

На правах рукописи

Патрушева Ольга Викторовна

**ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ МОСТИКОВЫХ АМИНОВ
В РЯДУ ТРИЦИКЛО[7.3.1.0^{2,7}]ТРИДЕКАНА
И ТРИЦИКЛО[7.2.1.0^{2,7}]ДОДЕКАНА**

02.00.03. - Органическая химия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Владивосток-2006

Работа выполнена в Дальневосточном государственном университете

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор Высоцкий В.И.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Ануфриев В.Ф.

кандидат химических наук,
доцент Ростовская М.Ф.

Ведущая организация: Саратовский государственный
университет им. Чернышевского

Защита состоится 23 июня 2006 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 005.005.01 в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН по адресу: 690022 г. Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159, ТИБОХ ДВО РАН.

Факс: (4232) 31-40-50

science@piboc.dvo.ru

С диссертацией можно ознакомиться в филиале Центральной научной библиотеки ДВО РАН (Владивосток-22, проспект 100 лет Владивостоку, 159, ТИБОХ ДВО РАН)

Автореферат разослан 22 мая 2006г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.х.н., с.н.с.



Г.И. Прокопенко

2006 А
11360

Актуальность темы. В шестидесятых годах XX века в тропических растениях семейства *melicaceae* были обнаружены соединения, обладающие различной биологической активностью, названные лимоноидами. В последнее время вещества этого ряда были выделены из других растительных объектов. Среди лимоноидов необычным строением выделяются соединения группы мексиканолида и свитенина, основным фрагментом которых является система трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекана. Структура трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекана легко доступна на основе реакции дикетонной конденсации циклогексанона с формальдегидом. Соединения ряда трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекана обнаружили седативное, антиаритмическое, фунгицидное действие, а также нашли применение при получении эпоксидных смол.

В последнее время были разработаны методы синтеза некоторых соединений ряда трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекана, биологическая активность которых ещё не изучена. В то же время установлено, что производные структурно близкой бицикло[3.2.1]октановой системы, выделенные из растительных объектов, проявляют биологическую активность.

Несмотря на доступность систем трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекана и трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекана, химия их мало изучена. Так, оставались невыясненными вопросы, связанные с влиянием относительной конфигурации заместителей на реакционную способность молекул.

Данная работа выполнена в рамках темы «Развитие тонкого органического синтеза и поиск новых физиологически активных веществ на основе 1,5-дикарбонильных соединений» (№ Государственной регистрации 01200302938) при поддержке программы Министерства образования и науки «Университеты России» (грант № ур-05.01.054).

Цель работы. Целью данного исследования является изучение реакции дезаминирования аминов в ряду трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекана и трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекана с аминогруппой у мостикового атома углерода методом хроматомасс-спектрометрии, а также изучение влияния относительной конфигурации аминогруппы, наличия функциональных групп и размера цикла в структуре амина на результат реакции дезаминирования. Для проведения исследования необходимо установить относительную конфигурацию аминогруппы в исходных соединениях, а также провести ряд встречных синтезов, направленных на получение предполагаемых продуктов реакции дезаминирования.

Положения, выносимые на защиту.

1. Направление реакции дезаминирования трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-13-ил- и трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-12-иламинов определяется относительной конфигурацией мостиковой аминогруппы и природой окружающих функциональных групп.

2. Относительная конфигурация заместителя у мостикового атома углерода стереоизомеров 13-R-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-енов и 12-R-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-енов определяется разностью химических сдвигов сигналов олефиновых атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C.

3. Восстановление трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-ен-12-она дает *син*-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-ен-12-ол. Результатом ацидолиза *син*-2,7-эпокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекан-12-ола и дегидратации *син*-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекан-2,12-диола является образование простой эфирной группы.

Научная новизна. Изучено протекание реакции дезаминирования аминов в ряду трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекана и трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекана методом хроматомасс-спектрометрии. Выяснена регионаправленность этих реакций.

Впервые, на основании анализа спектров ЯМР ¹³C стереоизомеров по мостиковому атому углерода трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-енов и трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-енов найден признак, позволяющий определить относительную конфигурацию заместителя в мостике.

Впервые осуществлен синтез соединений ряда трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекана и установлена стереонаправленность проведенных реакций.

Практическая значимость. Изучена реакция трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-13-ил- и трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-12-иламинов с азотистой кислотой. Определено влияние структурных факторов в молекулах аминов на процесс дезаминирования. Предложен метод определения относительной конфигурации заместителя в 13-R-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-енах и 12-R-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-енах. Разработаны методы синтеза соединений ряда трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекана.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на XL Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2002), XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003), 3-м международном симпозиуме «Химия и химическое образование» (Владивосток, 2003), Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 работ: 2 статьи в «Журнале органической химии», 1 статья в журнале «Tetrahedron» и тезисы 5 докладов на конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, включающего Введение, Литературный

обзор, Обсуждение экспериментальных результатов, Экспериментальную часть, Выводы и Список цитируемой литературы (173 ссылки); содержит 24 таблицы, 36 рисунков и 21 схему.

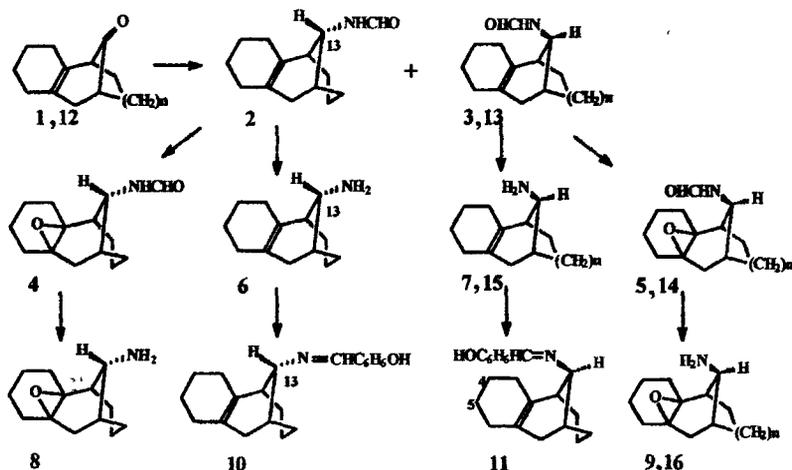
Используемые в работе специальные термины, сокращения и условные обозначения. ГХ/МС – газовая хроматомакс-спектрометрия, t_R – время удерживания, ЯМР – ядерный магнитный резонанс, ХС - химический сдвиг, $\Delta\delta_{(C=C)}$ - разность ХС атомов углерода двойной связи, ВМВС - внутримолекулярная водородная связь.

Благодарность. Автор выражает благодарность сотруднику лаборатории молекулярного анализа ДВГУ Вербищкому Г.А. за выполнение квантово-химических расчетов; рук. группы ЯМР спектроскопии ТИБОХ ДВО РАН, к.х.н. Исакову В.В. за оказанную в работе помощь.

Содержание работы

Реакцией гидроаминирования по Лейкарту из кетона 1 получена смесь формильных производных 2, 3, которые после разделения действием надфталеовой кислоты были переведены в эпоксиформиламины 4, 5. Гидролизом формиламинов 2 - 5 получены соответствующие амины 6 - 9 (схема 1). Взаимодействием индивидуальных аминов 6, 7 с салициловым альдегидом были получены соответствующие основания Шиффа 10, 11. Относительная конфигурация заместителей у атома углерода С(13) в соединениях 2 - 11 однозначно не была ранее установлена.

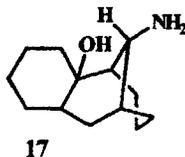
Схема 1



1, 3, 5, 7, 9: n=2; 12, 13, 14, 15, 16: n=1

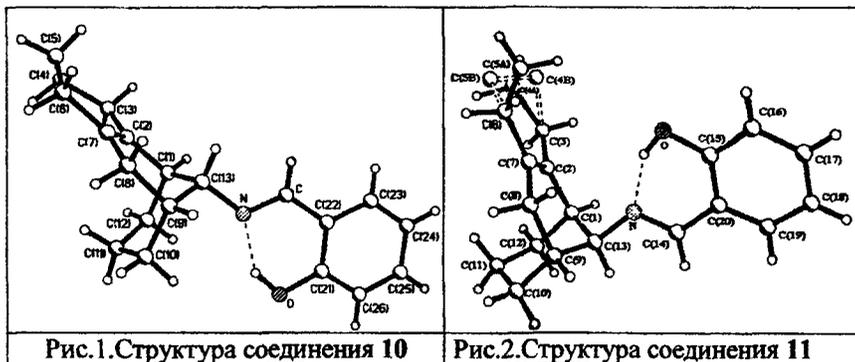
Аналогично из кетона 12 получен формиламин 13, который приводит к соединениям 14, 15 и далее к амину 16 (схема 1). Относительная конфигурация аминогруппы у мостикового атома углерода в соединениях 15, 16 ранее была установлена.

Гидроксиамин 17 был получен восстановлением соответствующего оксима, однако, относительная конфигурация аминогруппы ранее не была определена.



1. Установление относительной конфигурации заместителя у мостикового атома углерода в 13-*R*-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеканах и 12-*R*-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додеканах

Методом рентгеноструктурного анализа была установлена пространственная структура азометинов 10, 11 (рис. 1, 2).

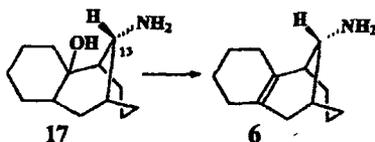


Атомы водорода гидроксильной группы азометинов 10 и 11 участвуют в образовании внутримолекулярной водородной связи O...N с длиной связи O...N 2.591(2) Å и углом OHN 147(2)° у *анти*-изомера 10 и с длиной связи O...N 2.578(2) Å и углом OHN 155(2)° у *син*-изомера 11. Определение структуры соединения 11 при комнатной температуре показало высокие тепловые параметры атомов C(4), C(5) и расстояние между ними 1.348 Å, что почти соответствует длине двойной связи C=C. Однако, ни последовательность операций синтеза соединения 11, ни данные других физических методов исследования не давали основания предполагать ее наличия в этом положении. Определение структуры соединения 11 при температуре 173(1) К показало, что в кристалле имеет место статистическое распределение двух конформационных состояний (рис. 2).

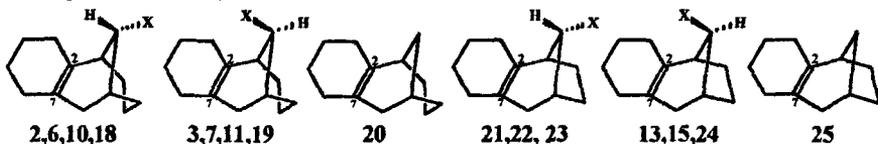
Данные об относительной конфигурации заместителя у атома углерода C(13) оснований Шиффа 10, 11 позволили судить об относительной конфигурации группы в мостике в соединениях 2 - 9.

Анти-конфигурация аминогруппы при C(13) в гидроксиамине 17 определена на основании реакции дегидратации, в результате которой получен анти-амин 6 (схема 2).

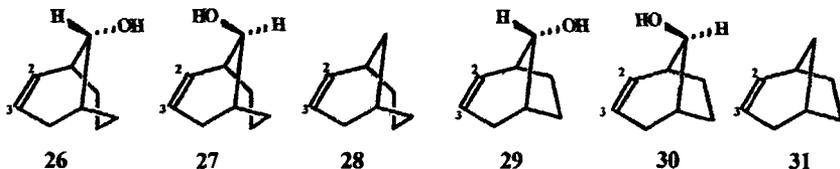
Схема 2



Для дальнейших исследований представлялось целесообразным найти дополнительный критерий, который позволил бы на основе анализа спектров ЯМР решить задачу установления относительной конфигурации заместителя у мостикового атома углерода. При сравнительном анализе спектров ЯМР ^{13}C пар стереоизомеров 13-R-трицикло[7.3.1.0 2,7]тридец-2(7)-енов по атому C(13) были выявлены отличия в ХС олефиновых атомов углерода. Для выяснения причин этого различия нами были выполнены квантово-химические расчеты значений ХС в спектрах ЯМР ^{13}C некоторых производных трицикло[7.п.1.0 2,7]-2-енов и структурно близких бицикло[3.п.1]-2-енов методом *ab initio* (газовая фаза). Геометрия молекул оптимизирована в C_1 симметрии на HF уровне теории с использованием TZ базиса с двумя поляризационными функциями. Оптимальные структуры использованы в расчете абсолютных химических сдвигов с использованием метода GIAO, входящего в пакет программ Dalton. Расчеты значений ЯМР ^{13}C сдвигов отнесены к тетраметилсилану. На основе полученных данных сделано полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C указанных соединений.



2, 21: X=NHCHO; 3, 13: X=NHCHO; 6, 22: X=NH $_2$; 7, 15: X=NH $_2$;
10: X=NCHC $_6$ H $_4$ OH; 11: X=NCHC $_6$ H $_4$ OH; 18, 23: X=OH; 19, 24: X=OH



Величина разности $\Delta\delta_{(C-C)}$ специфична для каждого изомера 13-*R*-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-енов и 9-*R*-бицикло[3.3.1]нон-2-енов вне зависимости от типа заместителя (табл. 1). *Анти*-изомерам 2, 6, 10, 18, 26 соответствует меньшая величина $\Delta\delta_{(C-C)}$, а *син*-формам 3, 7, 11, 19, 27 - большая. В то же время для 12-*R*-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-енов и 8-*R*-бицикло[3.2.1]окт-2-енов наблюдается обратная зависимость: *анти*-изомеры 21 - 23, 29 имеют большую разность $\Delta\delta_{(C-C)}$, а *син*-формы 13, 14, 24, 30 - меньшую. Причина подобной специфичности - влияние γ -эффекта заместителя в мостике на ХС атома углерода С(2) в спектре ЯМР ¹³С.

Таблица 1. Разности ХС (м.д.) атомов углерода двойной связи в спектре ЯМР ¹³С в различных циклических системах.

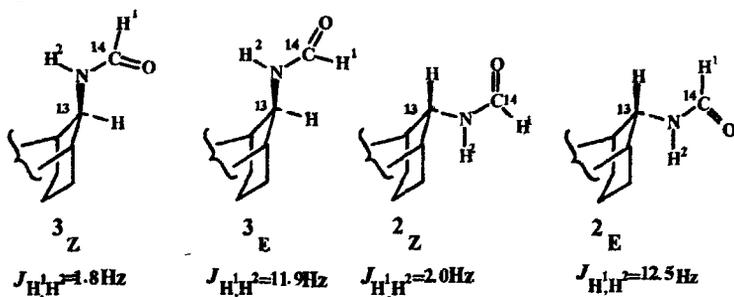
Соединение	$\Delta\delta_{(C-C)}$	
	<i>анти</i> -изомер	<i>син</i> -изомер
<i>13-R-Трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-ен</i>		
20 (R=H)	0.8	
2, 3 (R=NHCHO)	0.9	3.85
6, 7 (R=NH ₂)	0.24	1.62
10, 11 (R=NCHC ₆ H ₆ OH)	0.8	3.8
18, 19 (R=OH)	1.29	4.15
<i>9-R-Бицикло[3.3.1]нон-2-ен</i>		
28 (R=H)	1.1	
26, 27 (R=OH)	0.97	4.33
<i>12-R-Трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-ен</i>		
25 (R=H)	11.5 ^a	
21, 13 (R=NHCHO)	-	5.42
22, 14 (R=NH ₂)	-	6.29
	11.28 ^a	7.18 ^a
23, 24 (R=OH)	9.82 ^a	4.87 ^a
<i>8-R-Бицикло[3.2.1]окт-2-ен</i>		
31 (R=H)	10.9	
29, 30 (R=OH)	8.4	3.3

^aПолучено из теоретических спектров.

Формально относительные величины $\Delta\delta_{(C-C)}$ изомерных форм трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеценов / бицикло[3.3.1]ноненов и трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додеценов / бицикло[3.2.1]октенов инвертируются.

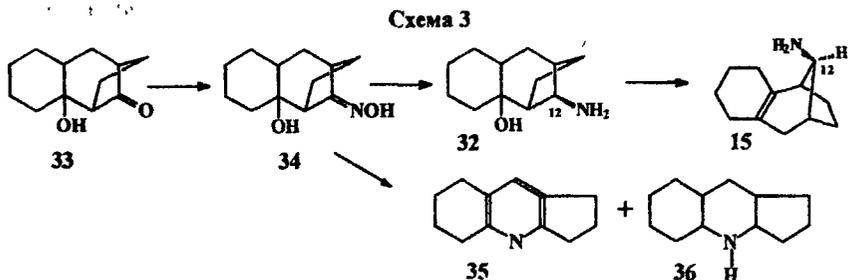
Это происходит из-за различия величин $\Delta\delta_{(C-C)}$ в соответствующих ненасыщенных углеводородах. Для углеводородов **20**, **28** указанная разность не превышает 1.1 м.д. и большой сильнополюсный сдвиг вследствие влияния γ -гош-эффекта на атом C(2) для *син*-изомеров вызывает увеличение значения $\Delta\delta_{(C-C)}$. Таким образом, отличием *анти*-изомеров 13-R-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-енов и 9-R-бицикло[3.3.1]нон-2-енов от *син*-изомеров в спектрах ЯМР ¹³C является меньшее значение $\Delta\delta_{(C-C)}$. В то же время для 12-R-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-енов и 8-R-бицикло[3.2.1]окт-2-енов большой сильнополюсный сдвиг вследствие влияния γ -гош-эффекта на атом C(2) для *син*-изомеров вызывает уменьшение большого значения $\Delta\delta_{(C-C)}$ углеводородов **25** и **31** (табл.1).

В спектрах ЯМР ¹³C и ¹H формиламинов **2**, **3** наблюдается удвоение почти всех сигналов. Это может быть обусловлено существованием в растворе нескольких стабильных конформаций для формиламинов **2** и **3**, отличающихся друг от друга ориентацией амидной группы. Для обоих изомеров были рассчитаны энтальпии образования наиболее вероятных конформаций амидной группы. Расчеты показывают, что для изомера **3** стабильными являются конформеры **3_Z** и **3_E**, а для изомера **2** конформеры **2_Z** и **2_E**.

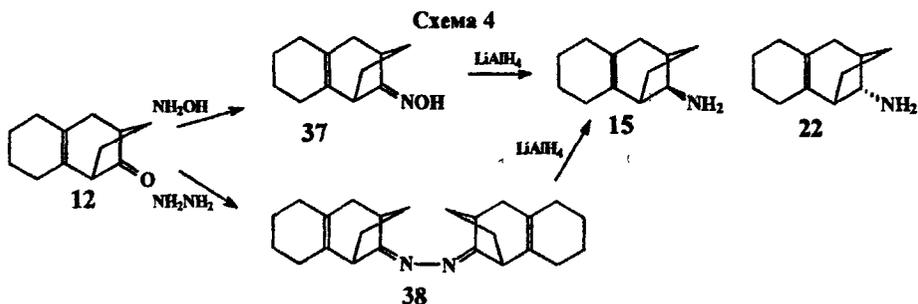


В каждой из пар конформеров (**2_Z** и **2_E**; **3_Z** и **3_E**) полная энергия молекулы меньше у *Z*-конформера. На этом основании более интенсивные сигналы атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C и ¹H соединений **2**, **3** мы приписали *Z*-форме относительно сигналов соответствующих атомов углерода *E*-формы. *Z* и *E* конформеры характеризовали значениями ³*J* констант формильных протонов в спектрах ЯМР ¹H. Так, у *Z*-конформеров значение ³*J* атомов водорода связи N-C(14) находящихся в *цис*-положении значительно меньше, чем для значения ³*J* *E*-конформеров этих атомов водорода находящихся в *транс*-положении. В спектрах ЯМР ¹H метанамидов **13** и **14** также наблюдается удвоение сигналов с аналогичными значениями ³*J* констант формильных протонов *Z* и *E* конформеров.

Для исследования влияния размера цикла на ход реакции дезаминирования представлялось желательным получить амины **22** и **32** ряда трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекана. Взаимодействием кетона **33** с гидроксилмином получен оксим **34**, восстановлением которого LiAlH_4 получен амин **32** (схема 3). Также выделены известные соединения **35** и **36**, которые данной реакцией получены впервые. *Син*-конфигурация аминогруппы у атома углерода C(12) в соединении **32** определена на основании реакции дегидратации, в результате которой получен *син*-амин **15**.



Для синтеза *анти*-амина **22** проведен ряд реакций (схема 4). Восстановление оксима **37**, полученного взаимодействием кетона **12** с гидроксилмином, проводили $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$, LiAlH_4 /эфир, Na/EtOH . Во всех описанных условиях образовывалась смесь продуктов с основным содержанием соединения **15**. Выделить в индивидуальном виде соединение **22** из смеси изомеров не удалось. В результате реакции кетона **12** с гидразингидратом получен азин **38**, восстановление которого также привело к *син*-амину **15**.



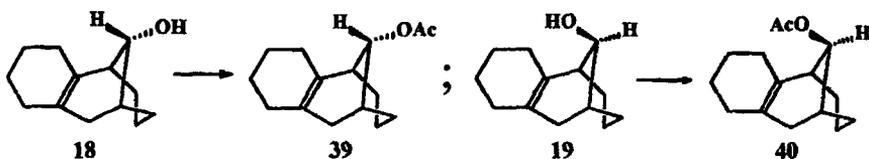
Таким образом, для исследования протекания реакции дезаминирования был получен набор аминов **6 - 9**, **15 - 17**, **32** с известной относительной конфигурацией аминогруппы.

2. Характеристика исходных аминов и предполагаемых продуктов реакции дезаминирования в ряду трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекана и трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекана

2.1. Трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеканы

Для изучения реакции дезаминирования методом ГХ/МС были отобраны стандартные образцы трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеканов (исходных аминов и предполагаемых продуктов реакции), необходимых для идентификации соединений на хроматограмме. Были определены их времена удерживания и получены масс-спектры. Взаимодействием спиртов 18, 19 с уксусным ангидридом получены *анти*-/*син*-ацетаты 39, 40 (схема 5), для которых значения $\Delta\delta_{(C-C)}$ в спектрах ЯМР ¹³С (1.8 м.д. и 3.72 м.д. соответственно) отвечают найденному признаку отнесения конфигурации заместителя (табл. 1). Времена удерживания на хроматограмме *син*-изомеров 7, 9, 19, 40 относительно меньшие, чем у *анти*-изомеров 6, 8, 18, 39.

Схема 5

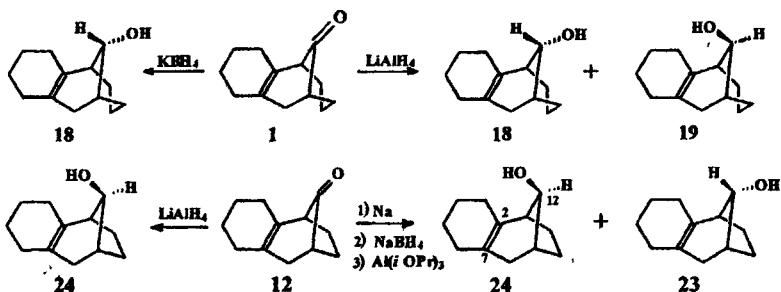


2.2. Трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додеканы

В отличие от 13-*R*-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеканов, 12-*R*-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додеканы являются менее изученной группой соединений. Поэтому был проведен ряд встречных синтезов, направленных на получение стандартных образцов предполагаемых продуктов реакции дезаминирования трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-12-иламинов, необходимых для изучения последней реакции методом ГХ/МС.

Известно, что при восстановлении трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-ен-13-она 1 KBH₄ образуется *анти*-спирт 18, а восстановление LiAlH₄ приводит к смеси стереоизомерных спиртов 18 и 19 в соотношении 4:1 (схема 6). Для сравнения стереохимических результатов восстановления трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-ен-12-она 12 были испытаны различные восстановительные реагенты: Na/EtOH; NaBH₄/EtOH; Al(*i*-PrO)₃/*i*-PrOH. В описанных условиях образовывалась смесь изомеров трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-ен-12-ола 23 и 24 с преобладанием *син*-изомера 24 (схема 6). При восстановлении кетона 12 LiAlH₄ в продуктах реакции *анти*-спирт 23 отсутствует.

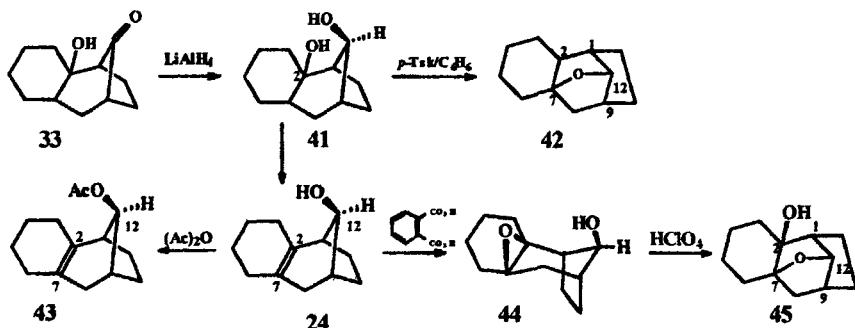
Схема 6



Таким образом, установлено, что реакция восстановления гомологичных кетон \bar{c} 1 и 12 приводит к продуктам с противоположной относительной конфигурацией. При восстановлении кетона 1 различными реагентами образуется *анти*-спирт 18, как индивидуальный или основной продукт, в то время как восстановление кетона 12 приводит к *син*-спирту 24, как основному продукту.

Восстановлением кетона 12 $LiAlH_4$ был получен диол 41. Последующая дегидратация диола 41 *n*-толуолсульфокислотой в бензоле приводит к образованию соединений 24 и 42 (схема 7). Непредельный спирт 24 действием уксусного ангидрида был переведен в ацетат 43, а под действием надфталево \bar{c} й кислоты был превращен в эпоксид 44 (схема 7). Последний под действием хлорной кислоты дает соединение 45.

Схема 7



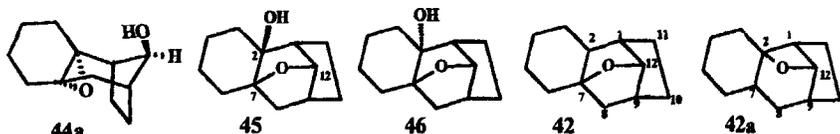
Строение соединений 24, 41 - 45 было установлено на основании данных ИК-, ЯМР 1H -, ^{13}C -, 2D-спектроскопии и масс-спектрометрии. В соединениях 42, 45 и 46 для удобства сравнения структур была сохранена нумерация углеродных атомов трицикло[7.2.1.0 2,7]додекановой системы.

В ИК-спектрах спиртов 24, 41, 44, 45 наблюдаются полосы, соответствующие поглощению $OH_{свz}$ и не исчезающие при разбавлении.

Это свидетельствует о внутримолекулярном характере водородной связи гидроксильной группы с двойной связью в соединении **24**, с атомом кислорода в соединениях **44**, **45** и гидроксилем у атома углерода C(2) в соединении **41**.

Син-конфигурация заместителей у атома C(12) в соединениях **24** и **43** определена на основании установленного признака отнесения конфигурации по значительному отличию значений $\Delta\delta_{(C-C)}$ атомов C(2) и C(7) в спектрах ЯМР ^{13}C (4.4 м.д. и 5.06 м.д. соответственно) от $\Delta\delta_{(C-C)}$ в спектре углеводорода **25** (11.5 м.д., теоретическое значение). Следовательно, гидроксильной группе эпоксиспирта **44** также соответствует *син*-конфигурация.

Направление реакции эпексидирования соединения **24** было определено на основании наличия ВМВС в ИК-спектре соединения **44**. Спирт альтернативной конфигурации **44a** не образует ВМВС.

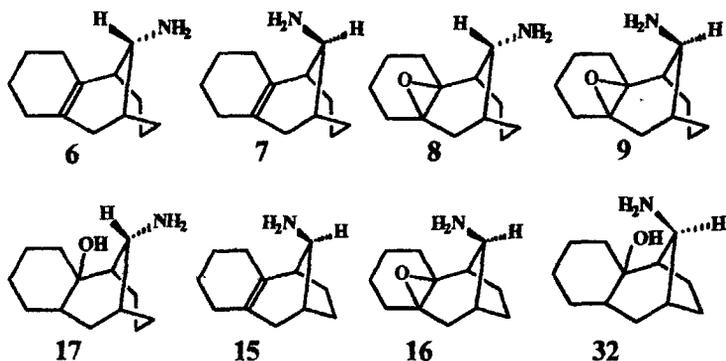


Кислотное расщепление эпексиспирта **44** вместо ожидаемых ненасыщенных продуктов раскрытия эпексидного цикла приводит к основному продукту **45** (схема 7). Из двух возможных структур **45** и **46** – первая имеет, а вторая не имеет ВМВС между гидроксильной группой и атомом кислорода окисного цикла. Как следует из геометрии молекулы, образование ВМВС в молекуле соединения **45** возможно только при экваториальном расположении ОН-группы. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **45** сигналы атомов углерода C(12) и C(7) находятся в более слабом поле (85.95 и 86.42 м.д. соответственно), чем сигнал атома углерода C(2), который проявляется в области 79.78 м.д.. Возможно это вызвано влиянием углеродных заместителей на С-О атомы углерода эфирного мостика.

Анализ спектров ИК-, ЯМР 1H и ^{13}C соединения **42** показал, что соединению может соответствовать также структура **42a** с четырехчленным кислородсодержащим циклом. Структура соединения **42** установлена по данным 2D ЯМР эксперимента. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **42**, как и в соединении **45**, сигналы атомов углерода C(12) и C(7) находятся в слабом поле (86.78 и 82.78 м.д. соответственно). В спектре ЯМР 1H соединения **42** сигнал экваториального протона H(8) наблюдается дублетом дублетов при 1.10 м.д., сигнал аксиального протона H(8) наблюдается триплетом при 1.71 м.д., что соответствует взаимодействию каждого протона H(8) только с двумя протонами: один протон H(8) и один протон H(9). Эти данные соответствуют структуре **42**.

3. Реакции дезаминирования

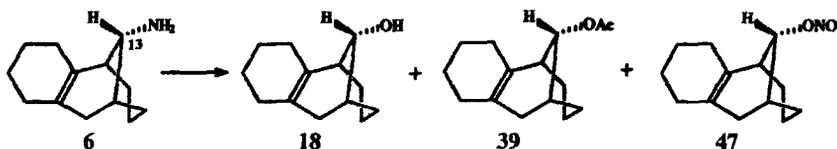
Нами были исследованы особенности реакции замещения в мостике у C(13) и C(12) соответственно на примере реакции дезаминирования аминов ряда трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекана (соединения 6 - 9, 17) и трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекана (соединения 15, 16, 32). Дезаминирование проводили в растворе 50%-ной уксусной кислоты нитритом натрия. Состав реакционной смеси изучали методом ГХ/МС. Соединения на хроматограмме реакционной смеси идентифицировали сравнением с t_R и масс-спектрами стандартов, описанных в предыдущей главе. Строение новых соединений предложено на основании данных ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопии и масс-спектрометрии.



3.1 Анти-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-ен-13-иламин 6

Амин 6 реагирует с сохранением конфигурации у мостикового атома углерода C(13), образуя, в основном, спирт 18 и, в меньших количествах, ацетат 39 и нитрит 47 (схема 8).

Схема 8



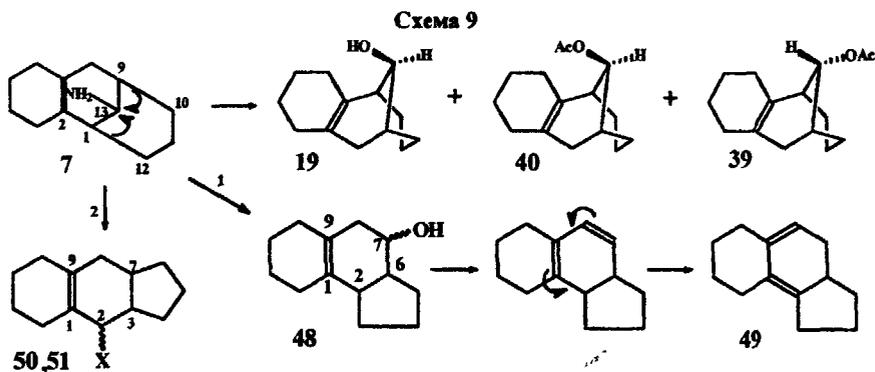
Соединение 47 идентифицировали по значению пика молекулярного иона $[M]^+ = 221$ в масс-спектре и на основании восстановления реакционной смеси $LiAlH_4$, в результате которого с хроматограммы исчезает пик этого соединения. Стереоселективность нуклеофильной атаки позволяет предполагать влияние анхимерного содействия. Образование нитритов в реакциях дезаминирования известно.

3.2. Син-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-ен-13-иламин 7

При взаимодействии с азотистой кислотой *син*-амин 7 образует более сложную смесь продуктов. Анализ масс-спектров продуктов реакции показывает, что образуется несколько групп продуктов: непредельные углеводороды, спирты, ацетаты. Методом ГХ/МС констатировано образование как продуктов с сохранением конфигурации у мостикового атома углерода 19, 40, так и некоторого количества ацетата 39 с обращенной конфигурацией (схема 9). Остальные продукты реакции не были идентифицированы. Причиной отсутствия в реакционной смеси *анти*-спирта 18 и наличия незначительного количества *анти*-ацетата 39 могут являться 1,3-диаксиальные взаимодействия шестичленного цикла, препятствующие анти-атаке нуклеофила.

В структуре 13-R-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-енов в данной реакции изомерия гидроксильной группы возможна только по атому С(13) с образованием двух изомерных спиртов 18 и 19 с сохраненной структурой. Наличие нескольких спиртов в реакционной смеси приводит к выводу о неизбежности перегруппировок скелета.

Методом колоночной хроматографии были выделены соединения, которым приписаны структуры 48, 49, 51.



50: R=OH; 51: R=NO₂

Почти все концепции, рассматривающие процесс дезаминирования едины в том, что преимущественно мигрирует связь, транс-перипланарная по отношению к отщепляющемуся азоту. В *син*-амине 7 транс-перипланарными являются связи C(1)-C(12) и C(9)-C(10). В результате алкильного сдвига связи C(9)-C(10) (направление 1) образуется соединение 48, а алкильный сдвиг связи C(1)-C(12) (направление 2) приводит к соединениям 50, 51 (схема 9). Непредельные углеводороды в данной реакции могут образоваться путем элиминирования молекулы воды спиртами 48, 50 или после выброса протона из соответствующих

карбокатионов, предшественников спиртов 48, 50. Соединение 49 является продуктом миграции двойной связи в углеводороде, образованном из спирта 48.

В спектре ЯМР ^1H соединения 48 наблюдается мультиплет 3.45-3.54 м.д., соответствующий протону при атоме углерода C(7) в окружении одного экваториального и двух аксиальных протонов.

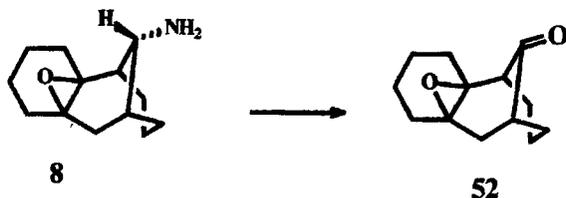
В ИК-спектре соединения 51 наблюдаются полосы поглощения 1547 (с.) и 1353 см^{-1} нитрогруппы. Отсутствие пика молекулярного иона в масс-спектре соединения 51 и присутствие пика иона $[\text{M}^+-\text{NO}_2]$ характерно для алициклических нитросоединений. Тривиальный путь к нитросоединению — это окисление амина 7 избыточной азотистой кислотой. В этом случае образовался бы продукт с сохраненной структурой. Однако, в замещенных по атому углерода C(13) трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеканах протон H(13) в спектре ЯМР ^1H проявляется триплетом во всех изученных соединениях в области 3 - 4.7 м.д., тогда как в соединении 51 в области 4.68 м.д. наблюдается уширенный синглет протона H(2). Эти данные свидетельствуют в пользу перегруппированного продукта. Образование нитросоединения объясняется присутствием в реакционной смеси избытка амбидентных ионов NO_2^- . Образование нитросоединений, как дополнительных продуктов отмечено в реакциях дезаминирования.

Таким образом, дезаминирование *анти*-амина 6 идет стереоселективно, тогда как *син*-амин 7 реагирует преимущественно с перегруппировками, что увеличивает набор продуктов реакции.

3.3. *Анти*-2,7-эпокситрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-13-иламин 8

Анти-эпоксиамин 8 преимущественно образует кетон 52 (схема 10). Реакция приводит к одному и тому же результату как при комнатной температуре (за 73 часа), так и при нагревании (за 5 часов).

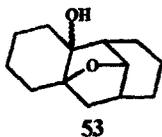
Схема 10



Анти-амин 8, как и неопределенный *анти*-амин 6, в реакции дезаминирования дает продукт с сохраненным углеродным скелетом. Ранее кетоны были обнаружены в минорных количествах среди продуктов реакции дезаминирования алициклических аминов.

3.4. *Син*-2,7-эпокситрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-13-иламин 9

Син-эпоксиамин 9 в отличие от эпимера реагирует с образованием сложной смеси продуктов. Наиболее вероятными являются продукты раскрытия эпоксидного цикла. Одним из продуктов дезаминирования *син*-амина 9 является соединение, которому мы приписали структуру 53. Для его идентификации мы провели ацидолиз *син*-2,7-эпокситрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекан-13-ола и получили соединение 53 в виде минорного продукта. Масс-спектр соединения 53 аналогичен по распаду и малым интенсивностям большинства ионов масс-спектра соединений 45 и 46, образующихся при дезаминировании эпоксиамина 16 (стр. 19), пики ионов отличаются на 14 а.е.м..

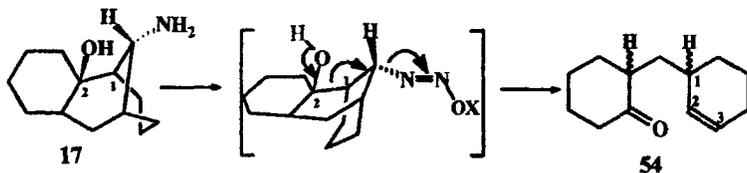


Таким образом, дезаминирование *анти*-амина 8 дает основной продукт с сохраненной структурой, тогда как *син*-амин 9 реагирует с образованием продуктов раскрытия эпоксидного цикла.

3.5. 2-гидрокситрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-13-иламин 17

В отличие от *анти*-аминов 6 и 8, дезаминирование гидроксиамина 17 приводит к образованию основного продукта 54 (схема 11).

Схема 11



В спектрах ЯМР ¹³C и ¹H соединения 54 наблюдается двойной набор сигналов, что свидетельствует о наличии в растворе двух изомеров. Положение двойной связи определено по наличию сигналов винильных протонов в спектре ЯМР ¹H соединения 54. Сигнал протона Н(2) проявляется триплетом в области 5.82 (5.75) м.д., сигнал протона Н(3) - мультиплетом в области 5.63-5.70 (5.53-5.57) м.д..

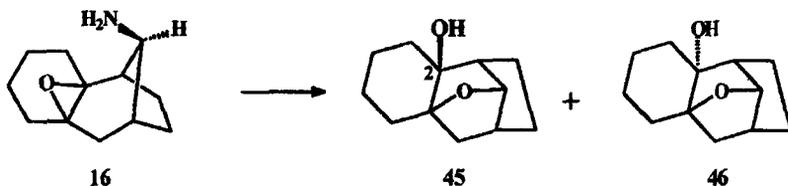
Участие гидроксильной группы амина 17 в ходе дезаминирования сводится к разрыву связи С(1)-С(2), который приводит к образованию группы С=О. Выброс молекулы азота способствует образованию двойной связи (схема 11). В отличие от дезаминирования *анти*-амина 6 при реакции амина 17 с азотистой кислотой не наблюдается продуктов внутри- и межмолекулярного замещения - спирта 18 и ацетата 39. Это может объясняться большей склонностью амина 17 к разрыву связи С(1)-С(2) под влиянием гидроксильной группы, чем к реакциям замещения.

конфигурацией (спирт **23**, ацетат **55**). Это позволяет предположить, что атака нуклеофила в карбокатионе у мостикового атома углерода C(12) менее затруднена, чем в случае его гомолога - амина **2**.

3.7. Син-2,7-эпокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-12-иламин **16**

Основными продуктами реакции дезаминирования амина **16** являются соединение **45** и его изомер **46** (схема 13).

Схема 13



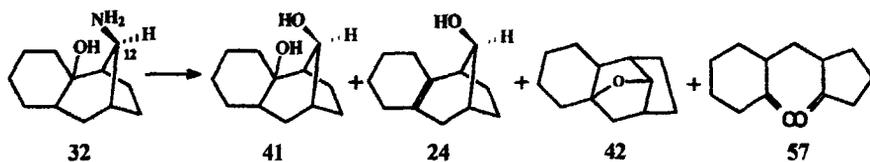
Соединение **45** идентифицировано на хроматограмме реакционной смеси методом ГХ/МС. Соединение **46** было выделено из реакционной смеси методом колоночной хроматографии. В ИК-спектре соединения **46** присутствует полоса поглощения свободной гидроксильной группы в отсутствии ВМВС, что возможно только при аксиальном положении гидроксильной группы. Спектры ЯМР ¹³C и ¹H соединения **46** подобны спектрам его изомера **45**. Характер распада в масс-спектрах соединений **45** и **46** аналогичен.

Присутствие атома кислорода эпоксидного кольца в амине **16** является фактором, определяющим направление реакции дезаминирования, которая, в отличие от реакции дезаминирования амина **15**, протекает без изменения углеродного скелета. В результате раскрытия эпоксидного цикла вероятно происходит образование у атома углерода C(2) карбокатиона. Атака нуклеофила равновероятна как с аксиальной, так и с экваториальной стороны, что приводит к образованию соединений **45** и **46**.

3.8. Син-2-гидрокси трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-12-иламин **32**

Амин **32** под действием азотистой кислоты образует спирты **41**, **24**, соединение **42**, дикетон **57** (схема 14).

Схема 14



Отсутствие в продуктах реакции *анти*-изомера спирта 41 и непредельного *анти*-спирта 23 свидетельствует о том, что карбокатиона у атома С(12) не образуется. Необходимо отметить, что в отличие от дезаминирования *син*-амина 15 в данной реакции не наблюдается также и продуктов межмолекулярного замещения - ацетатов диола 41 или спирта 24. Контрольный опыт в условиях реакции дезаминирования показал, что соединения 24 и 42 образуются из диола 41. Таким образом, участие соседней гидроксильной группы в реакции дезаминирования гидроксиамина 32, в отличие от гидроксиамина 17, сводится к образованию продукта с сохраненной конфигурацией, что может являться следствием внутримолекулярных взаимодействий гидроксильной и аминогрупп.

Выводы

1. Установлена относительная конфигурация аминогруппы в трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-13-иламинах. Предложен метод определения относительной конфигурации заместителя в 13-*R*-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-енах и 12-*R*-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-енах по значению разности химических сдвигов сигналов олефиновых атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C. Констатируется наличие в растворах трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-ен-13-илметанамидов набора конформаций по амидной группе.

2. Впервые для трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додеканов показано, что при кислотном расщеплении *син*-2,7-эпокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекан-12-ола и дегидратации *син*-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекан-2,12-диола происходит образование простой эфирной группы. Показано, что восстановление гомологичных кетонов и трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-ен-13-она трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-ен-12-она приводит к спиртам с противоположной относительной конфигурацией гидроксильной группы.

3. Впервые изучена реакция дезаминирования трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-13-ил- и трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-12-иламинов с аминогруппой у мостикового атома углерода. Изучено влияние относительной конфигурации аминогруппы, наличия различного функционального окружения и размеров цикла в структуре амина на результат реакции дезаминирования.

4. Установлено, что дезаминирование *анти*-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-ен-13-иламина приводит к продуктам с сохранением относительной конфигурации у мостикового атома углерода и углеродного скелета, в то время как *син*-амин преимущественно приводит к образованию продуктов перегруппировок.

5. Показано, что при дезаминировании *син*-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-ен-12-иламина образуется полный набор *син*-/*анти*-продуктов нуклеофильного замещения, тогда как *син*-трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-ен-13-иламин образует преимущественно продукты с сохраненной конфигурацией.

6. Показано, что наличие гидроксильной группы в молекуле в случае 2-гидрокситрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-(*анти*)-13-иламина способствует раскрытию трициклической системы, тогда как для 2-гидрокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-(*син*)-12-иламина характерно образование спирта с сохраненной конфигурацией и последующим его разложением в кислой среде.

7. Показано, что *син*-изомеры 2,7-эпокситрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-13-ил- и 2,7-эпокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-12-иламинов в реакции дезаминирования реагируют с раскрытием эпоксидного цикла, в отличие от *анти*-изомера 2,7-эпокситрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-13-иламина, образующего соответствующий эпоксикетон. Показано, что при дезаминировании 2,7-эпокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-(*син*)-12-иламина происходит образование соединения с простой эфирной группой.

Основные публикации по теме диссертации:

1. Высоцкий В.И., Патрушева О.В., Высоцкая Т.А., Исаков В.В. Трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеканы с аминогруппой у мостикового углерода. Синтез и стереохимия // Журн. орган. химии. 2002. Т. 38, № 8. С. 1130-1136.

2. Patrusheva O.V., Verbitskii G.A., Vysotskii V.I. Simple method for assigning relative stereochemistry of bridged bicyclo[3.n.1]-2-enes and tricyclo[7.n.1.0]-2-enes // Tetrahedron. 2004. V. 60, № 8. P. 1761-1766.

3. Патрушева О.В., Высоцкий В.И. Повторное определение структуры основания Шиффа трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-ен-13-амина и салицилового альдегида // Журн. орган. химии. 2004. Т. 40, Вып. 1. С. 142.

4. Патрушева О.В. Нитрозирование стереоизомерных трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2(7)-ен-13-аминов в водной среде // Тез. докл. XL Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс». Новосибирск: Изд-во НГУ, 2002. С. 46.

5. Высоцкий В.И., Патрушева О.В Трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеканы – простые аналоги лимонOIDов. Некоторые реакции // Тез. докл. XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Казань, 2003. С. 201.

6. Патрушева О.В. Высоцкий В.И. Дезаминирование 13-аминотрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеканов, стереоизомерных по C¹³ // Тез. докл. 3-его Международного симпозиума «Химия и химическое образование». Владивосток: Изд-во ДВГУ, 2003. С. 98.

7. Патрушева О.В., Акимова Т.И., Высоцкий В.И. Восстановление трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекан-13-онов // Тез. докл. 3-его Международного симпозиума «Химия и химическое образование». Владивосток: Изд-во ДВГУ, 2003. С.

8. Патрушева О.В., Акимова Т.И., Высоцкий В.И. Химия 12-R-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додеканов // Тез. докл. Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений». Самара: Изд-во СамГТУ, 2004. С. 200.

Соискатель



О.В. Патрушева

Патрушева Ольга Викторовна

**ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ МОСТИКОВЫХ АМИНОВ
В РЯДУ ТРИЦИКЛО[7.3.1.0^{2,7}]ТРИДЕКАНА
И ТРИЦИКЛО[7.2.1.0^{2,7}]ДОДЕКАНА**

АВТОРЕФЕРАТ

Подписано в печать .05.2006.

Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1.4, уч.-изд.л.1.1.

Тираж 100 экз. Заказ 75

Издательство Дальневосточного университета
690950, г. Владивосток, ул. Октябрьская, 27

Отпечатано в типографии
Издательско-полиграфического комплекса ДВГУ
690950, г. Владивосток, ул. Алеутская, 56.

2006A
11360

06 11360