КОНКУРС МОЛОДЕЖНЫХ ПОИСКОВЫХ ПРОЕКТОВ ИК СОРАН 2015-2016

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ОТЧЕТ

Аминирование терпеновых спиртов в присутствии нанесенных Au катализаторов для синтеза новых биологически активных соединений

Ю.С. Демидова, Е.В. Суслов

Амины являются ценными строительными блоками, входящими в структуру многих фармакологических агентов, используемых для лечения общих психических расстройств, депрессивных состояний, болей различного генеза, а также хронических нервных заболеваний, вызванных прогрессирующими нарушениями в деятельности центральной нервной системы. Одним из перспективных подходов для синтеза новых биологически активных аминов является получение азотсодержащих соединений на основе монотерпеноидов [1, 2]. Эффективным способом получения аминов, содержащих сложные структурные фрагменты, является прямое аминирование спиртов, которое в общем виде включает три последовательных стадии: дегидрирование спирта в карбонильное соединение, конденсация карбонильного соединения с амином с образованием имина и его последующее гидрирование водородом, образовавшимся на первой стадии.

Основной целью настоящей работы является разработка методики направленного синтеза перспективных биологически активных аминов заданной структуры на основе монотерпеновых спиртов.

Основными задачами проекта являются:

1. Изучение влияния структуры исходных субстратов на закономерности протекания реакции аминирования терпеновых спиртов;
2. Оптимизация методики синтеза сложных аминов заданной структуры путем каталитического аминирования спиртов в присутствии золотосодержащих катализаторов;
3. Исследование биологической активности ряда синтезированных аминов для установления зависимости структура-активность.

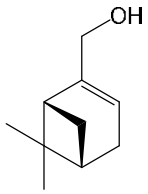
Для достижения поставленной цели проекта основными подходами первого этапа являлись:

1. Исследование влияния строения исходного терпенового спирта и амина на протекание реакции в присутствии наиболее активного золотосодержащего катализатора в сопоставимых условиях реакции;
2. Разработка методики анализа и идентификация строения основных продуктов реакции. Разработка методик препаративного выделения соединений для проведения дальнейших исследований их биологической активности (этап 2).

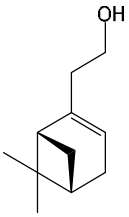
Основываясь на результатах ранее проведенных исследований, Au/ZrO_2 катализатор, прошедший окислительную термообработку, был выбран в качестве

оптимального катализатора для разработки методики направленного синтеза перспективных биологически активных аминов [3]. Au/ZrO_2 катализатор с содержанием золота 3 вес. % был синтезирован в Universidad Nacional Autónoma de México методом нанесения-осаждения согласно методике, подробно описанной в [4], с использованием в качестве предшественника $HAuCl_4$·(Alfa-Aesar). Для удаления остаточного содержания ионов хлора (Cl^-) образец промывали раствором NH_4OH согласно [5, 6]. После этого образец тщательно промывали дистиллированной водой, отфильтровывали и высушивали на воздухе при комнатной температуре в течение 24 ч. Высушенный образец подвергали термообработке в окислительной атмосфере путем постепенного подъема температуры (1°/мин) до 623 К.

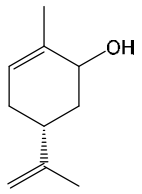
Реакцию каталитического жидкофазного аминирования терпеновых спиртов проводили в автоклаве, снабженной электромагнитной мешалкой, системой дозирования газов и системой отбора проб в ходе реакции. Для проведения стандартного эксперимента в автоклав загружали терпеновый спирт (1 ммоль), первичный амин (1 ммоль), толуол (10 мл) и Au/ZrO_2 катализатор (0,092 г). Реакцию проводили при температуре 453 К и давлении азота 9 атм. На первом этапе исследований влияния структуры исходного терпенового спирта и амина на протекание реакции качестве исходных субстратов были выбраны (-)-миртенол (SAFC, ≥95%), (-)-нопол (Aldrich, 98%), L-(-)-карвеол (SAFC, смесь *цис*- и *транс*-изомеров, *цис*-/*транс*- = 54:46, ≥95%), (-)-ментол (Sigma-Aldrich, 99%), бензиламин (Sigma-Aldrich, ≥99%), анилин (Sigma-Aldrich, ≥99 %), 2-(3,4-диметоксифенил)этиламин (Aldrich, ≥97%) (Рис. 1).



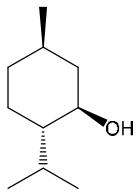
(-)-Миртенол



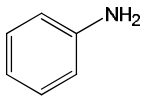
(-)-Нопол



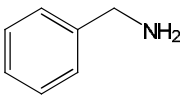
L-(-)-Карвеол



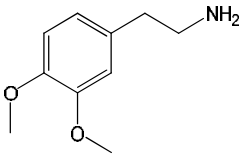
(-)-Ментол



Анилин



Бензиламин



2-(3,4-диметоксифенил)этиламин

Рис. 1. Терпеновые спирты и амины, выбранные для исследования закономерностей реакции аминирования.

С заданной периодичностью по времени проводили отбор проб и анализировали состав реакционной смеси методом газожидкостной хроматографии (SLB-5ms, SE-30, HP-5). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений в растворе $CDCl_3$ регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500 (Германия) (^1H: 500,13 МГц, ^{13}C: 125,76 МГц) в

Новосибирском институте органической химии СО РАН. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы хлороформа (δ_H 7,24, δ_C 76,90 м.д.). Строение полученных соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C с привлечением спектров двойного резонанса ^{1}H - ^{1}H, двумерных спектров гомоядерной ^{1}H - ^{1}H корреляции (^{1}H - ^{1}H COSY) и двумерных спектров гетероядерной ^{13}C-^{1}H корреляции на прямых (C – H COSY, $^1J_{C,H}$ 160 Гц) и дальних константах спин-спинового взаимодействия (COLOC, $^{2,3}J_{C,H}$ 10 Гц). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C определяли по спектрам, записанным в режиме *J*-модуляции (JMOD). Угол оптического вращения измеряли на приборе *polAAr 3005* для метанольного раствора, концентрация приведена в г/100 мл, угол удельного вращения приведен как (градус*мл)/(г*дцм). Элементный состав соединений определяли по данным масс-спектров, зарегистрированных на DFS спектрометре Thermo Scientific (США) в режиме полного сканирования в диапазоне 0-500 *m/z*, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Анализ реакционных смесей и индивидуальных продуктов осуществляли методом хромато-масс-спектрометрии на приборе Agilent 7890 A с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975C в качестве детектора, кварцевая капиллярная колонка HP-5MS.

При необходимости разделение реакционных смесей проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Macherey-Nagel, 60-200 μ), элюент – этилацетат в гексане, от 0 до 100%. Кроме того, для точной идентификации продуктов методом ГХ и ГХ-МС по времени выхода и спектрам молекулярного распада был проведен встречный синтез необходимых соединений с их последующей охарактеризацией (N-бензил-1-((1*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепта-2-ен-2-ил)метилимина, N-бензил-1-((1*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метанамина, N-бензил-1-фенилметанимин, также был впервые получен и описан 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(((1*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)этан-1-амина)).

Для проведения исследований влияния структуры исходного терпенового спирта и амина на протекание реакции был выбран ряд субстратов различного строения. Были использованы первичные бициклические ((-)-миртенол, (-)-нопол) и вторичные моноциклические (L-карвеол, (-)-ментол) монотерпеновые спирты, а также амины, среди которых анилин, бенизиламин и 2-(3,4-диметоксифенил)этиламин.

Как видно из Таблицы 1, в случае варьирование структуры исходного спирта наибольшая скорость превращения в реакции аминирования анилином наблюдалась для миртенола и карвеола. Основными продуктами гидрирования миртенола являлись соответствующий имин и амин с селективностью образования целевого амина 53 % при практически полной конверсии миртенола через 16 часов. В свою очередь аминирование вторичного моноциклического спирта карвеола, наряду с образованием

на первой стадии карвона и далее соответствующего имина и амина, сопровождалось побочной реакцией гидрирования карвона в дигидрокарвон. Ранее в нашей работе была показана высокая активность золотосодержащих катализаторов в реакции селективного гидрирования сопряженной ненасыщенной C=C связи в присутствии несопряженной олефиновой двойной связи карвона с образованием промышленно важного дигидрокарвона [7]. В этом случае селективность образования целевого амина и соответствующего имина составила около 14 и 16%, соответственно, при 100% конверсии карвеола. Кроме того, была обнаружена одинаковая реакционная способность *транс*- и *цис*-карвеола (в исходном карвеоле *цис*-/*транс*- = 54:46) на первой стадии дегидрирования.

По сравнению с карвеолом значительное снижение каталитической активности Au/ZrO_2 наблюдалось для ментола, вторичного моноциклического монотерпенового спирта, с более стерически затрудненным положением гидроксильной группы в циклогексановом кольце и более объемным заместителем возле гидроксильной группы по сравнению с карвеолом. В ходе реакции аминирования ментола наблюдалось значительное накопление соответствующего кетона - ментона. Последующее взаимодействие ментона с анилином, вероятно, является стерически затрудненным, что приводило к низкой селективности образования целевого амина и имина.

В свою очередь, дополнительная CH_2-группа между циклогексановым кольцом и спиртовым гидроксилом в структуре нопола по сравнению с миртенолом, несмотря на то, что приводит к снижению скорости дегидрирования спирта на первой стадии, значительно увеличивает селективность образования целевого амина и его имина, а также исключает протекание побочного процесса гидрирования C=C ненасыщенной двойной связи в структуре нопола. Вероятно, различная активация нопола и миртенола, с участием или без C=C связи, приводит к изменению вклада побочных процессов.

Изменение структуры исходного амина также оказало существенное влияние на закономерности протекания реакции аминирования миртенола. Использование бензиламина в качестве аминирующего агента сопровождалось побочной реакцией образования N-бензил-1-фенилметанамина (Схема 1) протекающей, по-видимому, через последовательные стадии дегидрирования бензиламина до имина, гидролиз имина до бензальдегида и его взаимодействие с исходным бензиламином. В данном случае возможно также побочное образование фенилнитрила, однако в настоящий момент по данным ГХ-МС данное соединение в реакционных смесях идентифицировано не было. Предполагается, что дополнительный водород, образовавшийся в системе в результате побочной реакции, участвует в гидрировании C=C двойной связи в структуре целевого амина и соответствующего имина, что приводит к значительному снижению селективности целевого продукта с увеличением времени проведения реакции (Таблица 1).

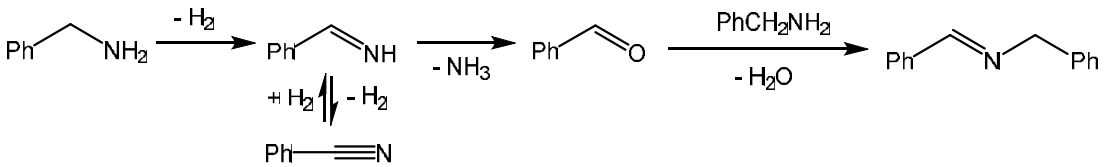
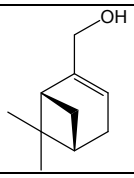
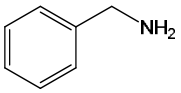
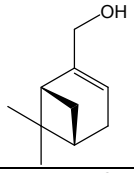
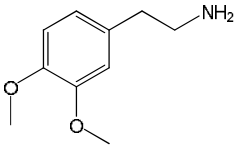
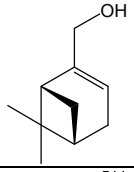
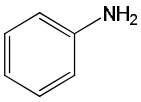
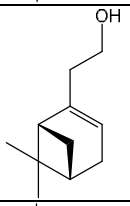
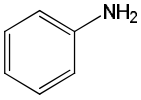
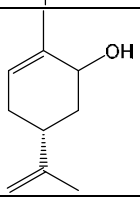
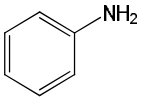
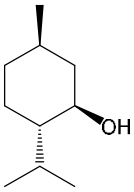
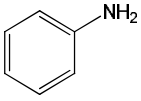


Схема 1. Схема реакции образования N-бензил-1-фенилметанамина.

Реакция аминирования (-)-миртенола 2-(3,4-диметоксифенил)этиламином протекала с более низкой скоростью в сравнении с аминами с более простой структурой. Вместе с тем, селективность образования целевого амина значительно увеличивалась и составила 72% при конверсии миртенола 13% через 16 часов.

Таблица 1. Влияние структуры исходных субстратов на каталитическую активность Au/ZrO_2 в реакции аминирования терпеновых спиртов.

Спирт	Амин	R*, моль·л$^{-1}$·ч$^{-1}$	Время, ч	Конверсия спирта,%	Селективность,%		
					амин	имин	Альдегид/ кетон
		$2,3\cdot10^{-2}$	2	48	36	26	$1\cdot10^{-1}$
			8	98	3	0	0
		$7\cdot10^{-4}$	16	13	72	27	0
		$3,3\cdot10^{-2}$	2	79	39	50	0
			8	96	50	36	0
			16	98	53	35	0
		$1,5\cdot10^{-3}$	8	10	74	22	0
			16	40	76	19	0
		$4,3\cdot10^{-2}$	2	95	8	1	29
			8	98	10	8	8
			16	100	14	16	2
		$2,4\cdot10^{-3}$	8	20	0	$1\cdot10^{-1}$	86
			16	33	1	13	74

*Начальная скорость превращения терпенового спирта.

Таким образом, структура исходных субстратов, терпенового спирта и амина, оказывает существенное влияние на закономерности протекания реакции. Введение объемных заместителей, удлинение углеродного скелета функциональных групп, а также стерически затрудненное положение функциональных групп приводит к снижению скорости реакции, однако, вместе с тем, в ряде случаев приводит к увеличению селективности образования целевого продукта. Ожидается, что дальнейшая оптимизация условий проведения реакции для групп соединений схожей структуры позволит увеличить выход целевого амина.

На текущем этапе поставленные задачи выполнены в полной мере, согласно представленному плану работ в рамках конкурса молодежных поисковых проектов ИК СО РАН 2015-2016 гг.

В продолжение данных исследований на следующем этапе планируется:

1. Продолжение варьирования структур исходного терпенового спирта и амина для исследования закономерностей протекания реакции аминирования в зависимости от структуры исходного субстрата. Поиск оптимальных условий синтеза аминов заданной структуры путем каталитического прямого аминирования;
2. Проведение идентификации строения и препаративного выделения полученных соединений. Для идентификации строения будут использованы методы ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР, хромато-масс-спектрометрии, а также при необходимости будет выполнен встречный синтез анализируемых соединений;
3. Исследование биологической активности полученных целевых аминов после препаративного выделения их из реакционной смеси. Биологическая активность соединений будет изучаться по стандартной методике с использованием релевантных животных моделей на грызунах.

[1] D.I. Park, H.G. Kim, W.R. Jung, M.K. Shin, K.L. Kim, Neuropharmacology, 61 (2011) 276-282.
[2] A.A. Silver, R.D. Shytle, K.H. Sheehan, D.V. Sheehan, A. Ramos, P.R. Sanberg, J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 40 (2001) 1103–1110.
[3] Yu.S. Demidova, I.L. Simakova, M. Estrada, S. Beloshapkin, E.V. Suslov, D.V. Korchagina, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, A.V. Simakov, D.Yu. Murzin, Appl. Catal. A: Gen. 464-465 (2013) 348-356.
[4] R. Zanella, S. Giorgio, C.R. Henry, C. Louis, J. Phys. Chem. 106 (2002) 7634-7642.
[5] S. Ivanova, V. Pitchon, Y. Zimmermann, C. Petit, Appl. Catal. A: Gen. 298 (2006) 57-64.
[6] E. Smolentseva, B.T. Kusema, S. Beloshapkin, M. Estrada, E. Vargas, D.Yu. Murzin, F. Castillon, S. Fuentes, A. Simakov, Appl. Catal. A: Gen. 392 (2011) 69-79.
[7] Yu.S. Demidova, E.V. Suslov, O.A. Simakova, I.L. Simakova, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, D.Yu. Murzin, Catal. Tod. 241 B (2015) 189-194.

Рецензия на промежуточный отчет по проекту КМПП ИК СО РАН 2015-2016 по теме:

Аминирование терпеновых спиртов в присутствии нанесенных Au катализаторов для синтеза новых биологически активных соединений

Соответствие полученных результатов объявленным в заявке целям и задачам

Полученные результаты соответствуют объявленным в заявке целям и задачам.

Степень новизны полученных результатов

Степень новизны: "высокая".

Амины являются ценными строительными блоками, входящими в структуру многих фармакологических агентов, используемых для лечения общих психических расстройств, депрессивных состояний, болей различного генеза, а также хронических нервных заболеваний, вызванных прогрессирующими нарушениями в деятельности центральной нервной системы. Одним из перспективных подходов для синтеза новых биологически активных аминов является получение азотсодержащих соединений на основе монотерпеноидов. Эффективным способом получения аминов, содержащих сложные структурные фрагменты, является прямое аминирование спиртов, которое в общем виде включает три последовательных стадии: дегидрирование спирта в карбонильное соединение, конденсация карбонильного соединения с амином с образованием имина и его последующее гидрирование водородом, образовавшимся на первой стадии.

Для ряда терпеновых спиртов и аминов арильного ряда впервые исследовано протекание реакции прямого аминирования. Показано, что структура исходных субстратов, терпенового спирта и амина, оказывает существенное влияние на закономерности протекания реакции. Введение объемных заместителей, удлинение углеродного скелета функциональных групп, а также стерически затрудненное положение функциональных групп приводит к снижению скорости реакции, однако, вместе с тем, в ряде случаев приводит к увеличению селективности образования целевого продукта.

Анализ распределения и структуры основных и побочных продуктов реакции в целом подтверждает предложенную кинетическую схему протекания реакции прямого аминирования спиртов на Au/ZrO_2 катализаторе. Для ряда побочных продуктов предложены механизмы образования.

Степень выполнения объявленных в проекте задач

Две из трех целей проекта выполнены.

Обоснованность программы исследований на срок до окончания проекта:

Программа исследований в целом обоснованна. Авторы ставят амбициозную цель исследования биологической активности полученных целевых аминов после препаративного выделения их из реакционной смеси. С учетом большого объема работы в этой части, препаративное выделение и исследование биологической активности даже ряда аминов из полученных будет очень ценным результатом.

Рецензия на промежуточный отчет по проекту **Демидовой Ю.С. и Суслова Е.В.**

«Аминирование терпеновых спиртов в присутствии нанесенных Au катализаторов для синтеза новых биологически активных соединений»

Проект Демидовой Ю.С. и Суслова Е.В. посвящен разработке методики направленного синтеза биологически активных аминов заданной структуры на основе монотерпеновых спиртов. Для выполнения заданной цели предполагалось изучить влияние структуры субстратов (спирта и амина) и реакционных условий на закономерности протекания реакции аминирования спиртов в присутствии нанесенного 3% Au/ZrO_2 катализатора. Кроме того, авторы планируют исследовать биологическую активности ряда синтезированных аминов.

Экспериментальная работа велась в соответствии с планом, а полученные результаты соответствуют заявленной цели. Авторами проведена достаточно трудоемкая работа по постановке методик качественного и количественного анализа получаемых сложных реакционных смесей с использованием комплекса физико-химических методов (колоночная хроматография, ГХ, ГХ-МС, ЯМР спектроскопия) и исследовано влияние структуры исходных спирта и амина на ход реакции на примере четырех монотерпеновых спиртов и трех аминов. Таким образом, на данный момент выполнена только одна из трех заявленных задач проекта. Хотелось бы верить, что за оставшееся время авторы успеют и оптимизировать реакционные условия, и изучить биологическую активность полученных аминов.

В качестве замечания хотелось бы попросить авторов в итоговом отчете привести схему реакции и уточнить продукты, потому что сейчас из Таблицы 1, где написано лишь амин (причем, амин фигурирует и как субстрат, и как продукт)/ имин/ альдегид/ кетон не совсем ясны структуры получаемых веществ. Кроме того, в итоговом отчете было бы полезно привести данные ЯМР спектров полученных целевых аминов для подтверждения их структуры. Также было бы не лишним уточнить методику количественного анализа получаемых реакционных смесей. Использовался ли внутренний или внешний стандарт и калибровки по реперным соединениям? На страницу 3 отчета (последний абзац внизу), очевидно, вкралась опечатка, поскольку не ясно, как в процессе гидрирования спирта миртенола могли образоваться амин или имин.

Рекомендуется финансирование работы в полном объеме.