

КРАТКАЯ АННОТАЦИЯ РАБОТЫ

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

Демидова Юлия Сергеевна, Суслов Евгений Владимирович

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]. У некоторых полученных ранее соединений такого типа обнаружена высокая биологическая активность, среди которых антиэпилептическая [3], противовирусная [4] и анксиолитическая [5] активности. Кроме того, еще одним перспективным направлением в данной области является разработка новых анальгетических средств на основе монотерпеноидов, которые, как было показано ранее, обладают существенной активностью [6].

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. Последовательное превращение исходных реагентов в одном и том же реакторе приводит к значительному повышению эффективности каталитического процесса, позволяет исключить трудоемкий процесс разделения и очистки интермедиатов, экономит время и ресурсы и одновременно увеличивает выход продукта.

На сегодняшний день разработка и оптимизация эффективного метода синтеза аминов заданной структуры, в том числе и оптически активных, является ключевой задачей для получения новых биологически активных соединений и выявления среди них перспективных фармакологических агентов. Известно, что на закономерности протекания реакции существенное влияние оказывает как структура исходных субстратов, так и условия проведения реакции [7]. В связи с этим, получение структурированных знаний о закономерностях протекания реакции аминирования терпеновых спиртов для получения ряда новых биологически активных соединений требует систематизированных исследований.

Ранее активность наночастиц золота в реакции аминирования спиртов была продемонстрирована в работе Ишида [7] на примере простых модельных соединений -

бензилового спирта и анилина, авторы проводили реакцию в инертной атмосфере при эквимолярном соотношении исходных субстратов и в отсутствие каких-либо добавок. Исследование каталитического аминирования природных спиртов более сложной структуры, содержащих наряду со спиртовой другие конкурентоспособные функциональные группы, ранее не проводилось. Взаимодействие аминов с такими спиртами может приводить к одновременному протеканию ряда конкурирующих реакций с образованием трудноразделимых реакционных смесей, что существенно снижает селективность и чистоту целевого продукта. В свою очередь нами было обнаружено, что использование Au катализаторов в реакции аминирования пространственно затрудненных спиртов обладает рядом преимуществ [8]. В частности, использование Au катализаторов позволяет селективно осуществлять гидрирование C=N связи в присутствии алифатической C=C связи, как это было показано на примере монотерпенового спирта природного происхождения – миртенола, так же при этом не протекают процессы изомеризации и рацемизации, что приводит к высокой химической и оптической чистоте целевого продукта.

Основной целью настоящей работы является разработка методики направленного синтеза перспективных биологически активных аминов заданной структуры на основе монотерпеновых спиртов. Достижению поставленной цели в ограниченные сроки будет способствовать наличие ранее проведенных исследований для модельных соединений – миртенола и анилина.

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 предлагаются следующие подходы:

1. Исследование влияния строения исходного терпенового спирта и амина на протекание реакции будет проведено в присутствии наиболее активного золотосодержащего катализатора в сопоставимых условиях реакции. В качестве модельных субстратов выбраны первичные и вторичные терпеновые спирты, содержащие двойную связь, а также объемные заместители (миртенол, карвеол и др.), в качестве аминирующего агента – представители класса ароматических и алифатических аминов. Будет проведено варьирование условий реакции

(температура, давление, растворитель, катализатор, соотношение реагентов) с целью повышения селективности и выхода целевого продукта.

2. Будет проведена идентификация строения основных продуктов реакции. Установление структуры получаемых соединений будет выполнено с использованием современных физических методов исследования, включая ^1H - и ^{13}C -ЯМР, элементный анализ и др.
3. Будет исследована биологическая активность 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.

Имеющийся научный задел; экспериментальное оборудование

В настоящее время для данного проекта имеется значительный научный задел, включающий выявление оптимальной Au каталитической системы и детальное исследование кинетических закономерностей модельной реакции аминирования, который, безусловно, позволит выполнить задачи проекта в полном объеме. Предварительно для изучения аминирования терпеновых спиртов была сконструирована лабораторная установка для проведения реакции в жидкофазном режиме, отработана методика количественного газожидкостного хроматографического анализа реакционной смеси. В качестве модельных соединений на начальном этапе исследований были выбраны миртенол, который является первичным монотерпеновым спиртом природного происхождения, и анилин. В результате проведенных исследований реакции аминирования миртенола анилином было изучено влияние природы оксидного носителя, а также окислительно-восстановительных условий формирования активного Au компонента на активность и селективность образования основных продуктов в реакции. Показано, что наиболее активным и селективным является Au/ZrO₂ катализатор, прошедший окислительную термообработку, в котором соотношение основных и кислотных центров на поверхности носителя является наиболее благоприятным среди исследованных катализаторов. В присутствии наиболее селективного Au/ZrO₂ катализатора были изучены основные кинетические закономерности аминирования миртенола анилином. Предложены схема механизма и кинетическая модель реакции с учетом вклада процессов дезактивации.

В рамках текущего проекта на базе проведенных исследований планируется сконцентрироваться на исследовании влияния строения исходных субстратов, спирта и аминирующего агента, с целью разработки подходов направленного селективного каталитического синтеза биологически активных аминов заданной структуры.

Использованная литература

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. T.G. Tolstikova, E.A. Morozova, A.V. Pavlova, A.V. Bolkunov, M.P. Dolgikh, E.A. Koneva, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, G.A. Tolstikov, *Dokl. Chem.* 422(2) (2008) 248–250.
4. O. V. Ardashov, V.V. Zarubaev, A.A. Shtro, D.V. Korchagina, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, O.I. Kiselev, *Letters in Drug Design & Discovery* 8 (2011) 375-380.
5. И.Г. Капица, Е.В. Суслов, Г.В. Теплов, Д.В. Корчагина, Н.И. Комарова, К.П. Волчо, Т.А. Воронина, А.И. Шевела, Н.Ф. Салахутдинов, *Хим.-фарм. журнал.* 5 (2012) 3-5.
6. A.V. Pavlova, K.P. Volcho, T.G. Tolstikova. Application of Monoterpenoids and Their Derivatives Against CNS Disorders. In: *Frontiers in CNS Drug Discovery*. Volume 2. Editors: Atta-ur-Rahman, M. Iqbal Choudhary. Bentham Science Publishers, Bussum. 2013. p. 334-380.
7. T. Ishida, R. Takamura, T. Takei, T. Akita, M. Haruta, *Appl. Catal. A: Gen.* 413-414 (2012) 261-266.
8. 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.