

УДК 542.06

## Синтез нового оптически чистого хирального диамина из левопимаровой кислоты

В. Н. КОНЕВ, Т. Б. ХЛЕБНИКОВА, З. П. ПАЙ

*Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 5, Новосибирск 630090 (Россия)**E-mail: konev@catalysis.ru*

(Поступила 15.04.10; после доработки 12.05.10)

### Аннотация

На основе компонентов доступного природного возобновляемого сырья осуществлен синтез нового хирального оптически чистого диамина дитерпенового ряда. Полученный трициклический *транс*-1,2-диамин и его производные могут использоваться в качестве лигандов металлокомплексных катализаторов асимметрических реакций.

**Ключевые слова:** дитерпены, хиральный, *транс*-1,2-диамин

### ВВЕДЕНИЕ

Синтез веществ в энантио- и диастереомерно чистой форме имеет актуальное значение, поскольку стереоизомеры различаются по воздействию на живые организмы. Асимметрический катализ позволяет получать необходимое количество оптического изомера с использованием лишь каталитических количеств хирального индуктора.

Диамины в виде индивидуальных стереоизомеров успешно применяются в качестве лигандов в гомогенном металлокомплексном катализе [1–3]. В настоящее время их синтез осуществляют как из ахиральных, так и из хиральных соединений. К недостаткам способа получения аминов из ахиральных веществ можно отнести многостадийность и наличие трудоемкой и дорогостоящей стадии разделения оптических изомеров.

Эффективный способ синтеза хиральных лигандов – стереоспецифичная трансформация природных соединений, которые уже содержат в своей молекуле асимметрические центры. В качестве таких соединений могут использоваться природные оптически активные соединения, в частности аминокислоты, углеводы и терпены [4, 5].

Природные дитерпены – абиетиновая и левопимаровая кислоты – являются основными компонентами смоляных кислот, содержащихся в живице *Pinus Silvestris*. Аддукты левопимаровой кислоты с такими активными диенофилами, как малеиновый ангидрид, фумаровая кислота, *n*-бензохинон и др., широко изучались в 60-х годах прошлого века. Было обнаружено, что нагревание абиетиновой кислоты с диенофилами приводит к образованию таких же продуктов, как и при реакции диенофилов с левопимаровой кислотой [6, 7]. Следует отметить, что абиетиновая кислота представляет собой основной компонент живичной канифоли (более 50 %) – многотоннажного продукта лесоперерабатывающей промышленности [6]. Таким образом, направленная функционализация живицы и канифоли с получением практически важных оптически чистых веществ может стать одним из путей решения проблемы комплексной переработки возобновляемого сырья и тем самым будет способствовать уменьшению техногенной нагрузки на окружающую среду.

Цель настоящей работы – синтез нового диамина дитерпенового ряда в диастереомерно чистой форме на основе трансформаций левопимаровой кислоты.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  растворов синтезированных веществ записывали на спектрометрах АМ-400 и АV-300 фирмы Bruker с рабочими частотами 400.13 и 300.13 МГц для  $^1\text{H}$ , 100.61 и 75.47 МГц для  $^{13}\text{C}$  соответственно. В качестве внутреннего стандарта использовали хлороформ ( $\delta_{\text{H}}$  7.24 м. д.,  $\delta_{\text{C}}$  76.90 м. д.). ИК-спектры регистрировали на приборе Bruker Vector-22 в таблетках с KBr для твердых веществ и в пленке – для маслообразных. Величину удельного вращения  $[\alpha]_{\text{D}}$  определяли на поляриметре серии PolAAR 3005. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе Finnigan MAT 8200. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L (100/160 $\mu$ ). Объединение отдельных фракций осуществляли на основании данных тонкослойной хроматографии (ТСХ). Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью ТСХ на пластинках с закрепленным слоем силикагеля (Sorbfil, ЗАО “Сорбполимер”), детектирование – с помощью смеси *n*-метоксибензальдегида (10 об. %) и концентрированной серной кислоты (10 об. %) в этаноле с последующим нагреванием до 100 °С. Карбонат калия и сульфат натрия прокаливали при 250 °С в течение 3 ч. Ацетон сушили кипячением над карбонатом калия, метанол – кипячением над метилатом магния, толуол – кипячением над натрием и последующей перегонкой. Хлористый тионил перегоняли над льняным маслом. Остальные растворители и реагенты имели квалификацию “х. ч.” без дополнительной очистки.

**Выделение смеси смоляных кислот из живицы (I).** Живицу *Pinus Silvestris* массой 75 г загружали в аппарат Сокслета, экстрагировали гексаном при кипении в течение 10 ч, растворитель упарили [8]. Получили 20 г масла светло-желтого цвета.

**Получение смеси метиловых эфиров смоляных кислот (II).** Раствор смеси смоляных кислот массой 10 г (33 ммоль, для расчетов использовали формулу смоляных кислот  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ ) в 200 мл абсолютного ацетона кипятили с 2.3 г (16 ммоль) прокаленного карбоната калия и 4.8 г (2.0 мл, 34 ммоль) йодистого метила в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, фильтрат упарили. К остатку добавили 50 мл диэтилового эфира, отфильтровали. По-

лученный раствор упарили, получили 9.8 г смеси метиловых эфиров смоляных кислот (94 %) в виде масла желтого цвета.

**[1R-(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ ,9 $\alpha$ ,10 $\beta$ ,12 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\beta$ )]-5,9-диметил-13,14-дикарбокси-16-изопропил-5-метилоксикарбонилтетрацикло[10.2.2.0<sup>1,10</sup>0<sup>4,9</sup>]-гексадец-15-ен (III).** Смесь метиловых эфиров смоляных кислот массой 9.8 г (31 ммоль, при расчетах использовали формулу метиловых эфиров смоляных кислот  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ ) и 5.5 г (47 ммоль) фумаровой кислоты нагревали в атмосфере аргона при 180–200 °С и перемешивании с помощью механической мешалки в течение 8 ч. Реакционную смесь охладили, добавили 40 мл диэтилового эфира, выпавший осадок отфильтровали, промыли кипящей водой (3 $\times$ 40 мл), высушили. Кристаллизовали продукт из метанола. Получили 2 г (15 %) соединения III в виде бесцветных кристаллов,  $T_{\text{пл}} = 295\text{--}296$  °С (лит.  $T_{\text{пл}} = 294\text{--}295$  °С [5]).  $[\alpha]_{\text{D}}^{21.2} = +36.9$  (C = 0.154,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ), лит.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24.5} = +36$  (C = 0.004,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) [7]. ИК-спектр (KBr): 3215, 2952, 1730, 1709, 1420, 1385, 1270, 1231, 1200, 1178, 823, 646. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ,  $\delta$ , м. д., *J*, Гц): 0.53 (с, 3H,  $\text{H}_3\text{C}$  (18)), 0.98 (д, 6H, H(14), H(15),  $J_{14,13} = J_{15,13} = 6.8$ ), 1.04 (с, 3H,  $\text{H}_3\text{C}$  (19)), 0.80–1.82 (м, 15H, 2H(4), H(15), H(4a), 2H(5), 2H(6), 2H(7), H(8a), 2H(9), 2H(10)), 2.31 (д, септета, 1H, H(13),  $J_{3,13} = 1.3$ ), 2.38 (д, 1H, H(2),  $J_{1,2} = 5.9$ ), 2.54 (д, 1H, H(1),  $J_{1,2} = 5.9$ ), 2.77 (м, 1H, H(3)), 3.56 (с, 3H,  $\text{H}_3\text{C}$  (21)), 5.28 (с, 1H, H(11)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta_{\text{C}}$ , м. д.): синглеты при 39.74 (C(4b)), 42.84 (C(10a)), 49.14 (C(8)), 149.90 (C(12)), 177.16 (C(17)), 177.44 (C(16)), 180.90 (C(20)), дублеты при 56.47 (C(1)), 50.79 (C(2)), 37.81 (C(3)), 57.31 (C(4a)), 51.86 (C(8a)), 126.42 (C(11)), 34.67 (C(13)), триплеты при 18.96 (C(6)), 23.88 (C(9)), 25.57 (C(4)), 37.09 (C(10)), 38.81 (C(7)), 39.92 (C(5)), кватерты при 17.87 (C(18)), 18.55 (C(19)), 22.24 (C(14)), 22.28 (C(15)), 53.76 (C(21)).

**[1R-(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ ,9 $\alpha$ ,10 $\beta$ ,12 $\alpha$ ,13 $\alpha$ ,14 $\beta$ )]-13,14-диамино-5,9-диметил-16-изопропил-5-метилоксикарбонилтетрацикло[10.2.2.0<sup>1,10</sup>0<sup>4,9</sup>]-гексадец-15-ен (IV).** К 1 г (2.3 ммоль) кислоты III в 0.5 мл толуола добавили 0.34 мл (0.54 г, 4.6 ммоль) хлористого тионила и одну каплю диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Раствори-

тель упарили, к остатку добавили 5 мл толуола. Полученный раствор хлорангидрида кислоты **III** в толуоле в течение 10 мин по каплям добавляли к раствору 0.75 г (11.6 ммоль) азидата натрия в 15 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Органический слой отделили, промыли водой (2×10 мл), высушили с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученный раствор кипятили в течение 2 ч, затем к реакционной смеси добавили 2.38 г (65 ммоль, 2 мл) 35 % соляной кислоты и кипятили в течение 3 ч. Выпавший осадок гидрохлорида амина **IV** отфильтровали, промыли водой (2×10 мл), высушили на воздухе. К раствору 0.123 г (2.2 ммоль) КОН в 5 мл абсолютного метанола добавили гидрохлорид амина **IV**. Осадок хлорида калия отфильтровали, раствор упарили, добавили 50 мл этилацетата, промыли водой (2×10 мл), высушили с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Раствор упарили, продукт кристаллизовали из диэтилового эфира. Получили 0.63 г (73 %) диамина **IV** в виде бесцветных кристаллов,  $T_{пл} = 110-112$  °С.  $[\alpha]_D^{24.5} = +2.54$  (C = 0.340, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (KBr) : 3308, 2953, 1725, 1461, 1386, 1245, 1195, 1139. Найдено:  $m/z$  374.29310 [M<sup>+</sup>], C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено:  $M = 374.29331$ . ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д., J, Гц): 0.58 (с, 3H, H<sub>3</sub>C (18)), 1.02 (д, 6H, H(14), H(15)),  $J_{14,13} = J_{15,13} = 6.8$ , 1.11 (с, 3H, H<sub>3</sub>C (19)), 0.80–1.82 (м, 15H, 2H(4), H(15), H(4a), 2H(5), 2H(6), 2H(7), H(8a), 2H(9), 2H(10)), 2.33 (септет, 1H, H(13)),  $J_{13,14} = J_{13,15} = 6.8$ , 2.13 (д, 1H, H(2)),  $J_{1,2} = 2.0$ , 2.37 (д, 1H, H(1),  $J_{1,2} = 2.3$ ), 2.38 (м, 1H, H(3)), 3.63 (с, 3H, H<sub>3</sub>C (21)), 5.27 (с, 1H, H(11)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ<sub>C</sub>, м. д.): синглеты при 37.54 (C(4b)), 42.77 (C(10a)), 47.40 (C(8)), 150.05 (C(12)), 179.50 (C(20)), дублеты при 66.33 (C(1)), 59.07 (C(2)), 39.07 (C(3)), 53.16 (C(4a)), 49.62 (C(8a)), 123.03 (C(11)), 32.75 (C(13)), триплеты при 17.28 (C(6)), 20.88 (C(9)),

21.88 (C(4)), 33.61 (C(10)), 36.97 (C(7)), 38.07 (C(5)), квартеты при 16.25 (C(18)), 16.93 (C(19)), 20.72 (C(14)), 20.75 (C(15)), 52.12 (C(21)).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее на основе превращений аддуктов левопимаровой кислоты с малеиновым ангидридом и фумаровой кислотой нами были разработаны методы синтеза диастереомерно чистых бисфосфинов, мочевины и оснований Шиффа дитерпенового ряда [9, 10]. Полученные производные использовались в качестве лигандов для катализаторов асимметрических реакций. В настоящей работе мы продолжили изучение производных фумаропимаровой кислоты и получили новый хиральный 1,2-диамин, используя в качестве предшественника природную оптически чистую левопимаровую кислоту.

В качестве основного метода синтеза диамина из фумаропимаровой кислоты выбрана реакция Курциуса. Важная особенность этой реакции состоит в том, что в результате протекания перегруппировки не происходит обращения конфигурации хиральных центров [11]. Кроме того, этот метод позволяет из 1,2-дикарбоновой кислоты получать 1,2-диамин, в котором, в случае фумаропимаровой кислоты, оба атома азота будут находиться непосредственно при асимметрических центрах молекулы. Для того чтобы целевой продукт представлял собой диамин, левопимаровую кислоту предварительно превратили в эфир **II** метилированием по Кляйзену с выходом 94 % (схема 1). Этерификации подвергали выделенную из живицы смесь смоляных кислот, содержащую левопимаровую кислоту. Аддукт диенового синтеза получен при нагревании фумаровой кислоты с ме-

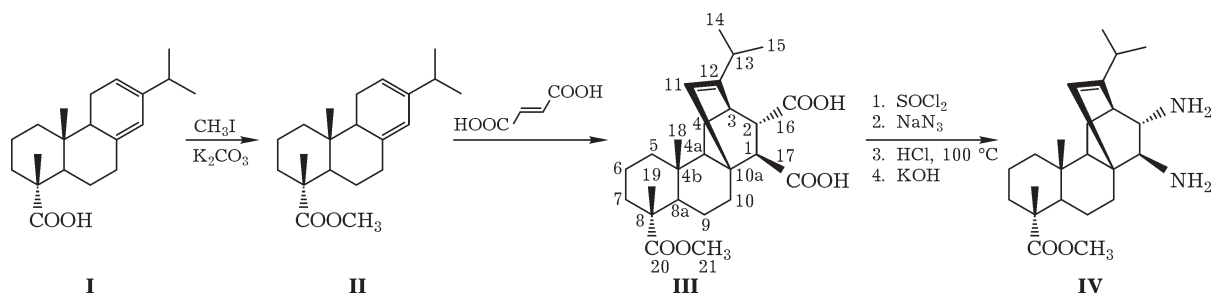


Схема 1.

тиллевопимаратом, который был использован в смеси с метиловыми эфирами изомерных кислот. Диастереомерно чистую фумаропимаровую кислоту выделяли из реакционной смеси кристаллизацией из метанола. Таким образом, левопимаровая кислота использована нами для реакции Дильса – Альдера без выделения из природной смеси, при этом выход фумаропимаровой кислоты из исходного сырья составил 15 %. Диастереомерная чистота полученного соединения подтверждена данными спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , в которых наблюдается один набор сигналов атомов водорода и углерода.

Превращение монометилового эфира фумаропимаровой кислоты **III** в диамин **IV** проведено без выделения и очистки промежуточных соединений. С этой целью осуществлено взаимодействие фумаропимаровой кислоты **III** с хлористым тионилом, в результате которого получен хлорангидрид фумаропимаровой кислоты. Образование хлорангидрида подтверждается наличием в ИК-спектре продукта реакции полосы поглощения хлорангидридных групп ( $1790\text{ см}^{-1}$ ) наряду с полосой поглощения сложноэфирной группы ( $1727\text{ см}^{-1}$ ). Взаимодействие сырого хлорангидрида с азидом натрия в двухфазной системе привело к образованию промежуточного диазида фумаропимаровой кислоты. При термическом разложении полученного сырого диазида в результате перегруппировки Курциуса образовался диизоцианат, образование которого подтверждается наличием в ИК-спектре продукта реакции полосы поглощения изоцианатных групп  $2251\text{ см}^{-1}$ . Гидролиз диизоцианата в концентрированной соляной кислоте привел к образованию дигидрохлорида диамина, из которого далее был получен свободный диамин **IV**.

Строение диамина **IV** подтверждено данными ИК- и ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. Из полученных результатов следует, что нагревание изоцианата в концентрированной соляной кислоте в течение 3 ч не привело к гидролизу сложноэфирной группы при  $\text{C}(20)$ . Присутствие ее в соединении **IV** подтверждается наличием полосы поглощения сложноэфирной группы  $1725\text{ см}^{-1}$  в ИК-спектре и синглета метильной группы сложного эфира при 3.63 м. д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ .

На присутствие аминогрупп при  $\text{C}(1)$  и  $\text{C}(2)$  указывает смещение сигналов этих атомов в слабое поле в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **IV** (66.33 м. д. для  $\text{C}(1)$ , 59.07 м. д. для  $\text{C}(2)$ ) по сравнению со спектром кислоты **III** (56.47 м. д. для  $\text{C}(1)$  и 50.79 м. д. для  $\text{C}(2)$ ). Кроме того, в спектре диамина **IV** отсутствуют характерные сигналы карбоксильных групп, наблюдаемые в спектре кислоты при 177.16 ( $\text{C}(17)$ ) и 177.44 м. д. ( $\text{C}(16)$ ). Также в ИК-спектре диамина **IV** наблюдаются полосы валентных ( $3308\text{ см}^{-1}$ ) и деформационных ( $1600\text{ см}^{-1}$ ) колебаний свободной аминогруппы.

Таким образом, впервые показана возможность использования левопимаровой кислоты для синтеза оптически чистого 1,2-транс-диамина, на основании которого могут быть получены хиральные катализаторы асимметрических реакций. Преимущество разработанного метода синтеза заключается в том, что в качестве исходного сырья используется смесь смоляных кислот без выделения из нее исходной кислоты **I**. Кроме того, разработанная схема синтеза превращения кислоты **III** в диамин **IV** позволяет без выделения и очистки промежуточных соединений обеспечить высокий выход продукта реакции, что в целом минимизирует затраты на проведение процесса.

Работа выполнена при финансовой поддержке Отделения химии и наук о материалах РАН (проект ОХНМ РАН № 7.5.3).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Blaser H., Spindler F., Studer M. // Appl. Cat. A: Gen. 2001. Vol. 221. P. 119.
- 2 Kizirian J. C. // Chem. Rev. 2008. Vol. 108. P. 140.
- 3 Pavlov V. A. // Tetr. 2008. Vol. 64. P. 1147.
- 4 RajanBabu T., Ayers T., Hallyday G., You K., Calabrese J. // J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. P. 6012.
- 5 Saravanan P., Bisai A., Baktharaman S., Chandrasekhar M., Singh V. K. // Tetr. 2002. Vol. 58. P. 4693.
- 6 Halbrook N. J., Lawrence R. V. // J. Am. Chem. Soc. 1958. Vol. 80. P. 368.
- 7 Zalkow L. H., Brannon D. R. // J. Org. Chem. 1964. Vol. 29. P. 1296.
- 8 Лазурьевский Г. В., Терентьева И. В., Шамшурин А. А. Практические работы по химии природных соединений. М.: Высш. шк., 1966. С. 158.
- 9 Khlebnikova T. B., Karpyshev N. N., Tolstikova O. V., Tolstikov A. G. // Chirality. 2004. Vol. 16. P. 40.
- 10 Tolstikov A. G., Karpyshev N. N., Amosov Y. I., Tolstikova O. V., Khlebnikova T. B., Tolstikov G. A., Mamatyuk V. I., Salnikov G. E. // Mendeleev Commun. 1998. No. 2. P. 60.
- 11 Jones L. W., Wallis E. S. // J. Am. Chem. Soc. 1926. Vol. 48. P. 169.