

**НОВЫЕ АСПЕКТЫ ОЗОНОЛИЗА ЦИКЛОЕНОНОВ И ЦИКЛОДИЕНОВ.  
ПРИМЕНЕНИЕ В СИНТЕЗЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ**

Куковинец О. С.<sup>1</sup>, Галин Ф. З.<sup>2</sup>, Касрадзе В. Г.<sup>2</sup>, Зайнуллин Р. А.<sup>2</sup>, Зверева Т. И.<sup>1</sup>,  
Абдуллин М. И.<sup>1</sup>

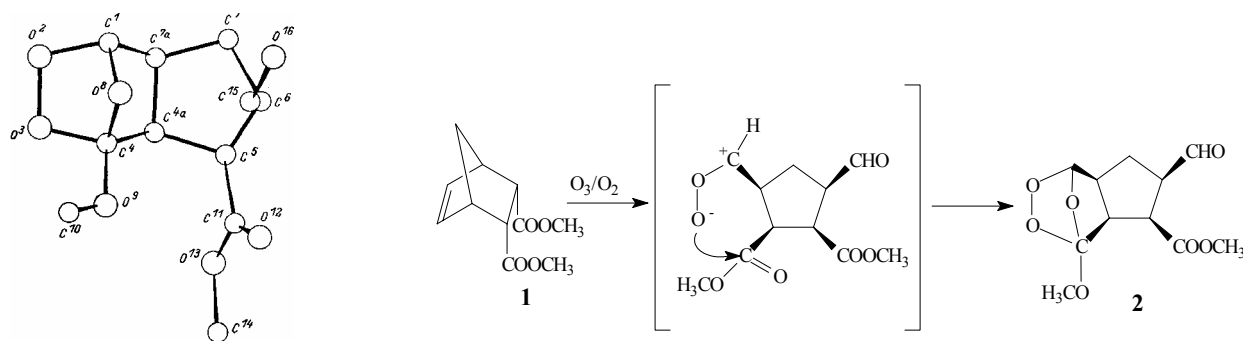
*1. Башкирский государственный университет, г. Уфа*

*2. Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа*

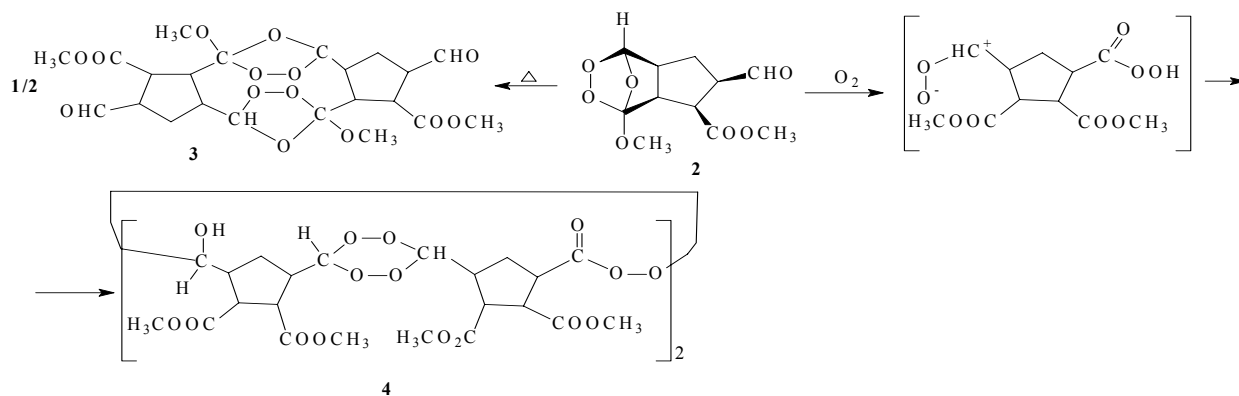
Обнаруженное для диметилового эфира норборнендикарбоновой кислоты внутримолекулярное взаимодействие цвиттер-иона с карбоксильной группой оказалось характерным для многих циклоолефинов с удобно расположенной по отношению к биполярному иону карбонильной группой, даже если она образуется непосредственно в ходе озонлиза. Более глубокое окисление протекает при озонировании  $\alpha$ -,  $\beta$ -непредельных циклических кетонов, в случае бициклоенонов, приводя к практически важным в синтезе биологически активных веществ кетокислотам с циклопропановым или циклобутановым кольцом в молекуле.

Озонлиз циклических олефинов позволяет в мягких условиях получать  $\alpha$ -,  $\omega$ -бифункциональные кислородсодержащие соединения – важные синтетические интермедиаты для различных биологически активных веществ. В большинстве случаев взаимодействие озона с двойной связью протекает по запланированному пути, согласно механизма [1]. Однако, как оказалось, структура перекисных продуктов озонлиза и полученных из них кислородсодержащих соединений часто определяется строением исходного субстрата.

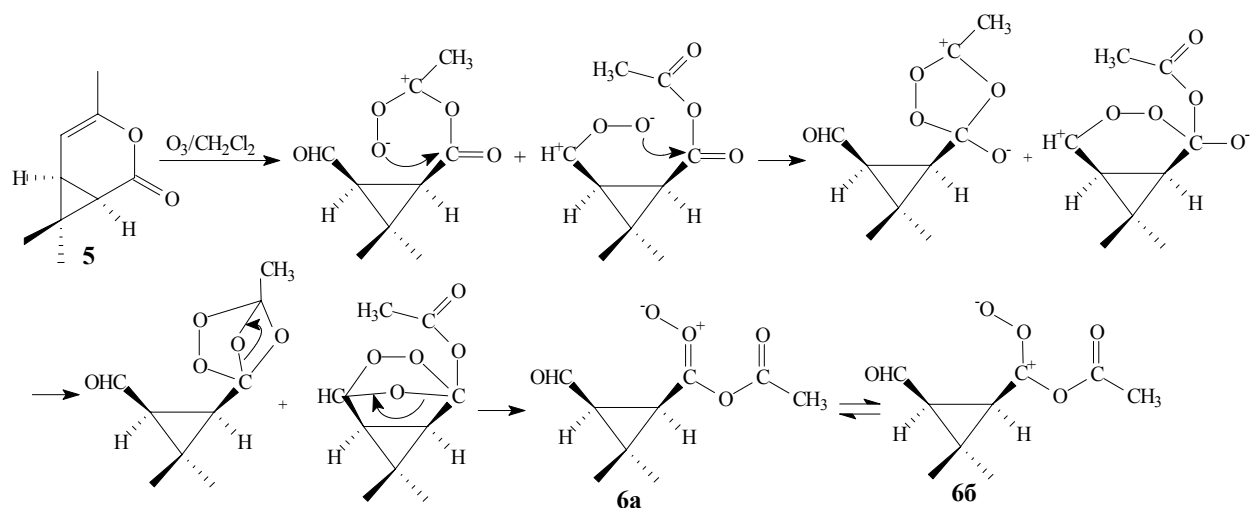
Впервые это было нами обнаружено при взаимодействии диметилового эфира эндо, цис-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты (1) с менее чем эквимолярным количеством озона в диэтиловом эфире [2]. При  $-78^\circ\text{C}$  происходит внутримолекулярное взаимодействие цвиттер-иона с имеющейся в молекуле метоксикарбонильной группой с образованием вторичного озонида (2), выделенного низкотемпературной кристаллизацией. Структура соединения (2) доказана рентгеноструктурным анализом и данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Наиболее характерными являются сигналы метоксильных групп (51.50 и 51.63 м. д.), карбонильных углеводов (170.70 и 202.36 м.д.) и, особенно, сигналы углеродных атомов озонидного цикла (103.98 и 124.42)



При повышении температуры получающийся озонид (2) превращается в димерный метокси озонид (3), а исчерпывающее озонирование (1) дает тетрамерный пероксид (4) с повышенным содержанием активного кислорода. Подобное протекание реакции, по-видимому, связано с инициированным озоном окислением формильной группы, не связанной с цвиттер-ионом в озонид с последующим межмолекулярным взаимодействием [3].

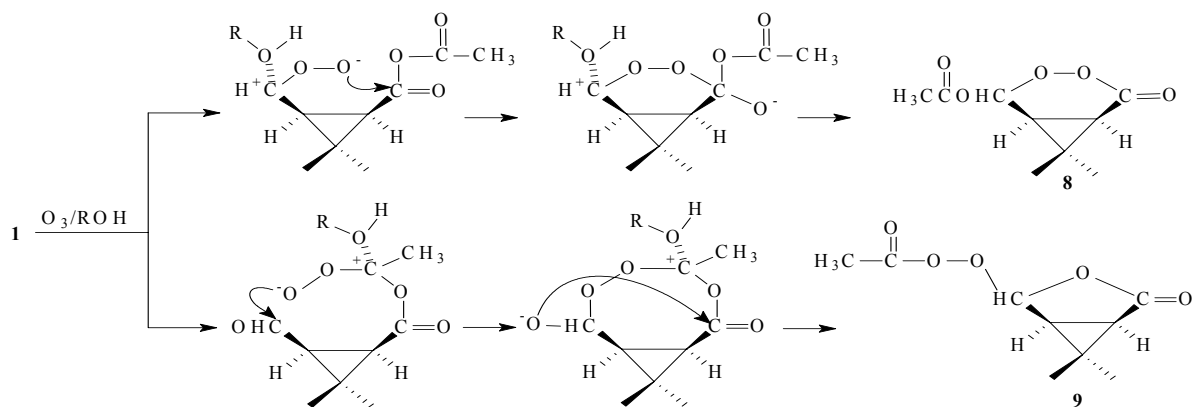


Стабилизация цвиттер-иона содержащейся в молекуле карбонильной группой наблюдается и при озонолитическом расщеплении (1R,цис)-4,7,7-триметил-3-оксабицикло [4.1.0.]гепт-4-ен-2-она (еноллактона 5) [4]. В перекисном продукте, полученном при его озонлизе в  $CD_2Cl_2$  или  $CH_3CN$  ( $-78^\circ C$ ), согласно спектрам ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$ , снятым непосредственно после озонирования ( $-78^\circ C$ ), присутствует альдегидная группа ( $\delta_H$  9.64 м.д. и  $\delta_C$  199.23 м. д.), ацетокси заместитель (164.40 м.д.) и сигнал, характерный для атома углерода, связанного с двумя кислородами (105.01 м. д.). На основании спектральных характеристик и данных по определению молекулярного веса предложено протекание следующих внутримолекулярных перегруппировок с сохранением формильной функции.

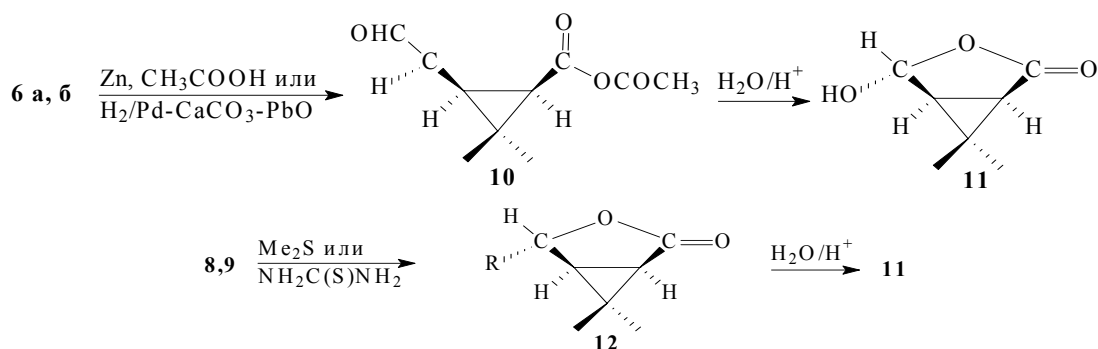


Не характерную для карбонилосидов устойчивость цвиттер-ионов (6а,б) можно объяснить их стабилизацией за счет способности  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{CH}_3\text{CN}$  к комплексообразованию по тримолекулярному механизму, подобному [5].

Взаимодействие с удобно расположенной по отношению к цвиттер-иону карбонильной группой может оказаться доминирующим по сравнению со стабилизацией его традиционными полярными растворителями. Так, с привлечением ЯМР спектроскопии показано, что при озонлизе еноллактона (5) в спиртах перекисный продукт не содержит алкокси-группы, а в результате внутримолекулярной перегруппировки образуются ацетоксипероксиды (8) и (9), восстановление которых приводит к циклопропансодержащим синтонам для пиретроидов (11, 12) [6].

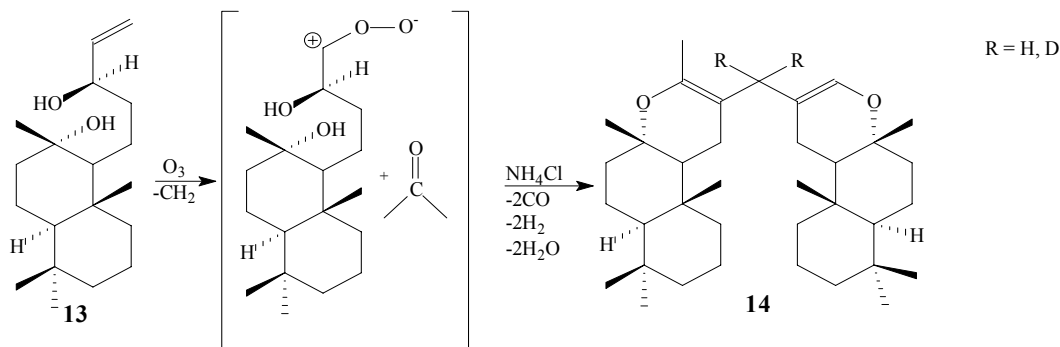


$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{i-Pr}$

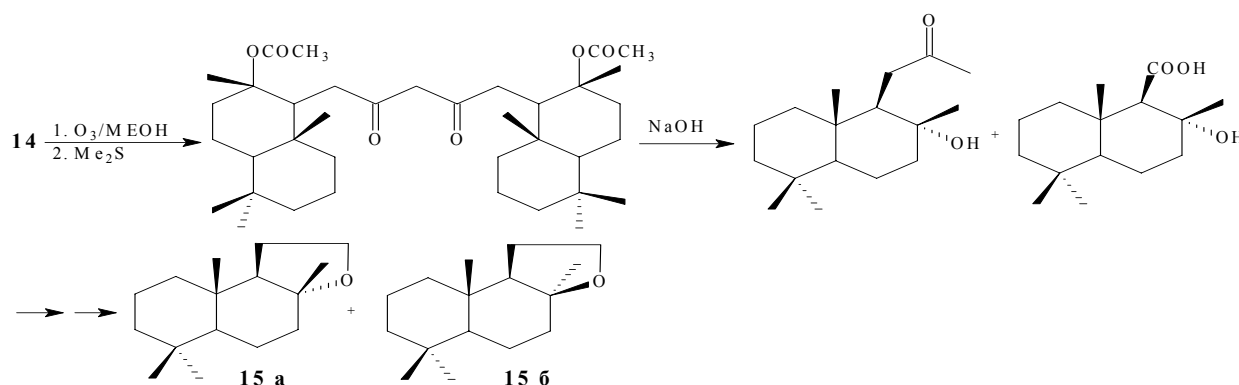


$\text{R} = \text{OMe}, \text{OEt}, \text{i-Pr}, \text{NH}_2\text{C}(\text{S})\text{NH}$

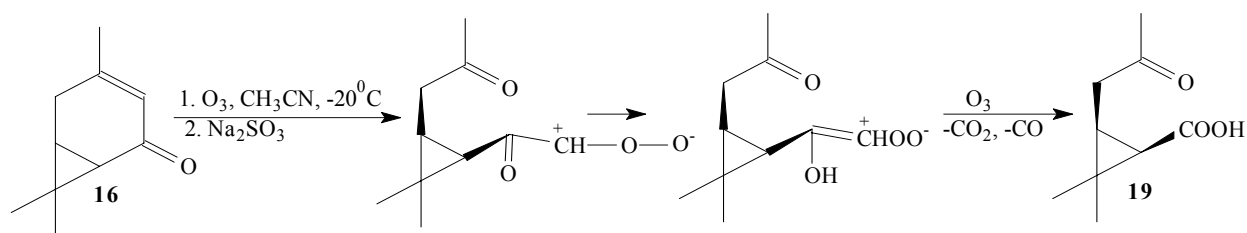
В том случае, когда одним из продуктов озонлиза является формальдегид, он способен взаимодействовать с двумя молями цвиттер-иона, как это, например, происходит при озонлизе склареола (13) [7].



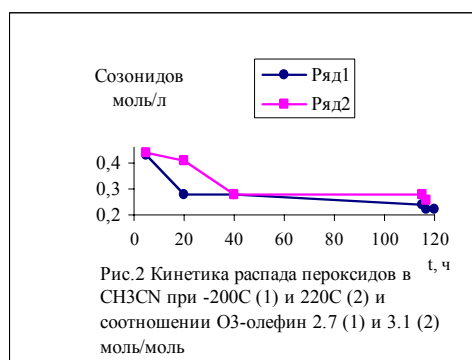
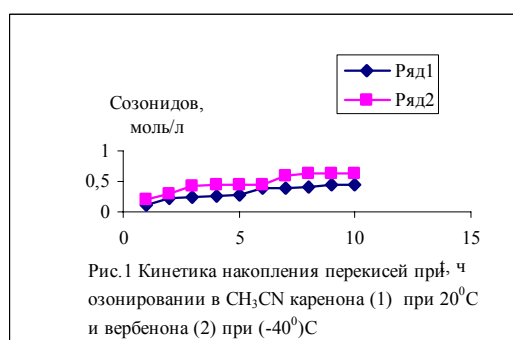
Строение полученного димера (14) подтверждено рентгеноструктурным анализом и данными ЯМР-спектроскопии. Участие формальдегида в описываемой реакции доказано образованием дейтерированного по метиленовой группе между трициклами соединения ( $D_2=14$ ) при совместном озонировании склареола (13) и гексадейтеробутанадиена, роль которого состоит в генерировании дейтероформальдегида. Соединение (14) является предшественником амброксида (15) – вещества с запахом амбры.



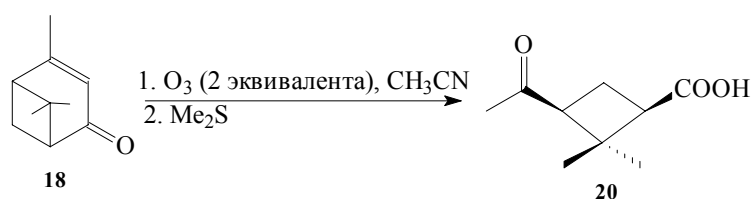
Озонлиз циклических енонов мало изучен и представляет значительный интерес, поскольку имеющиеся в литературе немногочисленные примеры показывают, что он сопровождается перегруппировками, изомеризацией и деструкцией [4]. Нами изучено озонолитическое расщепление 3-карен-5-она (16) (каренона), карендиона (17) и вербенона (18). Кинетическими исследованиями показано, что для полного расходования каренона (16) необходим двухмольный избыток озона по отношению к исходному субстрату. Поскольку при озонлизе каренона (16) образования кетоальдегида и дикетокислоты не обнаружено, а с высоким выходом образуются только кетокислота (19) нами предложен следующий путь протекания реакции с промежуточным возникновением стабилизированной пространственно сближенной карбонильной группой двойной связи, на расщепление которой и затрачивается дополнительный мольный эквивалент озона [8].



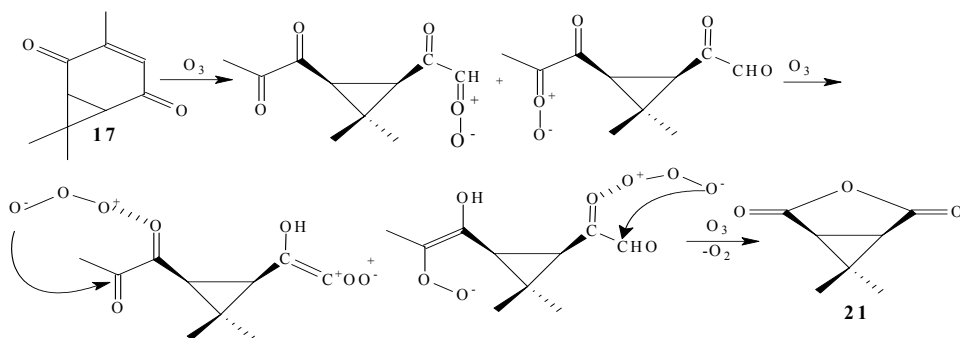
Наличие четкого перегиба на кинетической кривой поглощения озона и накопления озонидов (кривая 1 на рис. 1) свидетельствует о разных скоростях взаимодействия озона с субстратом и продуктом его первичного окисления. Изучение термической стабильности озонидов указывает на присутствие в озонате как минимум двух видов пероксидов.



Озонолиз вербена (18) протекает по маршруту, аналогично описанному для каренона (16) и в результате образуется кетокарбоновая кислота (20) с циклобутановым кольцом в молекуле. Максимальный выход соединения (20) достигается при проведении озонолиза в ацетонитриле, в метаноле перекисные продукты более склонны к димеризации и тетрамеризации.



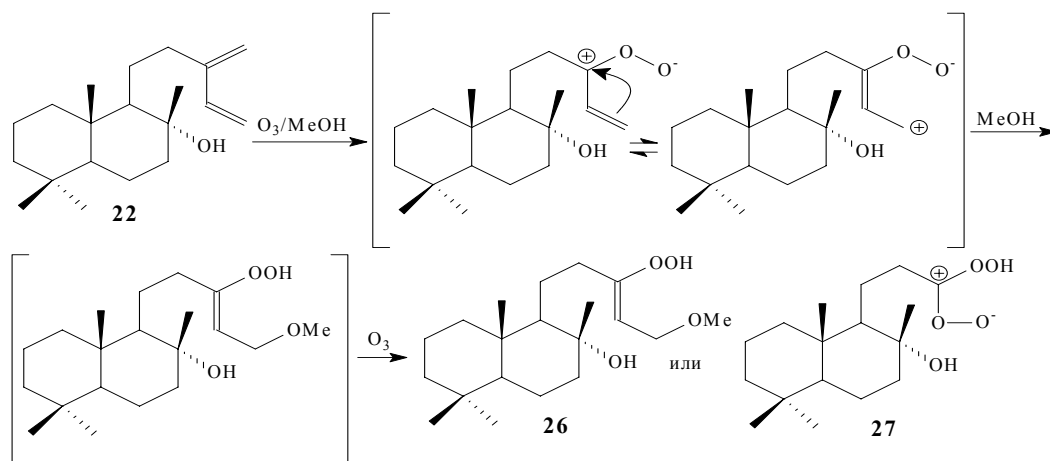
Скорость расщепления двойной связи существенно уменьшается при введении второй оксо - функции в  $\alpha$ -положение у двойной связи, необходим по крайней мере семикратный избыток озона по отношению к исходному субстрату для дополнительного окислительного расщепления 1,2-дикарбонильных соединений, протекающего через предварительную стабилизацию озона карбонильным кислородом с последующей иницируемой озонолизом перегруппировкой.

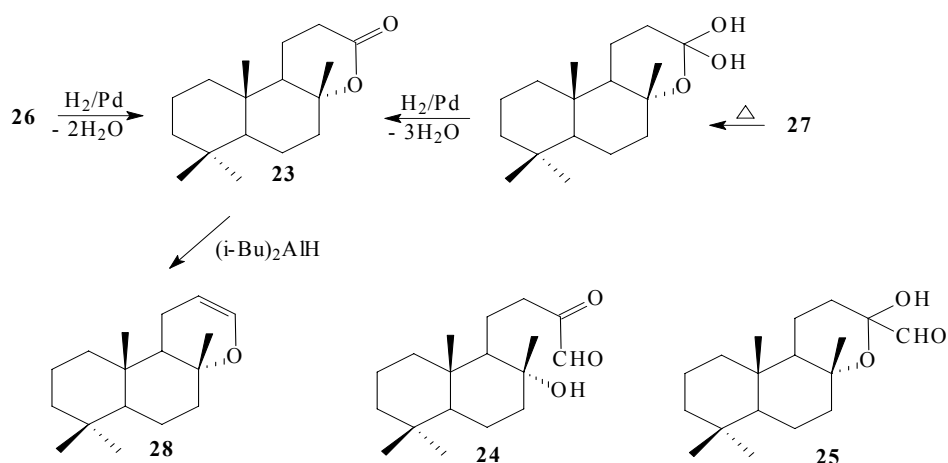


Ангидрид (21) - перспективный синтон для получения бидентантных лигандов для стереоселективного синтеза хиральных предшественников биологически активных веществ из прохиральных субстратов.

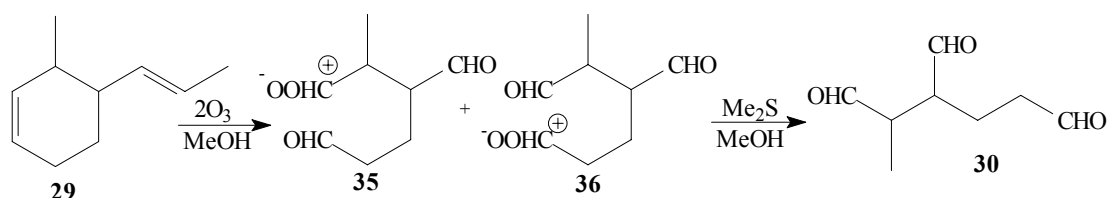
Необычным оказалось образование R-14, 15, 16 – триснорлабд - 13,8 - олида (23) при озонлизе изоабиенола (22). Поскольку в продуктах реакции не обнаружено кетоальдегида (24) или соединения (25), способного образоваться при его циклизации, а также учитывая, что для полного озонолитического расщепления требуется, избыток озона, нами предложен следующий путь превращения изоабиенола (22) в олид (23) [9].

Ключевой стадией является изомеризация первичного цвиттер-иона с участием двойной связи в винильный гидропероксид, стабилизирующийся взаимодействием с метанолом. Расщепление озонм вновь образовавшейся двойной связи приводит к укорочению углеводородной цепи. Получающийся после гидридного восстановления 8 $\alpha$ -,13-эпокси 14, 15, 16-триенорлабд-12-ен (28) обладает сильным амбровым запахом и может применяться в парфюмерии.

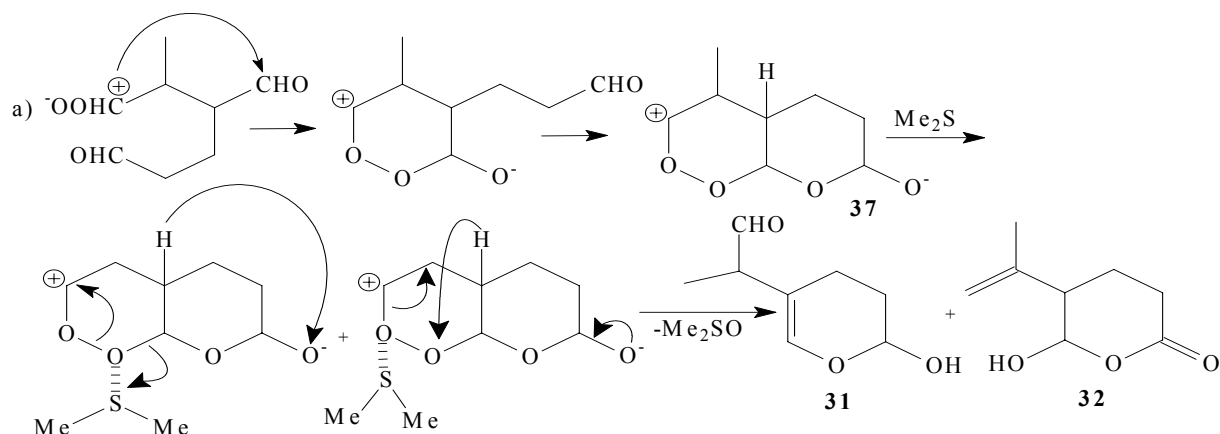


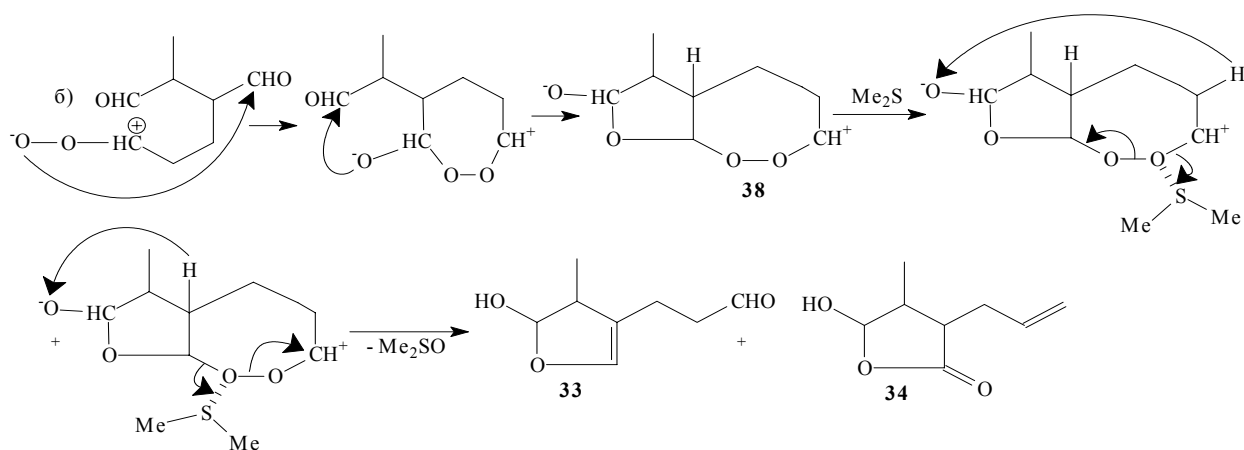


Участие карбонильной группы в стабилизации получающихся при озоноллизе пероксидов обнаружено при озонолитическом расщеплении 3-метил-4-пропен-1-илциклогексена (термического димера пиперилена) (29). Наряду с ожидаемым триальдегидом (30) получены производные пирана (31) и (32) и фурана (33), (34), предпочтительно (32) и (34).



Для объяснения образования соединений (32) и (34) следует предположить, что, получающаяся в ходе озонлиза альдегидная группа, может стабилизировать пероксиды (35, 36) по одному из вероятных нижеописанных путей (а или б), восстановление перегруппированных пероксидов (37, 38)  $\text{Me}_2\text{S}$  приводит к гетероциклам (31 – 34), основными из которых, судя по спектральным характеристикам, являются (32) и (34).





### Литература

1. Criegee R., Schröder G//Chem. Ber.,1960, 93, p. 689
2. Odinokov V. N., Kukovinets O. S., Tolstikov G. A., Lindeman S. V.//Tetr. Lett., 1985, №26, p. 5843
3. Одиноков В. Н., Куковинец О. С., Боцман Л. П., Толстиков Г. А., Косников А. Ю., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т.//ЖоРХ, 1987, №23, с. 995
4. Куковинец О.С, Касрадзе В. Г., Галин Ф. З., Спирихин Л. В., Зайнуллин Р. А., Кислицын М. И., Абдуллин М. И., Кунакова Р. В.,Толстиков Г. А.//2002, № 38, с. 536
5. Амис Э.// Влияние растворителя на скорость и механизм химических реакций. М.:Мир, 1968, с. 218
6. Куковинец О.С, Галин Ф. З., Шерешовец В. В. и др.//ЖоРХ, 1996, № 32, с. 1482
7. Одиноков В. Н., Куковинец О. С., Влад П. Ф., Исакова Л. Н., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т., Толстиков Г. А. //ДАН СССР, 1983, 269, с. 853
8. Галин Ф. З., Куковинец О.С, Зайнуллин Р. А., Шерешовец В. В., Кашина Ю. А., Ахметов А. М., Кунакова Р. В., Толстиков Г. А.// ЖоРХ, 2001, №37, с. 251
9. Куковинец О.С, Зайнуллин Р. А., Одиноков В. Н., Кислицын М. И., Роцин В. И., Галин Ф. З., Толстиков Г. А.// ЖоРХ, 2001, №37, с. 248