

На правах рукописи



ВАСИЛЬЕВ ЕВГЕНИЙ СЕРГЕЕВИЧ

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ НОПИНАН-
АННЕЛИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ И ИХ
ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени кандидата
химических наук

Новосибирск – 2014 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Научный руководитель **Ткачев Алексей Васильевич**
доктор химических наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Новосибирский институт органической химии им.
Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской
академии наук
заведующий лабораторией

Официальные оппоненты **Филимонов Виктор Дмитриевич**
доктор химических наук, профессор
Национальный исследовательский Томский
политехнический университет
заведующий кафедрой Биотехнологии и органической
химии, руководитель Лаборатории синтеза лекарственных
веществ
Чибиряев Андрей Михайлович
кандидат химических наук, доцент
Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского
отделения Российской академии наук
старший научный сотрудник

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

Защита состоится «27» июня 2014 г. в 9³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д003.049.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по адресу: 630090, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, НИОХ СО РАН.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук. Автореферат размещен на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <http://vak2.ed.gov.ru/catalogue>.

Автореферат разослан «__» мая 2014 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук,
профессор



Шульц Эльвира
Эдуардовна

Общая характеристика работы

Актуальность темы. В настоящее время большое внимание уделяется энантиоселективному синтезу. Первичными источниками хиральности для энантиоселективного синтеза часто являются природные оптически активные соединения: алкалоиды, углеводы, аминокислоты, терпеновые соединения – моно-, сескви-, ди- и тритерпеноиды. Монотерпены выделяются среди этой группы лёгкой доступностью. Поэтому их удобно использовать в качестве строительных блоков для синтеза хиральных лигандов с определённым набором и расположением гетероатомов. Среди прочих хиральных молекул на основе монотерпенов в последние два десятилетия повышенный интерес вызывают пиридиновые производные. Пиридиновое ядро легко поляризуемо, и ион (например, переходного металла), координируясь к такой молекуле, имеющей терпеновый фрагмент, может быть переведён в органическую фазу и работать там как гомогенный катализатор асимметрического синтеза. В этом направлении терпеновые производные пиридинов широко исследуются. Однако на фоне исследования хиральных пиридинов вообще, потенциал терпеновых производных раскрыт слабо. Пиридиновый азот как гетероатом в таком случае имеет преимущество по отношению, например, к фосфору (в замещённых фосфинах) в том, что нет необходимости создания инертной атмосферы при синтезе и использовании комплексных соединений. Другое направление использования пиридиновых производных связано с возможностью получения лигандов с длинной сопряжённой системой, например, при введении фенильных заместителей, сшивке пиридиновых фрагментов в би- и терпиридины, создании фенантролиновой системы. Комплексы на основе таких лигандов могут иметь интересные люминесцентные свойства. Ещё одной причиной, обусловившей интерес к данной теме, является широкий спектр биологической активности, которую проявляют различные пиридиновые производные.

Пиноперидины – термин, под которым в данной работе мы понимаем соединения, содержащие фрагмент пинана, конденсированный с пиридиновым

ядром. Также для обозначения этих объектов будет использован термин «нопинан-аннелированный пиридин».

Целью работы является разработка новых способов получения пинопиридинов с различными заместителями в пиридиновом ядре и исследование их химических превращений в направлении введения гетероатомов в различные положения пинопиридиновой системы. Для достижения поставленных целей были поставлены следующие задачи:

- 1) Изучить реакцию оксима пинокарвона с различными енаминами в присутствии трихлорида железа. Рассмотреть различные условия проведения реакции: влияние растворителя, температуры. Провести реакцию в присутствии различных кислот Льюиса. Оценить синтетический потенциал реакции.
- 2) Изучить возможности функционализации пинопиридинов в направлении построения хелатирующих лигандов. Для этого исследовать реакцию Манниха для пинопиридинов и возможность окисления пинопиридинов диоксидом селена с последующей функционализацией на примере продукта конденсации оксима пинокарвона с ацетоуксусным эфиром.

Научная новизна. В результате настоящей работы предложен новый способ получения замещённых пинопиридинов. В работе предложена оригинальная реакция получения таких замещённых пиридинов из енаминов и оксима пинокарвона. По сравнению с известными ранее методами это позволяет расширить круг замещённых пинопиридинов. Синтезирована серия новых нопинан-аннелированных пиридинов. Показано, что и некоторые уже известные пинопиридины могут быть получены по существенно более простым процедурам.

Показана возможность стереоселективной функционализации пинопиридинов по реакции Манниха, а также через окисление диоксидом селена и последующим восстановительным аминированием либо бромированием и нуклеофильным замещением брома аминами. Всё эти превращения на примере пинопиридиновых

субстратов исследованы впервые. Открыта новая перегруппировка с фрагментацией пинанового остова пинопиридина и образованием замещенного пиридофеназинового продукта.

Практическая значимость работы состоит в разработке нового метода синтеза пинопиридинов. Вещества со структурным фрагментом нопинан-аннелированно пиридина находят многообразные применения в супрамолекулярной химии и асимметрическом металлокомплексном катализе. Однако методы их получения исследованы сравнительно мало. Достаточно полно исследован лишь единственный метода — реакция Крёнке. Наша работа заполняет этот пробел, предлагая конкурентноспособную альтернативу.

Полученные пинопиридины после направленной функционализации, а иногда и сами по себе могут быть использованы как лиганды для получения комплексных соединений, которые могут иметь интересные люминесцентные свойства, а также применения в катализе. Соответственно работы в этих направлениях ведут в ИНХ СО РАН и ИК СО РАН.

Апробация работы. Результаты работы доложены на XIII и XV Молодежных школах по органической химии (Новосибирск, 2010 и Уфа, 2012, соответственно), на конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012), кластере конференций по органической химии «Оргхим-2013» (Санкт-Петербург, 2013).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и 4 тезисов докладов.

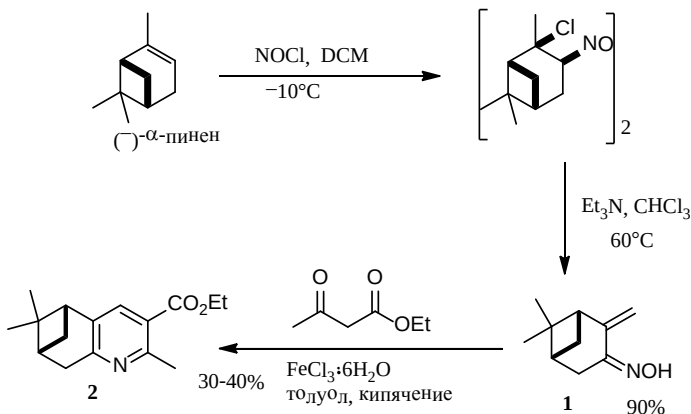
Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 98 страницах машинописного текста, содержит 9 рисунков, 47 схем и 1 таблицу. Работа состоит из введения, литературного обзора на тему «Методы синтеза замещённых нопинан-аннелированных пиридинов и их превращения», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 101 наименование.

Основное содержание работы

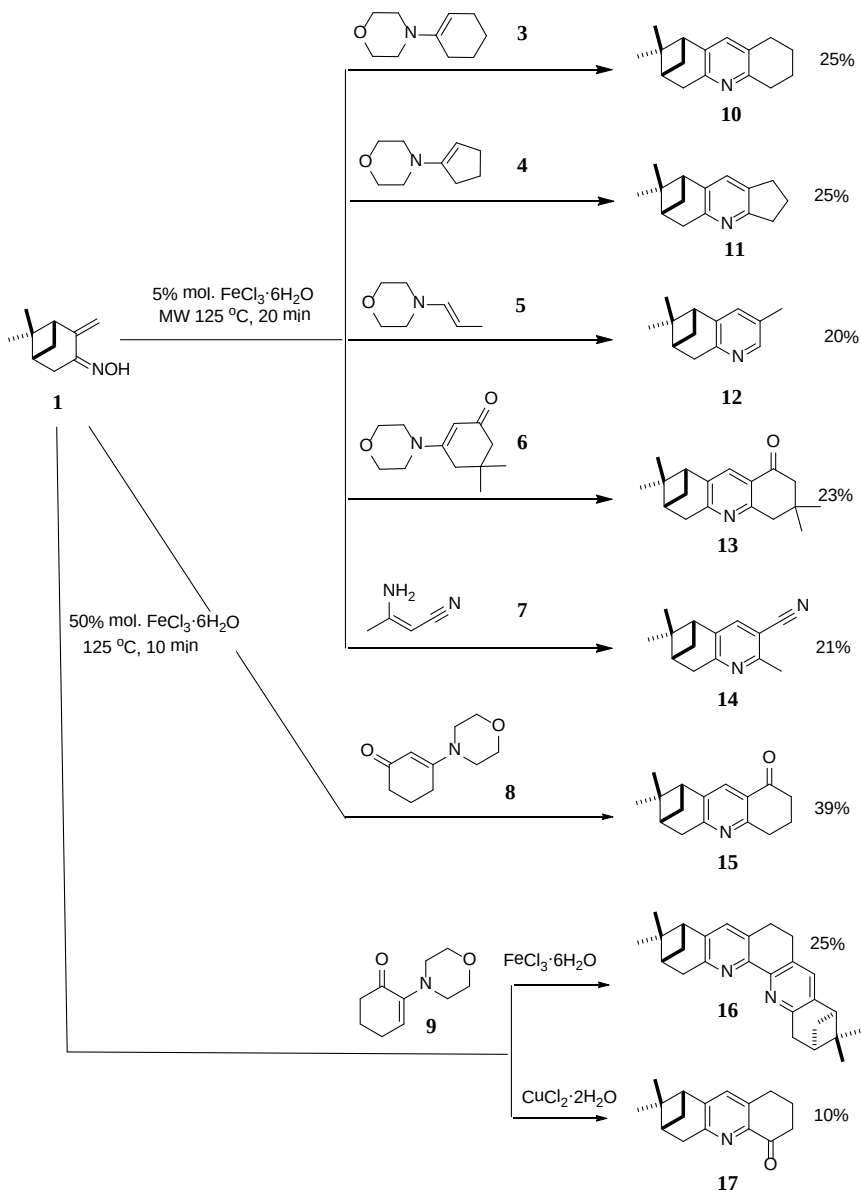
1. Синтез нопинан-аннелированных пиридинов

Оксим пинокарвона **1** – одно из самых доступных производных пинанового ряда и, без сомнения, самое доступное азотсодержащее производное α -пинена, легко может быть получено путём нитрозохлорирования-дегидрохлорирования α -пинена. Ранее показано, что оксим **1** является удобным веществом для синтеза нопинан-аннелированного пиридина **2** [Chibiryayev, A.M. et al. // Tetrahedron Letters. – 2000. - V. 41. - N 41. P. 8011-8013] (Схема 1).

Схема 1



Для синтеза нопинан-аннелированных пиридинов мы исследовали реакцию оксима пинокарвона с различными енаминами в присутствии кислоты Льюиса (Схема 2). Таким способом енамины **3-9** в реакции с оксимом пинокарвона **1** превращаются в замещенные пиридины **10-17**. Показано, что реакцию образования пинопиридинов катализируют различные кислоты Льюиса ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), а без катализаторов реакция не идёт. Мы протестировали различные растворители (бензол, толуол, *n*-ксилол, пиридин, морфолин, ДМФА) оказалось, что лучшие выходы получены без растворителя.



Среди прочих катализаторов $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ показал наилучшие результаты. Хотя безводный FeCl_3 тоже катализирует реакцию, но выход был меньше. Реакция проводилась при нагревании 110-130 °С в течение 10-30 минут.

Выходы замещённых пиридинов составляют 20-25% и не сильно зависят от природы енамина. Это можно объяснить тем, что в условиях реакции: а) ограничена стабильность исходного оксима пинокарвона; б) целевые нопинан-аннелированные пиридины могут претерпевать дальнейшие превращения. Так, в случае енамина **9** получен продукт дальнейшей конденсации **16**. Для случая этого енамина протестированы различные катализаторы, причём только хлорид железа (III) шестиводный приводит к C_2 -симметричному продукту. Сульфат железа (II) семиводный, хлорид хрома (III) шестиводный приводят лишь к продукту **17**. Хлорид индия (III) трёхводный в случае 5 % мол. (к оксиму) не приводил к заметной конверсии в течение часа, при использовании 50 % мол. образовывалась сложная смесь продуктов. Менее активный катализатор $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ позволяет получить продукт первичной конденсации **17** с выходом 10%.

На примере енамина **4** проводили сравнение обычного метода нагрева и микроволнового, и в случае последнего наблюдались лучшие результаты. Однако на примере енамина **9** преимущества микроволнового нагрева были незначительны, и для наработки продукта **16** по приведённой методике обязательно использовать микроволновый нагрев.

Строение продуктов установлено из анализа молекулярных спектров, а структура бипиридина **16** подтверждена данными РСА (Рисунок 1)¹.

Препаративные методы синтеза соединений **10**, **11**, **16**, **17**, предложенные нами, имеют преимущества по сравнению с известными в литературе. Данные сравнения приведены в Таблице 1.

¹ Рентгеноструктурное исследование выполнено сотрудниками Группы рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН д.х.н. Ю.В.Гатилыовым и д.х.н. И.Ю. Багрянской.

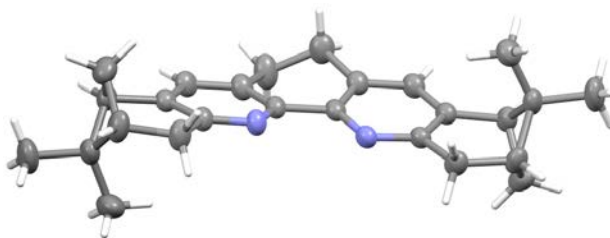
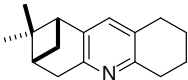
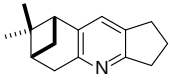
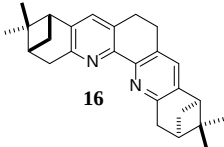
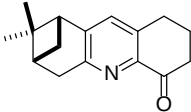


Рисунок 1. Строение продукта **16** по данным PCA

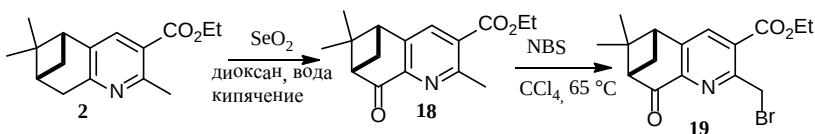
Таблица 1

Вещество	Приготовление по литературной методике	Ссылка	Приготовление по нашей методике
 10	3 стадии, выход 60%	[Popov, S.A. et al // Heterocyclic communications. – 2000. – V. 6. – N 4. P. 327-332]	1 стадия, выход 25%
 11	3 стадии, выход 59%		1 стадия, выход 25%
 16	6 стадий, выход 11%	[Chelucci, G. et al // Synthesis. – 2003. - N 1. P. 73-78]	1 стадия, выход 25%
 17	4 стадии, выход 30%		1 стадия, выход 9%

2. Изучение некоторых превращений нопинан-аннелированных пиридинов

Ранее в Лаборатории терпеновых соединений было показано, что соединение **2** может быть окислено в кетон **18**, который далее может быть селективно бромирован по метильной группе при действии *N*-бромсукцинимидом с образованием производного **19** (Схема 3)².

Схема 3

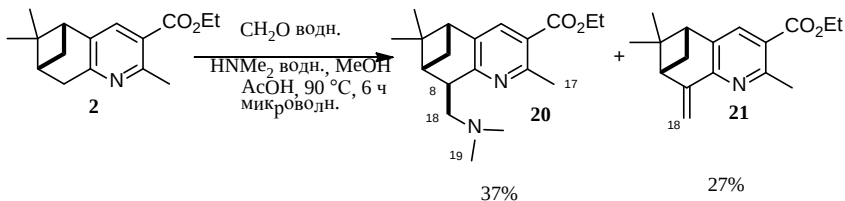


Мы повторили синтезы соединений **18** и **19** и наработали эти вещества для проведения дальнейших исследований.

2.1 Реакция Манниха

Мы обнаружили, что пинопиридин **2** вступает в реакцию Манниха в условиях микроволнового облучения, давая продукты **20** (выход 37 %) и **21** (выход 33 %), которые удалось разделить колоночной хроматографией (Схема 4).

Схема 4



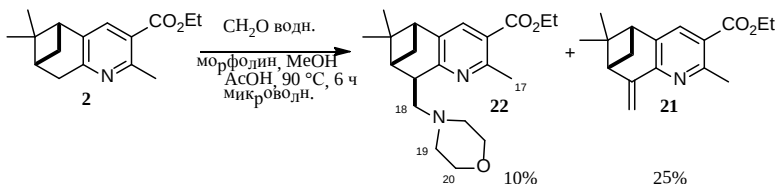
Целевой продукт **20** получается стереоселективно в виде одного диастереомера. Строение соединения **21** установлено при помощи анализа молекулярных спектров. Конфигурация атома C8 продукта реакции Манниха **20**

² Неопубликованные данные, полученные к.х.н. Колесником В.Д. (НИОХ СО РАН)

подтверждена экспериментом по наблюдению гомоядерного эффекта Оверхаузера и экспериментом с измерением величин дальних констант ССВ ^{13}C - ^1H . Побочный продукт **21** получается предположительно в ходе отщепления диметиламино-группы от целевого амина **20**. О том, что соединение **21** образуется именно в ходе деструкции продукта реакции Манниха **20** свидетельствует то, что при проведении реакции при более высоких температурах (100 °С) выход целевого продукта **20** значительно уменьшается, а выход побочного олефина **21** растёт.

После удачного проведения реакции мы решили заменить диметиламин на морфолин в качестве реагирующего амина. Однако в этом случае выход целевого амина **22** был крайне мал (10 %) (Схема 5). Это согласуется с тем, что наилучший выход для реакции Манниха получается для пары формальдегид/диметиламин.

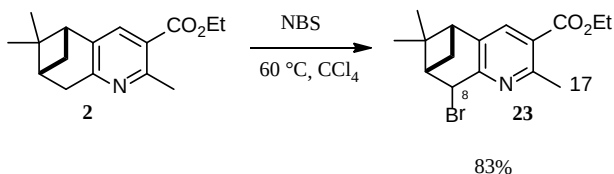
Схема 5



2.2 Бромирование

Нам удалось провести реакцию бромирования конденсированного пиридина **2** при помощи *N*-бромсукцинимид, при этом регио- и стереоселективно образовывался продукт **23** (Схема 6). Конфигурация атома С8 пока не определена.

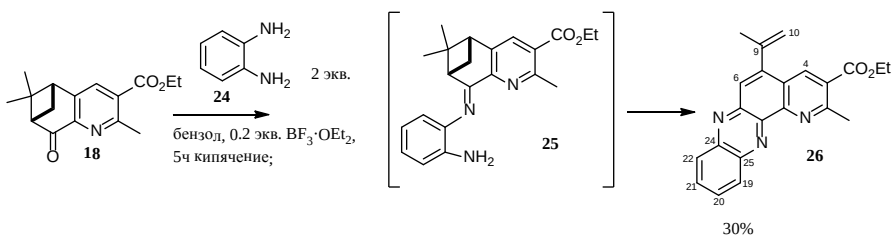
Схема 6



2.3 Превращения кетона **18**

Вторым методом, выбранным нами для введения гетероатомов в систему пинопиридина **2**, является модификация кетона **18** (Схема 7). При реакции кетона **18** с *o*-фенилендиамином **24** основания Шиффа **25** выделить из реакционной смеси не удалось. Однако был получен и охарактеризован продукт со скелетом пиридофеназинового типа **26**, который образуется в ходе перегруппировки и окисления.

Схема 7



В связи с необычностью найденной структуры **26** мы решили найти дополнительные подтверждения химического строения этого вещества методом РСА (Рисунок 2).

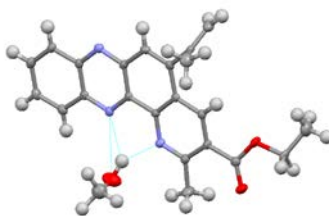


Рисунок 2. Строение сольвата продукта **26** с метанолом по данным РСА³

³ Рентгеноструктурное исследование выполнено сотрудниками Группы рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН д.х.н. Ю.В.Гатилыовым и д.х.н. И.Ю. Багрянской.

Сотрудниками ИХХ СО РАН получены комплексные соединения⁴ по реакции феназина **26** с хлоридом цинка (II) (Рисунок 3) и хлоридом кадмия (II) (Рисунок 4). Для этих комплексов наблюдается люминесценция как в растворе (хлороформ), так и в твёрдой фазе. Для свободного лиганда **26** наблюдается более слабая люминесценция.

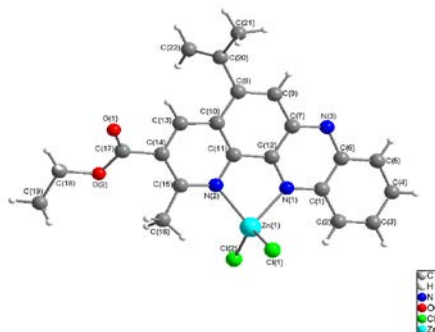


Рисунок 3. Структура комплекса пиридофеназина **26** с хлоридом цинка (II) по данным РСА

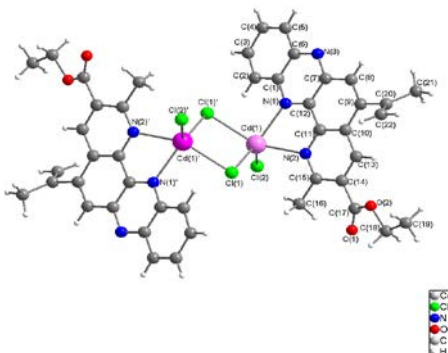
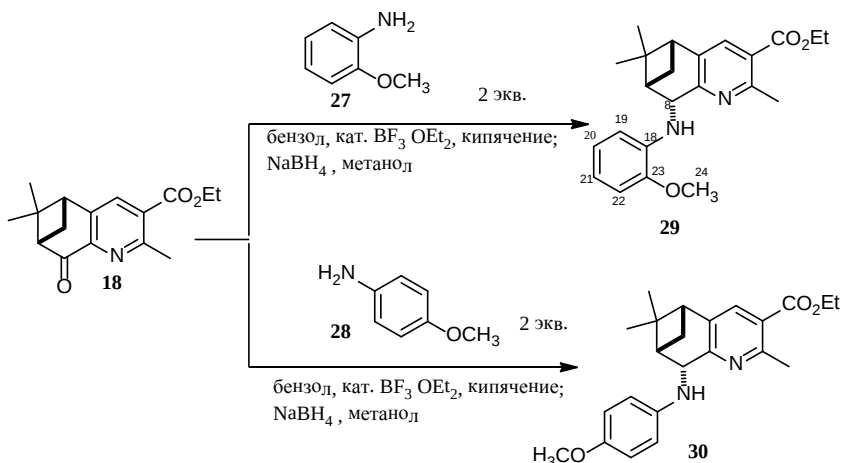


Рисунок 4. Структура комплекса пиридофеназина **26** с хлоридом кадмия (II) по данным РСА

⁴ Синтез комплекса Zn(II) проведён Т.Е.Кокиной, а комплекса Cd(II) – Ю.А.Брылёвой, рентгеноструктурное исследование выполнено Л.А.Глинской.

Нам удалось провести реакции восстановительного аминирования между кетоном **18** и ароматическими аминами: *o*-анизидином **27** и *p*-анизидином **28**, при этом стереоселективно образовывались амины **29** и **30** (Схема 8). Строение продуктов **29** и **30** установлено из анализа молекулярных спектров.

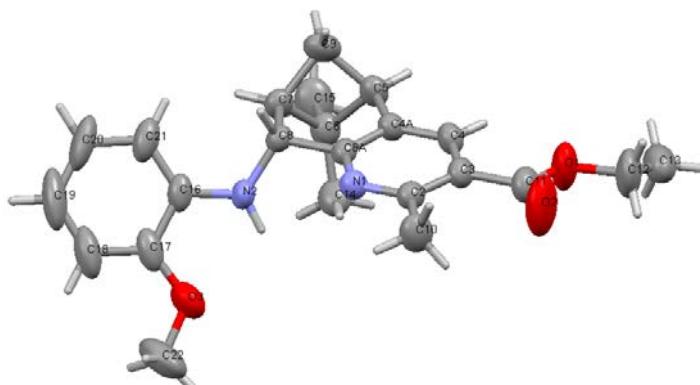
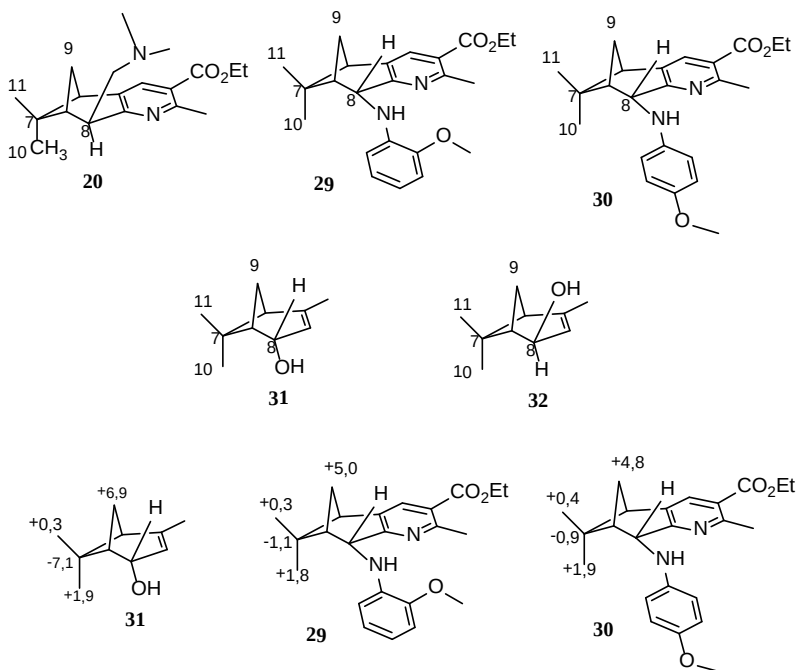
Схема 8



Конфигурация C8 во вторичных аминах **29** и **30** определялась из анализа имеющихся данных спектров ЯМР ^{13}C для аминов **20**, **29** и **30** (Схема 9). Для этого мы рассмотрели разность величин химсдвигов в спектрах ЯМР ^{13}C атомов углерода C7, C9, C10, C11 во вторичном амине **29** и в третичном амине **20**, где конфигурация C(8) определена. Полученные результаты мы сравнили с известными данными по *цис*- и *транс*-вербенолам **31** и **32** соответственно [Young, D. et al. // J. Org. Chem. – 1985. – V. 50. – N 21. – P. 4098-4102.]. На Схеме 9 приведены значения разностей величин химсдвигов ($\Delta\delta$, м.д.) атомов углерода пинановой системы для *цис*- и *транс*-вербенолов, аминов **29** и **20**, аминов **30** и **20** рядом со структурными формулами *цис*-изомеров. Впоследствии конфигурация подтверждена данными РСА (Рисунок 5)⁵.

⁵ Рентгеноструктурное исследование выполнено сотрудниками Группы рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН д.х.н. Ю.В.Гатиловым и д.х.н. И.Ю. Багрянской.

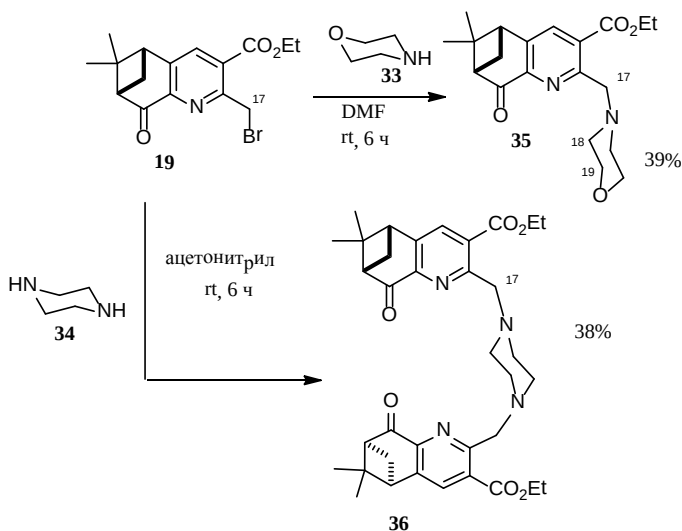
Схема 9

Рисунок 5. Структура амина **29** по данным PCA

2.4 Замещение атома брома в бромиде 19

Третьим выбранным нами методом введения гетероатомов в систему пинопиридина **2** является замещение брома в бромкетоне **19** (Схема 10). Так, были проведены реакции нуклеофильного замещения брома при действии морфолина **33** и пиперазина **34**, соответственно были получены амин **35** и C_2 -симметричный амин **36**.

Схема 10



Выводы

1. Изучена конденсация оксима пинокарвона с различными енаминами в условиях катализа солями переходных металлов и разработан новый метод синтеза нопинан-аннелированных пиридинов. Исследована региоселективность реакции и установлено, что в ходе конденсации α -атом енаминового фрагмента становится α -атомом пиридинового ядра. Показано, что к наилучшим результатам приводит использование в качестве катализатора шестиводного хлорида железа (III).
2. Разработано два метода модификации пиридинового ядра для получения хиральных полигетероатомных производных: (1) по реакции Манниха пинопиридина с подходящим амином и (2) путём окисления пинопиридина по «бензильному» положению с последующим восстановительным аминированием кетона или бромированием по второму «бензильному» положению с последующим замещением брома при действии гетероатом-центрированного нуклеофила (морфолина или пиперидина).
3. Показано, что в условиях реакции Манниха с вторичными аминами – диэтиламином и морфолином – пинопиридиновое ядро реагирует регио- и стереоселективно, давая продукты аминометилирования по метиленовой группе в «бензильном» положении.
4. Установлено, что α -кетопроизводное пинопиридина ведёт себя по-разному при конденсации с ароматическими аминами и последующем восстановлении: в случае *o*- и *n*-анизидинов стереоселективно образуются вторичные амины, в то время как реакция с *o*-фенилендиамином приводит к продукту пиридофеназинового типа в результате перегруппировки и аутоокисления.

**Основные результаты работы опубликованы в
следующих сообщениях:**

1. Vasilyev, E.S., Agafontsev, A.M., Kolesnik, V.D., Gatilov, Yu.V., Tkachev, A.,V. Stereoselective functionalisation of pinopyridine with anisidines and o-phenylenediamine // *Mendeleev Commun.* – 2011. – V. 21. – N 5. – P. 253-255.
2. Vasilyev, E.S., Agafontsev, A.M., Tkachev, A.,V. Microwave Assisted Synthesis of Chiral Nopinane-Annulated Pyridines by Condensation of Pinocarvone Oxime with Enamines Promoted by FeCl_3 and CuCl_2 // *Synth. Comm.* – 2014. (published on-line February 12, 2014, DOI:10.1080/00397911.2013.877145)

**Основные результаты работы представлены на
следующих конференциях:**

1. Васильев Е.С., Агафонцев А.М. Синтезы на основе пинопиридина./ XIII Молодёжная школа-конференция по органической химии, Новосибирск, 2010, с. 96
2. Васильев Е.С., Агафонцев А.М., Ткачёв А.В. Синтез аналогов пинопиридина / XV Молодёжная школа-конференция по органической химии, Уфа, 2012, с. 110
3. Васильев Е.С., Агафонцев А.М., Ткачёв А.В. Синтез аналогов пинопиридина. / Актуальные проблемы органической химии, Новосибирск, 2012, с. 49
4. Васильев Е.С., Агафонцев А.М., Ткачёв А.В. Синтез нопинан-аннелированных пиридинов. / Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013», Санкт-Петербург, с. 57