

*На правах рукописи*

**МАРЕНИН КОНСТАНТИН СЕРГЕЕВИЧ**

**СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ,  
ПОСТРОЕННЫХ НА ОСНОВЕ ФРАГМЕНТОВ ПРИРОДНЫХ  
МОНОТЕРПЕНОВ И ПРИРОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ  
ФОСФОРНЫХ АНАЛОГОВ**

02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Новосибирск – 2016

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,  
**Ткачев Алексей Васильевич**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
**Юсубов Мехман Сулейман-оглы**  
ФГБОУ ВО Сибирский государственный  
медицинский университет Минздрава России,  
заведующий кафедрой химии

кандидат химических наук, доцент  
**Чибирияев Андрей Михайлович**  
ФГБУН Институт катализа им. Г.К.Борескова  
СО РАН, старший научный сотрудник

Ведущая организация: **ФГБОУ ВО Омский государственный  
университет им. Ф.М.Достоевского**

Защита состоится «27» января 2017 г. в 9<sup>30</sup> часов на заседании  
Диссертационного совета Д003.049.01 при Федеральном государственном  
бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект  
Академика Лаврентьева, 9

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2016

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук, профессор

Шульц Эльвира Эдуардовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Монотерпены – широко распространённые природные соединения, доступные как продукты переработки растительного сырья и отходов лесохимической промышленности. Хиральные монотерпены часто могут быть выделены из природного сырья в оптически чистом виде, а разработанные методы их функционализации позволяют создавать разнообразные оптически активные гетероатомные производные с сохранением конфигурации терпенового фрагмента. Сочетание этих факторов делает монотерпены удобным первичным источником хиральности для построения на их основе оптически активных лигандов с заданным набором и расположением гетероатомных функций. Такие лиганды востребованы как источники хиральности в реакциях асимметрического синтеза. Кроме того, азот- и фосфорсодержащие производные терпенов являются перспективным сырьём для синтеза биологически активных соединений. Поэтому разработка методов получения новых полифункциональных производных терпенов представляет интерес со многих точек зрения. Наше внимание привлекла возможность построения полифункциональных соединений, содержащих фрагмент терпена и аминокислоты (или её фосфорного аналога), и изучение дальнейшей функционализации подобных гибридных молекул, исследование стереоориентирующего влияния терпенового фрагмента на конфигурацию стереогенных центров в образующихся продуктах.

**Степень разработанности темы.** Первые подходы к синтезу полигетероатомных производных терпенов исследовались в конце IX – начале XX века, в рамках работ по установлению строения терпеновых соединений (Wallach, O. Terpene und Campher – Leipzig.: Veit and Co., 1914). Одним из таких подходов явилось взаимодействие генерируемых *in situ* нитрозоолефинов терпенового ряда с нуклеофилами. Данное направление органического синтеза остаётся актуальным и по сей день, однако на настоящее время, несмотря на широкую изученность химии нитрозоолефинов, их взаимодействие с аминокислотами и производными аминокислот исследовалось весьма ограниченно. Взаимодействие же с аминокислотами нитрозоолефинов терпенового ряда ранее не изучалось.

**Целью работы** является разработка способов получения новых оптически активных соединений содержащих несколько гетероатомных функций и обладающих заданной конфигурацией асимметрических центров, на основе

производных монотерпенов и аминокислот либо фосфоновых аналогов аминокислот. Для достижения поставленных целей потребовалось решить следующие задачи:

- 1) Изучить взаимодействие нитрозохлоридов монотерпенов (+)-3-карена, (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-лимонена с простейшими аминокислотами для оценки возможностей построения терпен-аминокислотных гибридов.
- 2) Изучить взаимодействие нитрозохлоридов тех же монотерпенов с рядом хиральных  $\alpha$ -аминокислот и их производных, а также стереоселективность образования терпен-аминокислотных продуктов при использовании рацемических аминокислот.
- 3) Исследовать синтетические подходы к дальнейшей функционализации получаемых производных  $\alpha$ -аминооксимов терпенов и построения  $C_2$ -симметричных хиральных лигандов на их основе.
- 4) Изучить применимость реакции Кабачника-Филдса для синтеза производных аминокислот на основе аминокислотных оксимов терпенового ряда и аминокислотной кислоты.

**Методология и методы исследования.** В основе методологии исследования лежат работы посвящённые синтезу и функционализации аминокислотных оксимов терпенов. Выделение продуктов осуществлялось методами экстракции, кристаллизации и препаративной колоночной хроматографии. Для установления чистоты и структуры соединений и проведения их охарактеризации применялись: тонкослойная хроматография; спектроскопия ИК, УФ, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ; масс-спектрометрия; рентгеноструктурный анализ; элементный анализ и определение температуры плавления.

**Научная новизна работы.** В ходе данной работы впервые показана возможность простого синтеза полифункциональных замещённых  $\alpha$ -аминооксимов терпенового ряда на основе углеродных скелетов (+)-3-карена, (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-лимонена, содержащих структурный фрагмент аминокислоты либо её эфира. Изучен стереоиндуцирующий эффект фрагмента (+)-3-карена и (-)- $\alpha$ -пинена в реакциях хиральных нитрозохлоридов со смесями *D,L*-энантиомеров пролина и эфиров ряда  $\alpha$ -аминокислот (аланина, фенилглицина, фенилаланина, метионина и гистидина) и обнаружены значительные вариации стереоселективности реакции: от полного отсутствия до близкой к 100% селективности в зависимости от сочетания реагентов.

Показана возможность дальнейшей химической модификации полученных терпен-аминокислотных гибридов как по оксимной группе терпенового фрагмента (*O*-алкилирование хлористым метиленом), так и по сложноэфирной группе аминокислотного фрагмента (амидирование диэтиламино), получены первые представители новых  $C_2$ -симметричных хиральных лигандов на основе содержащих фрагмент аминокислоты терпеновых производных.

Показана возможность синтеза по реакции Кабачника-Филдса новых полифункциональных терпенсодержащих производных  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот (аналогов соответствующих  $\alpha$ -аминокислот) на основе полученных из монотерпенов аминоксимонов и *O*-метилованных аминоксимонов, в обычных условиях либо (для аминоксимонов со свободной оксимной группой) при микроволновом облучении с охлаждением реакционной смеси. Изучено стереоориентирующее влияние терпенового фрагмента на конфигурацию образующегося в ходе реакции нового асимметрического центра.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты работы имеют общеметодологическое значение для развития органического синтеза. Разработаны методы синтеза и выделения ранее не описанного ряда соединений, содержащих фрагмент монотерпена и аминокислоты, либо структурного аналога – аминофосфоновой кислоты. Подобные соединения, содержащие структурный фрагмент терпена, находят применение асимметрическом металлокомплексном катализе, а производные аминофосфоновых кислот широко используются в биохимии и фармакологии.

Как показала совместная работа с ИНХ СО РАН, полученные терпен-аминокислотные производные могут быть использованы как интересные хиральные лиганды для получения комплексных соединений, в том числе и имеющих люминисцентные свойства.

#### **Положения выносимые на защиту.**

В реакциях аминокислот или их эфиров с нитрозохлоридами монотерпенов, (+)-3-карена, (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-лимонена, с выходами от умеренных до хороших образуются соответствующие замещённые  $\alpha$ -аминоксимоны, содержащие фрагмент аминокислоты, с сохранением конфигурации асимметрических центров терпенового фрагмента.

Взаимодействие нитрозохлоридов (+)-3-карена и (-)- $\alpha$ -пинена с рацемическими аминокислотами или их эфирами протекает во многих случаях

селективно. В зависимости от природы реагентов в реакцию может вступать преимущественно *L*- или *D*-энантиомер аминокислоты или её производного.

Фосфоновые аналоги терпенсодержащих  $\alpha$ -аминокислот могут быть получены из производных терпенов посредством реакции Кабачника-Филдса. Обнаружено что *O*-метилированные  $\alpha$ -аминооксими каренового и пиненового ряда можно ввести в реакцию Кабачника-Филдса в роли аминокислоты в нормальных условиях в присутствии катализаторов  $\text{SiO}_2$  либо  $\text{SnCl}_2$  с образованием производных соответствующих *N*-замещённых  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот, в то время как те же  $\alpha$ -аминооксими со свободной оксимной группой в реакцию в этих условиях не вступают.

При проведении реакции Кабачника-Филдса с *O*-метилированными  $\alpha$ -аминооксимами монотерпенов в условиях СВЧ облучения с охлаждением реакционной смеси, с катализатором – кислотой окисью алюминия, значительным образом возрастает скорость реакции. Обнаружено, что  $\alpha$ -аминооксими монотерпенов со свободной оксимной группой также способны в этих условиях давать продукты реакции Кабачника-Филдса с высоким выходом.

#### **Достоверность полученных результатов и апробация работы.**

Установление структуры новых соединений выполнено на основании анализа данных спектроскопии ИК, МС, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , включая данные спектров гомоядерной  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляции и гетероядерной корреляции  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  на прямых и дальних константах спин-спинового взаимодействия. Для некоторых структур получены данные РСА. Результаты работы апробированы на российских и международных конференциях: XV Молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012); конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012); IV Русско-Корейской конференции “Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology” (Новосибирск, 2012); IV Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2015); кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016); международной конференции «23rd Conference on Isoprenoids» (Минск, 2016). Всего по материалам диссертации опубликовано 7 тезисов докладов и 5 статей в Российских и международных рецензируемых журналах входящих в список рекомендованных ВАК.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста, содержит 4 рисунка, 39 схем и 3 таблицы. Работа состоит

из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 160 наименований.

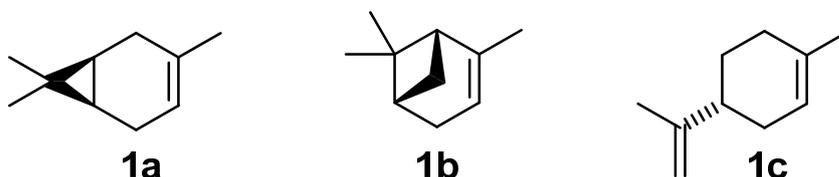
**Личный вклад соискателя.** Соискателем осуществлены все описанные в работе синтетические исследования, синтез ряда необходимых исходных соединений, выделение и очистка веществ, анализ и интерпретация данных ИК- и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, поиск и анализ литературных данных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

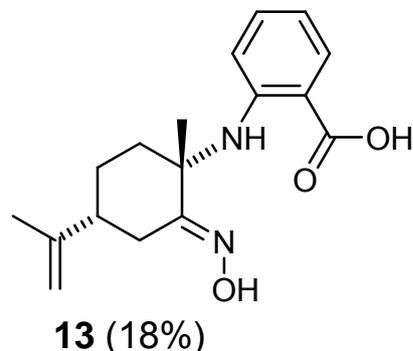
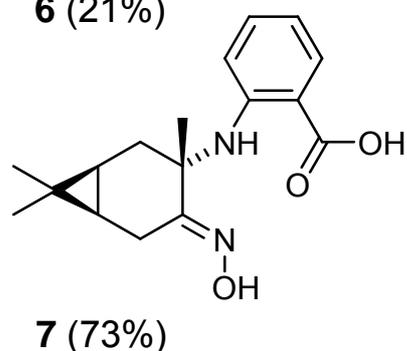
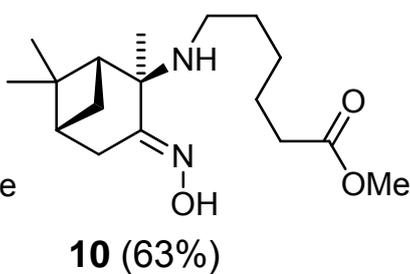
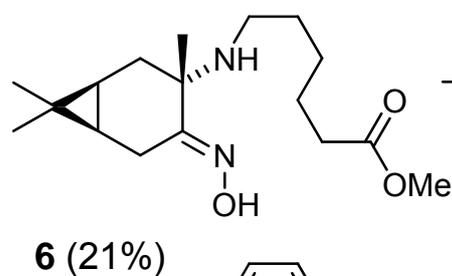
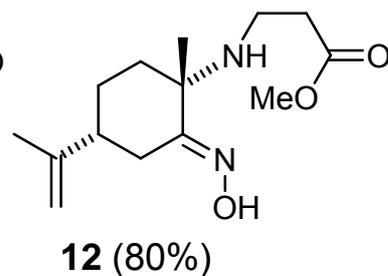
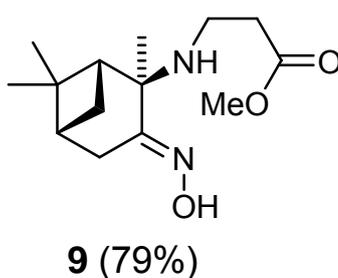
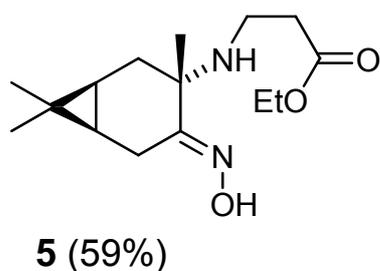
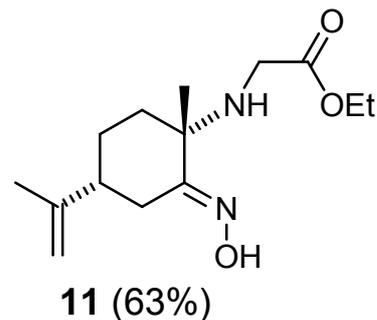
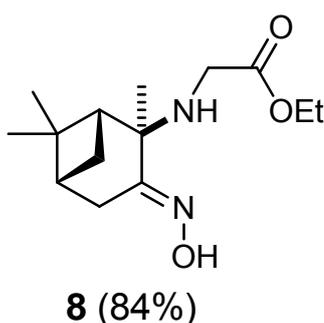
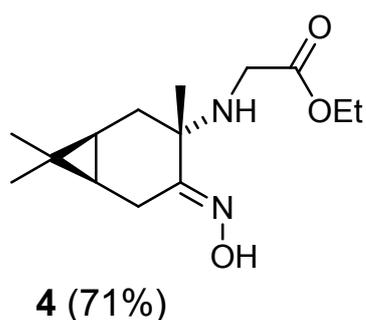
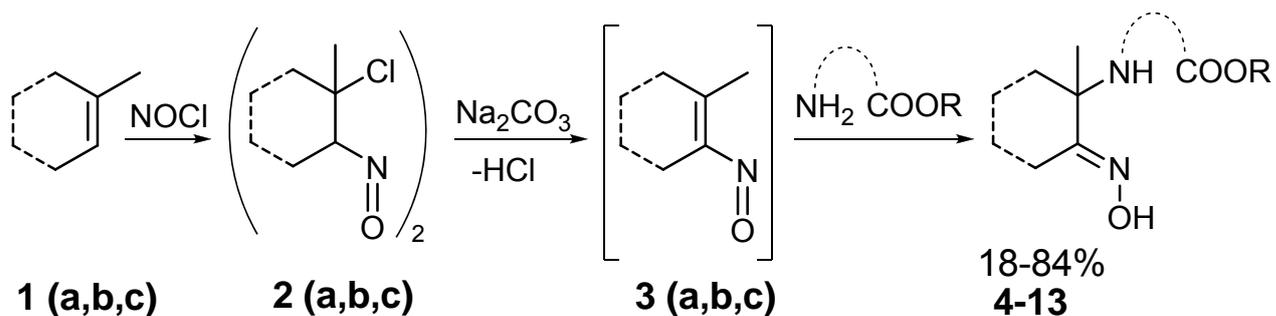
Литературный обзор посвящён использованию генерируемых *in situ* нитрозоалкенов в органическом синтезе, взаимодействию их с нуклеофилами и участию в реакциях циклоприсоединения.

### 1. Взаимодействие нитрозохлоридов терпенов с ахиральными аминокислотами

В качестве исходных монотерпенов использовались (+)-3-карен **1a**, (-)- $\alpha$ -пинен **1b** и R-(+)-лимонен **1c**.



Нами разработан простой метод синтеза  $\alpha$ -аминооксимов терпенового ряда, содержащих фрагмент аминокислоты. Используемый синтетический путь основан на известной схеме взаимодействия  $\text{NOCl}$  с двойной углерод-углеродной связью в исходном терпене, с последующим замещением атома хлора на аминогруппу [Ткачев А.В. // *Российский химический журнал*. – 1998. – Т. 42. – №. 1-2. – С. 42-66]. Для изучения применимости данного подхода для создания желаемых соединений нитрозохлориды терпенов вводились в реакцию с ахиральными аминокислотами, имеющими различную длину углеводородной цепи: глицином,  $\beta$ -аланином и  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой, а также с антраниловой кислотой (Схема 1).



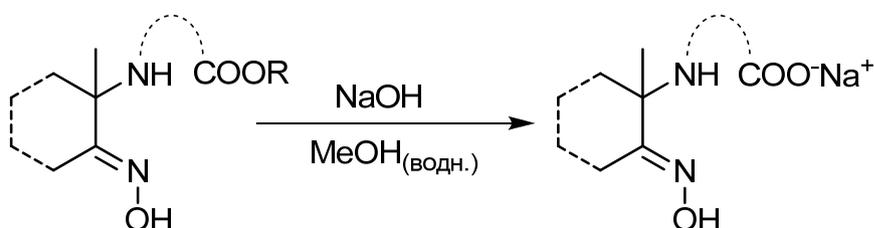
Обнаружено, что реакция протекает гладко лишь в среде спирта (метанола или этанола) или ацетонитрила. Алифатические кислоты, нерастворимые в этих условиях, удалось ввести в реакцию в виде их алкиловых эфиров, растворимых в

низших спиртах. Эфиры аминокислот генерировались *in situ* из их гидрохлоридов, для связывания высвобождающегося хлороводорода и генерации нитрозоалкена из нитрозохлорида использовался карбонат натрия. Комнатная температура (+18 ~ +23°C) оказалась оптимальной, несмотря на относительно продолжительное время реакции (от трёх до семи суток). Попытки нагрева приводили лишь к падению выходов.

В ходе реакции конфигурация асимметрических центров терпенов оставалась без изменений. Нитрозохлориды карена и пинена вступали в реакцию стереоспецифично, производные пинанового и каранового ряда образовывались в виде единственного эпимера. В реакциях же нитрозохлорида лимонена помимо целевых соединений в сыром продукте обнаруживались примеси второго диастереомера (около 5% для соединений **62** и **63** и около 10% для соединения **64**). В случае соединений **62** и **63** от примеси эпимера удалось избавиться при хроматографической очистке, а соединение **64** было выделено в диастереомерно чистом виде в результате двух последовательных перекристаллизаций. Все выделенные  $\alpha$ -аминооксимы имеют *E*-конфигурацию оксимной группы. Реакция может осложняться переэтерификацией: использование метиловых эфиров аминокислот в этанольном растворе или этиловых эфиров в метанольном растворе приводит к образованию целевых продуктов в виде смеси метиловых и этиловых эфиров.

В полученных соединениях сложноэфирная группа может быть легко гидролизована. (Схема 2). Образующиеся соли являются эффективными лигандами и были использованы для получения ряда координационных соединений и координационных полимеров с Zn(II), Cd(II), Cu(II), Ag(I).

**СХЕМА 2**



## 2. Изучение стереоориентирующего эффекта терпена при взаимодействии нитрозохлоридов терпенов с хиральными аминокислотами

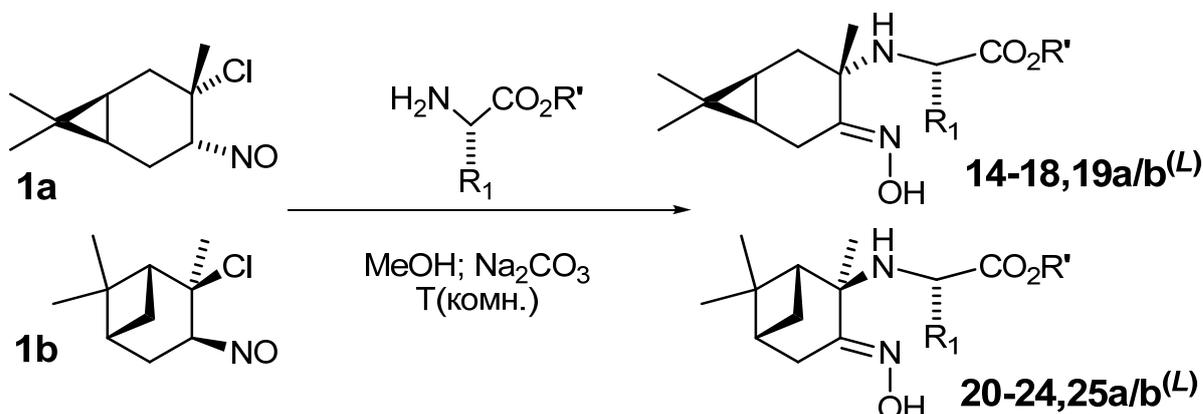
После установления принципиальной возможности образования терпеновых  $\alpha$ -аминооксимов, содержащих фрагмент аминокислоты, и разработки метода их синтеза и выделения мы исследовали взаимодействие хиральных аминокислот и их эфиров с нитрозохлоридами терпенов (Схема 3).

### 2.1 Синтез замещенных $\alpha$ -аминооксимов (+)-3-карена и (-)- $\alpha$ -пинена, содержащих фрагмент L-аминокислоты

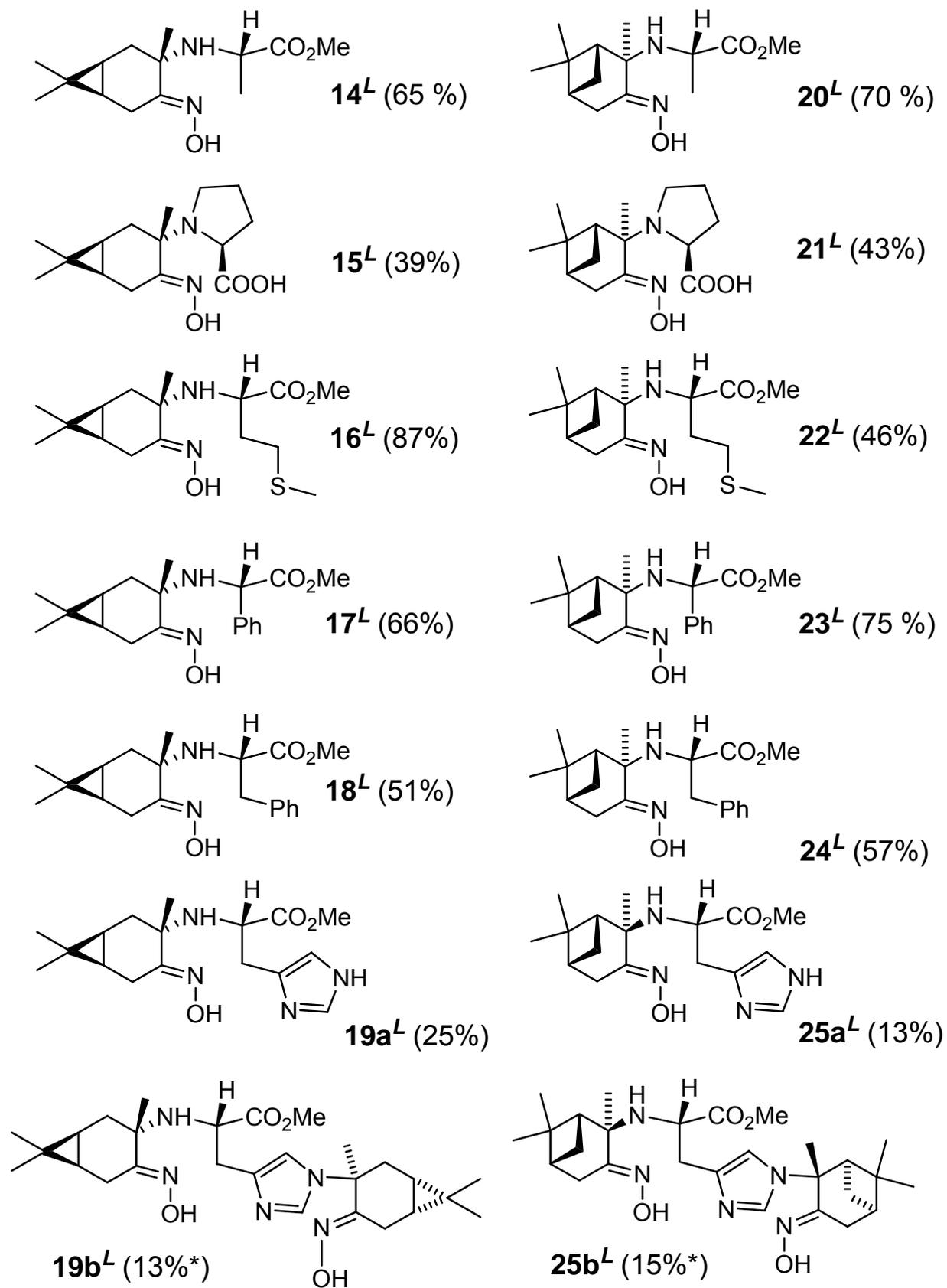
Мы использовали *L*-энантиомеры хиральных  $\alpha$ -аминокислот: аланина, пролина, метионина, фенилглицина, фенилаланина, гистидина. Пролин в силу хорошей растворимости в спирте использовался в свободном виде, остальные аминокислоты вводились в реакцию в виде их метилового эфира. Используя разработанную нами методику мы синтезировали ряд  $\alpha$ -аминооксимов содержащих фрагменты (+)-3-карена или (-)- $\alpha$ -пинена и *L*-аминокислоты (Схема 3). Далее по тексту, соединения содержащие остаток *L*-энантиомера аминокислоты, будут помечаться дополнительным индексом «*L*», а стереомерные им соединения с остатком *D*-энантиомера аминокислоты – индексом «*D*».

В ходе реакций с гистидином помимо ожидаемого продукта (**19a<sup>L</sup>**, **25a<sup>L</sup>**) образовывались также продукты дальнейшего алкилирования имидазольного фрагмента нитрозохлоридом, с образованием соединений **19b<sup>L</sup>** и **25b<sup>L</sup>**, которые также были выделены в чистом виде.

СХЕМА 3



**СХЕМА 3 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)**



\* выходы указаны в расчёте на нитрозохлорид

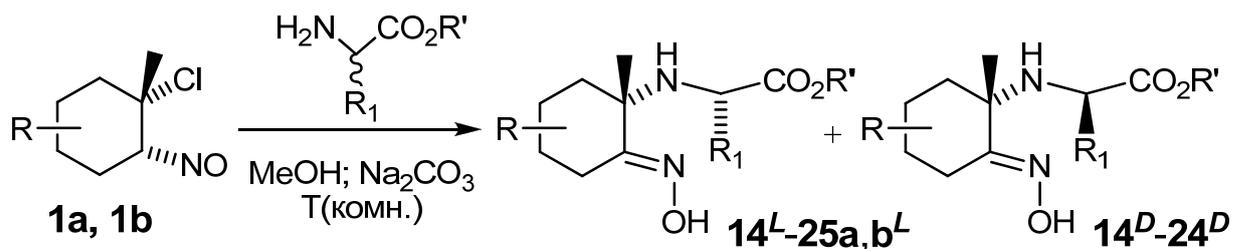
Структуры приведённые для соединений **19b<sup>L</sup>** и **25b<sup>L</sup>** предположены нами на основании анализа спектров ЯМР и данных масс-спектрометрии высокого разрешения. Предпочтение было отдано 1,4- а не 1,5-замещённому имидазолу так как по литературным данным *N*-алкилирование имидазолов содержащих по положению 4- объёмный заместитель, а также *N*-алкилирование или *N*-арилирование 4-метилимидазолов объёмным электрофильным синтоном, приводит к образованию преимущественно или исключительно 1,4-замещённых имидазолов.

Полученные спектры продуктов взаимодействия нитрозохлоридов терпенов с *L*-аминокислотами в дальнейшем использовались как спектры сравнения для отнесения сигналов диастереомеров, содержащих фрагмент *D*-аминокислоты, и измерения относительного содержания двух диастереомерных форм.

Синтезированные производные терпенов и хиральных аминокислот проявили себя как интересные лиганды и использовались для синтеза комплексов Cu(II), Pd(II) и фотолюминисцентных комплексов Zn(II).

## **2.2 Исследование стереоселективности реакции нитрозохлоридов (+)-3-карена и (-)- $\alpha$ -пинена с рацемическими $\alpha$ -аминокислотами**

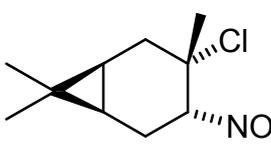
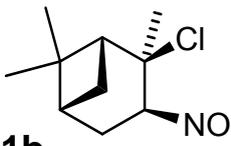
Учитывая возможный стереоориентирующий эффект остатка оптически активного терпена, предполагалось, что его нитрозоолефин будет проявлять различную реакционную способность по отношению к *L*- и *D*-энантиомерам аминокислот или их производным, с разной скоростью образуя диастереомерные продукты присоединения (схема 4). Таким образом, вводя в реакцию с нитрозохлоридом избыток рацемического реагента, по соотношению диастереомерных продуктов можно оценить отношение скоростей взаимодействия нитрозоолефина с энантиомерами аминокислот или их производными.

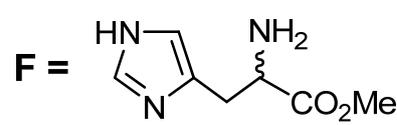
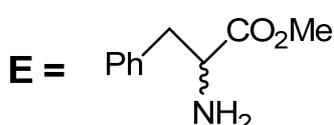
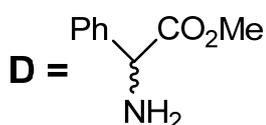
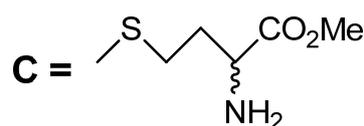
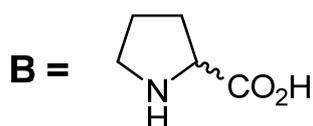
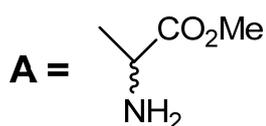


Нитрозохлориды **1a** и **1b** вводили в реакцию с пятикратным избытком рацемической формы использовавшихся ранее реагентов: пролина и гидрохлоридов метилового эфира метионина, фенилглицина, фенилаланина, гистидина. При выделении продукта диастереомеры не разделяли. Спектры смесей эпимеров сравнивали со спектрами соответствующих производных, полученных с использованием *L*-изомеров аминокислот, для отнесения сигналов второго диастереомера, происходящего из *D*-аминокислоты. Соотношение диастереомеров устанавливали по относительной интенсивности соответствующих групп сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H. Выход определялся в пересчёте на введённый в реакцию нитрозохлорид. Результаты приведены в таблице 1.

Селективность в реакции зависит от комбинации реагентов и варьируется в широких пределах. Взаимодействие нитрозохлоридов терпенов с эфиром рацемического гистидина давало исключительно продукты присоединения его *L*-энантиомера: производные карена **19a<sup>L</sup>** (25%), **19b<sup>L</sup>** (6.5%) и производные пинена **25a<sup>L</sup>** (11%) **25b<sup>L</sup>** (9%), а сигналы, которые могли бы соответствовать продуктам реакции с *D*-изомером, в спектрах ЯМР не обнаруживаются. Суммарные выходы полученных диастереомеров в некоторых случаях отличаются от указанных в части 2.1, что может быть объяснено меньшей растворимостью рацемической формы гидрохлоридов аминокислот и, возможно, меньшей её реакционной способностью. Помимо этого, большой избыток основания по отношению к нитрозохлориду мог приводить к более быстрой генерации нитрозоолефина и выводу его из реакции за счёт побочных превращений. Примечательно, что для взаимодействия нитрозохлорида терпена с рацематом метилового эфира фенилаланина наряду с отсутствием селективности отсутствуют и различия в суммарном выходе продуктов.

Таблица 1

Реагенты	A	B	C	D	E	F
	Соотношение продуктов и их суммарный выход					
 <b>1a</b>	$14^L/14^D$ 1 : 2 55%	$15^L/15^D$ 1.4 : 1 18%	$16^L/16^D$ 1 : 2.7 57%	$17^L/17^D$ 1 : 1.6 74%	$18^L/18^D$ 1 : 1 52%	$19a^L$ (25%)  $19b^L$ (6.5%)
 <b>1b</b>	$20^L/20^D$ 1.6 : 1 63%	$21^L/21^D$ 5 : 1 22%	$22^L/22^D$ 1.6 : 1 46%	$23^L/23^D$ 2.7 : 1 73%	$24^L/24^D$ 1 : 1 58%	$25a^L$ (11%)  $25b^L$ (9%)



### 3. Подходы к дальнейшей функционализации замещенных $\alpha$ -аминооксимов

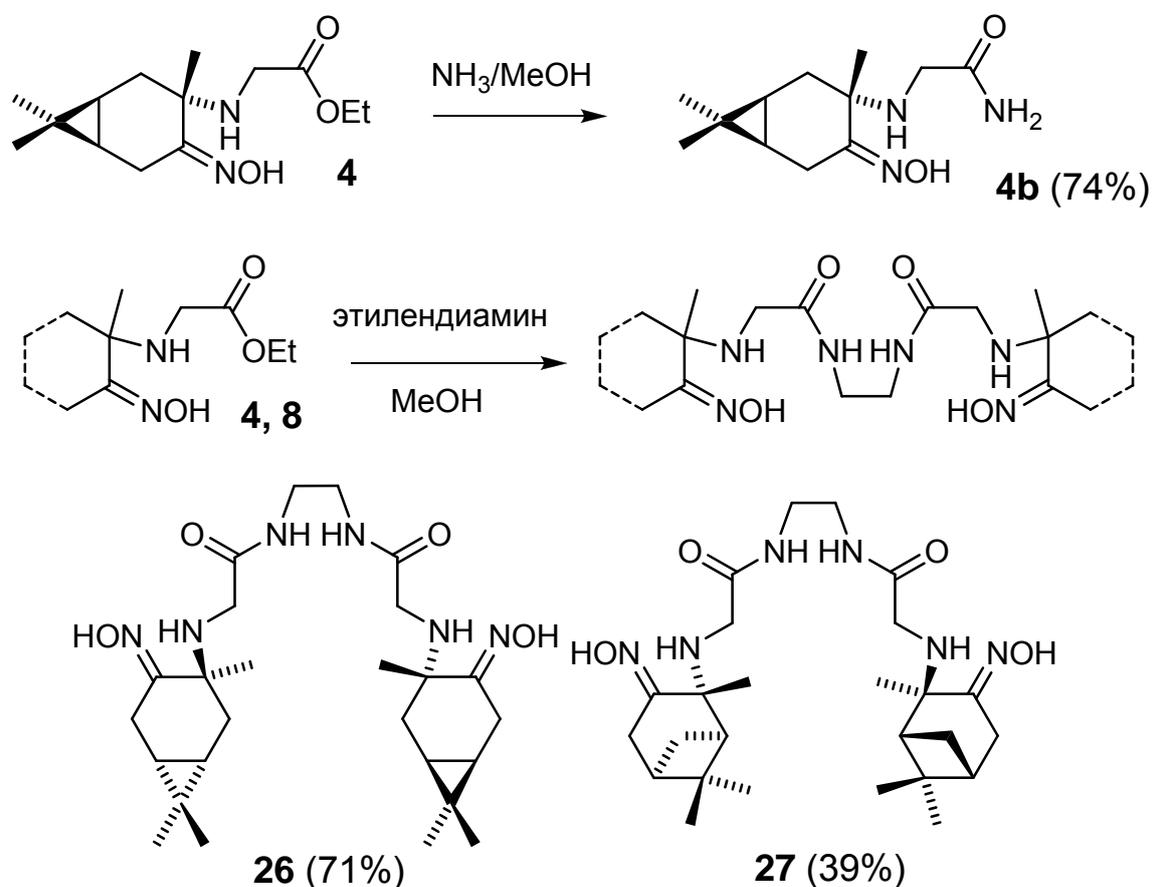
Для изучения возможностей дальнейшей функционализации полученного нами класса веществ и подходов к созданию новых полифункциональных лигандов на их основе мы исследовали возможность соединения – «сшивки» двух молекул полученных веществ путём модификации оксимной или сложноэфирной группы.

#### Модификация сложноэфирной группы аминокислотного фрагмента

Установив что в полученных соединениях сложноэфирная группа аминокислотного фрагмента может быть превращена в амидную в обычных условиях, мы ввели соединения **4** и **8** в реакцию с диэтиламино. В результате

были выделены соединения **26** и **27** – бис-амиды, содержащие два фрагмента замещённого  $\alpha$ -аминооксима терпена (Схема 5).

**СХЕМА 5**

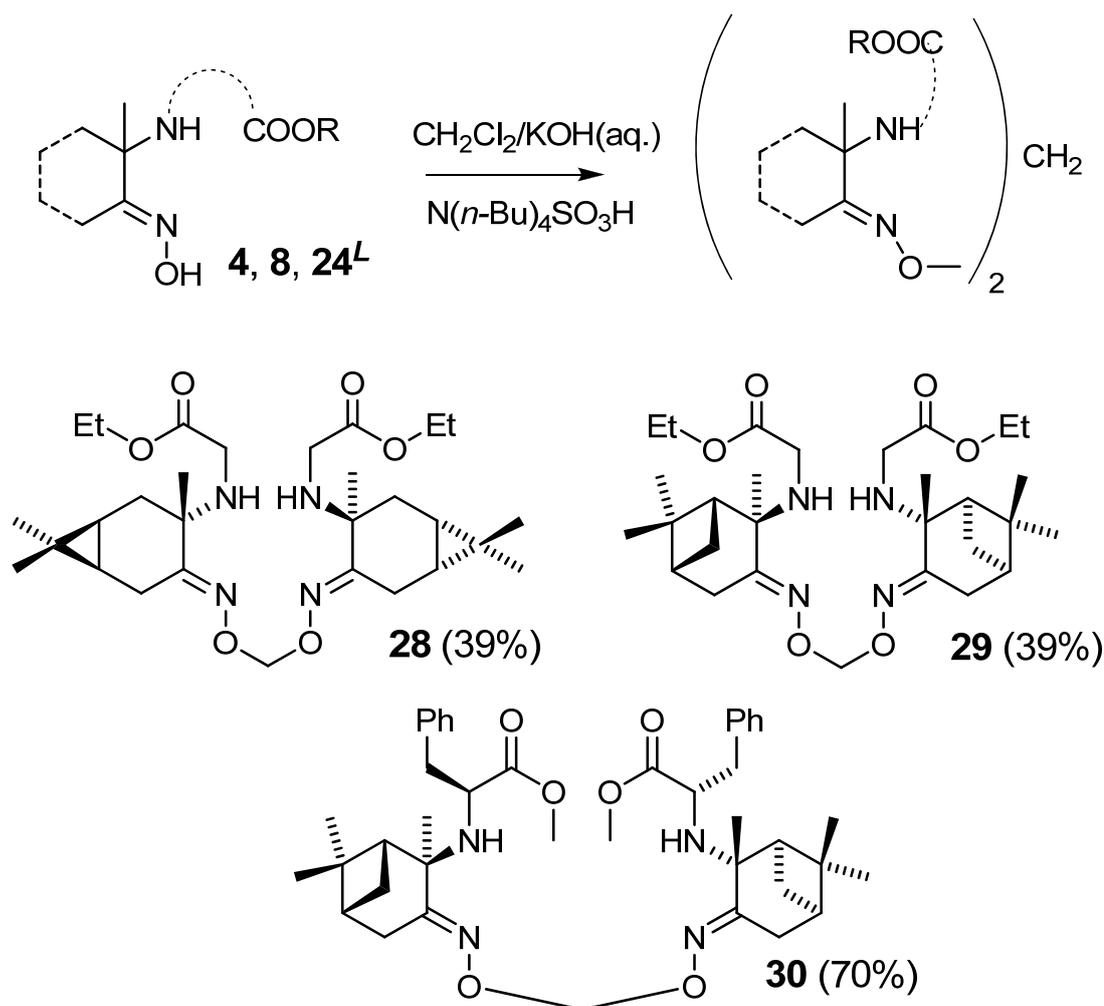


В спектрах ЯМР соединений наблюдается один набор сигналов, соответствующих терпеновому фрагменту. Исчезли сигналы сложноэфирной группы соединений **4** и **8**, и появились сигналы этилендиаминовой линкерной группы при сохранении мультиплетности и относительного расположения всех прочих сигналов исходного вещества. Относительная интегральная интенсивность сигналов протонов этилендиаминовой группы соотносится с относительными интегральными интенсивностями сигналов, соответствующих одному протону терпенового фрагмента как 2:1, что свидетельствует о  $C_2$ -симметрии полученных веществ.

## Алкилирование оксимной группы

Было проведено алкилирование соединений **4**, **8** и **24<sup>L</sup>** хлористым метиленом. В условиях межфазного катализа, используя систему из хлористого метилена и 40%-ного водного раствора едкого натра, с тетрабутиламмоний гидросульфатом в качестве катализатора межфазного переноса, удалось получить соединения **28**, **29** и **30** (Схема 6).

СХЕМА 6



## 4. Исследование применимости реакции Кабачника-Филдса для синтеза фосфорных аналогов терпен-аминокислотных гибридов

Мы исследовали возможности синтеза терпенсодержащих  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот и их производных, структурных аналогов ранее полученных нами соединений, по реакции Кабачника-Филдса. В реакцию с

диметилфосфитом и бензальдегидом вводились полученные из (+)-3-карена и (-)- $\alpha$ -пинена  $\alpha$ -аминооксимы со свободной и метилированной оксимной группой. Были опробованы различные катализаторы, обычно применяемые в реакции Кабачника-Филдса:  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ (кисл.). В ходе работы обнаружилась каталитическая активность силикагеля «Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ», который так же использовался в роли катализатора.

Показано, что при комнатной температуре  $\alpha$ -аминооксимы со свободной оксимной группой в реакцию не вступают. *O*-Метилированные  $\alpha$ -аминооксимы оказались способны вступать в реакцию с образованием соответствующих *N*-терпенил  $\alpha$ -аминофосфонатов. Найдено, что при проведении реакции в обычных условиях каталитическую активность по отношению к используемым субстратам проявляет  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  и «силикагель Sorbfil». Их каталитическое действие и влияние на диастереоселективность реакции отличались для разных субстратов весьма значительно. Реакция протекала в течение 7-14 суток, повышение температуры не давало результата, приводя к понижению выхода целевого вещества.

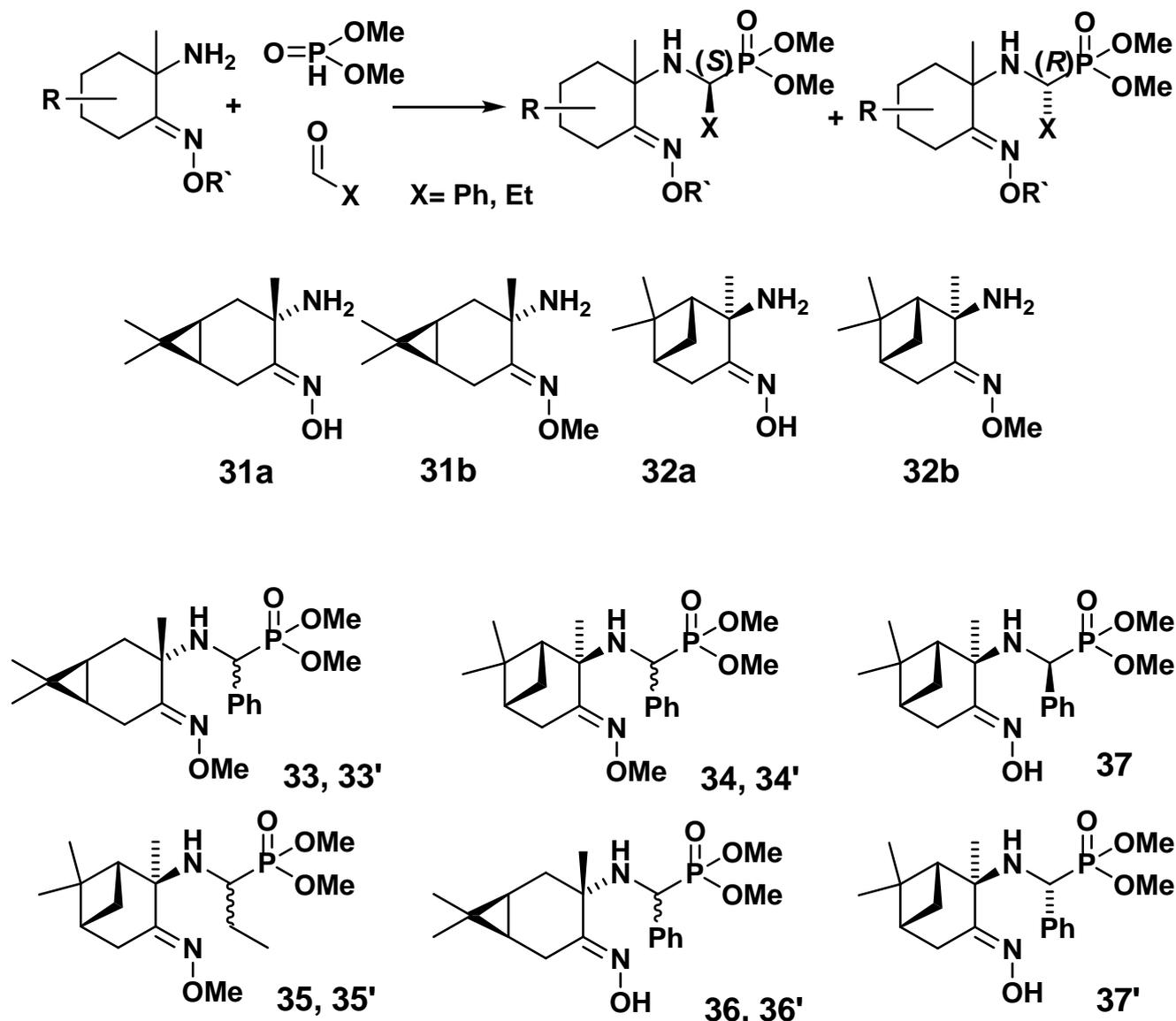
Показано что при использовании микроволновой активации с охлаждением реакционной смеси, с использованием «кислой окиси алюминия» в качестве катализатора, реакция протекает значительно быстрее. Для ряда субстратов в этих условиях обнаружено возрастание выходов и стереоселективности реакции при понижении температуры.

Мы пытались ввести в реакцию Кабачника-Филдса с *O*-метилированным  $\alpha$ -аминооксимом на основе пинена (**32b**) и ряд других карбонильных компонент. Эксперименты с формальдегидом, ацетоном и фурфуролом в качестве карбонильной компоненты результата не дали. Реакция с пропиональдегидом проходит успешно с образованием продукта в виде смеси эпимеров **35** и **35'**. Её особенностью является то, что соотношение эпимеров практически не зависит от температуры и составляет 13:10 и при 70°C, и при 0°C.

Также в условиях микроволновой активации удаётся ввести в реакцию Кабачника-Филдса  $\alpha$ -аминооксимы со свободной оксимной группой, **31a** и **32a**, с

образованием продуктов **36/36'** и **37/37'**. Общая схема реакции и строение продуктов представлены на схеме 7. Данные о соотношении продуктов реакции и суммарном выходе сведены в Таблицу 2.

СХЕМА 7



При рассмотрении спектров ЯМР полученных аминоксифосфонатов обнаружено что для всех пар образующихся стереомеров в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  наблюдаются характерные различия в относительном расположении сигналов диастереотопных метокси-групп при атоме фосфора и в величинах константы спин-спиновой взаимодействия  $^1J_{\text{P-C}}$ . По этим признакам все спектры разделяются на 2 типа, соответствующих двум эписмерам. Для производных ряда карена: 1й тип  $^1J_{\text{P-C}} \approx 166$  Гц,  $\Delta\delta(\text{H})$  метоксигрупп  $\approx 0.5$  м.д.; 2й тип  $^1J_{\text{P-C}} =$

146÷148 Гц,  $\Delta\delta(\text{H})$  метоксигрупп  $\approx 0.2$  м.д. Для производных ряда пинена: 1й тип  $^1J_{\text{P-C}} = 159\div 162$  Гц,  $\Delta\delta(\text{H})$  метоксигрупп = 0.3÷0.4 м.д.; 2й тип  $^1J_{\text{P-C}} = 147\div 148$  Гц,  $\Delta\delta(\text{H})$  метоксигрупп = 0.1÷0.2 м.д. (Рисунок 2). Эпимеры принадлежащий к первым рядам обозначены нами номером без дополнительных символов, эпимеры принадлежащие ко вторым рядам обозначены нами номером с дополнительным индексом «'».

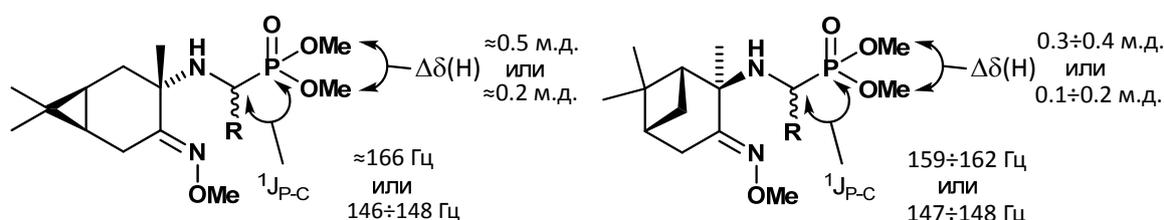


Рисунок 2. Характеристические параметры спектров ЯМР для пар диастереомеров аминоксидных производных ряда (+)-3-карена (**33/33'** и **36/36'**) и (-)- $\alpha$ -пинена (**34/34'**, **35/35'** и **37/37'**).

Для соединения **37** удалось получить монокристаллы и методом РСА была установлена *S*-конфигурация аминоксидного фрагмента (Рисунок 3). Для прочих пар эпимеров абсолютная конфигурация точно не установлена, однако отмеченная в литературе зависимость константы  $^1J_{\text{P-C}}$  в фосфонатах от стереохимического окружения позволяет предполагать что для полученных пинан-содержащих аминоксидов величины константы спин-спиновой взаимодействия  $^1J_{\text{P-C}}$  159÷162 Гц и 147÷148 Гц соответствуют *S*- и *R*-конфигурации образующегося асимметрического центра.

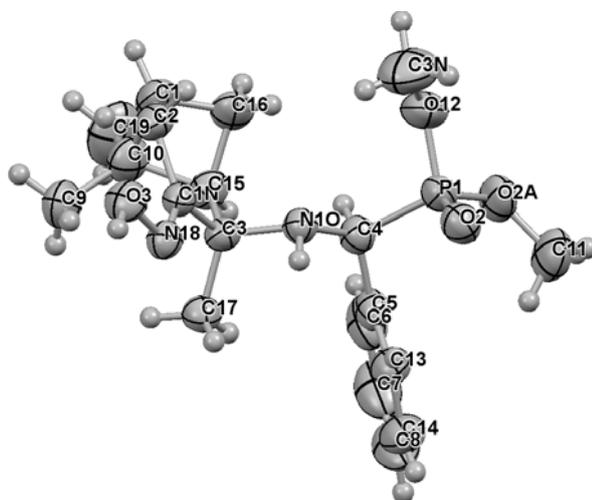
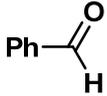
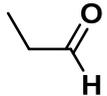


Рисунок 3. Строение соединения производного **37** по данным РСА

Таблица 2

Реагенты		Условия			
Амин	Альдегид	Т <sub>комн</sub> ; 7–14 сут.		MW; Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (кисл.)	
		«Силикагель Sorbfil»	SnCl <sub>2</sub> ×2H <sub>2</sub> O	70°С 20-30 мин	0°С 3 часа
Соотношение продуктов и их суммарный выход					
<b>31a</b>		-	-	Следы + Прод. разл.	<b>36, 36'</b> 4 : 1 28% + Исх.амин
<b>32a</b>	- // -	-	-	<b>37, 37'</b> 1.9 : 1 47%	Следы + Исх.амин
<b>31b</b>	- // -	<b>33</b> 8%	<b>33, 33'</b> 3 : 2 54%	<b>33, 33'</b> 2 : 1 45%	<b>33, 33'</b> 2 : 1 80%
<b>32b</b>	- // -	<b>34, 34'</b> 4 : 1 80%	<b>34, 34'</b> 2 : 3 14%	<b>34, 34'</b> 1 : 1 27%	<b>34, 34'</b> 2.5 : 1 85%
				<b>35, 35'</b> 1.3 : 1 40%	<b>35, 35'</b> 1.3 : 1 39%

## ВЫВОДЫ

1. Исследованы новые реакции нитрозохлоридов монотерпенов (+)-3-карена и (-)- $\alpha$ -пинена с аминокислотами и их производными. Показано, что в реакциях аминокислот или их эфиров с нитрозохлоридами терпенов образуются соответствующие замещённые  $\alpha$ -аминооксимы, содержащие фрагмент аминокислоты, с сохранением конфигурации асимметрических центров терпенового фрагмента. Получены, выделены и охарактеризованы первые представители ряда терпен-аминокислотных гибридов.
2. Исследована диастероселективность взаимодействия нитрозохлоридов (+)-3-карена и (-)- $\alpha$ -пинена с рацемическими аминокислотами и их производными. Показано, что в зависимости от природы реагентов в реакцию может вступать преимущественно *L*- или *D*-энантиомер аминокислоты или её производного.
3. Изучена применимость реакции Кабачника-Филдса для синтеза терпенсодержащих фосфоновых аналогов  $\alpha$ -аминокислот. Показано, что *O*-метилированные  $\alpha$ -аминооксимы каренового и пиненового ряда можно ввести в реакцию Кабачника-Филдса в нормальных условиях в присутствии катализаторов  $\text{SiO}_2$  либо  $\text{SnCl}_2$  с образованием производных соответствующих *N*-замещённых  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот, в то время как те же  $\alpha$ -аминооксимы со свободной оксимной группой в реакцию в этих условиях не вступают.
4. Показано, что при проведении реакции Кабачника-Филдса с *O*-метилированными  $\alpha$ -аминооксимами монотерпенов в условиях СВЧ облучения с катализатором – кислотой окисью алюминия значительным образом возрастает скорость реакции. Обнаружено, что  $\alpha$ -аминооксимы монотерпенов со свободной оксимной группой также способны в этих условиях давать продукты реакции Кабачника-Филдса с высоким выходом. Получены, выделены и охарактеризованы первые представители замещённых  $\alpha$ -аминооксимов терпеновой природы содержащих фрагмент  $\alpha$ -аминофосфоновой кислоты.

**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ОПУБЛИКОВАНЫ В  
СЛЕДУЮЩИХ СТАТЬЯХ И СООБЩЕНИЯХ:**

1. Ларионов С.В., Кокина Т.Е., Агафонцев А.М., Маренин К.С., Глинская Л.А., Корольков И.В., Рахманова М.И., Усков Е.М., Плюснин П.Е., Ткачев А.В. Синтез и свойства комплексов Zn(II) и Cd(II) с хиральными N-производными аминокислоты на основе природных монотерпенов (+)-3-карена и (-)- $\alpha$ -пинена. Кристаллическая структура координационного полимера  $[Zn(HL)Cl \times 2H_2O]_n$ . // *Изв. АН Сер. Хим.* – 2011. – № 12. – С. 2506-2513.
2. Маренин К.С., Агафонцев А.М., Ткачев А.В. Синтез хиральных полифункциональных N-терпенсодержащих производных аминокислот на основе простейших ахиральных аминокислот и природных монотерпенов. // *Изв. АН Сер. Хим.* – 2014. – № 3 – С. 759–764.
3. Shumilova, T.; Marenin, K.; Agafontsev, A.; Tkachev, A. New Approaches to Chiral Heteroatomic Auxiliaries from monoterpenes. // *Chemicke Listy* – 2014. – V. 108. – P. s141.
4. Кокина Т.Е., Агафонцев А.М., Маренин К.С., Глинская Л.А., Шелудякова Л.А., Куратьева Н.В., Плюснин П.Е., Рахманова М.И., Ткачев А.В., Ларионов С.В. Синтез и строение комплексов Cu(II) и Ag(I) с хиральными N-производными аминокислоты на основе природных монотерпенов (+)-3-карена и (-)- $\alpha$ -пинена // *Коорд. Хим.* – 2015. – Т. 41. – № 10. – С. 604-609.
5. Marenin K.S., Gatilov Yu.V., Agafontsev A.M., Tkachev A.V. Stereoselectivity of formation of monoterpene – Amino acids hybrid molecules in the reaction of monoterpene nitroso chlorides with  $\alpha$ -amino acid derivatives // *Steroids* – 2016. (In Press. Available online. <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2016.09.016>)

**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ПРЕДСТАВЛЕНЫ НА  
СЛЕДУЮЩИХ КОНФЕРЕНЦИЯХ:**

1. Маренин К.С., Агафонцев А.М. Взаимодействие нитрозохлоридов монотерпенов с хиральными аминокислотами / XV Молодежная школа-конференция по органической химии, Уфа, – 2012. – с. 185
2. Маренин К.С., Агафонцев А.М. Изучение взаимодействия нитрозохлоридов терпенов с хиральными аминокислотами / Актуальные проблемы органической химии, Новосибирск, 2012, с. 79
3. Маренин К.С., Агафонцев А.М. Изучение диастереоселективности реакции Кабачника-Филдса с хиральными терпеноидами в роли аминокислоты / Актуальные проблемы органической химии, Новосибирск, 2012, с. 80
4. Marenin K.S., Agafontcev A.M. Synthesis of Terpene-substituted  $\alpha$ -Amino Acids and Their Phosphate Analogues. Reaction Stereoselectivity Investigation // 4<sup>th</sup> Annual Russian-Korean Conference “Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology”, Novosibirsk, 2012, p. 124
5. Маренин К.С., Агафонцев А.М. Синтез терпензамещённых  $\alpha$ -аминокислот и их фосфорных аналогов. Изучение стереоселективности реакции. / IV Всероссийская конференция по органической химии, Москва, 2015, с. 87
6. Ю.А. Брылева, К.С. Маренин Синтез, строение и люминесцентные свойства комплексов цинка(II), меди(II), палладия(II) на основе хиральных терпенсодержащих  $\alpha$ -аминокислот. / Кластер конференций по органической химии "ОргХим-2016", Санкт-Петербург, 2016, с. 64
7. Marenin K.S., Bryleva J.A., Agafontcev A.M. Synthesis of Terpene-substituted  $\alpha$ -Amino Acids and Their Phosphate Analogues. Stereoselectivity Investigation / 23th Conference on Isoprenoids, Minsk, 2016. (*Proceedings of the national Academy of sciences of Belarus. Chemical series. 23th Conference on Isoprenoids.* – 2016. – №. 3 – P. 94-95)

Подписано в печать 09.11.2016 г.