



На правах рукописи

БУРАВЛЁВ ЕВГЕНИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
орто-ИЗОБОРНИЛФЕНОЛОВ**

02.00.03 - Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

12.11.2009

Казань – 2009

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте химии Коми научного центра Уральского отделения РАН.

Научный руководитель: член-корр. РАН, доктор химических наук,
профессор
Кучин Александр Васильевич

Официальные оппоненты: член-корр. РАН, доктор химических наук,
профессор
Миронов Владимир Федорович

доктор химических наук, профессор
Племенков Виталий Владимирович

Ведущая организация: Институт металлоорганической химии
им. Г.А. Разуваева РАН

Защита состоится 4 марта 2009 г. в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д 022.005.01 при Учреждении Российской академии наук Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, конференц-зал института.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

Автореферат разослан 30 января 2009 г.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, ИОФХ КазНЦ РАН.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



Р.Г.Муратова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Пространственно-затрудненные фенолы являются наиболее представительным и популярным классом антиоксидантов, используемым в решении задач прикладного и теоретического характера. Замещенные фенолы находят применение в качестве ускорителей отверждения эпоксидных смол, исходных реагентов для синтеза стабилизаторов и присадок к полимерным материалам и нефтепродуктам, компонентов для получения металлокомплексных соединений. Важным свойством фенолов по отношению к живым организмам является их способность нейтрализовать свободные радикалы и уменьшать повреждающее действие последних. Производные фенолов, содержащие аминогруппы, как и многие другие синтетические и природные антиоксиданты, могут быть эффективны в предотвращении или замедлении развития целого ряда опасных заболеваний, включая вирусные инфекции. Одним из перспективных и практически важных направлений в химии фенольных антиоксидантов является синтез гибридных соединений, сочетающих антиоксидантную активность со способностью к структурным взаимодействиям с защищаемым компонентом. Таким образом, синтез и исследование реакций функциональных производных фенолов является актуальной задачей.

Терпенофенолы являются важным и весьма распространенным в природе классом соединений. Введение терпенового заместителя в ароматическое ядро фенолов обычно осуществляется взаимодействием фенолов с терпеновыми углеводородами, спиртами или галоидпроизводными терпеноидов в присутствии катализаторов кислотного характера. По своему типу эти реакции являются разновидностями реакции Фриделя-Крафтса и подчиняются общим закономерностям, характерным для алкилирования фенолов. Однако использование терпеновых соединений, отличающихся необычайной склонностью к различным скелетным перегруппировкам, вносит большое своеобразие в реакции алкилирования и выделяет терпенофенолы из общего класса алкилфенолов. Особенностью алкилирования фенолов камфеном является образование рацемических продуктов, поэтому разработка методов выделения оптических изомеров имеет немаловажное значение как для фармацевтической промышленности, так и для дальнейшего применения в асимметрическом органическом синтезе.

Цель работы. Синтез функциональных производных на основе *орто*-изоборнилфенолов (введение аминотетильных, гидроксиметильной, формильной групп, создание терпенофенол-хлоридных конъюгатов), исследование их химических превращений, а также разработка способа разделения функциональных производных изоборнилфенолов на энантиомеры.

Научная новизна полученных результатов. Впервые синтезирован ряд новых аминотетилфенолов на основе *орто*-изоборнилфенолов как прекурсоров. Установлено, что использование в качестве катализатора монтмориллонита KSF в

Автор выражает глубокую признательность Чухичевой Ирине Юрьевне и Белых Дмитрию Владимировичу за помощь и поддержку при выполнении данной работы.

присутствии Et_3N является оптимальным способом формилирования изоборнилфенолов параформальдегидом. Осуществлена модификация *орто*-изоборнилфенолов путем введения гидроксиметильной и амидометильных групп в ароматический остов молекулы *орто*-изоборнилфенола. Впервые синтезированы конъюгаты, содержащие в молекуле терпенофенольный и порфириновый фрагменты, соединенные при помощи амидной и сложноэфирной связей. Осуществлено препаративное разделение на энантиомеры салициловых альдегидов, содержащих изоборнилный заместитель. Впервые получены энантиомеры 2-гидрокси-3-изоборнилбензальдегида. Синтезировано 29 новых соединений, не описанных ранее в литературе.

Практическая значимость полученных результатов. Синтезированные аминометильные производные являются перспективными соединениями для создания лекарственных препаратов различного действия. По данным исследований, проведенных в НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, гидрохлорид 2-дибутиламинометил-6-изоборнил-4-метилфенола проявляет гемореологические свойства, по своей выраженности не уступающие препарату сравнения – пентоксифиллину. Исследования 2-диметиламинометил-6-изоборнил-4-метилфенола и 2-морфолинометил-6-изоборнил-4-метилфенола показали противовирусную и противовоспалительную активности соответственно.

Разработан метод препаративного разделения замещенных салициловых альдегидов, содержащих терпеновый фрагмент, основанный на дробной кристаллизации иминных производных. Предложенный способ имеет преимущества перед известными методами, использующими дорогостоящие реагенты для разделения и/или препаративные колонки для ВЭЖХ.

Апробация диссертационной работы. Результаты диссертационной работы представлены на III, IV и V Всероссийских конференциях «Химия и технология растительных веществ» (Саратов, 2004 г.; Сыктывкар, 2006 г.; Уфа, 2008 г.), VIII, IX, XI Молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Казань, 2005 г.; Москва, 2006 г.; Екатеринбург, 2008 г.), V Всероссийском научном семинаре и молодежной научной школе «Химия и медицина» (Уфа, 2005 г.), II и III Международных конференциях «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2006 и 2008 гг.), VII Международной конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 2006 г.), Всероссийской научной конференции «Природные макроциклические соединения и их синтетические аналоги» (Сыктывкар, 2006 г.), II Международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» (Алматы, 2007 г.), I Всероссийской молодежной научной конференции «Молодежь и наука на Севере» (Сыктывкар, 2008 г.), XIII Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2008 г.), II Международной конференции по Зеленой химии (IUPAC ICGC-2008, Москва-Санкт-Петербург, 2008 г.)

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах и 17 тезисов докладов на научных конференциях.

Работа выполнена в соответствии с планами Института химии Коми НЦ УрО РАН в рамках научного направления 4.2. «Синтез и изучение новых веществ, разработка материалов и наноматериалов с заданными свойствами и функциями (полимеров и полимерных материалов, композитов, сплавов, керамик, продуктов биологического и медицинского назначения, оптических, сверхпроводящих, магнитных материалов и особо чистых веществ)» как раздел комплексной темы лаборатории лесохимии «Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья; синтез хиральных функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов для получения новых материалов и физиологически активных веществ» № гос. рег. 0120.0 604259. Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации: «Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья; синтез производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов» (НШ-1206.2006.3; НШ-4028.2008.3) и грантами РФФИ № 05-03-33005 «Синтез новых оптически активных полифункциональных терпеноидов», № 06-03-08168 «Разработка каталитических путей синтеза терпенофенольных антиоксидантов», № 07-03-01132 «Спектральное и химическое изучение алкилирования фенолов линейными и циклическими терпеноидами и получение оптически активных производных».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах, содержит 10 таблиц, 11 рисунков, 63 схемы и состоит из введения, 4 глав, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 176 наименований, а также трех приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

С целью выбора наиболее подходящих методов внедрения аминотетильной, иминометильной, гидроксиметильной, формильной групп в литературном обзоре собраны сведения о существующих методах введения этих групп в молекулу фенола. Показано, что к настоящему времени крайне ограничены литературные сведения о синтезе функциональных производных терпенофенолов.

Поскольку терпенофенолы имеют ряд особенностей в реакционной способности (изомеризация терпенового фрагмента, рацемизация терпенофенолов), далеко не все методы, пригодные в случае алкилфенолов, могут быть использованы для модификации терпенофенольных соединений.

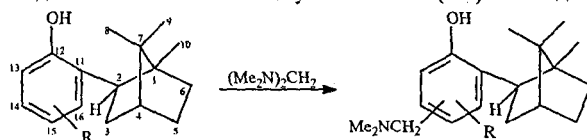
В настоящей работе для направленной функционализации изоборнилфенолов использованы синтезы в относительно мягких условиях без применения сильных кислот, что позволило избежать побочных процессов изомеризации в терпеновом заместителе. Среди них – реакции введения третичных и вторичных аминотетильных групп по реакции Манниха, варианты формилирования, катализируемого кислотами Льюиса и монтмориллонитом KSF, гидроксиметилирование в присутствии борной кислоты. В задачи работы входит дальнейшее превращение аминотетильных производных терпенофенолов: синтез амидных производных, конъюгатов, содержащих в одной молекуле кроме терпенофенольного дополнительный

хлоринный фрагмент, поиск путей для разделения производных терпенофенолов на энантимеры.

Синтез аминотетраметилных производных изоборнилфенолов

Реакция Манниха – аминотетраметилирование ароматических соединений с подвижным атомом водорода – является удобным методом для введения аминогруппы, удаленной от субстрата на одно метиленовое звено. Для фенолов применение катализатора обычно не требуется, так как ионизированный в присутствии амина фенол является очень активным субстратом в реакциях электрофильного замещения. В настоящей работе представлены результаты аминотетраметилирования *орто*-изоборнилфенолов (1-3).

При кипячении соответствующих фенолов (1-3) с *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамином в метаноле получены амины (4-6) с выходами 59-83%.



1^o, R = H

2, R = 4-Me

3, R = 2-Me

4, 2-CH₂N(Me)₂, R = H; 59%

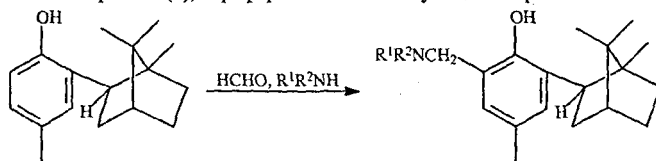
5, 2-CH₂N(Me)₂, R = 4-Me; 83%

6, 4-CH₂N(Me)₂, R = 2-Me; 73%

^o – В качестве исходных соединений использовались рацемические изоборнилфенолы.

На схемах реакций приводится структура только одного энантимера.

Третичные аминотетраметилные производные, содержащие дитиламинотетраметильную (7), ди-*n*-бутиламинотетраметильную (8), ди-*n*-гексиламинотетраметильную (9), ди-*n*-октиламинотетраметильную (10), 1-пиперидинилметильную (11) и морфолинометильную (12) группы с выходами 91-98%, синтезированы по реакции Манниха взаимодействием 2-изоборнил-4-метилфенола (2), параформа и соответствующих вторичных аминов.



2

7, NR¹R² = NEt₂; 92%

8, NR¹R² = N(*n*-Bu)₂; 95%

9, NR¹R² = N(*n*-C₆H₁₃)₂; 91%

10, NR¹R² = N(*n*-C₈H₁₇)₂; 91%

11, NR¹R² = 1-пиперидинил; 97%

12, NR¹R² = морфолино; 98%

Строение полученных впервые соединений (4-12) подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии и элементного анализа. Отличительной особенностью синтезированных соединений (4-5, 7-12) является то, что в ИК-спектре полосу поглощения, характерную для валентных колебаний группы OH фенола (3400–3600 см⁻¹), идентифицировать не удается. Кроме того, сигнал протона группы OH в спектре ЯМР ¹H аминов (4-5, 7-12) проявляется в виде уширенного синглета в слабом поле

(в области 10.5–11.5 м.д.) Спектральные особенности соединений (4-5, 7-12) можно объяснить образованием внутримолекулярной водородной связи, наличие которой подтверждено данными рентгеноструктурного анализа. Общий вид молекул (5, 6, 12) представлен на рисунке 1.

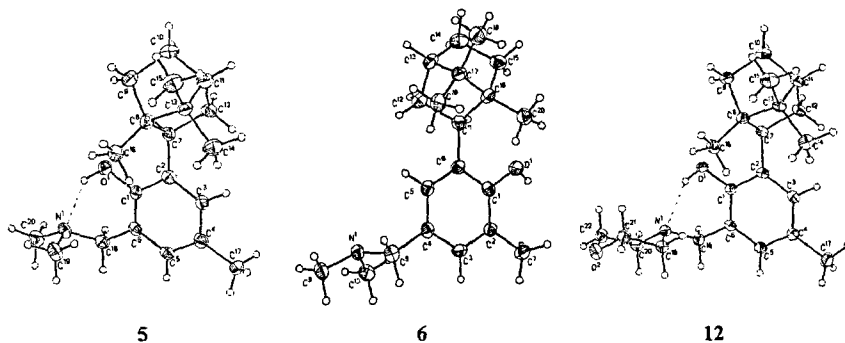


Рис. 1. Молекулярные структуры соединений (5), (6) и (12).

Центральное ароматическое кольцо плоское во всех молекулах. Ориентации аминометильных групп для *орто*-аминометилфенолов (5, 12) близки. В кристаллах обоих соединений реализуется внутримолекулярная водородная связь. Ориентация группы $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ в соединении (6) несколько отличается, что может быть связано с участием атома N в межмолекулярной водородной связи, за счет которой молекулы образуют цепочки вдоль кристаллографического направления *c* (рис. 2) (внутримолекулярная водородная связь в этом случае образоваться не может).

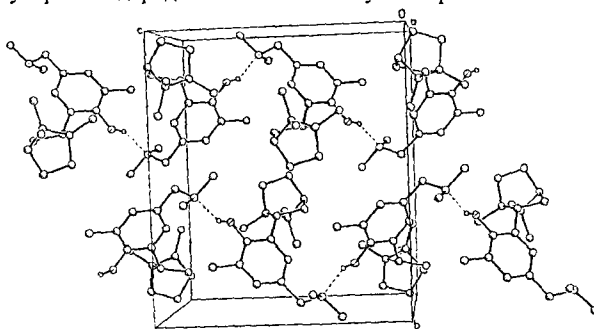
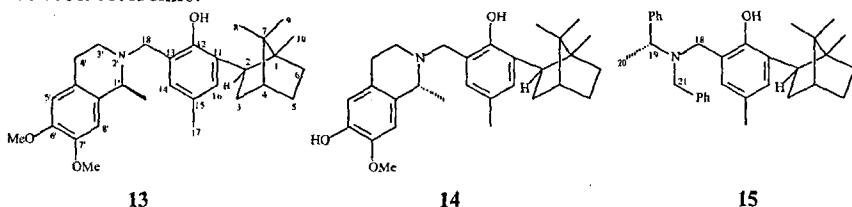


Рис. 2. Фрагмент кристаллической упаковки соединения (6); показана система водородных связей, формирующая ленты вдоль оси *c*.

Кристаллические упаковки соединений (5) и (12) образованы за счет обычных ван-дер-ваальсовых взаимодействий. Таким образом, в кристаллических структурах всех трех исследованных соединений гидроксильная группа участвует в образовании водородной связи, что согласуется с описанными выше данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

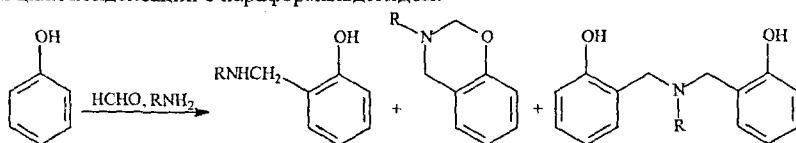
В настоящей работе осуществлено присоединение остатков природных изохинолиновых алкалоидов – (*S*)-сальсолидина и (*R*)-сальсолина, а также (*R*)-*N*-бензил-1-фенилэтиламина с целью разделения 2-изоборнил-4-метилфенола (2) на энантимеры через образование диастереомеров. В результате получены соответствующие продукты аминотетирования (13), (14) и (15) с выходами 94, 71 и 52% соответственно.



Анализ данных спектроскопии ЯМР показал, что производные (13-15) существуют в виде смесей из двух диастереомеров (соотношение 1:1). Образование этих диастереомеров связано с тем, что исходный терпенофенол (2) представляет собой смесь энантимеров, и подтверждается удвоением сигналов некоторых протонов терпенофенольного фрагмента аминов (13-15) в спектрах ЯМР ¹H (Me-8, Me-9, Me-10 для (13); Me-9, Me-10 для (14); Me-10, OH, CH₂-18, CH-19 и CH₂-21 для амина (15)). Преимущественного вовлечения в реакцию одного из энантимеров исходного терпенофенола (2) не происходит ни в одном из случаев. Разделить пары диастереомеров соединений (13-15) методом колоночной хроматографии не удалось.

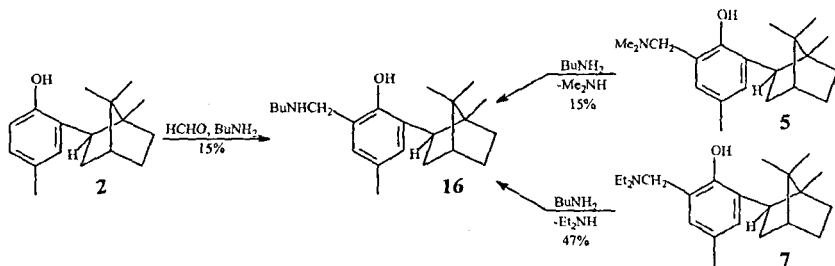
Вторичная аминогруппа является удобным реакционным центром для дальнейших реакций. В настоящей работе вторичный амин был получен в качестве предшественника для синтеза третичных амидов.

Из литературы известно, что реакция Манниха фенолов с параформальдегидом и первичными аминами, как правило, не останавливается на стадии образования вторичного аминотетильного производного вследствие высокой реакционной способности атома водорода группы NH, который принимает участие в дальнейших реакциях конденсации с параформальдегидом:



Действительно, аминотетирование 2-изоборнил-4-метилфенола (2) параформом и *n*-бутиламином ведет лишь к незначительному выходу (до 15%) целевого вторичного амина (16), который был выделен из сложной смеси продуктов методом колоночной хроматографии.

Чтобы избежать образования побочных продуктов – дигидроксибензоксазинов и бис-[2-гидроксибензил]аминов, – которому подвержена реакция аминотетирования с первичными аминами, синтез вторичного амина (16) проводили с использованием реакции переаминирования.



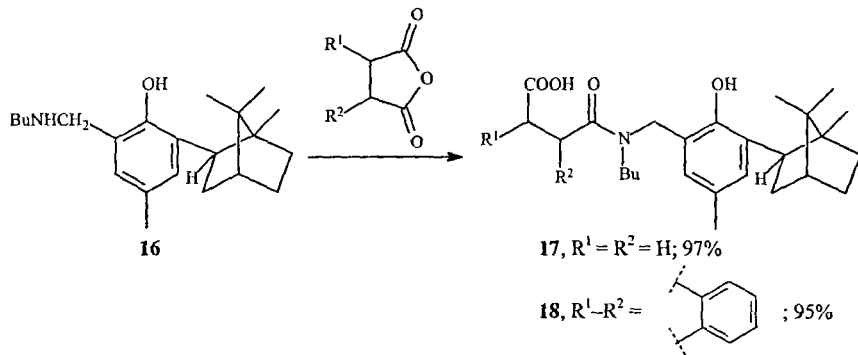
Для переаминирования использовали третичные аминометилфенолы с легко замещаемыми аминными фрагментами (диметиламино- и диэтиламиногруппами) – соединения (5) и (7). Как правило, необходимым условием этой реакции является то, что температура кипения замещаемого амина должна быть более низкой, чем у амина замещающего. Переаминированием диметиламиногруппы соединения (5) удалось получить продукт (16) с выходом, не превышающим 15%, тогда как переаминирование третичного амина (7) с диэтиламинотетильной группой позволило увеличить выход (16) до 47%. Невысокий выход вторичного амина в случае реакции (5)→(16) объясняется большей склонностью соединения (5) к образованию продуктов осмоления, в отличие от соединения (7).

Таким образом, установлено, что оптимальным способом для получения вторичного амина (16), позволяющим избежать образования побочных продуктов, является замещение диэтиламиногруппы соединения (7).

Синтез третичных амидометильных производных на основе 2-изоборнил-4-метилфенола

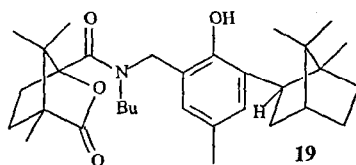
Вторичный амин (16) был использован в дальнейших химических превращениях, в частности, для введения дополнительных карбоксильных групп. Такие превращения могут оказаться перспективными для увеличения гидрофильности производных терпенофенолов.

В результате взаимодействия (16) с эквимольными количествами янтарного и фталевого ангидридов получены с высокими выходами соответственно амиды (17) и (18).



Проведено взаимодействие соединения (16) с оптически активным реагентом – хлорангидридом (1S)-камфановой кислоты в присутствии триэтиламина. Данная реакция осуществлена с целью разделения рацемического амина (16) через образование диастереомеров. Амид (19) получен с выходом 90%.

Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H соединение (19) представляет собой смесь диастереомеров в соотношении 1:1. Для определения диастереомерной чистоты была использована неэквивалентность сигналов для некоторых протонов диастереомеров соединения (19). Определение диастереомерной

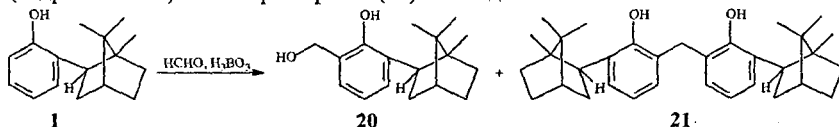


чистоты проводилось интегрированием сигналов протонов метиленовой группы, соединяющей терпенофенольный и амидные фрагменты (4.24 и 4.70 м.д. для одного диастереомера, 4.40 и 4.58 м.д. для второго). Различная хроматографическая подвижность диастереомеров, определенная методом ТСХ, позволила частично разделить данную смесь колоночной хроматографией и выделить из нее фракцию (20% от общей массы) одного диастереомера с диастереомерной чистотой >95%.

Таким образом, проведено частичное разделение изоборнилкрезола через образование диастереомеров амидного производного. Данный способ для разделения терпенофенолов является ограниченно пригодным из-за сравнительной дороговизны исходного хлорангидрида (1S)-камфановой кислоты и многостадийности синтеза.

Гидроксиметилирование *орто*-изоборнилфенола

Салициловый спирт (20) получен в качестве промежуточного соединения для дальнейших превращений. Для введения гидроксиметильной группы в молекулу *орто*-изоборнилфенола (1) применяли реакцию с параформальдегидом и каталитическими количествами борной кислоты. В результате синтезирован 2-(гидроксиметил)-6-изоборнилфенол (20) с выходом 71%.



Строение соединения (20) установлено с использованием методов ИК, ЯМР спектроскопии и подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 3).

В молекуле соединения (20) атом водорода фенольной гидроксильной группы участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи с атомами кислорода групп $-\text{CH}_2\text{OH}$. Атом водорода гидроксиметильной группы участвует в образовании межмолекулярных водородных связей (рис. 4).

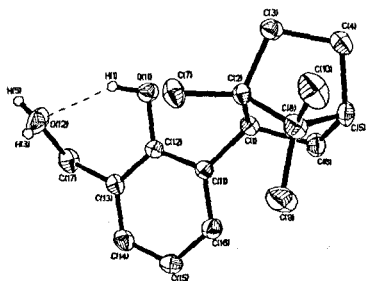


Рис. 3. Молекулярная структура соединения (20). Атомы водорода (кроме гидроксильных) не показаны

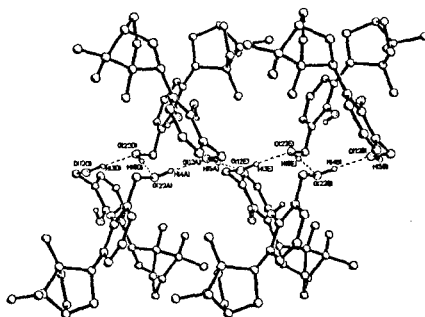
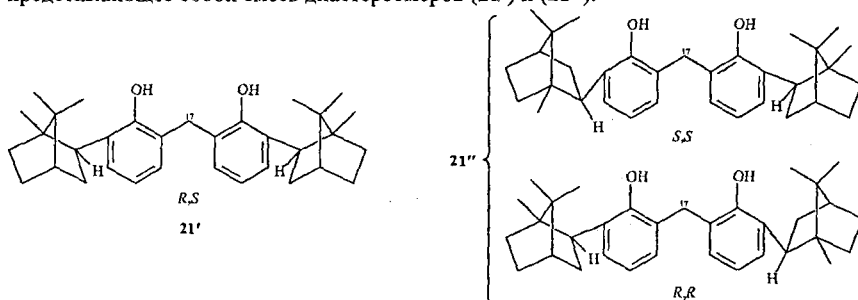


Рис. 4. Водородно-связанные цепи молекул в структуре (20), расположенные вдоль кристаллографической оси *b*.

Помимо спирта (20) методом колоночной хроматографии выделено незначительное количество (до 10%) продукта сшивания двух молекул терпенофенола с одной молекулой параформальдегида – соединение (21), представляющее собой смесь диастереомеров (21') и (21'').

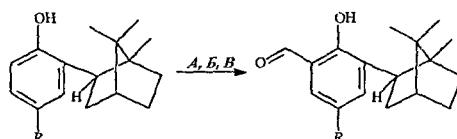


Идентификацию последних осуществляли с применением метода спектроскопии ЯМР ^1H . Так, в *мезо*-форме (21') протоны CH_2 -группы при атоме углерода C-17 диастереотопны и имеют два сигнала, в то время как в рацемате (21'') они эквивалентны и дают один сигнал.

Формилирование *орто*-изоборнилфенолов

Широкие возможности использования салициловых альдегидов для получения новых производных, особенно в синтезе хиральных молекул, способствуют разработке новых методов формилирования, в частности, в присутствии кислот Льюиса, а также с использованием силикатной глины – монтмориллонита KSF. Выходы продуктов по данным реакциям составляют в большинстве случаев 40-70%.

В настоящей работе мы применили несколько способов формилирования изоборнилфенолов (1) и (2), оценив их эффективность: метод А (параформальдегид, хлорид олова (II), три-*n*-бутиламин), метод Б (параформальдегид, хлорид олова (IV), три-*n*-бутиламин), метод В (параформальдегид, монтмориллонит KSF, триэтиламин).



1, R = H

2, R = Me

22, R = H

23, R = Me

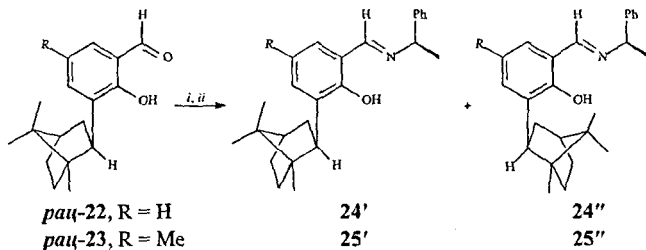
Проводя сравнение способов формилирования, можно сделать вывод о том, что лучшие результаты формилирования изоборнилфенолов получены методами *Б* и *В*. Среди преимуществ последнего способа необходимо отметить простоту проведения синтеза и возможность повторного использования катализатора.

Метод	Реакция	Выход, %
<i>А</i> : HCHO, SnCl ₂ , Bu ₃ N, толуол, 110 °С, 10 ч	(1)→(22)	10
	(2)→(23)	39
<i>Б</i> : HCHO, SnCl ₄ , Bu ₃ N, толуол, 110 °С, 10 ч	(1)→(22)	57
	(2)→(23)	60
<i>В</i> : HCHO, монтмориллонит KSF, Et ₃ N, 100 °С, 15 ч	(1)→(22)	61
	(2)→(23)	71

Строение продуктов реакции формилирования (22) и (23) установлено спектральными методами исследования и не противоречат данным, приведенным ранее в литературе.

Синтез оснований Шиффа и разделение салициловых альдегидов

Для разделения энантиомеров хиральных салициловых альдегидов могут быть использованы диастереомерные основания Шиффа. Исходя из рацемических соединений (22) и (23) с использованием энантиомерно чистого (*R*)-(+)-1-фенилэтиламина с количественным выходом получены основания Шиффа (24) и (25). По данным спектроскопии ЯМР ¹H и газо-жидкостной хроматографии имины (24) и (25) представляют собой пары диастереомеров – (24') и (24''), (25') и (25'') в соотношении 1:1.



рац-22, R = H

рац-23, R = Me

24'

25'

24''

25''

Условия: *i*. (*R*)-(+)-1-фенилэтиламин, *ii*. Кристаллизация (пентан).

Различная растворимость диастереомеров в пентане позволила разделить их методом дробной кристаллизации и получить диастереомерно обогащенные имины. Диастереомерную чистоту в ходе разделения оснований Шиффа определяли с использованием метода газо-жидкостной хроматографии.

Соединение	Абсолютная конфигурация	Выход, %	Диастереомерная чистота, %
(24')	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,18 <i>R</i>)	32	74
(24'')	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,18 <i>R</i>)	31	98
(25')	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,19 <i>R</i>)	34	98
(25'')	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,19 <i>R</i>)	36	91

Из каждой пары иминов для одного из диастереомеров (**24'**) и (**25''**) получены монокристаллы, для которых выполнен РСА (рис. 5). Относительно двойной связи C=N оба диастереомера (**24'**) и (**25''**) представлены *E*-изомерами. В молекулах реализуется внутримолекулярная водородная связь между атомом азота аминогруппы и атомом водорода гидроксильной группы. Оба соединения кристаллизуются в хиральной пространственной группе $P2_12_12_1$. Абсолютная конфигурация соединений (**24'**) и (**25''**) установлена на основании данных об относительной конфигурации, определенной методом РСА, и исходя из предположения, что в ходе реакции образования имиона конфигурация исходного (*R*)-1-фенилэтиламина осталась неизменной. Это позволяет приписать всем хиральным центрам следующую конфигурацию: (1*S*,2*R*,4*R*,18*R*) для соединения (**24'**) и (1*R*,2*S*,4*S*,19*R*) для имиона (**25''**).

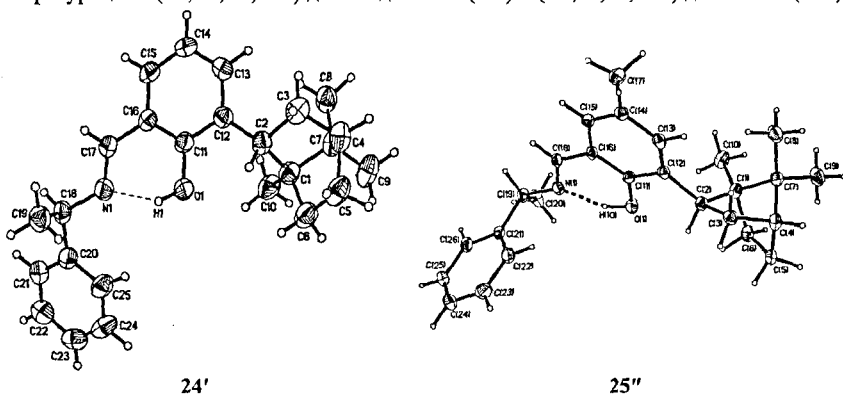
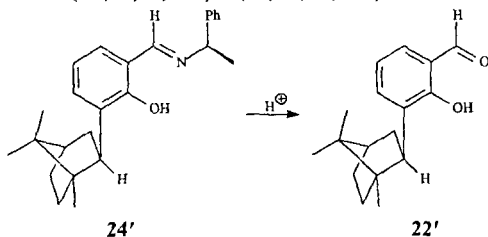


Рис. 5. Молекулярные структуры соединений (**24'**) и (**25''**).

Таким образом, в соединениях (**24'**) и (**25''**) терпеновый фрагмент имеет противоположную конфигурацию. Для иминов (**24''**) и (**25'**) конфигурация хиральных центров соответственно: (1*R*,2*S*,4*S*,18*R*) и (1*S*,2*R*,4*R*,19*R*).



Кислотный гидролиз каждого из иминов (на схеме выше приведен только один пример) позволил получить энантимерно обогащенные салициловые альдегиды (**22'**), (**22''**) и (**23'**), (**23''**). Энантимерную чистоту последних определяли с использованием метода аналитической ВЭЖХ на колонках Chiralcel OJ-H для энантимеров соединения (**22**) и Chiralpak AD для энантимеров соединения (**23**).

Соединение	Абсолютная конфигурация	Выход, %	$[\alpha]_D^{22}$	Энантиомерная чистота, %
(22')	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)	96	+55.1 ($c = 0.5$, CHCl_3)	72
(22'')	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)	97	-87.6 ($c = 0.6$, CHCl_3)	98
(23')	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)	97	+40.9 ($c = 0.6$, CHCl_3)	96
(23'')	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)	98	-41.0 ($c = 0.6$, CHCl_3)	92

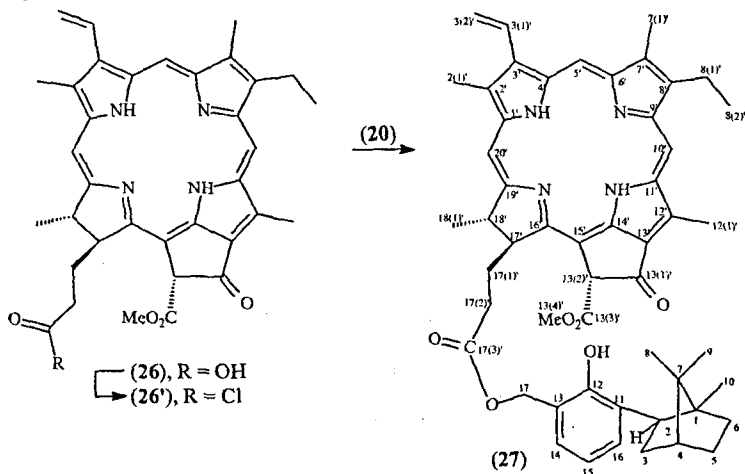
Таким образом, осуществлено разделение на энантиомеры салициловых альдегидов, содержащих изоборнильный заместитель, с использованием (*R*)-1-фенилэтиламина без привлечения метода препаративной ВЭЖХ и применения дорогих хиральных реагентов.

Синтез терпенофенол-хлориновых конъюгатов

Производные хлорофилла являются действующими веществами ряда противоопухолевых препаратов и могут быть использованы в терапии вирусных заболеваний. Терпенофенольные соединения, со своей стороны, известны как физиологически активные вещества с широким спектром активности. Для соединений, содержащих фрагменты молекул биологически активных соединений, можно ожидать усиление уже известной активности, а также появление новой. Причем биологическая активность может зависеть не только от того, какие фрагменты объединены в конъюгат, но и от того, каким образом осуществлено связывание этих фрагментов. Так, введение терпенового фрагмента на периферию хлороинового цикла может повышать способность порфиринов к взаимодействию с мембранами клеток, что позволит увеличить их эффективность как фотосенсибилизаторов.

В настоящей работе синтезированы терпенофенол-хлориновые конъюгаты, фрагменты которых соединены сложноэфирной или амидной связью.

Феофорбид *a* (26) и гидроксиметильное производное *орто*-изоборнилфенола (20) были использованы для синтеза конъюгата (27), в котором порфириновый и терпенофенольный фрагменты соединены сложноэфирной связью в положении 17'.

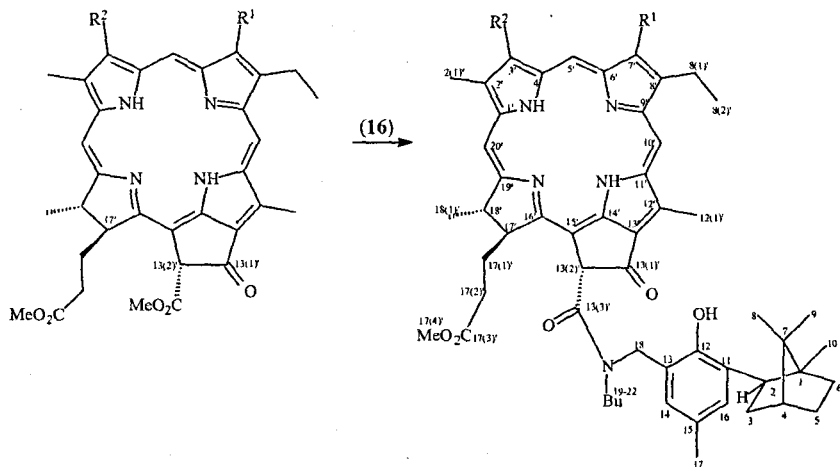


Активирование сложноэфирной группы феофорбида *a* (26) проводили действием тионилхлорида (*in situ* образуется соответствующий хлорангидрид (26'), который затем реагирует с (20)).

В спектре ЯМР ^1H полученного соединения (27) наблюдаются сигналы протонов, соответствующие как хлориновому, так и терпенофенольному фрагментам. Отсутствие сигнала протона спиртовой гидроксильной группы (при 2.44 м.д.) и наличие сигнала протона фенольного гидроксила (при 7.7 м.д.) позволяет заключить, что в реакцию вступила именно спиртовая гидроксильная группа. В спектре ЯМР ^1H (27) происходит удвоение сигналов протонов хлоринового и терпенофенольного фрагментов, химический сдвиг которых в наибольшей степени зависит от природы заместителя в положении 17 хлоринового цикла (C(20')H, Me-13(4)' и Me-18(1)' групп в хлориновом макроцикле). Аналогичное удвоение сигналов наблюдается для ряда протонов терпенофенольного фрагмента (группы C(17)H₂, Me(10) и OH). Перечисленные выше спектральные особенности объясняются тем, что полученный конъюгат (27) представляет собой смесь диастереомеров.

Можно отметить, что фенольная гидроксильная группа конъюгата (27), по всей видимости, участвует в образовании водородной связи. Об этом свидетельствует существенное смещение сигнала протона OH-группы в слабое поле в ЯМР ^1H спектре по сравнению с тем же сигналом в спектре исходного спирта (20).

При взаимодействии метилфеофорбида *a* (28) с вторичным амином (16) произошло амидирование группы 13(2)'-CO₂Me соединения (28), а не стерически более доступной сложноэфирной группы пропионатного заместителя в положении 17'. Это подтверждается данными спектроскопии ЯМР ^1H : в спектре продукта (29) отсутствует сигнал, соответствующий протонам группы 13(2)'-CO₂Me.



28, R¹ = Me, R² = CH=CH₂
 30, R¹ = CHO, R² = CH=CH₂
 32, R¹ = Me, R² = CHO

29, 50% (6ч)
 31, 28% (24ч)
 33, 42% (12ч)

Сдвиг сигнала протона в положении 13(2)' в слабое поле служит аргументом в пользу протекания реакции с участием сложноэфирной группы в положении 13(2)'. Большую реакционную способность 13(2)'-CO₂Me-группы можно объяснить ее активированием за счет образования водородной связи с гидроксильной группой в енольной форме (рис. 6).

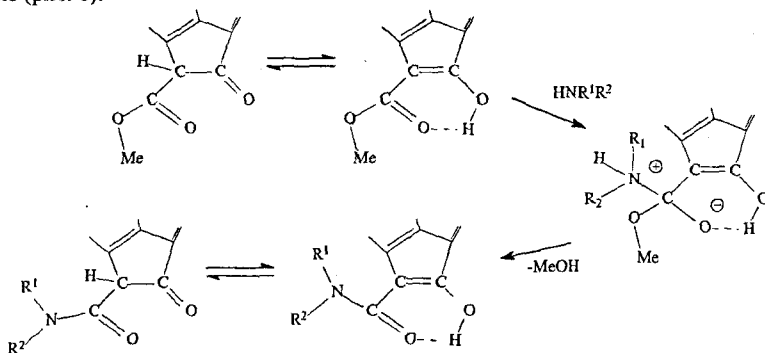


Рис. 6.

Из литературы известно, что при взаимодействии метилфеофорбида *a* и его аналогов с аминами помимо амидирования сложноэфирной группы в положении 13(2) возможно также размыкание экзоцикла с образованием соответствующих 13-амидов хлорина ϵ_6 . Размыкание экзоцикла проходит при действии избытка амина (алкиламины, пиперидин, морфолин) за 1-2 часа в относительно мягких условиях (в хлороформе или ТГФ при комнатной температуре). В нашем случае даже существенное увеличение времени проведения реакции (до 48 ч) и использование дополнительных количеств амина (16) (пятикратный избыток) в условиях синтеза соединения (29) не приводит к размыканию экзоцикла. Поскольку эта реакция представляет собой нуклеофильное замещение при карбонильном атоме углерода, объемные заместители при атоме азота в амине (16) создают стерические препятствия для взаимодействия компонентов. Кроме того, недостаточно большой частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода в положении 13(1)' метилфеофорбида *a* (28) также может препятствовать протеканию этой реакции.

Введение в макроцикл электроноакцепторной альдегидной группы могло бы привести к существенному увеличению реакционной способности экзоцикла в реакции с аминами. Поэтому для получения аналогов хлорина ϵ_6 с терпенофенольным фрагментом было исследовано взаимодействие аминопроизводного (16) с метилфеофорбидом *b* (30) и метилфеофорбидом *d* (32). Как и в случае реакции (28)→(29) при кипячении в толуоле происходит только образование соответствующих 13'-амидов (31) и (33), аналогичных соединению (29) без размыкания экзоцикла.

Реакционная способность сложноэфирной группы экзоцикла аналогов метилфеофорбида *a* (30, 32) в реакции амидирования ниже, чем у самого метилфеофорбида *a* (28). Уменьшение препаративного выхода, вероятно, связано с

большей склонностью формильных аналогов метилфеорбида **a** (30, 32) к осмоленнию.

Как и в случае сложнэфирного конъюгата (27), соединения (29, 31, 33) представлены смесями диастереомеров. Удвоение сигналов протонов ОН-группы в спектрах ЯМР ¹Н конъюгатов (29, 31, 33) подтверждает наличие этих диастереомеров.

Исследование специфической активности аминметильных производных на основе 2-изоборнил-4-метилфенола

В рамках федеральной целевой научно-технической программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» по государственному контракту № 02.522.11.2003 от 27 апреля 2007 г. (шифр «2007-02-2.2-04-02-001») проведены исследования 2-диметиламинометил-6-изоборнил-4-метилфенола (5) на противовирусную активность. Эффективность соединения (5) по подавлению образования специфического гемагглютинина вируса гриппа H5N1 сравнима или превосходит по своему действию применяемые в медицинской практике лекарственные средства (арбидол, ремантадин, тамифлю).

Эксперименты по изучению гемореологической активности гидрохлорида 2-дибутиламинометил-6-изоборнил-4-метилфенола ((8)·HCl) проводили на крысах. В качестве препарата сравнения использовали пентоксифиллин. Испытания проведены в НИИ фармакологии Томского НЦ СО РАМН. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном гемореологическом и антиагрегантном эффекте ((8)·HCl) при низкой токсичности (LD₅₀>5400 мг/кг) и влиянии на мозговой кровоток. По данным свойствам синтезированный гидрохлорид (8)·HCl не уступает препарату сравнения.

Исследования противовоспалительной активности, проведенные в Институте технической химии УрО РАН на тесте острого формалинового воспаления на мышцах, показали противовоспалительный эффект 2-морфолинометил-6-изоборнил-4-метилфенола (12).

Выводы

1. По реакции Манниха впервые синтезирован ряд третичных аминметильных производных на основе *орто*-изоборнилфенолов. Показано, что использование в конденсации диэтиламина, ди-*n*-бутиламина, ди-*n*-гексиламина, ди-*n*-октиламина, морфолина и пиперидина приводит к третичным аминам с изоборнилкрезолным заместителем с выходами 91-98%.
2. Установлено, что наиболее эффективным способом получения *n*-бутиламинометильного производного 2-изоборнил-4-метилфенола является реакция персаминирования 2-диэтиламинометил-6-изоборнил-4-метилфенола.
3. Установлено, что формилирование изоборнилфенолов параформом с использованием в качестве катализатора монтмориллонита KSF в присутствии Et₃N является оптимальным способом получения салициловых альдегидов с изоборнильным заместителем.

4. Впервые синтезированы конъюгаты, содержащие в молекуле терпенофенольный и порфириновый фрагменты, связанные при помощи амидной и сложноэфирной связей, представляющие интерес для проведения физиологических испытаний.
5. Предложена новая, более экономичная методика препаративного разделения на энантимеры салициловых альдегидов, содержащих изоборнилный заместитель с энантиомерной чистотой 72-98%. Впервые получены энантимеры 2-гидроксис-3-изоборнилбензальдегида. Полученные соединения представляют интерес для их использования в качестве прекурсоров хиральных лигандов.
6. Выявлены противовирусная активность 2-диметиламинометил-6-изоборнил-4-метилфенола, гемореологические свойства гидрохлорида 2-дибутиламинометил-6-изоборнил-4-метилфенола, показан противовоспалительный эффект 2-морфолинометил-6-изоборнил-4-метилфенола. По данным свойствам аминотетильные производные не уступают препаратам сравнения.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

Статьи:

1. Чукичева И.Ю. Синтез новых производных *орто*-изоборнилфенола / И.Ю. Чукичева, Е.В. Буравлёв, Л.В. Спирихан, А.В. Чураков, А.В. Кучин // Изв. АН. Сер. хим. – 2006. – №10. – С.1754-1757.
2. Buravlev E.V. Synthesis of the conjugate of *ortho*-isobornylphenol with pheophorbide (a) / E.V. Buravlev, I.Yu. Chukicheva, D.V. Belykh, A.V. Kutchin // Mendeleev Commun. – 2006. – Vol.16. – No.6. – P.316-317.
3. Buravlev E.V. Simple synthesis of a terpenophenol-chlorin conjugate with an amide bond / E.V. Buravlev, I.Yu. Chukicheva, D.V. Belykh, A.V. Kutchin // Chemistry of Natural Compounds. – 2007. – Vol.43. – No.6. – P.678-681.
4. Buravlev E.V. Synthesis of isobornylphenols containing heterocyclic and benzylic fragments / E.V. Buravlev, I.Yu. Chukicheva, A.V. Kuchin // Chemistry of Natural Compounds. – 2008. – Vol.44. – No.4. – P.455-457.
5. Буравлёв Е.В. Новые третичные аминотетильфенолы с изоборнильным заместителем / Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, К.Ю. Супоницкий, А.В. Кучин // ЖОХ. – 2008. – №7. – С.1177-1183.

Тезисы докладов:

1. Буравлёв Е.В. Некоторые трансформации *орто*-изоборнилфенола / Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин // III Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ». – Тез. докл. – Саратов. – 2004. – С.78-79.
2. Буравлёв Е.В. Синтез *орто*-изоборниламинофенолов / Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин // VIII Молодежная научная школа-конференция по органической химии. – Тез. докл. – Казань. – 2005. – С.53.
3. Буравлёв Е.В. Потенциальные физиологически активные вещества – аминотерпенофенолы и пренилированные фенолы / Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин // V Всероссийский научный семинар и молодежная научная школа «Химия и медицина». – Тез. докл. – Уфа. – 2005. – С.22-23.
4. Буравлёв Е.В. Синтез терпенофенол-хлориновых конъюгатов. / Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, Д.В. Белых // IV Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ». – Тез. докл. – Сыктывкар. – 2006. – С.43.
5. Буравлёв Е.В. Терпенофенолы и их аминопроизводные – новые перспективные антиоксиданты / Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, И.В. Тимушева, А.В. Кучин //

- IV Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ». – Тез. докл. – Сыктывкар. – 2006. – С.44.
6. Чукичева И.Ю. Каталитический способ синтеза терпенофенольных антиоксидантов / И.Ю. Чукичева, Е.В. Буравлёв, И.В. Тимушева, А.А. Королева, А.В. Кучин // IV Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ». – Тез. докл. – Сыктывкар. – 2006. – С.215.
7. Буравлёв Е.В. Синтез и исследование терпенофенолов и их аминокпроизводных / Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, И.В. Тимушева, А.В. Кучин // II Международная конференция «Химия, структура и функция биомолекул». – Тез. докл. – Минск. – 2006. – PR-151.
8. Чукичева И.Ю. Синтез и исследование антиоксидантов с изоборнилным заместителем / И.Ю. Чукичева, Е.В. Буравлёв, И.В. Тимушева, А.В. Кучин // VII Международная конференция «Биоантиоксидант». – Тез. докл. – 2006. – С.276-277.
9. Буравлёв Е.В. Синтез аминокпроизводных терпенофенолов и исследование их физиологической активности / Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин // IX Молодежная научная школа-конференция по органической химии. – Тез. докл. – Москва. – 2006. – С.93.
10. Буравлёв Е.В. Синтез вторичного основания Манниха на основе 4-метил-2-изоборнилфенола и его взаимодействие с метилфеофорбидом (а) / Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, Д.В. Белых, А.В. Кучин // Всероссийская научная конференция «Природные макроциклические соединения и их синтетические аналоги». – Тез. докл. – Сыктывкар. – 2006. – С.26.
11. Дворникова И.А. Синтез новых хиральных 1,2-диаминов и дииминов на основе α -пинена / И.А. Дворникова, Е.В. Буравлёв, Л.Л. Фролова, А.В. Кучин // II Международная научная конференция «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений». – Тез. докл. – Алматы. – 2007. – С.183.
12. Буравлёв Е.В. Синтез производных терпенофенолов / Е.В. Буравлёв, О.А. Шумова // I Всероссийская молодежная научная конференция «Молодёжь и наука на Севере». – Матер. докл. – Сыктывкар. – 2008. – Том I. – С.68.
13. Буравлёв Е.В. Моделирование перспективных физиологически активных соединений на основе терпенофенолов / Е.В. Буравлёв, А.В. Кучин // XIII Всероссийская научно-практическая конференция «Молодые ученые в медицине». – Тез. докл. – Казань. – 2008. – С.168.
14. Буравлёв Е.В. Синтез и исследование производных изоборнилфенолов / Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин // V Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ». – Тез. докл. – Уфа. – 2008. – С.27.
15. Буравлёв Е.В. Разделение рацемического салцилового альдегида на основе терпенофенола / Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин // XI Молодежная научная школа-конференция по органической химии. – Тез. докл. – Екатеринбург. – 2008. – С.46.
16. Буравлёв Е.В. Синтез третичных амидов на основе изоборнилкрезола / Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин // III Международная конференция «Химия, структура и функция биомолекул». – Тез. докл. – Минск. – 2008. – С.53.
17. Buravlev E.V. Examples of multicomponent reactions of terpenophenols / E.V. Buravlev, I.Yu. Chukicheva, A.V. Kutchin // 2nd International IUPAC Conference on Green Chemistry (IUPAC ICGC-2008). – Abstracts. – Moscow-St.Petersburg. – 2008. – P.62.

Соискатель

Е.В. Буравлёв

- 10 -

Лицензия № 0047 от 10.01.1999. Заказ № 2. Тираж 110 экз.
Издательство Коми НЦ УрО РАН.
167982, ГСП, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.