

Синтез полициклических азотсодержащих соединений на основе продуктов автоконденсации циклогексанона

Б.В. Важенин

Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия

Обоснование. Реакцией альдольно-кетоновой конденсации (автоконденсации) сопровождаются многие процессы промышленной переработки циклогексанона. Это связано с его высокой химической активностью [1]. В связи с чем промышленный синтез капролактама, полиамида, адипиновой кислоты и других востребованных соединений зачастую осложняется проблемой квалифицированного использования побочных продуктов автоконденсации. Так, в нашей работе предлагается трансформация бициклических продуктов автоконденсации циклогексанона в первичные, вторичные и третичные амины, потенциально обладающие антикоррозионной и биологической активностью, также они могут быть использованы как промежуточные соединения на пути синтеза многих востребованных продуктов. Кроме того, в литературе известно лишь три работы, посвященные получению оснований Манниха и енаминов на основе 2-циклогексенилциклогексанона **1** [2–4], что придает фундаментальный характер исследованию сочетания стерически затрудненных α -замещенных кетонов с аминами.

Цель — разработка методов синтеза полициклических аминов на основе продуктов автоконденсации циклогексанона.

Методы. Анализ литературы, проведение лабораторных синтетических и оптимизационных экспериментов по восстановительному аминированию кетона **1**. Структуры полученных соединений надежно установлены с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии.

Результаты. Синтез третичных аминов может быть проведен методом одностадийного восстановительного аминирования кетона **1** вторичными аминами в присутствии хемоселективного восстановителя $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в среде дихлорэтана. В связи с тем, что структура кетона **1** содержит хиральный и прохиральный атомы углерода, полученный вторичный амин представляет собой смесь двух диастереомеров, что и было подтверждено экспериментальными данными, причем одна из конфигураций получена с *de* 74 %. Однако

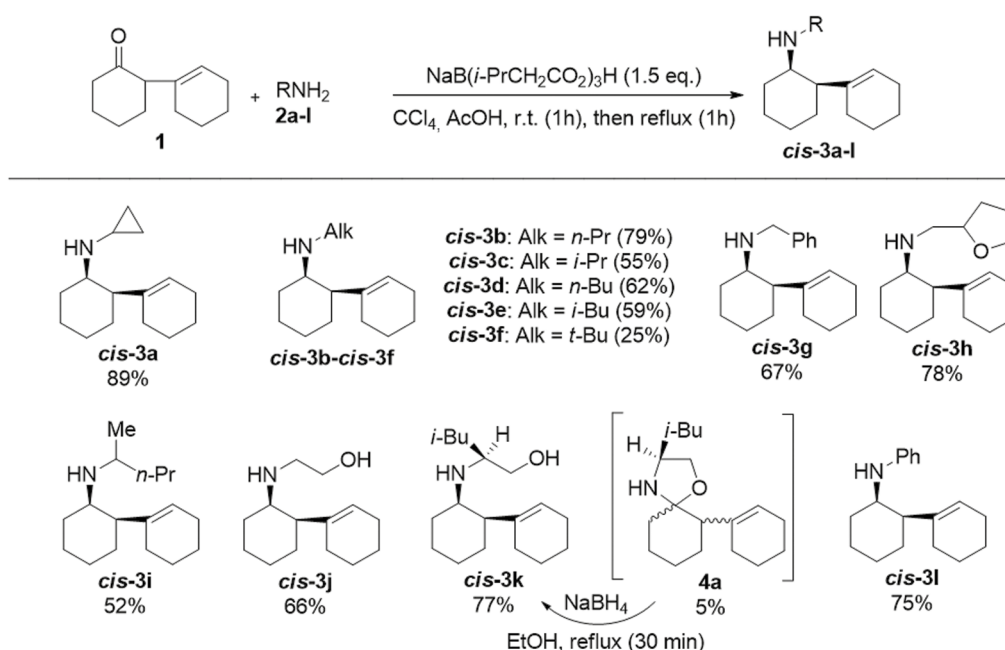


Рис. 1. Схема *cis*-диастереоселективного синтеза вторичных аминов на основе кетона **1**

при использовании восстановителя NaBH_3CN меньшего эффективного размера диастереомерный избыток составил 10 %. Мы предположили, что на диастереоселективность реакции существенное влияние оказывает эффективный размер восстановителя. Так, в результате варьирования ацильных заместителей нам удалось повысить диастереомерный избыток до 88 % при использовании $\text{NaB}(i\text{-PrCH}_2\text{CO}_2)_3\text{H}$. Кроме того, выявлено и влияние растворителя на данный параметр, а именно проведение восстановительного аминирования в присутствии $\text{NaB}(i\text{-PrCH}_2\text{CO}_2)_3\text{H}$ и в среде CCl_4 позволило достичь *de* 92 %. Эффективность данного метода подтверждена на примерах использования структурно разнообразных аминов 2a-l (рис. 1). Методом спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C подтверждена *цис*-конфигурация полученных продуктов.

Предположив возможность специфической сольватации интермедиата электронодонорным растворителем (Et_3N), а также с учетом малого размера NaBH_3CN , нами был разработан *транс*-диастереоселективный метод получения вторичных аминов (рис. 2). В связи со сложностью метода, представлено три примера синтеза вторичных аминов *транс*-конфигурации.

Разработанные ранее методы восстановительного аминирования кетона 1 при переходе к синтезу третичных аминов оказались малоэффективны в связи с низкой активностью реагирующих вторичных аминов. Поэтому третичные амины получали двухстадийным методом через образование соответствующих енаминов (рис. 3).

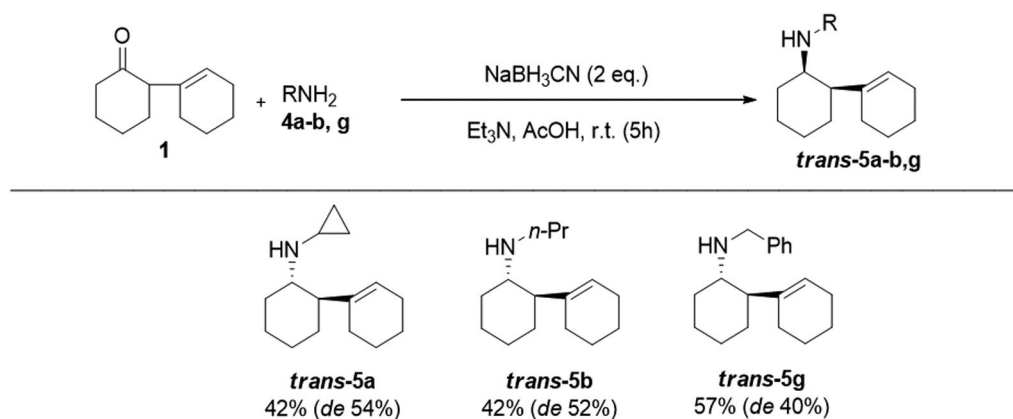


Рис. 2. Схема *цис*-диастереоселективного синтеза вторичных аминов на основе кетона 1

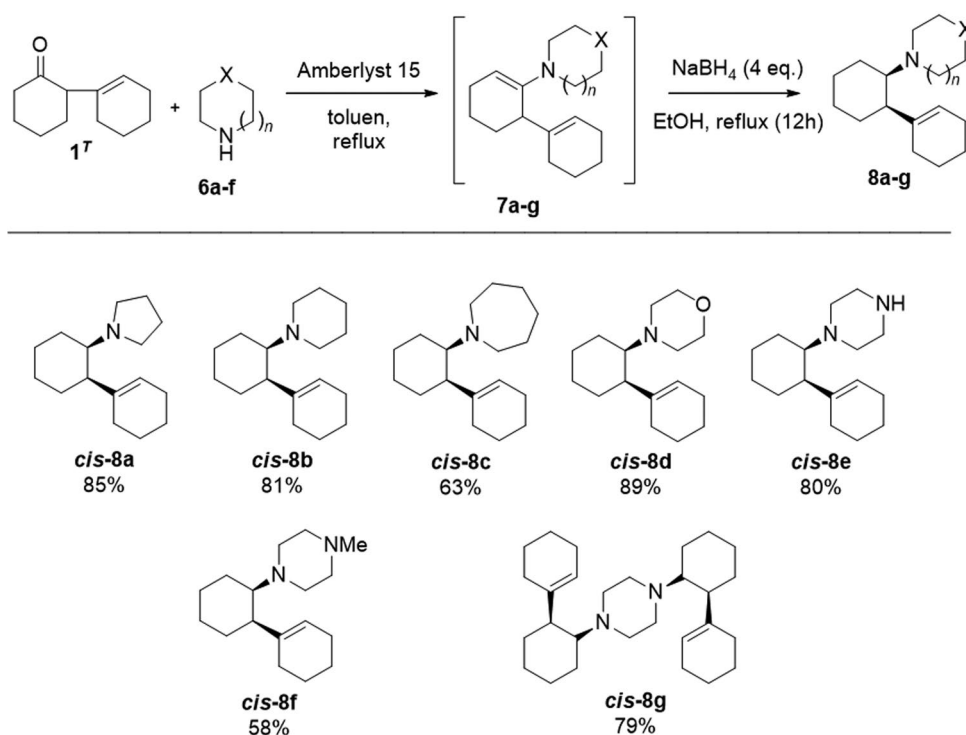


Рис. 3. Схема синтеза третичных аминов на основе кетона 1

Первичные амины, включающие бициклический фрагмент кетона **1**, *cis*-**9** и *trans*-**9** были получены с выходами 86 и 83 % соответственно путем дебензилирования соответствующих бензиламинов **5g** в условиях гидрогенолиза при атмосферном давлении в присутствии палладия (10 %) на угле.

Выводы. Разработаны методы одностадийного восстановительного аминирования стерически затрудненного α-замещенного кетона **1** первичными аминами, а также оценена применимость разработанных методов к синтезу третичных аминов, которые *cis*-диастереоспецифично были получены через образование промежуточных енаминов. Кроме того, диастереоселективный синтез вторичных аминов типа **5g** позволил перейти к первичным аминам **9**. Несомненно, полученные результаты являются примером квалифицированного использования отходов производств, связанных с химическим превращением циклогексанона.

Ключевые слова: циклогексанон; автоконденсация; амины; стереоселективность; производственные отходы.

Список литературы

1. Svetozarskii S.V., Zil'berman E.N. Autocondensation of cyclic ketones // Russian Chemical Reviews. 1970. Vol. 39, N 7. P. 553–561. doi: 10.1070/RC1970v039n07ABEH002006 EDN: UPUHEP
2. Roth H.J., Thaßler K. Vinyloge aminomethylierung des piperitons // Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges. 1971. Vol. 304, N 11. P. 816–818. doi: 10.1002/ardp.19713041105
3. Wakchaure V.N., Zhou J., Hoffmann S., List B. Catalytic asymmetric reductive amination of α-branched ketones // Angew Chem Int Ed Engl. 2010. Vol. 49, N 27. P. 4612–4614. doi: 10.1002/anie.201001715 EDN: NADUMB
4. Bogdanowicz-Szwed K., Rys B. Reaction of some cyclic dienamines of carbothioic acid anilides with malononitrile // Liebigs Annalen der Chemie. 1989. Vol. 1989, N 11. P. 1131–1134. doi: 10.1002/jlac.198919890281
5. Podyacheva E., Afanasyev O., Tsygankov A., Makarova M., Chusov D. Hitchhiker's guide to reductive amination // Synthesis. 2019. Vol. 51, N 13. P. 2667–2677. doi: 10.1055/s-0037-1611788 EDN: SZLPB

Сведения об авторе:

Богдан Валентинович Важенин — студент, группа ХТм-2302а, институт химии и энергетики; Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия. E-mail: pan.bogdan2017@yandex.ru

Сведения о научном руководителе:

Александр Александрович Голованов — доктор химических наук, профессор; Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия. E-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru