

Банина Ольга Аркадьевна

*«Синтез и органокалалитические свойства  $\beta$ -аминоспиртов и гидрокситиолов на основе  $\alpha$ -,  $\beta$ -пинена и 3-карена»*

Шифр специальности – 02.00.03 органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института  
<http://zioc.ru/>

23 ноября 2017 года

Дата приема к защите

5 декабря 2017 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК [vak3.ed.gov.ru](http://vak3.ed.gov.ru)

6 декабря 2017 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ХИМИИ КОМИ НЦ УРО РАН**

---

На правах рукописи



**БАНИНА**  
Ольга Аркадьевна

**Синтез и органокаталитические свойства  $\beta$ -аминоспиртов и гидрокситиолов  
на основе  $\alpha$ -,  $\beta$ -пинена и 3-карена**

Специальность: 02.00.03 – Органическая химия

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

Сыктывкар – 2017

Работа выполнена в Лаборатории органического синтеза и химии природных соединений  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии Коми научного  
центра Уральского отделения  
Российской академии наук (г. Сыктывкар)

Научный руководитель: **Кучин Александр Васильевич**

Член-корреспондент РАН, профессор, доктор химических наук, заведующий Лабораторией органического синтеза и химии природных соединений Института химии Коми НЦ УрО РАН

Официальные оппоненты:

**Малеев Виктор Иванович**

Доктор химических наук, профессор, заведующий Лабораторией асимметрического катализа ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН

**Кудрявцев Константин Викторович**

Доктор химических наук, доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук (г. Казань)

Защита диссертации состоится “14” февраля 2018 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на сайте ИОХ РАН <http://zioc.ru>.

Автореферат разослан 18 декабря 2017 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Д 002.222.01  
доктор химических наук,  
профессор РАН



А.Д. Дильман

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Бициклические монотерпеноиды, прежде всего,  $\alpha$ -,  $\beta$ -пинен и 3-карен, благодаря своей природной доступности, возобновляемости, а также высокой энантиомерной чистоте, являются перспективными синтонами в синтезе ряда ценных продуктов, среди которых особо следует отметить хиральные  $\beta$ -аминоспирты и аминокдиола. Как показывают исследования последних лет, данные бифункциональные системы весьма успешно выполняют роль катализаторов в реакциях присоединения металлоорганических реагентов к альдегидам. К настоящему времени наметилась перспектива использования  $\beta$ -аминоспиртов и их производных в относительно новом и, вместе с тем, интенсивно развивающемся направлении современной органической химии – асимметрическом органическом катализе (органокатализе). Проведение различного рода трансформаций, в особенности альдольных, в присутствии хиральных органокатализаторов позволяет получать продукты высокой энантиомерной чистоты и, что наиболее важно, с заданной конфигурацией формирующегося в ходе реакции хирального центра. Особую ценность этот факт имеет, когда речь идет о дизайне потенциально физиологически активных соединений, поскольку, как правило, один из энантиомеров проявляет биологическое действие по отношению к живым объектам, а другой является неактивным, либо оказывает негативный биологический эффект.

Наряду с  $\beta$ -аминоспиртами немалую ценность для асимметрического синтеза представляют серасодержащие производные монотерпеноидов, в особенности тиолы и гидрокситиолы. Последние были получены на основе камфоры и пулегона в конце прошлого столетия и нашли применение в качестве хиральных “помощников” в синтезе хиральных аминов – структурных фрагментов и предшественников физиологически активных соединений. Гидроксильная группа в молекуле гидрокситиола, являясь хирально-направляющей, как оказалось, положительным образом влияет на диастереоселективность реакций получения промежуточных сульфинаминных производных.

Таким образом, синтез новых хиральных бифункциональных производных монотерпеноидов, которыми являются  $\beta$ -аминоспирты и гидрокситиолы, разработка малостадийных и стереоселективных методов их получения, а также исследование их каталитических свойств, представляется весьма актуальной задачей.

### Цель работы

1. Синтез  $\beta$ -аминоспиртов на основе бициклических монотерпеноидов  $\alpha$ -пинена и 3-карена.
2. Исследование органокаталитических свойств полученных бифункциональных производных в асимметрических альдольных реакциях изатина и 4,6-дибромизатина с ацетоном.
3. Разработка малостадийных и стереоселективных методов синтеза изомерных  $\beta$ - и  $\gamma$ -гидрокситиолов пинановой и карановой структуры.

### Научная новизна

Впервые синтезированы вицинальные аминоспирты каранового и пинанового ряда, содержащие функциональные группы в положениях 3 и 4 терпенового бицикла.

Полученные  $\beta$ -аминоспирты впервые применены в асимметрической реакции кросс-альдольного сочетания изатина с ацетоном и показали высокий уровень стереоиндукции. В их присутствии энантиомерная чистота образующихся хиральных альдолей достигала 84%–90% *ee*. Подобраны условия конденсации изатина с ацетоном (растворитель, продолжительность реакции, концентрация катализатора), при которых продукты образуются с высокими выходами и значениями *ee* >95%.

Впервые осуществлен синтез  $\gamma$ -изомерных гидрокситиолов на основе кислородсодержащих производных  $\alpha$ - и  $\beta$ -пинена. На основе 3-карена получена серия  $\beta$ - и  $\gamma$ -изомерных гидрокситиолов.

На основе гидрокситиолов карановой структуры синтезированы новые дисульфиды.

### **Практическая ценность работы**

Полученные  $\beta$ -аминоспирты каранового и пинанового ряда являются высокоэффективными органокатализаторами в кросс-альдольных реакциях изатина и 4,6-дибромизатина с ацетоном, благодаря чему могут найти дальнейшее применение в новых асимметрических трансформациях, приводящих к образованию энантиомерно чистых предшественников физиологически активных соединений.

Оптимизированные для альдольной реакции изатина с ацетоном условия использованы в асимметрическом синтезе ингибитора дифференциации промиелоцитарных лейкозных клеток человека HL-60 Convolutamidine A (продукт конденсации 4,6-дибромизатина с ацетоном).

Гидрокситиолы пинановой и карановой структуры представляют интерес для асимметрического синтеза в качестве хиральных индукторов, которые, за счет наличия хирально-направляющей гидроксильной группы, будут способствовать диастереомерному обогащению промежуточных сульфинаминов при получении хиральных аминов, являющихся структурными элементами биологически активных веществ.

### **Апробация работы**

Результаты работы представлены на IV, V, VI и VII Всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов» (Сыктывкар, 2014, 2015, 2016, 2017), IV Всероссийской научной конференции «Химия и фармакология растительных веществ» (Сыктывкар, 2014), IX и X Всероссийской научной конференции и школе молодых ученых «Химия и технология растительных веществ» (Москва, 2015; Казань, 2017), XIX Молодежной конференции-школе по органической химии в рамках Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург (пос. Репино), 2016).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 8 тезисов докладов на научных конференциях и один патент.

### **Структура и объем работы**

Работа изложена на 150 страницах машинописного текста и содержит 13 рисунков, 79 схем, 12 таблиц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка использованной литературы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **1. Синтез $\beta$ -аминоспиртов на основе 3-карена.**

$\beta$ -Аминоспирты – обширный класс органических соединений, представляющих интерес не только для медицины в качестве блокаторов вирусов различного типа, антибиотиков и противоопухолевых агентов, но и для асимметрического синтеза, где им отводится роль хиральных индукторов и катализаторов. Традиционными и широко применяемыми на практике методами синтеза  $\beta$ -аминоспиртов являются реакции раскрытия эпоксидов аминами и азидами.

Продукты взаимодействия последних с оксиранами – азидоспирты – могут быть легко восстановлены в соответствующие аминоспирты.<sup>1</sup>

В настоящей работе синтез β-аминоспиртов карановой структуры осуществлен на основе кислородсодержащих производных природного 3-карена **1** – эпоксидов **2** и **7**. На первой стадии проведено их нуклеофильное раскрытие азидом натрия в кипящем метаноле, в ходе чего получены смеси соответствующих азидоспиртов **3+4** и **8+9** (схема 1). Методом колоночной хроматографии на силикагеле азидопродукты выделены в индивидуальном виде, их спектральные данные совпадали с описанными в литературе<sup>2</sup>. Восстановление соединений **3**, **4**, **8** и **9** эквимольным количеством LiAlH<sub>4</sub> в Et<sub>2</sub>O привело к соответствующим аминоспиртам **5**, **6**, **10** и **11** с выходами после перекристаллизации из смеси гексан – Et<sub>2</sub>O 59–82%. Соединения **5** и **6** являются известными<sup>3</sup>, аминоспирты **10** и **11** синтезированы впервые и охарактеризованы методами ИК- и ЯМР-спектроскопии.

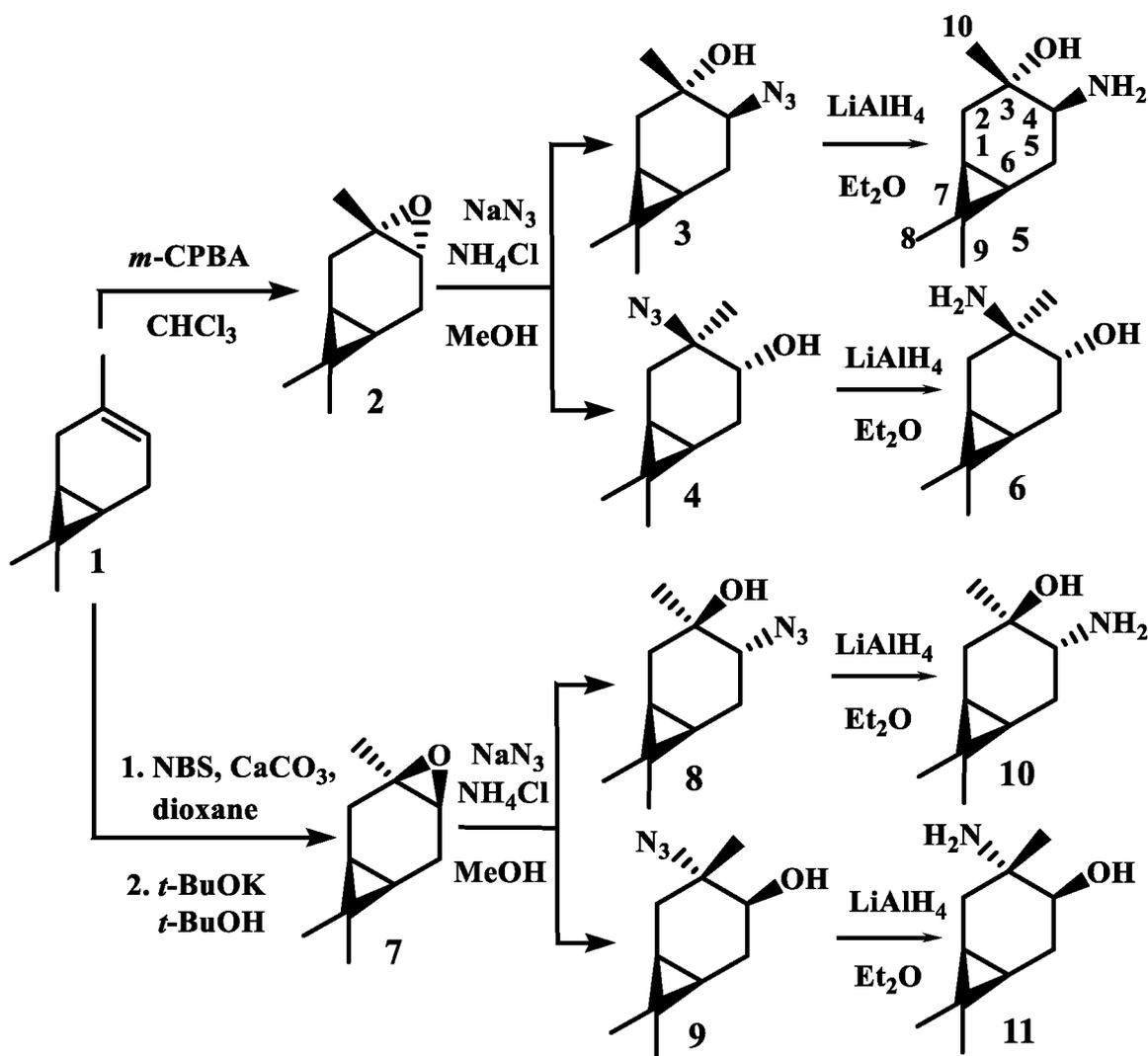


Схема 1. Синтез β-аминоспиртов на основе 3-карена.

<sup>1</sup> Bergmeier S.C. // Tetrahedron. 2000. Vol. 56. P. 2561-2576.

<sup>2</sup> Cimarelli C., Fratoni D., Palmieri G. // Tetrahedron: Asymmetry. 2011. Vol. 22. P. 603-608.

<sup>3</sup> Fringuelli F., Pizzo F., Vaccaro L. // Synthesis. 2000. Vol. 5. P. 646-650.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$   $\beta$ -аминоспирта **10** наряду с сигналами терпенового фрагмента присутствует уширенный синглет  $\text{NH}_2$ - и  $\text{OH}$ -группы при 1.8 м.д., а сигнал протона в положении 4 находится в области 2.4 м.д. и проявляется в виде дублета дублетов с константами спин-спинового взаимодействия (КССВ) 11.1 и 7.2 Гц. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **11** ( $\text{CDCl}_3$ ) помимо сигналов терпенового бицикла наблюдается уширенный синглет  $\text{NH}_2$ - и  $\text{OH}$ -группы при 1.4 м.д., однако сигнал протона в положении 4 проявляется в виде дублета с КССВ 7 Гц и в отличие от аналогичного в аминоспирте **10** смещен в область слабого поля (3.4 м.д.). Структура соединений **10** и **11** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис.1).

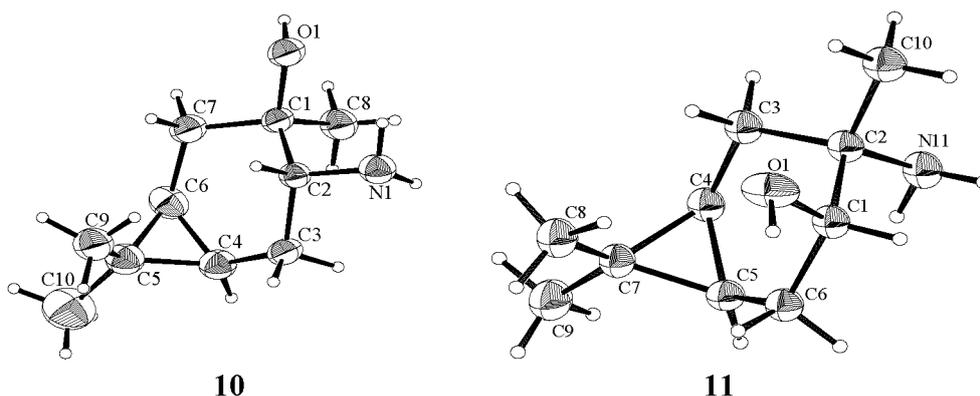


Рис. 1. Общий вид молекул **10** и **11** по данным РСА.

## 2. Синтез $\beta$ -аминоспиртов на основе $\alpha$ -пинена.

Для получения  $\beta$ -аминоспиртов пинанового ряда, содержащих функциональные группы в положениях  $\text{C}^3$  и  $\text{C}^4$  терпенового бицикла<sup>4</sup>, было испытано два подхода. В первом при окислении исходных (+)- и (-)- $\alpha$ -пиненов **12** тетраацетатом свинца в качестве продуктов получены (+)- и (-)-вербеноны **13**, 1,4-сопряженное восстановление которых системой  $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2$  в  $\text{MeOH}$  с последующим хроматографированием на колонке позволило получить индивидуальные (+)- и (-)-*cis*-вербаноны **14** (схема 2). Оксимирование (+)- и (-)-изомеров соединения **14** системой *t*-BuOK-*i*-AmONO в ТГФ при  $-70^\circ\text{C}$  привело к соответствующим (+)- и (-)-кетоксимаам **15** с выходами 70-75%. *Z*-Конфигурация  $\text{OH}$ -групп подтверждена отсутствием в ЯМР  $^1\text{H}$  NOESY-спектрах корреляционных взаимодействий между данными группами и  $\text{C}^{10}\text{H}_3$ -протонами.

Синтез аминокетонов **16** осуществлен восстановлением (+)- и (-)-оксимумов **15** цинком в сильнощелочном растворе. Обработка соединения **16** соляной кислотой в диэтиловом эфире дает (+)- и (-)-гидрохлориды **17**, их конфигурация установлена с применением двумерной ЯМР  $^1\text{H}$  NOESY-спектроскопии.

<sup>4</sup> Нумерация атомов углерода отражена в структуре соединения **12** и сохраняется для всех остальных производных.

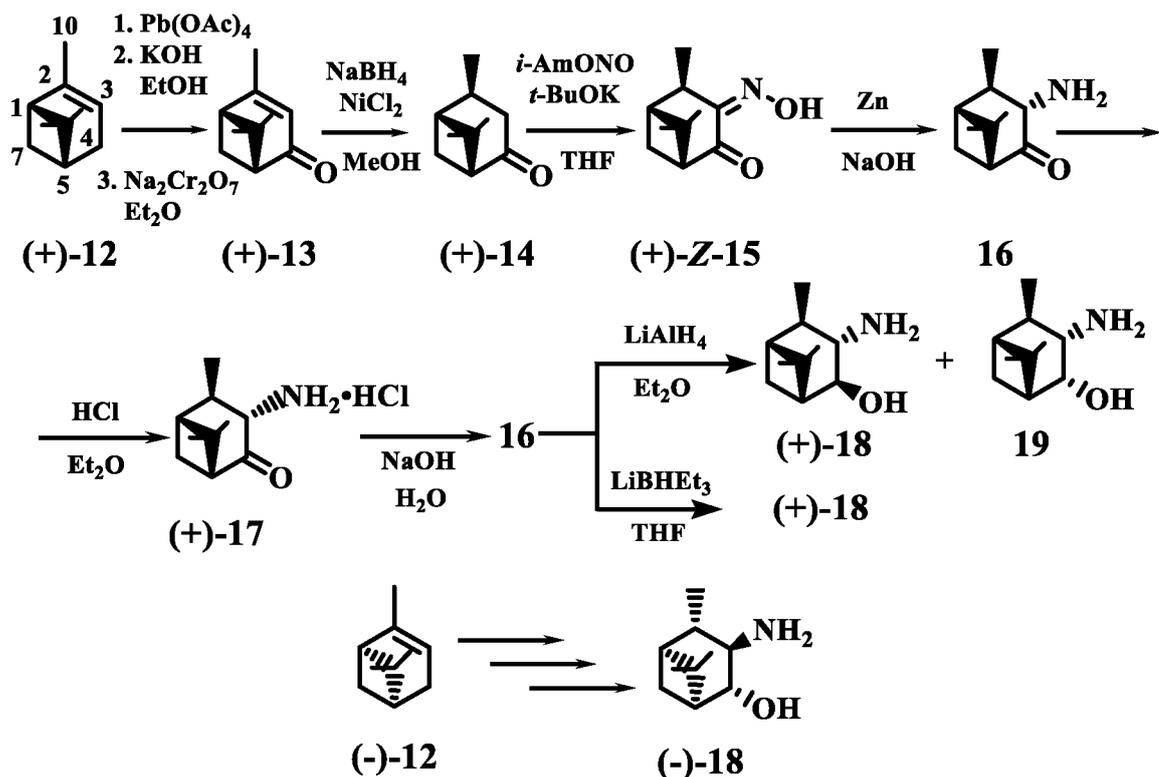


Схема 2. Синтез  $\beta$ -аминоспиртов на основе (+) и (-)- $\alpha$ -пинена.

Взаимодействие аминокетонов **16** с 1 моль  $\text{LiAlH}_4$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  дает смесь диастереомерных аминоспиртов (+)-**18** и (+)-**19**, (-)-**18** и (-)-**19** в соотношении 1:1. При использовании в качестве восстановителя супергидрида  $\text{LiBHEt}_3$ , взятого в 1,5-кратном избытке, с выходом 60% получен единственный  $3\alpha$ -амино- $10\beta$ -пинан-4 $\beta$ -ол (+)-**18**. В аналогичных условиях с выходом 65% получен аминоспирт (-)-**18**. Конфигурация обоих энантиомеров **18** установлена методами ЯМР  $^1\text{H}$  NOESY-спектроскопии и РСА (рис. 2).

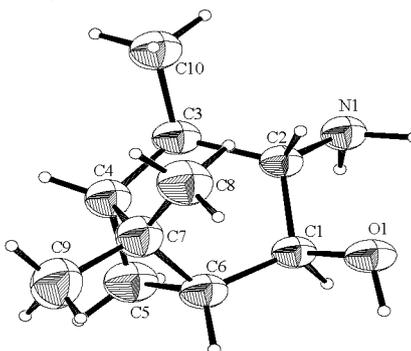


Рис. 2. Структура аминоспирта **18** по данным РСА.

Второй синтетический подход предполагал проведение на первой стадии гидроборирования-окисления (-)-вербенон **13**. Получаемый в ходе реакции (+)-*транс*-3,4-пинандиол **20** далее взаимодействовал с диоксидом хлора в ДМФА селективно, с образованием единственного продукта – (+)-гидроксикетона **21**. При оксимировании последнего солянокислым гидросиламином в метаноле с количественным выходом была получена смесь изомеров *Z*-**22** и *E*-**23** (схема 3), которые были разделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

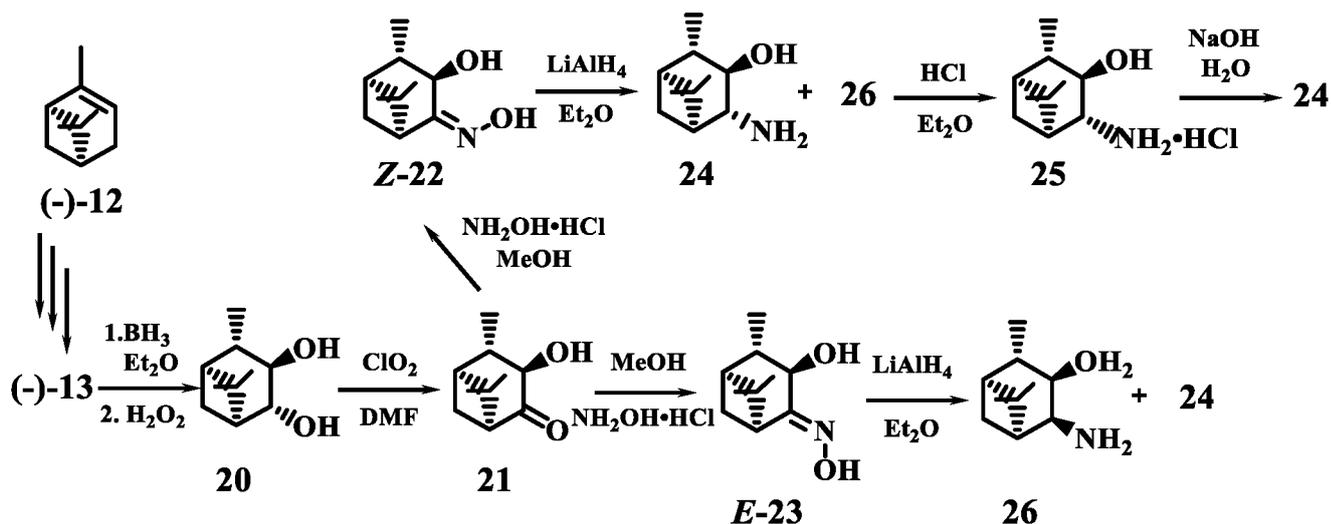


Схема 3. Синтез β-аминоспиртов на основе (-)-α-пинена.

Восстановлением оксима **22** трехкратным избытком LiAlH<sub>4</sub> получена смесь β-аминоспиртов **24** и **26** в соотношении 3.5:1. Её обработка раствором HCl в Et<sub>2</sub>O привела к образованию смеси, состоящей из кристаллических гидрохлоридов (5:1). После перекристаллизации из смеси эфира с этанолом был выделен индивидуальный гидрохлорид **25**, щелочным гидролизом которого получен 4β-амино-10β-пинан-3α-ол **24** с выходом 32% в расчете на Z-оксим. Аналогичным образом проведено восстановление соединения **23**, в ходе которого также была получена смесь эпитмерных аминоспиртов **24** и **26**. Индивидуальный 4α-амино-10β-пинан-3α-ол **26** получен с выходом 45% после двукратной кристаллизации из смеси эфира с этанолом. Структуры и конфигурации аминоспиртов доказаны с привлечением ЯМР <sup>1</sup>H NOESY-спектроскопии.

Таким образом, получена серия из восьми β-аминоспиртов на основе 3-карена и α-пинена, содержащих функциональные группы в положениях 3 и 4 терпеновых бициклов. Аминоспирты пинанового ряда получены с применением двух синтетических подходов.

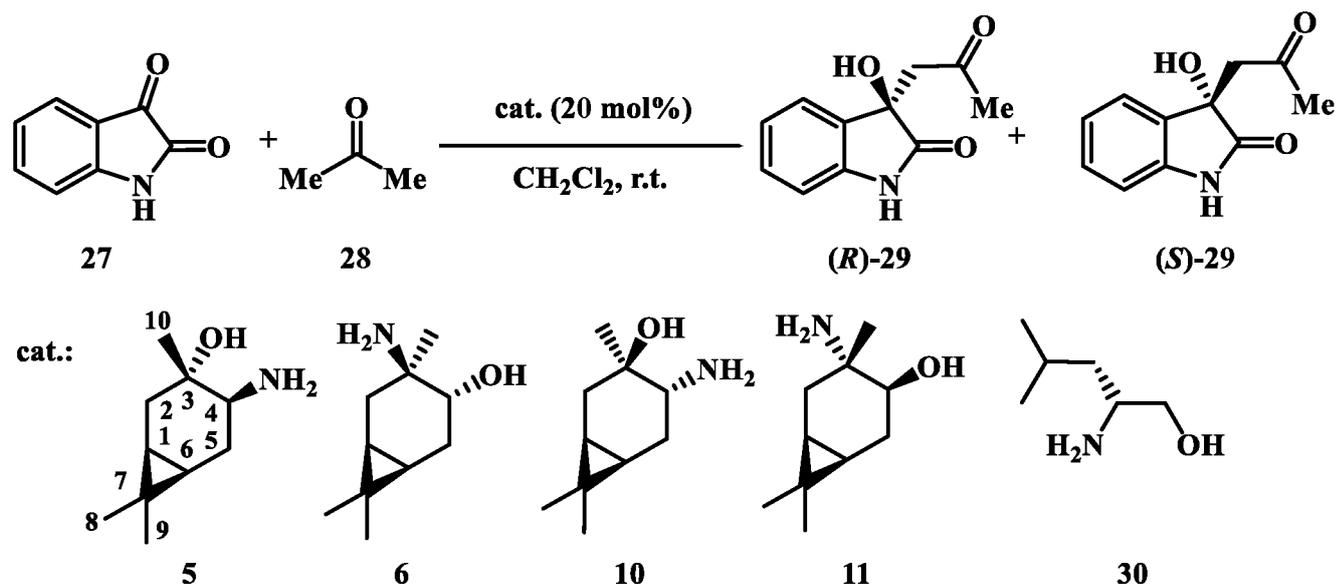
### 3. Органокаталитические свойства β-аминоспиртов карановой и пинановой структуры в асимметрических альдольных реакциях изатина и 4,6-дибромизатина с ацетоном

#### 3.1. Асимметрическая альдольная реакция изатина с ацетоном, катализируемая β-аминоспиртами на основе 3-карена.

Органокаталитические свойства β-аминоспиртов каранового ряда **5**, **6**, **10** и **11** изучены в модельной реакции кросс-альдольного сочетания изатина **27** с ацетоном **28**, которую проводили в присутствии 20 мольн.% катализаторов при комнатной температуре в среде дихлорметана. Проведенная серия опытов (таблица 1)<sup>5</sup> показала, что эту конденсацию наиболее эффективно катализирует аминоспирт **5**, у которого NH<sub>2</sub>-группа стерически незатруднена и имеет *син*-расположение по отношению к циклопропановому фрагменту бицикла. За 24 ч реакции в присутствии катализатора **5** энантиомерная чистота (*S*)-альдоля **29** достигала 84%, что только на 10% ниже для *L*-лейцинола **30**.

<sup>5</sup> Работа выполнена совместно с сотрудниками Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н. Нигматовым А.Г., д.х.н. Злотиным С.Г.

**Таблица 1.** Катализируемая **5**, **6**, **10** и **11** асимметрическая альдольная реакция между изатином **27** и ацетоном **28**.



Опыт	Катализатор	Время реакции, ч	Выход, %	ee, %
1	<b>5</b>	<b>24</b>	<b>95</b>	<b>84 (S)</b>
2	<b>6</b>	100	60	5 (S)
3	<b>10</b>	21	77	39 (R)
4	<b>10</b>	96	95	49 (R)
5	<b>11</b>	120	74	0 (rac)
6 <sup>a</sup>	<b>30</b>	36	98	94 (S)

<sup>a</sup> По данным A.V. Malkov et al. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5473.

При катализе аминспиртом **6**, у которого аминогруппа расположена при четвертичном атоме углерода C<sup>3</sup>, получен (*S*)-3-ацетонил-3-гидроксиоксиндолон **29** с очень низким значением энантимерного избытка 5%. Образование рацемического продукта **29** зафиксировано в присутствии катализатора **11**, в котором NH<sub>2</sub>-группа, также как и у аминспирта **6**, расположена при четвертичном атоме C<sup>3</sup>. Альдоль **29** с (*R*)-конфигурацией хирального центра и относительно невысоким значением ee (39%) был получен при использовании катализатора **10**. Увеличение времени реакции до 96 ч способствовало повышению выхода продукта **29** и вместе с тем позволило незначительно повысить его энантиомерную чистоту до 49%.

### 3.1.1. Оптимизация условий реакции изатина с ацетоном, катализируемой аминспиртами карановой структуры.

Для того чтобы добиться повышения уровня стереоиндукции аминспиртов в реакции изатина **27** с ацетоном **28**, была проведена серия опытов (таблицы 2, 3), которая заключалась в варьировании растворителей, температуры, времени и загрузки катализаторов.

Опираясь на литературные данные [N. Hara et al., *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1621; S. Allu et al., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 4080; A. Kumar et al., *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 5197], в которых отмечается, что реакция дибромпроизводных изатина **27** с ацетоном **28** в присутствии *N*-(2-тиенилсульфонил)пролинамида и кислотной добавки – трифторуксусной кислоты (TFA) протекает с высокой энантиоселективностью, мы предположили, что и в нашем случае ее

введение будет способствовать увеличению уровня стереоиндукции. Оказалось, что при использовании 20 мольн.% TFA в тандеме с 10 мольн.% катализатора **5** конденсация вообще не шла (таблица 2, опыт 2).

**Таблица 2.** Асимметрическая альдольная реакция изатина с ацетоном, катализируемая 20 мольн.% аминоспиртов **5**, **6**, **11** при комнатной температуре в различных растворителях.

Опыт	Катализатор	Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %	<i>ee</i> , %*
1	<b>5</b>	дихлорметан	24	95	84
2	<b>5</b>	дихлорметан+20 мольн.% TFA	-	-	-
3	<b>5</b>	толуол	20	88	72
4	<b>5</b>	<sup>t</sup> BuOMe	24	87	67
5	<b>5</b>	1,2-дихлорметан	40	76	68
6	<b>5</b>	диоксан	43	38	74
7	<b>5</b>	<b>ацетон</b>	<b>110</b>	<b>93</b>	<b>90</b>
8	<b>6</b>	толуол	70	97	4
9	<b>11</b>	толуол	168	87	0

\* Во всех случаях образуется *S*-изомер.

Исключение кислотной добавки и замена дихлорметана на толуол способствовали уменьшению продолжительности реакции до 20 ч в случае катализатора **5**, однако при этом энантиомерная чистота (*S*)-альдоля **29** снижалась до 72% (опыт 3). Проведение конденсации изатина **27** с ацетоном **28** в других реакционных средах, таких как метил-*трет*-бутиловый эфир, 1,2-дихлорэтан и диоксан не способствовало энантиомерному обогащению продукта **29**, – во всех случаях значения его *ee* носили умеренный характер и варьировались от 67 до 74%. Наиболее высокий уровень стереоиндукции катализатора **5** (*ee* 90%) и выход (*S*)-альдоля **29** (93%) был достигнут при использовании в качестве растворителя ацетона, однако реакция при этом протекала медленно (110 ч).

$\beta$ -Аминоспирты **6** и **11**, которые ранее не проявили стереоиндукцию в асимметрической альдольной реакции изатина **27** с ацетоном **28** в среде дихлорметана (*ee* 5% и 0), в толуоле также не проявили органокаталитической активности (*ee* 4% и 0).

**Таблица 3.** Асимметрическая альдольная реакция **27** с **28**, катализируемая аминоспиртом **5** в толуоле при 20°C.

Опыт	Концентрация катализатора, мольн.%	Время реакции, ч	Выход, %	<i>ee</i> , %*
1	20	20	88	72
2	10	24	98	78
<b>3</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>99</b>	<b>85</b>
4	2	90	99	80
<b>5</b>	<b>1</b>	<b>90</b>	<b>99</b>	<b>86</b>

\* Во всех случаях образуется *S*-изомер.

Учитывая короткий промежуток времени реакции, высокий выход (*S*)-продукта **29** и умеренное значение его энантиомерного избытка, которые достигнуты в толуоле в предыдущей серии опытов, мы продолжили оптимизацию условий конденсации **27** с **28** в его среде (таблица 3). В качестве тестового соединения выбрали аминспирт **5**, ранее показавший наиболее высокий уровень асимметрической индукции (*ee* 84%). Реакции проводили при различных мольных концентрациях катализатора **5**. Так, уменьшение загрузки аминспирта **5** с 20 до 10 мольн.% позволило за 24 ч получить несколько более энантиомерно обогащенный (*S*)-альдол **29** с оптической чистотой 78%. В присутствии 5 мольн.% катализатора **5** процесс также протекал с высокой скоростью (20 ч) практически с количественным выходом продукта **29** (99%), энантиомерная чистота которого при этом достигала уже 85%. При загрузке аминспирта **5** 2 мольн.% конденсация **27** с **28** шла значительно медленнее (90 ч), при этом выход и значение энантиомерного избытка (*S*)-**29** оставались по-прежнему высокими, – 99 и 80%, соответственно. Максимальный уровень стереоиндукции (*ee* 86%) катализатора **5** за аналогичный промежуток времени (90 ч) был достигнут при его концентрации в реакционной смеси 1 мольн.%; выход альдоля **29** при этом приближался к количественному.

Таким образом, наиболее оптимальными условиями для проведения асимметрической альдольной реакции изатина **27** с ацетоном **28** в присутствии аминспирта **5**, в которых достигалась энантиомерная чистота продукта **29** (*ee* 85%), являются: растворитель – толуол, загрузка катализатора 5 мольн.%, время конденсации – 20 ч, температура – комнатная.

Для катализатора **10**, который ранее не продемонстрировал высокого уровня асимметрической индукции в реакции изатина **27** с ацетоном **28** (*ee* 39%) в дихлорметане была проведена аналогичная серия опытов в толуоле (таблица 4). В его среде в присутствии 20 мольн.% аминспирта **10** за 21 ч с высоким выходом 99% образовался энантиомерно обогащенный *R*-альдол **29** (*ee* 96%).

**Таблица 4.** Асимметрическая альдольная реакция изатина с ацетоном, катализируемая аминспиртом **10** в толуоле.

Опыт	Растворитель	Концентрация катализатора, мольн.%	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход, %	<i>ee</i> , %*
1	дихлорметан	20	20	21	77	39
<b>2</b>	<b>толуол</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>99</b>	<b>96</b>
3	толуол	20	4	72	91	90
4	толуол	5	20	42	72	91

\*Во всех случаях образуется *R*-изомер.

Вопреки ожиданиям того, что понижение температуры до 4°С будет способствовать кристаллизации продукта и благоприятным образом скажется на его оптической чистоте, напротив, произошло снижение его *ee* до 90% и выход снизился до 91%. Кроме того, конденсация при таком температурном режиме протекала значительно медленнее (72 ч).

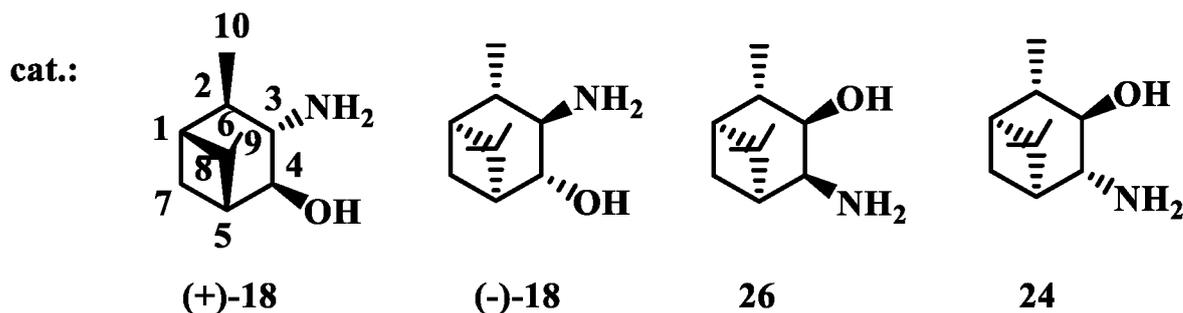
Используя оптимизированные условия реакции **27** с **28** на примере катализатора **5** (5 мольн.%, комнатная температура, толуол) для аминспирта **10**, мы получили (*R*)-альдол **29** с несколько меньшей степенью энантиомерного обогащения (*ee* 91%), чем в случае с 20 мольн.% аминспирта (99% *ee*); выход продукта **29** при этом существенно снизился (до 72%), а продолжительность реакции увеличилась в 2 раза.

### 3.2. Асимметрическая альдольная реакция изатина с ацетоном, катализируемая β-аминоспиртами на основе α-пинена.

Наряду с β-аминоспиртами карановой структуры в реакции изатина **27** с ацетоном **28** были изучены органокаталитические свойства гидроксиаминов пинанового ряда (+)-, (-)-**18**, **24** и **26**. Реакции конденсации между **27** и **28**, так же как и в случае карановых аминоспиртов, проводили в дихлорметане, при комнатной температуре и загрузке катализаторов 20 мольн.% (таблица 5). Максимального значения энантиомерного избытка альдоля **29** (*ee* 49%), имеющего (*R*)-конфигурацию хирального центра, удалось достичь при использовании катализатора **26**, у которого NH<sub>2</sub>-группа стерически не затруднена и, также, как и OH-группа, имеет *анти*-расположение по отношению к *гем*-диметильным группам циклобутанового кольца.

Несмотря на наиболее высокий уровень стереоиндукции, который показал аминоспирт **26** в сравнении с другими катализаторами, реакция изатина **27** с ацетоном **28** в его присутствии протекала медленно (90 ч) с выходом продукта **29** 72%. Уменьшение продолжительности реакции до 67 ч и применение в качестве катализатора эпимерного **26** аминоспирта **24** приводило к увеличению выхода (*R*)-альдоля **29** до 88%, однако его энантиомерная чистота при этом снижалась и составляла только 34%.

**Таблица 5.** Катализируемая (+)-, (-)-**18**, **24** и **26** асимметрическая альдольная реакция **27** с **28** в дихлорметане при комнатной температуре.



Опыт	Катализатор	Время реакции, ч	Выход <b>29</b> , %	<i>ee</i> <b>29</b> , %
1	(+)- <b>18</b>	96	67	37 ( <i>S</i> )
2	(-)- <b>18</b>	120	80	35 ( <i>R</i> )
3	<b>26</b>	90	72	49 ( <i>R</i> )
4	<b>24</b>	67	88	34 ( <i>R</i> )

Конденсация изатина **27** с ацетоном **28** в присутствии катализатора (-)-**18**, аминогруппа в котором расположена в *анти*-позиции по отношению к циклобутановому фрагменту бицикла, протекала длительное время и с низкой энантиоселективностью 35%. Альдоль **29** с (*S*)-конфигурацией хирального центра, с умеренным выходом 67% и невысокой энантиомерной чистотой (*ee* 37%) образовывался в присутствии (+)-**18**.

Поскольку ни один из аминоспиртов пинановой структуры не проявил высокого уровня стереоиндукции в дихлорметане, мы решили выполнить серию опытов в толуоле (таблица 6). За 24 ч в присутствии 20 мольн.% катализатора (+)-**18** энантиомерная чистота (*S*)-альдоля **29** достигла 96%, причем выход самого продукта стремился к количественному.

**Таблица 6.** Конденсация изатина **27** с ацетоном **28**, катализируемая (+)-, (-)-**18**, **24** и **26** в толуоле при комнатной температуре

Опыт	Катализатор	Концентрация катализатора, мольн. %	Время реакции, ч	Выход <b>29</b> , %	ee <b>29</b> , %
<b>1</b>	<b>(+)-18</b>	<b>20</b>	<b>24</b>	<b>99</b>	<b>96 (S)</b>
<b>2</b>	<b>(+)-18</b>	5	72	72	88 (S)
<b>3</b>	<b>(-)-18</b>	<b>20</b>	<b>24</b>	<b>99</b>	<b>96 (R)</b>
<b>4</b>	<b>(-)-18</b>	5	20	80	94 (R)
<b>5</b>	<b>24</b>	<b>20</b>	<b>72</b>	<b>99</b>	<b>93 (R)</b>
<b>6</b>	<b>26</b>	20	180	95	82 (R)

Уменьшение концентрации аминспирта **(+)-18** до 5 мольн.% привело к снижению оптической чистоты до 88% и увеличению времени продолжительности реакции до 72 ч. Аналогичную ситуацию мы наблюдали при использовании катализатора **(-)-18**, в присутствии 20 мольн.% которого энантимерно обогащенный (*R*)-альдол **29** (ee 96%) был получен с выходом 99%. Примечательно, что загрузка аминспирта **(-)-18** 5 мольн.%, напротив, способствовала несколько более быстрому протеканию реакции (20 ч).

При катализе соединениями **24** и **26** (*R*)-альдоли **29** образовывались с не менее высокими значениями энантимерных избытков (ee 93 и 82%, соответственно) и с высокими выходами. Однако конденсация изатина **27** с ацетоном **28** в присутствии катализаторов **24** и **26** протекала медленно (вплоть до 180 ч).

Среди всех протестированных β-аминспиртов каранового и пинанового ряда в реакции изатина **27** с ацетоном **28** выявлены катализаторы-лидеры, обладающие наиболее высоким уровнем асимметрической индукции – соединение **10** (ee 96%), **(+)-** и **(-)-18** (ee 96%).

### 3.3. Асимметрическая альдольная реакция 4,6-дибромизатина с ацетоном, катализируемая β-аминспиртами карановой и пинановой структуры.

Продуктом рассмотренной выше асимметрической альдольной реакции между изатином **27** и ацетоном **28** является 3-ацетонил-3-гидроксиоксиндолон **29** – структурный аналог Convolutamydine A (4,6-дибром-3-гидрокси-3-(2-оксопропил)-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-она) **32**. Как было установлено в работе [Y. Kamano et al., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2783], физиологическую активность в отношении промиелоцитарных лейкозных клеток человека HL-60, проявляет (*R*)-изомер **32**, который ингибирует их дифференциацию. Данные о биологическом действии (*S*)-альдоля **32** в литературе отсутствуют, поэтому энантиоселективный синтез обоих изомеров **32**, катализируемый β-аминспиртами каранового и пинанового ряда, представлял для нас актуальную задачу.

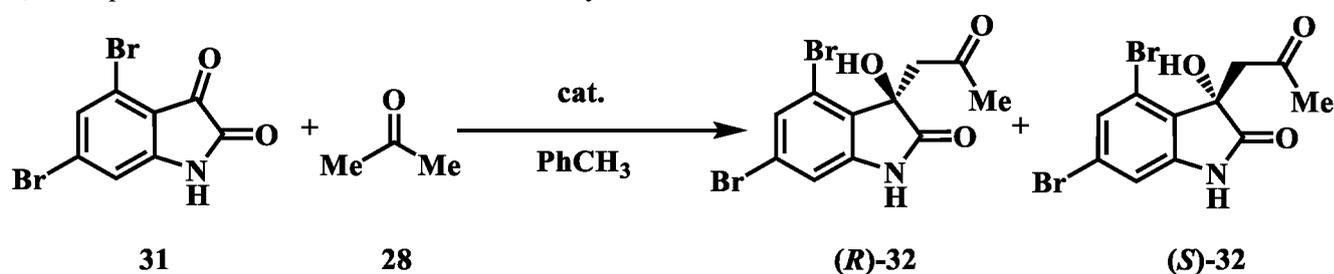
(*R*)-Изомер Convolutamydine A **32** впервые был выделен из морских мшанок рода *Amathia convoluta*. Синтетически соединение **32** получают путем конденсации 4,6-дибромизатина **31**<sup>6</sup> с ацетоном **28** (таблица 7). Мы показали, что взаимодействие дибромпроизводного **31** с кетоном **28** в присутствии 20 мольн.% катализатора **10** при комнатной температуре за 20 ч в толуоле протекало с образованием (*R*)-альдоля **32** с умеренным выходом 59% и степенью энантимерного обогащения 63%. Понижение температуры реакционной смеси до 4°C

<sup>6</sup> 4,6-Дибромизатин получен в пять стадий на основе *n*-нитроанилина (метод Зандмейера).

позволило повысить выход продукта **32** до 74%, но при этом уменьшило значение энантиомерного избытка до 54%. Значительный рост энантиомерной чистоты (*R*)-продукта **32** (*ee* 80%) наблюдался при использовании 5 мольн.% катализатора **10**, а его выход **32** оставался уровне 75%.

Далее мы изучили органокаталитические свойства β-аминоспиртов пинановой структуры (+)-, (-)-**18**, **24** и **26**. Катализатор (-)-**18** в условиях, аналогичных соединению **10** (таблица 7, опыт 1), не характеризовался высоким уровнем асимметрической индукции – энантиомерная чистота (*R*)-альдоля **32** достигала только 41%, вместе с тем и выход его был невысоким (61%). Тем не менее, при понижении температуры до 4°C нам удалось получить продукт **32** с высоким значением *ee* 89% и выходом 86%. Существенного влияния на энантиомерную чистоту продукта **32** и его выход не оказало уменьшение концентрации катализатора (-)-**18** до 5 мольн.%, – они остались на прежнем уровне (90% и 86%, соответственно).

**Таблица 7.** Катализируемая **10**, (+)-, (-)-**18**, **24** и **26** асимметрическая альдольная реакция 4,6-дибромизатина **31** с ацетоном **28** в толуоле.



Опыт	Катализатор	Концентрация катализатора, мольн.%	Время реакции, ч	T, °C	Выход, %	<i>ee</i> , %
1	<b>10</b>	20	20	20	59	63 ( <i>R</i> )
2	<b>10</b>	20	20	4	74	54 ( <i>R</i> )
<b>3</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>72</b>	<b>20</b>	<b>75</b>	<b>80 (<i>R</i>)</b>
4	(-)- <b>18</b>	20	20	20	61	41 ( <i>R</i> )
<b>5</b>	(-)- <b>18</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>4</b>	<b>86</b>	<b>89 (<i>R</i>)</b>
<b>6</b>	(-)- <b>18</b>	<b>5</b>	<b>72</b>	<b>20</b>	<b>86</b>	<b>90 (<i>R</i>)</b>
7	(+)- <b>18</b>	20	20	20	62	83 ( <i>S</i> )
8	<b>24</b>	20	20	20	79	63 ( <i>R</i> )
9	<b>26</b>	20	72	20	90	69 ( <i>R</i> )

Альдоль **32** с (*S*)-конфигурацией хирального центра, как и в случае с изатином **27** (см. таблицу 5), получен при использовании аминок спирта (+)-**18**. Данный катализатор характеризовался высоким уровнем стереоиндукции в отношении асимметрической реакции **31** с **28**, – энантиомерная чистота продукта **32** составляла 83%. В условиях катализа аминок спиртами **24** и **26** в качестве основных продуктов были получены (*R*)-альдоли **32** с умеренными значениями энантиомерных избытков, – *ee* 63 и 69%, соответственно.

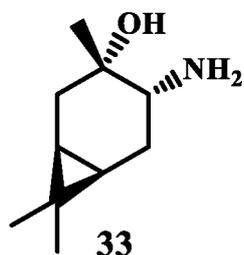
**Таблица 8.** Катализируемая 20 мольн.% **10**, **5**, (+)-, (-)-**18**, **24** и **26** асимметрическая альдольная реакция 4,6-дибромизатина **31** с ацетоном **28** в дихлорметане при комнатной температуре.

Опыт	Катализатор	Время реакции, ч	Выход <b>32</b> , %	<i>ee</i> <b>32</b> , %
1	<b>10</b>	36	92	4 ( <i>R</i> )
2	<b>5</b>	36	99	25 ( <i>S</i> )
3	(-)- <b>18</b>	22	76	12 ( <i>R</i> )
4	(-)- <b>18</b>	36	93	8 ( <i>R</i> )
5	(+)- <b>18</b>	23	55	10 ( <i>S</i> )
6	(+)- <b>18</b>	36	99	16 ( <i>S</i> )
7	<b>24</b>	36	96	2 ( <i>R</i> )
<b>8</b>	<b>26</b>	<b>72</b>	<b>94</b>	<b>70 (<i>R</i>)</b>
9 <sup>a,b</sup>	<b>33</b>	36	44	51 ( <i>S</i> )
10 <sup>a,b</sup>	<b>33</b>	48	23	13 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Растворитель – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, концентрация катализатора – 20 мольн.%.

<sup>b</sup> По данным S. Wei et al. *Asymm. Catal.*, 2015, 2, 1.

При проведении конденсации **31** с **28** в дихлорметане органокаталитическая активность аминоспиртов каранового и пинанового ряда существенно снизилась, о чем свидетельствовали низкие значения энантиомерных избытков (*R*)- и (*S*)-альделей **32** (таблица 8). Единственным катализатором, на уровень стереоиндукции которого не повлияла замена растворителя, оказался аминоспирт **26**.



Полученные результаты по органокаталитической активности аминоспиртов карановой и пинаной структуры в асимметрической альдольной реакции 4,6-дибромизатина **31** с ацетоном **28**, сопоставимы с литературными данными для катализатора **33**, структура которого родственна соединениям **5** и **10**.

В целом, β-аминоспирты, синтезированные на основе α-пинена и 3-карена, обладают органокаталитическими свойствами в отношении реакции кросс-сочетания изатина **27** и 4,6-дибромизатина **31** с ацетоном **28**, о чем свидетельствует высокий уровень их стереоиндукции (до 96% *ee*). Данные бифункциональные системы являются перспективными катализаторами и по своей активности не уступают известным аналогам, а в ряде случаев превосходят их.

#### 4. Синтез гидрокситиолов на основе α- и β-пинена.

Благодаря наличию двух хиральных центров в своей структуре гидрокситиолы, так же как и аминоспирты, являются ценными соединениями для асимметрического органического синтеза. В частности, они могут выполнять функцию хиральных индукторов, что было продемонстрировано на примере камфоры<sup>7</sup> и пулегона<sup>8</sup>.

Основными синтетическими подходами при получении тиопроизводных является присоединение тиолов по кратной связи (реакция Михаэля) и нуклеофильное раскрытие эпоксидов различными серасодержащими реагентами.

<sup>7</sup> Kaweck R. // *Tetrahedron: Asymmetry*. 1999. Vol. 10. P. 4183-4190.

<sup>8</sup> Kaweck R. // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2003. Vol. 14. P. 2727-2832.

В настоящей работе синтез тиотерпеноидов пинановой структуры осуществлен тремя различными способами (схема 4). Окислением (-)-β-пинена **34** *трет*-бутилгидропероксидом в присутствии каталитических количеств SeO<sub>2</sub> получен *транс*-пинокарвеол **35** с выходом 84%, последующее окисление которого активной окисью марганца MnO<sub>2</sub> дает пинокарвон **36** с выходом 70%. Присоединение тиоуксусной кислоты к енону **36** проводили в присутствии пиридина при -5°C в дихлорметане и получили неразделимую смесь *цис*- и *транс*-кетотиоацетатов **37a** и **37b** в соотношении 2:1 с общим выходом 95%.

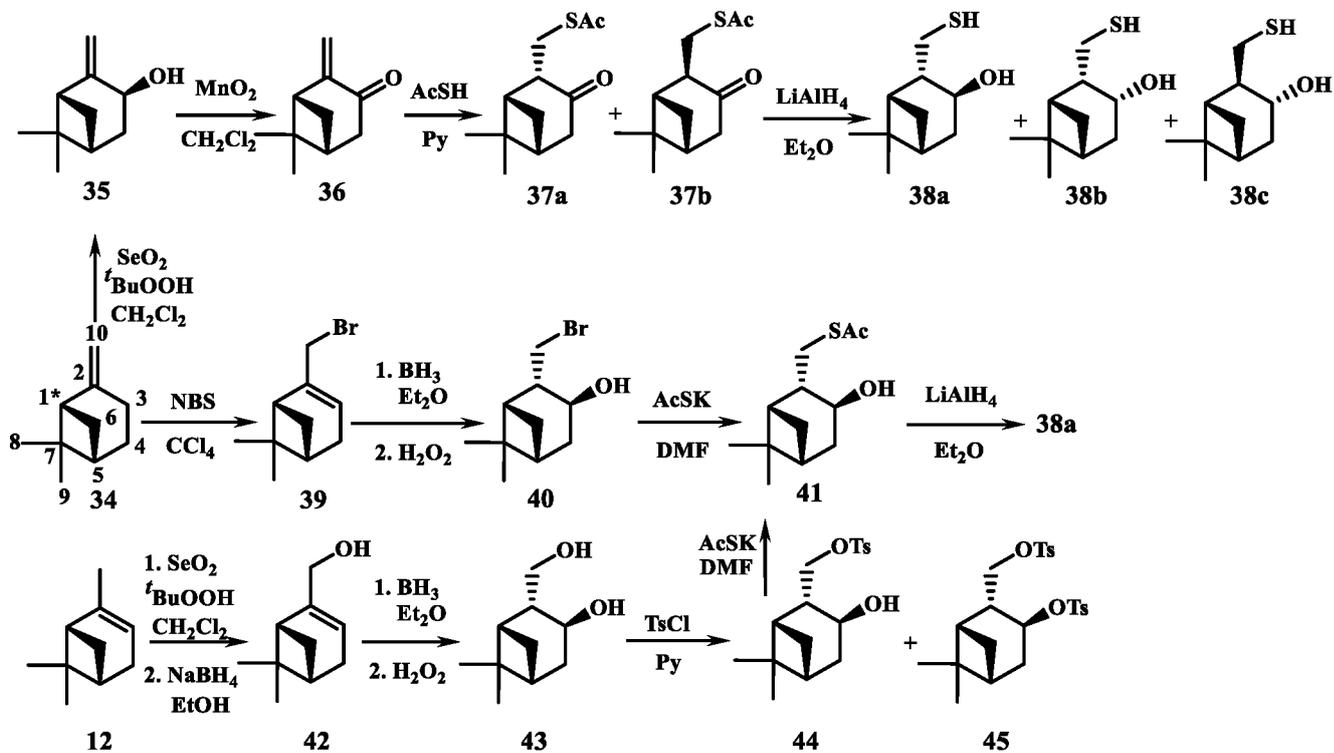


Схема 4. Синтез гидрокситиолов на основе α- и β-пинена.

\*Нумерация атомов углерода для всех соединений сохраняется относительно β-пинена **34**.

В ИК-спектре смеси изомеров **37a** и **37b** присутствуют полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям групп  $\text{-S-C}^{11}=\text{O}$  и  $\text{C}^3=\text{O}$  в области 1710 и 1695  $\text{cm}^{-1}$  соответственно. По сравнению с исходным пинокарвонем **36**, в спектре ЯМР <sup>13</sup>C смеси тиоацетатов **37a** и **37b**, отсутствует сигнал  $=\text{CH}_2^{10}$ -группы в области 117 м.д., при этом появляются сигналы  $-\text{CH}_2^{10}$ - в области 28-30 м.д. и сигналы  $-\text{C}^{11}(\text{O})-\text{S}-$  тиоацетатной группы в области 194-195 м.д.

В двумерном NOESY-спектре смеси кетотиоацетатов у преобладающего *цис*-изомера **37a** наблюдается кросс-пик  $\text{CH}_3^8$ - и  $\text{CH}_2^{10}$ -группы, в то время как у минорного *транс*-изомера **37b** –  $\text{CH}_3^8$ -группы и  $\text{H}^2$ , что является подтверждением их стереохимии.

При восстановлении смеси 10-ацетилтио-пинан-3-онов **37a** и **37b** двукратным избытком LiAlH<sub>4</sub> в диэтиловом эфире получена смесь из трёх гидрокситиолов **38a**, **38b** и **38c** в соотношении 1:1:1 с общим выходом после колоночной хроматографии 59%. Гидрокситиолы **38a** и **38c** разделить не удалось, а изомер **38b** выделен в чистом виде с выходом 20%. Стереохимия тиола **38b** подтверждается NOE-взаимодействиями  $\text{CH}_3^8$ - и  $\text{CH}_2^{10}$ -группы,  $\text{H}^{7\beta}$  и  $\text{H}^3$ -протонов, а также SH и OH-групп. Для смеси гидрокситиолов также был снят NOESY-спектр, в котором присутствуют кросс-пики  $\text{CH}_3^8$ - и  $\text{CH}_2^{10}$ -группы,  $\text{CH}_3^8$ - и  $\text{H}^3$ -протона, принадлежащие соединению **38a**, а у **38c** наблюдаются взаимодействия  $\text{H}^{7\beta}$  и  $\text{H}^3$ -протонов,  $\text{CH}_2^{10}$ -группы и  $\text{H}^3$ .

Второй способ получения гидроксителиолов пинанового ряда заключался в бромировании  $\beta$ -пинена **34** *N*-бромсукцинимидом, которое привело к миртенилбромиду **39** с выходом 59%. Путем гидроборирования-окисления соединения **39** был получен 10-бромизопинокамфеол **40** с выходом 69%. Взаимодействие бромпроизводного **40** с тиацетатом калия в среде ДМФА привело к 10-ацетилтиопинан-3-олу **41** с количественным выходом. Последующее восстановление **41** эквимольным количеством  $\text{LiAlH}_4$  дало индивидуальный гидроксителиол **38a** с общим выходом на исходный  $\beta$ -пинен **34** 40%. Спектральные данные продукта соответствовали характеристикам полученного по первому способу гидроксителиола **38a** в смеси с **38c**.

Соединение **38a** также может быть получено, если в качестве субстрата использовать (-)- $\alpha$ -пинен **12** (способ 3, схема 4). Его окисление *трет*-бутилгидропероксидом в присутствии  $\text{SeO}_2$  дает миртеналь, который был *in situ* восстановлен  $\text{NaBH}_4$  в этаноле до миртенола **42** с выходом 45%. Гидроборирование непредельного спирта **42** с последующим окислением  $\text{H}_2\text{O}_2$  приводит к диолу **43** с выходом 86%. Взаимодействие последнего с тозилхлоридом в пиридине при  $-5^\circ\text{C}$  дает тозилат **44** (выход 12%) и побочный дитозилат **45** с выходом 10%. Реакция тозилата **44** с тиацетатом калия в ДМФА также приводит к соединению **41**, ранее синтезированному по второму способу на основе 10-бромизопинокамфеола **40**.

Среди трех предложенных способов получения изомерных  $\gamma$ -гидроксителиолов пинановой структуры выявлен наиболее оптимальный по селективности, выходам промежуточных продуктов и числу стадий метод синтеза (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-6,6-диметил-2-(сульфанилметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ола **38a** – на основе  $\beta$ -пинена **34** через миртенилбромид **39**, 10-бромизопинокамфеол **40** и 10-тиоацетилизопинокамфеол **41**.

## 5. Синтез гидроксителиолов на основе 3-карена.

В продолжение работы по получению тиопроизводных на основе бициклических монотерпеноидов был осуществлен синтез изомерных  $\beta$ - и  $\gamma$ -гидроксителиолов карановой структуры.

Гидроксителиолы, содержащие функциональные группы в положениях  $\text{C}^4$  и  $\text{C}^{10}$  терпенового бицикла ( $\gamma$ -гидроксителиолы), получены следующим образом. Эпоксидированием исходного 3-карена **1** *m*-хлорпероксибензойной кислотой был синтезирован *транс*-оксиран **2** (схема 5), который склонен к разным перегруппировкам<sup>9</sup>. Известно, что его селективная изомеризация в *транс*-3(10)-карен-4-ол **46** происходит под действием диэтилалюминий-2,2,6,6-тетраметилпиперидина в бензоле<sup>10</sup>. Спирт **46** в вышеуказанных условиях был получен нами с выходом 97%. Последующее окисление соединения **46** системой [бис(ацетокси)йод]бензол – 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил-1-оксил (ВАИВ–ТЕМРО) привело к образованию ненасыщенного кетона **47**. Енон **47** неустойчив – при выделении методом колоночной хроматографии происходит его димеризация. В этой связи синтез 10-ацетилтиокарен-4-она **48** осуществлен *in situ* по реакции с тиоуксусной кислотой в присутствии пиридина. Следует отметить, что в отличие от смеси кетотиацетатов пинановой структуры (**37a** и **37b**) тиацетат **48** получен в качестве единственного *цис*-изомера с выходом 48% после колоночной хроматографии, второго возможного *транс*-изомера обнаружено не было.

<sup>9</sup> Arata K., Bledsoe J.O., Tanabe K. // J. Org. Chem. 1978. Vol. 43. P. 1660-1664.

<sup>10</sup> Paquette L.A., Ross R.J., Shi Y.-J. // J. Org. Chem. 1990. Vol. 55. P. 1589-1598.

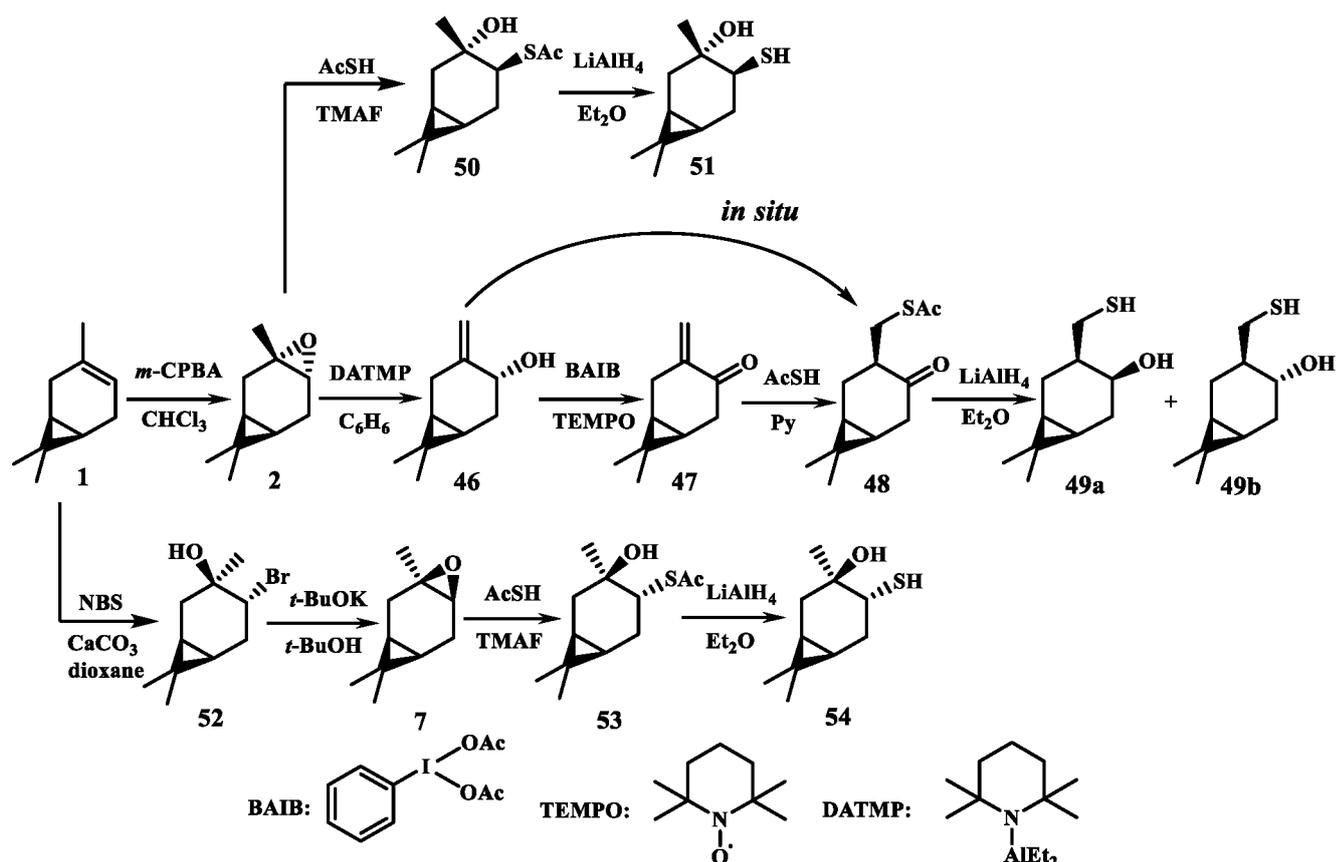


Схема 5. Синтез гидрокситиолов на основе 3-карена.

Структура и функциональный состав соединения **48** подтверждены методами ЯМР- и ИК-спектроскопий. Так, о наличии кето-группы  $C^4=O$  в циклогексановом фрагменте молекулы свидетельствует присутствующая в ИК-спектре полоса поглощения при  $1690\text{ см}^{-1}$ ; на наличие  $S-C^{11}=O$  тиацетатной группы указывает полоса поглощения в области  $1711\text{ см}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^{13}C$  появляются сигналы  $-C^{10}H_2$ ,  $S-C^{11}=O$  при 27.9 м.д. и 196.1 м.д., соответственно. *цис*-Конфигурация тиацетата **48** подтверждается присутствующими в NOESY-спектре кросс-пиками  $H_3^8$  и  $H_2^{10}$ ,  $H^3$  и  $H^1$ -протонов.

Восстановление соединения **48** двукратным избытком  $LiAlH_4$  в диэтиловом эфире привело к образованию двух диастереомеров **49a** и **49b** в соотношении 2:1, которые были разделены колоночной хроматографией с выходами 22 и 52%, соответственно. По сравнению с тиацетатом **48** в ИК-спектрах обоих гидрокситиолов отсутствуют полосы поглощения карбонильных групп и появляются полосы в области  $3470\text{--}3480\text{ см}^{-1}$ , отвечающие гидроксильным группам. В спектрах ЯМР  $^1H$  присутствуют сигналы протонов  $H^4-O$  при 3.4–4.2 м.д., а также триплеты SH-групп при 1.31–1.35 м.д. Stereoхимия соединений подтверждается NOESY-спектрами, в которых у преобладающего изомера **49a** наблюдаются взаимодействия  $H^4$  и  $H^6$ -протонов, а у минорного **49b** –  $H^4$  и  $H_3^8$ .

Прямое взаимодействие эпоксидов с тиолами различной природы и тиокислотами приводит к образованию  $\beta$ -гидроксисульфидов, которые после восстановления могут быть легко трансформированы до соответствующих  $\beta$ -гидрокситиолов. Нами проводились попытки по раскрытию *транс*-3,4-эпоксикарена **2** тиацетатом калия в присутствии  $BF_3 \cdot Et_2O$ , тиоуксусной кислотой в присутствии  $\beta$ -циклодекстрина, буры ( $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ ), ионообменных смол Amberlist-15 и Amberlite IRA-400, триэтиламина, а также 1,1'-би-2-нафтола. Однако в

вышеперечисленных условиях образования  $\beta$ -гидроксисульфида **50** не происходило. Раскрытие *транс*-3,4-эпоксикарана **2** AcSH в присутствии  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{V}_2\text{O}_5$  без растворителя приводило к тиоацетату **50**, но его выходы не превышали 10-15%. Проведение реакции эпоксида **2** с тиоуксусной кислотой в пиридине позволило снизить число побочных продуктов и незначительно повысить выход целевого  $\beta$ -гидроксисульфида **50** до 25%.

Наилучшие результаты получены при взаимодействии *транс*-3,4-эпоксикарана с AcSH в присутствии 20 мольн.% катализатора межфазного переноса фторида тетраметиламмония. Методом колоночной хроматографии тиоацетат **50** был выделен в чистом виде с препаративным выходом 48%. В ИК-спектре соединения присутствует полоса поглощения в области  $3446 \text{ см}^{-1}$ , отвечающая OH-группе, а также полоса при  $1691 \text{ см}^{-1}$ , характерная для S-C=O группы. Наличие в NOESY-спектре кросс-пиков  $\text{H}_3^8$  и  $\text{H}_3^{10}$ ,  $\text{H}^4$  и  $\text{H}^6$ -протонов,  $\text{H}^4$ -протона и OH-группы подтверждает стереохимию гидрокситиоацетата. Восстановлением соединения **50** эквимольным количеством  $\text{LiAlH}_4$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  был получен гидрокситиол **51** с выходом после колоночной хроматографии 80%. Подтверждением структуры и стереохимии тиола **51** является присутствующий в ЯМР  $^1\text{H}$ -спектре дублет SH-группы при 1.42 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 7 Гц, а также сохраняющиеся в сравнении с тиоацетатом **50** NOE-взаимодействия.

По аналогии с эпоксидом **2** реакции раскрытия тиоуксусной кислотой в присутствии фторида тетраметиламмония был подвергнут *цис*-3,4-эпоксикаран **7**, полученный из 3-карена **1** через его бромпроизводное **52**. В ходе реакции образовался  $\beta$ -гидроксисульфид **53** с выходом после колоночной хроматографии 48%. Наличие гидроксильной группы в структуре соединения подтверждается присутствующей в ИК-спектре полосой поглощения в области  $3460 \text{ см}^{-1}$ ; характерная для S-C=O группы полоса поглощения находится в области  $1687 \text{ см}^{-1}$ . В NOESY-спектре гидрокситиоацетата **53** присутствуют кросс-пики  $\text{H}_3^8$  и  $\text{H}^4$ -протонов,  $\text{H}_3^{10}$  и  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^4$  и OH- группы, что подтверждает его стереохимию.

Последующее восстановление тиоацетата **53** эквимольным количеством  $\text{LiAlH}_4$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  привело к соответствующему гидрокситиолу **54**, выход которого после выделения методом колоночной хроматографии составил 76%. В ИК-спектре появляется полоса поглощения в области  $2553 \text{ см}^{-1}$ , отвечающая SH- группе. В двумерном NOESY-спектре гидрокситиола **54** сохраняются все характерные взаимодействия, которые наблюдались у тиоацетата **53**, а в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  при 1.31 м.д. появляется дублет SH-группы с КССВ 9 Гц.

### 5.1. Синтез дисульфидов на основе гидрокситиолов карановой структуры.

Одними из продуктов окислительной трансформации тиолов являются дисульфиды, которые находят применение в качестве лигандов в различных асимметрических реакциях, интермедиатов в синтезе  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных сульфоксидов, а также как структурные звенья биологически активных веществ.

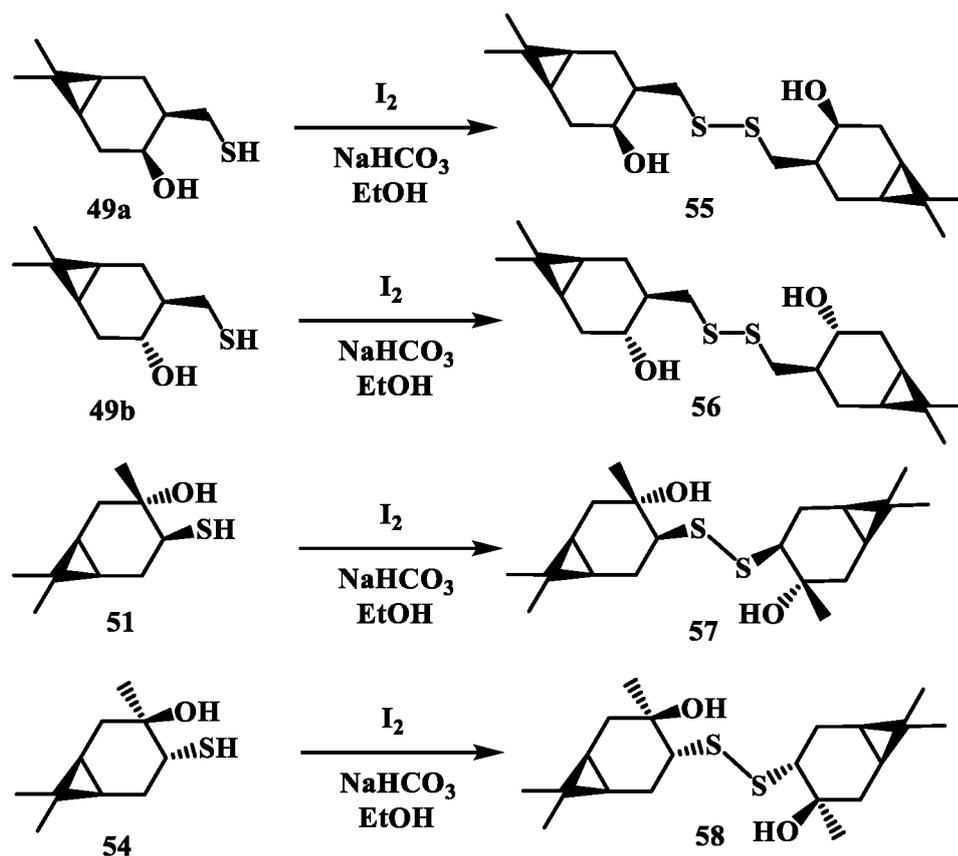


Схема 6. Синтез дисульфидов на основе гидрокситиолов карановой структуры.

Дисульфиды **55**, **56**, **57** и **58** с выходами 78-99% были получены окислительной димеризацией соответствующих гидрокситиолов **49a**, **49b**, **51** и **54** йодом (схема 6).

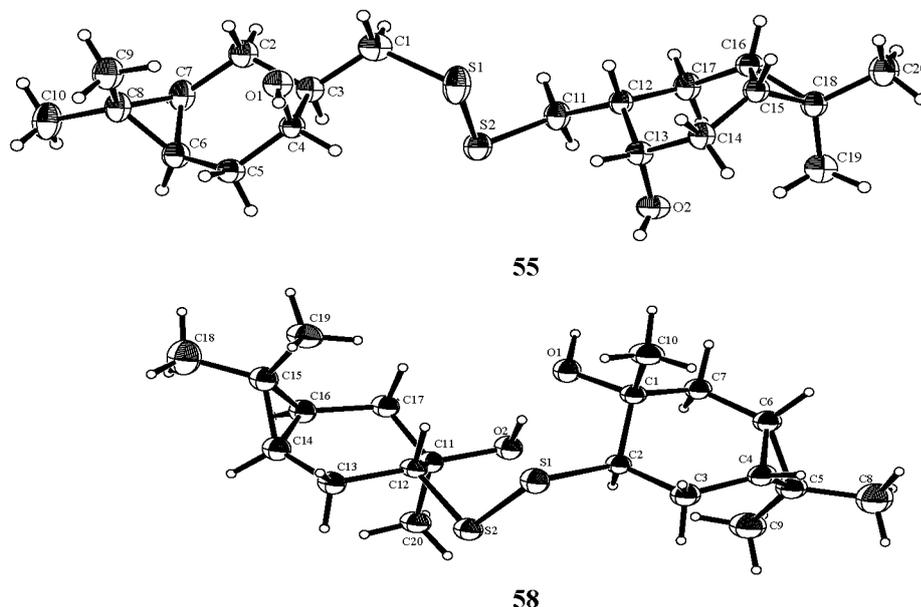


Рис. 3. Общий вид молекул **55** и **58** по данным РСА.

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах синтезированных соединений отсутствуют сигналы SH-протонов, в  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрах сигналы  $\text{C}^{10}$  дисульфидов **55**, **56** и сигналы  $\text{C}^4$  соединений **57** и **58** смещаются в сторону слабого поля в среднем на 15 м.д. Структуры дисульфидов **55** и **58** подтверждены рентгеноструктурным анализом (РСА) (рисунок 3).

## ВЫВОДЫ

1. Впервые осуществлен синтез  $\beta$ -аминоспиртов на основе  $\alpha$ -пинена: (+)-, (-)-3 $\alpha$ -амино-10 $\beta$ -пинан-4 $\beta$ -олов, 4 $\beta$ -амино-10 $\beta$ -пинан-3 $\alpha$ -ола и 4 $\alpha$ -амино-10 $\beta$ -пинан-3 $\alpha$ -ола. Показано, что восстановление промежуточных в синтезе (+)- и (-)-3 $\alpha$ -амино-10 $\beta$ -пинан-4 $\beta$ -олов аминокетонов наиболее селективно протекает с использованием триэтилборгидрида лития – аминоспирты образуются в качестве единственных продуктов. На основе *цис*- и *транс*-эпоксидов 3-карена в три стадии получены четыре  $\beta$ -аминоспирта, два из которых были ранее описаны в литературе. 4 $\alpha$ -Амино-10 $\alpha$ -каран-3 $\beta$ -ол и 3 $\alpha$ -амино-10 $\beta$ -каран-4 $\beta$ -ол синтезированы впервые с выходами 75 и 72%, соответственно.
2.  $\beta$ -Аминоспирты каранового и пинанового ряда впервые применены в качестве органокатализаторов в асимметрической альдольной реакции изатина с ацетоном. Подобраны оптимальные условия для энантиоселективного синтеза 3-ацетонил-3-гидроксииндолона: растворитель – толуол, температура – комнатная, время реакции – 20 ч, концентрация катализатора – 5 мольн.%. Установлено, что в данных условиях значения энантиомерных избытков продуктов-альдолей достигают 96%.
3. Оптимизированные условия были использованы в асимметрической альдольной реакции между 4,6-дибромизатином и ацетоном, продуктом которой является ингибитор промиелоцитарных лейкозных клеток человека HL-60 Convolutamydine A. В условиях катализа  $\beta$ -аминоспиртами карановой и пинановой структуры в среде толуола (*R*)- и (*S*)-изомеры Convolutamydine A получены с энантиомерной чистотой до 90%.
4. Предложено три способа получения изомерных  $\gamma$ -гидрокситиолов пинановой структуры, среди которых выявлен наиболее оптимальный по селективности, выходам промежуточных продуктов и числу стадий метод синтеза (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-6,6-диметил-2-(сульфанилметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ола – на основе  $\beta$ -пинена через миртенилбромид, 10-бромизопинокамфеол и 10-тиоацетилизопинокамфеол.
5. На основе 3-карена впервые получены изомерные 10-сульфанилкаран-4-олы и 4-сульфанилкаран-3-олы. Установлено, что промежуточные в синтезе вицинальных гидрокситиолов  $\beta$ -гидроксисульфиды наиболее селективно образуются при раскрытии *цис*- и *транс*-3,4-эпоксикаранов тиоуксусной кислотой в присутствии катализатора межфазного переноса фторида тетраметиламмония (ТМАФ). Окислительной димеризацией  $\beta$ - и  $\gamma$ -гидрокситиолов впервые получены дисульфиды с выходами 78-99%.

### Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Банина О.А. Синтез хиральных гидрокситиолов на основе кислородсодержащих производных  $\alpha$ - и  $\beta$ -пинена / О. А. Банина, Д.В. Судариков, Ю.В. Крымская, Л.Л. Фролова, А.В. Кучин // ХПС. – 2015. – № 2. – С. 231-234.
2. Банина О.А. Стереоселективный синтез гидрокситиолов карановой структуры и дисульфидов на их основе / О. А. Банина, Д.В. Судариков, П.А. Слепухин, Л.Л. Фролова, А.В. Кучин // ХПС. – 2016. – № 2. – С. 211-217.
3. Банина О.А. Гидрокситиолы и дисульфиды на основе  $\alpha$ -,  $\beta$ -пинена и 3-карена / О. А. Банина, Д.В. Судариков, Л.Л. Фролова, А.В. Кучин // Вестник РФФИ. – 2016. – № 1(89). – С. 45-51.
4. Банина О.А. Аминоспирты карановой структуры как органокатализаторы в асимметрической альдольной реакции изатина с ацетоном / О.А. Банина, Д.В. Судариков,

- А.Г. Нигматов, Л.Л. Фролова, П.А. Слепухин, С.Г. Злотин, А.В. Кучин. // Изв. АН. Сер. хим. – 2017. – № 2. – С. 293-296.
5. Фролова Л.Л. Синтез новых энантиомерно чистых  $\beta$ -аминоспиртов пинановой структуры / Л.Л. Фролова, Д.В. Судариков, И.Н. Алексеев, О.А. Банина, П.А. Слепухин, А.В. Кучин // ЖОрХ. – 2017. – № 3. – С. 338-345.
  6. Фролова Л.Л. 3,4-Гидроксиамины пинановой структуры / Л.Л. Фролова, Д.В. Судариков, О.А. Банина, Л.В. Безуглая, А.В. Попов, А.В. Кучин // Патент № 2631871. 2017. Бюл. № 28.
  7. Банина О.А. Синтез хиральных гидроксителиолов на основе  $\beta$ -пинена / О.А. Банина, Д.В. Судариков, Л.Л. Фролова // Тезисы докладов IV Всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов». – Сыктывкар. 2014. – С. 118-119.
  8. Судариков Д.В. Поиск эффективного метода синтеза 10-тиоизопинокамфеола / Д.В. Судариков, О.А. Банина, Ю.В. Крымская, Л.Л. Фролова // Тезисы докладов IV Всероссийской научной конференции «Химия и фармакология растительных веществ». – Сыктывкар. 2014. – С. 193-194.
  9. Банина О.А. Стереоселективный синтез гидроксителиолов на основе 3-карена / О.А. Банина, Д.В. Судариков // Тезисы докладов V Всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов». – Сыктывкар. 2015. – С.103-104.
  10. Банина О.А. Стереоселективный синтез гидроксителиолов крановой структуры и дисульфидов на их основе / О.А. Банина, Д.В. Судариков, Л.Л. Фролова, А.В. Кучин // Тезисы докладов IX Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». – Москва. 2015. – С. 29.
  11. Банина О.А. Синтез аминосспиртов на основе *транс*- и *цис*-3,4-эпоксикарана и применение их в качестве органокатализаторов в кросс-альдольной реакции изатина с ацетоном / О.А. Банина, Д.В. Судариков // Тезисы докладов VI Всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов». – Сыктывкар. 2016. – С.115-117.
  12. Банина О.А. Гидроксителиолы на основе бициклических монотерпеноидов / О.А. Банина, Д.В. Судариков, Л.Л. Фролова, А.В. Кучин // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016». – Санкт-Петербург (пос. Репино). 2016. – С. 56-57.
  13. Банина О.А. Энантиоселективный синтез 3-ацетонил-3-гидроксиоксиндолона, катализируемый  $\beta$ -аминосспиртами карановой и пинановой структуры / О.А. Банина, Д.В. Судариков, Л.Л. Фролова // Тезисы докладов VII Всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов». – Сыктывкар. 2017. – С.65-66.
  14. Банина О.А. Органокаталитическая активность  $\beta$ -аминосспиртов карановой и пинановой структуры в асимметрической альдольной реакции изатина с ацетоном / О.А. Банина, Д.В. Судариков, Л.Л. Фролова, А.В. Кучин // Тезисы докладов X Всероссийской научной конференции и школы молодых ученых «Химия и технология растительных веществ». – Казань. 2017. – С. 26-27.

*Автор выражает огромную признательность научному руководителю член-корр. РАН, д.х.н. Кучину Александру Васильевичу, заведующей лабораторией химии окислительных процессов Института химии Коми НЦ УрО РАН, д.х.н. Рубцовой Светлане Альбертовне за предоставленную возможность выполнять диссертационную работу. Особую благодарность автор выражает к.х.н., старшему научному сотруднику лаборатории химии окислительных процессов Сударикову Денису Владимировичу, к.х.н., старшему сотруднику лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии Коми НЦ УрО РАН Фроловой Ларисе Леонидовне за помощь в выполнении данной работы. Автор выражает благодарность заведующему лабораторией тонкого органического синтеза Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, д.х.н. Злотину Сергею Григорьевичу, старшему научному сотруднику лаборатории ТОС ИОХ РАН, к.х.н. Нигматову Альберту Габидуллиновичу за содействие, ценные советы и выполнение ВЭЖХ-анализа.*