

УДК 547.484.6 + 547.517 + 547.598.5 + 547.596.2 + 547.597.2

НОВЫЙ ОЗОНОЛИТИЧЕСКИЙ МЕТОД СИНТЕЗА КЕТОКИСЛОТ ИЗ 1-АЛКИЛЦИКЛОАЛКЕНОВ

© 2022 г. Ю. В. Мясоедова, К. С. Денисова, М. П. Яковлева*, Г. Ю. Ишмуратов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: insect@anrb.ru

Поступила в редакцию 21.07.2021 г.
После доработки 16.08.2021 г.
Принята к публикации 21.08.2021 г.

Представлен новый подход к синтезу кетокислот, заключающийся в озонолитическом расщеплении 1-алкилциклоалкенов в смеси CH_2Cl_2 – AcOH с последующим окислением перекисных продуктов озонлиза системой 30%-ный раствор H_2O_2 – SeO_2 .

Ключевые слова: 1-алкилциклоалкены, озонлиз, кетокислоты, синтез

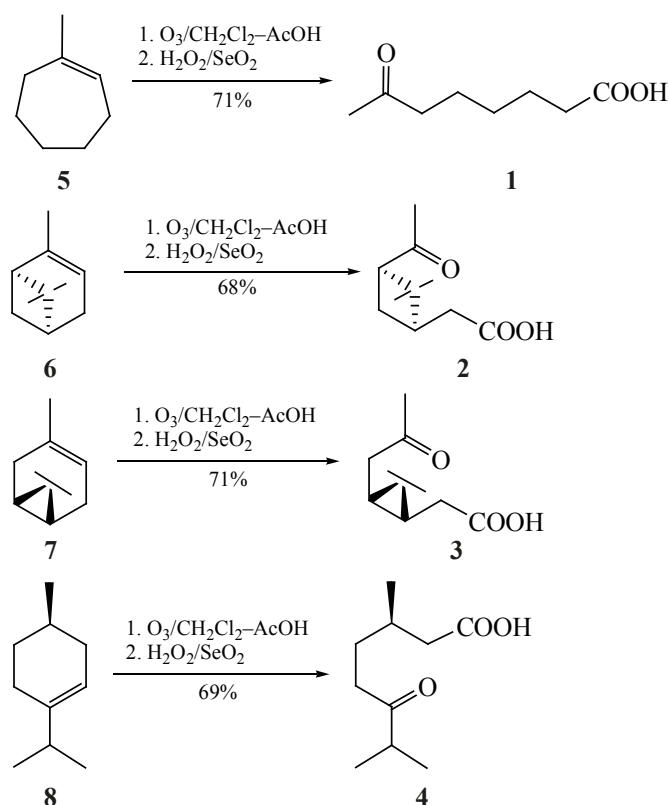
DOI: 10.31857/S0514749222010128

Кетокислоты нашли широкое применение в органической химии [1]. Они являются удобными синтонами для направленного синтеза, поскольку кето- и карбоксильная функции обладают различной реакционной способностью, что позволяет вести их синтетические трансформации с высокой селективностью. 7-Оксооктановая (1), 2-(1*R*,3*R*)-(3-ацетил-2,2-диметилциклобутил)уксусная (2), 2-(1*S*,3*R*)-[2,2-диметил-3-(2-оксопропил)циклопропил]уксусная (3) и 3*R*,7-диметил-6-оксооктановая (4) кислоты уже нашли широкое применение в синтезе биологически активных соединений, таких как феромоны насекомых [2, 3], ювеноиды, инсектициды и вещества медицинского назначения [4]. Поэтому поиск удобных способов их получения остается актуальной задачей.

В литературе приведены различные подходы к синтезу кетокислот 1–4, однако использование озонолитических методов ограничено лишь несколькими примерами. Так, 7-оксооктановую кислоту (1) с помощью реакций озонлиза не получали. (–)-*цис*-Пиноновая кислота (2) образыва-

лась при озонолитическим расщеплении кратной связи (–)- α -пинена (6) при 0°C: в CH_2Cl_2 с последующей обработкой перекисных продуктов озонлиза (ППО) гидразидом каприновой кислоты (25%) или гидразидом бензойной кислоты (60%), 4-гидроксibenзогидразидом (89%); в ТГФ с последующей обработкой ППО $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (26%) или $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2\cdot\text{HCl}$ (52%), 4-гидроксibenзогидразидом (54%), гидразидом бензойной кислоты (48%) и гидразидом каприновой кислоты (66%); в смеси AcOH – CH_2Cl_2 с последующей обработкой ППО $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (33%) или $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2\cdot\text{HCl}$ (83%), $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ (88%) или $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$ (84%); в *i*-PrOH с последующим восстановлением ППО $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2\text{HCl}$ и щелочным гидролизом промежуточного кетоэфира (89%) [5], а также при –78°C в смеси MeOH и CHCl_3 с последующим восстановлением ППО с помощью Me_2S и доокислением O_2 промежуточного кетоальдегида в Et_2O (90%) [6]. (+)-Кароновая кислота получена реакцией озонлиза Δ^3 -карена при 0°C: в CH_2Cl_2 с последующей обработкой ППО

Схема 1



гидразидом бензойной кислоты (23%) или 4-гидроксибензогидразидом (76%), в ТГФ с последующей обработкой ППО гидразидом каприновой кислоты (30%) или 4-гидроксибензогидразидом (78%) или $NH_2OH \cdot HCl$ (22%) или $NH_2C(O)NHNH_2 \cdot HCl$ (48%), в смеси $AcOH-CH_2Cl_2$ с последующей обработкой ППО $NH_2OH \cdot HCl$ (27%) или $NH_2C(O)NHNH_2 \cdot HCl$ (44%) [5], в $AcOH$ с последующим доокислением ППО 30%-ной перекисью водорода при кипячении (37%) [7] или хромовой кислотой (53%) [8]. (*R*)-3,7-Диметил-6-оксооктановая кислота (**4**) была получена при озонлизе (*R*)-2-изопропил-5-метилциклогекс-1-енил)триметилсилана в $MeOH$ при $-78^\circ C$ с последующей обработкой ППО Me_2S (45%) [9].

Недавно [10] авторами статьи был разработан метод синтеза 2-арилоксипропановых кислот озонлизом при $0^\circ C$ 2-арилоксипент-3-енов в смеси CH_2Cl_2-AcOH с последующим доокислением ППО системой 30%-ный раствор $H_2O_2-SeO_2$.

В данной статье расширен потенциал этой реакции за счет вовлечения в нее 1-алкилциклоалкенов. В качестве исходных были выбраны

(-)- α -пинен (**6**) (*ee* 50%), Δ^3 -карен (**7**) (*ee* 100%) и полученные по известным методикам 1-метилциклогептен (**5**) [11] и 3-*nara*-ментен (**8**) (*ee* 100%) [12]. Озонолитическое расщепление двойных связей олефинов **1-4** проведено в смеси CH_2Cl_2-AcOH при $0^\circ C$ или $-15^\circ C$ с последующим окислением ППО системой 30%-ный раствор $H_2O_2-SeO_2$. В результате получены следующие ketoкислоты: 7-оксооктановая (**1**) с выходом 71%, 2-(1*R*,3*R*)-(3-ацетил-2,2-диметилциклобутил)уксусная (**2**) (68%), 2-(1*S*,3*R*)-[2,2-диметил-3-(2-оксопропил)циклопропил]уксусная (**3**) (71%) и 3*R*,7-диметил-6-оксооктановая кислота (**4**) (69%) (схема 1).

Общая методика получения ketoкислот.

Через раствор 7.34 ммоль олефина (0.81 г соединения **5** [11] или 1.00 г терпена **6** или **7** или **8** [12]) в смеси 50 мл CH_2Cl_2 и 4 мл $AcOH$ при $0^\circ C$ (для олефинов **5**, **6** и **8**) или $-15^\circ C$ (для олефина **7**) барботировали озono-кислородную смесь до исчезновения исходного соединения (ТСХ). Реакционную смесь продували аргоном. При перемешивании при той же температуре

прибавляли 2 мл 30%-ного раствора H_2O_2 и 0.2 г (1.8 ммоль) SeO_2 . Перемешивали при комнатной температуре 48 ч, затем кипятили в течение 1 ч, CH_2Cl_2 упаривали, остаток растворяли в 50 мл Et_2O и добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 до pH 8–9, водный слой промывали Et_2O (3×20 мл) и добавляли концентрированную HCl до pH 4–5, экстрагировали Et_2O (3×50 мл), сушили MgSO_4 и упаривали.

7-Оксооктановая кислота (1). Получили 0.59 г (71%), R_f 0.32 (ПЭ–МТБЭ, 1:1). Параметры спектров ИК и ЯМР ^1H идентичны, описанным ранее [14].

2-(1R,3R)-(3-Ацетил-2,2-диметилциклобутил)уксусная кислота (2). Получили 0.92 г (68%), R_f 0.30 (ПЭ–МТБЭ, 1:1), $[\alpha]_D^{20}$ -39.9° (*c* 1.1, CH_2Cl_2), ср. $[\alpha]_D^{20}$ -39.8° (*c* 0.8, CH_2Cl_2) [15]. Параметры спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны, описанным ранее [15].

2-(1S,3R)-[2,2-Диметил-3-(2-оксопропил)-циклопропил]уксусная кислота (3). Получили 0.96 г (71%), R_f 0.30 (ПЭ–МТБЭ, 1:1), $[\alpha]_D^{20}$ -14.0° (*c* 2.2, CH_2Cl_2), ср. $[\alpha]_D^{20}$ -14.6° (*c* 5.0, CHCl_3) [8]. Параметры спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны, описанным ранее [15].

3R,7-Диметил-6-оксооктановая кислота (4). Получили 0.94 г (69%), R_f 0.31 (ПЭ–МТБЭ, 1:1), $[\alpha]_D^{20}$ $+9.9^\circ$ (*c* 0.3, CHCl_3), ср. $[\alpha]_D^{20}$ $+9.9^\circ$ (*c* 0.25, CHCl_3) [16]. Параметры спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны, описанным ранее [17].

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «Bruker AM-500» (рабочая частота 500.13 МГц для ^1H и 125.76 МГц для ^{13}C) в растворах CDCl_3 . За внутренний стандарт принимали значение сигналов хлороформа: в ЯМР ^1H – примесь протонов в дейтерированном растворителе (δ 7.27 м.д.), в ЯМР ^{13}C – средний сигнал CDCl_3 (δ 77.00 м.д.). Контроль ТСХ осуществляли на SiO_2 марки Sorbfil (Россия). Оптическое вращение измерено на поляриметре PerkinElmer-141-МС. Для проведения реакций, выделения и очистки полученных соединений нами использованы перекись водорода (Sigma-Aldrich, 30%, CAS № 7722-84-1), SeO_2 (Sigma-Aldrich, 98%, CAS № 7446-08-4), петролейный эфир 40–70°C (ПЭ) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 8032-32-4), *трет*-бутилметилэфир (МТБЭ) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS

№ 1634-04-4), хлористый метилен (CH_2Cl_2) (х.ч., ООО «АО Реахим», Россия, CAS № 75-09-2), хлороформ (CHCl_3) (х.ч., ООО «АО Реахим», Россия, CAS № 67-66-3), уксусная кислота (х.ч., ООО «АО Реахим», Россия, CAS № 64-19-7), диэтиловый эфир (х.ч., ООО «АО Реахим», Россия, CAS № 60-29-7) очищенные и высушенные, согласно стандартным методикам [13]. Производительность озонатора 40 ммоль $\text{O}_3/\text{ч}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате озонолитического расщепления двойных связей (–)- α -пинена, Δ^3 -карена, 1-метилциклопентена и 3-*пара*-ментена, проведенного в смеси CH_2Cl_2 – AcOH при 0°C или -15°C с последующим окислением ППО системой 30%-ный раствор H_2O_2 – SeO_2 , получены 7-оксооктановая, 2-(1R,3R)-(3-ацетил-2,2-диметилциклобутил)уксусная, 2-(1S,3R)-[2,2-диметил-3-(2-оксопропил)-циклопропил]уксусная и 3R,7-диметил-6-оксооктановая кислоты соответственно.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН «Фундаментальные основы химии», тема № 8 «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (№ госрегистрации АААА-А17-117011910023-2, 2017 г.) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мясоедова Юлия Викторовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0486-6269>

Денисова Ксения Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4314-3509>

Яковлева Марина Петровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2932-7483>

Ишмуратов Гумер Юсупович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7549-1874>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гауптман З., Грефе Ю., Ремане Х. *Органическая химия*. М.: Химия. **1979**.
2. Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Тамбовцев К.А., Исмагилова А.Ф., Толстиков Г.А. *Маточное вещество медоносных пчел: свойства, синтез, применение в пчеловодстве и шмелеводстве*. М.: Наука, **2015**.
3. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ишмуратова Н.М., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. *Монотерпеноиды в химии оптически активных феромонов насекомых*. М.: Наука, **2012**.
4. Maseev F.Z., Malkov A.V. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 9–29. doi 10.1016/j.tet.2005.09.001
5. Мясоедова Ю.В., Назаров И.С., Ишмуратов Г.Ю. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 67–99. [Myasoedova Yu.V., Nazarov I.S., Ishmuratov G.Yu., *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 47–73.] doi 10.1134/S107042801901007X
6. Bonjouklian R., Cohen J.D., Gruber J.M., Johnson D.W., Jungheim L.N., Kroin J.S., Lander P.A., Lin H.-S., Lohman M.C., Muehl B.S., Norman B.H., Patel V.F., Richett M.E., Thrasher K.J., Vepachedu S., Wang Q., White W.T., Xie Y., York J.S., Parkhurst B.L. Междунар. заявка WO 2001046199 A1 20010628, **2001**.
7. Naves Y.-R., Grampoloff A.-V. *Helv. Chim. Acta*. **1961**, *44*, 637–642. doi 10.1002/hlca.19610440304
8. Gajcy K., Pękala J., Frąckowiak-Wojtasek B., Librowski T., Lochyński S. *Tetrahedron Asymmetry*. **2010**, *21*, 2015–2020. doi 10.1016/j.tetasy.2010.06.026
9. Yi T., Shi Z.-D., Qin D.-G., Zhang Y.-F., Wu Y.-K., Li Y., Wu Y.-L. *Acta Chim. Sinica*. **2000**, *58*, 448–453.
10. Латыпова Л.Р., Салихов Ш.М., Легостаева Ю.В., Хуснитдинов Р.Н., Ишмуратов Г.Ю., Абдрахманов И.Б. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1302–1306. [Latypova L.R., Salikhov Sh.M., Legostaeva Yu.V., Khusnitdinov R.N., Ishmuratov G.Yu., Abdrakhmanov I.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1313–1318.] doi 10.1134/S1070428018090075
11. Barbier M., Hugel M.F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 951–954.
12. Appel R. Wihler H.-D. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3446–3449. doi 10.1002/cber.19761091023
13. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир. **1976**. [Gordon A., Ford R. *Sputnik himika*. М.: Mir. **1976**.]
14. Birch A.J., Mani N.S., Rao G.S.R.S. *J. Chem. Soc., Perkin Tran. 1.* **1990**, 1423–1427. doi 10.1039/p19900001423
15. Ишмуратов Г.Ю., Легостаева Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Боцман Л.П., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1095–1101. [Ishmuratov G.Yu., Legostaeva Yu.V., Garifullina L.R., Botsman L.P., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1075–1081.] doi 10.1134/S1070428014080016
16. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Ганиева В.А., Муслухов Р.Р., Толстиков Г.А. *XIIC*. **2005**, *41*, 33–36. [Ishmuratov G.Y., Yakovleva M.P., Ganieva V.A., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, *41*, 41–44.] doi 10.1007/s10600-005-0070-6
17. Göbñitzer E., Punkenhofer A., Amon A., Favre B. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, *19*, 151–164. doi 10.1016/s0928-0987(03)00086-1

A New Ozonolytic Method For Synthesis of Keto Acids from 1-Alkylcycloalkenes

Yu. V. Myasoedova, K. S. Denisova, M. P. Yakovleva*, and G. Yu. Ishmuratov

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: insect@anrb.ru

Received July 21, 2021; revised August 16, 2021; accepted August 21, 2021

A new approach to the synthesis of ketoacids is presented, which consists in the ozonolytic cleavage of 1-alkylcycloalkenes in CH_2Cl_2 –AcOH mixture followed by the oxidation of peroxide ozonolysis products with a 30% H_2O_2 – SeO_2 solution.

Keywords: 1-alkylcycloalkenes, ozonolysis, keto acids, synthesis