

На правах рукописи

*Горшков*

ГОРШКОВ НИКОЛАЙ БОРИСОВИЧ

**Синтез новых хиральных серосодержащих  
производных монотерпенов**

(02.00.03 – органическая химия)

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Новосибирск – 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Новосибирском институте органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
А. В. Ткачев

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент  
А. Е. Просенко

кандидат химических наук, доцент  
А. М. Чибиряев

Ведущая организация: Национальный исследовательский  
Томский политехнический университет

Защита состоится «15» апреля 2011 г. в 9<sup>15</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Учреждении Российской академии наук Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Учреждения Российской академии наук Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан « » марта 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор химических наук



Т. Д. Петрова

**Актуальность темы.** В последние годы успешно выполнен цикл синтетических исследований, связанных с получением и изучением свойств новой группы хиральных полигетероатомных макроциклических соединений, молекулы которых построены на основе нескольких углеводородных фрагментов монотерпеновой природы и включают несколько атомов азота и кислорода. Полученные макроциклические соединения, равно как и их непосредственные ациклические предшественники, показали себя перспективными хиральными реагентами и успешно используются в синтетической практике как N-центрированные хелатирующие лиганды для приготовления комплексов с ионами металлов первого переходного ряда и палладия. Известно, что комплексообразующие свойства лигандов определяются, в том числе, и природой донорных атомов, участвующих в образовании координационных связей. Особый интерес представляют лиганды, имеющие в структуре молекулы атом серы. Также замена атома азота на серу может привести к значительному изменению химических свойств. Однако серосодержащие макроциклические терпен-содержащие соединения до сих пор не были изучены, а синтетические подходы к соединениям такого рода не исследованными.

**Цель работы.** Целью данной работы является разработка методов синтеза новых хиральных, содержащих сульфидную серу, производных циклических монотерпенов (+)-3-карена, (-)- $\alpha$ -пинена, R-(+)-лимонена.

**Научная новизна и практическая ценность.** В ходе проведенной работы были исследованы синтетические возможности реакций нитрозохлоридов монотерпенов с серосодержащими реагентами с целью получения 1,2-(N,S)-бифункциональных производных. Так, была показана принципиальная возможность протекания реакции солей моно- и  $\alpha,\omega$ -дитиолов с нитрозохлоридами монотерпенов (+)-3-карена, (-)- $\alpha$ -пинена, R-(+)-лимонена. Обнаружена зависимость реакции от типа используемого противоиона. Получены первые представители рядов  $\alpha$ -сульфанилоксимов и бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов терпеновой природы.

Разработан новый метод стереоселективного синтеза 1,2-(O,S)-бифункциональных производных (+)-3-карена с использованием его *транс*-эпоксида и тиолятов щелочных металлов, позволяющий проводить превращение в мягких условиях, за короткий промежуток времени и с большими выходами целевых соединений. Получены новые представители ряда  $\alpha$  тиозамещенных третичных спиртов в оптически активном виде с углеродным скелетом каранового типа.

Исследованы синтетические возможности новых бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов в направлении построения полигетероатомных макроциклических соединений на основе монотерпенов (+)-3-карена и (-)- $\alpha$ -пинена. Показана принципиальная возможность и разработан метод макроциклизации бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов терпеновой природы сшивкой хлористым метиленом по оксимным группам в условиях межфазного катализа.

При проведении исследований по поиску синтетического приложения новых производных (+)-3-карена обнаружено (возможно впервые), что  $\alpha$ -сульфанилоксимы и бис- $\alpha$ -сульфанилоксимы способны вступать в реакцию аминотилирования (реакция Манниха) с образованием  $\alpha$ -тио- $\beta$ -аминооксимов и бис- $\alpha$ -тио- $\beta$ -аминооксимов соответственно. Установлено, что реакция протекает стереоспецифично.

**Апробация работы.** Основные результаты работы доложены на всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск 2007 г.), международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва 2007 г.), Российско-Корейской конференции (Новосибирск 2010 г.), а также на Молодежной научной школе по Органической химии (Екатеринбург 2008 г.).

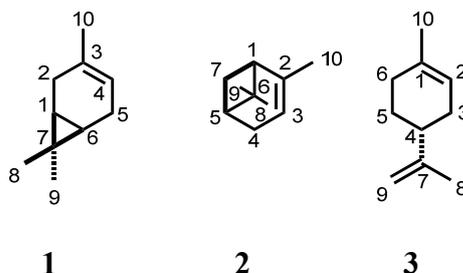
**Публикации.** Результаты работы опубликованы в 4 статьях и 5 тезисах докладов на конференциях.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора по теме «Серосодержащие макроциклы», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста; содержит 40 схем, 13 рисунков и 5 таблиц; список цитируемой литературы состоит из 108 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1 Синтез $\alpha$ -сульфанилоксимов

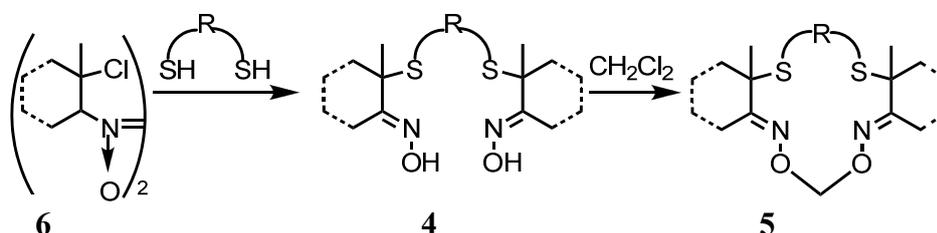
Объектом нашего исследования являются производные монотерпенов (+)-3-карена (**1**), (-)- $\alpha$ -пинена (**2**) и *R*-(+)-лимонена (**3**), для которых в тексте работы используется общепринятая нумерация терпенового остова.



Нашими предшественниками были успешно получены и охарактеризованы многие  $\alpha$ -аминооксимы и бис- $\alpha$ -аминооксимы, на их основе совместно с сотрудниками ИНХ СО РАН получены комплексные соединения и исследованы некоторые их свойства.

Мы попытались разработать схему построения аналогичных серосодержащих диоксимов **4** и макроциклов **5** на их основе (схема 1). Большая часть описанных в литературе методик оказалась не пригодной в нашем случае. Во-первых, производные серы легко окисляются на воздухе, поэтому реакцию получения бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов проводили в атмосфере аргона. Во-вторых, из-за различия нуклеофильных и основных свойств аминов и тиолов реакции проводили без нагревания (либо при охлаждении).

Схема 1

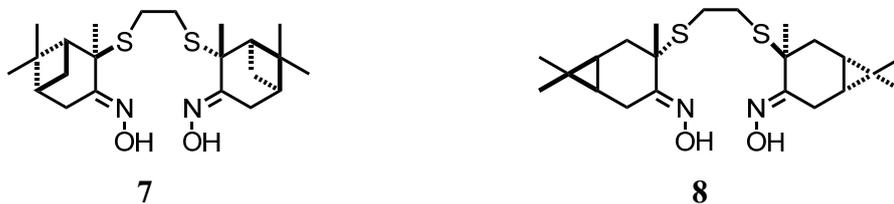


### 1.1 Бис- $\alpha$ -сульфанилоксимы из 1,2-этандитиола

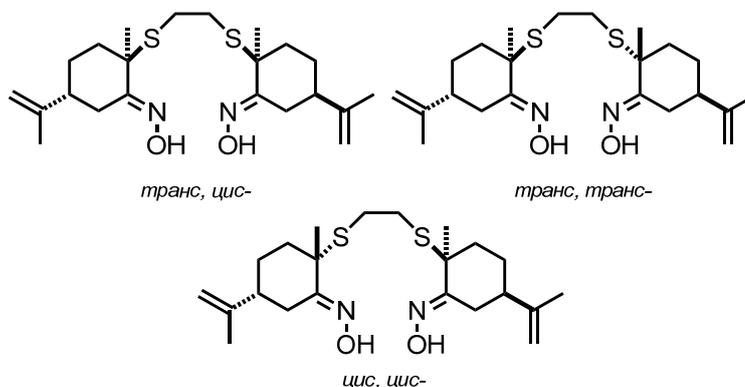
В случае с этандитиолом связь C–S формировалась действием тиоалкоголята натрия на димерный нитрозохлорид **6**. При действии одного моля тиоалкоголята на два моля нитрозохлорида образуются бис- $\alpha$ -сульфанилоксимы. В ходе реакции возможно образование меркаптоалкилсульфанилоксима. Для того, чтобы избежать образования этого побочного продукта, раствор тиоалкоголята прикапывался к раствору нитрозохлорида с тем, чтобы реакция проходила при постоянном избытке нитрозохлорида. Ситуация значительно усложняется тем, что нитрозохлориды монотерпенов при комнатной температуре довольно быстро образуют сопряженные оксимы за счет дегидрохлорирования под действием основания. Поэтому при

получении  $\alpha$ -сульфанилоксимов всегда образуется некоторое количество сопряженного оксима.

В случае, когда исходными веществами являлись нитрозохлориды (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-3-карена, удалось выделить продукты **7** и **8**:

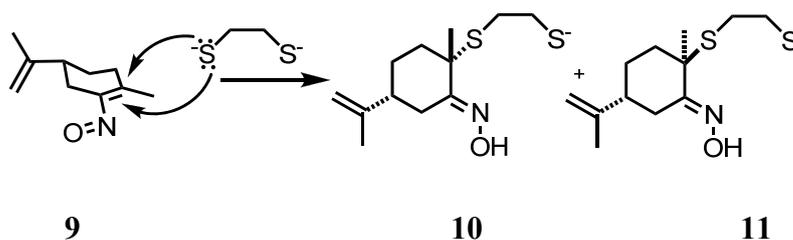


В случае производных лимонена продукт реакции получается в виде смеси стереоизомеров, и после хроматографии получить аналитический образец для детального анализа не удалось. Вероятно, образуется смесь следующих диастереомеров:



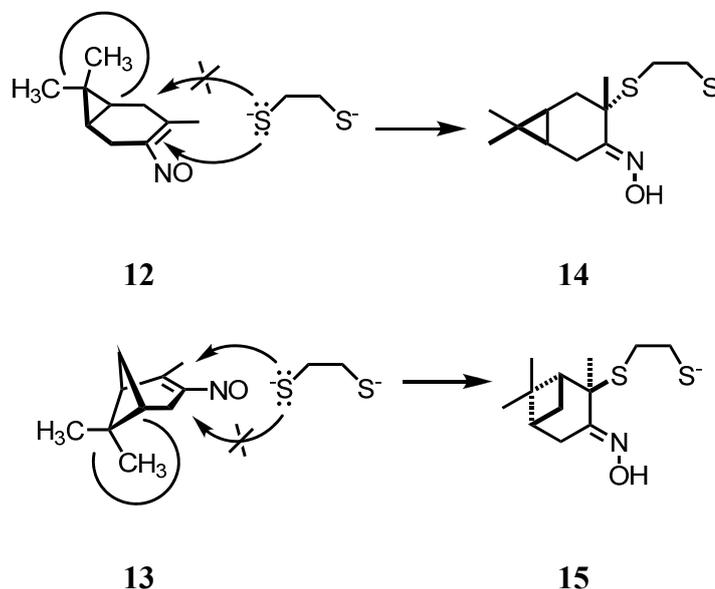
Различие в поведении нитрозохлоридов  $\alpha$ -пинена и 3-карена с одной стороны, и нитрозохлорида лимонена, с другой стороны, можно объяснить с точки зрения механизма реакции, в соответствии с которым сначала в присутствии основания от нитрозохлорида отщепляется HCl с образованием нитрозоолефина, затем идёт присоединение нуклеофила по двойной углерод-углеродной связи в  $\alpha$ -положение к нитрозогруппе. Нитрозолимонен (**9**) одинаково хорошо образует как *цис*- (**10**), так *транс*- (**11**) изомеры (схема 2), что и приводит к образованию трёх диастереомерных бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов.

Схема 2

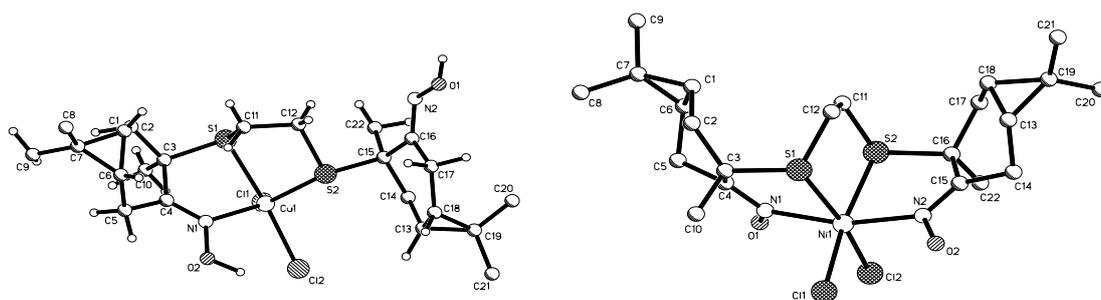


В реакции производных карена и пинена одна из сторон двойной C=C связи нитрозокарена (**12**) и нитрозопинена (**13**) экранирована метильной группой, что и обуславливает строго селективное течение процесса (с образование полупродукта **14** в случае производных карена и полупродукта **15** в случае производных пинена) (схема 3).

Схема 3



Строение соединений **7** и **8** установлено путём анализа молекулярных спектров. Данные рентгеноструктурного анализа комплексов<sup>1</sup> бис- $\alpha$ -сульфанилоксида **8** на основе солей никеля(II), меди(II) (рис. 1) и палладия(II) подтверждают наши выводы о строении полученного бис- $\alpha$ -сульфанилоксида.



**Рисунок 1.** Структура комплексов бис- $\alpha$ -сульфанилоксида **8** с хлоридами меди (слева), никеля (справа) по данным рентгеноструктурного анализа.

<sup>1</sup> Комплексные соединения синтезированы нашими коллегами в Институте неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН.

## 1.2 Установление пространственного строения комплекса S,S'- [(1S, 3S, 6R)-4(E)-гидроксииминокаран-3-ил]-1,2-этандитиола (8) с палладием (II) в растворе

Изучение строения комплекса лиганда **8** с хлоридом палладия (**16**) при растворении и его строения в растворе проводилось методом ЯМР спектроскопии.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  раствора комплекса обнаруживается единственный набор из 11 сигналов, что для хиральной молекулы, содержащей 22 атома углерода, свидетельствует об образовании  $C_2$ -симметричного комплекса. Анализ величин химических сдвигов и вицинальных констант спин-спинового взаимодействия (КССВ)  $^3J_{\text{H-H}}$  в спектрах позволяет заключить, что шестичленный карбоцикл (C1–C2–C3–C4–C5–C6) имеет конформацию искаженной ванны. В такой конформации величина экзоциклического двугранного угла S–C3–C4–N приближается к  $20^\circ$ , что возможно только в случае образования дополнительного металлоцикла в результате комплексообразования по атомам серы и азота.

Сигналы четырех атомов водорода этиленового мостика образуют спиновую систему типа AA'BB'. С использованием программы SpinWorks 2.5.4 (24.03.2006) выполнена симуляция спектра и определены параметры этой спиновой системы:

$$\delta_A = \delta_{A'} = 3.858 \text{ м.д.}, \delta_B = \delta_{B'} = 3.921 \text{ м.д.}, (\Delta\delta_{AB} = -31.5 \text{ Гц}),$$

$$J_{AB} = J_{A'B'} = -12.0 \text{ Гц}, J_{AB'} = J_{A'B} = 5.7 \text{ Гц}, J_{AA'} = 10.5 \text{ Гц}, J_{BB'} = 4.0 \text{ Гц}$$

На рисунке 2 приведены фрагменты экспериментального спектра в области резонанса протонов этиленового мостика и спектра, рассчитанного на основе перечисленных выше параметров.

Такому набору констант ССВ отвечает единственная  $C_2$ -симметричная структура этиленового мостика, в которой двугранный угол S–C–C–S составляет величину около  $-60^\circ$ :

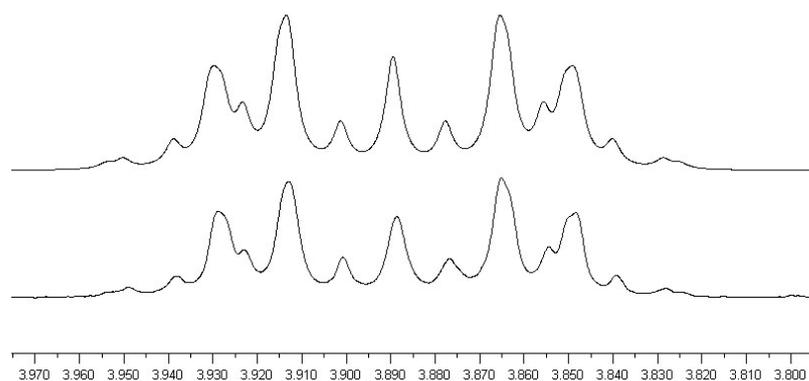


$$\varphi(\text{H}(1)\text{--C--C--H}(3)) \approx 160^\circ \rightarrow J_{\text{HH}} = 10.5 \text{ Гц}$$

$$\varphi(\text{H}(1)\text{--C--C--H}(4)) \approx 50^\circ \rightarrow J_{\text{HH}} = 5.7 \text{ Гц}$$

$$\varphi(\text{H}(2)\text{--C--C--H}(3)) \approx 50^\circ \rightarrow J_{\text{HH}} = 5.7 \text{ Гц}$$

$$\varphi(\text{H}(2)\text{--C--C--H}(4)) \approx 70^\circ \rightarrow J_{\text{HH}} = 4.0 \text{ Гц}$$

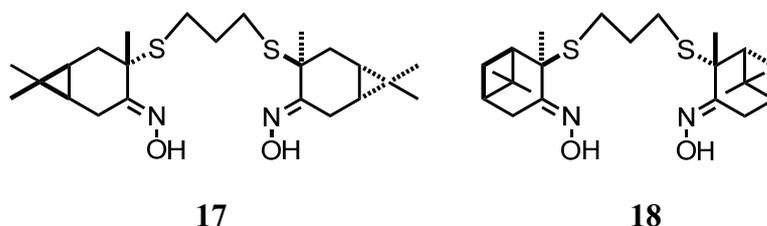


**Рисунок 2.** Экспериментальный (внизу) и расчетный (вверху) спектры ЯМР  $^1\text{H}$  палладиевого комплекса лиганда **8** в области резонанса атомов водорода этиленового мостика.

Таким образом, спектральные данные показывают, что полученный комплекс с  $\text{PdCl}_2$  при растворении в дейтерохлороформе сохраняет структуру биядерного комплекса симметрии  $C_2$ , аналогичную его структуре в кристаллическом состоянии.

### 1.3 Получение бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов из пропан-1,3-дитиола

В реакции нитрозохлоридов (+)-3-карена и (-)- $\alpha$ -пинена с пропан-1,3-дитиолом были получены бис- $\alpha$ -сульфанилоксимы **17** и **18**. Связь C-S формировалась действием тиоалкоголята щелочного металла на нитрозохлорид терпена **6** (схема 1). К раствору щелочи в безводном метаноле прибавлялся пропандитиол и через 30 минут добавлялся твердый нитрозохлорид монотерпена. Реакция проводилась в течении 10 ч при перемешивании в атмосфере аргона. Основным побочным продуктом является сопряженный оксим. В случае нитрозохлорида пинена реакцию проводили при охлаждении льдом, т. к. при комнатной температуре выход бис- $\alpha$ -сульфанилоксима существенно ниже. Целевой продукт отчищался методом колоночной хроматографии на силикагеле. В обоих случаях выделен единственный диастереомер.



В процессе получения соединений **17** и **18** обнаружена зависимость выходов бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов от вида применяемой щелочи. При применении  $\text{NaOH}$  максимальные выходы составили 30-40%, в то время как с  $\text{KOH}$  удалось выделить

50–70% целевого продукта. Такое поведение можно объяснить темплатным эффектом катиона щелочного металла, что наблюдается при синтезе краун-эфиров.

Производное (–)- $\alpha$ -пинена **18** удалось выделить в виде бесцветных кристаллов, в то время как продукт **17** на основе (+)-3-карена – желтоватое масло.

Строение соединений **17** и **18** было установлено с помощью анализа молекулярных спектров.

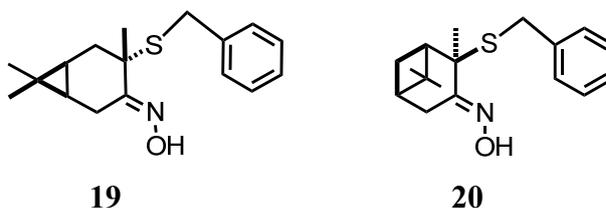
В масс-спектре высокого разрешения соединения **17** наблюдается пик с  $m/z$  438.23638, что соответствует молекулярному иону бис- $\alpha$ -сульфанилоксима состава  $C_{23}H_{38}N_2O_2S_2$ . В ИК-спектрах соединения **17** отсутствует полоса поглощения, характерная для S-H групп, но присутствует полоса, характерная для колебаний O-H ( $3482\text{ см}^{-1}$ ). В спектре ЯМР  $^{13}C$  присутствуют сигналы 12 атомов углерода, что при наличии в молекуле 23 атомов углерода говорит об образовании  $C_2$ -симметричной структуры. Сигналы в спектрах ЯМР ( $^1H$  и  $^{13}C$ ) терпеновой части молекулы соединения **17** практически идентичны сигналам терпеновой части соединения **8**. Это говорит об одинаковом строении терпеновой части обоих соединений.

Для соединения **18** обнаружить пик молекулярного иона не удалось, однако, данные микроанализа соответствуют брутто-формуле бис- $\alpha$ -сульфанилоксима ( $C_{23}H_{38}N_2O_2S_2$ ). Методом парофазной осмометрии в хлороформе для соединения **18** получена величина молекулярной массы  $430 \pm 22$  при теоретическом значении 438, что подтверждает наши выводы об образовании бис- $\alpha$ -сульфанилоксима. В ИК-спектрах соединения **18** отсутствует полоса поглощения, характерная для S-H групп, но присутствует полоса, характерная для колебаний O-H ( $3311\text{ см}^{-1}$ ). В спектре ЯМР  $^{13}C$  присутствуют сигналы 12 атомов углерода, что при наличии в молекуле 23 атомов углерода говорит об образовании  $C_2$ -симметричной структуры. В спектре ЯМР  $^1H$  соединения **18** обнаруживаются сигналы 1,3-дителипропанового фрагмента, проявляющиеся в виде спиновой системы  $A_2B_2X_2$ , где  $X_2$  – эквивалентные атомы водорода центральной метиленовой группы (связаны осью симметрии  $C_2$ ), а АВ – пара диастереотопных геминальных атомов водорода метиленовой группы, присоединенной к гетероатому.

#### **1.4 Получение моно- $\alpha$ -сульфанилоксимов из бензил-меркаптана, *n*-гептилмеркаптана и нитрозохлоридов монотерпенов**

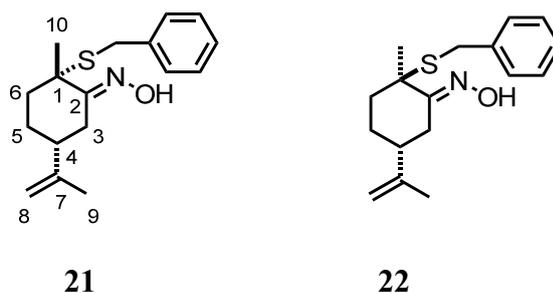
Так как бис- $\alpha$ -сульфанилоксимы оказались интересными и перспективными лигандами, мы решили попробовать получить  $\alpha$ -замещенный оксим с более простым

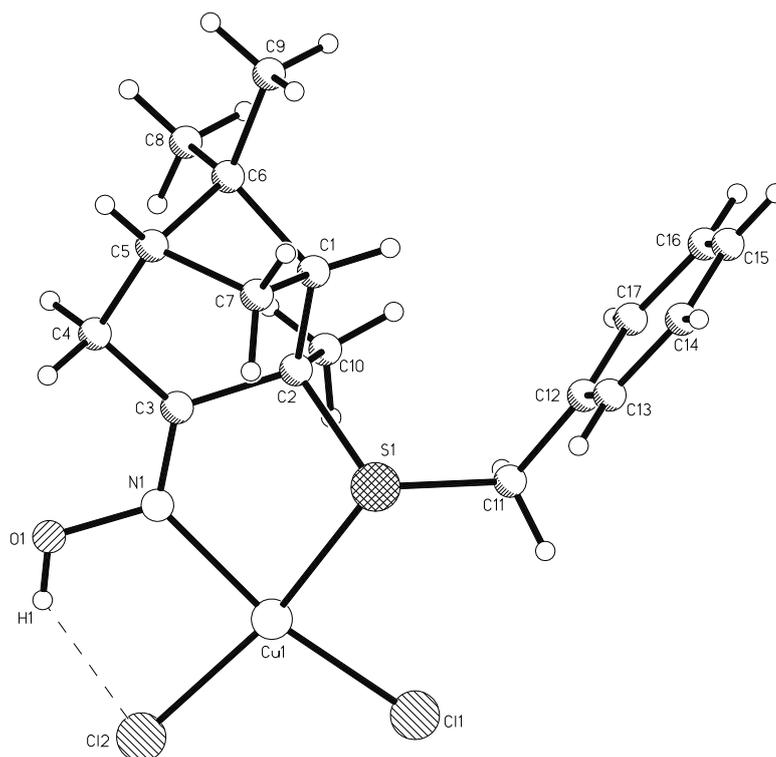
серосодержащим заместителем. В качестве таких реагентов были выбраны бензилмеркаптан и *n*-гептилмеркаптан. Реакцию проводили в атмосфере аргона при комнатной температуре. К раствору едкого натра в этиловом спирте приливали бензилмеркаптан, выдерживали смесь 30 минут и приливали к взвеси нитрозохлорида монотерпена в тетрагидрофуране, а затем оставляли при перемешивании на 10 ч. Полученный маслообразный продукт очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия в системе гексан-этилацетат. Таким образом, с бензилмеркаптаном были получены и охарактеризованы производные (+)-3-карена **19** и (-)- $\alpha$ -пинена **20**. Оба вещества получены с хорошими выходами (70-95%) и представляют собой маслообразные продукты.



Строение веществ устанавливалось по данным молекулярных спектров. В Институте неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН были синтезированы комплексы солей меди и рутения с соединением **20** в качестве лиганда. Данные рентгеноструктурного анализа комплекса с хлоридом меди II (рис. 3) подтверждают наши выводы *R*-конфигурации нового асимметрического центра 2 полученных соединений.

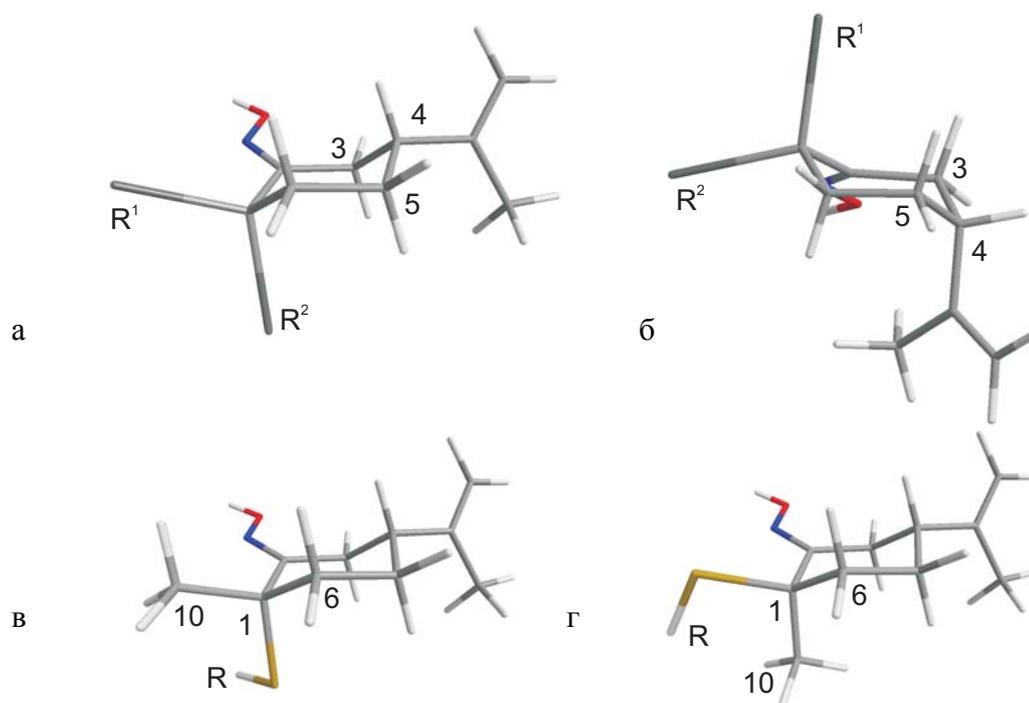
Реакция бензилмеркаптана с нитрозохлоридом *R*-(+)-лимонена в присутствии гидроксида натрия приводит к получению желтоватого масла с выходом 77%. По данным ЯМР реакционная масса содержит два органических вещества в соотношении 3:1. Замена гидроксида натрия на гидроксид калия позволила увеличить это соотношение до 7:1. После колоночной хроматографии полученного масла выделили вещество **21** с выходом 80%. Второе вещество в чистом виде выделить не удалось, но по данным ЯМР оно имеет схожую структуру и, по-видимому, представляет собой вещество **22** – диастереомер соединения **21** (по аналогии с этандитиолом – схема 2).





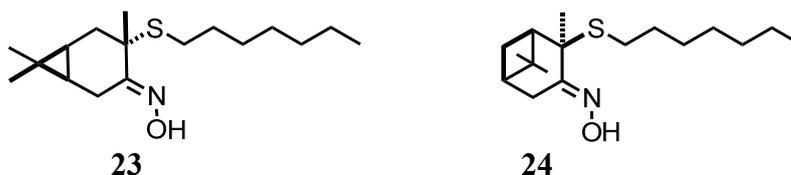
**Рисунок 3.** Структура комплекса  $\alpha$ -сульфанилоксима **20** с хлоридом меди по данным рентгеноструктурного анализа.

Строение соединения **21** устанавливалось путем анализа молекулярных спектров. По данным расчетов методом молекулярной механики циклогексановый фрагмент молекулы имеет две устойчивые конформации искаженного кресла (рис. 4(а,б)). В соответствии с уравнением Карплуса  ${}^3J_{H-H} = A + B\cos\varphi + C\cos 2\varphi$  при аксиальном положении протона Н-4 (рис. 4а) следует ожидать констант КСВ  $J_{H-H} \sim 11-12, 11-12, 3-4, 3-4$  Гц. В случае экваториального положения протона (рис. 4б) следовало бы ожидать КССВ  $J_{H-H} \sim 6-7, 6-7, 2-3, 2-3$  Гц. Из данных спектров ЯМР  ${}^1\text{H}$  константы спин-спинового взаимодействия протона Н-4 имеют значения  $J = 12.3, 12.3, 3.7, 3.7$  Гц. Таким образом, протон имеет аксиальное положение, изопрופןильная группа – экваториальное (рис. 4а). Данные спектров ЯМР  ${}^{13}\text{C}$  позволяют получить диэдральные углы между атомом углерода метильной группы С10 и протонами Н-6. Константы  ${}^3J_{C-H} = 2.7, 0.5$  Гц (формула  ${}^3J = 4.3 - \cos\varphi + 3.6\cos 2\varphi$ ) свидетельствуют об углах С-С-С-Н, близких к  $51^\circ$  и  $90^\circ$ . Это говорит об псевдо-экваториальном положении метильной группы С10 (рис. 4в). В случае аксиального положения метильной группы (рис. 4г) следовало ожидать констант  ${}^3J \sim 2, 8-9$  Гц. Так как метильная группа С10 находится в экваториальном положении, следовательно, хиральный центр 1 имеет S-конфигурацию.



**Рисунок 4** Стабильные (а, б) конформации соединений **21** и **22** – продуктов реакции нитрозохлорида *R*-(+)-лимонена с бензилмеркаптаном где  $R^1$ ,  $R^2$  –  $\text{CH}_3$  и  $\text{SCH}_2\text{Ph}$  в различных комбинациях. Конформации искаженного кресла с экваториальной изопрпенильной группой соединений **21** (в) и **22** (г).

По реакции нитрозохлоридов (+)-3-карена и (-)- $\alpha$ -пинена с *n*-гептилмеркаптаном были получены и охарактеризованы производные **23** и **24**, соответственно. Как и в случае с бензилмеркаптаном, оба вещества были выделены с хорошими выходами (50-95 %).



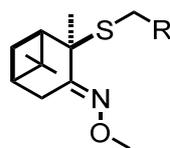
ЯМР спектры соединений **23** и **24** отличаются от ЯМР спектров производных бензилмеркаптана **19** и **20** главным образом тем, что в них отсутствуют сигналы бензильного заместителя и присутствуют сигналы *n*-гептильной группы.

В дальнейшем соединения **19**, **20**, **23**, **24**, неподеленная смесь **21** и **22** использовались как модельные соединения при отработке условий реакций, а также поиске дальнейших путей функционализации  $\alpha$ -сульфанилоксимов монотерпенов.

## 1.5 Синтез макроциклов на основе бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов

Известны случаи алкилирования сульфидов по атому серы, поэтому мы решили проверить принципиальную возможность алкилирования  $\alpha$ -сульфанилоксимов по

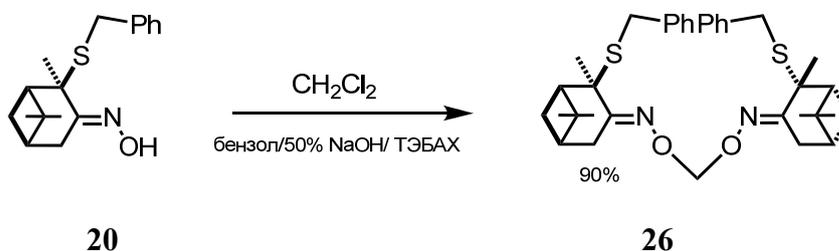
атому кислорода оксимной группы. Для этого мы провели реакцию  $\alpha$ -сульфанилоксида **20** с диметилсульфатом и получили продукт **25**.



**25**

Для проверки принципиальной возможности протекания реакции  $\alpha$ -сульфанилоксимов с хлористым метиленом в условиях межфазного катализа мы провели реакцию с соединением **20** (схема 4). Так, было получено соединение **26** с хорошим выходом (90%).

**Схема 4**

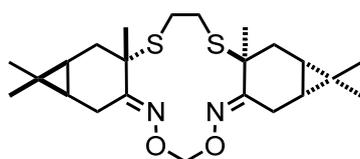


**20**

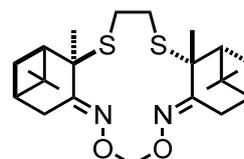
**26**

Реакция циклизации бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов **7**, **8** и **17** проводилась сшивкой хлористым метиленом в бензоле в условиях межфазного катализа. Предположительно, реакция идёт по общепринятому механизму межфазного катализа типа алкилирования спиртов.

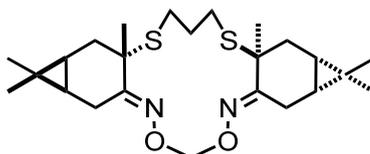
В результате были получены и охарактеризованы следующие продукты:



**27**



**28**



**29**

Для циклизации производных этандитиола **7** и **8** первоначально в качестве компонентов межфазной системы применили бензилтриэтиламмонийхлорид (ТЭБАХ) и NaOH, но такая комбинация оказалась малоэффективной, поэтому мы опробовали систему с дидцлогексил-18-краун-6 и KOH, которая оказалась более продуктивной.

Реакцию проводили при комнатной температуре. В этих условиях удалось получить макроциклы **27** и **28**. Оба соединения представляют собой кристаллические вещества.

В реакционных смесях при получении соединений **27** и **28** присутствуют преимущественно по одному веществу с небольшим количеством примесей (по данным спектров ЯМР и ТСХ), однако после хроматографии удаётся выделить относительно небольшие количества чистых продуктов (10-15% от теоретического). С хроматографической колонки элюируется большое количество веществ, сигналов которых в спектрах ЯМР исходной смеси не наблюдается. Это может быть обусловлено тем, что на силикагеле вещества **27** и **28** нанесены на поверхность большой площади и благодаря этому могут быстро окисляться на всех стадиях хроматографии (появляется желто-оранжевая окраска). Это сильно затрудняет очистку и выделение конечного продукта. Очищенные вещества **27** и **28** (в виде кристаллов) на воздухе вполне устойчивы, и заметного окисления не наблюдается. Следует также отметить довольно продолжительное время протекания реакций получения макроциклов **27** и **28** (несколько дней до исчезновения пятен исходных оксимов на ТСХ). При попытке провести синтез при более высокой температуре (до 40°C) резко увеличивается содержание побочных продуктов, и выделить целевые макроциклы **27** и **28** не удается.

Для макроциклизации бис- $\alpha$ -сульфанилоксима **17** наиболее эффективной оказалась комбинация гидроксида тетрабутиламмония в качестве катализатора межфазного переноса и раствора едкого натра при температуре ~ 40-50 °С. Другие опробованные системы (ТЭБАХ, краун-эфиры – в качестве катализатора; NaOH, карбонаты натрия, калия, цезия – в качестве основания) не привели к желаемому результату. По отработанной методике удастся получить целевой продукт (продукт **29**) с довольно большими для реакции макроциклизации выходами – 30%, в то время как для ранее полученных макроциклов удавалось достичь выходов только в 15%. Макроцикл **29** представляет собой бесцветное вязкое вещество.

Строение макроциклических соединений **27**, **28** и **29** устанавливалось анализом данных физико-химических измерений и спектральных данных.

## **1.6 Получение сульфидов из нитрозохлоридов**

Известно, что взаимодействием сульфида натрия с различными галогепроизводными возможно образование не только меркаптанов, но и сульфидов, и полсульфидов. Так как в ходе работы было обнаружено значительное различие химических свойств различных бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов, была предпринята попытка получить бис- $\alpha$ -оксиминосульфиды, не содержащие линкерной группы между атомами

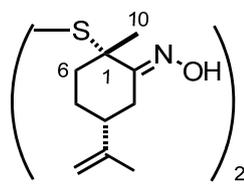
серы. С этой целью мы провели реакцию нитрозохлоридов монотерпенов с сульфидом натрия в различных условиях.

После реакций нитрозохлоридов (+)-3-карена и *R*-(+)-лимонена с избытком Na<sub>2</sub>S в водном ТГФ на воздухе удалось выделить бесцветные твердые вещества. При попытке провести в тех же условиях реакцию с нитрозохлоридом пинена удается выделить маслообразный продукт, установить строение которого не удалось. Предположительно выделенный продукт является сложной смесью полимерных соединений полисульфидной природы.

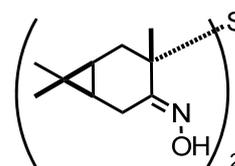
Реакция с нитрозохлоридом *R*-(+)-лимонена проводилась в атмосфере аргона при прочих одинаковых условиях, в результате был выделен маслообразный продукт с резким запахом, характерным для меркаптанов. После выдерживания этого маслообразного вещества на воздухе и последующей перекристаллизации было получено такое же кристаллическое вещество, что получается при реакции нитрозохлорида с сульфидом натрия при доступе воздуха. Этот факт позволил нам предположить, что реакция димерного нитрозохлорида лимонена с сульфидом натрия идёт с промежуточным образованием  $\alpha$ -меркаптооксима с последующим его окислением кислородом воздуха до дисульфида.

Необычность реакции *R*-(+)-лимонена с сульфидом натрия заключается в том, что был получен только один стереоизомер, что не характерно для нитрозохлорида лимонена. По результатам анализа спектров ЯМР реакционной смеси выяснено, что образуется преимущественно одно вещество с небольшой примесью сопряженного оксима (оксима *R*-карвона). Из этой реакционной смеси было выделено с выходом 40% и охарактеризовано соединение **30**.

При реакции нитрозохлорида (+)-3-карена с сульфидом натрия в абсолютно аналогичных условиях было выделено белое аморфное вещество с выходом 50%. В отличие от производного *R*-(+)-лимонена данное вещество является сульфидом **31**.



**30**



**31**

Такое различие можно объяснить большей реакционной способностью нитрозохлорида (+)-3-карена по сравнению с нитрозохлоридом *R*-(+)-лимонена. Таким образом, возможно два пути протекания реакции (схема 5):

- а) Присоединение к нитрозолефину одного эквивалента сульфида натрия с последующим гидролизом до меркаптооксима и возможное окисление кислородом воздуха с образованием дисульфида.
- б) присоединение одного эквивалента сульфида к двум эквивалентам нитрозоолефина.

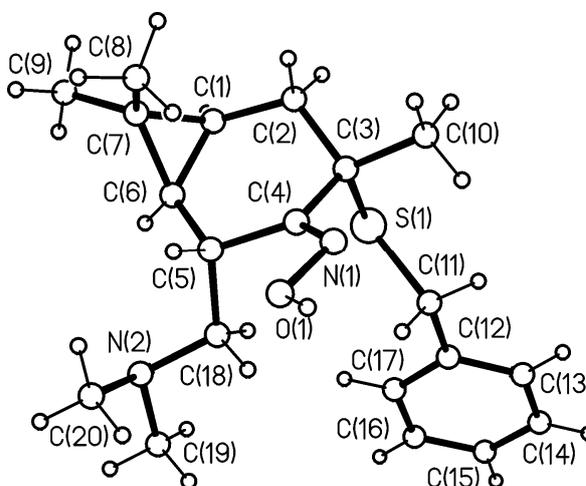
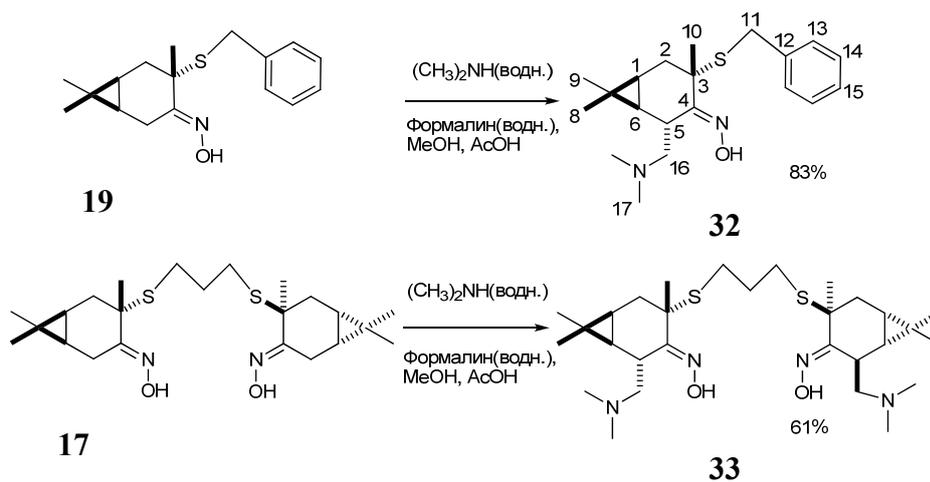
Так мы выяснили, что нитрозохлориды трех простейших циклических монотерпенов в реакциях с S-нуклеофилами склонны реагировать совершенно по-разному.

## 1.7 Синтез аминометилированных производных $\alpha$ -замещенных оксимов

Обычные условия проведения реакции Манниха с использованием системы формалин–вторичный амин–спирт и каталитических количеств уксусной (соляной) кислоты в нашем случае оказались непригодны. Реакция либо не идет совсем, либо идет с сильным осмолением (при нагреве). Та же ситуация повторилась при попытке использовать концентрированную соляную и трифторуксусную кислоты. После длительных экспериментов удалось подобрать такие условия реакции, в которых реакция аминометилирования проходит без значительного осмоления.

Исходный оксим растворяли в смеси ледяной уксусной кислоты и метанола 1:3 по объему. К полученному раствору приливали 30% водный диметиламин и свежеприготовленный 40% формалин. Реакцию проводили при 80 °С в течении 24 часов – до полного исчезновения исходного оксима (по ТСХ). Затем обрабатывали водным аммиаком до pH 10 и экстрагировали реакцию смесь хлороформом, экстракт упаривали и получали бесцветный порошок, который перекристаллизовывали из этилацетата. В результате были выделены продукты **32** (выход 83%) и **33** (выход 61%) – производные оксимов **19**, **17** соответственно (схема 6).

Оба соединения представляют собой бесцветные вещества, хорошо кристаллизующиеся из этилацетата. Конфигурацию новых хиральных центров C16 веществ **32** и **33** устанавливали анализом спектров ЯМР. Следует обратить внимание, что в данной реакции возможно образование двух соединений – стереоизомеров по вновь образующемуся хиральному центру. Однако, образование второго изомера не наблюдается. Для соединения **32** были получены данные РСА (рис. 5), которые полностью подтвердили наши выводы о строении соединения.



**Рисунок 5.** Строение соединения **32** по данным рентгеноструктурного анализа.

Механизм реакции аминотетирования можно описать общепринятым способом как электрофильное присоединение солей иммония к енольной форме “карбонильного” субстрата. Взаимодействуя с формальдегидом, вторичный амин **34** образует полуаминаль **35**, который в кислых условиях отщепляет воду и образует соль **36**. Однако, в случае оксимов возможно два пути образования целевых аминооксимов (схема 7):

- Под действием уксусной кислоты оксим **37** протонируется по азоту и переходит в форму **38**. Затем происходит электрофильная атака соли **36** с образованием новой C–C связи и образованием  $\beta$ -аминооксима **39**.
- Оксим взаимодействует с полуаминалем **35** либо с солью **36** с образованием соединения **40**. Такие вещества в кислых условиях неустойчивы и могут превращаться в целевое соединения **39**.



восстановительного аминирования (Лейкарта-Валлаха). Для варианта с диметиламином продуктом данной побочной реакции будет триметиламин, но в условиях нашей реакции он представляет собой газ ( $T_{\text{кип}} = 3,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и легко улетучивается из системы. Для случая с пиперазином возможно образование полимерных продуктов, которые также не были выделены в чистом виде. При попытке получить диоксим на основе  $\alpha$ -сульфанилоксида **19** и 1,6-бис(метиламино)-гексана после хроматографической очистки была выделена смесь целевого аминоксима **43** и 1,6-бис(диметиламино)-гексана в соотношении 1:1. Это подтверждает наши выводы о характере побочной реакции.

### 1.8 Синтез $\beta$ -алкилсульфанилспиртов из *транс*-эпоксида (+)-3-карена

*Транс*-эпоксид (+)-3-карена (**44**) получали по стандартной методике окислением (+)-3-карена надуксусной кислотой. Для получения  $\beta$ -алкилсульфанилспиртов навеску натрия (5-10 ммоль) растворяли в смеси 4-5 мл метанола 1-го эквивалента тиола. Полученную смесь выдерживали 30 минут, за тем прибавляли к 1 эквиваленту *транс*-эпоксида карена. Далее реакцию смесь выдерживали под действием СВЧ излучения при перемешивании и постоянной температуре  $140^{\circ}\text{C}$ . Ход реакции контролировали по ТСХ. В результате экспериментов установили, что для полного исчезновения исходного эпоксида необходимо 35-40 минут.

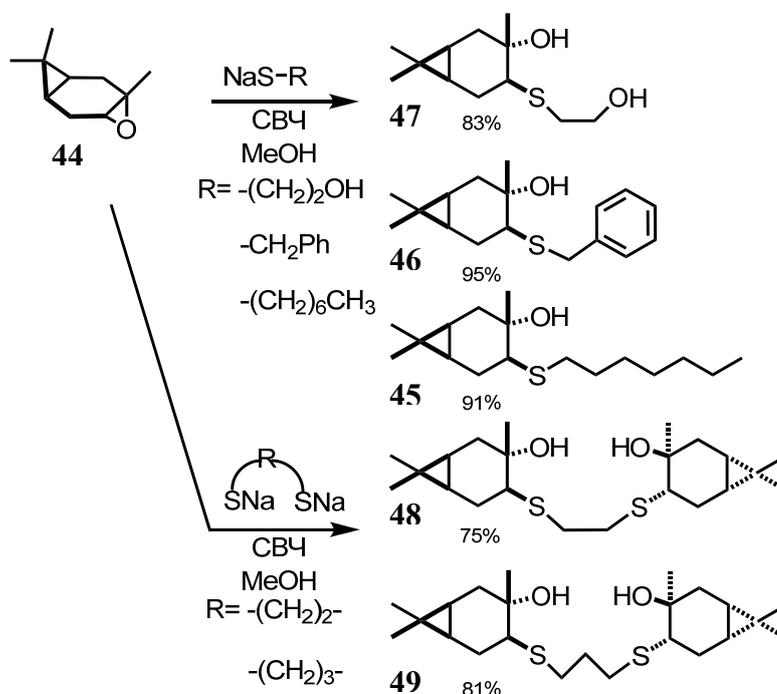
В ходе работы исследовали реакцию *транс*-эпоксида (+)-3-карена с гептилмеркаптаном, бензилмеркаптаном, 2-меркаптоэтанолам, этандитиолом, пропандитиолом и выделили продукты **45** (выход 91%), **46** (выход 95%), **47** (выход 83%), **48** (выход 75%) и **49** (выход 81%), соответственно (схема **8**).

Вещества **45-49** представляют собой вязкие жидкости. В масс-спектрах соединений присутствуют пики молекулярного иона с  $m/z$  соответствующими брутто-формулам полученных соединений.

Соединение **46** уже было ранее получено взаимодействием *транс*-эпоксида (+)-3-карена (**44**) с солью бензилизотиурония. Спектральные характеристики (ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК), полученного нами соединения и вещества полученного по литературной методике полностью совпадают, что говорит об образовании одного и того же соединения. Сигналы терпеновой части в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (хим. сдвиги и КССВ) всех полученных нами  $\beta$ -алкилсульфанилспиртов каранового ряда (соединения **45-49**) практически совпадают. Это позволяет говорить об одинаковой абсолютной конфигурации каранового остова вновь полученных соединений и ранее описанного соединения **46**. В

спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  производных этан- и пропандитиолов присутствуют сигналы 11 (для **48**) и 12 (для **49**) атомов углерода, в то время как по данным масс-спектрометрии соединения содержат 22 и 23 атома углерода соответственно, что говорит об образовании  $\text{C}_2$ -симметричных соединений.

Схема 8



Во всех случаях происходило раскрытие эпоксидного цикла с образованием третичного спирта. Предположительно реакция протекает по  $\text{S}_{\text{N}}2$  механизму нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода. Это объясняет *транс*-расположение гетероатомных заместителей в циклогексановом кольце продуктов реакции. Согласно литературным данным ускорение реакции *транс*-эпоксида (+)-3-карена (**44**) с тиолами может быть вызвано эффектом “локального перегрева”, либо “специфическим микроволновым эффектом”.

Таким образом, нами разработан новый эффективный способ синтеза  $\beta$ -алкилсульфанилпиртов на основе *транс*-эпоксида карена, позволяющий получить целевые соединения с высокими выходами (81-95%) за короткое время (35-40 минут).

## ВЫВОДЫ

1. Исследованы новые реакции нитрозохлоридов монотерпенов (+)-3-карена, (-)- $\alpha$ -пинена, *R*-(+)-лимонена с алкилтиолятами щелочных металлов и с сульфидом натрия. Показано, что в реакции солей алкильных моно- и  $\alpha,\omega$ -дителиолов с нитрозохлоридами монотерпенов образуются  $\alpha$ -сульфанилоксимы и бис- $\alpha$ -сульфанилоксимы, соответственно. Получены первые представители рядов  $\alpha$ -

сульфанилоксимов и бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов терпеновой природы. Обнаружена зависимость выходов реакции от типа используемого противоиона в случае пропандитиола: выходы целевых продуктов увеличиваются при использовании  $K^+$  в качестве противоиона в сравнении с  $Na^+$ .

2. Показана принципиальная возможность макроциклизации бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов шивкой хлористым метиленом по ОН оксимной группы в условиях межфазного катализа. Разработан метод синтеза макроциклических соединений на основе бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов из этандитиола и пропан-1,3-дितिола.
3. Показано, что реакция *транс*-эпоксида (+)-3-карена с алкилтиолятами натрия ускоряется в условиях СВЧ излучения. Разработан быстрый и эффективный способ синтеза  $\beta$ -алкилсульфанилспиртов из *транс*-эпоксида карена.
4. Обнаружено, что  $\alpha$ -сульфанилоксимы и бис- $\alpha$ -сульфанилоксимы (+)-3-карена способны стереоспецифично вступать в реакцию аминотилирования с формальдегидом и аминами (диметиламином, морфолином, пиперидином, бис-(диметил- $N,N'$ )-гексаметилендиамином), образуя  $\alpha$ -сульфанил- $\beta^2$ -аминооксимы и бис- $\alpha$ -сульфанил- $\beta^2$ -аминооксимы, соответственно.
5. Строение всех новых соединений установлено на основании результатов конформационного анализа, выполненного с использованием спектральных (ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии) и расчетных методов, пространственное строение для трех ключевых соединений подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

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

1. Ларионов С. В., Кокина Т. Е., Агафонцев А. М., Горшков Н. Б., Ткачев А. В., Клевцова Р. Ф., Глинская Л. А. Синтез и строение координационных соединений Ni(II) и Cu(II) с хиральным бис- $\alpha$ -тиооксимом – производным природного терпеноида (+)-3-карена. // *Координационная химия*. – 2007. – Т. 33, № 7 – с. 525-533.
2. 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 двухъядерных соединений палладия(II) с хиральными этиленаминдиоксимом ( $H_2L$ ) и бис- $\alpha$ -тиооксимом ( $H_2L^1$ ) – производными монотерпеноида (+)-3-карена. Кристаллические структуры  $[Pd_2(H_2L)Cl_4]$  и  $[Pd_2(H_2L^1)Cl_4] \cdot 3CDCl_3$ . // *Координационная химия*. – 2008. – Т. 34, № 1 – с. 1-13.

3. *Nikolay B. Gorshkov, Alexander M. Agafontsev, Yurii V. Gatilov and Alexey V. Tkachev* Mannich-type three component condensation of  $\alpha$ -substituted caran-4-one oximes with formaldehyde and secondary amines: the X-ray structure of (1*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-3-benzylthio-5-(dimethylamino)methyl-caran-4-one (*E*)-oxime. // *Mendeleev Communications*. – 2009 – №2 – с. 139-140.
4. *Горшков Н. Б., Агафонцев А. М., Ткачев А. В.* Синтез бис- $\alpha$ -сульфанилоксимов терпенового ряда и макроциклов на их основе. // *Известия Академии Наук, Серия Химическая*. – 2010. – № 7 – с. 1434-1438.

**Результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:**

1. *Горшков Н. Б., Агафонцев А. М., Ткачев А. В.* Синтез бис- $\alpha$ -тиооксимов терпенового ряда и макроциклов на их основе. // *Сб. тез. IV Всероссийская науч. конф. "Химия и технология растительных веществ"*, Сыктывкар. – 2006.– с. 55.
2. *Горшков Н. Б.* Синтез новых хиральных тиопроизводных терпенового ряда. // *Сб. тез. Международная конф. студентов, аспирантов и молодых ученых "ЛОМОНОСОВ"*, Москва. – 2007. – с. 320.
3. *Горшков Н. Б., Агафонцев А. М.,* Синтез новых хиральных  $\alpha$ -тиооксимов терпенового ряда и макроциклов на их основе. // *Сб. тез. Всероссийская науч. конф. "Современные проблемы органической химии"*, Новосибирск. – 2007. – с. 133.
4. *Горшков Н. Б., Агафонцев А. М.,* Реакция Манниха  $\alpha$ -тиозамещенных оксимов – производных карена. // *Сб. тез. XI Молодежная конференция по органической химии, Екатеринбург*. – 2008. – с 52.
5. *Nikolay B. Gorshkov, Alexander M. Agafontsev* Mannich-Type Three Component Condensation of  $\alpha$ -Substituted Caran-4-one Oxime with Formaldehyde and Secondary Amine. // *Book of Abstracts 2<sup>nd</sup> Annual Russian-Korean Conference "Current issues of natural products chemistry and biotechnology"*, Novosibirsk. – 2010 – p. 70.

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

---

Отпечатано на ротапринте Новосибирского института органической химии  
им. Н.Н. Воржцова СО РАН  
630090, Новосибирск 90, пр. ак. Лавреньева, 9.