

На правах рукописи



Шматова Ольга Игоревна

Новые реакции циклических кетиминов

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

7 НОЯ 2013



Москва – 2013 г

Работа выполнена на кафедре химии нефти и органического катализа Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор
Ненайденко Валентин Георгиевич
Кафедра химии нефти и органического катализа Химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Воскресенский Леонид Геннадьевич
Российский университет дружбы народов

доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
Колдобский Андрей Борисович
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,

Ведущая организация:

Самарский государственный
Технический университет

Защита диссертации состоится 22 ноября 2013 года в 11 час. 00 мин. на заседании Диссертационного совета Д 501.001.97 при Московском государственном университете имени М. В. Ломоносова по адресу: 119992, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГУ имени М. В. Ломоносова.

Автореферат разослан «22» октября 2013 года

Ученый секретарь Диссертационного совета,
кандидат химических наук



Ю.С. Кардашева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Фрагмент циклических аминов часто встречается в природных соединениях (алкалоиды, аминокислоты). Кроме того, существенная часть лекарственных препаратов имеет в своем составе эту структурную единицу.

С другой стороны все большее значение для современной медицинской химии и материаловедения приобретают фторсодержащие органические соединения. Известные методы прямого фторирования далеко не всегда позволяют ввести атом фтора или фторированный фрагмент в заданное положение целевой молекулы, поэтому синтонный подход, использующий фторированные строительные блоки, является удобной альтернативой в направленном синтезе фторированных соединений. Следовательно, разработка новых подходов к синтезу фторсодержащих строительных блоков и исследование их свойств является важной задачей современной органической химии.

Циклические кетимины обладают богатыми синтетическими возможностями и позволяют вводить в целевые молекулы фрагмент циклического амина, имеющего заместитель в α -положении, или аминоалкильный фрагмент. Недавно нами был разработан синтез перфторалкилзамещенных циклических иминов. Эти строительные блоки помимо фрагмента циклического амина или алкиламинной группы позволяют вводить в целевую структуру еще и фторированный заместитель.

Целью работы является изучение синтетических возможностей циклических кетиминов, в первую очередь содержащих перфторалкильные заместители.

- Исследование α -перфторалкилзамещенных циклических иминов в аминоалкилировании π -донорных ароматических соединений.
- Синтез триптаминов и их гомологов, содержащих перфторалкильный заместитель в α -положении по реакции Фишера.
- Изучение азидо-Уги реакции циклических кетиминов, и разработка на ее основе нового семейства хиральных органокатализаторов.

Научная новизна диссертации и практическая значимость.

- Эффективно решена задача введения фрагмента циклического амина и перфторалкильной группы в производные индолов. Продемонстрировано существенное различие в реакционной способности фторированных и

нефторированных иминов. На большом круге субстратов показан общий характер реакции аминалкилирования индолов фторированными имидами.

- Выявлена необычная β -региоселективность аминалкилирования пирролов трифторметилзамещенными циклическими имидами. Показано различие в реакционной способности трифторметил- и пентафторэтилзамещенных циклических иминов. Синтезирована серия производных пирролов, содержащих фрагмент циклического амина в 3-м положении.
- Разработан универсальный метод синтеза 2-перфторалкилзамещенных производных триптамина и его гомологов, основанный на использовании циклических иминов.
- Впервые изучена азидо-Уги реакция с циклическими кетимидами и синтезирован широкий круг 1,5-дизамещенных тетразолов. Разработан метод удаления бензильной группы с тетразольного атома азота с помощью гидрогенолиза. Продемонстрирована возможность разделения рацемического продукта азидо-Уги реакции с помощью раскристаллизации с L-винной кислотой.
- На основе азидо-Уги реакции разработан синтез нового семейства хиральных тетразолсодержащих органокатализаторов и на модельной реакции для одного из них продемонстрирована его высокая эффективность.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 5 статей и 3 тезиса докладов. Основные результаты исследования были представлены на конференциях:

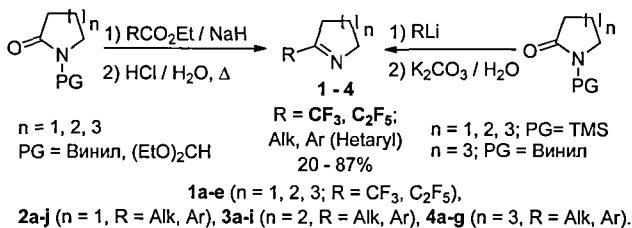
- *20th International symposium on fluorine chemistry (Japan, Kyoto, 2012);*
- *XX Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Россия, Москва, 2013);*
- 9-я Всероссийская конференция «химия фтора» (Россия, Москва, 2012).

Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов. Иллюстративный материал содержит 28 таблиц. Список цитируемой литературы состоит из 227 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез исходных циклических иминов

Синтез исходных иминов **1-4** проводили из соответствующих *N*-защищенных лактамов с помощью сложнэфирной конденсации Кляйзена с последующим гидролизом и декарбоксилированием в 6М соляной кислоте или присоединения металлоорганических соединений.



2. Аминоалкилирование индолов

Фрагмент индола, также как и насыщенные азагетероциклы - критический структурный элемент широкого круга природных веществ и современных медикаментов. Известно, что индолы, содержащие фрагмент циклического амина в 3-м положении, представлены в таких семействах природных алкалоидов как лейкомидины, копсихаинанины, альпнемины и альстилобанины, которые проявляют многообещающую биологическую активность.

Мы предположили, что аминоалкилирование индолов циклическими кетиминами позволит получить в одну стадию алкалоидоподобные производные индолов, содержащие фрагмент циклического амина. На модельных *N*-метилиндоле и 2-CF₃-пирролине **1a** было показано, что реакция протекает лишь в присутствии активаторов - кислот Льюиса. Лучший выход целевого продукта **5a** был получен при использовании VF₃·Et₂O (таблица 1). Нефторированные имины в реакцию с *N*-метилиндолом не вступают. Более высокая электрофильность фторированных иминов **1a-e** по сравнению со своими нефторированными аналогами была подтверждена с помощью квантово-химических расчетов.

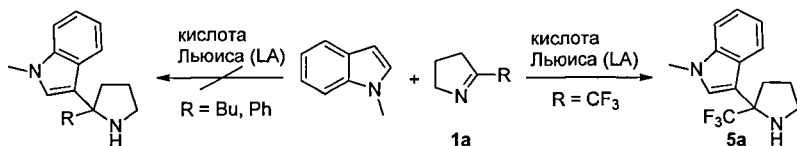


Таблица 1. Выходы реакции *N*-метилиндола с **1a** в присутствии кислот Льюиса

(LA)	AlCl ₃	SnCl ₄	BF ₃ ·Et ₂ O	ZnCl ₂	MgCl ₂	B(<i>i</i> PrO) ₃	Ti(<i>i</i> PrO) ₄
Время, ч	1/2	3	12	48	120	120	120
Выход, %	~5	17	87	85	23	-	-

Чтобы изучить синтетические возможности и ограничения разработанного нами метода, мы провели реакции иминов **1a-e** с другими производными индола (таблица 2). 2-Трифторметилзамещенные циклические имины с разными размерами цикла реагируют с *N*-метилиндолом в течение 12 часов и дают с хорошими выходами целевые продукты (**5a** – 87%, **5c** – 79%, **5e** – 69%). Взаимодействие *N*-метилиндола с пентафторэтилзамещенными циклическими имином **1b** и **1d** проходит с хорошими выходами (**5b** – 78%, **5d** – 73%), но требует значительно большего времени (10 дней). Алкил- и алкоксииндолы, а также незамещенный индол также алкилируются имином **1a**, **1c** и **1e**, давая целевые продукты **5f-5n** в основном с высокими выходами (47-81%).

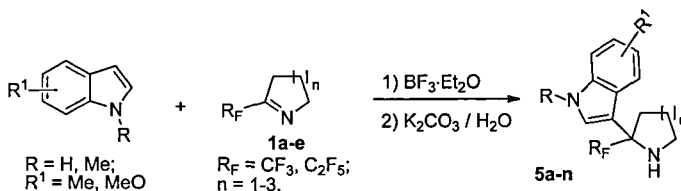


Таблица 2. Реакция иминов **1a-e** с алкил- и алкоксииндолами

n	R _F	Имин	R ¹	R	Продукт	выход, %
1	CF ₃	1a	H	CH ₃	5a	87
1	C ₂ F ₅	1b	H	CH ₃	5b	78
2	CF ₃	1c	H	CH ₃	5c	79
2	C ₂ F ₅	1d	H	CH ₃	5d	73
3	CF ₃	1e	H	CH ₃	5e	69
1	CF ₃	1a	H	H	5f	81
1	CF ₃	1a	2-CH ₃	H	5g	68
1	CF ₃	1a	4-CH ₃	H	5h	63
1	CF ₃	1a	4-CH ₃ O	H	5i	67
2	CF ₃	1c	H	H	5j	71
2	CF ₃	1c	2-CH ₃	H	5k	73
2	CF ₃	1c	4-CH ₃ O	H	5l	47
3	CF ₃	1e	2-CH ₃	H	5m	74
3	CF ₃	1e	4-CH ₃ O	H	5n	79

Ввиду большой важности 2-арилиндолов в фармацевтических исследованиях, мы решили провести реакции в подобранных условиях серии 2-арилиндолов с

фторированными циклическими имидами **1a**, **1c** и **1e**. Взаимодействие с большинством арилиндов дает хорошие выходы продуктов реакции **6a-l** (таблица 3), но требует 2 недели для полной конверсии имина. В случае 2-(2,3,4-триметоксифенил)индола наблюдалась 100% хемоселективность, замещение проходило исключительно по индольному циклу.

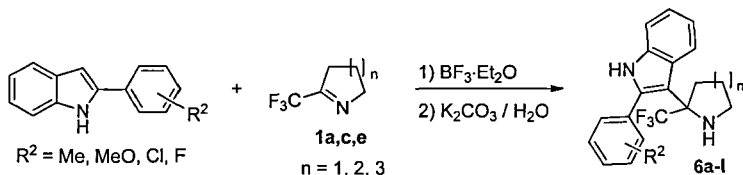


Таблица 3. Реакция CF_3 -замещенных циклических иминов с 2-арилиндолами

n	Имин	R^2	продукт	выход, %
1	1a	H	6a	85
1	1a	4- CH_3	6b	81
1	1a	4-Cl	6c	83
1	1a	4-F	6d	61
1	1a	4- CH_3O	6e	80
1	1a	3,4-di CH_3O	6f	78
1	1a	2,3,4-tri CH_3O	6g	72
2	1c	4- CH_3	6h	70
2	1c	4-Cl	6i	49
2	1c	3,4-di CH_3O	6j	47
2	1c	2,3,4-tri CH_3O	6k	53
3	1e	4- CH_3	6l	59

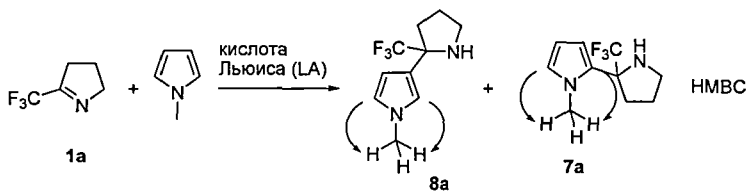
Таким образом, нами был впервые разработан эффективный способ синтеза замещенных индолов, которые содержат в 3-м положении фрагмент циклического амина, а также перфторалкильный заместитель.

3. Аминоалкилирование пирролов

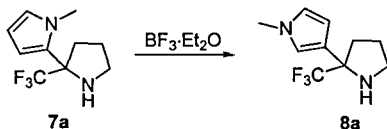
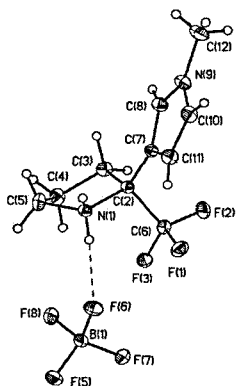
Далее мы решили изучить аминоалкилирование других π -донорных ароматических систем перфторалкилзамещенными циклическими имидами в присутствии различных катализаторов. Оказалось, что 2- CF_3 -пирролин **1a** способен вступать в реакцию не только с индолами, но и с пирролами. Другие ароматические соединения были либо слишком малоактивными (1,2,3-триметоксibenзол и тиофен) или неустойчивыми в условиях реакции (фуран).

Следует отметить, что замещенные пирролы, содержащие фрагмент циклического амина, обладают широким спектром биологической активности (ингибиторы Et-PKG, антипсихотические и антикоксидийные агенты, ингибиторы D1 и 5-HT_{2A} рецепторов, антидепрессанты).

Взаимодействие модельных *N*-метилпиррола и 2-СF₃-пирролина без активации не наблюдается, а в присутствии кислот Льюиса проходит необычным образом. Известно, что электрофильное замещение в пирролах протекает, как правило, региоселективно в α-положение. В случае же реакции *N*-метилпиррола и 2-СF₃-пирролина наблюдалось образование β-изомера в качестве основного продукта. Наилучших результатов удалось добиться при использовании 1 эквивалента BF₃·Et₂O в CH₂Cl₂ при комнатной температуре (**7a** – 9%, **8a** – 87%).



Отнесения соединений **7a** и **8a** к α- и β-изомерам мы сделали, используя данные ¹H, ¹³C и HMBC ЯМР-спектров. Кроме того, нам удалось получить монокристаллы соли **8a** и однозначно подтвердить образование β-изомера в качестве основного продукта аминотриалкилирования *N*-метилпиррола с помощью РСА. Мы также выяснили, что α-продукт **7a** в присутствии BF₃·Et₂O постепенно изомеризуется в **8a** β-изомер. Это позволило нам сделать предположении о том, что α-изомер является продуктом кинетического контроля, в то время как β-изомер – продукт термодинамического контроля.



Далее мы изучили реакции перфторалкилзамещенных иминов **1a-e** с *N*-метил- и *NH*-пирролами (таблица 4). Оказалось, что 2-СF₃-замещенные имины **1a,c,e** алкилируют *N*-метилпиррол региоселективно в β-положение. *NH*-Пирролы вступают

в реакции с 2-CF₃-пирролином и 2-CF₃-тетрагидроазепином, давая продукты α- и β-алкилирования в соотношении примерно 1/1. В то же время 2-CF₃-пиперидин алкилирует пиррол с образованием исключительно α-изомера. Интересно отметить, что 2-C₂F₅-пирролин **1b** и 2-C₂F₅-пиперидин **1d** в реакцию с пирролами не вступают. Мы предполагаем, что более низкая реакционная способность 2-C₂F₅-замещенных иминов **1b** и **1d** связана со стерическими затруднениями, так как C₂F₅-группа имеет схожие с трифторметильной группой электроакцепторные свойства.

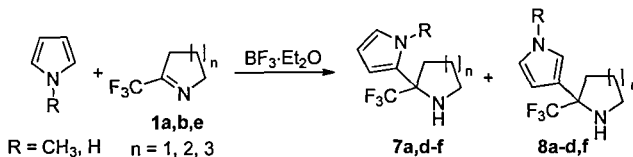


Таблица 4. Реакция **1a,b,e** иминов с *N*-метил- и *NH*-пирролами

Имин номер	n	Пиррол R	Продукт, выход, %		Сигналы пиррольного цикла в ¹ H ЯМР, δ
			α-изомер	β-изомер	
1a	1	Me	7a , 9	8a , 87	α-изомер 6.09/ 6.31/ 6.63/ β-изомер 6.16/ 6.58/ 6.63
1c	2	Me	-	8b , 83	β-изомер 6.10/ 6.61/ 6.61
1e	3	Me	-	8c , 87	β-изомер 6.16/ 6.57/ 6.65
1a	1	H	7d , 43	8d , 37	α-изомер 6.19/ 6.19/ 6.76 β-изомер 6.26/ 6.76/ 6.80
1c	2	H	7e , 67	-	α-изомер 6.21/ 6.25/ 6.84/-
1e	3	H	7f , 22	8f , 30	α-изомер 6.17/ 6.23/ 6.76/ β-изомер 6.29/ 6.77/ 6.82

Наличие дополнительных хелатирующих групп в пирроле также не приводит к изменению региоселективности. Так пирролы, содержащие сложноэфирную и карбоксильную группы, при алкировании в присутствии BF₃·Et₂O или TiCl₄ образуют исключительно продукты β-алкилирования **8g-m**, **8o-r** (таблица 5).

Интересно отметить, что при использовании в реакции хиральных пирролов **9b,9e-h**, продукты реакции были выделены в виде смеси диастереомеров в соотношении 1/1. По-видимому, отсутствие диастереоселективности в реакции можно объяснить тем, что образующийся стереоцентр слишком отдален от исходного хирального центра. Только для пиррола **9d**, содержащего спиртовую группу, наблюдалось образование не только β-изомера **8n**, но и α-изомера **7n** в виде минорного продукта.

Таким образом, аминоалкилирование пирролов и его производных трифторметилзамещенными циклическими имидами **1a**, **1c**, **1e** проходит с необычной для пирролов β-региоселективностью. Такая региоселективность объясняется большей термодинамической стабильностью β-изомера по сравнению с α-изомером. Этот вывод был подтвержден нами также с помощью квантово-химических расчетов.

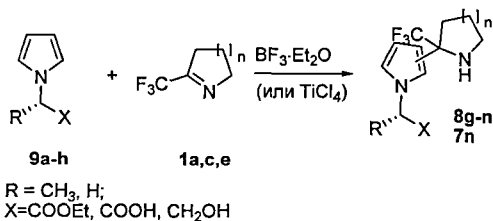


Таблица 5. Аминоалкилирование пирролов **9a-h** имидами **1a,c,e**

Имин		Пиррол			Продукт, выход % ^[b]	
n	Номер	R	X	номер	2-изомер	3-изомер
1	1a	H	COOEt	9a	-	8g , 75(81) ^[b]
2	1c	H	COOEt	9a	-	8h , 62
3	1e	H	COOEt	9a	-	8i , 65
1	1a	CH ₃	COOEt	9b	-	8j ^[a] , 69(73) ^[b]
2	1c	CH ₃	COOEt	9b	-	8k ^[a] , 75
3	1e	CH ₃	COOEt	9b	-	8l ^[a] , 60
1	1a	CH ₃	COOH	9c	-	8m ^[a] , 73
1	1a	H	CH ₂ OH	9d	7n , 14	8n , 64
1	1a	Ph	COOEt	9e	-	8o ^[a] , (81) ^[b]
1	1a	Bn	COOEt	9f	-	8p ^[a] , 74
1	1a	<i>i</i> Bu	COOEt	9g	-	8q ^[a] , 87
1	1a	<i>sec</i> Bu	COOEt	9h	-	8r ^[a] , (68) ^[b]

^[a] два диастереоизомера в соотношении 1/1, ^[b] в скобках даны выходы с TiCl₄

4. Реакции 2-перфторалкилзамещенных иминов с арилгидразинами

Индолилалкиламины являются ключевым фрагментом многих биологически активных алкалоидов и лекарственных препаратов, используемых для лечения заболеваний центральной нервной системы.

Ранее в нашей научной группе было показано, что из нефторированных циклических иминов только тетрагидроазепины способны вступать в реакции Фишера с арилгидразинами, давая соответствующие индолилалкиламины. Нами было показано, что в отличие от нефторированных иминов соединения **1a-c,e**

взаимодействуют с арилгидразинами с образованием устойчивых гидразонов **10a-e** с количественными выходами.

Затем на примере двух синтезированных гидразонов **10a,e**, были подобраны условия проведения реакции Фишера и получения соответствующих индолов. Так оказалось, что при нагревании гидразонов в уксусной кислоте в инертной атмосфере образуются одновременно триптамин и тетрагидрокарболинон (таблица 6). Причем в случае гидразона **10e**, карболин **12b** является почти единственным продуктом реакции (данные GCMS).

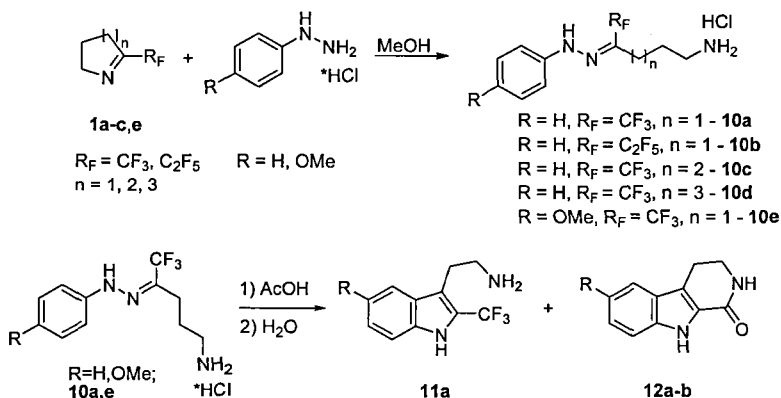


Таблица 6. Перегруппировка гидразонов **10a,e** в кислых условиях

Условия	Гидразон		Триптамин		Карболинон	
	R	номер	номер	выход, %	номер	выход, %
1) AcOH, Δ; 2) H ₂ O	H	10a	11a	48	12a	41
1) AcOH, Δ; 2) H ₂ O	OMe	10e	-	-	12b	~85
1) AcOH+MeSO ₃ H, Δ; 2) H ₂ O	H	10a	11a	64	-	-
1) AcOH+MeSO ₃ H, Δ; 2) H ₂ O	OMe	10e	-	-	-	-

Использование более кислых условий проведения реакции (AcOH/MeSO₃H) позволило получить с хорошим выходом (64%) желаемый триптамин **11a**. Гидразон **10e** в этих условиях осмолялся. При варьировании условий (HCOOH, CF₃COOH) получить целевой продукт не удалось. Благодаря использованию подобранных условий (AcOH/MeSO₃H) удалось получить большую серию производных триптаминов **11a-h** и его гомологов **11i-l** (таблица 7). Было показано, что вместо гидразонов можно непосредственно использовать имин и арилгидразин. Оказалось, что с помощью разработанного метода не удастся синтезировать производные индола

с сильно акцепторными (CN) или донорными заместителями (OMe), так как соответствующие гидразоны осмолялись в условиях реакции.

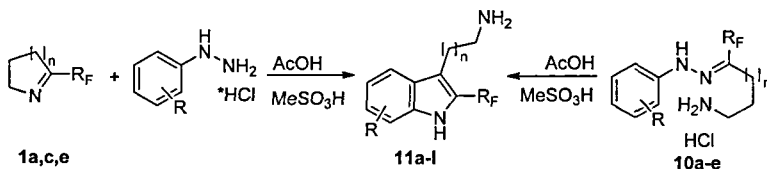
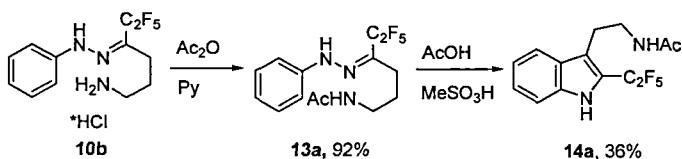


Таблица 7. Синтез производных триптамина и их гомологов

Имин			Арилгидразин		Триптамин
номер	R _F	n	R	номер	выход, %
1a	CF ₃	1	H	11a	64
1a	CF ₃	1	4-Me	11b	58
1a	CF ₃	1	4-F	11c	67
1a	CF ₃	1	2,4-diMe	11d	70
1a	CF ₃	1	4-Cl	11e	66
1a	CF ₃	1	4-Br	11f	68
1a	CF ₃	1	3,5-diMe	11g	55
1a	CF ₃	1	2,3-diMe	11h	47
1c	CF ₃	2	H	11i	69
1c	CF ₃	2	4-Br	11j	86
1e	CF ₃	3	H	11k	67
1e	CF ₃	3	4-Br	11l	72

C₂F₅-Замещенный гидразон **10b** в кислых условиях образовывал сложную смесь веществ. Однако при использовании ацетильной защиты удалось преодолеть эти трудности и впервые получить производное 2-C₂F₅-триптамина с выходом 36%.



Чтобы расширить синтетические возможности разработанного нами метода, мы решили показать возможность модификации в уже «готовом» индольном гетероцикле. Так было продемонстрировано, что атом брома в 5-м положении *N*-защищенного триптамина **14b** легко может замещаться на другие функциональные группы (таблица 8). Таким образом, были синтезированы производные триптамина с циано - **14c** или с сульфидной **14d-f** группами.

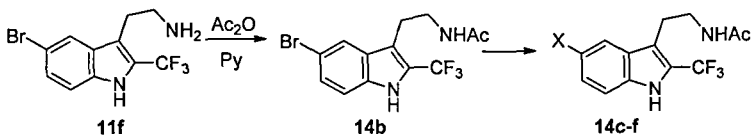


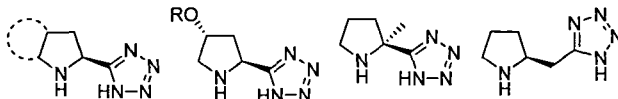
Таблица 8. Замена Br в соединении **14b**

Условия	X	Продукт	Выход. %
CuCN, NMP, Δ	CN	14c	79
Pd(dba) ₂ , XantPhos, iPr ₂ NEt, диоксан, Δ	4-MeC ₆ H ₄ S	14d	90
Pd(dba) ₂ , XantPhos, iPr ₂ NEt, диоксан, Δ	4-MeOC ₆ H ₄ S	14e	96
Pd(dba) ₂ , XantPhos, iPr ₂ NEt, диоксан, Δ	HO(CH ₂) ₂ S	14f	97

В результате нами был разработан новый метод синтеза 2-перфторалкилзамещенных триптаминов и их гомологов на основе реакции Фишера, исходя из фторированных иминов **1a-e**.

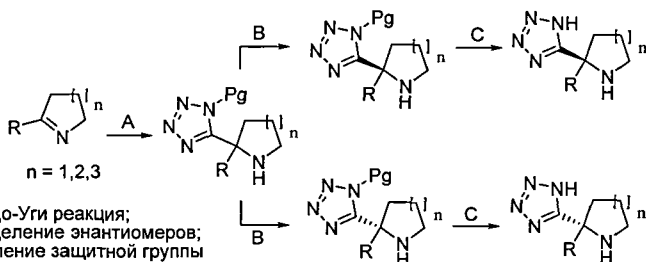
5. Азидо-Уги реакция 2-замещенных циклических иминов

Тетразолы нашли широкое применение в медицинской химии, фармакологии, материаловедении, металлоорганической и координационной химии. За последние 10 лет интерес к тетразолам, содержащим фрагмент циклического амина, сильно возрос благодаря их успешному применению в хиральном органокатализе. Синтез данных соединений производится из пролина и его коммерчески доступных производных, и как следствие их структурное разнообразие ограничено.



Тетразолсодержащие производные пролина, используемые в органокатализе

Нам удалось разработать простой и эффективный метод синтеза хиральных 1*H*-тетразолов, содержащих фрагмент циклического амина. Данный метод состоит в: 1) использовании циклических кетиминов в азидо-Уги реакции и получении 1,5-дизамещенных тетразолов; 2) разделении продукта реакции на индивидуальные энантиомеры; 3) удалении защитной группы с тетразольного атома азота и получении хирального 1*H*-тетразола, содержащего фрагмент циклического амина.



Сначала была подробно изучена азидо-Уги реакция с циклическими кетиминами. TMSN_3 в метаноле был использован как удобный источник HN_3 , бензилизонитрил в качестве модельного изонитрила. Было установлено, что превращение особенно чувствительно к размеру цикла и заместителю в имине. Так, 2-алкилпирролины легко вступают в азидо-Уги реакцию с изонитрилом и HN_3 , давая соответствующие 1,5-дизамещенные тетразолы **16a-g** в основном с высокими выходами (таблица 9). При введении же в превращение 2-фенилпирролина **2h** и других арилпирролинов (не приведены в таблице 9) наблюдалось образование *N*-бензилтетразола **17a** вместо целевых продуктов. Интересно отметить, что использование иминов с дополнительными функциональными группами не препятствует прохождению азидо-Уги реакции и целевые продукты **16i**, **16j** были выделены с выходами 80 и 61% соответственно.

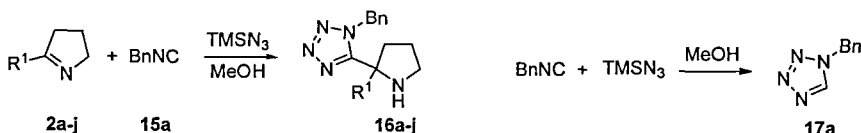


Таблица 9. Синтез тетразольных производных пирролидинов **16a-j**

R ¹	Имин	Продукт	Выход, %	R ¹	Имин	Продукт	Выход, %
Me	2a	16a	51	<i>t</i> Bu	2f	16f	64
Et	2b	16b	66	1-Ad	2g	16g	50
Bu	2c	16c	56	Ph	2h	-	0
	2d	16d	72	CH ₂ SMe	2i	16i	80
c-Pentyl	2e	16e	75		2j	16j	61

2-Арил- и 2-алкилпиперидины и тетрагидроазелины реагируют с бензилизонитрилом и HN_3 с образованием соответствующих тетразолов **18a-i**; **19a-g**

(таблица 10). Причем, в случае шестичленных иминов **3a-i** превращение в основном протекает с высокими выходами (44-77%), приводя к продуктам **18a-i**. Тетрагидроазепины **4a-g**, вступая в азидо-Угги реакцию, превращаются в целевые продукты **19a-g** в основном со средними выходами (20-63%). Интересно отметить, что как и в случае пирролинов, замещенные пиперидины и тетрагидроазепины **3h** и **4f**, содержащие дополнительные функциональные группы, давали желаемые тетразолы с хорошими выходами (63% и 57% соответственно). Таким образом, каких-либо ограничений в структуре имиона не наблюдалось.

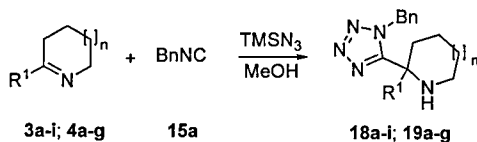


Таблица 10. Синтез тетразольных производных

R ¹	Имин	n	Продукт	Выход, %
c-Hexyl	3a	1	18a	65
3,5-diMeC ₆ H ₃	3b	1	18b	69
4-CF ₃ C ₆ H ₄	3c	1	18c	69
	3d	1	18d	46
	3e	1	18e	68
<i>t</i> Bu	3f	1	18f	44
2-Furyl	3g	1	18g	73
	3h	1	18h	63
CH(Ph) ₂	3i	1	18i	77
Bu	4a	2	19a	63
2-Thiophenyl	4b	2	19b	29
Ph	4c	2	19c	52
<i>t</i> Bu	4d	2	19d	45
2-Furyl	4e	2	19e	20
	4f	2	19f	57
4-MeOC ₆ H ₄	4g	2	19g	49

Далее было исследовано влияние изонитрильной компоненты на протекание превращения (таблица 11). 2-(3,5-Диметилфенил)-тетрагидропиридин **3b** был использован в качестве модельного имиона. В основном целевые тетразолы были выделены с хорошими выходами **18b**, **20b-i** (47-84%). Каких-либо ограничений в

структуре используемых изонитрилов не было найдено. В случае использования изонитрилов **15c**, **15f**, **15g** и **15h**, синтезированных из природных аминокислот (глицин, лейцин, валин и β -аланин), были получены тетразольные аналоги полусинтетических дипептидов **20c**, **20f**, **20g** и **20h**. Тетразолы **20f** и **20g**, содержащие 2 стереоцентра, были выделены в виде смеси диастереоизомеров 1/1.

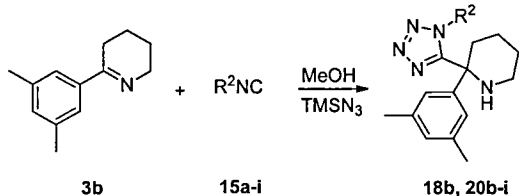


Таблица 11. Изучение влияние изонитрильной компоненты

R^2	Изонитрил	Продукт	Выход, %
Bn	15a	18b	69
<i>t</i> Bu	15b	20b	61
CH ₂ COOEt	15c	20c	47
Allyl	15d	20d	67
Bu	15e	20e	70
	15f	20f^[a]	70
	15g	20g^[a]	84
	15h	20h	53
	15i	20i	50

^[a] Два диастереоизомера в соотношении 1/1.

Изучив азидо-Уги реакцию с алкил- и арилзамещенными циклическими имидами **2a-j**, **3a-i** и **4a-g**, мы решили также исследовать фторированные имины **1a-e** в синтезе 1,5-дизамещенных тетразолов (таблица 12). Оказалось, что 2-CF₃-замещенные имины **1a,c,e** взаимодействуют с бензилизонитрилом и HN₃ с образованием целевых продуктов **21a,c,e** с хорошими выходами (50-80%). При использовании же 2-C₂F₅-пирролина **1b** желаемый тетразол **21b** был выделен лишь в следовых количествах (5%). Основным продуктом реакции был *N*-бензилтетразол **17a** (75%). В случае же 2-C₂F₅-тетрагидропиридина **1d** реакция проходила быстрее, и

целевой тетразол был выделен с 22% выходом. Однако *N*-бензилтетразол **17a** был также основным продуктом превращения (67%).

Для исследования влияния изонитрильной компоненты на азидо-Уги реакцию с фторированными имидами был использован модельный 2- CF_3 -тетрагидропиридин **1c**. Как и раньше, каких-либо ограничений в структуре изонитрила не наблюдалось (таблица 12). Во всех случаях были выделены целевые тетразолы **21c** и **21f-n** в основном с высокими выходами (58-84%).

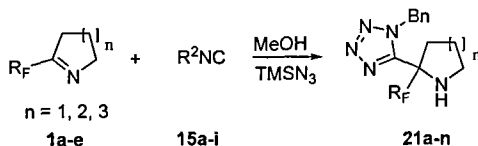


Таблица 12. Азидо-Уги реакция с фторированными имидами **1a-e**

R _F	n	Имин	R ²	Изонитрил	Продукт	Выход, %
CF ₃	1	1a	Bn	15a	21a	54
C ₂ F ₅	1	1b	Bn	15a	21b	5
CF ₃	2	1c	Bn	15a	21c	80
C ₂ F ₅	2	1d	Bn	15a	21d	22
CF ₃	3	1e	Bn	15a	21e	50
CF ₃	2	1c	<i>t</i> Bu	15b	21f	58
CF ₃	2	1c	CH ₂ COOEt	15c	21g	62
CF ₃	2	1c	Allyl	15d	21h	80
CF ₃	2	1c	Bu	15e	21i	81
CF ₃	2	1c		15f	21j ^[a]	67
CF ₃	2	1c		15g	21k ^[a]	67
CF ₃	2	1c		15h	21l	84
CF ₃	2	1c		15i	21m	77
CF ₃	2	1c		15j	21n ^[a]	60

^[a] Смесь двух диастереоизомеров в соотношении 1/1

При использовании изонитрилов, синтезированных из природных аминокислот **15c**, **15f**, **15g**, **15h** и **15j** (глицин, лейцин, валин, β- и α-аланин), были получены тетразольные аналоги полусинтетических дипептидов **21g**, **21j**, **21k**, **21l** и **21n**. 1,5-

Дизамещенные тетразолы **21j**, **21k** и **21n**, содержащие два стереоцентра, были выделены вновь в виде двух диастереоизомеров в соотношении 1/1.

В хиральном органокатализе используются *NH*-тетразолы, поэтому нами был разработан метод удаления бензильной группы с тетразольного атома азота с помощью гидрогенолиза в присутствии 10% Pd/C (10 мольных %) и давлении водорода 1 атм. в метаноле (таблица 13). Оказалось, что дебензилирование проходит гладко с образованием *NH*-тетразолов **22a-h**, с выходами 87-98%.

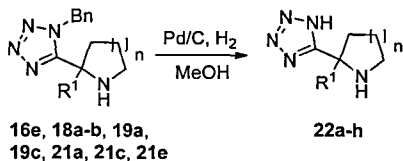
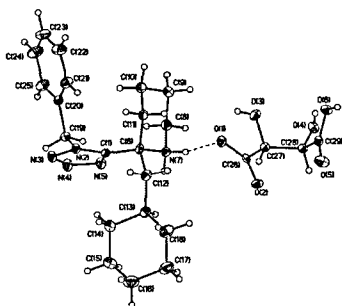
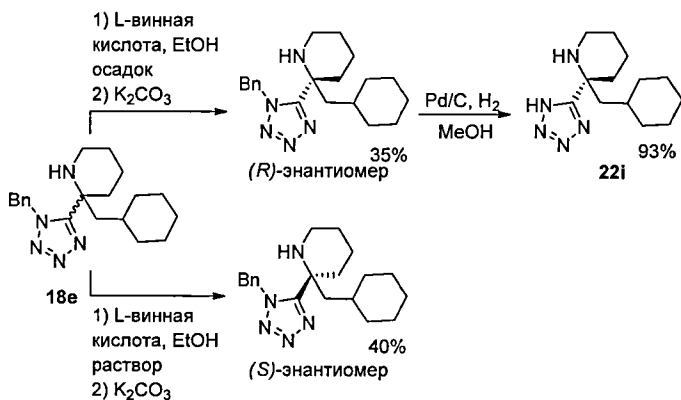


Таблица 13. Удаление бензильной группы гидрогенолизом

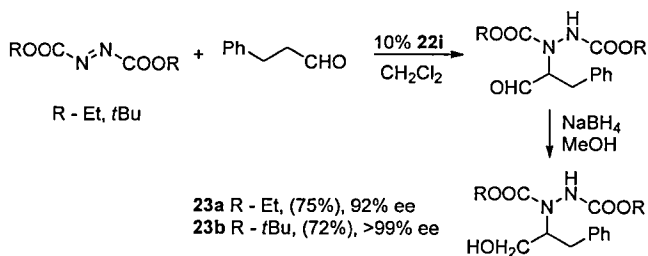
N-бензилтетразол			Продукт	Выход, %
R ¹	n	Номер		
c-Pentyl	1	16e	22a	97
CF ₃	1	21a	22b	87
c-Hexyl	2	18a	22c	94
3,5-diMeC ₆ H ₃	2	18b	22d	95
CF ₃	2	21c	22e	96
Bu	3	19a	22f	98
Ph	3	19c	22g	90
CF ₃	3	21e	22h	92

Так как в результате азидо-Уги реакции образуется рацемический продукт, то для получения хирального органокатализатора необходимо расщепление рацемата на энантиомеры. Для этих целей мы выбрали раскристаллизацию диастереомерных солей L-винной кислоты. В результате удалось получить с хорошими выходами индивидуальные *R*- и *S*-энантиомеры (35% и 40% в расчете на массу исходного рацемата). Абсолютная конфигурация (*R*)-энантиомера **18e** была определена с помощью рентгеноструктурного анализа соответствующего тартрата. Далее с (*R*)-энантиомером **18e** проводили реакцию дебензилирования в ранее подобранных условиях. В результате было получено оптически чистое соединение **22i**.





Наконец, мы продемонстрировали возможность использования **22i** в модельной реакции между 3-фенилпропаналем и эфирами азидкарбоновой кислоты. Соединение **22i** оказалось эффективным энантиоселективным органокатализатором. Продукты аминирования / восстановления **23a** и **23b** были выделены с хорошими выходами (75% и 72%) и высокой энантиоселективностью (92% и >99%). Причем в случае соединения **23b** наблюдалось образование только одного энантиомера. Таким образом, наши ожидания по поводу эффективности нового хирального органокатализатора полностью подтвердились.



В результате были изучены особенности азидо-Уги реакции с 2-алкил-, 2-арил-, 2-гетарил- и 2-перфторалкилзамещенными циклическими имидами с разными размерами цикла (5-, 6- и 7-). Было показано, что влияние иминной компоненты на реакцию значительно больше, чем влияние структуры изонитрила. Реакция позволяет получить разнообразные 1,5-дизамещенные тетразолы, содержащие фрагмент циклического амина, в основном с высокими выходами. Последующее дебензилирование открывает новый путь к получению 5-замещенных-1H-тетразолов. Была продемонстрирована возможность простого разделения энантиомеров одного из

продуктов азидо-Уги реакции с помощью раскristаллизации с винной кислотой. Оказалось, что новый хиральный 1*H*-5-замещенный тетразол **22i** является эффективным катализатором.

Выводы

1. Выявлена повышенная электрофильность перфторалкилзамещенных циклических кетиминов по сравнению с нефторированными аналогами в реакциях с индолами и с помощью квантово-химических расчетов.

2. Изучена реакция аминоалкилирования индолов циклическими имидами. Показано, что для протекания реакции требуется активатор - кислота Льюиса (наилучшие результаты получены с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). Разработан метод синтеза 3-замещенных индолов, содержащих фрагмент циклического амина и фторированный фрагмент.

3. Исследована реакция аминоалкилирования пирролов циклическими имидами. Показано, что взаимодействие протекает только с имидами, содержащими перфторированные заместители. Выявлена необычная региоселективность реакции, которая приводит к образованию β -изомера в качестве основного продукта.

4. Выявлено существенное влияние стерического объема перфторалкильной группы на реакционную способность циклических кетиминов. Так, 2- C_2F_5 -производные обладают существенно меньшей реакционной способностью.

5. Впервые разработан одностадийный синтез 2-перфторалкилзамещенных триптаминов и их гомологов на основе реакции Фишера с перфторалкилзамещенными циклическими имидами. Показано, что в отличие от нефторированных кетиминов, 2-перфторалкилзамещенные циклические имины образуют устойчивые гидразоны, которые в кислых условиях вступают в перегруппировку Фишера.

6. Изучена азидо-Уги реакция с циклическими имидами. Показано, что реакция носит общий характер. Выявлено, что основное влияние на протекание реакции оказывает размер цикла и природа α -заместителей в циклическом имине. Продемонстрирована возможность расщепления энантиомеров продуктов азидо-Уги реакции с помощью раскristаллизации с винной кислотой. Разработан метод синтеза NH -тетразолов за счет дебензилирования продуктов азидо-Уги реакции.

7. На базе азидо-Уги реакции разработано новое семейство хиральных тетразольных органокатализаторов, содержащих фрагмент циклического амина. На примере реакции электрофильного аминирования 3-фенилпропаналя продемонстрирована высокая эффективность данного типа органокатализаторов, позволяющих получать целевые продукты с энантиомерным избытком вплоть до $ee > 99\%$.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

1. O. I. Shmatova, N. E. Shevchenko, E. S. Balenkova, G.-V. Röschentaler, V/ G. Nenajdenko. Friedel–Crafts alkylation of natural amino acid-derived pyrroles with CF_3 -substituted cyclic imines // *Mendeleev Commun.*, 2013, 23, 92-93.
2. N. E. Shevchenko, O. I. Shmatova, E. S. Balenkova, G.-V. Röschentaler, V. G. Nenajdenko. Aminoalkylation of indoles with α -polyfluoroalkylated cyclic imines // *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 2237-2245.
3. O. I. Shmatova, N. E. Shevchenko, E. S. Balenkova, G.-V. Röschentaler, V. G. Nenajdenko. Highly β -regioselective Friedel–Crafts aminoalkylation of pyrroles with cyclic perfluoroalkylated imines // *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 3049-3058.
4. O. I. Shmatova, V. G. Nenajdenko. Tetrazole-substituted five, six, and seven-membered cyclic amines bearing perfluoroalkyl groups – efficient synthesis by azido-Ugi reaction // *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 6397-6403.
5. O. I. Shmatova, V. G. Nenajdenko. Synthesis of tetrazole-derived organocatalysts via azido-Ugi reaction with cyclic ketimines // *J. Org. Chem.*, 2013, 78, 9214-9222.
6. О. И. Шматова. Синтез новых хиральных 5-циклоамино-тетразолов из циклических иминов реакцией Уги // *XX Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов»*, Россия, Москва, 8 - 13 апреля 2013.
7. О. И. Шматова, Н. Е. Шевченко, В. Г. Ненайденко. Синтетические возможности фторированных циклических иминов // *9-я Всероссийская конференция «химия фтора»*, Россия, Москва, 22 -26 октября 2012, P-09.
8. N. E. Shevchenko, O. I. Shmatova, G.-V. Röschentaler, V. G. Nenajdenko. A-Perfluoroalkyl cyclic imines as versatile building blocks // *20th International symposium on fluorine chemistry*, Japan, Kyoto, 22 – 27 July 2012, 2A-8.

Заказ № 54-Р/10/2013 Подписано в печать 16.10.13 Тираж 150 экз. Усл. п.л. 1,2



ООО "Цифровичок", тел. (495) 797-75-76
www.cfr.ru ; [e-mail: info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)