

На правах рукописи

Агафонцев  
Александр Михайлович

КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ  
 $\alpha$ -АМИНО- И  $\alpha$ -АЦИЛАМИНО- ОКСИМОВ ТЕРПЕНОВОГО  
РЯДА

/02.00.03 – органическая химия/

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Новосибирск 2005

Работа выполнена в  
Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук  
Новосибирском государственном университете

Научный руководитель: доктор химических наук  
Ткачев Алексей Васильевич

Официальные оппоненты  
доктор химических наук, проф.  
Бархаш В.А.  
кандидат химических наук  
Третьяков Е. В.

Ведущая организация  
Институт органической химии Уфимского научного центра  
Российской академии наук г. Уфа

Защита состоится 03 февраля 2006 года в 9<sup>15</sup> на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, Новосибирск, проспект ак. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ декабря 2005г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
д.х.н Т.Д. Петрова

**Актуальность темы.** Широкое распространение терпенов в природе и их легкая 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 с определенным пространственным расположением атомов, которые могут использоваться как хиральные лиганды в реакциях асимметрического синтеза и как реагенты для определения энантиомерной чистоты. Легкая доступность ряда азотсодержащих производных терпенов и их высокая чувствительность к кислотам делают такого рода соединения удобными объектами для исследования кислотно-катализируемых превращений. Существует серьезный пробел в исследовании превращений азотсодержащих производных терпенов под действием кислотных агентов. Так, в литературе встречаются только единичные примеры исследования кислотно-катализируемых превращений азотсодержащих производных терпенов, в основном – оксимов карбонильных соединений терпенового ряда. По этим причинам изучение превращений аминоксимов терпенового ряда представляет значительный интерес.

**Цель работы.** Целью настоящей работы является изучение закономерностей кислотно-катализируемых превращений  $\alpha$ -аминоксимов терпенового ряда, а именно: производных ряда кариофиллена, гумулена, ациклических монотерпеноидов, цембрена, а так же  $\alpha$ -(N-ациламино)-замещенных оксимов – производных монотерпенов 3-карена,  $\alpha$ -пинена.

**Научная новизна и практическая ценность.** Исследованы превращения  $\alpha$ -аминоксимов – производных ряда кариофиллена, гумулена, ациклических монотерпеноидов и цембрена, а так же  $\alpha$ -(N-ациламино)-замещенных оксимов – производных монотерпенов 3-карена и  $\alpha$ -пинена. Найдено, что  $\alpha$ -аминоксимы – производные ациклических монотерпенов, кариофиллена и цембрена в условиях кислотного катализа циклизуются через атом кислорода оксимной группы с образованием производных 5,6-дигидро-4H-1,2-оксазина. В случае  $\alpha$ -аминоксимов – производных цембрена и кариофиллена циклизация происходит стереоселективно с образованием единственного диастереомера. Найдены условия для получения  $\alpha$ -(N-

ациламино)-замещенных оксимов монотерпенов 3-карена,  $\alpha$ -пинена из соответствующих  $\alpha$ -аминооксимов и синтезированы  $\alpha$ -(N-ациламино)-замещенные оксимы ряда 3-карена. Показано, что в условиях кислотного катализа  $\alpha$ -(N-ациламино)-замещенные оксимы ряда 3-карена превращаются в производные 5,6-дигидро-4H-1,3-оксазина во всех случаях, кроме производных жирных кислот. Найдено, что под действием кислот  $\alpha$ -аминооксим ряда гумулана претерпевает скелетную перегруппировку с образованием стереоизомерных  $\alpha$ -аминооксимов – производных 3,7-диметил-3-диметиламино-10-изопропил-бицикло[5.3.0]дец-3-ен-4-она.

**Апробация работы.** Отдельные части работы были доложены на Молодежных научных школах по Органической химии (Екатеринбург 2002, Новосибирск 2000), Международной конференции по природным продуктам физиологически активным веществам (ICNPAS-04 Новосибирск 2004).

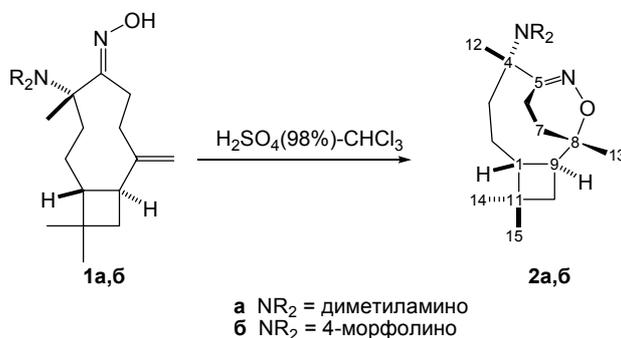
**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 112 страницах машиннописного текста и состоит из введения, литературного обзора ‘Реакции электрофильного присоединения карбокатионных интермедиатов к азототсодержащим нуклеофилам в присутствии кислот’, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 181 наименований. Работа содержит 3 таблиц, 80 схем, 10 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Производные кариофилланового ряда

Кариофиллен – единственный в своем роде сесеквитерпеноид по многообразию свойственных ему превращений, связанных с перестройкой углеродного скелета. Сам кариофиллен и многие его производные чрезвычайно чувствительны к действию кислых реагентов, в реакциях с которыми они претерпевают разнообразные циклизации, изомеризации и перегруппировки. Оказалось, что при действии концентрированной серной кислоты на аминоксимы кариофилланового типа **1a,б** (получены из кариофиллена по реакции нитрозохлорирования с последующей обработкой амином) при комнатной температуре не только не происходит осмоления, но и образуется с высоким выходом продукты гетероциклизации **2a** и **2б** (Схема 1).

## Схема 1



Анализ спектров ЯМР соединений **2a** и **2б**, выполненный с использованием двумерных спектров (С-Н-корреляция на прямых и дальних КССВ, гомоядерная Н-Н-корреляция, гомоядерный эффект Оверхаузера), показал, что молекулы обоих продуктов циклизации принадлежат к одному и тому же структурному типу и имеют одинаковую конфигурацию гетероатомного фрагмента 5,6-дигидро-4Н-[1,2]оксазина. Ориентация мостика определена методом рентгеноструктурного анализа соединения **2б**. Строение молекулы соединения **2б** показано на рисунке 1.

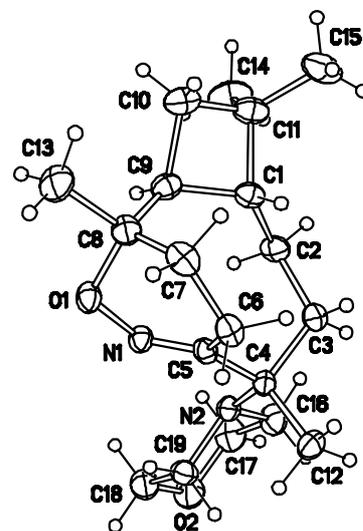
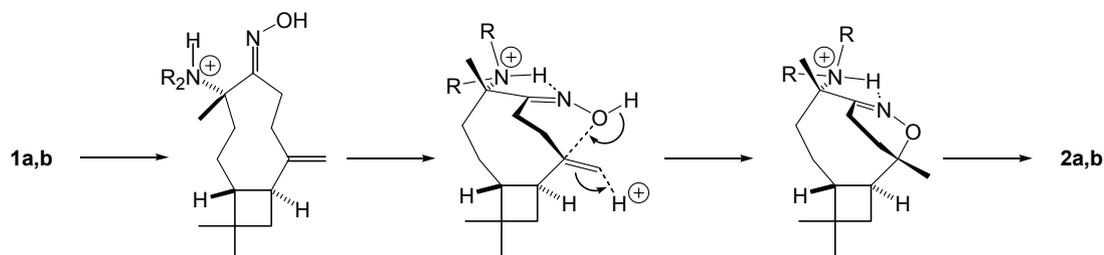


Рисунок 1 Строение соединения **2б** согласно данным PCA.

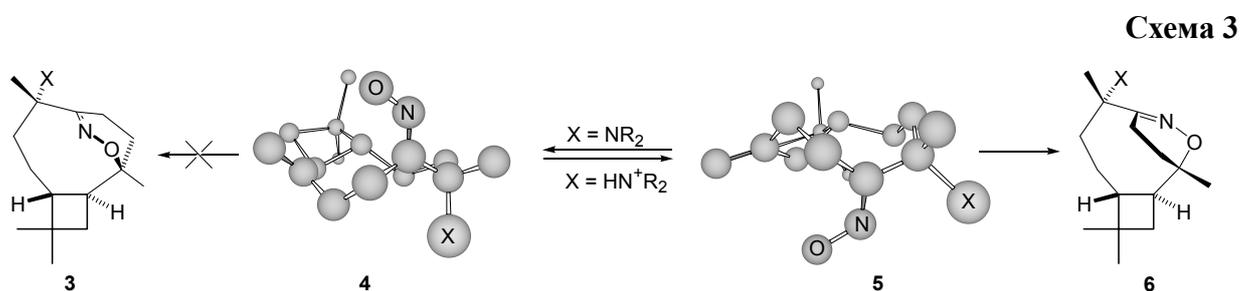
Образование соединений **2a** и **2б** в результате циклизации происходит по схеме 2, которая предполагает весьма необычное для кариофилленовых соединений течение процесса.



## Схема 2

Во-первых, во всех известных примерах из химии кариофилленовых соединений развитие карбокатионного центра при атоме С-8 в результате протонирования 8,13-двойной связи неизменно ведет к перестройкам углеродного скелета из-за миграции соседней связи с расширением циклобутанового цикла. При образовании соединений **2a** и

**2б** никаких скелетных перегруппировок не происходит, хотя циклизация происходит в чрезвычайно жестких для сесквитерпеноидов условиях – при действии концентрированной серной кислоты при комнатной температуре. Во-вторых, из-за наличия девятичленного цикла подавляющее большинство кариофиллановых соединений являются конформационно неоднородными, что затрудняет осуществление стереоселективных превращений из-за значительных барьеров конформационных переходов и реализации из-за этого конформационного контроля во многих реакциях, что приводит к образованию смеси диастереомерных продуктов. В противоположность этому при кислотнo-катализируемой циклизации соединений **1a,б** образуется единственный стереоизомер, причем стереохимия его не соответствует строению наиболее стабильного конформера исходного продукта. Это обстоятельство легко объясняется схемой 3 и результатами полуэмпирических квантово-химических расчетов, из которых ясно, что относительная стабильность протонированных по аминному атому азота конформационных изомеров исходного аминоксима (структуры **4** и **5**, X = HN<sup>+</sup>R<sub>2</sub>) противоположна относительной стабильности непротонированных форм (структуры **4** и **5**, X=NR<sub>2</sub>), причем циклизация **5**→**6** по термодинамическим параметрам должна быть предпочтительней, чем циклизация **4**→**3**.



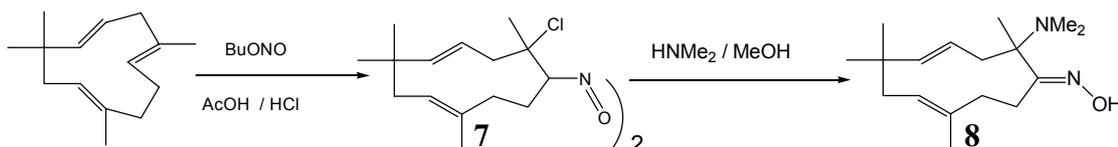
	Метод расчета	Теплота образования, $\Delta\Delta H_f^{\circ}$ (kcal/mol)			
		<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
X = NR <sub>2</sub>	AM1		0.0	0.4	
	PM3		0.0	2.5	
X = HN <sup>+</sup> R <sub>2</sub>	AM1	7.8	6.6	2.1	0.0
	PM3	7.2	4.6	3.9	0.0

### Циклизация аминоксима ряда гумулана

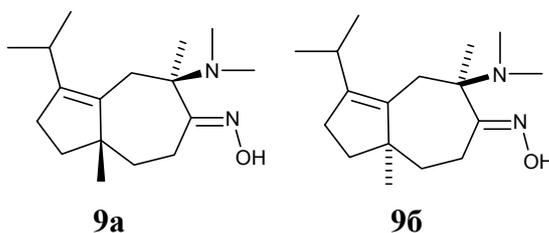
$\alpha$ -Аминоксим **8** гумуланового ряда синтезировали следующим образом. Сначала получали нитрозохлорид гумулена (**7**) под действием алкилнитрита на углеводородную фракцию гвоздичного масла, содержащую гумулен (~60%) и кариофиллен (~30%).

Нитрозохлорид гумулена, в отличие от нитрозохлорида кариофиллена, является плохо растворимым соединением. Поэтому образование нитрозохлорида кариофиллена не мешает выделению целевого продукта который легко отделяют фильтрованием. Полученный нитрозохлорид **7** обрабатывали диметиламином и получали аминоксима **8** (схема 4).

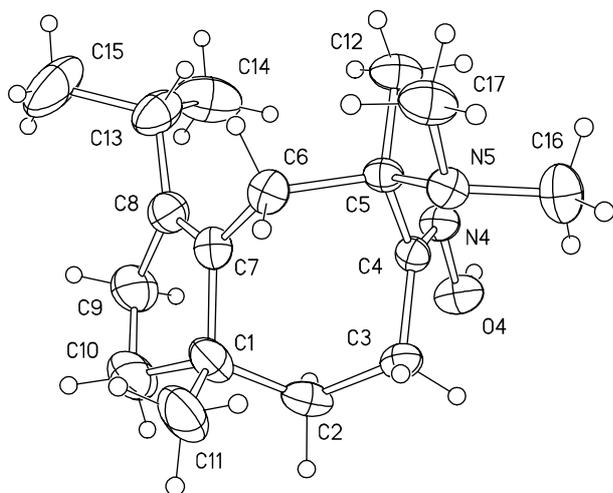
Схема 4



Изучение превращения соединения **8** под действием серной кислоты в хлороформе показало, что в этих условиях получают два новых вещества, суммарный выход которых достигает 75%. Масс-спектры полученных соединений практически идентичны и содержат пик молекулярного иона, соответствующий молекулярной массе исходного соединения. В отличие от продуктов циклизации кариофиллена, в ИК-спектрах двух полученных веществ наблюдается полоса валентных колебаний O-H связи. Сигнал оксимного протона наблюдается также в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H обоих соединений. Однако в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H не обнаруживаются сигналов олефиновых протонов. Таким образом, полученные соединения являются продуктами перегруппировки исходного аминоксима **8**. Детальный анализ двумерных спектров ЯМР (спектры <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C корреляция на прямых и дальних константах спин-спинового взаимодействия <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) двух новых производных, позволил предположить, что эти соединения являются диастереомерами **9a** и **9b**.



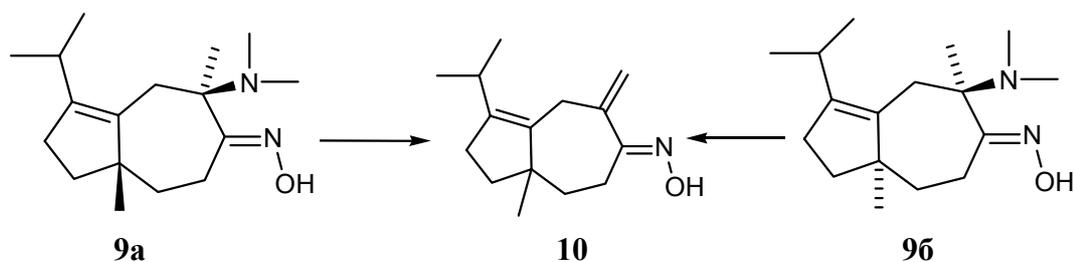
Рентгено-структурный анализ одного из изомеров - соединения **9a** - доказал наличие в молекуле этого вещества бициклической системы (3S\*,7R\*)-3,7-диметил-3-диметиламино-10-изопропил-бицикло [5.3.0]дец-3-ен-4-она оксима (рисунок 2).



**Рисунок 2** Строение соединения **9a** по данным РСА

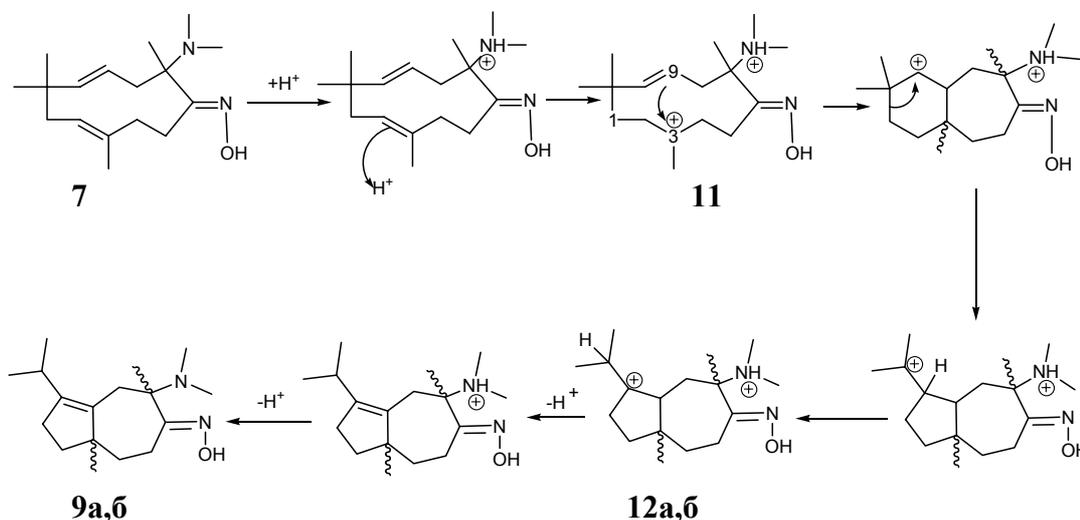
Для подтверждения строения второго изомера **9b** мы провели следующий эксперимент. Оба соединения – **9a** и **9b** – при нагревании в толуоле до 110 °С дают один и тот же  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный оксим **10**, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  которого появляются сигналы атомов водорода при двойной связи, сопряженной с оксимом (сигналы при  $\delta$  5.20 м.д., и,  $\delta$  4.84 м.д. ), сигналы изолированной  $\text{CH}_2$  группы (АВ система:  $\delta$  3.13 м.д., д.,  $J = 15.5$  Гц, и  $\delta$  2.75 м.д. д.  $J = 15.5$  Гц), сохраняются сигналы атомов водорода изопротильной группы ( $\delta$  0.93 м.д., д.,  $J = 6.9$  Гц,  $\delta$  0.91 м.д., д.,  $J = 6.9$  Гц,  $\delta$  2.62 м.д. к.к.  $J = 6.9, 6.9$ ) и ангулярной метильной группы ( $\delta$  1.01 м.д) (схема 5).

**Схема 5**

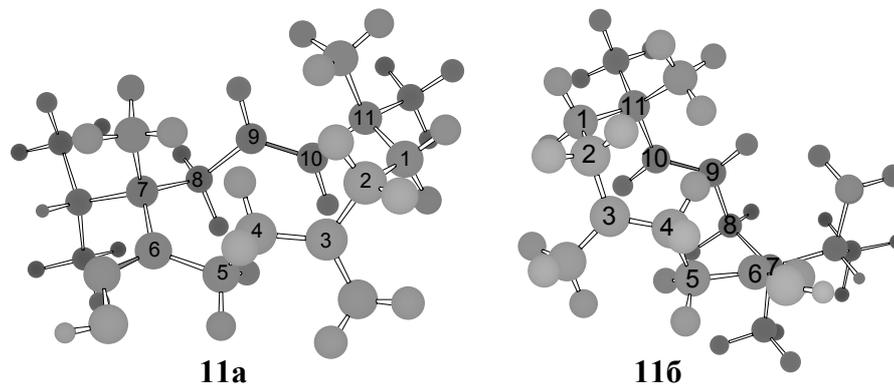


Как и в случае реакции производных кариофиллена, реакция циклизации аминоксима **8** протекает достаточно медленно. Возможный механизм образования изомерных аминоксимов **9a** и **9b** показан на схеме 6.

Схема 6



Реакция начинается с протонирования аминогруппы, после чего происходит протонирование тризамещенной двойной связи, и образующийся при этом дикатион **11** после ряда перегруппировок и гидридных сдвигов дает два диастереоизомерных дикатиона **12a** и **12б**, депротонирование которых и приводит к соединениям **9a** и **9б**. Образование двух изомеров происходит на стадии замыкания цикла из карбокатиона **11**, так как получающаяся при этом ангулярная метильная группа может занять как *цис*-, так и *транс*- положение относительно метильной группы при атоме С-7. Возможность образование двух изомеров не удивительна, так как рассматриваемые гумулановые производные относятся к классу среднециклических соединений, для которых характерно наличие нескольких устойчивых конформеров с достаточно высокими барьерами взаимопревращений. Расчет геометрии показывает, что возможно существование двух устойчивых конформеров карбокатиона **11a** и **11б**, практически неотличимых по энергии (рисунок 3), циклизация которых может приводить к продуктам **9a** и **9б** соответственно.



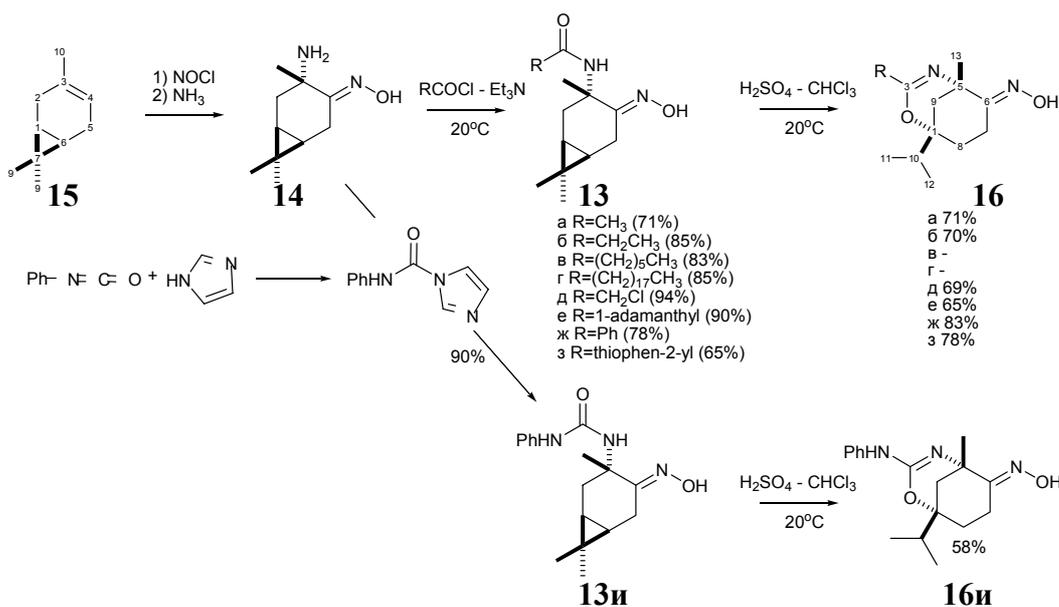
$\Delta\Delta H_f^\circ$	379.7 (AM1)	379.8 (AM1)
(ккал/моль).	388.4 (PM3)	388.4 (PM3)

**Рисунок 3**  
Стабильные конформации дикатиона 11, приводящие к пространственным изомерам соединения 9.

### Производные $\alpha$ -(N-ациламино)-оксимов ряда карена

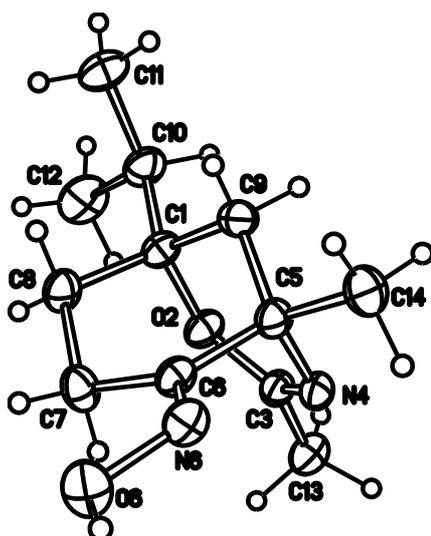
Перегруппировка исследовалась на примере N-ацильных производных **13а-и**, полученных из аминоксима **14**, который, в свою очередь, синтезировали из (+)-3-карена **15** (схема 7).

**Схема 7**



Циклизацию ацилированных производных **13** проводили под действием концентрированной серной кислоты в хлороформе при комнатной температуре. В случае производных жирных кислот (соединения **13в**, **13г**) после проведения реакции выделяется непрореагировавшее исходное соединение с выходом 85–90%, в остальных случаях выделялись однотипные продукты **16а,б,д-и** с хорошими выходами. (схема 7) Анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  продуктов **16** показал, что все они принадлежат к одному и тому же структурному типу соединений – производным (*E*)-оксима 1-изопропил-5-метил-2-окса-4-азабицикло [3.3.1]нон-3-ен-6-она и отличаются друг от друга заместителем при атоме С(3)

Для установления строения простейшего представителя полученного ряда – N-ацильного производного были изучены спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , ИК, масс-спектры. В ИК

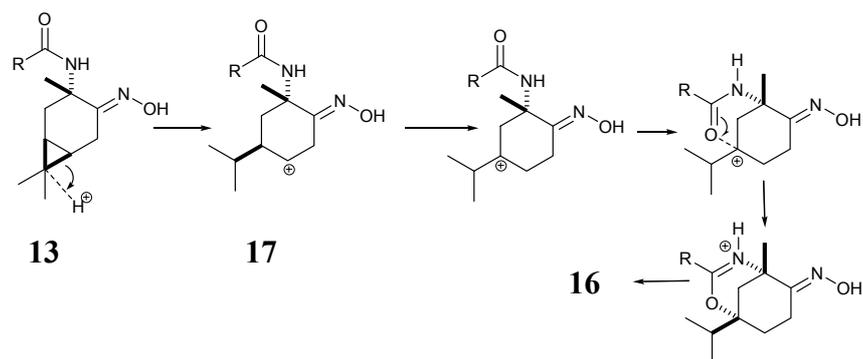


**Рисунок 4**  
Строение соединения **16а** по данным РСА

спектре продукта отсутствовали полосы колебаний связей С=О и N-H, но сохранилась полоса колебаний O-H оксимной группы. Из спектров ЯМР  $^1\text{H}$  видно появление изопропильной группы ( $\delta = 1.75$  м.д., 1H, секстет,  $J = 6.8$  Гц, 10-H;  $\delta = 0.91$  м.д., 3H, д,  $J = 6.8$  Гц, 11-H<sub>3</sub>;  $\delta = 0.89$  м.д., 3H, д,  $J = 6.8$  Гц, 12-H<sub>3</sub>), что говорит о раскрытии трехчленного цикла. На основании величин констант спин-спинового взаимодействия (KCCB)  $J^3_{\text{HH}}$  и двумерных спектров  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  корреляции этому соединению была приписана структура **16а**, которая была подтверждена данными РСА (рисунок 4).

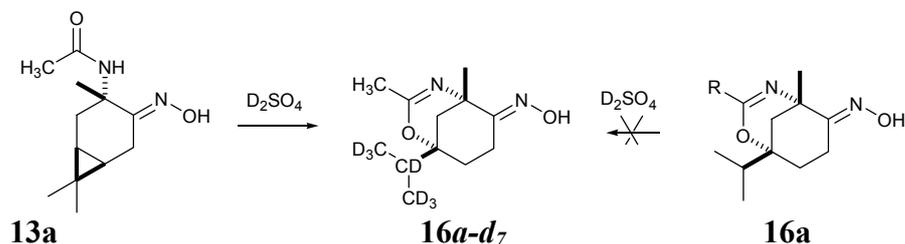
Для того, чтобы объяснить образование продуктов **16а-и**, мы предложили следующую схему механизма реакции (схема 8): (1) протонирование исходные соединения **13** по четвертичному атому углерода с раскрытием циклопропанового кольца с образованием карбокатиона мета-ментанового ряда **17**, (2) 1,2-гидридный сдвиг с последующим взаимодействием карбокатионного центра с атомом кислорода амидной группы.

**Схема 8**

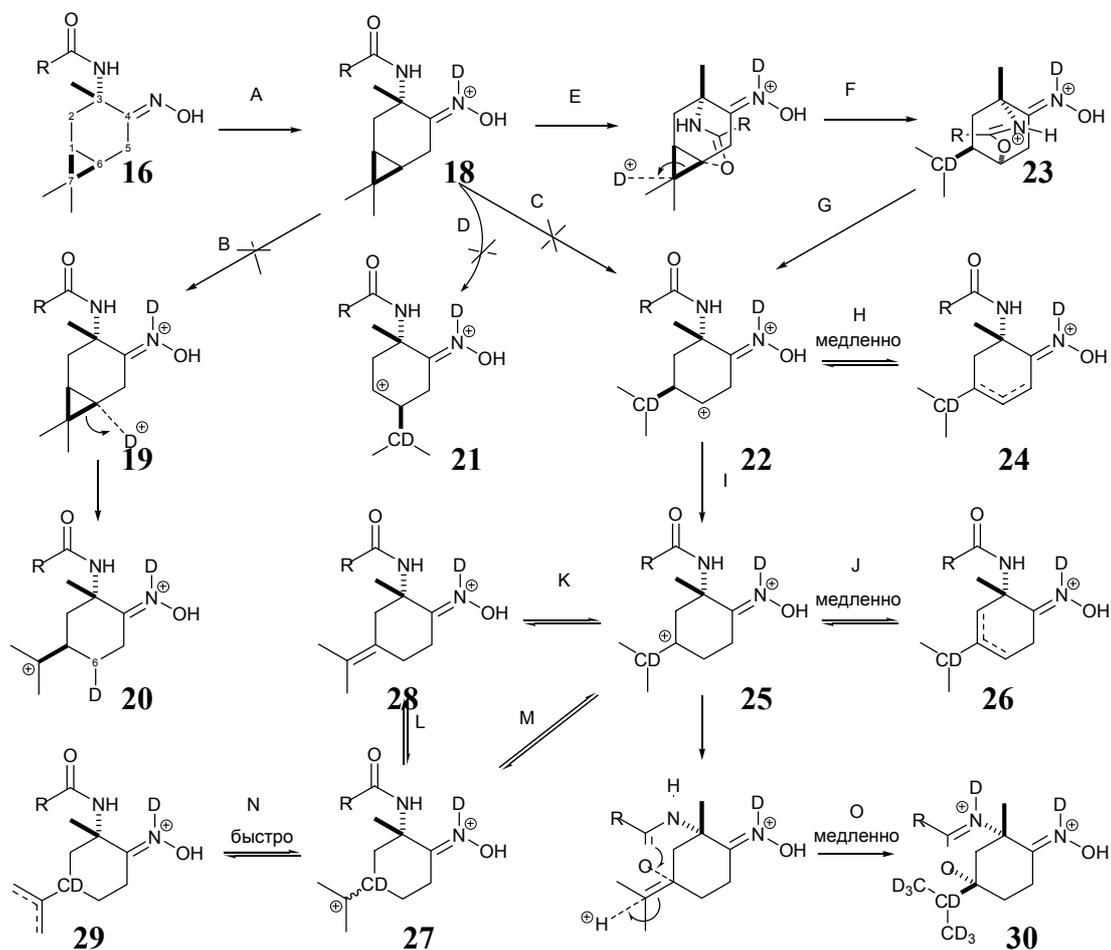


Для проверки этого механизма мы провели реакцию соединения **13a** с дейтерированной серной кислотой. Анализ масс-спектра и спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  получившегося продукта **16a-d<sub>7</sub>** показал, что в молекулу включилось 7(!) атомов дейтерия так, что полностью дейтерированной оказалась изопропильная группа. Было установлено, что реакция соединения **16a** с  $\text{D}_2\text{SO}_4$  не приводит к включению дейтерия, и соединение **16a** возвращается из реакции неизменным (схема 9).

**Схема 9**



Очевидно, что в рамках схемы 8 не ясно, каким образом дейтериевая метка включается в изопропильную группу. Мы проанализировали различные возможные варианты течения реакции, провели расчеты теплот образования вероятных промежуточных продуктов и сформулировали схему механизма реакции (Схема 10), которая не противоречит наблюдаемым превращениям.



### Комментарии к схеме 10

- [A] Поскольку превращение соединений **13** протекает в концентрированной серной кислоте, то сначала, вероятно, протонируется наиболее основной фрагмент – оксимный атом азота, и все дальнейшие превращения происходят на фоне протонированной оксимной группы.
- [B] Прямое раскрытие циклопропана путем атаки протона (дейтерона) по атому C(6) с образованием соединения мета-ментанового ряда (**18**→**19**→**20**) не происходит, так как в противном случае дейтерий обнаруживался бы в продукте при атоме C(6), чего не наблюдается.
- [C,D] Прямое раскрытие циклопропана путем атаки протона (дейтерона) по атому C(7) происходить не должно, так как в таком случае предпочтительно должно

было бы получаться соединение пара-ментанового ряда **21** (расчетная оценка теплот образования показывает, что соединение **16** должно быть стабильнее чем **22**).

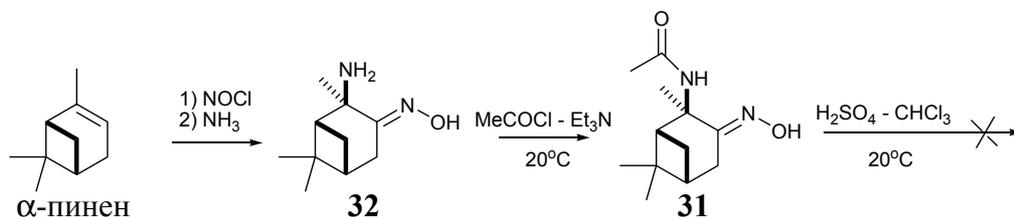
- [E,F,G] Раскрытие циклопропана в катионе **18** происходит при атаке протона по атому C(7) и анхимерном содействии ацетамидной группы. Продукт **23**, имеющий бициклическую систему бицикло[3.2.2]нонана, изомеризуется далее в производное мета-ментана **22**.
- [H] Дикатион **22** не находится в равновесии с соответствующими алкенами **24**, так как в противном случае наблюдалось бы включение дейтерия в  $\alpha$ - и  $\beta$ -положения к оксимной группе, чего на самом деле не происходит.
- [I] Изомеризация **22**→**25** происходит *внутримолекулярно* в результате 1,2-гидридного сдвига: только так можно объяснить отсутствие дейтериевой метки у атома C(6).
- [J] Дикатион **25** не должен находиться в равновесии с соответствующими алкенами **26**, так как наличие такого равновесия приводило бы к включению дейтерия в циклогексановый фрагмент продукта.
- [K,L,M] Дикатион **25** превращается в дикатион **27** за счет 1,2-сдвига дейтерия, хотя не исключен и межмолекулярный перенос (**25** ⇌ **28** ⇌ **27**).
- [N] Частица **27** должны находиться в равновесии с соответствующим изопронильным производным **29**: именно такое равновесие позволяет объяснить появление дейтерия в метильных группах изопронильного фрагмента.
- [O] Стадия **25**→**30** является более медленной, чем превращения **25** ⇌ **27** ⇌ **26** ⇌ **29**, и должна быть в условиях реакции необратимой.

### Производные пинена

Перегруппировка исследовалась на примере N-ацильного производного **31**, которое получали из аминоксима **32**. Соединение **31** синтезировали взаимодействием аминоксима **32** с эквивалентным количеством ацилхлорида. Оказалось что под

действием концентрированной серной кислоты соединение **31** остается неизменным (схема 11).

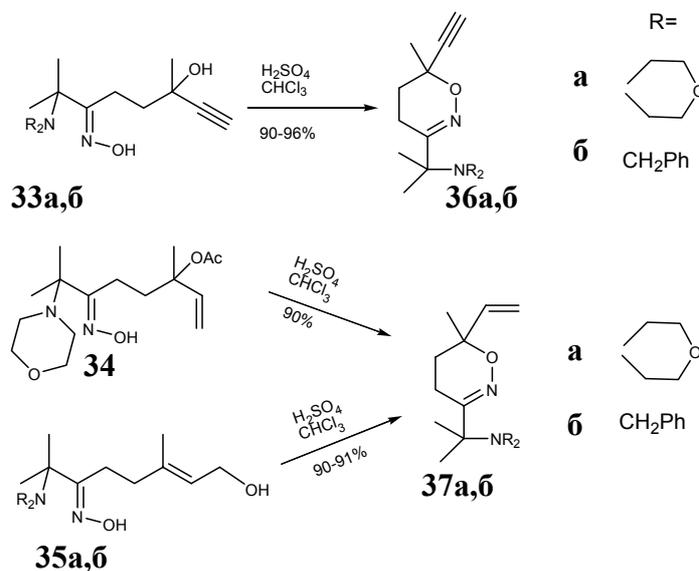
Схема 11



### Производные ациклических монотерпенов

Для исследования кислотно- катализируемых превращений  $\alpha$ -аминооксимов ациклических монотерпенов были выбранны производные ряда дегидролиналоола **33а,б** линалилацетата **34**, гераниола **35а,б**. Оказалось, что под действием концентрированной серной кислоты аминооксимы **33а,б**, **34**, **35а,б** превращаются в производные 5,6-дигидро-4Н-[1,2]оксазина **36а,б** и **37а,б** (схема 12).

Схема 12

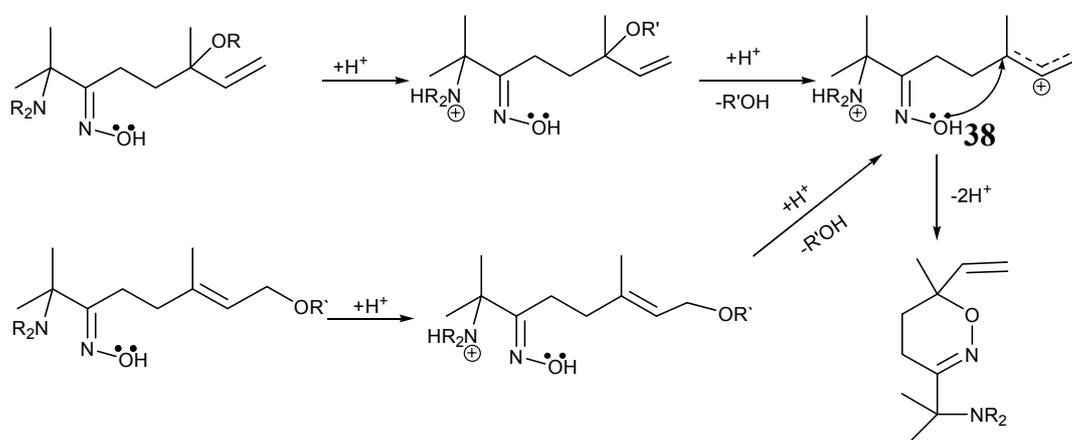


В спектрах ЯМР полученных продуктов наблюдаются следующие изменения по сравнению со спектрами исходных веществ: 1) исчезает сигнал атома водорода оксимной группы; 2) исчезают сигналы атомов водорода гидроксильной или ацетатной группы; 3) появляются сигналы четвертичного атома углерода, связанного с гетероатомом ( $\delta=75-85$  м.д.); 4) в случае производных ряда гераниола, появляются

сигналы соответствующие монозамещенной двойной связи ( $\delta = 5.61$  д.д., 1 H, H(8),  $J = 17.2, 10.6$ ,  $\delta = 5.15$  д.д., 1 H, H(9),  $J = 17.2, 1.5$ ,  $\delta = 5.01$  д.д., 1 H, H(9),  $J = 10.6, 1.5$ ); 5) изменяется общий вид спектров с сильным смещением всех сигналов. В ИК-спектрах продуктов отсутствуют полосы колебания оксимной и гидроксильной групп, а в случае соединения **34** – полосы колебания карбонильного фрагмента сложноэфирной группы. Анализ этих спектральных данных позволяет отнести соединения **36а,б** **37а,б** к одному структурному типу производных 5,6-дигидро-4*H*-[1,2]оксазина.

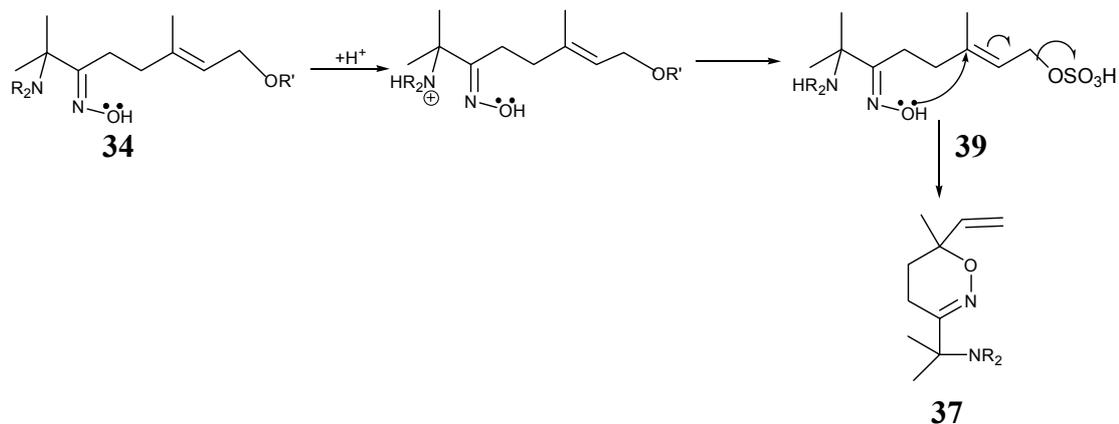
Образование продуктов **36а,б**, **37а,б** можно объяснить с помощью следующей схемы (схема 13). Сначала под действием кислоты протонируется атом азота аминогруппы, затем в образовавшемся катионе протонируется атом кислорода гидроксильной или ацетильной групп, вследствие чего дикатион теряет молекулу воды (или уксусной кислоты) с образованием карбокатиона аллильного типа **38**. Этот карбокатион внутримолекулярно атакуется атомом кислорода оксимной группы по третичному атому углерода, с образованием протонированной формы конечного продукта.

Схема 13



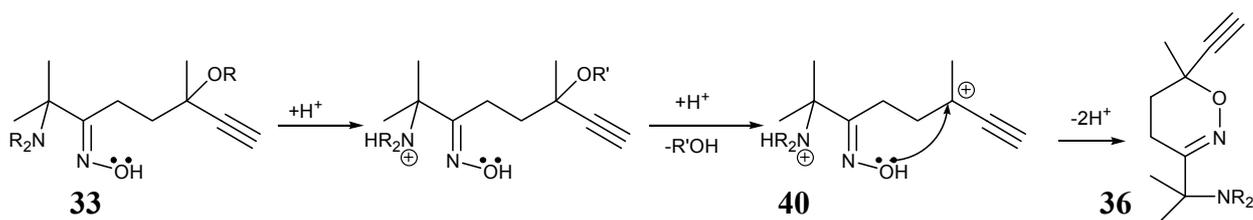
С другой стороны, для этой реакции не исключен и альтернативный механизм. В случае аминooksима ряда гераниола возможно образование эфира серной кислоты **39** и его дальнейшее замещение по механизму  $S_N1$  (схема 14).

Схема 14



Для производных дегидролиналоола **33а,б** схему превращения можно представить следующим образом (схема 15). Сначала протонируется атом азота аминогруппы, потом протонируется кислород гидроксильной группы, с отщеплением молекулы воды, и образованием пропаргильного катиона **40**. Этот катион внутримолекулярно атакуется атомом кислорода оксимной группы с образованием продукта **36**.

Схема 15

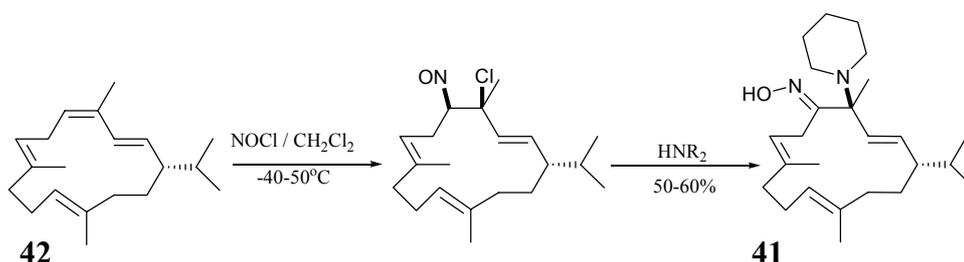


Таким образом, кислотно-катализируемая перегруппировка  $\alpha$ -аминооксимов ряда дегидролиналоола, линалоацетата, гераниола приводит к производным 5,6-дигидро-4H-[1,2]оксазина, независимо от начального положения кратной связи и гидроксильной (ацетоноильной) группы.

### Производные цембрена

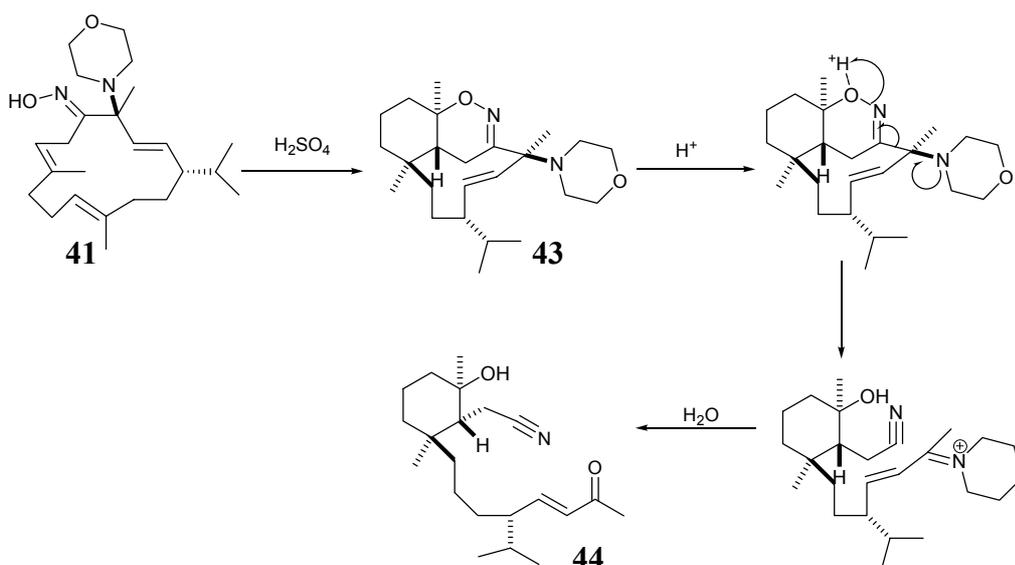
Для исследования кислотно-катализируемых превращений  $\alpha$ -аминооксимов цембранового ряда нами был синтезирован  $\alpha$ -аминооксим **41**, исходя из цембрена (**42**) (схема 16).

Схема 16



Оказалось, что под действием концентрированной серной кислоты или трифторуксусной кислоты аминоксид **41** при  $0^{\circ}\text{C}$  превращается в соединение **43**, а при выдерживании реакционной смеси в течение длительного времени или при более высокой температуре, происходит дальнейшее превращение соединения **43** в кетонитрил **44**, который образуется в результате фрагментации Бекмана (схема 17).

Схема 17



В спектрах ЯМР соединения **43** многие сигналы сильно уширены, что объясняется промежуточными в шкале времени ЯМР обменными процессами (конформационными переходами). В спектрах ЯМР полученного продукта наблюдаются следующие изменения по сравнению со спектром исходного вещества: 1) исчезает сигнал атома водорода оксимной группы; 2) исчезают сигналы атомов водорода трехзамещенных двойных связей; 3) появляются сигналы четвертичного атома углерода связанного с гетероатомом ( $\delta=82$  м.д.); 4) изменяется общий вид спектров с сильным смещением всех

сигналов. В ИК-спектрах продуктов отсутствуют полосы колебания гидроксильных фрагментов оксимных групп. Структура соединения **43** была установлена с помощью РСА (рисунок 9).

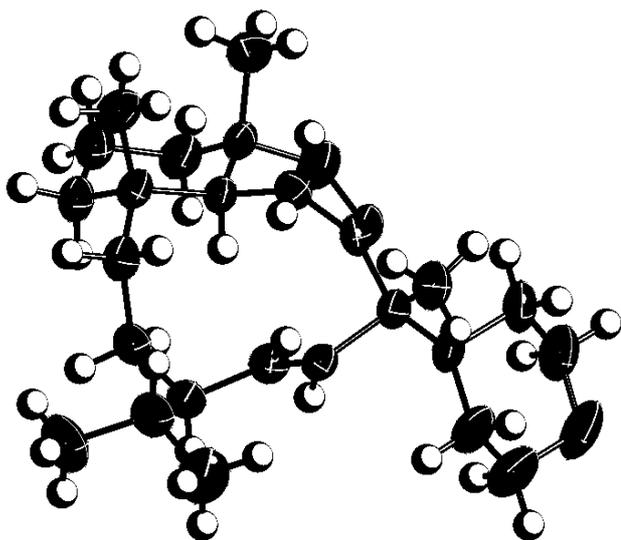
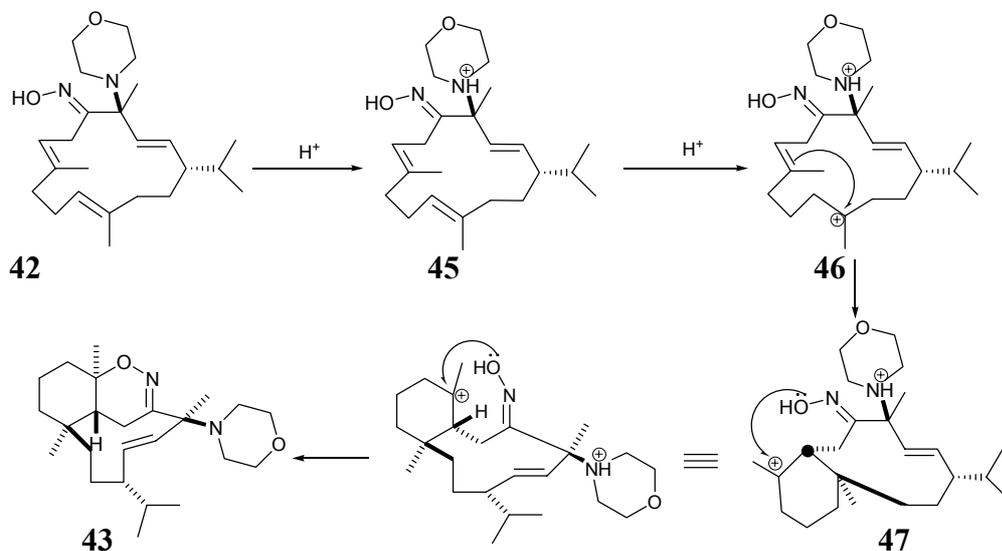


Рисунок 9  
Строение соединения **43** согласно РСА

В спектрах ЯМР соединения **44**, в отличие от спектров ЯМР соединения **43**, характеристичными являются сигналы атомов углерода нитрильной группы ( $\delta_c=121.09$  м.д.); карбонильной группы и сопряженной с ней двойной связи C=C ( $\delta_c=196.55$  м.д.,  $\delta_c=149.05$  м.д.,  $\delta_c=132.87$  м.д. соответственно). В ИК-спектрах продукта присутствуют полосы валентных колебаний гидроксильной группы ( $3469\text{ см}^{-1}$ ), нитрильной группы ( $2244\text{ см}^{-1}$ ) и сопряженной кетогруппы ( $1676\text{ см}^{-1}$ ), в

УФ-спектре есть полоса поглощения соответствующая сопряженной кетогруппе (228 нм,  $\epsilon=18400$ ). На основании этих данных и данных масс-спектрометрии, а также того факта, что соединение **44** является продуктом деструкции соединения **43**, ему приписано строение кетонитрила **44**.

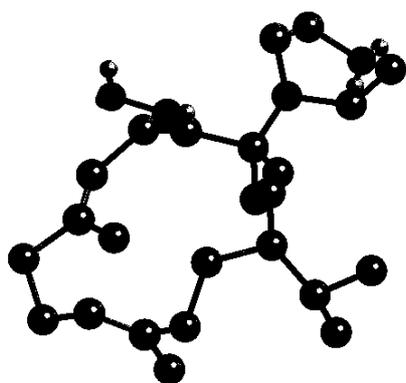
Образование продукта перегруппировки **43** можно объяснить следующим образом. В исходном аминоксиме сначала протонируется атом азота с образованием катиона **45**. Затем происходит протонирование одной из трех двойных связей с образованием дикатиона **46**, причем протонируется та двойная связь, которая обеспечивает возникновение карбокатионного центра на максимальном удалении от протонированной аминогруппы. В катионе **46** карбониевый центр внутримолекулярно атакуется  $\pi$ -электронами двойной связи с замыканием цикла и образованием дикатиона **47**. В катионе **47** карбокатионный центр атакуется атомом кислорода оксимной группы с образованием соединения **43** (схема 18).



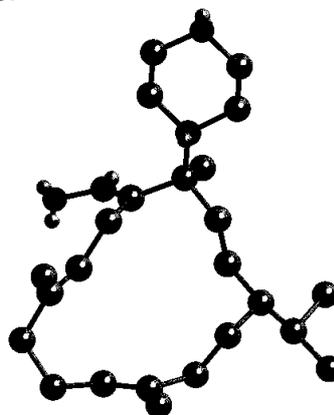
Необходимо отметить, что соединение **43** получается стереоселективно с образованием единственного диастереомера. Это можно легко объяснить, если рассмотреть наиболее устойчивую конформацию катиона **46** (рисунок 10). Видно, что в этой конформации обеспечивается такое расположение фрагментов молекулы, которое приводит в результате циклизации к продукту **43**. Необходимо отметить, что как и в случае производных кариофиллена, наиболее стабильная конформация исходного  $\alpha$ -аминооксима **42** отличается от наиболее стабильной конформации катиона **46**.

Рисунок 10.

Стабильные конформации катиона **46** и  $\alpha$ -аминооксима **42** по данным расчетов методами AM1, PM3.



46



42

Таким образом кислотнo-катализируемая перегруппировка  $\alpha$ -аминооксима ряда цембрена приводит к производным 5,6-дигидро-4H-[1,2]оксазина.

### Выводы

- 1 Исследованы превращения под действием серной кислоты  $\alpha$ -аминооксимов – производных ряда ациклических монотерпенов (дегидролиналоола, линалилацетата, гераниола) кариофиллена, гумулена, цембрена и  $\alpha$ -(N-ациламино)-замещенных оксимов ряда 3-карена и  $\alpha$ -пинена. Показано, что во всех случаях, кроме производных пинена, происходит гетероциклизация или (и) перегруппировки углеродного скелета, с образованием новых азотсодержащих производных терпенов. Строение всех новых соединений установлено при помощи спектральных методов (ЯМР-, УФ-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа).
- 2 Установлено, что  $\alpha$ -аминооксимы ряда ациклических монотерпенов, кариофиллена и цембрена циклизуются под действием кислоты по атому кислорода оксимной группы с образованием производных 5,6-дигидро-4H-1,2-оксазина. Производные кариофиллена и цембрена циклизуются стереоселективно с образованием одного энантиомера.
- 3  $\alpha$ -Аминооксим ряда гумулена под действием кислоты претерпевает перегруппировку с образованием двух стереоизомерных производных бицикло[5.3.0]декана.
- 4  $\alpha$ -(N-ациламино)-замещенные оксимы ряда 3-карена под действием кислоты циклизуются по атому кислорода амидной группы с образованием производных 5,6-дигидро-4H-1,3-оксазина. Циклизация протекает стереоселективно с образованием единственного изомера.
- 5 Установлено, что в случае конформационно подвижных скелетов и отсутствии пространственных препятствий основной кислотнo-катализируемой реакцией  $\alpha$ -аминооксимов является гетероциклизация с участием кислорода оксимной группы. В остальных случаях происходят перегруппировки углеродного скелета, которые при

благоприятном пространственном расположении функций в перегруппированных продуктах могут сопровождаться гетероциклизацией. Кислотно-катализируемые перестройки углеродного скелета терпеновых  $\alpha$ -аминооксимов и  $\alpha$ -(N-ациламино)-замещенных оксимов, кардинально отличаются от кислотно-катализируемых перегруппировок соответствующих терпенов и их кислородсодержащих производных, что обусловлено протеканием катионоидных скелетных превращений на фоне протонированного азота оксимной или амино группы.

**Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:**

1. Alexey V. Tkachev, Alexander M. Agafontsev, Tatyana V. Rybalova, Yury V. Gatilov. **Unusual acid-induced cyclization of caryophyllane skeleton: X-ray structure of (1S,2S,5R,8S)-1,4,4,8-tetramethyl-8-morpholin-4-yl-11-oxa-10-aza-tricyclo[7.2.2.0<sup>2,5</sup>]-tridec-9-ene** // *Mendeleev Communications* 2000. N. 6. P. 211-213.
2. Alexander M. Agafontsev, Tatyana V. Rybalova, Yury V. Gatilov, Alexey V. Tkachev. **Novel selective acid-catalyzed rearrangement of the carane skeleton: X-ray structure of (1S,5S)-1-isopropyl-3,5-dimethyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.3.1]non-3-en-6-one (E)-oxime** // *Mendeleev Communications* 2002. N. 2. P. 88-89.
3. Агафонцев А.М. Ткачев А.В. **Перегруппировка 3-N-ацилзамещенных производных оксима каран-4-она под действием серной кислоты.** // *Известия Академии Наук, серия химическая.* 2005, N. 8, С. 1837-1854.
4. Агафонцев А.М. Превращения  $\alpha$ -аминооксимов терпенового ряда под действием кислот // Молодежная научная школа-конференция по органической химии: Тезисы докладов Екатеринбург 2002, С. 50.
5. Agafoncev A.M. Tkachev A.V. Acid-Indused Heterocyclisation of Cembrane, Linalool and Geraniol-Type  $\alpha$ -Amino Oximes // International Conference on Natural Products and Physiologically Active Substance: Book of Abstracts – September 12-17, 2004, Novosibirsk, Russia: P. 48.

Формат бумаги 60×84 1/16. Объем печати 1 печ. лист.  
Тираж 100 экз.

---

Опечатано на ротапинтере Новосибирского института органической химии  
им. Н.Н. Воржцова СО РАН  
630090, Новосибирск 90, пр. ак. Лавреньева