

0-798566

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н.ВОРОЖДОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



Бизяев Сергей Николаевич

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА НОВЫХ ХИРАЛЬНЫХ
ПОЛИГЕТЕРОАТОМНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛЬФА-ЗАМЕЩЁННЫХ
ОКСИМОВ ТЕРПЕНОВОГО РЯДА**

Специальность 02.00.03 – *органическая химия*

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Новосибирск 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском Институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Ткачѐв Алексей Васильевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор,
Юсубов Мехман Сулейман-оглы
Заведующий кафедрой химии, Сибирский
государственный медицинский
университет г. Томск



кандидат химических наук,
Полиенко Юлия Федоровна
научный сотрудник,
Новосибирский институт органической
химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН


Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования Омский
государственный университет им. Ф. М.
Достоевского

Защита диссертации состоится 26 декабря 2012 г в 9 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д003.049.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н.Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по адресу 630090, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН.

Автореферат разослан 23 ноября 2012 г.

Учѐный секретарь диссертационного
совета НИОХ СО РАН
доктор химических наук

 **Петрова Тамара Давыдовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Широкое распространение терпенов в природе и их лёгкая доступность позволяют рассчитывать на них как на удобные исходные вещества в органическом синтезе. Большинство терпенов присутствует в природных источниках в виде одного из оптических изомеров, что вместе с существованием методов функционализации терпеновых углеводородов позволяет строить на их основе молекулы определённой конфигурации, которые могут использоваться как хиральные лиганды в реакциях асимметрического синтеза и как реагенты для определения энантиомерной чистоты. Кроме того, все производные терпенов – и азотсодержащие производные, прежде всего, – являются потенциально биологически активными веществами. Оптически активные диаминооксимы и хиральные циклические полиамины представляют интерес как хиральные лиганды для катализаторов асимметрического синтеза, для диагностики заболеваний тканей организма. Многие бис- α -аминооксимы являются сильными антиоксидантами. Возможность сшивания по оксимным группам в условиях межфазного катализа делает бис- α -аминооксимы перспективными для синтеза макроциклов. В настоящее время в связи с развитием супрамолекулярной химии множество химиков проявляет интерес к макроциклическим соединениям как к лигандам, селективно образующим прочные комплексы с ионами металлов, катализаторам межфазного переноса, сенсорам, моделям энзимов и многого другого. Циклические полиамины, имеющие в структуре молекулы терпеновые фрагменты, особенно притягательны благодаря своим природным предшественникам. Они интересны в плане приготовления оптически активных лигандов для катализаторов асимметрического синтеза и как вещества, специфически узнающие хиральные субстраты. Таким образом, разработка методов получения новых типов азотистых производных терпенов является актуальной задачей.

Цель работы – разработка новых вариантов синтеза бис- α -аминооксимов и диаминодиоксимов терпенового ряда, расширение ассортимента структурных фрагментов, дополнительно вводимых в молекулы оксимов терпенового ряда, синтез макроциклических полиаминов на основе оксимов терпенов и исследование реакции макроциклизации на примере синтезированных бис- α -аминооксимов и диаминодиоксимов терпенового ряда.

Научная новизна и практическая ценность работы. Разработаны новые варианты синтеза бис- α -аминооксимов из нитрозохлоридов монотерпенов и α,ω -диаминов и синтезирован широкий круг новых хиральных C_2 -симметричных бис- α -аминооксимов с линкерными группами на основе этилендиамина, 1,3-диаминопропана, α,α' -диамино- m -ксилола, диэтилентриамина и пиперазина. Разработан метод поэтапный сборки молекул несимметричных диаминодиоксимов путем последовательного введения в реакцию двух разных нитрозохлоридов и впервые синтезированы несимметричные диаминодиоксими, содержащие в структуре молекулы два различных терпеновых

фрагмента (каран–пинан, каран–*л*-ментан, пинан–*л*-ментан). Полученные диаминодиоксимы и бис- α -аминооксимы исследованы как исходные вещества в процессах сборки макроциклов и разработаны методы синтеза новой группы хиральных полигетероатомных макроциклических соединений симметрии C_2 и D_2 , содержащих в молекуле соответственно 2 и 4 монотерпеновых фрагмента. Многие из синтезированных соединений показали себя перспективными хиральными реагентами для координационной химии.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались на Интернациональной конференции по природным продуктам и физиологически активным соединениям (“International Conference on Natural Products and Physiologically Active Substances”, ICNPAS-98, 1998), на школе молодых ученых «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2001), на V Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2002), на III Евроазиатской конференции «Гетероциклы в органической и комбинаторной химии» (3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting “Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry”, Novosibirsk, 2004), на IV Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2006).

Публикации. Основное содержание работы изложено в 21 научной статье.

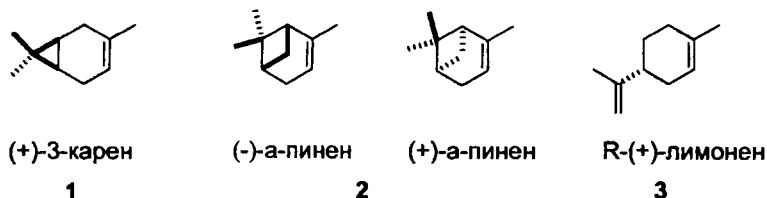
Объем диссертации и её структура. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из Введения, Обзора литературы «Методы построения хиральных макроциклических соединений», Обсуждения результатов собственных исследований, Экспериментальной части, Выводов и Списка цитируемой литературы, включающего 97 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ДИАМИНООКСИМЫ И ДИАМИНОДИОКСИМЫ

В качестве исходных соединений мы использовали доступные природные монотерпеновые соединения (+)-3-карен (1), α -пинен (2) и *R*-(+)-лимонен (3).

Рисунок 1

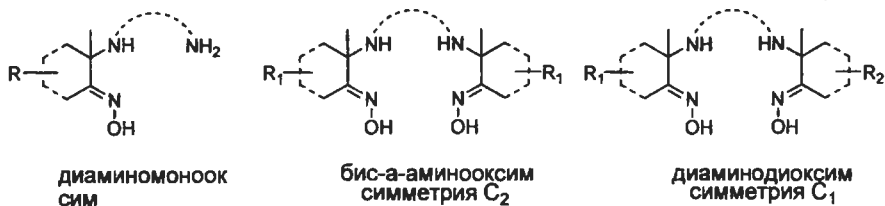


Мы разработали простой и эффективный метод синтеза ряда α -аминооксимов из ненасыщенных монотерпеновых углеводородов с использованием нитрозохлоридов в качестве ключевых промежуточных веществ, полученных по Схеме 1, и

демонстрируем примеры превращения доступных природных терпенов в новые хиральные полифункциональные азотистые производные.

Здесь и далее по тексту мы будем использовать следующие наименования для отдельных групп производных:

Рисунок 2

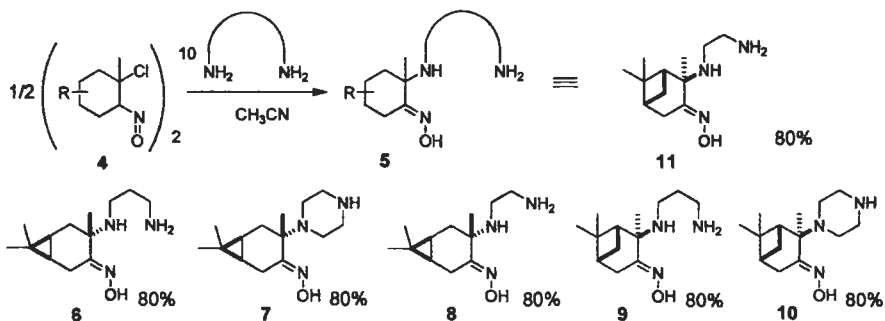


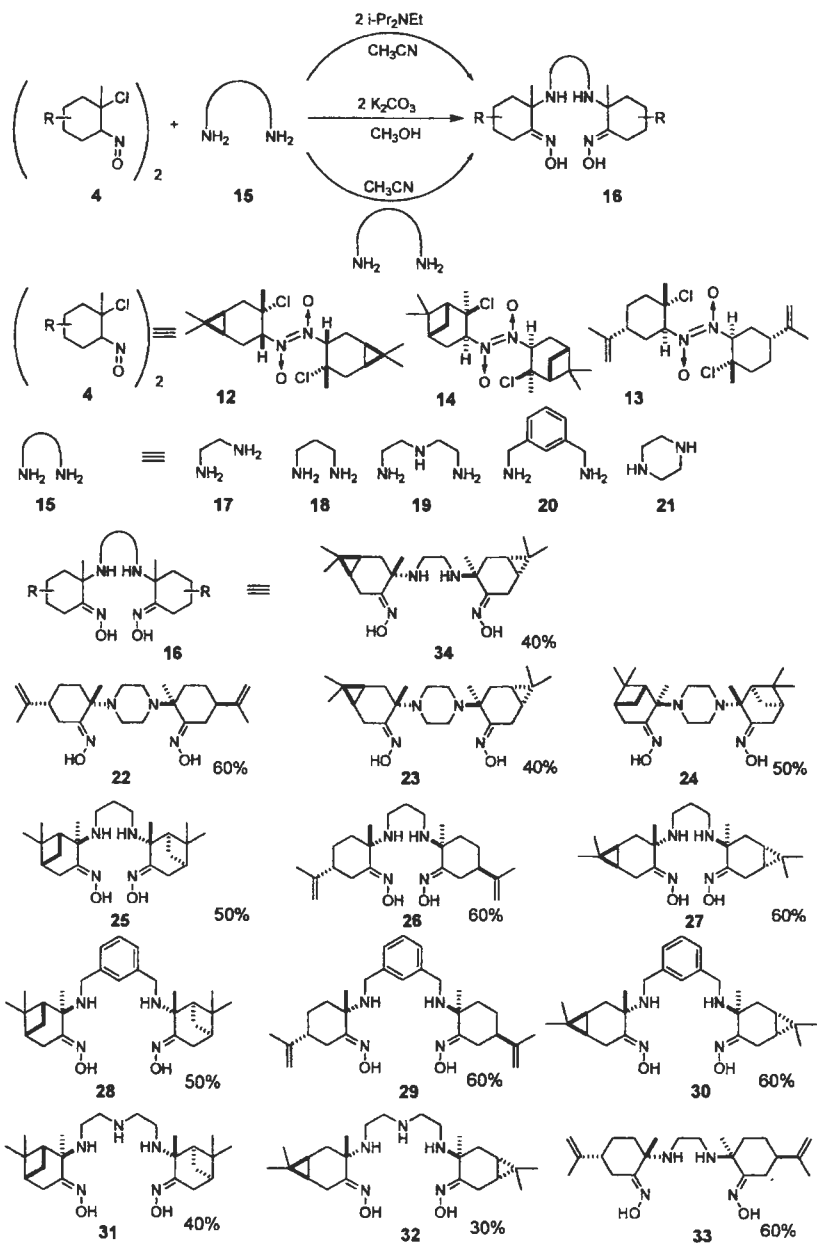
Диаминомоноксим – продукт алкилирования α,ω -диамина по одной из аминогрупп. Бис- α -аминоксим – производное симметрии C_2 , полученное путём алкилирования α,ω -диамина по обеим аминогрупп *одинаковыми* терпеновыми остатками. Диаминодисксим – производное симметрии C_1 , полученное путём алкилирования α,ω -диамина по обеим аминогрупп *разными* терпеновыми остатками.

СИНТЕЗЫ α -АМИНООКСИМОВ

Оказалось, что алифатические и алициклические α,ω -диамины, такие как этилендиамин, 1,3-диаминопропан, пиперазин, гексаметилендиамин и диэтилентриамин, в реакциях с димерными терпеновыми нитрозохлоридами приводят к двум типам α -аминоксимов – продуктам алкилирования одной из концевых аминогрупп α,ω -диамина – аминомоноксима – и продуктам алкилирования обеих концевых аминогрупп α,ω -диамина – бис- α -аминоксима [1] (Схема 1).

СХЕМА 1

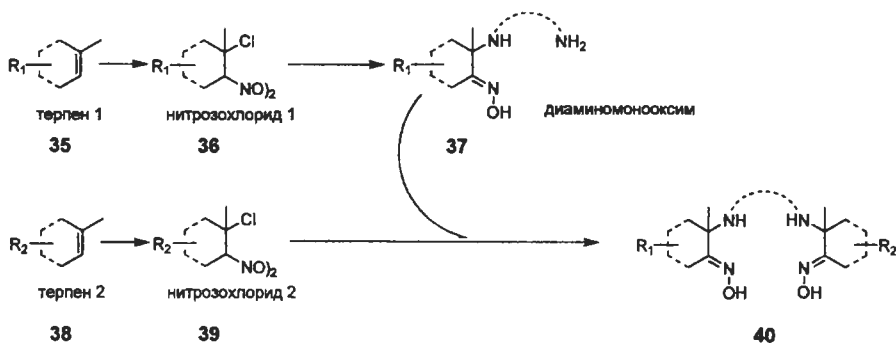




Также как и в случае простейших аминов [1], реакция нитрозохлоридов 3-карена и α -пинена со всеми α,ω -диаминами в каждом случае протекает стереоселективно с образованием единственного стереоизомера при сохранении конфигурации атома, у которого происходит замещение атома хлора на аминогруппу. Реакция нитрозохлорида лимонена с вторичными аминами также даёт единственный диастереомер, в то время как реакция с первичными аминами приводит к образованию пары диастереомеров в соотношении от 3:1 до 10:1, основным изомер из таких смесей можно выделить кристаллизацией. Во всех случаях наблюдается образование оксимов с *E*-конфигурацией оксимной группы. Наилучшие выходы диаминодиоксимов даёт методика с диизопропилэтиламином в ацетонитриле.

Разработка метода выделения диаминомонооксимов открывает путь к синтезу несимметричных диаминодиоксимов типа 40, в структуру молекулы которых входит фрагменты двух разных терпеновых остатков (Схема 2).

СХЕМА 2



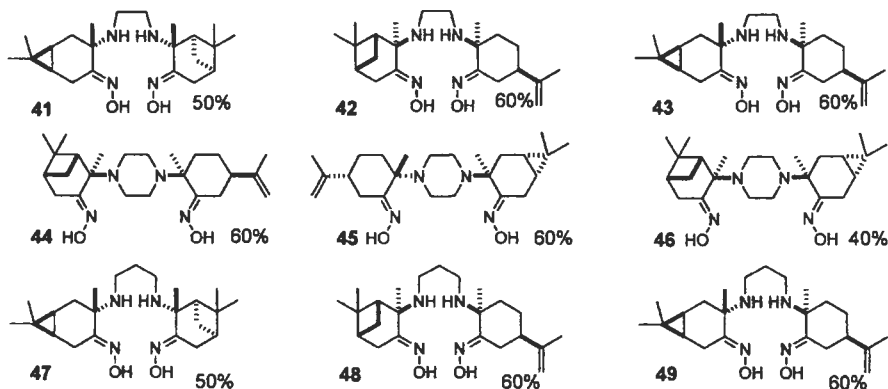
Согласно такой схеме нитрозохлорид 36, полученный из терпена 35, вводят в реакцию с избытком диамина и получают диаминомонооксим 37, который после выделения и очистки далее вводят в качестве аминного компонента в реакцию с нитрозохлоридом 39, полученным из другого терпена 38. Реакцию диамина 37 с нитрозохлоридом 39 можно проводить в различных растворителях, таких как диэтиловый эфир, метиловый спирт, этиловый спирт, тетрагидрофуран, ацетонитрил. С использованием описанного подхода осуществлен синтез разнообразных «смешанных» диаминодиоксимов 41–49 (Схема 3).

СТРОЕНИЕ ДИАМИНОДИОКСИМОВ

Строение бис- α -аминооксимов и диаминооксимов, полученных из нитрозохлоридов лимонена, карена и пинена, доказано на основании анализа спектральных данных ЯМР ^1H и ^{13}C полученных соединений, и подтверждено

данными рентгеноструктурного анализа комплексных соединений, синтезированных с использованием полученных аминоксимов в качестве лигандов.

СХЕМА 3

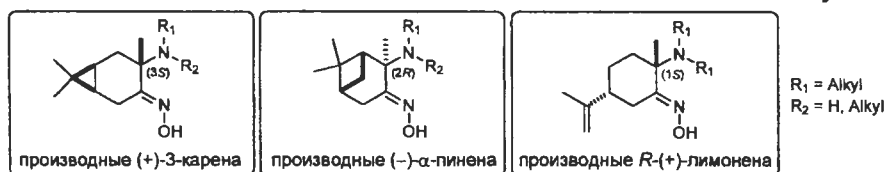


Сопоставление спектральных данных – значений химических сдвигов и констант спин-спиновой взаимодействия (ССВ) $^1J_{C-H}$, $^3J_{C-H}$, $^2J_{H-H}$, $^3J_{H-H}$ и $^4J_{H-H}$, полученных в результате анализа одномерных спектров ЯМР 1H и ^{13}C с учётом данных двумерных спектров ЯМР $^1H-^1H$ и $^1H-^{13}C$ корреляций на прямых и дальних коснгантах ССВ, позволяет заключить следующее:

- во всех случаях наблюдается образование оксимов с *E*-конфигурацией оксимной группы;
- в случае производных лимонена в основном продукте реализуется *цис*-расположение входящей аминогруппы в α -положении к оксиму и изопропенильного фрагмента;
- в производных 3-карена входящая аминогруппа занимает *транс*-расположение относительно гем-диметилциклопропанового фрагмента;
- в производных α -пинена входящая аминогруппа занимает *цис*-расположение по отношению к незамещённому мостиковому атому С-7.

Таким образом, терпеновое ядро и α -замещённый оксимный фрагмент во всех синтезированных аминоксимах имеют следующую конфигурацию:

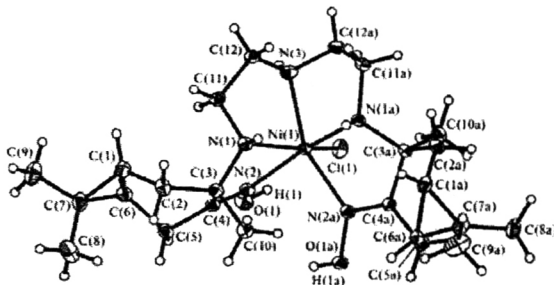
Рисунок 3



Химическое и пространственное строение синтезированных соединений подтверждается структурными исследованиями комплексных соединений¹, полученных с использованием аминокислот в качестве лигандов [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Пример комплекса, полученного из синтезированного триаминодиоксида:

Структура катиона $[\text{NiLCl}]^+$ комплексного соединения, полученного из триаминодиоксида **32** (по данным PCA) [15]



НИТРОЗОХЛОРИДЫ ТЕРПЕНОВ КАК АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ДИЭТИЛМАЛОНОВОГО ЭФИРА И АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

В целях разработки методов синтеза новых типов производных природных терпенов и создания новых хиральных полигетероатомных N,O-центрированных лигандов, содержащих карбоксильные, гетероциклические и терпеновые фрагменты, мы изучили варианты прямого алкилирования нитрозохлоридами терпенов азотистых гетероциклов и СН кислот.

НИТРОЗОХЛОРИДЫ В РЕАКЦИЯХ С СН-АКТИВНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Синтез диэтилмалонатных производных монотерпеновых оксимов

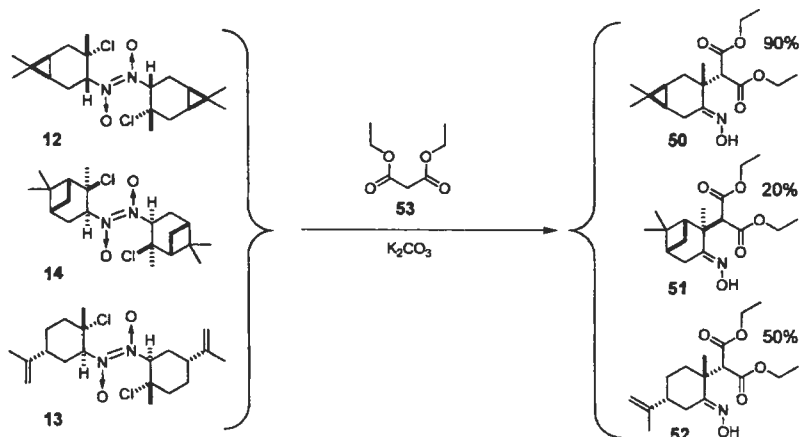
Оказалось, что в реакциях терпеновых нитрозохлоридов со многими СН-активными соединениями и их синтетическими аналогами С-алкилирования не наблюдается. В ходе перебора различных реагентов выяснилось, что хорошие результаты могут быть получены в определённых условиях при использовании диэтилмалонатов а качестве С-Н кислоты. При использовании метанола, диметилформамида, диэтилового эфира или бензола в качестве растворителя, а триэтиламина, бикарбоната натрия или карбоната калия основным продуктом реакции является нежелательный оксим 2-карен-4-она, хотя при проведении реакции

¹ Комплексные соединения синтезированы и изучены в Институте неорганической химии им. А.В.Николаева СО РАН под руководством д.х.н., проф. С.В.Ларионова.

в диэтиловом эфире при использовании карбоната калия в качестве основания было отмечено появление целевого продукта с выходом до 8%.

Наилучшие результаты достигнуты при использовании в качестве основания безводный карбонат калия и проведении реакции в отсутствии дополнительного растворителя при большом избытке диэтилмалоната (**53**), который одновременно использовался и как реагент, и как растворитель. При таком варианте проведения реакции были достигнуты хорошие выходы (до 90%) целевых продуктов алкилирования (Схема 4) [16].

СХЕМА 4

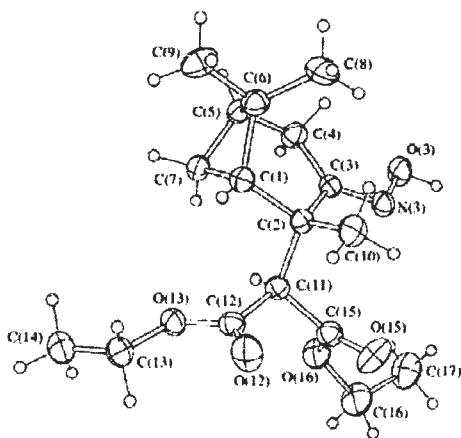


Установление строения α -малонатоксимов

Строение полученных соединений доказано методами молекулярной спектроскопии (масс-спектрометрия, ИК- и ЯМР-спектроскопия), данными элементного анализа и рентгеноструктурным анализом.

В масс-спектрах α -(2-диэтилмалонат)-замещенных оксимов **50–52** наблюдался пик молекулярного иона состава $C_{17}H_{27}NO_5$, что соответствует сумме остатка диэтилмалоната, остатка терпенового фрагмента и оксимной группы. В ИК-спектрах соединений **50–52** обнаруживаются полосы колебаний сложноэфирных групп и оксимной группы.

Таким образом, полученные новые производные **50–52** принадлежат к тем же самым конфигурационным рядам соединений, образующихся из нитрозохлоридов терпенов в результате реакции отщепления-присоединения. Подтверждением такому выводу служит результат рентгеноструктурного исследования малонатного производного пинанового ряда – соединения **51**:



Пространственное строение молекулы малонатного производного пинена **51** по данным монокристаллической дифрактометрии².

Как видно из приведенного выше рисунка, в молекуле соединения **51** реализуется *транс*-расположение диэтилмалонатного заместителя при атоме С-2 по отношению к гем-диметильному фрагменту, как и в других 2-замещённых производных пинокамфона, полученных по реакции замещения хлора в нитрозохлориде α -пинена.

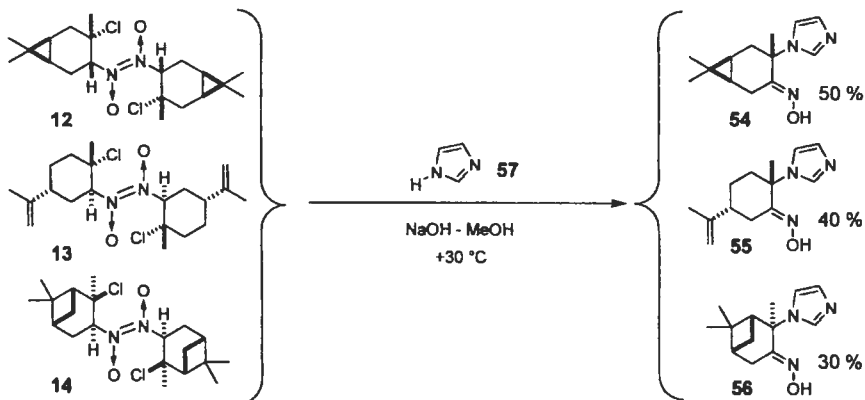
Реакции нитрозохлоридов терпенов с ароматическими азотистыми гетероциклами

Перспективность α -замещённых оксимов как синтонов при построении сложных хиральных полициклических ансамблей стимулирует дальнейшее изучение химии нитрозохлоридов и разработки синтетических методов введения различных заместителей в α -положение к оксимной группе с использованием нитрозохлоридов как удобных промежуточных высоко реакционноспособных соединений. С целью расширения синтетических возможностей нитрозохлоридов мы изучили взаимодействием нитрозохлоридов 3-карена, лимонена и α -пинена с простейшими азаетроциклами (имидазолом, бензотриазолом, индолом) [17].

Реакция с имидазолом. Для получения имидазольных производных реакцию нитрозохлорида с имидазолом следует проводить в метанольном растворе NaOH при +30 °С, используя эквимольное количество щёлочи, что обеспечивает образование α -(1*H*-имидазол-1-ил)-замещённых производных с хорошими выходами (Схема 5).

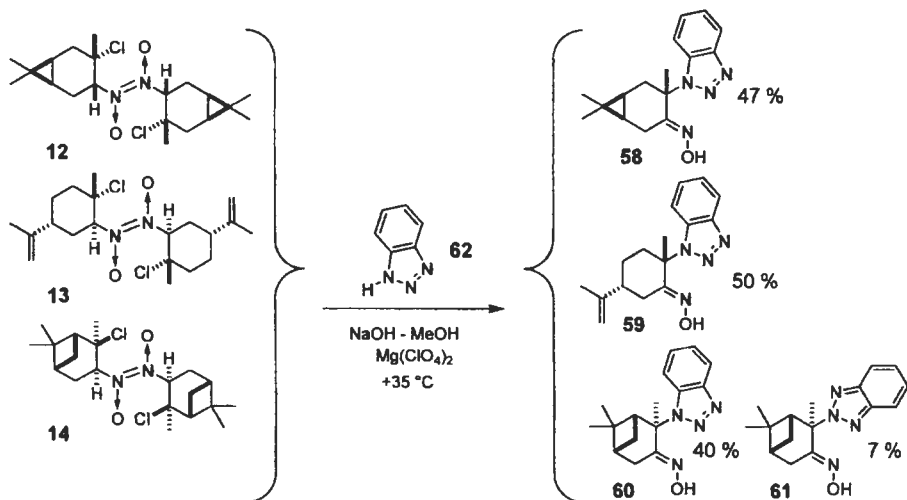
Выходы полученных соединений в реакции с имидазолом колеблются от 30 до 50%. При использовании литиевых солей и тетрагидрофурана как растворителя можно увеличить выходы до 80%.

² Рентгеноструктурное исследование выполнено Ю.В.Гатилывым, результаты эксперимента приведены в работе [16].



Реакция с бензотриазолом. Если реакцию нитрозохлоридов терпенов с бензотриазолом (62) проводить так же, как и реакцию с имидазолом, то выходы производных бензотриазола не превышают 1-3%. Однако если реакцию проводить в метаноле при +35 °С в присутствии безводного $Mg(ClO_4)_2$, а в качестве основания использовать K_2CO_3 , то удаётся достичь удовлетворительных выходов целевых α - $(1H$ -бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-производных (Схема 6).

Примечательно, что в случае реакции с нитрозохлоридом пинена, наряду с «обычным» α - $(1H$ -бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-производным 60 образуется также в небольшом количестве α - $(2H$ -бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-производное 61.

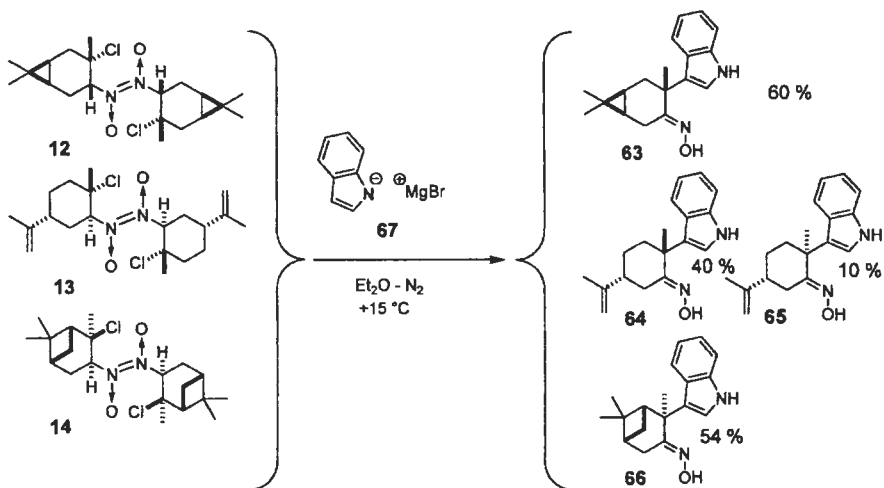


Реакция с индолом. При реакции нитрозохлоридов монотерпенов с анионом индола в метанольном растворе не удалось выделить индивидуальных продуктов. Однако в среде простых эфиров при использовании магниевой соли индола в качестве реагента нами были выделены и охарактеризованы продукты присоединения терпенового карбоцикла по третьему положению индола.

Для получения α -(1*H*-индол-3-ил)-замещенных оксимов в реакцию требуется вводить предварительно приготовленную соль индола (готовится из индола и EtMgBr) в эфирном растворе в инертной атмосфере. Характер реакции сильно меняется при изменении температуры в довольно узких пределах. Так, при +25+30 °C наблюдается сильное осмоление, а выходы целевых продуктов не превышают 10%. При температуре +20+25 °C выходы чуть выше (10-20%), но реакционная смесь значительно осмoleется. Оптимальные выходы достигаются при проведении реакции при +15 °C (Схема 7).

В случае реакции нитрозохлорида лимонена образуется два стереоизомерных продукта. Основной продукт реакции – соединение **64** – имеет такую же конфигурацию асимметрического атома С-1, как и соответствующие α -диэтилмалонатное производное и α -аминооксими, образующиеся из нитрозохлорида и вторичных аминов. Минорный продукт – соединение **65** – имеет обратённую конфигурацию асимметрического атома С-1.

СХЕМА 7

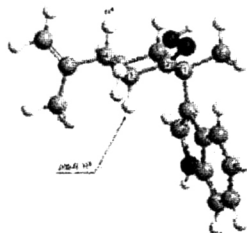


Установление строения замещенных гетероциклов

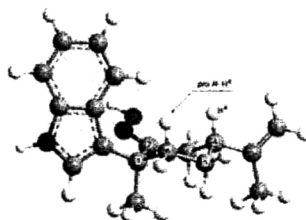
Все гетероциклические производные монотерпенов – бесцветные кристаллические вещества – выделены в аналитическом виде и охарактеризованы

требуемым набором физико-химических данных, а структура молекул полученных веществ установлена в результате анализа спектральных данных.

Химический сдвиг сигнала H^4 в производных **55**, **59** и **64** (δ_H 2.09–2.22 м.д.) мало отличается от химического сдвига этого сигнала в соответствующих аминоксимах (δ_H 2.08–2.09 м.д.). Сигнал аксиального атома водорода *pro-R-H*³ имеет химический сдвиг δ_H 1.24–1.66 м.д., что значительно меньше, чем в соответствующих аминоксимах (δ_H 1.99–2.06 м.д.). Такой сдвиг в сильное поле может быть объяснён анизотропным влиянием гетероциклического фрагмента, который при *цис*-расположении относительно атома *pro-R-H*³ занимает аксиальное положение и обеспечивает сильнополюсный сдвиг за счёт анизотропии магнитной восприимчивости ароматического фрагмента:



производное (+)-лимонена **64**



производное (+)-лимонена **65**

Пространственное строение синтезированных гетероциклических производных – α -замещённых оксимов ряда лимонена на примере индолных производных (геометрия молекулярных моделей уточнена полуэмпирическими квантово-химическими расчётами методом РМЗ).

Стереизомер **65** диагностируется по аномальному химическому сдвигу аксиального атома *pro-R-H*⁶: в случае «обычных» производных лимонена с *R*-конфигурацией атома С-1 положение сигнала атома *pro-R-H*⁶ мало меняется в зависимости от природы входящей группы у атома С-1 (δ_H 1.78–1.98 м.д. для соединений **55**, **59** и **64**), в случае «аномального» изомера с *S*-конфигурацией атома С-1 химический сдвиг сигнала атома *pro-R-H*⁶ увеличивается до δ_H 2.41 м.д., что обусловлено дезэкранирующим влиянием арильной группы при атоме С-1 (см. Рисунок 2).

Во всех синтезированных производных оксимная группа имеет *E*-конфигурацию, на что указывает химический сдвиг атома углерода метиленовой группы в α -положении к оксиму: во всех полученных гетероциклических производных сдвиг этого атома всего на 0.5-1 м.д. отличается от химических сдвигов для соответствующих по структуре терпенового остатка аминоксимонов. В случае образования продуктов с *Z*-конфигурацией оксимной группы следовало бы ожидать существенных отклонений (на 4–8 м.д.) этих значений.

СИНТЕЗЫ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Обсуждение особенностей синтеза и механизма превращений

Мы получали макроциклические соединения в условиях межфазного катализа. Двухфазная система состояла из 50%-ной водной щёлочи и смеси бензола с хлористым метилом. В качестве катализатора межфазного переноса использовали четвертичные аммониевые соли – хлорид бензилтриэтиламмония, гидроксид тетрабутиламмония, сульфат тетрабутиламмония.

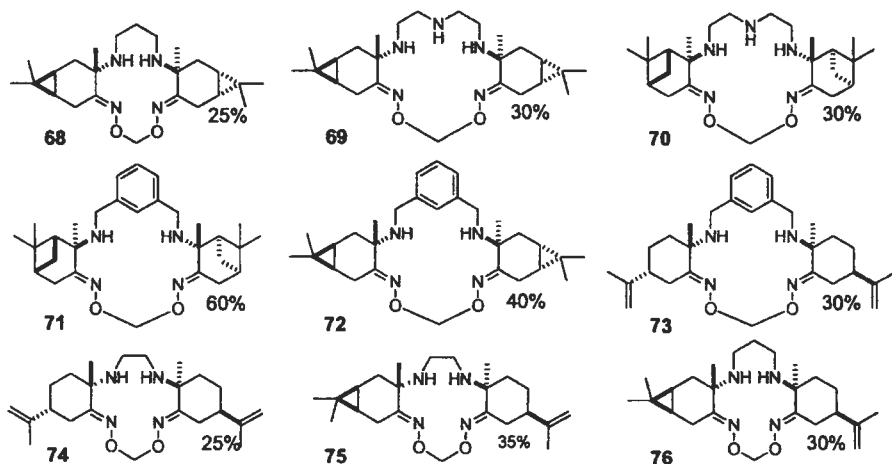
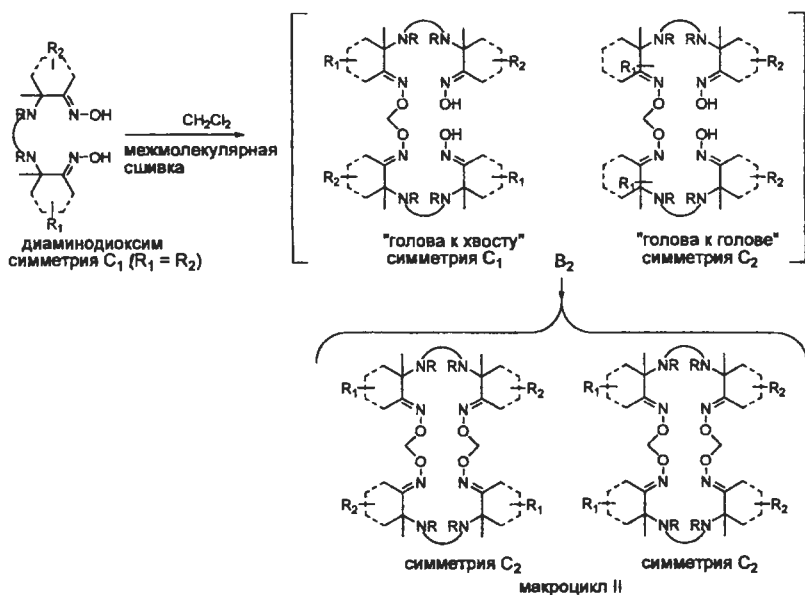
При проведении реакции с эквимолярными количествами гидроксида тетрабутиламмония в реакционной смеси не отмечается образование плотной эмульсии. По всей вероятности, оксиматы исходных соединений находятся в полностью растворённом состоянии в органической фазе, а в качестве противоиона выступает тетрабутиламмоний.

Таким образом, есть все основания полагать, что все дальнейшие стадии образования продуктов происходят в органической фазе. Замещение первого атома галогена в дигалогениде под действием оксимат-аниона протекает по механизму S_N2 . Образующийся при этом моногалогенид типа А оказывается неустойчивым в условиях реакции и, не накапливаясь в заметном количестве, подвергается дальнейшему замещению оставшегося атома хлора. Если замещение второго атома хлора под действием оксимат-аниона в продукте A_1 протекает внутримолекулярно, чему способствует большое разбавление, то образуется макроцикл симметрии C_2 (из бис- α -аминооксимов) или макроцикл симметрии C_1 (из несимметричных диаминодиоксимов). Если замещение второго атома хлора в продукте A_1 протекает межмолекулярно, то из бис- α -аминооксимов образуются продукты типа B_2 и далее – макроциклы симметрии D_2 . Продукты межмолекулярной сшивки несимметричных производных – диаминодиоксимов не исследовались, так как в этих случаях должны получаться пары структурно изомерных соединений типа B_2 (за счёт двух вариантов сшивки – «голова к хвосту» и «голова к голове»), и далее – пары соответствующих структурно изомерных макроциклов симметрии C_2 (Схема 8).

Синтез макроциклов симметрии C_2 и C_1

Для большинства испытанных бис- α -аминооксимов и несимметричных диаминодиоксимов, приведённых в разделе 3.1, основным продуктом в реакции с дигалогенметаном в условиях межфазного катализа в системе водная щёлочь – бензол является простейшее макроциклическое соединение, получающееся в результате внутримолекулярной сшивки продукта типа A_1 (см. схему 8).

Обращают на себя внимание очень хорошие (по меркам синтеза макроциклических соединений) выходы терпен-содержащих макроциклических соединений, которые для всех случаев составляют 25-40% кристаллического продукта (Схема 9).



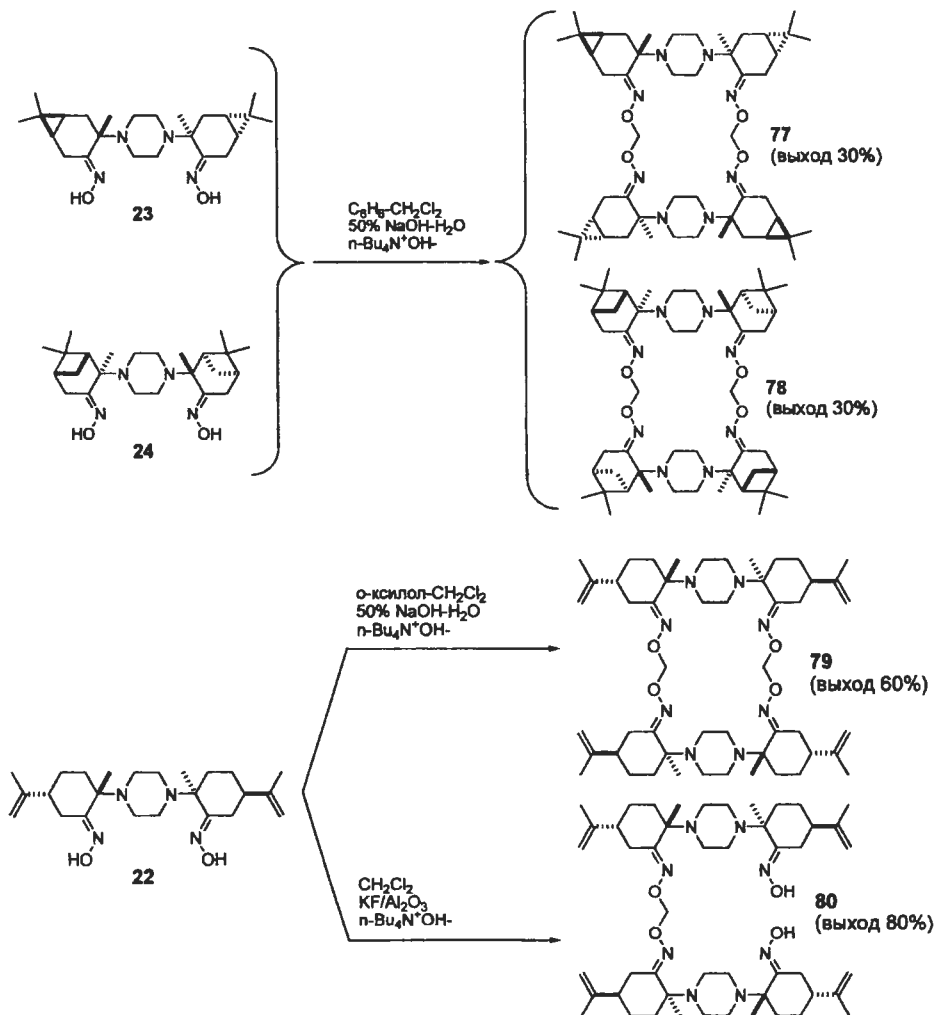
Специфическим образом в условиях сшивок оксимных групп хлористым метиленом ведут себя бис- α -аминооксимы – производные пиперазина **22**, **23** и **24**, при макроциклизации которых не образуется даже следов макроциклов симметрии C_2

(макроциклы типа I на схеме 8), а продуктами реакции являются макроциклические производные симметрии D_2 (макроциклы типа II на схеме 8).

Синтез макроциклов симметрии D_2

Производные с пиперазиновой линексной группой. Как уже упоминалось выше, бис- α -аминоокимы – производные пиперазина – в реакциях макроциклизации гладко приводят к необычным продуктам – макроциклическим соединениям симметрии D_2 (Схема 10).

СХЕМА 10

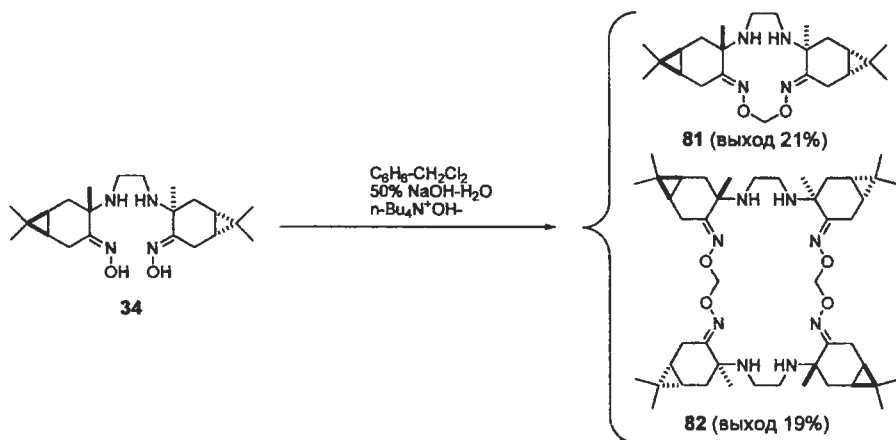


Промежуточный продукт типа B_2 на пути образования D_2 -симметричных макроциклов (см. Схему 8) удалось зафиксировать только в случае реакции производного лимонена **22**. Препаративно такой продукт (соединение **80** на Схеме 10) удаётся получить также при межфазном катализе, с использованием в качестве основания безводного фтористого калия, нанесённого на окись алюминия.

Производные с этилендиаминовой линкерной группой. Выделение и установление строения D_2 -симметричных макроциклов с пиперазиновым линкером открывает возможности поиска путей селективного синтеза D_2 -симметричных макроциклов с другими линкерными группами.

При детальном исследовании макроциклизации простейшего бис- α -аминооксима **34** выяснено, что наряду с уже описанным C_2 -симметричным макроциклом **81** образуется небольшая примесь D_2 -симметричного производного **82** (Схема 11)

СХЕМА 11

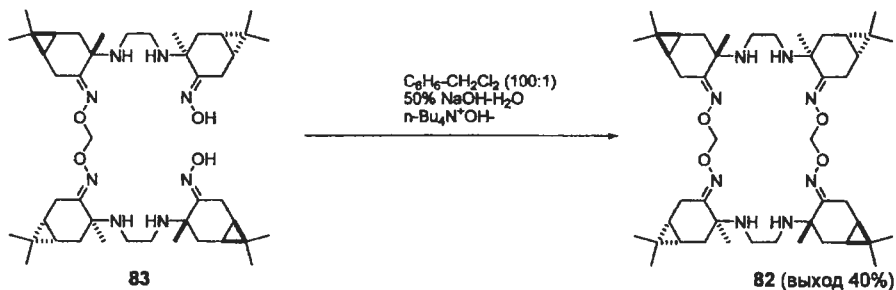


Однако, если использовать гидроксид тетрабутиламмония в качестве катализатора межфазового переноса, а соотношение катализатор–бис- α -аминооксим довести до 1:3, то два макроцикла **81** и **82** образуются в соотношении 1:1. При дальнейшем увеличении количества катализатора (соотношение катализатор–бис- α -аминооксим 1:2) выход макроциклов падает за счёт образования значительного количества олигомерных продуктов.

Сшивка бис- α -аминооксимов, содержащих линкерную группу из 1,3-диаминопропана и диэтилентриамина, даёт только «обычные» продукты макроциклизации (макроциклические соединения симметрии C_2 , см. Схему 8), а макроциклы симметрии D_2 обнаружить не удаётся (контроль – жидкостная хромато-масс-спектрометрия) ни при каких соотношениях субстрат–катализатор.

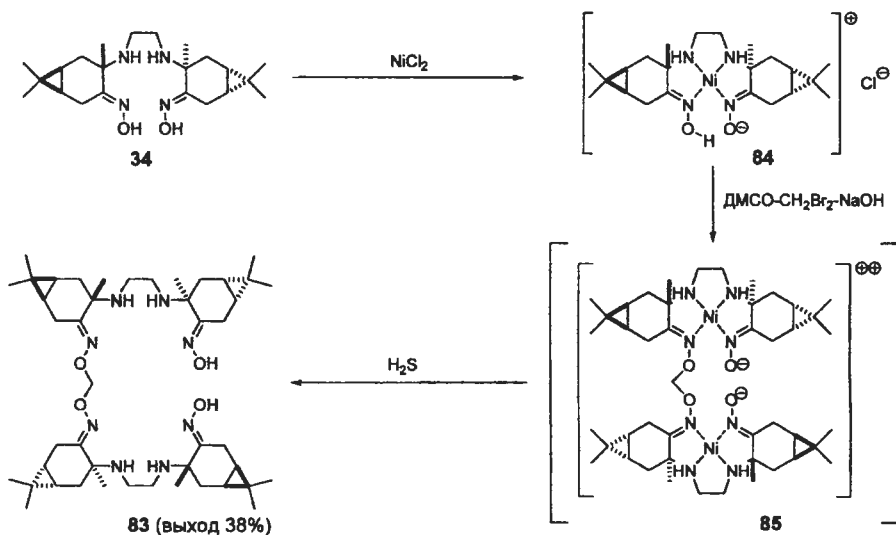
По схеме 11 образуется смесь двух макроциклов **81** и **82**, и требуется применение трудоёмкой процедуры хроматографического разделения двух похожих по физико-химическим свойствам веществ. Поэтому мы разработали вариант селективного синтеза D_2 -симметричного макроцикла **82** (Схема 12), заключающийся во внутримолекулярной сшивке оксимных групп промежуточного продукта типа **B₂** (см. Схему 8) в условиях большого разбавления.

СХЕМА 12



Исходный продукт такого типа – соединение **83** может быть получено принципиально двумя разными путями. Первый путь включает темплатный синтез с использованием комплекса Ni^{2+} (Схема 13). Второй путь состоит в поэтапной сборке с использованием разных производных, содержащих карановый углеродный скелет (Схема 14).

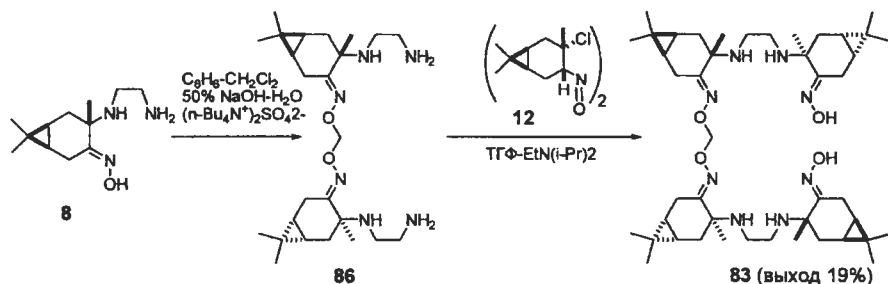
СХЕМА 13



Мы использовали это обстоятельство для осуществления темплатного синтеза: бис- α -аминооксим **34** сначала превращали в комплекс **84**, который далее вводили в реакцию с бромистым метиленом и получали никелевый комплекс продукта сшивки по оксимным группам, который предположительно имеет структуру **85**. Примечательно, что в этих условиях образования макроциклов не происходит, и реакция останавливается на стадии образования продукта сшивки исходного аминоксима **34** по одной паре оксимных групп. Продукт сшивки **85** образует очень прочный комплекс с ионами Ni^{2+} , однако при длительном выдерживании продуктов реакции с избытком H_2S удаётся выделить целевое соединение с удовлетворительным выходом.

Второй вариант синтеза соединений **83** заключается в поэтапной сборке, показанной на Схеме 14. Согласно этой схеме, две молекулы диаминомонооксима **8** сшиваются метиленовым мостиком по оксимным группам. Получающийся при этом тетраамин **86** без выделения и очистки вводят в реакцию с нитрозохлоридом **12**, что обеспечивает алкилирование двух концевых первичных аминогрупп соединения **86** и образование целевого продукта **83**.

СХЕМА 15



Строение новых макроциклических соединений

Задача установления строения макроциклических соединений и полупродуктов при их синтезе состоит в (1) доказательстве образования метиленового мостика, образующегося между оксимными фрагментами, (2) анализ на присутствие/отсутствие оксимных гидроксильных групп, (3) установлении молекулярного веса получающихся соединений.

Образование метиленового мостика легко обнаруживается по спектрам ЯМР, поскольку резонансные сигналы фрагмента $-O-CH_2-O-$ имеют характерную форму и положение в спектре. Так, в спектрах ЯМР ^{13}C атом углерода мостиковой метиленовой группы имеет химический сдвиг в диапазоне 93-100 м.д., а сигналы соответствующих атомов водорода в спектрах ЯМР 1H обнаруживаются при 5.2-5.7 м.д., причём для C_2 и D_2 -симметричных производных атомы водорода метиленовой группы проявляются в виде синглета (поворотная ось C_2 проходит через атом

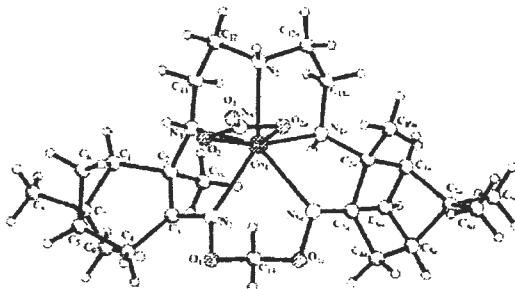
углерода мостиковой метиленовой группы, поэтому присоединённые атомы водорода оказываются гомотопными), а для C_1 -симметричных макроциклических соединений сигналы этих атомов проявляются в виде АВ-системы с ${}^2J_{AB} = |6\div 7|$ Гц (атомы водорода мостиковой метиленовой группы являются диастереотопными).

Присутствие/отсутствие оксимных гидроксидов легко определяется по ИК-спектру (присутствие/отсутствие полос колебаний ν_{O-H} в области $3500\text{--}3600\text{ см}^{-1}$) и по спектрам ЯМР 1H (присутствие/отсутствие сигнала оксимного протона в диапазоне $9\text{--}11$ м.д.).

Определение молекулярного веса синтезированных соединений имеет решающее значение, поскольку пары родственных C_2 и D_2 -симметричных производных (например, пара соединений **81** и **82** на Схеме 11) имеют одинаковые наборы функциональных групп и одинаковое соотношение элементов в молекуле, что приводит к молекулярным спектрам очень схожего вида. Молекулярную массу бис- α -аминооксимов, диаминодиоксимов, диаминомонооксимов и простейших C_1 и C_2 -симметричных макроциклов определяли по масс-спектрам высокого разрешения в условиях электронного удара. Молекулярную массу сшитых по оксимным группам производным определяли по результатам обратной эбулиоскопии (парофазной осмометрии) или по данным масс-спектрометрии высокого разрешения в условиях химической ионизации.

Химическое и пространственное строение синтезированных соединений подтверждается рентгеноструктурным анализом (РСА) комплексных соединений, полученных с использованием некоторых макроциклов в качестве лигандов [18, 19, 20]³. Пример структуры комплекса с новым макроциклическим лигандом:

Структура комплексного катиона $[CoL(NO_3)]^+$ (по данным РСА), полученного из макроцикла **70** [21]



Строение двух соединений, содержащих по 4 терпеновых фрагмента, также подтверждено данными рентгеноструктурных экспериментов⁴ (Рис. 5 и Рис. 6).

³ Комплексные соединений синтезированы и изучены в Институте неорганической химии им. А.В.Николаева СО РАН под руководством д.х.н., проф. С.В.Ларникова.

⁴ Рентгеноструктурное исследование выполнено Ю.В.Гатилыовым (НИОХ СО РАН).

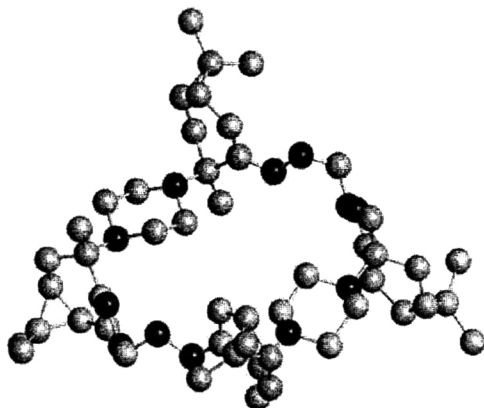


Рисунок 5. Пространственное строение молекулы макроциклического соединения **82** симметрии D_2 , содержащего 4 карановых фрагмента, две пиперазиновых линкерных группы и две мостиковых метиленовых группы, по данным монокристаллической дифрактометрии (показаны только неводородные атомы).

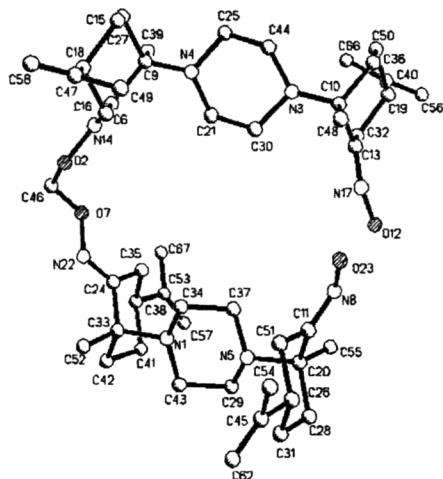


Рисунок 6. Пространственное строение молекулы соединения **80**, содержащего 4 лимоненовых фрагмента, две пиперазиновых линкерных группы и одну мостиковую метиленовую группу, по данным монокристаллической дифрактометрии (показаны только неводородные атомы).

Выводы.

1. Изучены реакции нитрозохлоридов монотерпенов (3-карена, α -пинена и лимонена) с диэтилмалонатом и простейшими азотистыми гетероциклами и разработаны методы получения новых групп хиральных реагентов – α -(2-диэтилмалонат)-, α -(1*H*-имидазол-1-ил)-, α -(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)- и α -(1*H*-индол-3-ил)-замещенных оксимов каран-4-она, пинан-3-она и *n*-мент-7-ен-2-она.
2. Отработаны новые варианты синтеза бис- α -аминооксимов из нитрозохлоридов 3-карена, α -пинена, лимонена и α,ω -диаминов и синтезирован широкий круг новых хиральных C_2 -симметричных бис- α -аминооксимов с линкерными группами на основе этилендиамина, 1,3-диаминопропана, α,α' -диамино-*m*-ксилола, диэтилентриамина и пиперазина.
3. Разработан поэтапный метод сборки несимметричных диаминодиоксимов путем последовательного введения в реакцию двух разных нитрозохлоридов и впервые синтезированы несимметричные диаминодиоксимы, содержащие в структуре молекулы два различных терпеновых фрагмента (каран–пинан, каран–*n*-ментан, пинан–*n*-ментан).
4. Полученные диаминодиоксимы и бис- α -аминооксимы исследованы как исходные вещества в процессах сборки макроциклов и разработаны методы синтеза новой группы хиральных полигетероатомных макроциклических соединений симметрии C_2 и D_2 , содержащих в молекуле соответственно 2 и 4 монотерпеновых фрагмента.
5. Химическое строение и стереохимическая конфигурация молекул всех синтезированных соединений доказана с использованием комплекса микроаналитических (элементный анализ методом сжигания, парофазная осмометрия, термогравиметрия) и спектральных методов (ИК- и УФ-спектроскопия, ЯМР, МС, РСА) и поляриметрических измерений. Многие из синтезированных соединений показали себя перспективными хиральными реагентами для координационной химии, что подтверждается синтетической практикой Института неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН, где они на протяжении ряда лет успешно изучаются в качестве полидентантных лигандов в комплексах с переходными металлами.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

- 1 Петухов П.А., Бизяев С.Н., Ткачев А.В.. Синтез α -аминооксимов и бис- α -аминооксимов из монотерпеновых углеводов 3-карена и α -пинена и α,ω -диаминов. Известия Академии Наук, серия химическая. – 2001. – № 1. – С. 2013-2018.

- 2 Ларионов С.В., Савельева З.А., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Икорский В.Н., Бизяев С.Н., Ткачев А.В.. Синтез, кристаллическая и молекулярная структура комплекса $[\text{CuLCl}]_2[\text{CuCl}_4]$ (L-оптически активный терпеновый (E)-оксим (1S,3S,3R)-3-[N-(3-аминопропил)амино]-4-каранона) // Журнал неорганической химии. – 2005. – Т.50, № 5. – С. 786-789.
- 3 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Шелудякова Л.А., Ткачев А.В., Бизяев С.Н. Синтез, строение и свойства координационных соединений никеля(II) и кобальта(II) с оптически активным диаминодиоксимом (H_2L) - производным 3-карена. Молекулярные и кристаллические структуры комплексов $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{L})(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ и $[\text{Ni}(\text{HL})]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ // Координационная химия. – 2003. – Т. 29, № 11. – С. 857-866.
- 4 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Савельева З.А., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Шелудякова Л.А., Ткачев А.В., Бизяев С.Н.. Синтез и структура оптически активных соединений $[\text{Ni}(\text{HL1})]\text{NO}_3$ и $[\text{Ni}(\text{HL2})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, содержащих лиганды-анионы диаминодиоксимов $\text{H}_2\text{L1}$ и $\text{H}_2\text{L2}$ – производных α -пинена и (+)-3-карена // Координационная химия. – 2004. – Т. 30, № 12. – С. 888-896.
- 5 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Шелудякова Л.А., Богуславский Е.Г., Ткачев А.В., Бизяев С.Н.. Синтез и строение комплексов меди(II) с диаминодиоксимом (H_2L)-производным монотерпеноида (+)-3-карена // Координационная химия. – 2004. – Т. 30, № 12. – С. 897-901.
- 6 Ларионов С. В., Ткачев А. В., Мячина Л. И., Савельева З. А., Глинская Л. А., Клевцова Р. Ф., Агафонцев А. М., Бизяев С. Н.. Синтез двухъядерных комплексов PdCl_2 с хиральным мета- α , α' -диаминоксилолдиоксимами $\text{H}_2\text{L1}$, $\text{H}_2\text{L2}$, $\text{H}_2\text{L3}$ - производными терпенов (+)-3-карена, (R)-(+)-лимонена и (S)-(-)- α -пинена. Кристаллическая структура $[\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{L1})\text{Cl}_4]$ // Координационная химия. – 2009. – Т. 35, № 4. – С. 291-300.
- 7 Савельева З.А., Бизяев С.Н., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Ткачев А.В., Ларионов С.В.. Синтез, структура и свойства комплексов никеля(II) с оптически активными бис(ментановым), пинано-пара-ментановым этилендиаминооксимами и пинано-пара-ментановым, бис(пинановым) пропилендиаминодиоксимами // Координационная химия. – 2006. – Т. 32, № 10. – С. 754-763.
- 8 Ларионов С.В., Ткачев А.В., Савельева З.А., Мячина Л.И., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Бизяев С.Н.. Синтез, строение и свойства координационных соединений кобальта(III) с оптически активными бис(ментановым), пинано-пара-ментановым, карано-пара-ментановым и бис-(карановым) пропилендиаминодиоксимами // Координационная химия. – 2006. – Т. 32, № 4. – С. 261-272.

- 9 Савельева З.А., Клевцова Р.Ф., Глинская Л.А., Икорский В.Н., Бизяев С.Н., Ткачев А.В., Ларионов С.В.. Синтез и строение соединений $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})](\text{NO}_3)_2$ и $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})\text{Cl}]_2[\text{CuCl}_2]\text{Cl}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$, где H_2L - хиральный бис(ментановый) пропилендиаминодиоксим // Координационная химия. – 2006. – Т. 32, № 11. – С. 816-822.
- 10 Савельева З.А., Ткачев А.В., Глинская Л.А., Бизяев С.Н., Клевцова Р.Ф., Ларионов С.В.. Синтез двухядерных комплексов PdCl_2 с хиральным этилендиаминодиоксимом ($\text{H}_2\text{L}1$), пиперазинодиоксимом ($\text{H}_2\text{L}2$) и пропилендиаминодиоксимом ($\text{H}_2\text{L}3$), производными природного монотерпеноида (R)-(+)-лимонена // Кристаллические структуры $[\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{L}1)\text{Cl}_4]$ и $[\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{L}2)\text{Cl}_4]$ // Координационная химия. – 2009. – Т. 35, № 2. – С. 130-137.
- 11 Ларионов С.В., Савельева З.А., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Шелудякова Л.А., Бизяев С.Н., Ткачев А.В.. Синтез и структура комплексов меди(II) с хиральными этилендиаминодиоксимом и пропилендиаминодиоксимом - производными монотерпеноида α -пинена // Координационная химия. – 2006. – Т. 32, № 5. – С. 365-373.
- 12 Кокина Т. Е., Глинская Л. А., Клевцова Р. Ф., Богуславский Е. Г., Шелудякова Л. А., Бизяев С. Н., Ткачев А. В., Ларионов С. В.. Синтез и свойства комплексов $\text{Cu}(\text{II})$ с хиральным бис- $\{(\text{E})-[(1\text{S},4\text{R})-\Delta^{7,8}\text{-1-амино-2-пара-менталиден}]$ аминогидрокси $\}$ метаном (L) - производным природного терпеноида (R)-(+)-лимонена. Кристаллическая структура сольвата $[\text{Cu}(\text{L})(\mu\text{-Cl})\text{CuCl}_3] \times \text{изо-PrOH}$ // Координационная химия. – 2009. – Т. 35, № 3. – С. 202-211.
- 13 Кокина Т.Е., Мячина Л.И., Глинская Л.А., Ткачев А.В., Клевцова Р.Ф., Шелудякова Л.А., Бизяев С.Н., Агафонцев А.М., Горшков Н.Б., Ларионов С.В.. Синтез двухядерных соединений палладия(II) с хиральным этилендиоксимом (H_2L) и бис- α -тиооксимом ($\text{H}_2\text{L}1$) – производными монотерпеноида (+)-3-карена кристаллические структуры $\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{L})\text{Cl}_4$ и $\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{L})\text{Cl}_4 \cdot 3\text{CDCl}_3$ // Координационная химия. – 2008. – Т. 34, № 2. – С. 120-132.
- 14 Ларионов С.В., Савельева З.А., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Бизяев С.Н., Ткачев А.В.. Синтез, кристаллическая и молекулярная структура комплекса $[\text{Co}(\text{HL})\text{Cl}_2]$ (H_2L - оптически активный пинановый пропилендиаминодиоксим) // Журнал структурной химии. – 2005. – Т. 46, № 3. – С. 558-563.
- 15 Ларионов С. В., Мячина Л. И., Глинская Л. А., Клевцова Р. Ф., Бизяев С. Н., Ткачев А. В.. Синтез и структура комплекса $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{L})\text{Cl}]\text{Cl}$, где H_2L - хиральный пентадентатный азотсодержащий лиганд - производное природного терпеноида (+)-3-карена // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2007. – № 9. – С. 1708-1711.

- 16 Bizjaev S. N., Rybalova T. V., Gatilov Y. V., Tkachev A. V.. C-Alkylation of nitroso chlorides with diethyl malonate: the X-ray structure of diethyl (\pm)-(1R*,2S*,5R*)-2-{3(E)-hydroxyimino-2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-yl}malonate. // Mendeleev Communications. – 2004. – Vol. 14, № 1. – Pp. 18-20.
- 17 Бизяев С. Н., Ткачев А. В. Реакция нитрозохлоридов 3-карена, лимонена и (-пинена с имидазолом, бензотриазолом и индолом // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2012. – № 3. – С. 587-593.
- 18 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Клевцова Р.Ф., Глинская Л.А., Шелудякова Л.А., Бизяев С.Н., Ткачев А.В.. Синтез и свойства комплексов никеля(II) и кобальта(II) с хиральным диоксатетраазамакроциклическим лигандом (L) на основе природного монотерпена (+)-3-карена. Кристаллическая структура комплекса $[\text{NiL}](\text{NO}_3)_2$. // Журнал неорганической химии. – 2005. – Т.50, № 4. – С. 582-588.
- 19 Ларионов С. В., Мячина Л. И., Шелудякова Л. А., Богуславский Е. Г., Бизяев С. Н., Ткачев А. В.. Синтез и свойства координационных соединений меди(II) с хиральным диоксатетраазамакроциклическим лигандом на основе природного монотерпена (+)-3-карена // Журнал неорганической химии. – 2007. – Т. 52, № 1. – С. 47-50.
- 20 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Клевцова Р.Ф., Глинская Л.А., Шелудякова Л.А., Бизяев С.Н., Ткачев А.В.. Синтез, структура и свойства координационного соединения $[\text{CoLCl}]_3[\text{CoCl}_4]\text{Cl}$, где L- первый хиральный диоксатетраазамакроциклический лиганд на основе природного монотерпена (+)-3-карена // Доклады Академии Наук. – 2004. – Т. 397, № 2. – С. 214-218.
- 21 Ларионов С.В., Ткачев А.В., Мячина Л.И., Бизяев С.Н., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф.. Хиральный пентадентатный макроциклический лиганд (L) на основе природного монотерпена (-)- α -пинена и семикоординационное соединение $[\text{CoL}(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ // Доклады Академии Наук. – 2006. – Т. 411, № 2. – С. 198-203.

Формат бумаги 60*84 1/16. Объем 1 печ. л.
Тираж 110 экз.

Отпечатано на ротапринте ФГБУН Новосибирского института органической химии
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН 630090, Новосибирск, 90,
пр. академика Лаврентьева, 9

102