

На правах рукописи

Хомишин Дмитрий Владимирович

**Получение изопреноидов и реакции их
аллильной системы в синтезе монотерпенов с
модифицированным углеводородным скелетом**

02.00.03

Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва 2012 год

Работа выполнена в Лаборатории тонкого органического синтеза Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) и на кафедре Химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент Елена Алексеевна Петрушкина

Официальные оппоненты: заведующий лабораторией физиологически активных биополимеров, доктор химических наук, профессор Игорь Александрович Ямсков
ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН

ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета, доктор химических наук, профессор Николай Александрович Бумагин
МГУ им. М.В. Ломоносова

Ведущая организация: Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова

Защита состоится 22 марта 2012 г. в 12 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 при РХТУ им. Д. И. Менделеева (125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9) в аудитории 443 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан « » февраля 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 212.204.04

Н.А. Кондратова

Актуальность проблемы. В последнее время большое внимание химиков и фармакологов уделено ациклическим терпеноидам и их близким синтетическим аналогам. Среди этих соединений были найдены препараты, обладающие широким терапевтическим эффектом без отрицательного воздействия. К таким препаратам относятся убихиноны, витамины А, Е, К, стероиды и др. При модификации монотерпеновой структуры на 2 или 3 атома углерода были получены феромоны, ювеноиды, различные медицинские препараты, такие как противоопухолевые, ранозаживляющие, бактериостатические, противоаллергические, душистые соединения, применяемые в высокой парфюмерии и многие др. Поэтому разработка новых высокотехнологичных методов синтеза подобных соединений представляет актуальную задачу современной органической химии. Успехи металлокомплексного катализа органических реакций последних десятилетий дают возможность из простейших строительных блоков формировать коротким путем сложные органические молекулы, обладающие биологической активностью. Катализируемая комплексами металлов теломеризация 1,3-диенов с нуклеофилами, привлекательна потому, что в результате из простых строительных блоков образуются соединения с длинным углеводородным скелетом с функциональными группами, по которым в дальнейшем можно провести синтезы для получения биологически активных соединений. Использование в теломеризации бутадиена и изопрена – многотоннажных продуктов нефтехимического синтеза, позволяет повысить эффективность переработки нефти и использования нефтехимического сырья в тонком органическом синтезе. Изопрен в теломеризации приводит к образованию теломеров как с природным, так и не природным терпеновым углеводородным скелетом. Теломеризация 1,3-диенов с аминами привлекательна прежде всего тем, что большое количество известных реакций по аминогруппе теломеров открывает широкие возможности получения разнообразных биологически активных соединений. Введение в каталитический цикл теломеризации 1,3-диенов с N-нуклеофилами гетерогенных палладиевых комплексов нанесенных на цеолиты и использование цеолитов в качестве кислотных модификаторов является перспективным направлением с экономической и экологической точек зрения. Одним из полезных методов образования C-C связи является реакция аллильного алкилирования, катализируемая комплексами переходных металлов, введение теломеров в эту реакцию позволяет решать задачу наращивания углеводородной цепи в синтезе биологически активных соединений. Другим методом формирования новых C-C связей и синтеза структур с заданными свойствами являются сигматропные перегруппировки. Использование вышеописанных методов органической химии в синтезе

биологически активных изопреноидов является актуальной и недостаточно исследованной областью тонкого органического синтеза.

Цель работы. Селективный синтез биологически активных изопреноидов с увеличенным на несколько атомов углерода углеводородным скелетом методами «зеленой химии» (проведение каталитических реакций в отсутствие фосфорных лигандов и сильных минеральных и органических кислот) на основе продуктов каталитической теломеризации 1,3-диенов с нуклеофилами.

Научная новизна и практическая ценность. Предложен метод синтеза гомологов ранозаживляющего препарата «цигерол» на основе теломеров бутадиена и изопрена с ацетоуксусным эфиром. Показаны преимущества использования для этой цели теломеров изопрена с аминами.

Для получения монотерпеновых аминов впервые осуществлена теломеризация изопрена с пиперидином в присутствии комплексов палладия, иммобилизованных на цеолитах. Также впервые было исследовано влияние на процесс теломеризации изопрена с пиперидином, катализируемой системами $\text{Pd}(\text{acac})_2-(\text{RO})_3\text{P}$ и $\text{Pd}(\text{acac})_2-(\text{RO})_3\text{P}-(\text{RO})_2\text{PO}$, добавление твердых природных пористых кислот – цеолитов, в отличие от ранее применявшихся жидких органических и минеральных кислот. Показано, что при добавлении в реакционную массу HY-цеолита образуется N-(3,6-диметиллокта-2,7-диенил)-пиперидин с 60% селективностью.

Для увеличения монотерпеновой цепи на два углеродных атома было изучено безфосфиновое палладий катализируемое аллильное алкилирование незамещенного и замещенных малоновых эфиров солями N-терпенил-N-метил-N,N-диалкиламмоний иодидов, полученных из продуктов теломеризации. Основным преимуществом использованного нами безфосфинового метода аллильного алкилирования является высокая селективность образования продуктов нормального аллилирования (88-98%). Изучено влияние строения терпенильного радикала и эффект, оказываемый заместителем в α -положении малонового эфира на выход и селективность образования продуктов.

Для увеличения монотерпеновой цепи на три углеродных атома была изучена аза-перегруппировка Коупа N-терпенил-N-аллил-N,N-диалкиламмоний бромидов и впервые было показано влияние структуры терпенильного радикала на состав образующихся C_{13} альдегидов.

Впервые проведено алкилирование таких алифатических спиртов как изоамиловый, кротиловый спирты и гераниол галоидными солями N-(2,7-диметиллокта-2,7-диенил)-N-(метил либо аллил)-N,N-диалкиламмония. Полученные 2,7-диметиллокта-2,7-диенилгераниловый и 2,7-диметиллокта-2,7-диенилкротиловый эфиры показали высокую акарицидную активность при

биологических испытаниях на курином клеще *Dermanyssus gallinae* и иксодовом клеще крупного рогатого скота *Hyalomma scirpense*.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались на конкурсах молодых ученых ИНЭОС РАН (2006, 2008), на молодежной конференции «Молекулярный дизайн и синтез веществ с заданной физиологической активностью» в МГУ им. М. И. Ломоносова (2006), на конференциях-аттестациях аспирантов ИНЭОС РАН (2008, 2009, 2010, 2011), на Международной молодежной конференции «Ломоносов-2008», на Первом международном конкурсе научных работ молодых ученых в области нанотехнологий «Rusnanotech'08» (2008), на 19 международном симпозиуме по медицинской химии (2008, Стамбул, Турция), на Всероссийской конференции «Итоги и перспективы химии элементоорганических соединений» (2009), на 16-ом Европейском симпозиуме по органической химии (2009, Прага, Чешская Республика), на 9-ой международной Конференции по химии карбанионов (2010, Флоренция, Италия), на 17-ом Европейском симпозиуме по органической химии (2011, Крит, Греция), на 43-м Всемирном химическом съезде ИЮПАК (2011, Сан-Хуан, Пуэрто-Рико, США).

Публикации. По теме диссертации опубликовано: 1 статья, 2 главы в монографиях и 9 тезисов докладов на международных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и приложения, в котором представлены ЯМР, MS-GC и ИК спектры. Материалы работы изложены на 174 страницах печатного текста, содержат 12 таблиц. Список литературы включает 148 ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез производных терпенилуксусных кислот на основе теломеров 1,3-диенов с ацетоуксусным эфиром

Наиболее простым малостадийным синтезом производных терпенилуксусных кислот нам представлялся путь на основе теломеров 1,3-диенов с таким С-нуклеофилом как ацетоуксусный эфир по Схеме 1. Теломеризация бутадиена с ацетоуксусным эфиром в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ PhONa привела к образованию трех теломерных продуктов, среди которых продукт (1) образовался с 62% селективностью и был нами выделен из смеси теломеров. Алкилирование теломера (1) бутилом бромистым гладко давало этиловый эфир 2-ацетил-2-бутилдека-4,9-диеновой кислоты (2), после

отщепления ацетильной группы и омыления получили 2-бутилдека-4,9-диеновую кислоту (**3**) с общим выходом 40% (на 4 стадии).

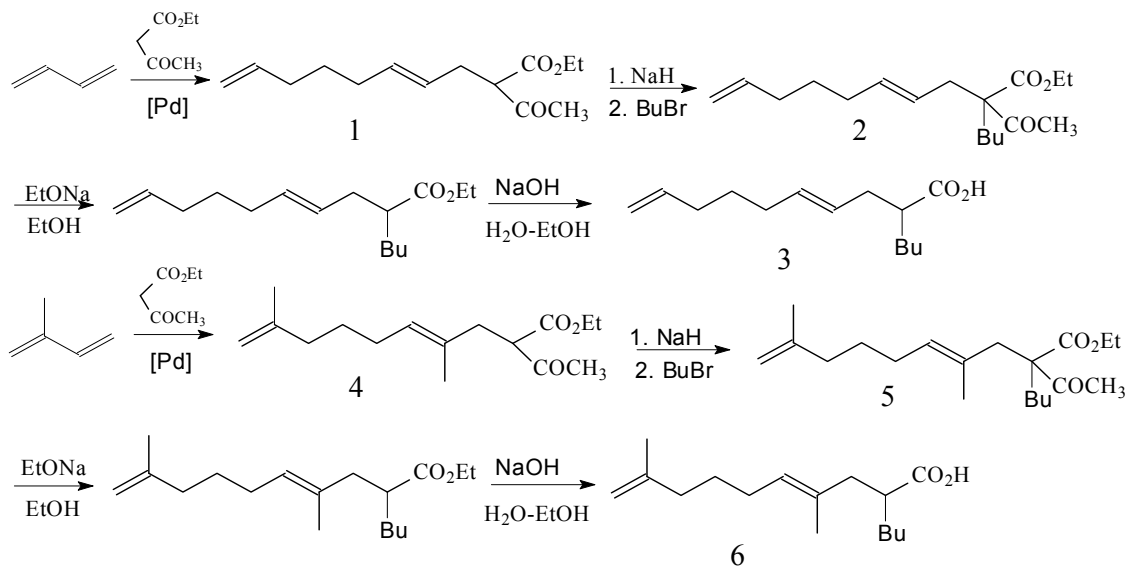


СХЕМА 1

Теломеризация изопрена с ацетоуксусным эфиром в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2 - \text{PhONa}$ прошла с образованием смеси теломерных продуктов, среди которых селективность этилового эфира 2-ацетил-4,9-диметилдека-4,9-диеновой кислоты (**4**) составляла 72%, выделить его ректификацией не удалось. Поэтому для синтеза кислоты (**6**) использовалась теломерная смесь. Последующее алкилирование бутилом бромистым прошло с меньшим выходом (60%) образования целевого продукта (**5**) по сравнению с бутадиеновым аналогом. Кроме того, при выделении продукта алкилирования (**5**) перегонкой, происходило его частичное разложение. Выделение 2-бутил-4,9-диметилдека-4,9-диеновой кислоты (**6**) также сопровождалось значительными потерями и изомерная чистота продукта была недостаточно высока.

Поскольку при получении терпенилуксусных кислот на основе производных ацетоуксусного эфира возможно протекание побочных процессов, в частности, в зависимости от концентрации щелочи возможно протекание как кислотного так и кетонного расщепления, мы решили изучить альтернативный путь синтеза производных терпенилуксусных кислот на основе теломеров изопрена с диалкиаминами, с последующим получением терпенилмалонатов при аллильном алкилировании малоновых эфиров четвертичными терпениламмониевыми солями. Гераниламин, имеющий природное строение терпенильного радикала, был получен при анионном аминировании мирцена. Терпениламины неприродного строения были получены при палладий катализируемой теломеризации изопрена с диалкиламинами. Было изучено влияние природных твердых кислот – цеолитов на региоселективность теломеризации.

2. Теломеризация изопрена с пиперидином в присутствии гетерогенных каталитических систем

Гетерогенный катализ комплексами переходных металлов теломеризации изопрена с диалкиламинами является привлекательным с экономической точки зрения, однако в литературных источниках не встречался.

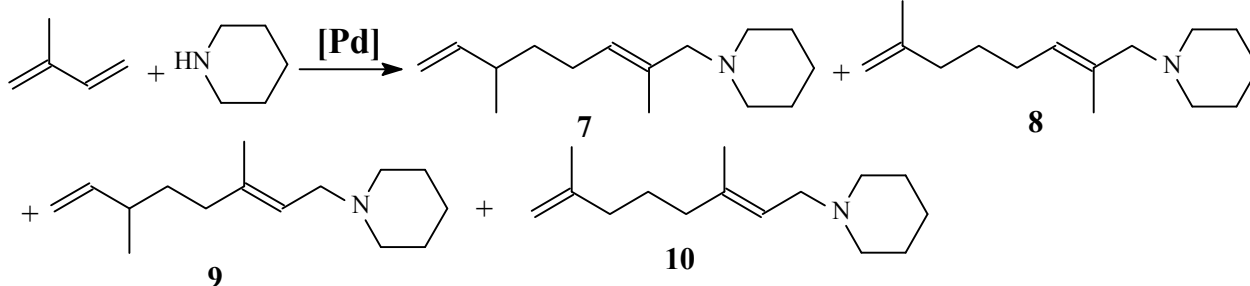


Схема 2

Гомогенный вариант катализа изопрена с диалкиламинами приводит к образованию четырех основных продуктов (7)-(10) (Схема 2).

Нами найдено, что теломеризация изопрена с пиперидином в присутствии $\text{Pd}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2$ иммобилизованном на ZSM-5 цеолите ($\text{Z}_{4366}/\text{H}^+ + \text{Pd}$ 0,5%) (**КС1**) и $\text{P}(\text{OEt})_3$ в качестве лиганда в растворе ацетонитрила приводила к распределению теломеров, сопоставимому с гомогенным вариантом катализа, однако конверсия изопрена составила всего 0,36% (Таблица 1). Использование меньшего количества катализатора (**КС1**) в растворе MeOH в присутствии PPh_3 приводило к преимущественному образованию изомера (8) с селективностью 50% и полному отсутствию теломера (9). Конверсия изопрена при этом повысилась и составила 1,2%. В случае использования $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{acac})_2$ нанесенного на фожазит (HY-цеолит) (**КС2**) при проведении реакции в растворе ацетонитрила при 120°C в течение 32 часов конверсия изопрена составила 3%. Селективность образования теломера (7) составила 56%, а селективность образования α -геранилпиперидина (10) достигала 40% (Таблица 1).

Таблица 1

Р-ль	КС; (г на 100 ммоль C_5H_8)	Конверсия, %	Время, ч	(7)	(8)	(9)	(10)
^a MeCN	КС1 ; (1)	0,36	37	34,6	23,5	34,6	7,4
^b MeOH	КС1 ; (0,13)	1,2	96	31,5	50	0	18,5
^a MeCN	КС2 ; (1)	3	32	56,4	3,9	0	39,7

^a $\text{C}_5\text{H}_8:\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}:[\text{P}] = 2:1:0,02$; $T=120^\circ\text{C}$, 32 ч.

^b $\text{C}_5\text{H}_8:\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}:[\text{P}] = 2:1:0,013$; $T=120^\circ\text{C}$, 32 ч.

Поскольку конверсия изопрена в теломеризации в присутствии гетерогенных каталитических систем оказалась низкой мы исследовали

влияние цеолитов в качестве твердых кислотных сокатализаторов каталитической системы $\text{Pd}(\text{acac})_2\text{-P}(\text{OEt})_3$ в реакции теломеризации. Среди цеолитов мы выбрали такие, которые имели большой разброс по кислотности: ZSM-5 цеолит, Na^+ и H^+ мордениты и HY-цеолит. Соотношение Si/Al (степень кислотности) для данных цеолитов соответственно равно 85-90; 11-13 и 2,6-3,0. Результаты теломеризации представлены в Таблице 2. При использовании в качестве кислотного сокатализатора H^+ морденита селективность и распределение теломеров практически не отличалось от гомогенного варианта катализа теломеризации изопрена с пиперидином. HY-цеолит (наиболее кислый из рассмотренных нами) снижал выход теломеров, снижалась селективность образования теломера (8), увеличивалось количество изомеров (7) и (10), а теломер (9) совсем не образовывался. При использовании Na^+ морденита снижалась конверсия изопрена до 40%, α -геранилпиперидин (10) практически не образовывался, увеличивалось количество теломеров (7) и (9), но существенно снижалось количество теломера (8). Кроме того, при использовании Na^+ морденита в значительном количестве появились аддукты и димеры изопрена.

Таблица 2

Продукты реакции изопрена с пиперидином в присутствии каталитических систем $\text{Pd}(\text{acac})_2\text{-(RO)}_3\text{P-цеолит}$ в растворе MeCN (0,25 гр. цеолита на 0,25 ммоль [Pd]) при 120°C							
Катализатор	Выход, %			Селективность образования теломеров (7)-(10), %			
	димеры изопрена	аддукты	теломеры (неидентифицированные теломеры)	(7)	(8)	(9)	(10)
$\text{Pd}(\text{acac})_2\text{-P}(\text{OEt})_3$	-	-	83	6	76	4	14
$\text{Pd}(\text{acac})_2\text{-P}(\text{OEt})_3\text{-HY}$ (Si/Al=2,6-3,0)	-	-	74,2 (4,2)	14,1	57	-	23,2
$\text{Pd}(\text{acac})_2\text{-P}(\text{OEt})_3\text{-H-морденит}$ (Si/Al=11-13)	-	-	82,4 (7,7)	1,8	81	1,1	6,8
$\text{Pd}(\text{acac})_2\text{-P}(\text{OEt})_3\text{-Na-}$	5,9	3,9	39,2 (3,7)	14,6	12,2	16,9	0,3

морденит (Si/Al=11-13)							
---------------------------	--	--	--	--	--	--	--

$C_5H_8:C_5H_{10}NH:[Pd]:[P] = 2:1:0,005:0,02$; $T=120^\circ C$, 32 ч.

Добавление в каталитическую систему $Pd(acac)_2-P(OEt)_3$ -HY-цеолит такой P-H кислоты как $P(O)H(OEt)_2$ оказывало существенное влияние на конверсию изопрена и выход продуктов теломеризации (Таблица 3). Добавление диэтилфосфита в соотношении $P(OEt)_3 : P(O)H(OEt)_2 = 9:1$ существенно снижало конверсию изопрена; $P(OEt)_3 : P(O)H(OEt)_2 = 1:3$ приводило к существенному образованию аддуктов и димеров изопрена и снижало количество образования теломера (8). Эквимольная смесь фосфитов снижала конверсию изопрена до 4,5%, однако увеличивало селективность образования теломера (9) и снижало количество димеров и аддуктов. При использовании смеси диэтилфосфит-триэтилфосфит происходило образование продукта с молекулярной массой 127, количество которого увеличивалось с увеличением количества диэтилфосфита в реакционной массе и достигало 41% в случае чистого диэтилфосфита.

Таблица 3

Влияние количества $P(O)H(OEt)_2$ на выход и селективность реакции теломеризации в MeCN на КС $Pd(acac)_2-P(OEt)_3-P(O)H(OEt)_2^a$ в присутствии 0,25 г HY-цеолит									
$P(OEt)_3$: $P(O)H(OEt)_2$	Конверсия	Отношение теломеров (7)-(10) ко всем продуктам, %				Аддукты	Димеры изопрена	M^+/z 127	Неидентифицированные теломеры
		(7)	(8)	(9)	(10)				
9:1	29,4	2,7	59	4,8	16,1	-	-	0,2	12,9
3:1	29,4	18,7	9,1	21,5	6,9	14,2	13,7	1,2	14,6
1:1	4,5	15,1	9,4	30,3	1,2	-	0,8	8,5	33,1
0:1	1,7	14,8	0,7	0,8	5,2	22,7	9,5	40,9	6,9

^{a)} $[Pd]: [P] = 1:4$

$C_5H_8:C_5H_{10}NH:[Pd]:[P] = 2:1:0,005:0,02$; $T=120^\circ C$, 32 ч.

При теломеризации изопрена с пиперидином, помимо основных продуктов теломеризации также образуются и их цис-изомеры, количество которых обычно не превышает 10%. Однако при использовании смесей диэтилфосфит-триэтилфосфит помимо таких цис-изомеров образовывались дополнительные изомеры с диеновой системой, отличной от 1,6-диена, идентифицировать которые не удалось. Подтверждением тому, что данные

продукты изомерны только геометрией и положением двойных связей является то, что при гидрировании образовывалось только 4 скелетных изомера.

Нами была также изучена теломеризация изопрена с пиперидином в растворе MeCN на системе Pd(acac)₂-[P]-цеолит, где [P] смесь P(OEt)₃-P(O)H(OEt)₂, содержащая 10% P(O)H(OEt)₂, и цеолит – HY-цеолит, H⁺ и Na⁺ морденит и ZSM-5 (Таблица 4).

Количество наиболее кислого крупнопористого HY-цеолита практически не оказывало влияния на селективность изомеров (7) и (8). При больших нагрузках цеолита селективность теломера (9) резко увеличивалась и достигла 58%, в то время как изомер (10) не образовывался. Количество неидентифицированных теломеров с увеличением количества цеолита снижалось с 25 до 12%.

Таблица 4

Влияние количества цеолита на выход и селективность реакции теломеризации в MeCN на КС Pd(acac) ₂ -P(OEt) ₃ -P(O)H(OEt) ₂									
Количество цеолита, г на 0,25 ммоль [Pd]	Конверсия	Отношение теломеров (7)-(10) ко всем продуктам, %				Алдуки	Димеры изопрена	M ⁺ /z 127	Неидентифицированные теломеры
		(7)	(8)	(9)	(10)				
HY-цеолит									
0,05	31,5	20,4	13	18,4	20,9	0,2	2,1	0	25
0,1	30,8	23,8	14	20,1	17,3	0	0	0	24,8
0,25	23,3	24,4	14,6	20	17,4	0,1	3,1	0,1	20,3
0,25 ^{a)}	18,4	17,8	5,8	22,9	1,9	12,9	9	0	29,7
0,5	35,3	22,1	8,2	57,4	0	0	0	0	12,3
H⁺-морденит									
0,05	23,8	23	30,5	5,2	16,8	0	9,3	0	15,2
0,1	28,9	22,3	24,7	12,5	20,8	14,7	0	2	3
0,25	23,5	25,5	15,6	21,7	17,1	0	0	0,1	20
0,25 ^{b)}	44,8	0	0	0	0	53	40	7	0
0,5	8,6	22,7	30,7	2,5	10	0	18	0	16,1
0,25 ^{b)}	36,2	24	13,7	24,2	17,4	0	0	0	20,7
0,25 ^{c)}	3,7	28,5	17,2	11	10,9	8,3	0	0	24,1
Na-морденит									
0,05	29,9	24,2	15,3	11,2	20,1	0	0	0	29,2
0,1	39,6	20	11,8	34,7	16,8	0	1,7	0	15
0,25	15,4	28,7	19,7	14,2	7,8	0	0	0	29,6
0,25 ^{d)}	15	37	18	19	0	0	0	0	26
0,5	21,6	27,5	17,4	9,2	17,3	0	1,5	0	27,1

ZSM-5 цеолит									
0,02	22,6	23,1	14,8	16,6	22,1	0	0	0	23,4
0,1	19,9	22,1	10,9	24,3	10,9	0	0	0	31,8
0,25	16,3	11,2	25,4	2,8	13,2	0	9,2	19,2	19

$C_5H_8:C_5H_{10}NH:[Pd]:[P] = 2:1:0,005:0,02$; $T=120^\circ C$, 32 ч.

- а) количество $P(O)H(OEt)_2$ 40%
- б) температура проведения реакции $60^\circ C$
- в) время реакции 44 часа
- г) время реакции 6 часов
- д) температура проведения реакции $100^\circ C$

Количество H^+ -морденита не оказывало влияния на количество образующегося теломера (7). Максимальное количество изомера (8) образовывалось при низких и высоких загрузках цеолита, в то время как максимальное количество (9) было получено при средних загрузках морденита. Селективность образования теломера (10) несколько снижалась с увеличением количества цеолита. При использовании H^+ -морденита появлялось довольно большое количество димеров изопрена при низких и высоких загрузках цеолита. На примере H^+ -морденита было изучено влияние времени реакции на выход и селективность образования продуктов теломеризации. Увеличение времени реакции до 44 часов увеличивало конверсию изопрена, практически не оказывая влияния на селективность образования теломеров. Уменьшение времени реакции до 6 часов снижало конверсию изопрена до 4%, селективность образования изомеров (7), (8) и (10) практически не отличалась от 32-х часового проведения реакции, а селективность образования теломера (9) существенно снижалась.

При использовании Na-морденита наблюдалась схожая с H^+ -морденитом зависимость селективности образования изомеров (7) и (8) при увеличении количества цеолита. Теломер (9) с максимальной селективностью образовывался при средних загрузках цеолита и его количество достигало 35%. Максимальное количество изомера (10) образовывалось при низкой и высокой загрузке цеолита.

Максимальное количество теломера (7) при использовании наименее кислого ZSM-5 было получено при низких загрузках цеолита, в то время как максимальная селективность образования изомера (8) наблюдалась при высоких загрузках цеолита. При средних загрузках ZSM-5 образовывалось максимальное количество изомера (9). α -геранилпиперидин (10) образовывался с 22% селективностью при низкой загрузке цеолита. При высоких загрузках цеолита появлялись димеры изопрена в количестве 9% и продукт с массой 127 в количестве 19%.

Рентгеноструктурный анализ показал наличие 0,9% Pd в отработанных цеолитах, однако введение их во второй цикл теломеризации приводило к образованию только одного продукта с молекулярной массой 127.

Амины (7), (8) и (10) были выделены на ректификационной колонке и кватернизированы действием метила йодистого (Схема 3) или аллила бромистого (Схема 4).

Полученные терпениламмониевые соли были использованы для последующих синтезов.

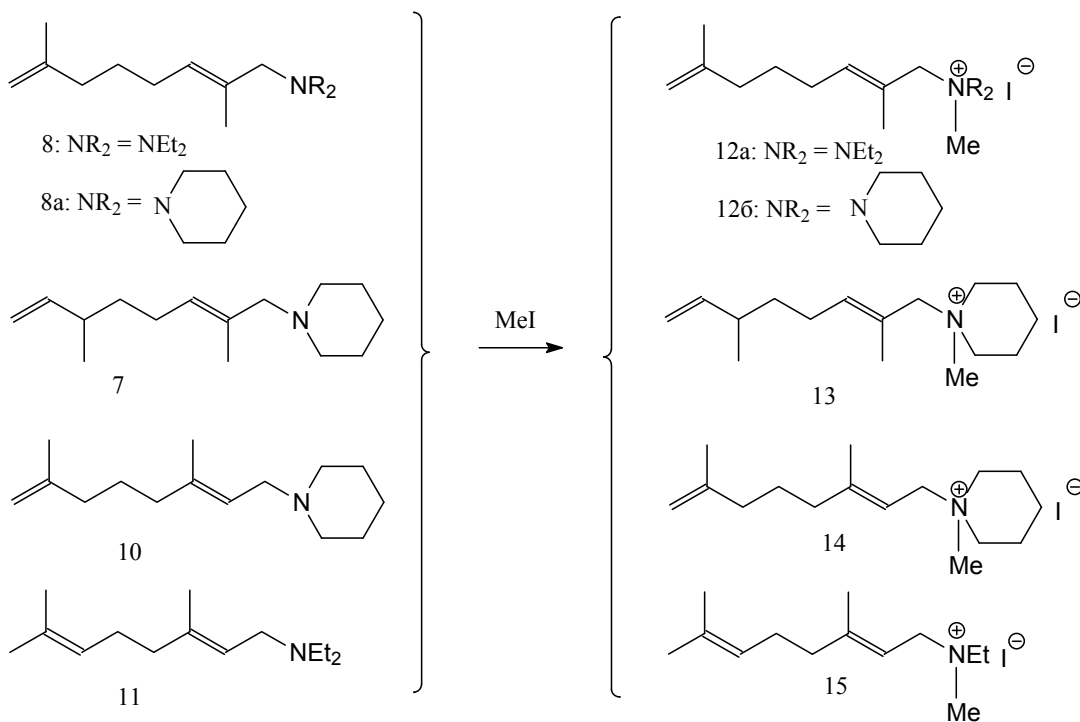


Схема 3

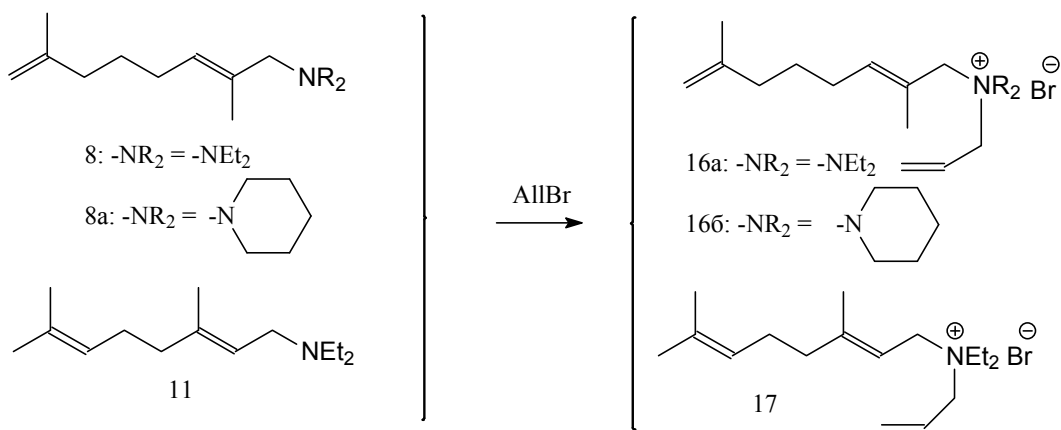


Схема 4

3. Аллильное алкилирование малоновых эфиров, катализируемое безфосфиновыми комплексами палладия

Традиционные каталитические системы для аллильного алкилирования чаще всего включают комплексы палладия, рутения, молибдена и соединения

фосфора в качестве лигандов. В последнее время в качестве лигандов используются N-лиганды и P,N-лиганды в соответствии с требованиями «зеленой химии» исключения из химического производства такого биогенного элемента как фосфор. Мы изучили эту реакцию в отсутствие каких либо дополнительных лигандов, используя в качестве катализатора бис(добензалиденацетон) палладия Pd(dba)₂.

Йодметильные соли (12)-(15) были использованы в реакции палладий катализируемого аллильного алкилирования производными малонового эфира (18) для увеличения монотерепеновой цепи на два углеродных атома.

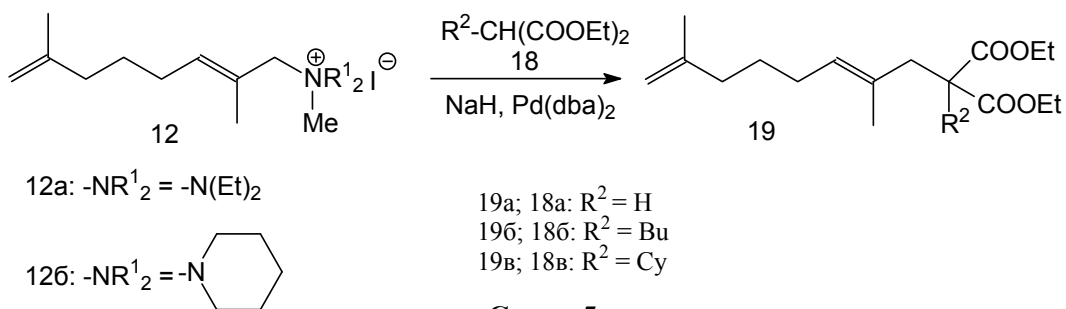


Схема 5

Нами было показано, что при аллильном алкилировании малоновых эфиров (18) (Схема 5) при кипячении в растворе ТГФ селективность образования продукта нормального замещения превышает 80%. В случае незамещенного малонового эфира (18a) выход продукта составил 96% с 98% селективностью. При использовании эфира (18b) выход продукта снижался до 36%, однако, при увеличении температуры проведения реакции путем добавления в реакционную массу ДМФА, выход удалось повысить до 65%. При аллильном алкилировании циклогексилмалонового эфира (18c) ни увеличение времени проведения реакции ни температуры не оказало влияния на выход продукта и максимальный выход составил всего 19%.

N-(2,6-диметил окта-2,7-диенил)-N-метилпиперидиний йодид (13) приводил практически к таким-же результатам, как и в случае соли (12) (Схема 6).

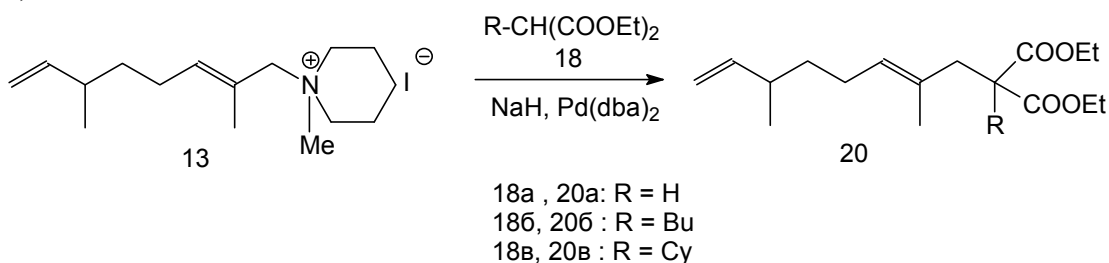


Схема 6

Использование в качестве металлирующего агента гидроксида лития вместо гидроксида натрия при аллильном алкилировании солью (13) малоната (18c) позволило увеличить выход продукта (20c) с 5% до 20%, однако его селективность в этом случае составила всего 45%.

Взаимодействие бутилмалонового эфира (**186**) с солью (**14**), содержащей α -геранильный заместитель, приводило к образованию соответствующего продукта с выходом, не превышающем 18%.

Аллильное алкилирование солью гераниламина (**15**) протекало еще более сложно, чем солью α -гераниламина. Реакция оказалась возможной только в случае незамещенного малонового эфира (**18a**) и прошла с низким выходом (25%) и недостаточно высокой селективностью (70%).

Из 1-(2,7-диметилокта-2,7-диенил)-1-бутилмалонового эфира (**196**) была получена кислота (**6**) при омылении эфира (**196**) действием NaOH с последующим декарбоксилированием при 170°C (Схема 7).

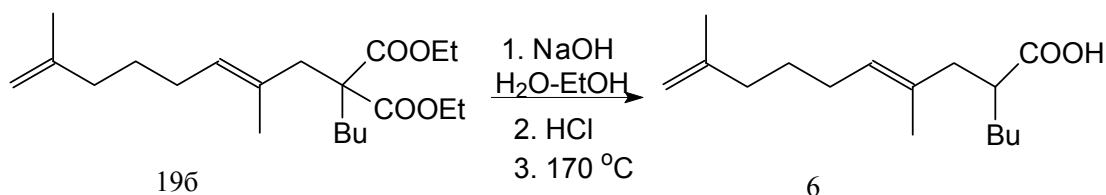


Схема 7

4. Получение альдегидов с увеличенной на три атома углерода монотерпеновой структурой.

Для получения альдегидов с увеличенной на три атома углерода монотерпеновой структурой использовали аза-перегруппировку Коупа бромистоаллильных солей (**16a**) и (**17**). В отличие от опубликованной ранее работы, в которой описывалась аза-перегруппировка Коупа N-терпеник-N-аллил-N,N-диалкиламмониевых солей, согласно которой в результате перегруппировки образуются индивидуальные альдегиды, нами были получены смеси C₁₃ альдегидов. При использовании гераниламмониевой соли (**17**) при первоначальной миграции двойной связи у аллильного радикала в енаминовое положение с образованием 1,5-диеновой системы, с последующей термической [3,3]-сигматропной перегруппировкой (Схема 8) образовывался альдегид (**22**), а альдегид (**21**) образовывался при первоначальной миграции аллильной двойной связи геранильного радикала. Была получена смесь альдегидов (**21**), (**22**) с выходом 37% и соотношением изомеров (**21**):(**22**) = 2:1.

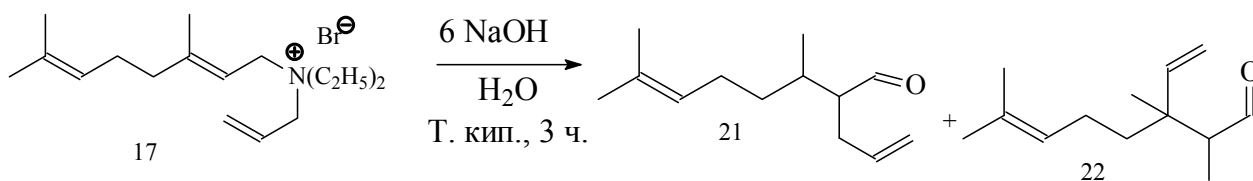


Схема 8

В случае использования соли (**16a**) также было получено два альдегида (Схема 9), однако в отличие от соли (**17**) один продукт являлся результатом

перегруппировки при первоначальной миграции двойной связи у аллильного заместителя (**23**), а второй продукт образовывался в результате первоначальной миграции двойной связи как у аллильного так и терпенильного заместителя с образованием альдегида (**24**). Была получена смесь альдегидов (**23**), (**24**) с общим выходом 10% и соотношением продуктов 1:1,7.

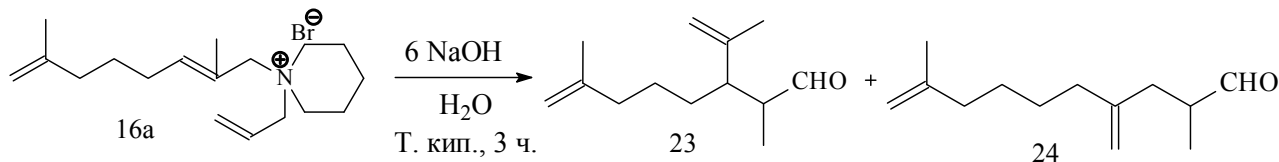


Схема 9

5. Получение простых терпеновых эфиров

При реакции соли (**166**) с NaOH в растворе кипящего изоамилового спирта в течение 1 часа образовывался терпенил-изоамиловый эфир (**25a**) с выходом 40% (Схема 10, Таблица 5).

Таблица 5

Влияние условий проведения реакции и природы соли (12a), (16) и спирта на выход и селективность реакции				
Аммониевая соль (12a , 16)	R ³ OH (соотношение соль/ R ³ OH)	T °C, τ час.	Соотношение продуктов (25)/(26)	Выход (25), %
166	Изоамиловый спирт (1/25)	Т. кип., 1	100/0	(25a) 40
12a	Изоамиловый спирт (1/25)	Т. кип., 1	15/85	(25a) 8
12a	Изоамиловый спирт (1/25)	Т. кип., 6,5	25/75	(25a) 20
166	Кротиловый спирт (1/1.5)	Т. кип., 1	100/0	(256) 10
16a	Гераниол (1/2)	150°C, 1	100/0	(25в) 57
166	Гераниол (1/2)	150°C, 1	100/0	(25в) 97

При взаимодействии соли (**166**) с гераниолом и кротиловым спиртом были получены соответствующие терпенил-кротиловый эфир (**256**) с выходом 10% и терпенил-гераниловый эфир (**25в**) с выходом (97%). Увеличение времени проведения реакции практически не оказывало влияния на выход продуктов. При проведении реакции между йодметильной солью (**12a**) и изоамиловым спиртом, также образовывался терпенил-изоамиловый эфир (**25a**) и побочный продукт N-(2,7-диметилокта-2,7-диенил)-

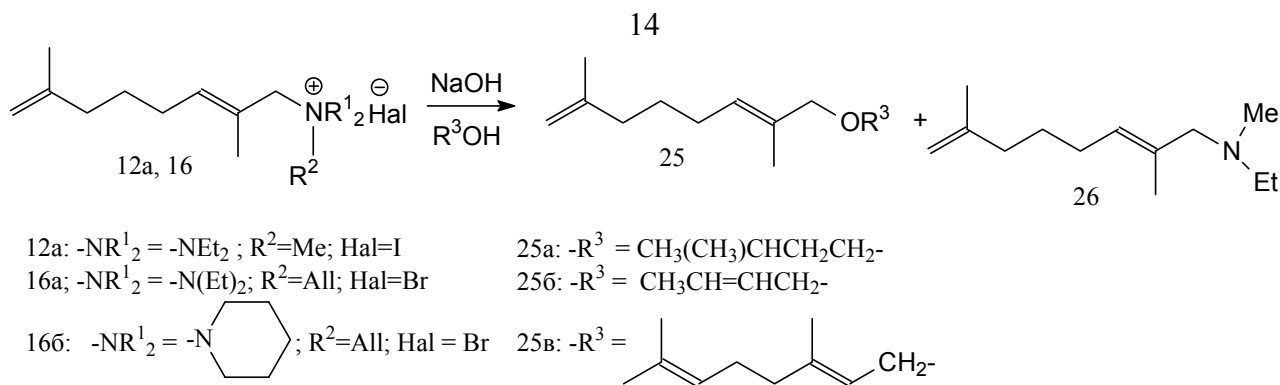


Схема 10

N-этил-N-метиламин (**26**). Увеличение времени проведения реакции с 1 часа до 6,5 часов в данном случае приводило к увеличению выхода эфира с 8% до 20%.

На кафедре паразитологии СПб ГАВМ были проведены предварительные испытания терпенил-кротилового эфира (**25б**) и терпенил-геранилового эфира (**25в**) на куриных клещах *Dermanyssus gallinae*. Результаты показали, что эфиры (**25б**) и (**25в**) вызывают морфологические изменения тканей насекомых на разных стадиях их развития: личинки, нимфы и имаго. В Ставрополе в лаборатории паразитологии ГНУ СНИИЖК РАСХН эфиры (**25б**) и (**25в**) были испытаны на иксодовых клещах крупного рогатого скота *Hyalomma scupense*. Эфир (**25в**) вызывает задержку яйцекладки, а при обработке самок клещей терпенил-кротиловым эфиром (**25б**) яйцекладка не происходит в 80% случаев. При испытании нами эфиров (**25а**) - (**25в**) на ювенильную активность на большом мучном хрущаче *Tenebrio Molitor L.* не было замечено изменений ни в морфологии ни во времени превращения куколок в имаго.

Выводы

1. На основе теломеров бутадиена и изопрена с ацетоуксусным эфиром впервые синтезированы 2-бутилдека-4,9-диеновая кислота и 2-бутил-4,9-диметилдека-4,9-диеновая кислота, которые являются структурными гомологами 2-циклогексилгеранилуксусной кислоты, обладающей ранозаживляющим эффектом. Однако теломеры изопрена с ацетоуксусным эфиром не могут служить удобными прекурсорами для получения терпенилуксусных кислот по причине сложностей разделения теломеров и протекания побочных процессов при кислотном расщеплении их производных.
2. Показано, что полученные на основе теломеров изопрена с диалкиламинами N-(2,7-, 2,6- 3,7-диметилдекта-2,7-диен-1-ил)триалкиламмониевые соли вступают в аллильное алкилирование незамещенного и замещенных малоновых эфиров в присутствии катализатора $\text{Pd}(\text{dba})_2$ без добавления фосфорных лигандов и с высокой

селективностью (88-98%) дают соответствующие продукты нормального аллильного замещения.

3. При исследовании гетерогенного катализа теломеризации изопрена с диалкиламинами было обнаружено, что цеолиты в качестве кислотных добавок к гомогенным палладиевым катализаторам вместо минеральных и органических кислот позволяют изменять региоселективность теломеризации (конверсия изопрена в этом случае достигала 86%). Были найдены условия для 60%-й селективности образования изомера голова к голове. Однако цеолиты с иммобилизованными комплексами палладия $\text{Pd}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2$ и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{acac})_2$ являются неактивными катализаторами теломеризации изопрена с диалкиламинами (конверсия изопрена в теломеры не превышала 3%).
4. При изучении миграции аллильных двойных связей N-терпенил-N-аллил-N,N-диалкиламмониевых солей в кипящем растворе 50% водной NaOH мы, на основании анализа строения полученных смесей C_{13} альдегидов, установили, что [3,3]-сигматропная аза-перегруппировка Коупа протекает в результате первоначальной миграции аллильных двойных связей как аллильного, так и терпенильного заместителей, в отличие от ранее опубликованной работы, не содержащей подробностей эксперимента и утверждающей образование продуктов первоначальной миграции двойной связи только аллильного заместителя. Условия образования продукта миграции двойной связи только алильного заместителя найти не удалось.
5. Впервые показана возможность алкилирования алифатических спиртов терпенилтриалкиламмониевыми солями в присутствии NaOH при 120-150°C с образованием терпенилгеранил-, терпенилкротил- и терпенилизоамиловых эфиров, тогда как ранее было известно лишь алкилирование фенольного гидроксила и только фенилтриалкиламмониевыми солями.
6. Биологические испытания показали, что впервые полученные нами терпенилгеранил- и терпенилкротиловые эфиры проявляют инсектицидную активность на куриных клещах *Dermanyssus gallinae* и на иксодовых клещах крупного рогатого скота *Hyalomma scupense* и могут быть использованы в ветеринарии при лечении саркоптозов и псороптозов.
7. Таким образом впервые показано, что синтетически наиболее полезный путь к модифицированным монотерпеновым соединениям заключается в палладий катализируемой теломеризации изопрена с диалкиламинами: образующиеся N-(2,7-, 2,6- 3,7-диметиллокта-2,7-диен-1-ил)диалкиламины

легко подвергаются разделению на индивидуальные изомеры и кватернизируются. Образующиеся аммониевые соли алкилируют производные малонового эфира в присутствии палладиевого катализатора и алифатические спирты в присутствии NaOH, а также вступают в азоперегруппировку Коупа в растворе водной щелочи.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Петрушкина Е. А., Хомишин Д. В., Мысова Н. Е., Орлинков А. В., Калинин В. Н., Пономарев А. Б., Годовиков И. А., Зубавичус Я. В., Велигжанин А. А. Синтез 2-бутилдекадиен-4,9-овой и 2-бутил-4,9-диметилдекадиен-4,9-овой кислот – структурных аналогов цигерола // Вестник Московского Университета. Химия. 2007. №5. С. 337-341.
2. Petrushkina E. A., Khomishin D. V., Mysova N. E., Orlinkov A. V., Kalinin V. N., Zubavichus Ya. V., and Veligzhanin A. A. Zeolites in the synthesis of terpenyl amines by isoprene telomerization. // Handbook of Zeolites: Structure, Properties and Applications. Ed: T.W. Wong. Series: Materials Science and Technologies. Nova Science Publishers: New York, 2009. Chapter 23. P. 625-636. ISBN: 978-1-60741-046-1.
3. Petrushkina E. A., Khomishin D. V. Syntheses of pheromones based on commercially available starting materials // Pheromones: Theories, Types and Uses. Ed. Isabelle M. Gregory. Series: Biochemistry Research Trends. Nova Science Publishers. New York. 2010. Chapter 4. P. 125-164. ISBN: 978-1-61668-283-5.
4. Petrushkina E. A., Homishin D. V., Kalinin V. N. Telomers of 1,3-butadiene with c-nucleofiles in the synthesis of cygerolum analogues // Book of Abstracts of XIXth International Symposium on Medicinal Chemistry. Istanbul. Turkey. 2006. A-24.
5. Хомишин Д.В., Петрушкина Е.А., Калинин В.Н. «Цеолиты как компоненты композитных каталитических систем в Pd-катализируемой теломеризации изопрена с аминами.» RUSNANOTECH 08. Международный форум по нанотехнологиям. 2008. Москва. РФ. Сборник тезисов докладов участников Международного конкурса научных работ молодых ученых в области нанотехнологий. С. 290-291.
6. Хомишин Д. В. Синтезы биологически активных соединений на основе изопрена и мирцена // Материалы XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных по фундаментальным наукам «ЛОМОНОСОВ - 2008». ХИМИЯ. 8-11 апреля 2008 года Москва С. 527-528.
7. Хомишин Д. В., Петрушкина Е. А., Мысова Н. Е., Орлинков А. В., Калинин В. Н., Зубавичус Я. В., Велигжанин А. А. Цеолиты как кислотные модификаторы палладиевых комплексов, катализирующих теломеризацию

изопрена с аминами // Всероссийская конференция «Итоги и перспективы химии элементоорганических соединений» посвященная 110-летию со дня рождения академика А. Н. Несмеянова, Москва, 28 сентября – 2 октября 2009 г, с. 140

8. Khomishin D. V., Petrushkina E. A., Mysova N. E., Orlinkov A. V., Zubavichus Ya. V., Veligzhanin A. A. Regioselectivity control in the palladium-catalyzed telomerization of isoprene with piperidine by zeolites // Book of Abstracts of The 16th European Symposium on Organic Chemistry. Prague. Czech Republic. 12-16th July 2009. P. 1.246

9. Petrushkina E. A., Khomishin D. V., Golubtsova L. S., Pisareva M. A. Allylic alkylation of substituted sodium diethyl malonate, catalyzed by phosphine free Pd catalyst. Influence of bulky of malonate carbanion on selectivity and yield product // 9th International Symposium on Carbanion Chemistry. Florence. Italy. July 20-24. 2010. OP07

10. Khomishin D. V., Brylev V. A., Mysova N. E., Petrushkina E. A. The synthesis of terpenylmalonate by allylic alkylation of substituted sodium diethyl malonate, catalyzed by phosphine free Pd catalyst // 17th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-17). Crete. Greece. 10th-15th of July. 2011. P2.151.

11. Khomishin D. V., Brylev V. A., Mysova N. E., Petrushkina E. A. Synthesis of terpenylmalonates by allylic alkylation, catalyzed by phosphine free Pd catalyst // 43rd IUPAC World Chemistry Congress. San Juan. Puerto Rico. 27 July – 7 August. 2011. 1297.