) реакции и с успехом могло быть использовано для дальнейшего синтеза на его основе иодозодихлорида **15** без предварительной очистки. Таким образом, наш реагент демонстрирует все преимущества соединений поливалентного иода на полимерной подложке.

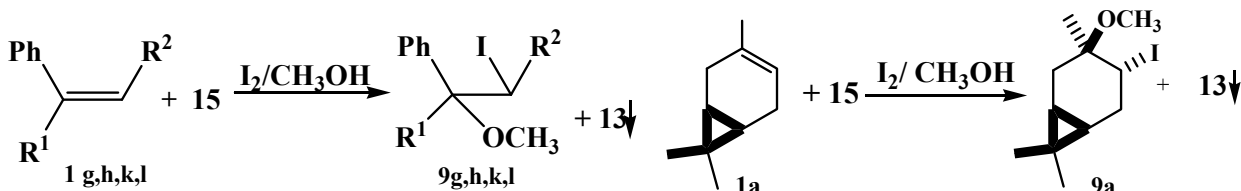
Таблица 3. Результаты хлорметоксилирования алкенов **1g-i** и алкина **17** при 20°C

Соединение	Продукт	Условия	Время, мин	Выход, %
1g	2d	15/CH ₃ OH	120	62
1h	2h	15/CH ₃ OH	600	66
1i	2i	15/CH ₃ OH	120	57
17	18	15/CH ₃ OH	180	61

1.3.3. Новые реагенты иодметоксилирования непредельных соединений

Реакции 4,4' - бис(дихлориодо)дифенила, проводимые в присутствии I₂, как и ожидалось, давали иодметоксипроизводные, причем в значительных количествах (60-90%). Реакция (1S)-(-)-3-карена приводила к образованию продукта **9a** с неоптимизированным выходом 22% (схема 11).

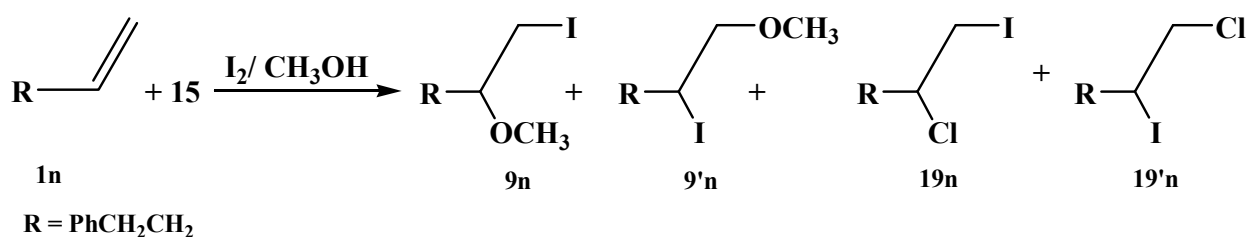
СХЕМА 11



$R^1=R^2=H$ (1g, 9g) $R^1=Ph$, $R^2=H$ (1h, 9h)
 $R^1=CH_3$, $R^2=H$ (1k, 9k) $R^1=H$, $R^2=CH_3$ (1l, 9l)

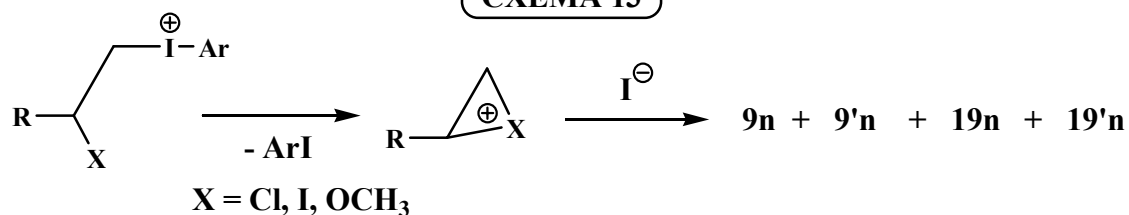
В реакции 4-фенилбут-1-ена (**1n**), помимо образовывались и продукты вицинального иодхлорирования. Из реакционной смеси было выделено две фракции; первая представляла неразделимую смесь двух региоизомеров реакции иодметоксилирования в соотношении 2:1 (**9n** и **9'n**) с общим выходом 43%, а другая содержала также неразделимую смесь, но продуктов реакции иодхлорирования в соотношении 1:1 (**19n** и **19'n**) и с общим выходом 29% (схема 12).

СХЕМА 12



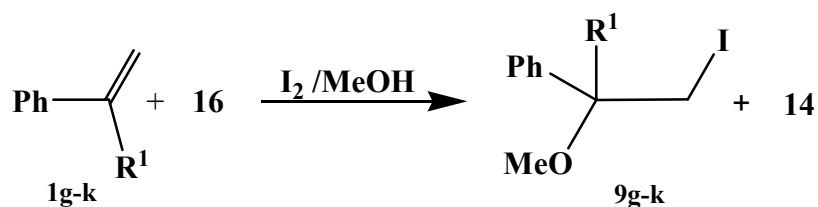
Мы предполагаем, что соединения **9'n**, **19n**, **19'n** образуются через промежуточный алкиларилиодониевый ион (схема 13).

СХЕМА 13



Химические свойства 3-(дихлориодо)бензойной кислоты мы исследовали только в реакциях иодметоксилирования алкенов. Аналогично 4,4' - бис(дихлориодо)дифенилу, 3-(дихлориодо)бензойная кислота с I_2 в метаноле с прекрасными выходами образовывала метоксииодиды (схема 14).

СХЕМА 14



Примечательно, что и в реакции 3-(дихлориодо)бензойной кислоты и I_2 в среде метанола, 4-фенилбут-1-ен (**1n**) также, помимо метоксииодидов **9n** и **9'n**, образовывал и продукты иодхлорирования **19n** и **19'n**.

Таким образом, химические свойства 4,4' - бис(дихлориодо)дифенила и 3-(дихлориодо)бензойной кислоты в реакциях вицинального хлор- и иодметоксилирования

алкенов и алкинов в целом аналогичны дихлориодобензолу, с преимуществом в легкости отделения восстановленных форм реагента, и, можно сделать очевидный вывод, что 4,4' - бис(дихлориодо)дифенил и 3-(дихлориодо)бензойная кислота - удобные, легко регенерируемые реагенты для реакций вицинального галометоксилирования алкенов и алкинов, которые сочетают в себе свойства как обычных соединений поливалентного иода, так и их аналогов на полимерной подложке, перед которыми, впрочем, имеют существенные преимущества.

Таблица 4. Результаты иодметоксилирования алкенов **1a,g,h,k,l,n** при 20°C

Соединение	Продукт	Условия	Время, мин	Выход, %
1g	9g	I ₂ /15/CH ₃ OH	30	75
1h	9h	I ₂ /15/CH ₃ OH	30	90
1k	9k	I ₂ /15/CH ₃ OH	30	85
1l	9l	I ₂ /15/CH ₃ OH	30	82
1a	9a	I ₂ /15/CH ₃ OH	30	22
1n	9n+9'n 19n+19'n	I ₂ /15/CH ₃ OH	30	43 29
1g	9g	I ₂ /16/CH ₃ OH	15	65
1h	9h	I ₂ /16/CH ₃ OH	15	85
1k	9k	I ₂ /16/CH ₃ OH	15	93
1n	9n+9'n 19n+19'n	I ₂ /16/CH ₃ OH	15	59 24

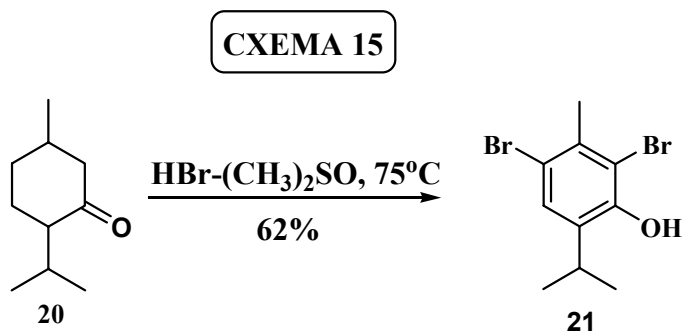
2. Окислительное бромирование монотерпеноидов и трициклических сесквитерпеноидов системой HBr-ДМСО

На кафедре ОХОС ТПУ были разработаны новые окислительные реагенты на основе ДМСО, которые показали свою эффективность в реакциях функционализации алкенов, алкинов и кетонов до 1,2-дикарбонильных соединений. Актуальным является дальнейшее исследование препаративных возможностей этого уникального реагента на более сложных структурах природного происхождения – терпеноидах и сесквитерпеноидах.

2.1. Новые окислительные свойства системы HBr-ДМСО

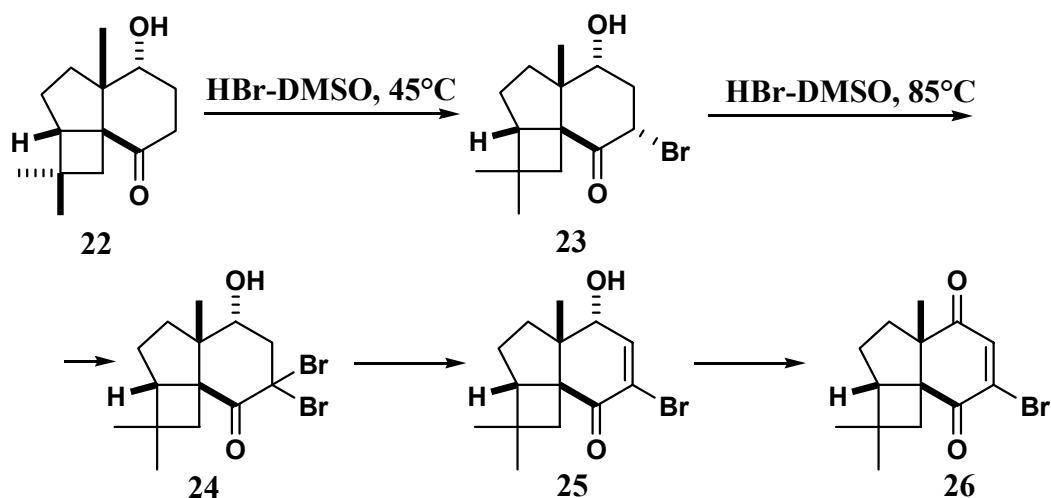
Простейший циклический терпеновый кетон – ментон **20** при окислении в системе HBr-ДМСО превращается в 2,4-дибромтимол **21** с выходом 62%. Такое течение реакции

типично, по-видимому, для всех производных циклогексанона, способных к ароматизации.



Окисление более сложного производного кетонов – гидроксикетона **22** не могло привести к ароматизации из-за наличия двух четвертичных атомов углерода. В данном случае нам удалось проследить весь путь окисления гидроксикетона **22** до непредельного бромдикетона **26**. При действии на гидроксикетон **22** системой HBr-ДМСО первоначально образуется α-бромкетон **23**. Последующее окисление соединения **23** при более высокой температуре дает последовательно α,α-дибромкетон **24**. Таким образом, при окислении сложного циклического кетона природного происхождения, образующийся α-бромкетон не гидролизует до соответствующего гидроксикетона, но наблюдаем образование геминального дибромида **24**. Эти результаты вносят совершенно новое в химию окисления кетонов, и особенно α-бромкетонов, реагентами на основе ДМСО. До сих пор считалось, что α-бромкетоны даже при комнатной температуре селективно окисляются диметилсульфоксидом до дикарбонильных соединений (реакция Корнблюма), и в нашем случае (85°C) этот процесс должен был бы пройти с еще большей скоростью. Вероятно, стерические препятствия создаваемые частью молекулы не участвующей в реакции, для атаки нуклеофильного атома кислорода ДМСО атома углерода в α-положении делают возможной конкурирующую реакцию элиминирования, продукт которой мы и выделили - α,β-непредельный-α-бромкетон **25**. Помимо сказанного, атом брома в соединении **25** находится в сопряжении с непредельной связью, и таким образом, его замещение становится еще более невозможным.

СХЕМА 16



Окисление гидроксильной группы в α -бром- α,β -непредельном кетоне **25** до карбонильной является также новой для системы HBr-ДМСО. Ранее было показано только окисление ароматических спиртов и 1,2-диолов до бензофенонов и бензилов. Здесь же идет речь об окислении циклического неароматического соединения. Эти результаты еще более расширяют препаративные возможности ДМСО как окислителя в водных условиях.

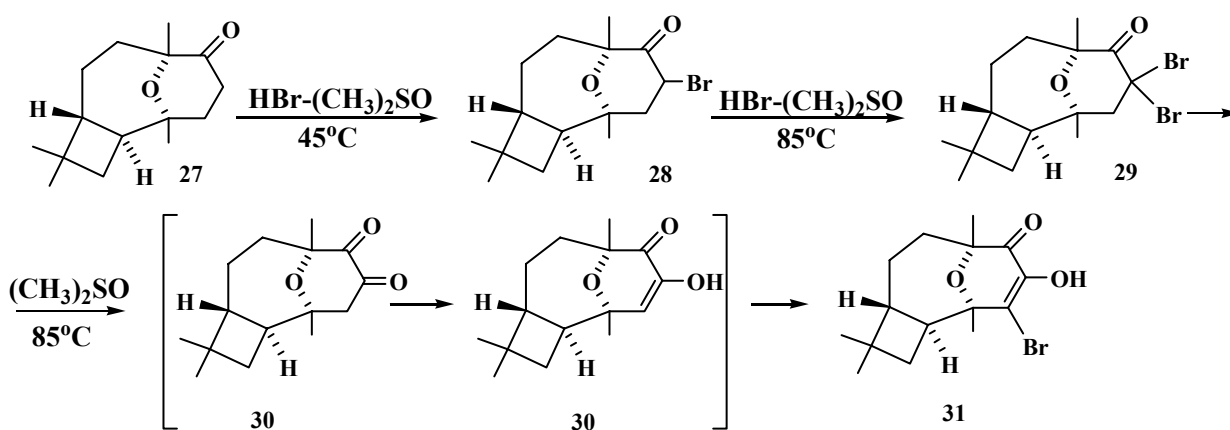
Анализ спектральных данных (МС, ИК, 2D ЯМР) соединений **22-26** показывает, что их образование происходит без перестроек углеродного скелета, и изменения затрагивают только замещенный циклогексаноновый фрагмент исходного соединения **22**. Монобромпроизводное **23** образуется в виде единственного стереоизомера с S-конфигурацией атома C(3), что соответствует атаке ионом Br^+ с менее затрудненной α -стороны в промежуточном еноле кетона **36**. Конфигурация атома C(3) в соединении **23** следует из анализа величин констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) $J_{\text{H-H}}$. Судя по величинам КССВ, наиболее предпочтительной конформацией шестичленного цикла молекулы бромкетона **23** является твист-форма с псевдоэкваториальным атомом брома и псевдоэкваториальной гидроксильной группой.

То, что соединения **24** и **25** являются промежуточными продуктами на пути **22**→**26** подтверждается тем, что, будучи выделенными в чистом виде, в тех же самых условиях они легко превращаются в дикетон **26**. Для данной структуры соотношение скоростей окисления продуктов таково, что в определенных условиях можно получить в качестве единственного продукта только соединения **23** или **26**. Так, если гидроксикетон **22** окислять сначала при 45°C в течение 8 часов, то можно выделить соединение **23** с выходом 95%. Если же гидроксикетон **22** окислять сначала при 45°C в течение 8 часов, а затем под-

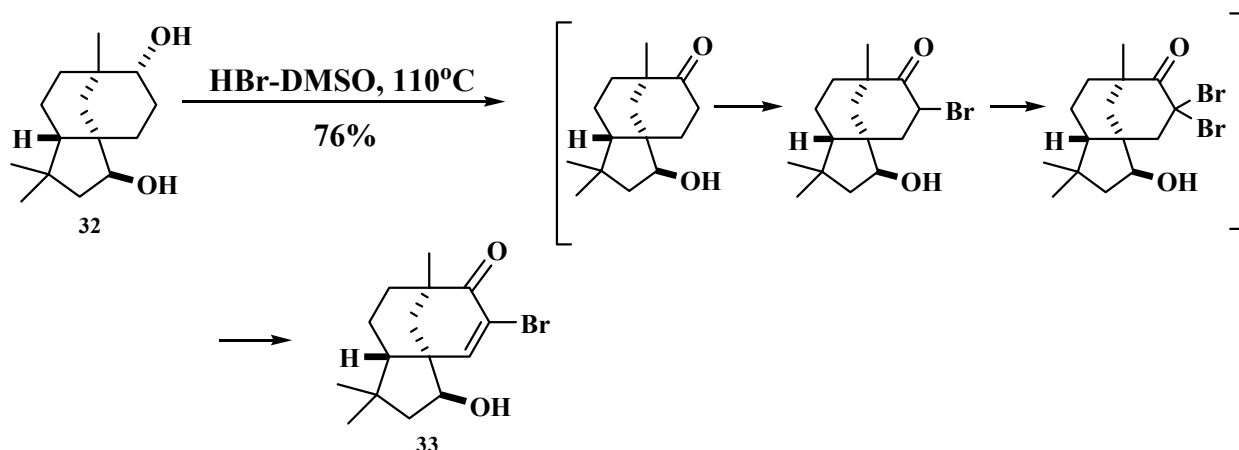
нять температуру до 85°C и выдержать 24 часа, то можно выделить соединение **26** с выходом 85%.

Наличие двух четвертичных атомов углерода в структуре более сложного производного кетонов – кетозфира **27** также объясняет отсутствие ароматизации. В этом случае действие системы HBr-(CH₃)₂SO при 45°C приводило исключительно к продукту монобромирования **28** с высоким выходом (87%). Дальнейшее окисление обеспечивало образование α, α-дибромкетона **29**, который в свою очередь гидролизуясь, образовывал последовательно α -дикетон **30** и α -бромдикетон **31**.

СХЕМА 17



Окисление трициклического производного **32** требует существенно более жестких условий (110°C), хотя и приводит к конечному продукту **33** с хорошим выходом. Выделить промежуточные продукты в этом случае не удастся, но механизм окисления, по всей видимости, такой же, как и в случае окисления **22**→**26**. Удивительно, но только одна из двух гидроксильных групп исходного диола **32** участвует в реакции: окисление происходит по гидроксильной группе в шестичленном цикле, а гидроксильная группа в пятичленном цикле остается незатронутой. Примечательно также, что и в этом случае не происходит скелетных перегруппировок, несмотря на высокую температуру и присутствие сильной кислоты. Сохранение карбоциклического остова молекулы подтверждено анализом двумерных спектров ЯМР и величин КССВ для полученного соединения **33**.

CXEMA 18

Таким образом, в приведенных примерах окисления трициклических сесквитерпеновых производных из-за присутствия четвертичных атомов углерода в шестичленном цикле соединения **22** ароматизации продуктов окисления не происходит, и становится возможным наблюдение шаг за шагом процесса окисления, выделения промежуточных продуктов и доказательство схемы протекания многостадийного процесса окисления в реакции кетон. Подобные окислительные превращения можно провести и на соответствующих вторичных спиртах, однако, из-за требуемых более жестких условий для окисления спирта до кетона выделить промежуточные продукты не удастся, и может быть выделен только последний продукт в окислительной цепочке.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые методы синтеза метоксигалогенидов терпеноидов реагентами на основе поливалентного иода. Найдено, что дихлориодобензол и 4,4`-бис(дихлориодо)дифенил являются эффективными реагентами сопряженного галогенметоксилирования монотерпенов и их производных.
2. Предложена новая концепция химии соединений поливалентного иода, заключающаяся в поиске новых реагентов для реакций галогенирования с определенным набором свойств, обеспечивающих легкость отделения восстановленных форм реагентов от продуктов окислительных превращений, и тем самым делающих их подобными полимерным аналогам.
3. Исследованы химические свойства 4,4`-бис(дихлориодо)дифенила и 3-(дихлориодо)бензойной кислоты в реакциях галогенметоксилирования непредельных соединений. Показано, что изучаемые реагенты в названных реакциях ведут себя подобно дихлориодобензолу, с очевидным преимуществом, заключающемся в легкости

отделения восстановленных форм реагентов от продуктов окислительных превращений.

4. Впервые в реакциях трициклических сесквитерпеноидов показана окисляющая способность HBr - ДМСО, выявлены существенные отличия от процессов окисления простых алициклических кетонов. Доказано, что окисление производных природного (-) кариофиллена (гидроксикетона и клован-2 β ,9 α -диола) протекает по следующей схеме: кетон $\rightarrow\alpha$ -бромкетон $\rightarrow\alpha$, α -дибромкетон $\rightarrow\alpha$, β -ненасыщенный α -бромкетон. Для другого производного природного (-) кариофиллена (циклического кетоэфира) реализуется следующая схема: кетон $\rightarrow\alpha$ -бромкетон $\rightarrow\alpha$, α -дибромкетон $\rightarrow\alpha$ -дикетон $\rightarrow\alpha$ -бромдикетон.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. M.S. Yusubov, L.A. Drygunova, V.V. Zhdankin. 4,4'-Bis(dichloroiodo) biphenyl and 3-(Dichloroiodo)benzoic Acid: New Recyclable Hypervalent Iodine Reagents for Vicinal Halomethoxylation of Unsaturated Compounds // Synthesis. 2004. No. 14. P. 2289-2292.
2. Юсубов М.С., Дрыгунова Л.А., Ткачев А.В. Окислительное бромирование трициклических сесквитерпенов (1S,3S,5R,6S,9S)-5-гидрокси-6,10,10-триметилтрицикло[7.2.0.0.^{1,6}]ундекан-2-она и клован-2 β -9 α -диола с системой HBr-DMSO // Известия АН, Сер. химическая, 2001, No. 8, P. 1419-1422.
3. M.S. Yusubov, L.A. Drygunova, A.V. Tkachev. Oxidation of tricyclic sesquiterpenoids with HBr-DMSO // The International conference on natural product and physiologically active substances (ICNPAS-98), Novosibirsk, Russia, November 1998. P. 198.
4. Drygunova L.A., Yusubov M.S. Diphenyldiiodotetrachloride and 3-carboxyiododichloride are new reagents for reactions vicinal halogenmethoxylation of unsaturated bonds // Abstracts of Papers of the 8th Korea-Russia International Symposium of Science and Technology "Korus-2004". Tomsk, Russia, 2004, P.24-26.
5. Юсубов М.С., Дрыгунова Л.А., Юсубова Р.Я., Жолобова Г.А. Новое синтетическое использование фенилиодозодиохлорида и фенилиодозодиацетата в реакциях с алкенами и алкинами // II Всероссийская научная конференция «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий». Томск, 2002. С. 153-155.
6. Юсубов М.С., Дрыгунова Л.А., Юсубова Р.Я., Жолобова Г.А., Ткачев А.В. Фенилиодозодиохлорид в реакциях с алкенами, алкинами, монотерпенами // Четвертый Всероссийский симпозиум по органической химии «Органическая химия - упадок или возрождение?». Москва - Углич. – 2003 г. С. 204.

7. Дрыгунова Л.А., Филимонова И.Л., Ерофеева О.А. Дифенилиодозо тетрахлорид – новый реагент галогенметоксилирования алкенов и алкинов // Региональная научно-практическая конференция «Технология органических веществ и высокомолекулярных соединений», Томск, 2003. С. 74-76.
8. Юсубов М.С., Жолобова Г.А., Дрыгунова Л.А. Окислительные превращения терпенов, терпеноидов и их простейших аналогов реагентами на основе ДМСО и поливалентного иода // Материалы Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений». Самара, 2004. С. 39
9. Дрыгунова Л.А., Жолобова Г.А., Юсубова Р.Я. Окислительные превращения алициклических соединений реагентами на основе поливалентного иода. Материалы Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений». Самара, 2004. С. 122.