

На правах рукописи

Тав

Тавторкин Александр Николаевич



СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ АМИНОВ НА ОСНОВЕ
ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИДИНА

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

14.001.0003

Работа выполнена в лаборатории гомолитических реакций элементоорганических соединений ИНЭОС РАН

Научный руководитель:

Доктор химических наук
Кочетков Константин Александрович

Официальные оппоненты:

Доктор химических наук
Снегур Любовь Владимировна
ИНЭОС РАН

Доктор химических наук, профессор
Махова Нина Николаевна
ИОХ РАН

Ведущая организация:

Российский государственный аграрный
университет им. К.А. Тимирязева
(РГАУ-МСХА)

Защита состоится 26 ноября 2008 г. в 12 часов на заседании Диссертационного совета Д 002.250.01 по химическим наукам при ИНЭОС РАН по адресу: 119991, Москва, ул. Вавилова 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН
Автореферат разослан 23 октября 2008 г.

Учёный секретарь Диссертационного совета Д 002.250.01
кандидат химических наук

Ларина Т. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Циклические производные гидразина – пиразолидины – представляют собой сравнительно малоизученный и, в то же время перспективный для органического синтеза и изучения фармакологических свойств, класс соединений. Для некоторых производных пиразолидинов обнаружены противовоспалительная активность и антагонистическая активность к фибриногенным рецепторам (ААФР). Для усиления этих свойств и повышения растворимости соединений весьма важными представляются производные пиразолидинов, содержащие аминокислотные, аминные и гидроксильные фрагменты. До начала данной работы отсутствовали препаративные методы получения пиразолидинов, содержащих такие функциональные заместители при циклических атомах углерода. С другой стороны, через производные пиразолидинов после расщепления по связи N-N цикла возможен выход к труднодоступным линейным полифункциональным хиральным соединениям – диаминоспиртам и полиаминам, которые могут быть использованы как в асимметрическом синтезе в качестве хиральных лигандов, так и в медицине.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы является разработка стабильных С- и N-функциональных производных пиразолидинов, и выход к линейным полифункциональным аминопроизводным.

Достижение поставленной цели предусматривает решение следующих задач:

- Поиск и разработка препаративных методов синтеза С-замещённых карбонилсодержащих производных пиразолидинов конденсацией 5-гидроксипиразолидинов с кетонами.
- Исследование стереоселективных реакций восстановления и восстановительного аминирования, в том числе на поверхности адсорбентов, кетонов пиразолидинового ряда, разработка препаративных стереоселективных методов получения гидроксил- и аминопроизводных пиразолидинов, в том числе водорастворимых соединений.
- Получение N- и С-аминокислотных производных пиразолидинов – потенциальных антагонистов фибриногенных рецепторов.
- Реализация перехода от производных пиразолидинов к линейным полифункциональным соединениям – диаминоспиртам и полиаминам.

Научная новизна. Найден и разработан метод регио- и стереоселективного синтеза 5- и 3-пиразолидинилметилкетонов, в том числе ранее недоступного ряда 3-функциональных изомеров, конденсацией кетонов с 5-гидроксипиразолидинами на поверхности адсорбентов. Впервые обнаружена региоизомеризация пиразолидинового цикла и предложена схема этого превращения. Найден региоселективные методы получения как 3-, так и 5-функциональных производных пиразолидинов.

Найдены и разработаны методы стереоселективного восстановления рацемических кетонов до спиртов в растворах или на поверхности адсорбента, позволяющие преимущественно получать разные диастереомеры. Предложен принципиально новый метод восстановительного аминирования на поверхности адсорбента без растворителей, позволяющий использовать аммиак и амины, малорастворимые в апротонных растворителях, в том числе аминокислоты. Разработан препаративный метод восстановительного

аминирования кетонов пиразолидинового ряда с использованием аминов, том числе хиральных. Методом рентгеноструктурного анализа установлена абсолютная конфигурация выделенного в энантимерно чистом виде (1'S,2S,3S,5S)-1-ацетил-5-метил-2-фенил-3-[2-(1'-фенилэтиламино)-пропил]-пиразолидина **9d**. Осуществлены синтезы веществ требуемого строения (всего > 50 соединений), в том числе хиральных, на основе энантимеров аминокислот, имеющих пиразолидиновый заместитель в алифатической цепи и относящихся к возможным психотропным и кардиостимулирующим средствам.

Все синтезированные спирты, амины и аминокислоты пиразолидинового ряда являются представителями неизвестных ранее классов гидроксил- и аминокислотных (С-функциональных производных пиразолидинов).

Реализован переход от фенилгидразина по цепи регио- и стереоселективных превращений через пиразолидины до хиральных линейных диаминоспиртов и триаминов. Выделен и идентифицирован энантимерно чистый (1'S,2S,4R,6S)-4-фениламино-2-(1'-фенилэтиламино)-6-этиламиногептан **27**.

Практическая значимость работы. Разработанные методы синтеза кетонов пиразолидинового ряда являются универсальными и пригодны для любых кетонов, не содержащих акцепторных заместителей при карбонильной группе. Разработаны препаративные регио- и диастереоселективные методы восстановления карбонильных производных пиразолидинов до недоступных другими методами производных спиртов, аминов и аминокислот, содержащих пиразолидиновый заместитель в боковой цепи.

На основе доступных N-ацетильных производных С-функциональнозамещенных пиразолидинов найден эффективный метод синтеза недоступных ранее N-аминокислотных производных пиразолидинов с функциональными заместителями при атомах углерода - потенциальных антагонистов фибриногенных рецепторов, растворимых как в неполярных растворителях, так и воде.

Осуществленная цепочка регио- и стереоселективных превращений позволила из легкодоступных соединений (фенилгидразин, кротоновый альдегид, кетоны, амины) получить недоступные ранее хиральные ди- и триамины и разнообразные функциональные производные пиразолидинов, с минимальным числом изомеров. Хиральные линейные полиамины имеют хорошую перспективу применения в качестве хиральных лигандов в асимметрическом синтезе, а также в фармакологии.

Апробация работы. Результаты работы были доложены на: Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной памяти проф. А.Н. Коста, Москва, МГУ, 2005; Международной научно-практической конференции «Современная химическая наука и ее прикладные аспекты» Таджикистан, Душанбе, 2006; Симпозиуме «Результаты фундаментальных и прикладных исследований для создания новых лекарственных средств», Москва, 2008; Всероссийских научных конференциях «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», Саратов, 2008 и "Органическая химия для медицины" «Орхимед-2008», Черноголовка, 2008.

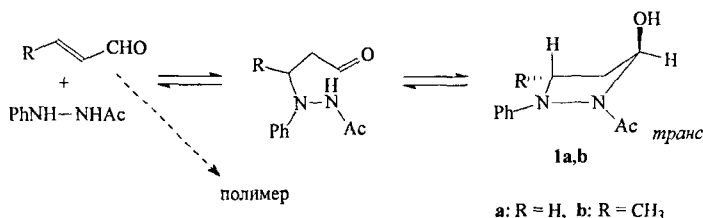
Публикации. По материалам диссертационной работы опубликованы 5 статей и тезисы докладов на 5 международных и всероссийских конференциях.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 130 страницах, содержит 15 таблиц, 72 схемы, 13 рисунков, библиографию из 146 источников.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

1. Синтез и свойства исходных соединений

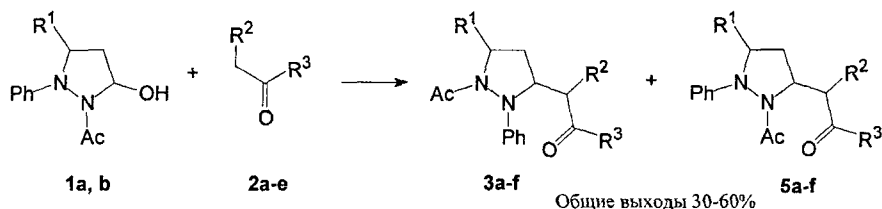
Синтез исходных 5-гидроксипиразолидинов проводили по известной методике из ацетилфенилгидразина и непредельных альдегидов. В полярных растворителях 5-гидроксипиразолидины находятся в таутомерном равновесии со своими линейными изомерами- β -гидразиноальдегидами, которые легко расщепляются на исходные соединения – гидразиды и полимеризующийся непредельный альдегид.



Это обуславливает как высокую реакционную способность и широкие синтетические возможности, так и низкую стабильность гидроксипиразолидинов **1a, b**, что часто затрудняет использование обычных методов кислотного и основного катализа и полярных растворителей. Оптимальным способом конденсации соединений **1a, b** с СН-кислотами является проведение реакций на поверхности адсорбента без растворителя.

2. Синтез кетонов пиразолидинового ряда

5-Гидроксипиразолидин **1b** реагирует с кетонами на поверхности гидроксида бария при комнатной температуре, однако наряду с ожидаемыми 5-функциональными производными (**5**) мы впервые получили также их региоизомеры – 3-функциональные изомеры (**3**). При этом, чем быстрее протекала реакция, тем выше была доля производных **5** (см. табл. 1). Скорость реакции на гидроксида бария, степень конверсии и соотношение изомеров существенно зависят от природы кетона – чем выше СН-кислотность, тем выше перечисленные параметры. Взаимодействие кетонов с гидроксипиразолидином **1b** на поверхности KF, нанесенной на Al₂O₃ проводили при нагревании (80°C), при этом в каждом случае также была получена смесь региоизомеров, но с преобладанием 3-функциональных производных – в этом случае природа кетона практически не влияет на соотношение изомеров.



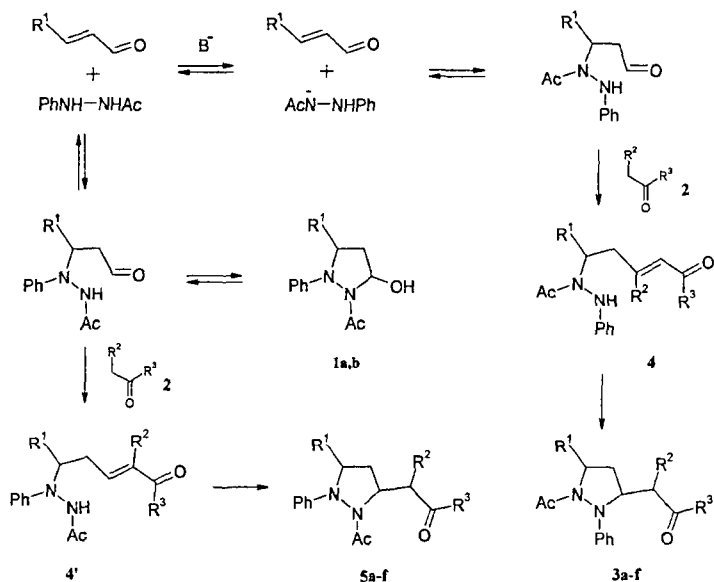
1: а R¹=H; б R¹=Me; 2: а R²=H, R³=Me; б R²=H, R³=Ph; с R²=H, R³=C₆H₄Br-*p*; д R²+R³=(CH₂)₄;
 е R²=H, R³=C₆H₄OMe-*p*; 3-5: а R¹=R³=Me, R²=H; б R¹=Me, R²=H, R³=Ph; с R¹=Me, R²=H,
 R³=C₆H₄Br-*p*; д R¹=Me, R²+R³=(CH₂)₄; е R¹=Me, R²=H, R³=C₆H₄OMe-*p*; ф R¹=R²=H, R³=Ph.

Таблица 1. Соотношение региоизомеров (3 и 5) в реакциях кетонов с гидроксипиразолидинами на поверхности основных адсорбентов.

Изомеры 3 и 5	KF		Ba(OH) ₂		
	3 : 5	время реакции, ч.	3 : 5	время реакции, сут.	конверсия 1а, б, %
а	2,5:1	3	1:2,5	4	-
б	2:1	4	1:2,5	4	60
с	2:1	4	1:4	4	80
д*	3:1	3	1:5,5	3	70
е	2:1	4	10:11	9	40
ф	1:2	2	-	-	-

*) Каждый региоизомер **d** представлен двумя диастереомерами (**d'** и **d''**), т.к. в циклогексановом кольце появляется ещё один хиральный центр.

Можно полагать, что причиной образования региоизомеров **3** является участие в реакции линейного таутомера гидроксипиразолидина **1**, легко претерпевающего «ретромихаэлевский» распад до гидразида и кротонового альдегида и последующее «обратное» присоединение гидразида по двойной связи в условиях основного катализа:

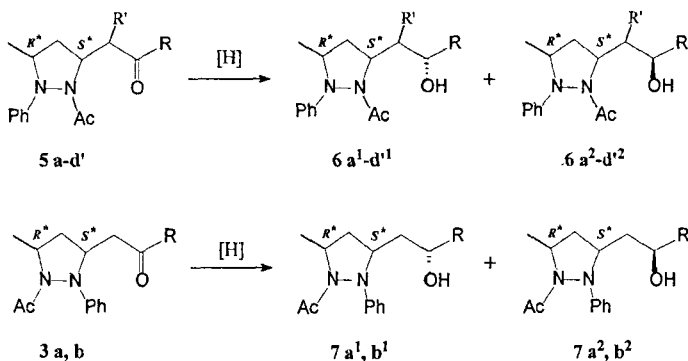


Полученные 3- и 5-пиразолидинилметилкетоны являются стабильными соединениями. Чистые изомеры выделяли кристаллизацией или флеш-хроматографией. По данным ЯЭО все кетоны являются *транс*-изомерами.

Спектры ИК и ЯМР 3- и 5-изомеров не противоречили ожидаемым структурам, но, несмотря на заметные различия, не позволяли окончательно идентифицировать полученные соединения. Достоверные доказательства строения региоизомеров получены с помощью метода масс-спектропии – как 3-, так и 5-функциональные производные имеют характерную для каждого ряда соединений основную фрагментацию. Для всех соединений 5 наблюдали отщепление кетонного фрагмента в виде радикала и образование ион-радикала пиразолия с массой m/z 160 (для $R^1 = \text{Me}$) или 146 (для $R^1 = \text{H}$) – его высокая интенсивность объясняется стабилизацией имеющимся при атоме азота $N_{(2)}$ фенильным заместителем. В случае производных 3 в результате перегруппировки Мак-Лафферти отщепляется енольная форма кетона с образованием стабильного иона пиразолия с m/z 159 (для $R^1 = \text{Me}$) или 145 (для $R^1 = \text{H}$), максимального во всех спектрах. Ни потери радикала кетона с образованием иона m/z 160, ни последующего отщепления молекулы HCN, как в случае изомеров 5, в масс-спектрах 3-функциональных соединений не наблюдается.

3. Диастереоселективное восстановление карбонильных производных пиразолидинов

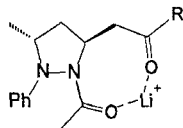
Мы предложили и разработали два препаративных метода хемо- и диастереоселективного восстановления рацемических *транс*-3- и 5-пиразолидинилметилкетонов действием три-*трет*-бутоксисиланогидрида лития (LABH) в растворах, или борогидрида натрия, адсорбированного на поверхности оксида алюминия. В каждом случае восстановление карбонильной группы в кетонах **5** и **3** приводит с хорошими выходами к смеси двух диастереомеров: **6a¹-d¹¹**; **6a²-d²²** и **7a¹,b¹**; **7a²,b²** в разных соотношениях, не затрагивая амидного карбонильного центра:



a: R = Me, R' = H; b: R = Ph, R' = H; c: R = C₆H₄-Br-*p*, R' = H; d': R + R' = (CH₂)₄

[H]: NaBH₄ / Al₂O₃ или LiAlH(OBu-*t*)₃ / ТГФ

Использование LABH в ТГФ приводит к преобладанию диастереомеров спиртов **a¹-d¹¹**, причем стереоселективность восстановления выше в случае 5-функциональных производных **5a,b**, чем в случае 3-функциональных **3a,b** (Таблица 2). Данный факт позволяет предположить, что 5-пиразолидинилметилкетоны образуют с восстановителем циклический комплекс, в котором ион металла координируется одновременно с атомами кислорода амидной и кетонной групп, повышая стереоселективность процесса:



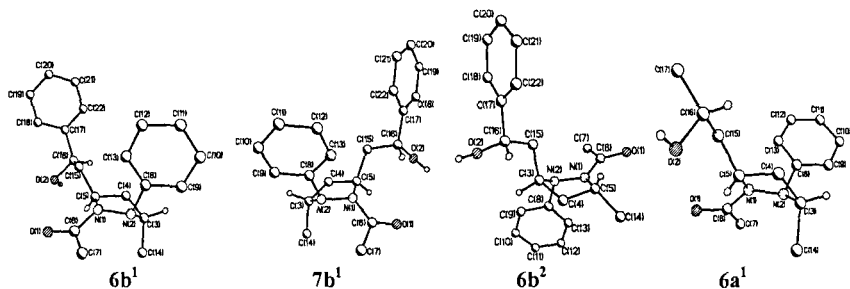
Восстановление борогидридом натрия на поверхности адсорбента без растворителя для большинства случаев приводит к существенному преобладанию диастереомеров спиртов **a²-c²**, но пока не дает желаемого результата в случае 5-функциональных алифатических карбонильных производных **5a, 5d¹**.

Таблица 2. Соотношение диастереомеров спиртов 6 и 7.

Кетон	Спирт	LiAlH(OBu- <i>t</i>) ₃ /ТГФ		NaBH ₄ /Al ₂ O ₃	
		Выход, %	Соотношение* (z ¹ : z ²)	Выход, %	Соотношение* (z ¹ : z ²)
5a	6a ¹	78	7 : 1	42	1 : 1
	6a ²	-		45	
5b	6b ¹	90	40 : 1	27	1 : 2
	6b ²	-		55	
5c	6c ¹	82	55 : 1	16	1 : 1.7
	6c ²	-		55	
5d'	6d ¹	66	5 : 1	42	1 : 1
	6d ²	9		36	
3a	7a ¹	54	2.5 : 1	24	1 : 2
	7a ²	23		50	
3b	7b ¹	53	3 : 1	15	1 : 2
	7b ²	17		50	

*) соотношение диастереомерных спиртов z¹ : z² (z = a-d') определено методом ЯМР ¹H и ВЭЖХ

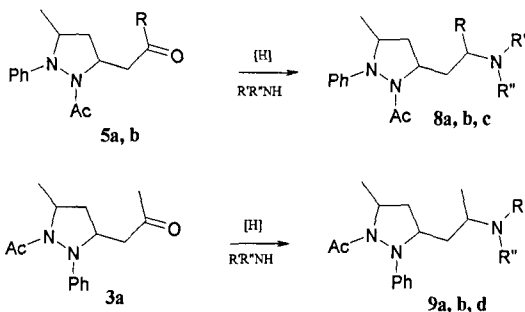
Определение относительной конфигурации трех асимметрических атомов С(3), С(5) и С(16) с помощью рентгеноструктурного анализа показало, что три спирта пиразолидинового ряда 6b¹, 6a¹ и 7b¹ обладают одинаковыми конфигурациями, (3R*, 5S*, 16S*) для 6b¹, 7b¹ и (3R*, 5S*, 16R*) для 6a¹ (в действительности конфигурации при С(16) одинаковые, различно лишь обозначение из-за различия старшинства заместителей). В кристалле диастереомера другого ряда – 6b² реализуется (3R*, 5S*, 16R*) конфигурация.



4. Восстановительное аминирование пиразолидинилзамещенных кетонов

4.1. Восстановительное аминирование в растворах.

В тех случаях, когда амины и их соли обладают хорошей растворимостью в апротонных растворителях, мы проводили восстановление триацетоксиборгидридом натрия в растворах хлористого метилена. При восстановительном аминировании рацемических кетонов **5** и **3** *транс*-ряда нехиральным амином образуются две пары диастереомерных рацематов, а при использовании хирального амина – четыре диастереомера.



$[H] = NaBH(OAc)_3$

5a: R = Me; **5b**: R = Ph

8a, **9a**: R = R' = R'' = Me

8b, **9b**: R = Me, R' = H, R'' = Bn

8c: R = Ph, R' = H, R'' = Bn

9d: R' = H, R'' = CH(Me)Ph

Результаты показывают, что диастереоселективность процесса восстановительного аминирования соединений **5** и **3** не зависит от объема заместителей в триацетоксиборгидриде натрия – применение трипivalоилоксиборгидрида натрия не влияет на стереохимию процесса. При использовании диметиламина и бензиламина стереоселективность реакции не превышает 3.5 : 1 (см. табл. 3). При использовании (*S*)-фенилэтиламина преимущественно образуется только два диастереомера **9d** из 4-х возможных с соотношением 2 : 1, а два других спектральными методами обнаружить не удаётся, что указывает на достаточно высокую стереоселективность процесса.

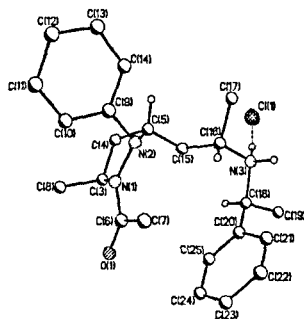
Таблица 3. Выходы и соотношения диастереомеров аминов **8**, **9**, полученных восстановлением с $NaBH(OAc)_3$

Кетон	Исходный амин	Продукт реакции	Выход, %	Соотношение диастереомеров
5a	Me ₂ NH	8a	72	3.5:1
5a	BnNH ₂	8b	65	5:4
5b	BnNH ₂	8c	34	6:5
3	Me ₂ NH	9a	70	2.5:1
3	BnNH ₂	9b	67	2.5:1
3	RNH ₂ *	9d	40	2:1:0:0

*) *S*-фенилэтиламин

Преобладающий в смеси диастереомер **9d** выделен кристаллизацией в виде гидрохлорида, по данным рентгеноструктурного анализа его абсолютная конфигурация

определена как (1'S,2S,3S,5S)-1-ацетил-3-(2-(1'-фенилэтиламино)-пропил)-5-метил-2-фенилпиразолидин¹; угол вращения $[\alpha]_D = +23.8$ ($c = 1.04 \times 10^{-3}$, хлороформ).

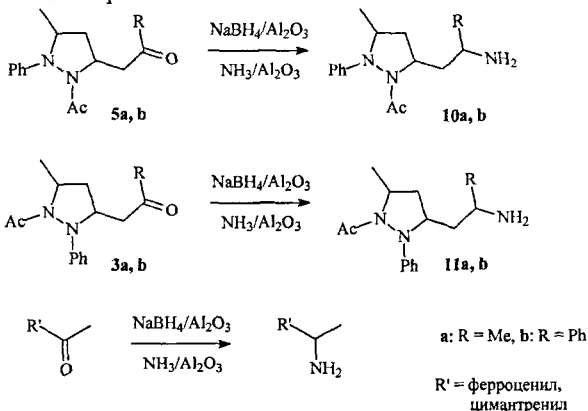


9d

4.2. Восстановительное аминирование на поверхности адсорбентов.

4.2.1. Первичные амины пиразолидинового ряда.

Низкая растворимость солей аммония в малополярных растворителях затрудняет синтез первичных аминов восстановительным аминированием с использованием триацетоксиборгидрида натрия. Мы впервые использовали в восстановительном аминировании разработанную нами методику адсорбции газообразного аммиака на поверхности доступного адсорбента. Оксид алюминия способен адсорбировать значительное количество аммиака и осуществлять электрофильную активацию, необходимую для восстановительного аминирования.



Диастереомеры первичных аминов получались в соотношении близком к 1:1 с выходами 45-65%. Предложенная методика восстановительного аминирования на поверхности

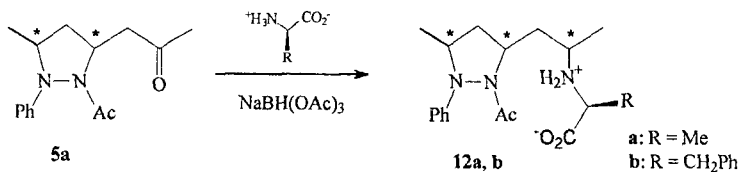
¹ В результате восстановительного аминирования меняется старшинство заместителей при C(5), поэтому обозначение конфигурации цикла 3S,5R меняется на 3S,5S.

адсорбента является универсальной и применима для синтеза любых первичных аминов из кетонов: мы применили этот способ для синтеза первичных аминов из металлорганических кетонов – ацетилферроцена и ацетилцимантрена и с выходами 45-50% получили соответствующие амины.

Таким образом, разработан синтез недоступных ранее *транс*-диастереомеров пиразолидинилалкиламинов **8-11**, которые растворимы в полярных растворителях и в воде (в виде алкиламмониевых солей), что облегчает их применение в фармакологии.

4.2.2. N-пиразолидинилэтиламиннокислоты

Разработанный для первичных аминов метод восстановительного аминирования на поверхности адсорбентов распространен нами на синтез производных аминокислот с триацетоксиборгидридом натрия в качестве восстановителя. Восстановительное аминирование на поверхности адсорбента при перемешивании в виброкипящем слое проходило с хорошими выходами (60-90%) при высокой стереоселективности (Для **12a** соотношение составляет 10:10:1:1, для **12b** минорные изомеры обнаружить не удалось).



Полученные производные **12** относятся к классу N-замещенных аминокислот, перспективных для фармакологии.

5. Синтез пиразолидинов с аминокислотной защитой на атоме азота.

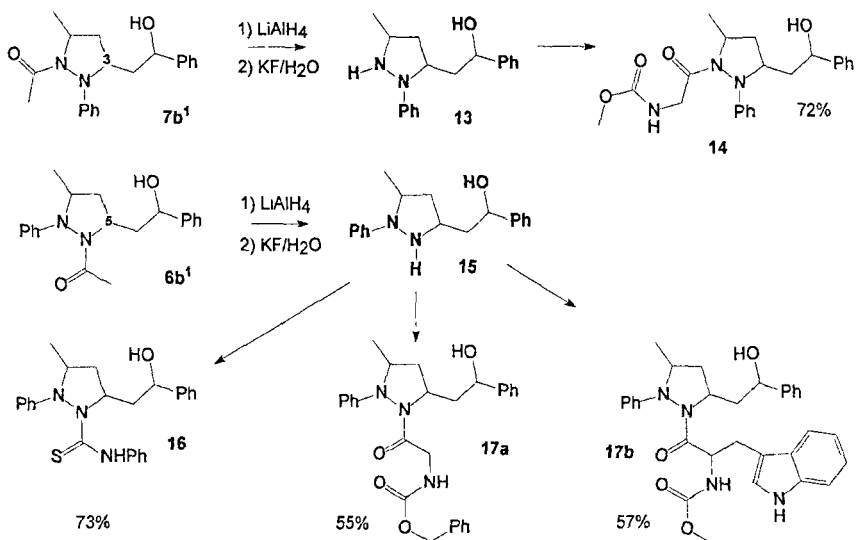
Ранее была обнаружена высокая антагонистическая активность к фибриногенным рецепторам у производных пиразолидина с аминокислотными заместителями по атому азота. Недостатком у этих соединений была их лабильность и плохая растворимость в воде.

Согласно нашим расчётам в программе PASS для N-аминокислотных производных пиразолидинов, имеющих в цикле аминоалкильные или оксиалкильные заместители ожидается еще более высокая вероятность антагонистической активности к фибриногенным рецепторам (ААФР), причем оптимальной защитной группой (Z) для аминогруппы аминокислоты является метоксикарбонильная. Для производных глицина, аланина и триптофана вероятность приближается к 90%. Кроме того, эти соединения обладают большей растворимостью.

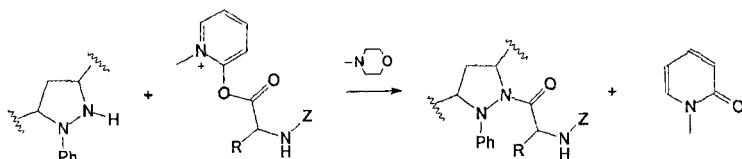
Для получения таких соединений предложен принципиально новый подход - синтез на основе доступных N-ацетильных производных пиразолидинов, с соответствующими функциональными заместителями в цикле. Снятие ацетильной защиты алломогидридом лития в мягких условиях, при охлаждении до -15 -20°C, протекает селективно и позволяет получить с хорошим выходом малоустойчивые NH-свободные пиразолидины,

промежуточные соединения для последующего быстрого ацилирования защищёнными аминокислотами.

Для контроля за образованием NH-незамещенного пиразолидина на примере соединения **15** было выделено с выходом 73% его фенилтиокарбамоильное производное **16**. Реакция с фенилизотиоцианатом протекает хемоселективно, гидроксильная группа не затрагивается.



Оптимальным способом ацилирования NH-свободных пиразолидинов защищёнными аминокислотами является метод Мукайяма, в котором ацилирующим агентом является гетерильный эфир аминокислоты:



Процесс является высокоселективным, гидроксильная группа при этом не ацилируется.

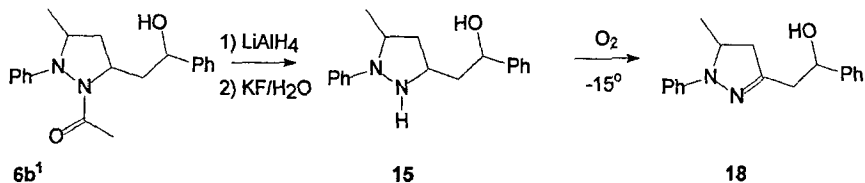
Таблица 4. Спектральные данные ацилпиразолидинов **6b¹**, **7d¹**, **16**, **17a**, **17b**, **14**.

№	ИК, см ⁻¹		ЯМР ¹ H, м.д.			
	СО амид	СО карбамат	H-3	H-4, H'-4	H-5	Сигналы алифатических протонов защитной группы пиразолидина
6b¹	1640	-	4.11	2.06, 2.29	4.60	2.08 (NCOCH ₃)
16	-	-	4.23	2.02, 2.22	5.45	-
17a	1657	1722	4.19	1.91, 2.13	4.69	3.84, 4.44 (NCOCH ₂ NH); 5.16 (CH ₂ Ph)
17b	1645	1712	4.10	1.83, 2.02	4.65	2.78, 3.09 (CHCH ₂ Indolyl); 3.55 (OCH ₃); 4.10 (CHCH ₂ Indolyl)
7d¹	1635	-	4.09	1.83, 2.04	4.41	2.08 (NCOCH ₃)
14	1658	1724	3.88	1.72-2.06	4.40	3.56, 4.50 (NCOCH ₂ NH); 3.63 (OCH ₃)

Предложенный метод универсален, так как позволяет получать серию неизвестных ранее фармакологически перспективных N-аминокислотных производных функционально замещенных пиразолидинов на основе одного доступного N-ацетильного производного.

6. Синтез 1-фенил-3-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-метилпиразолидина-2

NH-Свободные пиразолидины легко окисляются на воздухе, обычно с образованием неидентифицируемой смеси соединений. Мы установили, что окисление кислородом воздуха при пониженной температуре можно провести более избирательно – окисление функционально замещенного пиразолидина **15** в растворе при -15°C в течение нескольких суток приводит к образованию пиразолина **18** с высоким выходом (90%).

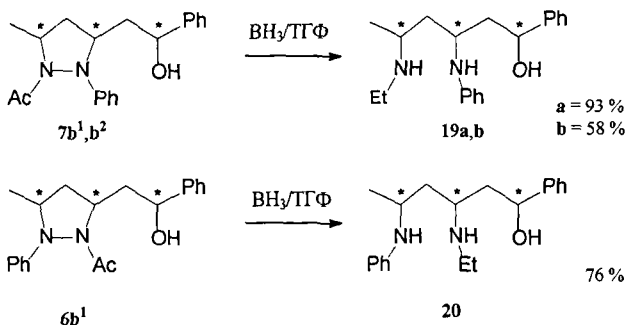


Следует отметить, что монофункциональные производные пиразолинов-2 типа **18** малодоступны. В то же время, 3- и 5-монофункциональные производные пиразолидинов относительно доступны, что делает данный метод – окисление NH-свободных пиразолидинов – весьма перспективным для синтеза функционально замещенных пиразолинов-2.

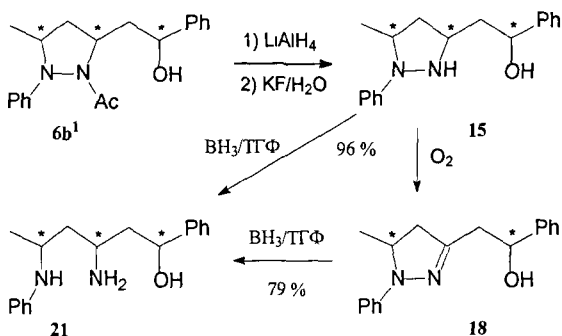
7. Синтез линейных полифункциональных азотсодержащих соединений восстановительным разрывом N–N-связи пиразолинов и пиразолидинов

Одним из методов синтеза диаминов является расщепление связи N–N в гетероциклических соединениях. Нами разработан новый метод получения хиральных трифункциональных соединений на основе функционально замещенных пиразолидинов с последующим разрывом N–N-связи в цикле с использованием комплекса борана с ТГФ.

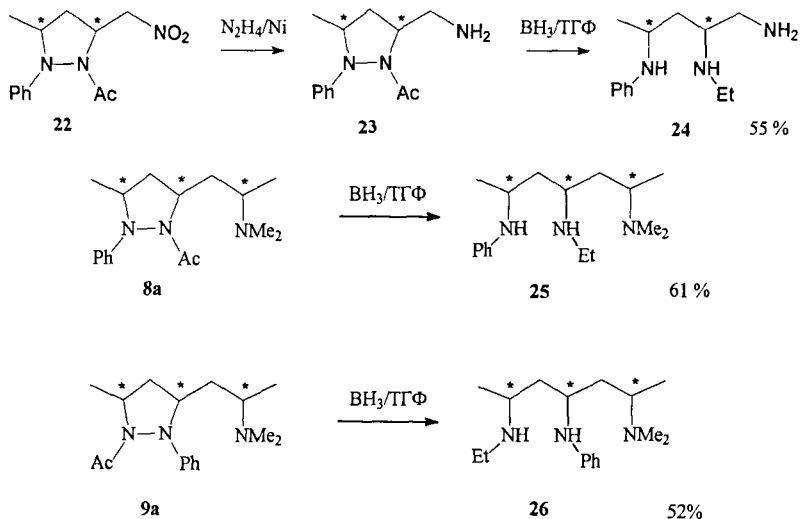
Разрыв N–N-связи у рацематов гидроксипроизводных пиразолидинов **7b¹,b²** и **6b¹** с хорошими выходами приводит к образованию рацематов диаминоспиртов **19a,b** и **20**, при этом ацетильный заместитель восстанавливается до этильной группы.



Разрыв N–N-связи у NH-свободного пиразолидина **15**, а также у соответствующего пиразолина **18** позволяет получить соединение с первичной аминогруппой.

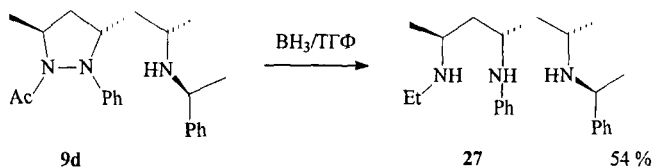


Триамины были получены нами тем же методом, что и диаминоспирты:



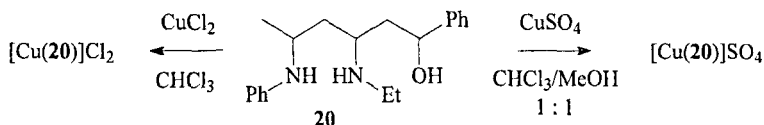
Некристаллизующиеся полиамины 19а, 20, 25 были идентифицированы в виде их фенилтиокарбамойльных производных. Во всех случаях фенилтиоцианат взаимодействовал только с алифатической аминогруппой, что указывает на возможность проведения селективных синтезов с полиаминами.

При использовании в восстановительном расщеплении оптически чистого (1*S*,2*S*,3*S*,5*S*)-1-ацетил-5-метил-2-фенил-3-[2-(1'-фенилэтиламино)-пропил]пирозолидина 9d выделен также энантиомерно чистый (1'*S*,2*S*,4*R*,6*S*)-4-фениламино-2-(1'-фенилэтиламино)-6-этиламиногептан 27. В результате реакции меняется старшинство заместителей асимметрического атома с *N*-фенильным заместителем, поэтому изменяется обозначение конфигурации.

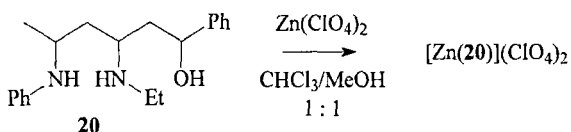


Поскольку в спектрах ПМР нет удвоения сигналов, можно полагать, что ни один хиральный центр не подвергся рацемизации, и получен энантимерно чистый триамин. Угол вращения $[\alpha]_D = +10.2$ ($c = 2.24 \cdot 10^{-3}$, хлороформ).

Полиамины используются в асимметрическом катализе и в медицине, обычно выполняя роль лигандов для ионов металлов. Известным примером является противотуберкулёзный препарат «этамбутол», являющийся диаминоспиртом, который образует комплекс с ионом меди (II), что приводит к диффузии ионов меди через мембраны туберкулёзной палочки. Поэтому мы получили комплексы полиамина **20** с солями меди:



Так же получен комплекс с перхлоратом цинка:



Комплексы диаминоспиртов с ионами металлов (получены в соотношении 1:1) показывают характерные изменения в спектрах ЯМР ^1H по сравнению с исходными основаниями – в цинковом комплексе значительно смещаются сигналы протонов, близких к функциональным группам (α -протоны), в спектре полиамина **20** при добавлении 7 моль.% хлорида меди наблюдается уширение сигналов.

Таким образом, полученные нами хиральные полиамины способны образовывать устойчивые комплексы с ионами металлов, что позволит проводить дальнейшие исследования данных соединений для использования в медицине.

Выводы

1. Найден и разработан методы регио- и стереоселективного синтеза 3- и 5-пиразолидинилметилкетонов из 5-гидроксипиразолидинов на поверхности адсорбентов без растворителя. Показано, что процесс протекает через промежуточное состояние линейного строения с последующим стереоспецифическим замыканием цикла в *транс*-изомеры.

2. Найдено и разработано два препаративных диастереоселективных метода восстановления карбонильных производных пиразолидинов до спиртов. Показано, что при восстановлении в растворе преимущественно образуется одна группа диастерсомеров, а на поверхности адсорбентов – другая.

3. Найден и разработан методы восстановительного аминирования пиразолидинилметилкетонов, позволяющие в мягких условиях получать с высокими выходами первичные, вторичные и третичные амины ряда пиразолидина. Показано, что применение триацетоксиборогидрида натрия позволяет проводить восстановительное аминирование стереоселективно. Проведение процесса на поверхности адсорбента позволяет использовать аммиак и малорастворимые амины и аминокислоты.

4. На основе доступных С-функциональных производных 1-ацетилпиразолидинов найден и разработан эффективный метод синтеза соответствующих производных пиразолидинов с ацильными радикалами природных аминокислот при атоме азота.

5. Реализован переход от фенилгидразина по цепи регио- и стереоселективных превращений через функционально замещенные пиразолидины до хиральных линейных диаминоспиртов и триаминов, которые имеют хорошую перспективу применения в качестве хиральных лигандов в асимметрическом синтезе, а также в фармакологии.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. L. A. Sviridova, G. A. Golubeva and A. N. Tavtorkin, «Synthesis of benzoylmethylpyrazolidine regioisomers on the surface of basic adsorbents: a competitive attack of crotonaldehyde at the two nitrogen atoms of 1,2-acetylphenylhydrazine», *Mendeleev Commun.* 2005, 66-67.
2. Л.А. Свиридова, А.Н. Тавторкин, П.Б. Терентьев, И.Ф.Лещева, П.Г. Колотыркина, К.А. Кочетков, «Региоселективный синтез 3- и 5-функциональных производных пиразолидина. 1. Синтез кетонов пиразолидинового ряда», *ХТС*, 2005, (10) 1566-1572.
3. Л. А. Свиридова, Г. А. Голубева, А. Н. Тавторкин, К. А. Кочетков, «Новый метод синтеза пиразолидинов с N-аминокислотными заместителями», *ХТС*, 2008, (3) 474-475.
4. Л. А. Свиридова, Г. А. Голубева, А. Н. Тавторкин, Ю. В. Нелюбина, К. А. Кочетков, «Диастереоселективное восстановление α -пиразолидинилкетонов», *ХТС*, 2008, (5) 691-698.
5. L. A. Sviridova, G. A. Golubeva, A. N. Tavtorkin, K. A. Kochetkov, «Reductive amination of ketones with ammonia on the surface of an adsorbent», *Mendeleev Commun.* 2008, 258-259.
6. Л.А. Свиридова, А.Н. Тавторкин, К.А. Кочетков, «Стереоселективное восстановление карбонильных производных пиразолидинового ряда» Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная памяти проф. А.Н. Коста, Москва, МГУ, 2005, сб.тезисов С-199.
7. А.Н. Тавторкин, К.А. Кочетков, С.М. Чистовалов, Г.Г. Иванова, В.Н. Бабин, П.А. Зыков. Разработка принципиально нового аппаратно-технологического построения малотоннажных химико-фармацевтических производств, Симпозиум «Результаты фундаментальных и прикладных исследований для создания новых лекарственных средств», Москва, 2008, сб. тезисов, с. 93.
8. К. А. Кочетков, Л. А. Свиридова, А. Н. Тавторкин, «Диастереоселективные восстановительные процессы карбонильных производных пиразолидинов», Международная научно-практическая конференция «Современная химическая наука и ее прикладные аспекты» Таджикистан, Душанбе, 2006, сб. тезисов, с.76.
9. Л. А. Свиридова, А. Н. Тавторкин, К.А.Кочетков, «Восстановительное аминирование карбонильных производных пиразолидинового ряда» Научная конференция «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», Сб. научн. трудов Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, Саратов, 2008, с.249-250
10. Л. А. Свиридова, А. Н. Тавторкин, К. А. Кочетков, «Новый подход к синтезу хиральных полиаминов», Научная конференция «Органическая химия для медицины», «ОРХИМЕД-2008», Черноголовка, 2008. сб. тезисов, с.227.

Подписано в печать 21.10.2008 г.

Печать трафаретная

Заказ № 1006

Тираж: 100 экз.

Типография «11-й ФОРМАТ»
ИНН 7726330900
115230, Москва, Варшавское ш., 36
(499) 788-78-56
www.autoreferat.ru