

На правах рукописи

**СУСЛОВ ЕВГЕНИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ  $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ С НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ ОСНОВНОГО  
ЦЕОЛИТА Cs $\beta$**

**(02.00.03 - органическая химия)**

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

**Новосибирск – 2009**

**Работа выполнена в Новосибирском институте органической химии  
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН**

**Научный руководитель: доктор химических наук,  
с.н.с. Салахутдинов Нариман Фаридович**

**Официальные оппоненты: доктор химических наук,  
с.н.с. Карпов Виктор Михайлович  
кандидат химических наук  
Яковлев Вадим Анатольевич**

**Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа РАН г. Уфа**

**Защита состоится «27» марта 2009 г. в 14<sup>30</sup> часов на заседании диссертационного  
совета Д 003.049.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н. Н.  
Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад.  
Лаврентьева, 9.**

**С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института  
органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.**

**Автореферат разослан «    » февраля 2009 г.**

**Ученый секретарь диссертационного совета**

**доктор химических наук**

**Петрова Т. Д.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В качестве важнейших инструментов синтетической органической химии реакции Михаэля и Кнёвенагеля находят практическое применение в получении лекарственных препаратов, гербицидов, полимеров и т.д. В последнее время появились работы, посвященные применению основных цеолитов в реакциях Кнёвенагеля и Михаэля, что обусловлено упрощением обработки реакционной смеси, возможностью регенерации катализатора и увеличением выхода целевых продуктов. Хотя известно, что в присутствии кислотных алюмосиликатных катализаторов терпеноиды вступают в необычные реакции, не протекающие в гомогенных кислотных системах, в настоящее время в литературе практически полностью отсутствуют работы, посвященные катализу основными цеолитами реакций Михаэля и Кнёвенагеля с участием  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений терпеноидного ряда. Кроме того, являющиеся доступным и возобновляемым сырьем кислородсодержащие соединения терпенового ряда, как и продукты их трансформаций, нередко проявляют высокую биологическую активность. В связи с этим получение новых данных о межмолекулярных реакциях  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений терпеноидного ряда с нуклеофилами, протекающих в присутствии основных цеолитов (в том числе модифицированных), с целью расширения синтетических возможностей использования указанных терпеноидов и создания новых фармакологически ценных агентов, является актуальной и практически важной задачей.

**Цель работы.** Целью настоящей работы являлось изучение возможности использования основных цеолитов для катализа реакций  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений терпеноидного ряда с различными нуклеофилами и выяснение влияния некоторых особенностей строения терпеноидов на направление превращений, а также создание на основе цеолита Cs $\beta$  гетерогенных каталитических систем, которые могли бы использоваться для проведения асимметрических реакций Михаэля.

**Научная новизна и практическая ценность.** В результате настоящей работы впервые проведено исследование реакций  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений терпеноидного ряда с нуклеофилами в условиях гетерогенного основного катализа, осуществляемого основным цеолитом Cs $\beta$ , в том числе модифицированным хиральными соединениями. Показано, что цеолит Cs $\beta$  является достаточно эффективным гетерогенным катализатором указанных реакций.

Обнаружено, что направление реакций терпеноидов с малонитрилом зависит, в основном, от стерических затруднений, создаваемых заместителями как у двойной связи, так и у карбонильной группы. Синтезирован целый ряд неописанных ранее соединений, являющихся продуктами реакций Михаэля, Кнёвенагеля или обеих реакций одновременно.

Показано, что при взаимодействии 5,5,8-триметилнона-3,7-диен-2-она и  $\psi$ -амвирона с малонитрилом на цеолите протекают тандемные превращения, инициируемые реакцией Михаэля.

При использовании в качестве субстратов (-)-карвона,  $\psi$ -амвирона и 5,5,8-триметилнона-3,7-диен-2-она установлено, что варьирование условий проведения реакции оказывает существенное влияние не только на скорость превращений, но и на соотношение образующихся продуктов, а в случаях с (-)-карвоном - еще и на стереоселективность превращений.

Впервые на модифицированном различными хиральными соединениями цеолите Cs $\beta$  получены оптически активные продукты реакции Михаэля. Использование различных по своей структуре модификаторов оказало значительное влияние как на оптическую чистоту, так и на соотношение образующихся продуктов. Применение в качестве модификатора *l*-пролина привело к образованию 1-гидрокси-2-имино-4-метил-6-(1,1,4-триметилпент-3-енил)-циклогекс-3-ен-1,3-динитрила с энантиомерным избытком 10%, а модификация Cs $\beta$  *l*-фенилаланином способствовала увеличению выхода этого соединения практически в четыре раза по сравнению с немодифицированным цеолитом. Обнаружено, что действие Cs $\beta$  цеолита не сводится только к основному катализу, а наличие кристаллической структуры цеолита является важным фактором для протекания энантиоселективного катализа.

Впервые изучены реакции тиолов, содержащих как *S*- так и *N*-нуклеофильные центры, с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными карбонильными соединениями в присутствии Cs $\beta$  цеолита. Обнаружено, что реакция метилвинилкетона с 5-метокси-2-бензоимидазолтиолом протекает как гетерореакция Михаэля исключительно по атомам азота, тогда как в случае 3-меркапто-1,2,4-триазола метилвинилкетон взаимодействует как с *S*- так и с *N*-нуклеофильными центрами, в том числе с последующей гетероциклизацией.

В ряду синтезированных полифункциональных производных циклогексена выявлено новое соединение, 1-гидрокси-2-имино-4-метил-6-(1,1,4-триметилпент-3-енил)-циклогекс-3-ен-1,3-динитрил, проявившее высокую анти-ВИЧ активность.

Автор выражает искреннюю благодарность сотруднику ЛФМИ НИОХ СО РАН с.н.с. к.х.н. Корчагиной Д.В. за установление структуры всех полученных новых соединений с помощью ЯМР спектроскопии и определение энантиомерного избытка продуктов реакций методом ЯМР с хиральным реагентом сдвига, к.х.н. Самукову В.В. за синтез дипептидов, Токтареву А.В. за синтез основного цеолита Cs $\beta$  и д.м.н. Покровскому А.Г. за проведение исследования токсикофармакологических свойств 1-гидрокси-2-имино-4-метил-6-(1,1,4-триметилпент-3-енил)-циклогекс-3-ен-1,3-динитрила. Автор выражает признательность всем сотрудникам ЛЛ и ПБАС НИОХ СО РАН, в особенности с.н.с. к.х.н. Волчо К.П., за научные консультации и внимательное отношение к соискателю.

**Апробация работы.** Основные результаты обсуждены на семинарах Отдела природных и биологически активных веществ, молодежных конкурсах научных работ НИОХ СО РАН; отдельные части работы были доложены на Международной конференции по природным продуктам и физиологически активным веществам (ICNPAS-2004), на Международных научных конференциях по химии, технологии и медицинским аспектам природных соединений (Алматы, Казахстан 2003 и 2007), на Международном рабочем совещании «Происхождение и эволюция биосферы» (Новосибирск 2005 г), на Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск 2007) и на II Международной конференции «Происхождение и эволюция биосферы» (Лоутраки, Греция 2007).

**Публикации.** По материалам диссертации в рецензируемых журналах опубликовано 5 работ.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (154 наименования). Работа содержит 56 схем, 10 рисунков и 11 таблиц.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

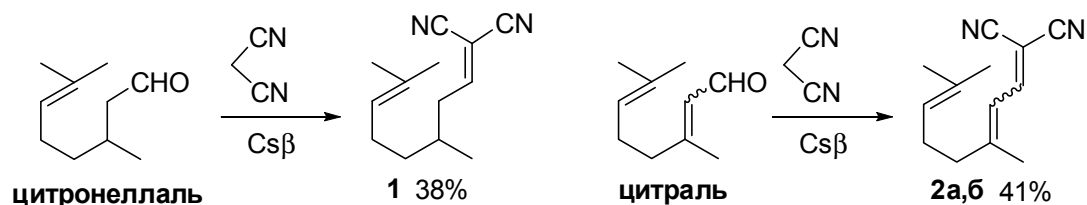
**Литературный обзор** содержит современный обзор реакций Михаэля и Кнёвенагеля в присутствии основных цеолитов и родственных им мезопористых MCM-41 материалов. Использование этих катализаторов позволяет получать продукты превращений с хорошими выходами и высокой селективностью. В большинстве случаев, наибольшую каталитическую активность в реакциях Михаэля и Кнёвенагеля проявляли основные цеолиты, содержащие в своей структуре оксиды и/или кластеры щелочных или

щелочно-земельных металлов. Реакция Кневенагеля изучалась, в основном, на примерах взаимодействия различных производных бензальдегида с СН-кислотами и применялась, за редким исключением, в качестве тестовой. В то же время, в качестве субстратов в присоединении по Михаэлю, катализируемом основными цеолитами и МСМ-41 материалами, использовался достаточно большой набор разнообразных соединений, как доноров, так и акцепторов, что позволило получить целый ряд полифункциональных веществ.

На настоящий момент весьма мало исследована возможность применения основных цеолитов и МСМ-41 материалов для проведения тандемных превращений, включающих в качестве одной из стадий реакции Кневенагеля и/или Михаэля, а реакционная способность в этих условиях природных соединений и их производных вообще не изучена.

### **Взаимодействие некоторых $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений терпеноидного ряда с малонитрилом в присутствии основного цеолита Cs $\beta$ .**

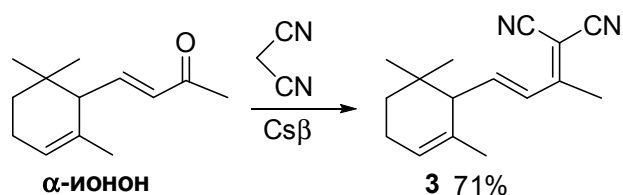
Нами показано, что в присутствии Cs $\beta$  цеолита, имеющего в своей структуре кластеры оксидов цезия, альдегиды терпенового ряда, цитронеллаль и цитраль, гладко взаимодействуют с малонитрилом с образованием продуктов реакции Кневенагеля – соединений **1** и **2a,b** (схема 1).



**Схема 1.**

Кетоны существенно реже альдегидов используются в качестве субстратов в реакции Кневенагеля из-за их значительно меньшей реакционной способности, однако, нами показано, что и они взаимодействуют с малонитрилом на цеолите Cs $\beta$ .

Так при взаимодействии малонитрила с  $\alpha$ -иононом на Cs $\beta$  мы получили исключительно продукт конденсации Кневенагеля – соединение **3**, с выходом 71% (схема 2).



**Схема 2.**

Иначе протекает реакция  $\psi$ -дамаскона с малонитрилом (схема 3). Наличие в молекуле относительно доступного  $\beta$ -положения двойной связи делает возможным протекание реакции Михаэля, ведущей к образованию соединений **4a,b**. По аналогии с  $\alpha$ -иононом можно было бы ожидать дальнейшей (или конкурирующей) атаки малонитрилом по карбонильной группе, однако, в реакционной смеси такие продукты нами обнаружены не были. В то же время, мы неожиданно выделили соединение **5a,b**, являющееся продуктом взаимодействия малонитрила с олефиновой двойной связью, имеющей два заместителя в  $\beta$ -положении к карбонильной группе. Такого типа процессы чрезвычайно редки.

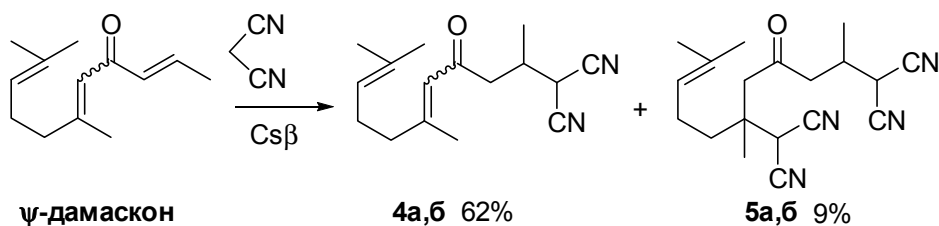


Схема 3.

Пинокарвон взаимодействует с малонитрилом в присутствии Cs $\beta$  с образованием продуктов присоединения по Михаэлю - диастереомеров **6a,b** (схема 4).

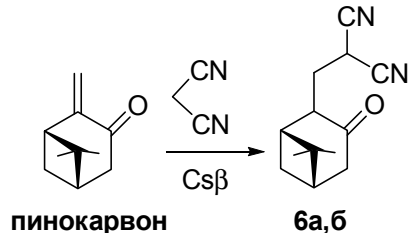


Схема 4.

Таким образом, на примере ряда субстратов показано, что основной цеолит Cs $\beta$  является достаточно эффективным гетерогенным катализатором реакций  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений терпеноидного ряда с малонитрилом, в некоторых случаях применение цеолита Cs $\beta$  привело к образованию достаточно необычных продуктов реакции.

#### Взаимодействие (-)-карвона с СН-кислотами в присутствии цеолита Cs $\beta$ .

Взаимодействие карвона с этилцианоацетатом было ранее изучено Кнёвенагелем<sup>1</sup>, который получил смесь продуктов реакции Михаэля с выходами 25 и 33%, в зависимости от используемого катализатора (диэтиламин, пиперидин).

1. Knoevenagel, E., Mottek, S. Ueber die condensirende Wirkung organischer Basen // Chem. Ber. – 1904. – Bd. 37. – N 4. – S. 4464-4476.

При взаимодействии (-)-карвона с этилцианоацетатом на цеолите Cs $\beta$  через 96 ч мы получили смесь 3 диастереомеров, так же являющихся продуктами присоединения по Михаэлю, с общим выходом 51% (схема 5).

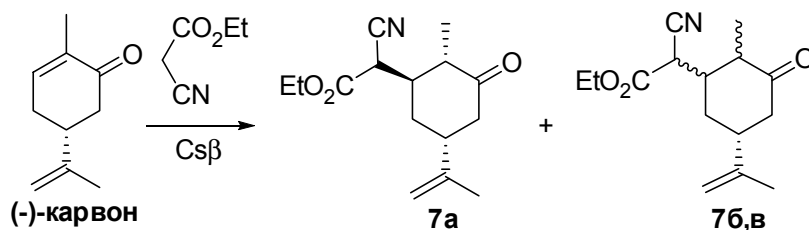


Схема 5.

Повышение температуры как в отдельности, так и совместно с применением ультразвука (УЗ), привело к сокращению времени реакции, при этом увеличился общий выход продуктов (таблица 1). Интересно, что нагрев реакционной смеси способствовал преимущественному образованию соединения **7a**, тогда как при комнатной температуре основными продуктами являются диастереомеры **7б,в**.

Таблица 1. Взаимодействие (-)-карвона с этилцианоацетатом на основном цеолите Cs $\beta$ .

Условия реакции	Время реакции, ч	Конверсия, %	Соотношение образующихся соединений	Общий выход на прореагировавший кетон, %
20°C	96	64	<b>7a</b> : <b>7б</b> : <b>7в</b> = 1:2.7:1.9	51
60°C	6	65	<b>7a</b> : <b>7б</b> : <b>7в</b> = 2.8:1.4:1	84
60°C, УЗ	6	76	<b>7a</b> : <b>7б</b> : <b>7в</b> = 3.1:1.4:1	75

В отличие от реакции (-)-карвона с этилцианоацетатом, ведущей к образованию исключительно продуктов реакции Михаэля, при взаимодействии (-)-карвона с избытком малонитрила в качестве единственного продукта мы получили соединение **8**, являющееся продуктом tandemных реакций Михаэля и Кнёвенагеля.

Мы провели реакцию (-)-карвона с небольшим количеством малонитрила и получили и продукт присоединения по Михаэля **9** и продукт конденсации Кнёвенагеля **10**, а также соединение **8**. Очевидно, образование последнего идет через оба возможных промежуточных соединения. Необходимо отметить высокую стереоселективность этой реакции, из всего возможного набора диастереомеров образовывались исключительно соединения **8** и **9** (схема 6).



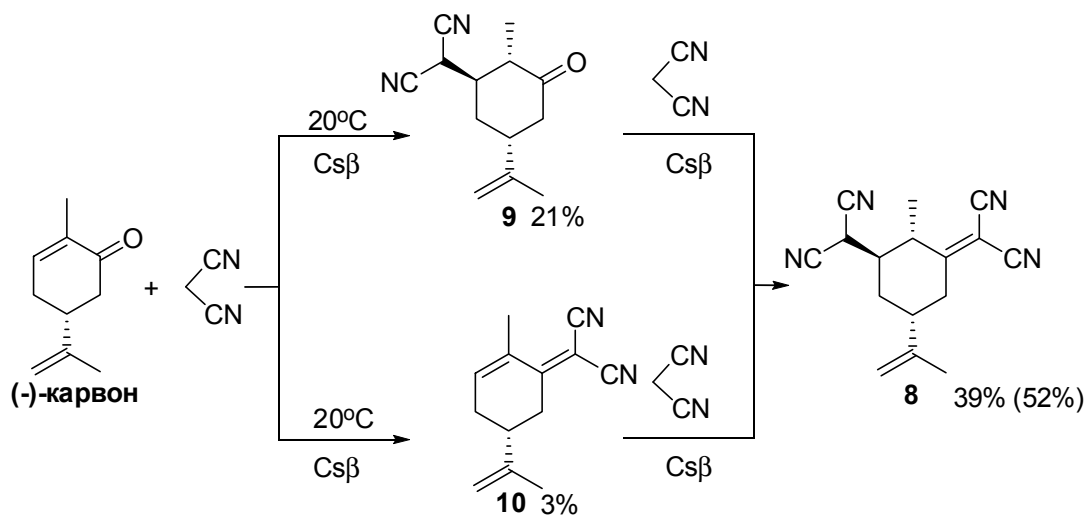


Схема 6.

Основным недостатком этих превращений оказалась низкая скорость реакции. Так, для достижения конверсии 65% при взаимодействии (-)-карвона с малононитрилом требуется 168 ч. Варьирование условий взаимодействия (повышение температуры, применение ультразвука) позволило сократить время реакции до 6 ч при существенном увеличении общего выхода продуктов, однако, наблюдалась потеря стереоселективности превращений (схема 7, таблица 2).

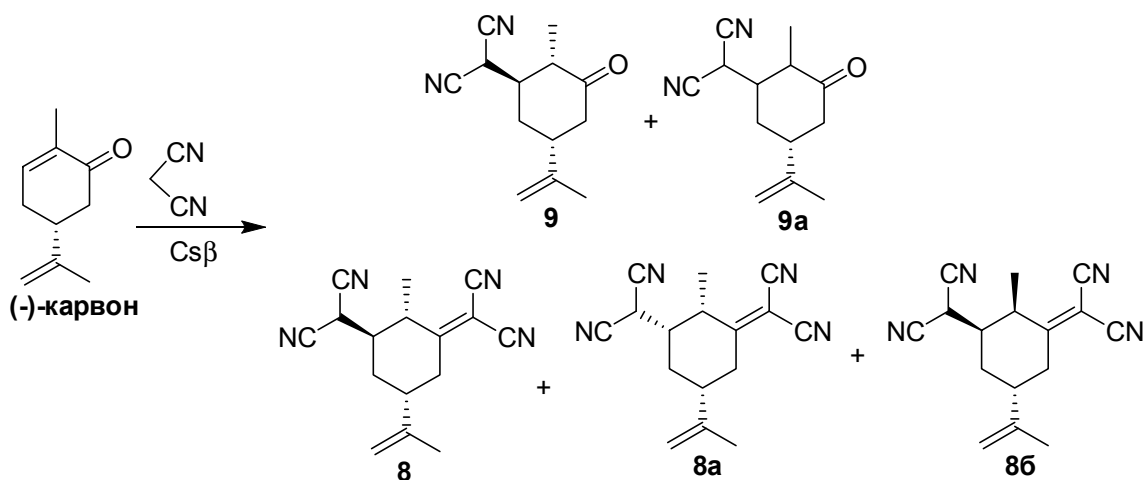


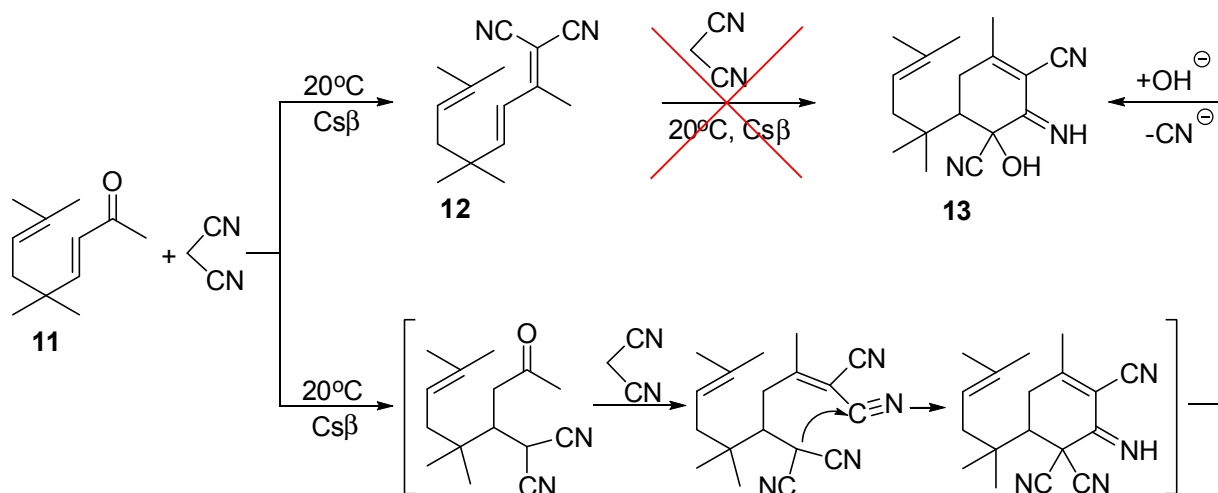
Схема 7.

**Таблица 2. Взаимодействие (-)-карвона с малонитрилом на основном цеолите Csβ.**

Условия реакции	Время реакции, ч	Конверсия, %	Соотношение образующихся соединений	Общий выход на прореагировавший кетон, %
20°C	168	65	<b>8</b>	52
60°C	6	65	<b>8:8a:9:9a =</b> 1.8:2:1:1.1	76
60°C, УЗ	6	67	<b>8:8a:8б:9:9a =</b> 7.5:6.4:1.8:1:7.2	99

**Взаимодействие 5,5,8-триметилнона-3,7-диен-2-она и ψ-амвирона с малонитрилом в присутствии цеолита Csβ.**

При взаимодействии кетона **11** с малонитрилом в присутствии цеолита Csβ мы получили соединения **12** и **13** (схема 8), эти веществ образуются, скорее всего, в результате конкурирующих реакций Кнёвенагеля и Михаэля, причем реакция Михаэля инициирует тандемные превращения, ведущие к образованию сложного полифункционального соединения **13**. Предположение о том, что на первой стадии образования этого соединения протекает реакция Михаэля, подтверждается тем фактом, что выдерживание в условиях реакции динитрила **12** с малонитрилом не приводит к образованию соединения **13**.



**Схема 8.**

В случае использования в качестве катализатора реакции терпеноида **11** с малонитрилом вместо цеолита оксидов цезия единственным выделенным продуктом оказался динитрил **12**, образование соединения **13** не наблюдалось. Таким образом, применение цеолита Csβ не только способствует упрощению обработки реакционной

смеси, но и может приводить к образованию новых интересных продуктов. Регенерация цеолита Cs $\beta$  прокаливанием его в присутствии воздуха позволила провести реакцию соединения **11** с малонитрилом без потери каталитической активности.

Соединение **13** содержит набор различных функциональных групп и является перспективным для изучения его биологической активности. При изучении его анти-ВИЧ активности обнаружено, что оно является ингибитором репродукции вируса иммунодефицита человека; эффективность подавления репликации ВИЧ-1 в культуре клеток МТ-4 соединением **13** превышает этот же показатель у соединения сравнения пентаникотината глицирризиновой кислоты в 3.7 раза.

Нами обнаружено, что повышение температуры реакции кетона **11** с малонитрилом с 20°C до 60°C позволяет уменьшить время взаимодействия с 48 до 4 ч (таблица 3).

**Таблица 3. Взаимодействие кетона **11** с малонитрилом на оснóвном цеолите Cs $\beta$ .**

Условия реакции	Время реакции, ч	Конверсия, %	Выход (на прореагировавший кетон <b>11</b> ), %		Соотношение <b>12:13</b>
			<b>12</b>	<b>13</b>	
20°C	48	73	40	7	5.7
60°C	4	65	30	11	2.7
60°C, УЗ	4	77	25	16	1.6

Изменение условий протекания реакции оказывает значительное влияние на соотношение продуктов (таблица 3). Так одновременное воздействие ультразвука и повышенной температуры приводит к существенному увеличению относительного содержания соединения **13** в реакционной смеси. Мы обнаружили, что в используемых нами условиях только при комбинированном применении повышенной температуры и ультразвука динитрил **12** взаимодействует с малонитрилом с образованием соединения **13**.

Расширяя круг субстратов, которые при взаимодействии с малонитрилом могли бы приводить к аналогам соединения **13**, мы ввели в реакцию с малонитрилом в присутствии цеолита Cs $\beta$   $\psi$ -амвирон (схема 10), содержащий такой же структурный блок, что и соединение **11**, но имеющий дополнительный объемный углеводородный заместитель у 7,8-двойной связи. В качестве основных мы получили продукты реакции Кнёвенагеля **14а,б** и в меньших количествах полифункциональные соединения **15а,б**, являющиеся аналогами соединения **13**.

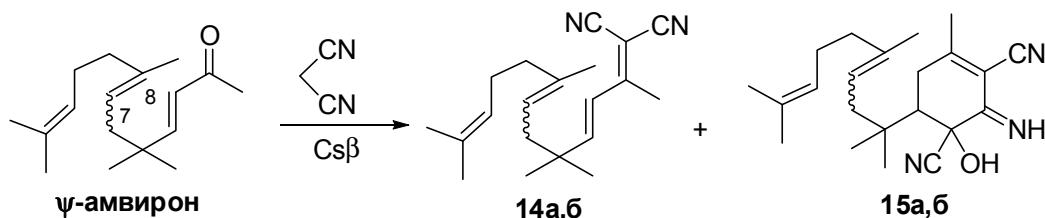


Схема 10.

При изменении условий реакции время взаимодействия  $\psi$ -амвилона с малонитрилом существенно сокращалось, при этом, значительно снижался общий выход продуктов (таблица 4).

**Таблица 4. Взаимодействие  $\psi$ -амвилона с малонитрилом на основном цеолите Cs $\beta$ .**

Условия реакции	Время реакции, ч	Конверсия, %	Выход (на прореагировавший $\psi$ -амвирон), %		Соотношение 14a,b:15a,b
			14a,b	15a,b	
20°C	168	39	84	6	14
60°C	5	52	23	8	2.9
60°C, УЗ	5	45	49	3	16.3

Таким образом, нами показано, что основной цеолит Cs $\beta$  является новым достаточно эффективным гетерогенным катализатором реакций  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений терпеноидного ряда с СН-кислотами и может приводить, в зависимости от используемых субстратов, к продуктам присоединения по Михаэлю, конденсации Кнёвенагеля или tandemных реакций. На примере взаимодействия кетона **10**,  $\psi$ -амвилона с малонитрилом и реакций (-)-карвона с СН-кислотами обнаружено, что варьирование условий оказывает влияние не только на скорость реакции но и на соотношения образующихся продуктов, а в случае (-)-карвона еще и на стереоселективность превращений.

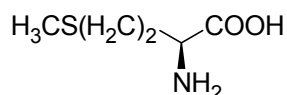
**Взаимодействие 5,5,8-триметилнона-3,7-диен-2-она **10** с малонитрилом в присутствии основного цеолита Cs $\beta$ , в том числе модифицированного различными соединениями.**

Образование в реакции Михаэля новых асимметрических центров стимулирует попытки создания хиральных катализаторов на базе основных цеолитов. Например, гетерореакцию Михаэля тиофенола с циклогексеноном ранее проводили в присутствии

ряда основных цеолитов, модифицированных (*R*)-2-амино-1-бутанолом, однако, на всех модифицированных катализаторах были получены рацемические смеси<sup>2</sup>. Немаловажно, что, не оказывая никакого влияния на энантиоселективность реакции Михаэля, модификация цеолитов приводила к значительному подавлению побочной реакции образования дисульфида. В настоящее время это единственный пример применения модифицированных хиральным соединением основных цеолитов для катализа реакции Михаэля.

Мы решили создать на основе цеолита Cs $\beta$  хиральные катализаторы и изучить влияние типа и количества оптически активного модификатора, нанесенного на цеолит, как на соотношение продуктов реакции соединения **11** с малонитрилом, так и на оптическую чистоту соединения **13**.

В качестве хирального модификатора мы на первом этапе выбрали *l*-метионин, который, взаимодействуя с оксидами цезия, содержащимися в цеолите, превращался в метионат цезия, надежно удерживающийся на катализаторе.



***l*-метионин**

При использовании в качестве катализатора цеолита, содержащего 8% *l*-метионина, нами впервые получено оптически активное соединение **13** с энантиомерным избытком (*ee*) 3% (таблица 5). Оптическую чистоту продукта определяли по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H с хиральным реагентом сдвига. Из набора использованных нами хиральных реагентов сдвига, удовлетворительного разделения сигналов различных энантиомеров в ЯМР <sup>1</sup>H спектре удалось достигнуть только в случае применения трис-(3-(гептафторопропилгидроксометил)-D-камфорат европия (III) (Eu(hfc)<sub>3</sub>). Увеличение содержания *l*-метионина до 11% приводит к повышению оптической чистоты соединения **13** до 6%. Неожиданно, использование в качестве катализатора цеолита Cs $\beta$  содержащего 14% *l*-метионина приводит к рацемическому продукту **13**. Этот факт может быть объяснен тем, что из-за слишком большого количества *l*-метионина, нанесенного на цеолит, реакция катализируется метионатом цезия, находящимся на поверхности цеолита, без влияния его кристаллической структуры. Для проверки этого предположения мы исключили цеолит и выдержали кетон **11** с малонитрилом в присутствии оксидов цезия, модифицированных

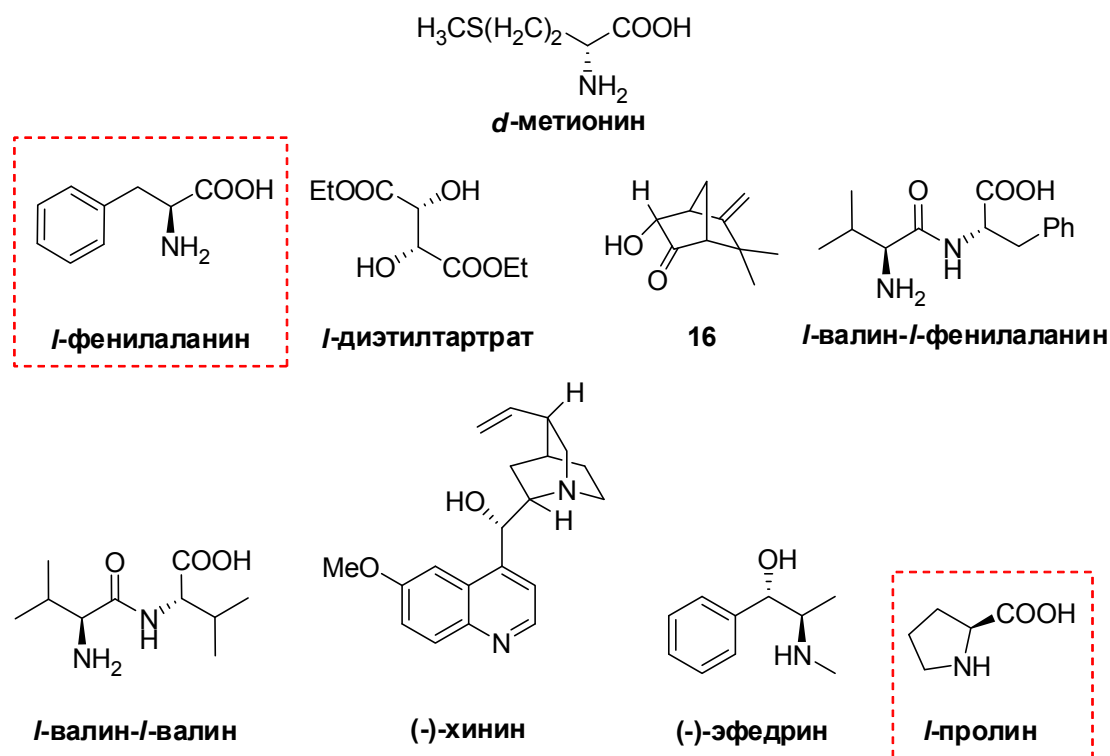
2. Kumarraja, M., Pitchumani, K. Hetero-Michael addition of benzenethiol to cycloalkenones using cation-exchanged faujasites: simultaneous acid-base bifunctional catalysis // J. Mol. Catal. A: Chem. – 2006. – V. 256. – N. 1–2. – P. 138-142.

*l*-метионином, и действительно получили оптически неактивное соединение **13**. Таким образом, наличие кристаллической структуры цеолита является важным условием протекания энантиоселективного катализа.

**Таблица 5. Взаимодействие кетона **11** с малонитрилом на модифицированном *l*-метионином цеолите Csβ.**

Катализатор	Конверсия, %	Выход, %		<b>12:13</b>	<i>ee</i> , %
		<b>12</b>	<b>13</b>		
Csβ	73	40	7	5.7	-
8% <i>l</i> -Met-Csβ	98	28	10	2.8	3
11% <i>l</i> -Met-Csβ	67	44	11	4	6
14% <i>l</i> -Met-Csβ	100	5	25	0.2	0
<i>l</i> -Met-Cs	100	11	15	0.73	0

Проводя поиск более эффективного модификатора, мы использовали вместо метионина другие оптически активные соединения, часть из которых успешно применяется в асимметрическом катализе.



Структура модификатора оказывает значительное влияние как на соотношение образующихся продуктов, так и на оптическую чистоту соединения **13** (таблица 6). Например, использование в качестве модификатора *l*-фенилаланина способствовало увеличению выхода рацемического соединения **13** практически в четыре раза, по

сравнению с немодифицированным цеолитом, а модификация Csβ *l*-пролином привела к повышению энантиомерного избытка этого соединения до 10%.

**Таблица 6. Взаимодействие кетона 11 с малонитрилом в присутствии различных хиральных катализаторов.**

Катализатор	Конверсия, %	Выход, %		Суммарный выход соединений 12 и 13	12:13	<i>ee</i> , %
		12	13			
Csβ	73	40	7	47	5.7	-
12% <i>l</i> -Phe- Csβ	95	32	29	61	1.1	0
11% <i>l</i> -Pro-Csβ	97	46	17	63	2.7	10

Таким образом, нами впервые на базе основного цеолита Csβ созданы хиральные катализаторы, которые позволили получить оптически активные продукты реакции Михаэля. Впервые получено оптически активное соединение 13, обладающее высокой анти-ВИЧ активностью, и найден способ значительного увеличения его выхода.

#### Гетерореакции Михаэля некоторых α,β-непредельных соединений с *O*-, *N*- и *S*-нуклеофилами в присутствии Csβ цеолита.

Продолжая расширять круг реакций, катализируемых основным цеолитом Csβ, мы изучили некоторые гетерореакции Михаэля, включающие взаимодействие α,β-непредельных соединений с *O*-, *N*- и *S*-нуклеофилами.

Нами обнаружено, что взаимодействие между салициловым 17 и кротоновым 18 альдегидами в присутствии цеолита Csβ приводит к образованию производного 2*H*-хромена – соединению 19 с выходом 50% (схема 11). Ранее данное соединение было получено в работе<sup>3</sup>.

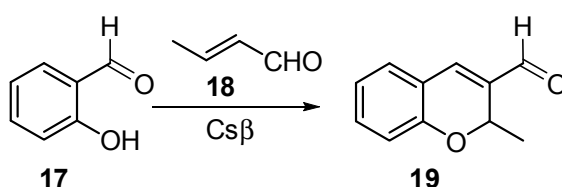
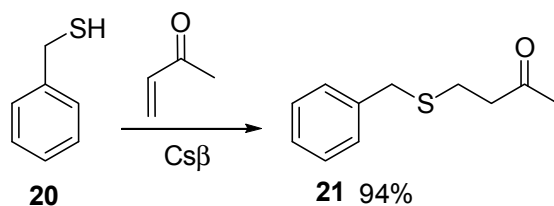


Схема 11.

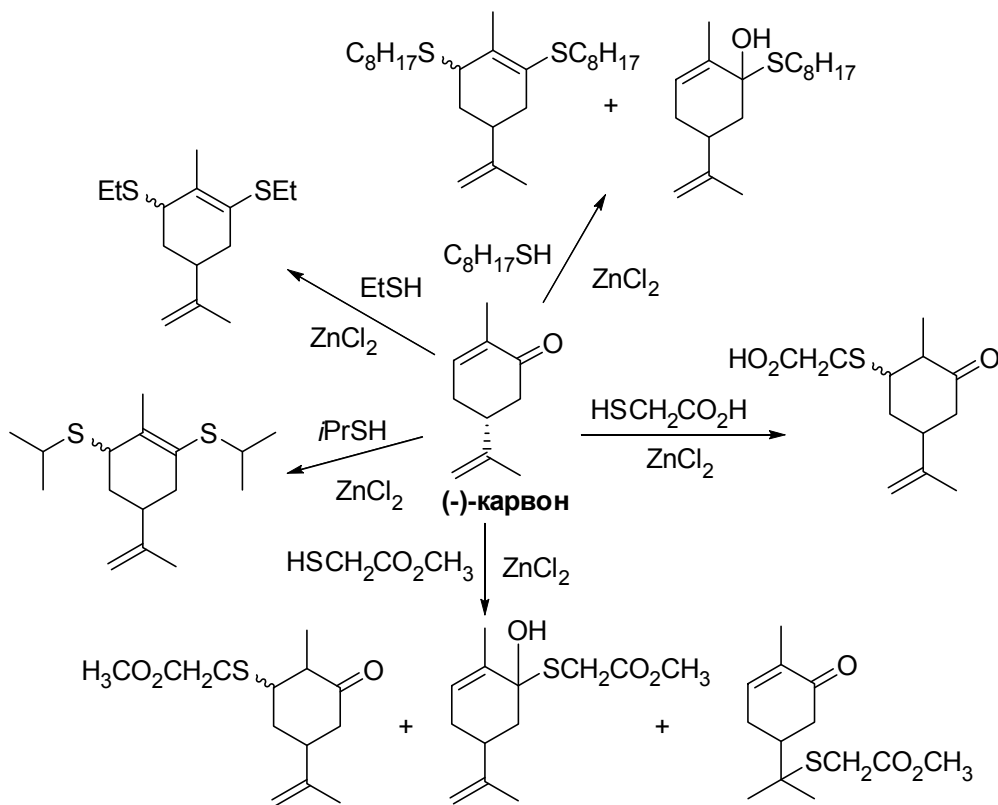
<sup>3</sup>. Rene, L., Royer, R. Synthesis of 3-chromenes with electronattracting substituents as pharmacological benzofuran analogs. // Eur. J. Med. Chem. – 1975. – V. 10. – P. 72-78.

Взаимодействие метилвинилкетона с бензилтиолом **20** на цеолите Cs $\beta$  приводит к образованию продукта гетерореакции Михаэля **21** с выходом 94% (схема 12).



**Схема 12.**

Ранее были изучены реакции (-)-карвона с различными тиолами в присутствии хлорида цинка<sup>4,5</sup> и показано что при этом протекает как присоединение по Михаэлю, так и взаимодействие тиолов с карбонильной группой (схема 13), часть полученных соединений обладает антибактериальной активностью.



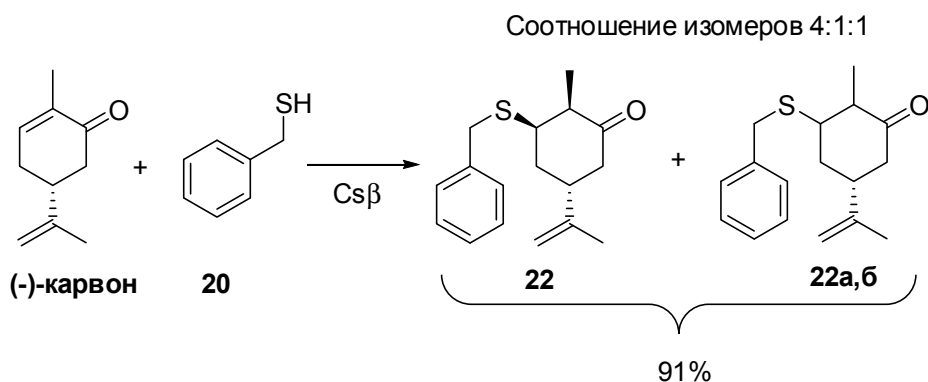
**Схема 13.**

Нами показано, что при взаимодействии (-)-карвона с бензилтиолом **20** в присутствии цеолита Cs $\beta$  образуется смесь стереоизомерных продуктов гетерореакции Михаэля с общим выходом 91% (схема 14).

4. Сиразиева, Е.В., Старцева, В.А., Никитина, Л.Е., Артемова, Н.П., Софронов, А.В., Кузнецов, И.В. Синтез сульфидов ментанового ряда на основе (-)-карвона // Новые лекарственные средства: успехи и перспективы: Тез. V Всерос. науч. сем. и молод. научн. шк. «Химия и медицина», 5–8 сентября 2005 г. – Уфа, 2005. – С. 60-61.

5. Sirazieva, E.V., Startseva, V.A., Nikitiua, L.E., Plemenkov, V.V., Klochkov, V.V., Khairutdinov, B. I. Addition of thiols to (-)-carvone // Chem. Nat. Comp. – 2004. – V. 40. – N. 5. – P. 478-481.

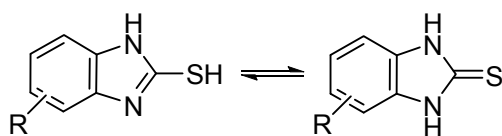




**Схема 14.**

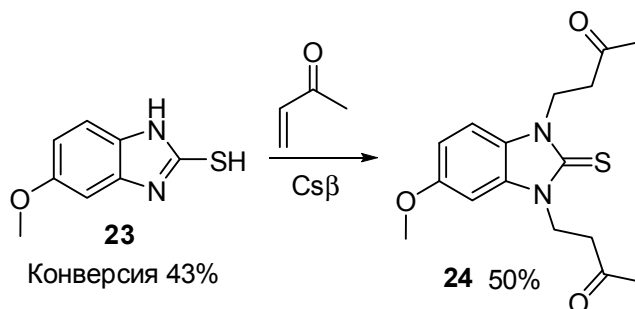
Мы впервые изучили реакции метилвинилкетона с тиолами, содержащими одновременно *S*- и *N*-нуклеофильные центры, в присутствии основного цеолита Csβ.

Для синтеза соединений, проявляющих противоязвенную активность, используется бензоимидазолтиол **23**. Известно, что азолтиолы могут существовать в виде двух таутомерных форм (схема 15) и взаимодействовать с непредельными соединениями, в зависимости от условий, или по атому азота, или по атому серы. Обычно в присутствии гомогенных основных катализаторов присоединение протекает вначале по атому серы.



**Схема 15.**

При взаимодействии соединения **23** с метилвинилкетонам на цеолите Csβ в качестве единственного продукта мы выделили необычное соединение **24** (схема 16) (выход на прореагировавший тиол 50%). Интересно, что несмотря на наличие в реакционной смеси непрореагировавшего исходного тиола, продуктов моноприсоединения метилвинилкетона к нему нами в реакционной смеси не обнаружено. Отсутствие продуктов присоединения по атому серы может быть объяснено тем, что бензоимидазолтиол **23** в присутствии Csβ взаимодействует с метилвинилкетонам исключительно в форме тиона.



**Схема 16.**

Еще одним *S,N*-нуклеофилом, с которым мы провели реакцию метилвинилкетона в присутствии цеолита Cs $\beta$ , стал меркаптотриазол **25** (схема 17), который используется для синтеза веществ, обладающих высокой фармакологической активностью. Он может находиться в трех таутомерных формах.

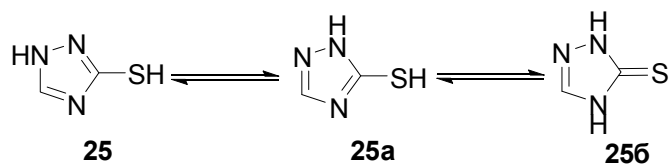


Схема 17.

Нами обнаружено, что взаимодействие тиола **25** с метилвинилкетоном приводит к образованию в качестве основного продукта бициклического соединения **26**, выход которого составил 39%, и, в меньшем количестве, к продуктам присоединения метилвинилкетона как только по атому азота, так и по атомам серы и азота (схема 18).

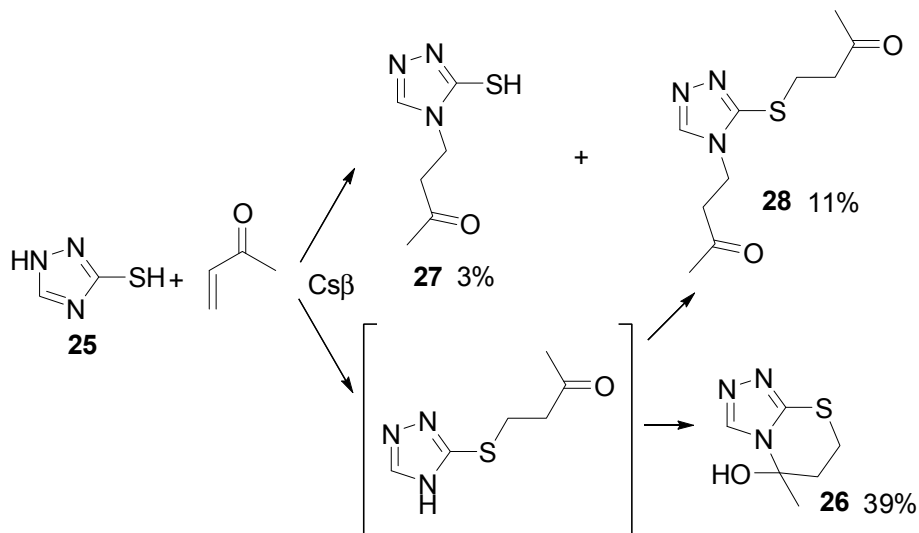


Схема 18.

Первой стадией образования соединения **26**, скорее всего, является присоединение по Михаэлю тиогруппы меркаптотриазола **25** по двойной связи метилвинилкетона. Затем, возможно протекает необычная для таких систем гетероциклизация. Для тиола **25** или его производных подобных реакций в литературе нами не найдено.

Образование соединения **27** необычно, так как из литературы известно, что нуклеофильное присоединение меркаптотриазола **25** и его производных к двойной углерод-углеродной связи протекает в основном по атому серы<sup>6</sup>, а гетерореакция Михаэля по атому азота для данного тиола и его структурных аналогов наблюдалась только с

6. Faragy, A.E., Yassin, F., Abdel-Chani, E., El-Said, N., Saleh, R. Synthesis and reactions of 3-(3'-thione)-1',2',4'-triazol-5'-ylcoumarin // Heterocycles. – 1992. – V. 34. – N. 1. – P. 25-36.

субстратами, содержащими в качестве заместителя у двойной связи сильные акцепторы электронов, например такие, как атомы фтора<sup>7</sup>. Скорее всего, в присутствии цеолита Csβ достаточно большая доля соединения **25** может находиться в таутомерных формах **25a** или **25b**, что и приводит к образованию необычных продуктов **26** и **27**.

Мы предприняли попытки провести взаимодействие тиолов **23** и **25** на цеолите Csβ с более сложным, чем метилвинилкетон, α,β-непредельным соединением – (-)-карвоном. Однако, даже при проведении реакции при повышенной температуре (60°C) нами не было получено продуктов присоединения.

## ВЫВОДЫ

1) Впервые изучены реакции некоторых α,β-ненасыщенных карбонильных соединений терпеноидного ряда с малонитрилом в присутствии основного Csβ цеолита, содержащего кластеры оксидов цезия. Найдено, что направление превращений в существенной степени зависит от стерических затруднений, создаваемых заместителями как у двойной углерод-углеродной связи, так и у карбонильной группы. Реакции малонитрила с цитралем и α-иононом привели исключительно к продуктам реакции Кнёвенагеля, с ψ-дамасконом и пинокарвоном – к продуктам реакции Михаэля, с ψ-амвионом и 5,5,8-триметилнона-3,7-диен-2-оном – протекали оба возможных превращения.

2) Обнаружено, что варьирование условий проведения реакции (повышение температуры, использование ультразвукового воздействия) при взаимодействии ψ-амвиона и 5,5,8-триметилнона-3,7-диен-2-она с малонитрилом в присутствии цеолита Csβ, оказывает влияние не только на скорость реакции, но и приводит к изменению соотношения образующихся продуктов. В реакциях (-)-карвона с СН-кислотами повышение температуры и/или применение ультразвука наряду с ускорением реакции также повлияло на стереоселективность превращений.

3) Показано, что при взаимодействии 5,5,8-триметилнона-3,7-диен-2-она и ψ-амвиона с малонитрилом в присутствии Csβ цеолита реакция Михаэля инициирует тандемные превращения, ведущие к образованию новых полифункциональных соединений. Одно из полученных веществ, 1-гидрокси-2-имино-4-метил-6-(1,1,4-

---

7. Фурин, Г.Г., Жужгов, Э.Л. Синтез гетероциклических соединений содержащих перфторалкильные группы. Реакции перфтор(2-метил-2-пентена) и перфтор(5-аза-2-нонена) с N,S-динуклеофилами // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41. – N. 3. – С. 441-446.

триметилпент-3-енил)-циклогекс-3-ен-1,3-динитрил, проявило существенную анти-ВИЧ активность.

4) Найдено, что модификация цеолита Cs $\beta$  оптически активными соединениями позволяет влиять на регио- и энантиоселективность реакции 5,5,8-триметилнона-3,7-диен-2-она с малононитрилом. Показано, что наличие кристаллической структуры цеолита является важным фактором для протекания энантиоселективного катализа.

5) Найдено, что взаимодействие некоторых  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений с *O*-, *N*- и *S*-нуклеофилами в присутствии цеолита Cs $\beta$  приводит к образованию продуктов гетерореакции Михаэля. Показано, что при взаимодействии метилвинилкетона с 5-метокси-2-бензоимидазолтиолом, содержащим как *S*-, так и *N*-нуклеофильные центры, гетерореакция Михаэля протекает исключительно по атомам азота, тогда как в случае 3-меркапто-1,2,4-триазола метилвинилкетон реагирует как с *S*-, так и с *N*-нуклеофильными центрами, в том числе с последующей гетероциклизацией.

**Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:**

1. Volcho, K.P., Kurbakova, S.Yu., Suslov, E.V., Korchagina, D.V., Salakhutdinov, N.F., Toktarev, A.V., Echevskii, G.V., Barkhash, V.A. Competing Michael and Knoevenagel reactions of terpenoids with malononitrile on basic Cs-beta zeolite // J. Mol. Cat. A: Chem. – 2003. – V. 195. – N. 1–2. – P. 263-274.
2. Волчо, К.П., Курбакова, С.Ю., Суслов, Е.В., Корчагина, Д.В., Салахутдинов, Н.Ф., Бархаш, В.А. Взаимодействие некоторых терпеноидов с СН-кислотами в присутствии основного цеолита Cs- $\beta$  // ЖОрХ. – 2004. – Т. 40. – Вып. 5. – С. 691-700.
3. Suslov, E.V., Korchagina, D.V., Komarova, N.I., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. New Chiral Basic Heterogeneous Catalyst Based on Cs $\beta$  Zeolite // Mendeleev Commun. – 2006. – N. 4. – P. 202-204.
4. Suslov, E.V., Khomenko, T.M., Il'ina, I.V., Korchagina, D.V., Komarova, N.I., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Asymmetric Induction in Catalyzed Synthesis of Organic Compounds as an Important Stage in the Evolution of Life on Earth // Paleontol. J. – 2006. – V. 40. – Supp. 4. – P. S532–S537.
5. Суслов, Е.В., Корчагина, Д.В., Самуков, В.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Влияние модификации цеолита Cs $\beta$  хиральными веществами на ход реакции 5,5,8-триметилнона-3,7-диен-2-она с малононитрилом // Химия в интересах устойчивого развития. – 2008. – № 4. – С. 441–447.

6. Заявка на патент. Рег. № 2007139397 от 23.10.07. Ингибитор репродукции вируса иммунодефицита / Суслов, Е.В., Волчо, К.П., Покровский, А.Г., Салахутдинов, Н.Ф.; Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), РФ. Решение о выдаче патента от 02.02.2009.

**Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:**

7. Волчо, К.П., Суслов, Е.В., Курбакова, С.Ю., Корчагина, Д.В., Салахутдинов, Н.Ф., Бархаш, В.А. Взаимодействие некоторых терпеноидов с СН-кислотами в присутствии основного цеолита Cs- $\beta$  // Материалы международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений». - Алматы, Казахстан, 8-11 октября 2003. - С. 94.

8. Suslov, E.V., Volcho, K.P., Komarova, N.I., Korchagina, D.V., Salakhutdinov, N.F. Asymmetric Reactions of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds with Malononitrile on Chiral Met-Cs- $\beta$  Zeolite // 2nd International conference on natural products and physiologically active substances. Book of abstracts. – Novosibirsk, September 2004. – P. 115.

9. Суслов, Е.В., Хоменко, Т.М., Ильина, И.В., Корчагина, Д.В., Комарова, Н.И., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Передача хиральности в каталитическом синтезе органических молекул как важный этап возникновения жизни на земле // Международное рабочее совещание «Происхождение и эволюция биосферы». Тезисы докладов. – Новосибирск, 26-29 июня 2005 г. – С. 56-57.

10. Суслов, Е.В., Корчагина, Д.В., Комарова, Н.И., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Новые гетерогенные хиральные катализаторы для асимметрического катализа реакций  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов с малонитрилом // Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии", посвящённая 100-летию со дня рождения академика Н. Н. Ворожцова. – Новосибирск, 5-9 июня 2007 г. – С. 159.

11. Суслов, Е.В., Корчагина, Д.В., Комарова, Н.И., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Синтез новых гетерогенных хиральных катализаторов для асимметрического катализа реакций  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений с СН-кислотами // Материалы международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений». – Алматы, Казахстан, 10-13 октября 2007. – С. 201.

12. Il'ina, I.V., Suslov, E.V., Khomenko, T.M., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Natural montmorillonite clay as prebiotic catalyst // II International conference Biosphere origin and evolution. Abstracts. – Loutraki, Greece, October 2007.– P. 86.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.  
Заказ №                      Тираж 100 экз.

---

Отпечатано на ротапринтере Новосибирского института  
органической химии СО РАН им. Н. Н. Ворожцова.  
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9