

На правах рукописи

**САХАУТДИНОВ ИЛЬШАТ МАРАТОВИЧ**

**СИНТЕЗ ФТАЛИМИДСОДЕРЖАЩИХ КЕТОСТАБИЛИЗИРОВАННЫХ  
ИЛИДОВ СЕРЫ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ  
ЦИКЛИЗАЦИИ**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
химических наук



Уфа – 2006

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра  
Российской академии наук и Уфимской государственной академии экономики и сервиса.

Научный руководитель: доктор химических наук,  
профессор  
Галин Ф.З.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,  
профессор  
Докичев В.А.  
кандидат химических наук,  
доцент  
Вершинин С.С.

Ведущая организация: Институт технической химии Пермского  
научного центра УрО РАН.

Защита диссертации состоится 9 июня 2006 г. на заседании диссертационного  
совета Д 002.004.01 в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН по  
адресу: 450054, Башкортостан, г Уфа, проспект Октября, 71.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УНЦ РАН.

Автореферат диссертации разослан 8 мая 2006 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук, профессор



Валеев Ф.А.

2006А

10728

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы Илиды серы находят применение в синтезе гетероциклических соединений, в том числе и биологически активных. Ранее сотрудниками нашего института была обнаружена реакция внутримолекулярной циклизации кетостабилизированных фталимидсодержащих сульфониевых илидов, полученных из аминокислот, приводящая к пирролизидин- и индолизидиндионовым структурам. Следует отметить, что это один из немногочисленных примеров взаимодействия сульфоилидного фрагмента молекулы с карбонильной группой, приводящего к олефину, а не к эпоксиду. В этой связи синтез новых реакционноспособных илидов серы и исследование возможности их использования для получения гетероциклических соединений является актуальной задачей.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии Уфимского научного центра РАН по теме. «Химические трансформации и синтез аналогов биологически активных терпеноидов» Р. №0120.0500681 при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Направленный синтез органических веществ с заданными свойствами, создание функциональных материалов на их основе», грантов Президента РФ для поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ РФ НШ – 139.2003.3 и НШ – 4434.2006.3, грантов Роснауки - госконтракты № 41.002.11.1401, № 02.438.11 7003 и гранта ФЦП «Интеграция»-госконтракт № 30376-1.2/2002

Цель работы Разработка эффективного метода синтеза гетероциклических соединений со структурой пирролизидин- и индолизидиндионов, в том числе аналогов природных биологически активных соединений, с использованием сульфониевых илидов, полученных из N-замещенных аминокислот.

Научная новизна и практическая значимость. Осуществлен синтез трех кетостабилизированных илидов серы из N-фталилглутаминовой кислоты и изучена реакция термоллиза в присутствии эквивалентного количества бензойной кислоты. Показано, что илид, полученный из  $\alpha$ -карбоксылной группы, образует продукт пирролизидиндионовой структуры, бисилид дает продукт внутримолекулярной рекомбинации промежуточного дикарбена – производное циклогептена. Илид, полученный из  $\gamma$ -карбоксылной группы, в аналогичных условиях не циклизуется, а образует метилтиокетон и оксобензоат.

Из N-фталил- $\beta$ -аланина синтезирован диазомонотиоамид, который под действием ацетата родия генерирует нестабильный циклический тиокарбонильный илид. Алкилирование последнего "in situ" дает продукт индолизидиндионовой структуры. Использование диазодитиоамидов в получении циклических продуктов позволяет легко

получить илиды серы в относительно мягких условиях с высокой стерео- и региоселективностью.

Осуществлен синтез нового бисилида серы, производного  $\beta$ -фенил- $\beta$ -аланина и пиромеллитового диангирида и изучена его внутримолекулярная циклизация. В результате реакции региоселективно образуется полициклический продукт – замещенный 2*H*,6*H*-индолизино[2,1-*f*]пиридо[2,1-*a*]симм-изоиндол.

Апробация работы. Результаты исследований представлены на Республиканской научно-практической конференции молодых ученых (Уфа 2002 г.); I-ой и VI-ой Всероссийских INTERNET-конференциях «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем» (Уфа, 2002 и 2005 гг.); VII Молодежной научной школы–конференции по органической химии (Екатеринбург, 2004 г.); Республиканской научно-практической конференции «Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям» (Уфа, 2006 г.)

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей и тезисы 8 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Список литературы включает 126 наименований. Объем работы составляет 107 страниц, в том числе 5 рисунков, 6 таблиц.

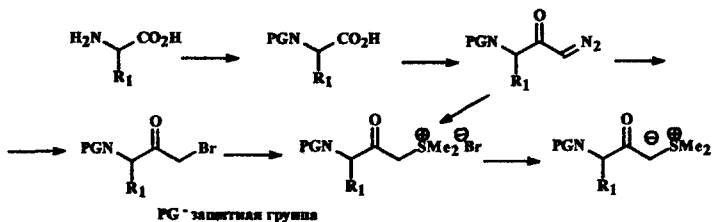
Соискатель выражает глубокую признательность кандидату химических наук С.Н. Лакееву за постоянное внимание и неоценимые консультации, оказанные при выполнении работы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. СИНТЕЗ КЕТОСТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ИЛИДОВ СЕРЫ ИЗ N-ФТАЛИЛГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СВОЙСТВ

Ранее в лаборатории тонкого органического синтеза ИОХ УНЦ РАН разработана схема получения пирролизидиндионов из  $\alpha$ -аминокислот, основанная на реакции внутримолекулярной циклизации фталимидсодержащих кетостабилизированных илидов серы (схема 1). Согласно этой схеме, защищенная аминокислота через стадию диазокетона (по реакции Арндта-Айстерта) действием бромистоводородной кислоты превращается в  $\alpha$ -бромметилкетон, который при взаимодействии с диметилсульфидом образует сульфониевую соль. Депротонирование последней приводит к илиду серы. Синтез илида можно провести используя карбеновый метод путем присоединения к атому серы карбеноидной частицы, генерируемой из диазогруппы в термических, каталитических или фотохимических условиях.

Схема 1

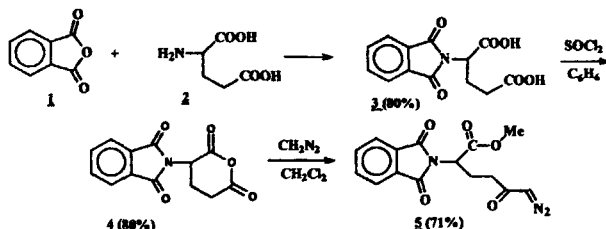


В представленной работе рассмотрены оба подхода к синтезу илидов серы.

Продолжая работы по получению кетостабилизированных сульфониевых илидов из аминокислот и изучению их внутримолекулярной циклизации, мы провели синтез новых илидов серы из *N*-фталилглутаминовой кислоты. Так как глутаминовая кислота является двухосновной, возможно получение трех илидов серы – по  $\alpha$ -,  $\gamma$ - и обшим карбоксильным группам (обозначим их условно как  $\alpha$ - илид,  $\gamma$ -илид и бисилид).

#### 1.1. Синтез диазокетонов из *N*-фталилглутаминовой кислоты

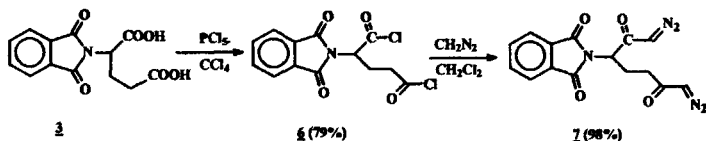
*N*-Фталилглутаминовую кислоту получили прямым сплавлением по Ризе аминокислоты **2** с фталевым ангидридом **1**. Синтез  $\gamma$ -диазокетона **5** осуществлен по реакции Арндта-Айстерта: сначала взаимодействие *N*-фталилглутаминовой кислоты с  $\text{SOCl}_2$ , затем обработка реакционной массы раствором диазометана в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



Полученный диазокетон **5** представляет собой маслообразный продукт светло-желтого цвета. Его структура подтверждена спектральными характеристиками. Необходимо отметить, что кроме диазокетона в реакции наблюдалось также образование небольшого количества дидиазокетона **7** (15%). Преимущественное образование диазокетона **5** обусловлено тем, что при взаимодействии защищенной кислоты **3** с  $\text{SOCl}_2$  образуется, главным образом, ангидрид **4**.

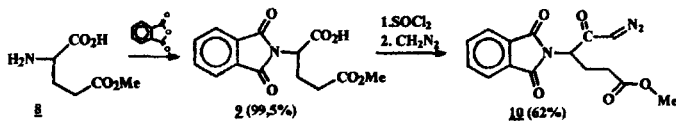
Синтез дидиазокетона **7** проведен при использовании в качестве хлорирующего агента  $\text{PCl}_5$  в растворе  $\text{CCl}_4$ . В результате реакции образуется дихлорангидрид **6** с небольшой примесью ангидрида **4**. Обработка образовавшегося дихлорангидрида **6** шестикратным избытком диазометана приводит к маслообразному дидиазокетону **7** с выходом 98% (схема 4).

Схема 4



Сплавлением фталевого ангидрида с  $\gamma$ -метилowym эфиром глутаминовой кислоты **8** получен N-фталил- $\gamma$ -метилowym эфир глутаминовой кислоты **9**, который далее использован в реакции Арндта-Айстерга для получения  $\alpha$ -дизокетона. Выход диазокетона **10** составляет 62% (схема 6).

Схема 6



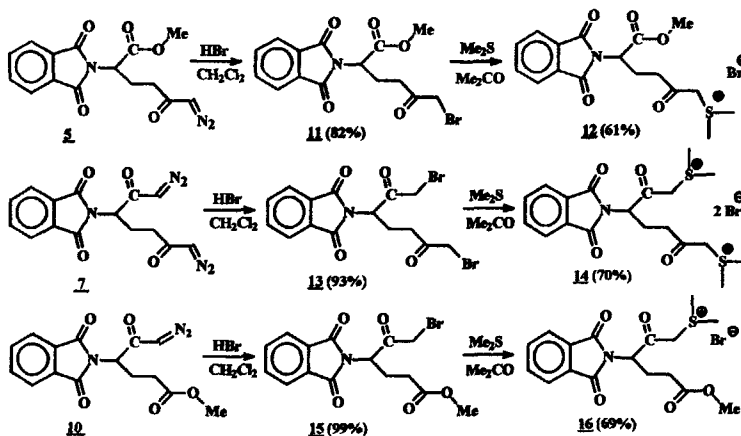
## 1.2. Синтез илидов серы депротонированием сульфониевых солей

Получение илидов серы депротонированием сульфониевых солей является наиболее широко применяемым методом, сущность которого заключается в следующем: атом

водорода при  $\alpha$ -сульфониевом атоме углерода является относительно «кислым» и может быть элиминирован при действии основания.

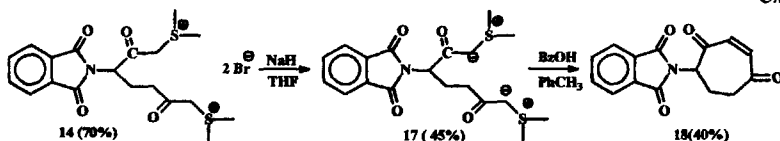
При обработке diaзокетонов **5**, **7**, **10** водным раствором HBr нами получены соответственно:  $\gamma$ -бромметилкетон N-фталилзамещенного  $\alpha$ -метилового эфира глутаминовой кислоты **11** с выходом 82%, дибромкетон N-фталилзамещенной глутаминовой кислоты **13** с выходом 93% и  $\alpha$ -бромметилкетон N-фталилзамещенного  $\gamma$ -метилового эфира глутаминовой кислоты **15** с выходом 99% (схема 7). Взаимодействие бромкетонов **11**, **13** или **15** с диметилсульфидом в среде сухого ацетона в течение 36 ч приводит к образованию соответственно сульфониевых солей **12** (61%), **14** (70%) и **16** (69%).

Схема 7



Депротонирование сульфониевой соли **14** смесью насыщенного раствора поташа и 12,5 N раствора едкого натра приводит к кетостабилизированному илиду **17** с выходом 25% (схема 8). Нам удалось повысить выход илида серы **17** практически в два раза, используя в качестве депротонирующего агента гидрид натрия. Нагревание илида серы **17** в кипящем толуоле с эквивалентным количеством  $\text{BzOH}$  приводит к образованию циклического продукта **18** с выходом 40%.

Схема 8



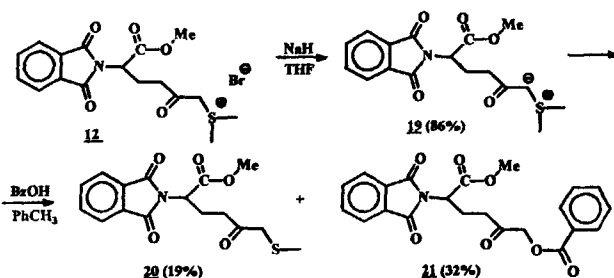
Структура соединения **18** подтверждается спектром ЯМР  $^1\text{H}$ , а именно, сохранением симметрии мультиплетного сигнала четырех протонов фталимидного фрагмента в области

$\delta_{\text{H}}$  7.68-8.28 м.д. и наличием синглетного сигнала двух протонов (CH=CH) в области  $\delta_{\text{H}}$  6.55 м.д.

Депротонирование сульфониевых солей **12** и **16** смесью насыщенного раствора поташа и 12,5 N раствора едкого натра приводит к образованию сложных смесей продуктов, которые не удалось идентифицировать. Однако, при использовании в качестве депротонирующего агента NaN в атмосфере аргона получены илidy серы **19**, **22** с выходами 86% и 82% соответственно. Илidy серы **19** и **22**, как и предыдущий бисилид серы **17**, лабильны и разлагаются при комнатной температуре в течение одного часа с образованием смеси продуктов. Из смеси продуктов разложения сульфониевого  $\alpha$ -илidy **22** при комнатной температуре выделено соединение пирролизидиндионной структуры с выходом 5%

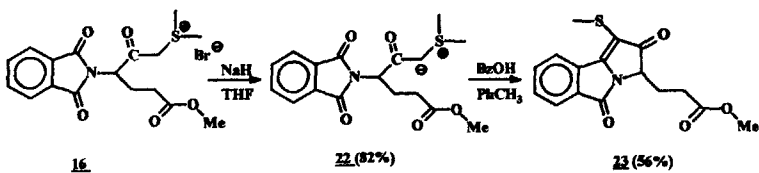
Термолиз сульфониевого  $\gamma$ -илidy  $\alpha$ -метилового эфира N-фталилзамещенной глутаминовой кислоты **19** в растворе толуола в присутствии эквимольного количества BrOH идет с образованием линейного сульфида **20** и  $\gamma$ -кетобензоата  $\alpha$ -метилового эфира N-фталилзамещенной глутаминовой кислоты **21** с выходами 19% и 32% соответственно (схема 9).

Схема 9



Сульфониевый  $\alpha$ -илidy  $\gamma$ -метилового эфира N-фталилзамещенной глутаминовой кислоты **22** в аналогичных условиях вступает в реакцию внутримолекулярной циклизации с образованием пирролизидиндионной структуры **23** с выходом 56% (схема 10).

Схема 10



Характерными для соединения **20** являются синглетный сигнал трех протонов тиометильной группы в области  $\delta_{\text{H}}$  2.02 м.д. в спектре ЯМР <sup>1</sup>H и сигнал в области  $\delta_{\text{C}}$  15.57



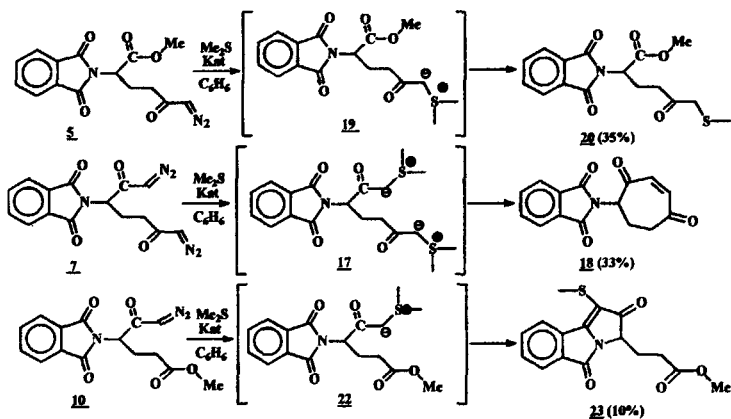
м.д. в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ , а для соединения **21** сигналы ЯМР  $^1\text{H}$  триплета двух протонов при 7.41 (м- $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $J = 7.6$  Гц) и триплетного сигнала одного протона при 7.55 (п- $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $J = 7.6$  Гц), а также дублета двух протонов 7.41 (о- $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $J = 7.6$  Гц) бензольного кольца. Структура соединения **23** подтверждается исчезновением симметрии двух мультиплетных сигналов четырех протонов фталильного фрагмента в области  $\delta_{\text{H}}$  7.68-8.28 и появлением синглетного сигнала трех протонов в области  $\delta_{\text{H}}$  2.19 м.д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  и сигнала тиометильной группы в области  $\delta_{\text{C}}$  15.6 м.д. в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

### 1.3. Синтез илидов серы карбеновым методом

В последнее время для синтеза илидов серы начал широко применяться карбеновый метод. Образование илидов происходит за счет электрофильного присоединения к атому серы карбеновой частицы, генерируемой из диазогруппы в присутствии катализаторов, как правило, соединений переходных металлов, преимущественно Rh или Cu.

Нами синтезированы илиды серы **17**, **19** и **22** из диазосоединений **4**, **5** и **10** (схема 11) в присутствии  $\text{Me}_2\text{S}$  и катализатора  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  в кипящем бензоле (в хлористом метиле при  $40^\circ\text{C}$  реакция практически не идет).

Схема 11



Как правило, илиды в чистом виде не выделяются, а сразу вовлекаются в последующие реакции. Хотя образование продуктов термического разложения илидов серы **18**, **20** и **23** наблюдается при реакции каталитического разложения диазосоединений, для большей конверсии из реакционной массы после исчезновения исходных продуктов **5**, **7** и **10** отгоняли растворитель и затем кипятили в толуоле с обратным холодильником в течение 30 минут. С целью исключения образования кетобензоата **21** в случае диазокетона **5** не

использовали бензойную кислоту. Реакция дediaзотирования дидиазокетона **7** в присутствии  $Rh_2(OAc)_4$ , без использования  $Me_2S$ , также приводит к продукту **18** с выходом 17%, что указывает о возможности карбеноидного механизма процесса циклизации.

#### 1.4. Квантовохимическое исследование особенностей превращения сульфониевых илидов, синтезированных из *N*-фталлилглутаминовой кислоты

Путем квантовохимического моделирования производных *N*-фталлилглутаминовой кислоты с использованием программы PC GAMESS v.6.4 и HyperChem в полумпирических приближениях AM1 и PM3 с точки зрения их термодинамической предпочтительности изучены возможные направления трансформации кетостабилизированных илидов серы.

Как показано экспериментами, в условиях реакции внутримолекулярной циклизации  $\alpha$ -илида **22** и  $\gamma$ -илида **19** возможно образование трех видов соединений: циклических продуктов пирролизидиндионовой структуры, кетосульфида и кетобензоата (схема 12).

Предпочтительность возможных направлений превращений сульфониевых илидов **19**, **22** нами рассмотрена в условиях термодинамического контроля. Для этого проведен сравнительный анализ расчетных зависимостей свободных энергий Гиббса реакций от температуры. Полученные результаты расчетов по методу AM1 с использованием пакета PC GAMESS приведены в табл. 1.

Схема 12

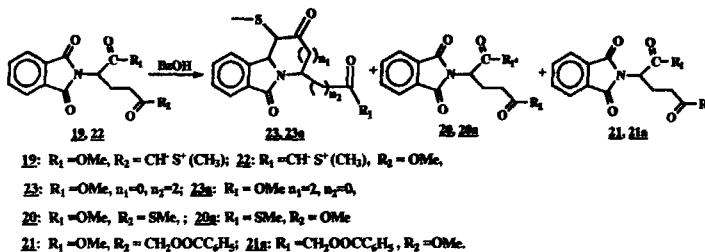
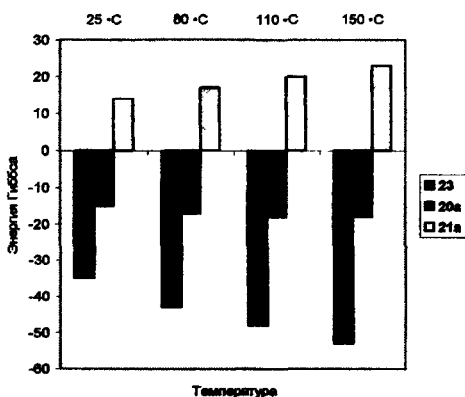


Таблица 1. Температурные зависимости расчетных значений свободных энергий Гиббса реакций трансформации илидов **19**, **22**

Соединение	$\Delta G$ , кДж/моль			
	25 °C	80 °C	110 °C	150 °C
<b>23</b>	-35	-43	-48	-53
<b>20a</b>	-15	-17	-18	-18
<b>21a</b>	14	17	20	23
<b>23a</b>	-62	-69	-72	-77
<b>20</b>	-36	-36	-36	-36
<b>21</b>	-22	-22	-23	-23

Из расчетных значений свободных энергий Гиббса (Рис.1) видно, что превращение  $\alpha$ -илида **22** по реакции внутримолекулярной циклизации с образованием пирролизидиндионной структуры, является наиболее предпочтительным, что согласуется с экспериментальными данными.

Рис. 1. Температурные зависимости расчетных значений свободных энергий Гиббса реакций  $\alpha$ -илида **22**, (кДж/моль)



$\gamma$ -Илид **19**, как было показано выше, в условиях реакции внутримолекулярной циклизации дает кетосульфид **20** и кетобензоат **21**. Однако, судя по расчетным значениям свободных энергий Гиббса для возможных направлений трансформаций илида **19**, найденных по методу РМЗ, образование циклического продукта также должно проходить в условиях термодинамического контроля, а при температуре выше 150<sup>0</sup>С образование продукта циклизации должно становиться преимущественным.

В случае бисилида **17**, исходя из расчетных данных для  $\alpha$ - и  $\gamma$ -илидов (таблица 1), наиболее выгодным направлением реакции для  $\alpha$ -илидной группы является образование циклического продукта пирролизидиндионной структуры, тогда как для  $\gamma$ -илидной группы предпочтительно образование семичленного цикла по фталильному фрагменту, а экспериментальные данные свидетельствуют в пользу кетосульфида и кетобензоата. Однако, в действительности в результате промежуточного образования дикарбена бисилид **17** дает продукт внутримолекулярной рекомбинации – циклогептеновое производное **18**.

Расчетные значения свободных энергий Гиббса реакций образования некоторых продуктов трансформаций бисилида **17**, включая цис- и транс-изомеры соединения **18** (схема 13), приведены в таблице 2 (PC GAMESS).

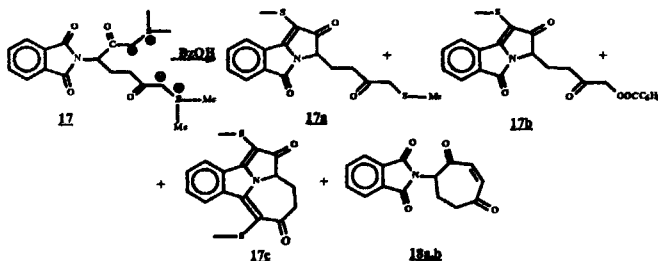
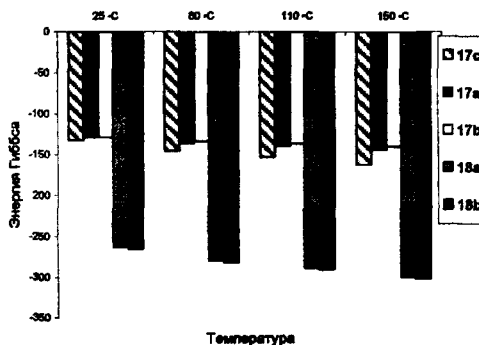


Таблица 2. Температурные зависимости расчетных значений свободных энергий Гиббса реакций бисилида **17**

Соединение	$\Delta G$ , кДж/моль							
	25 °C		80 °C		110 °C		150 °C	
	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1	PM3
<b>17a</b>	-59	-129	-68	-136	-77	-140	-79	-144
<b>17b</b>	-33	-129	-38	-134	-41	-137	-44	-140
<b>17c</b>	-108	-133	-125	-146	-134	-153	-145	-163
<b>18a</b>	-146	-263	-163	-279	-172	-288	-184	-299
<b>18b</b>	-149	-265	-166	-281	-175	-290	-187	-301

Из таблицы 2 и Рис. 2 видно, что по данным квантовохимических расчетов предпочтительным является образование циклогептенового производного **18**, что соответствует экспериментальным данным и, видимо, протекает в условиях термодинамического контроля.

Рис. 2. Температурные зависимости расчетных значений свободных энергий Гиббса реакций трансформаций бисилида **17** (кДж/моль)

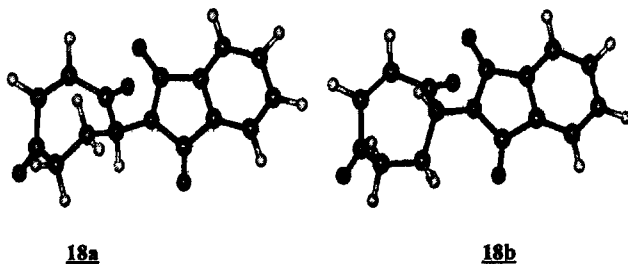


Квантовохимические расчеты с использованием HyperChem в приближении AM1 и PM3 показали, что образование *транс*-структуры **18b** является более предпочтительным на 4.6 и 4.3 кДж/моль соответственно (Таблица 3, Рис. 3).

Таблица 3. Расчетные теплоты образования структур **18a** и **18b**

Приближение	$\Delta_f H$ , кДж/моль	
	<b>18a</b>	<b>18b</b>
AM1	-258.9	-263.5
PM3	-383.6	-387.9

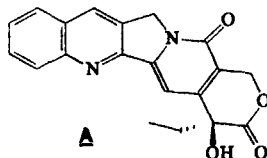
Рис.3. Равновесная геометрия соединений **18a** и **18b**.



Таким образом, из проведенных квантовохимических исследований можно сделать вывод, что для N-фталилзамещенных кетостабилизированных илидов серы реакция внутримолекулярной циклизации оказывается наиболее выгодной и является термодинамически контролируемым процессом.

## 2. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ФТАЛИМИДСОДЕРЖАЩИХ СУЛЬФИНИЕВЫХ ИЛИДОВ, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ СЛОЖНОЭФИРНОЙ ГРУППОЙ

Одно из перспективных направлений использования илидов серы – это синтез аналогов природных алкалоидов, обладающих разнообразными фармакологическими свойствами. Так, актуальной задачей является разработка удобного метода получения алкалоида камптотецина **A** и его аналогов, обладающих противораковой активностью.

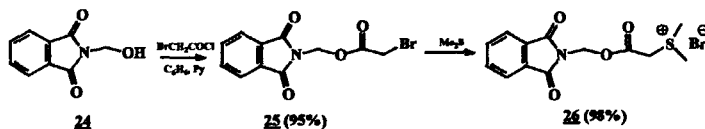


С целью разработки подходов к синтезу аналогов камптотецина и, в частности, для введения лактонового фрагмента в молекулу, нами получены сульфониевые илиды из N-гидроксиметилфталимида и N-гидроксифталимида, стабилизированные сложноэфирной группой с тем, чтобы далее ввести их в реакцию внутримолекулярной циклизации.

### 2.1. Синтез илидов серы стабилизированных сложноэфирной группой депротонированием соответствующих сульфониевых солей

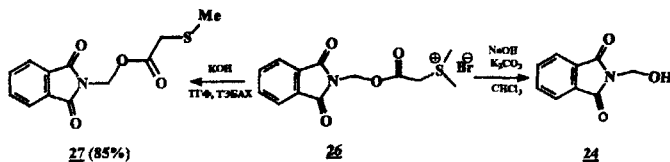
Конденсацией N-гидроксиметилфталимида **24** с хлорангидридом монобромуксусной кислоты в присутствии эквимольного количества пиридина получен бромацетат **25**. Взаимодействие бромацетата **25** с трёхкратным избытком  $\text{Me}_2\text{S}$  в растворе ацетона с выходом 50% даёт сульфониевую соль **26** (схема 14). При проведении реакции без растворителя с избытком  $\text{Me}_2\text{S}$  выход соли **26** повышается до 98%

Схема 14

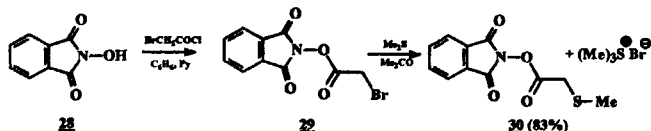


Депротонирование сульфониевой соли **26** смесью 12.5N раствора едкого натра и насыщенного раствора поташа в хлороформе не приводит к образованию илида серы. В ходе реакции происходит гидролиз сложноэфирной группы с образованием исходного N-гидроксиметилфталимида. При генерировании илида серы "in situ" из соли **26** в условиях МФК, с использованием в качестве «ловушки» илида серы окиси мезитила, наблюдается только образование сульфида **27** (схема 15).

Схема 15



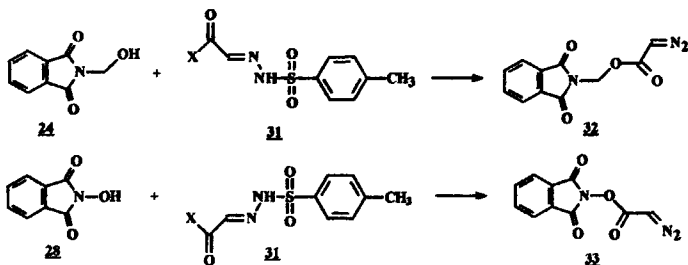
Синтез илида из N-гидроксифталимида **28** проводили по той же схеме: сначала получили бромацетат **29**, далее взаимодействием последнего с  $\text{Me}_2\text{S}$  - сульфониевую соль, которая сразу же претерпевает дезалкилирование, давая линейный сульфид **30** (схема 16)



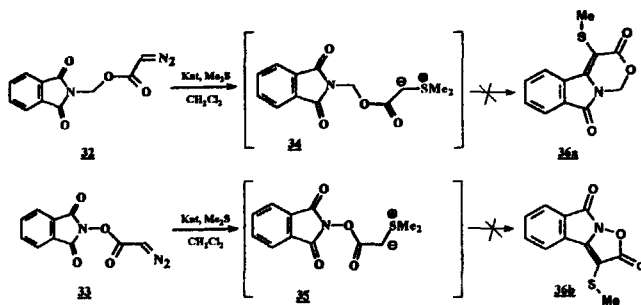
## 2.2. Синтез илидов серы карбеновым методом

Из спиртов **24** и **28** нами синтезированы диазоэфиры **32** и **33**. При действии на спирты **24** и **28** тозилгидразина глиоксалевой кислоты **31** в присутствии дициклокарбодиимида (DCC) в диоксане получены диазоэфиры **32** и **33** с выходами 15% и 25% соответственно. При использовании хлорангидрида глиоксальтозилгидразина в хлористом метиле с двукратным избытком  $\text{Et}_3\text{N}$  выход диазоэфиров составил 68% и 10% соответственно. Однако лучшие результаты получены при взаимодействии **24** и **28** с хлорангидридом глиоксальтозилгидразина в хлористом метиле в присутствии  $\text{NaHCO}_3$ . В ходе реакции образуются сложные эфиры глиоксальтозилгидразина соответствующих спиртов, последующая обработка которых "in situ" эквимолярным количеством триэтиламина приводит к образованию диазоэфиров **32** и **33** выходами 82% и 71% соответственно (схема 17).

Схема 17



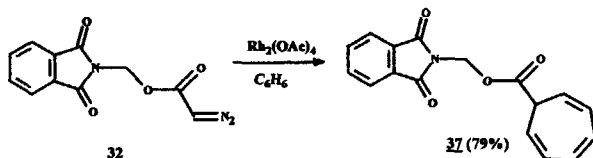
Генерирование илидов серы **34** и **35**, стабилизированных сложноэфирной группой, проводили в кипящем хлористом метиле в присутствии катализаторов  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  или  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ . При использовании  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  образование сульфониового илида не наблюдалось, а в присутствии трифлата меди получены илиды **34** и **35** с выходом не более 15%.



При термоллизе полученных илидов **34** и **35** в присутствии эквивалентного количества  $\text{VzOH}$  не происходит образования циклических продуктов **36a** и **36b**, в ходе реакции образуются сложные смеси продуктов, которые не удалось идентифицировать. Полученный результат, вероятно, связан с высокой лабильностью образующихся сульфониевых илидов.

В ходе реакции каталитического дediaзотирования диазоацетата **32** происходит взаимодействие с бензолом, используемым в качестве растворителя, с образованием семичленного циклического продукта **37** с выходом 79% (схема 19).

Схема 19



Структура соединения **37** подтверждается симметрией двух мультиплетных сигналов четырех протонов фталильного фрагмента в области  $\delta_{\text{H}}$  7.75-7.95 и появлением синглетного сигнала двух протонов в области  $\delta_{\text{H}}$  5.82 м.д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  и трех сигналов при кратных связях в области  $\delta_{\text{C}}$  115.02 м.д.,  $\delta_{\text{C}}$  125.69 м.д. и  $\delta_{\text{C}}$  134.59 м.д. в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

### 3. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ КЕТОСТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ИЛИДОВ СЕРЫ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ДИАЗОТИОАМИДОВ N-ФТАЛИЛ- $\beta$ -АЛАНИНА

В последнее время появилось много публикаций, посвященных синтезам гетероциклических соединений с участием тиокарбонильных илидов. Тиокарбонильные илиды – доступные, весьма реакционноспособные промежуточные соединения, которые легко подвергаются перегруппировкам, вступают в реакции циклоприсоединения с дипольофилами. Реакции этих илидов проходят, как правило, с высокой регио-

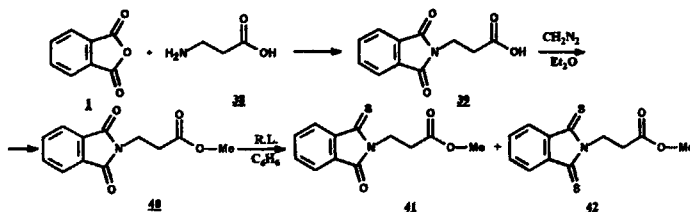


стереоселективностью. Было интересно провести синтез тиокарбонильных илидов, исходя из N-фталлил-β-аланина и изучить их поведение в условиях реакции внутримолекулярной циклизации с целью разработки альтернативного метода получения индолизидиндионовых структур.

Одним из методов синтеза тиокарбонильных илидов является каталитическое разложение соответствующих диазотиоамидов с целью получения диазотиоамидов нами синтезирован N-фталлил-β-аланин **39** путем прямого сплавления фталевого ангидрида **1** и аминокислоты **38**. Из N-фталлил-β-аланина **39** получен метиловый эфир **40**, обработка которого реагентом Лависсона (R.L.) в бензоле (R.L. осмолается при температуре выше 80°C) приводит к образованию монотиоамида **41** и дитиоамида **42** с выходами 28% и 52% соответственно.

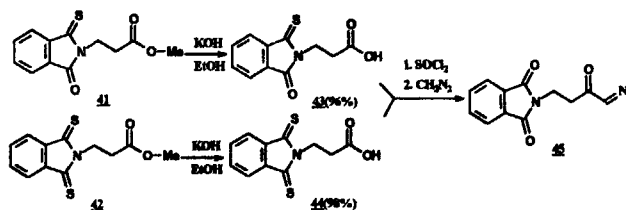
В виду того, что реакция с R.L. вопреки литературным данным идет неселективно, нами проведен синтез тиоамидов в более жестких условиях, а именно при кипячении в толуоле с P<sub>2</sub>S<sub>10</sub>. В ходе реакции образуются тиоамиды **41** и **42** с выходом 42% и 25% соответственно, но существенно сокращается время реакции с 36 до 20 часов.

Схема 20



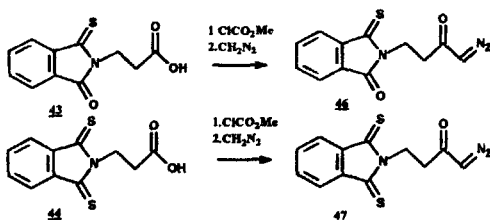
В дальнейшем соединения **41** и **42** вовлекали в реакцию щелочного гидролиза, в ходе которого выделены кислоты **43** и **44** практически с количественным выходом. Далее, по выше представленной схеме, полученные тиокарбонильные соединения вводили в реакцию Арндта-Айстерта. Однако, в ходе реакции происходит образование диазокетона N-фталлил-β-Ala **45** (с количественным выходом). При использовании метилхлорформиата с добавлением в реакционную среду Et<sub>3</sub>N образования диазотиоамидов не наблюдается.

Схема 21.



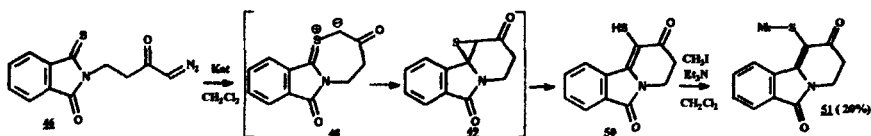
Замена Et<sub>3</sub>N на N-метилморфолина приводит к образованию диазотиоамидов 46, 47 (схема 22).

Схема 22



Диазотиоамида 46 удалось выделить колоночной хроматографией с выходом 54%, тогда как при хроматографировании диазодитиоамида 47 приводит к образованию смеси продуктов. Нами установлено, что из диазокетона 46 под действием ацетата родия генерируется нестабильный илид 48, который перегруппировывается в эписульфид 49. Изомеризация последнего приводит к кетотиаолу 50, алкилирование последнего CH<sub>2</sub>I в присутствии триэтиламина даст продукт индолизидиндионной структуры 51 с выходом 20%.

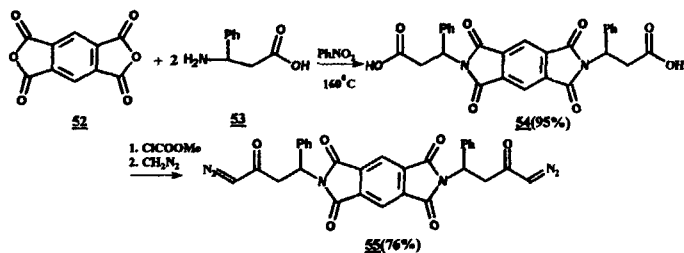
Схема 23



При введении диазотиоамида 47 в реакцию циклизации (диазотиоамид вводим в реакцию «*in situ*») получена смесь трудноразделимых продуктов.

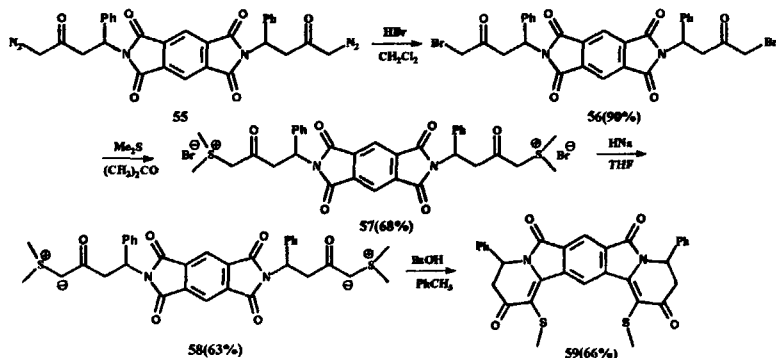
#### 4. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ КЕТОСТАБИЛИЗИРОВАННОГО ИЛИДА СЕРЫ, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ -N, N-ПИРОМЕЛЛИТДИЗАМЕЩЕННОГО-β-ФЕНИЛ-β-АЛАНИНА

В продолжение работ по синтезу кетостабилизированных сульфониевых илидов и изучению их реакции внутримолекулярной циклизации мы исследовали возможность синтеза сульфониевого бисилида из N, N-пиромеллитдизамещенного-β-фенил-β-аланина 54. С этой целью, исходя из продукта конденсации пиромеллитового ангидрида 52 и β-фенил-β-аланина 53, синтезирован дидиазокетон 55 с выходом 76% (схема 24).



Дидиазокетон **55** лабилен и претерпевает разложение при комнатной температуре в ходе его выделения из реакционной массы колоночной хроматографией

Обработка дидиазокетона **55** *in situ* водным раствором НВГ приводит к бромкетону **56** с выходом 90%. Взаимодействие бромкетона **56** с 3-х кратным избытком диметилсульфида в ацетоне при комнатной температуре (24 ч) дает сульфониевую соль **57** с выходом 68%. Депротонирование сульфониевой соли с использованием NaNH под аргоном приводит к образованию илида серы **58** с выходом 63%. В ИК- спектре полученного илида наблюдается полоса поглощения в области  $\nu$  1560  $\text{cm}^{-1}$ .



При термоллизе илида серы **58** в кипящем толуоле в присутствии эквивалентного количества  $\text{VzOH}$  образуется циклический продукт дибенз[а,h]симм-индаценовой структуры **59** с выходом 66%.

Структура соединения **59** подтверждается наличием в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  синглетного сигнала шести протонов двух тиометильных групп в области  $\delta_{\text{H}}$  2.45 м.д и двух синглетных сигналов двух протонов ароматического кольца в области 8.31 м.д и 9.45 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в области  $\delta_{\text{C}}$  17.76 м.д. наблюдается сигнал двух тиометильных групп.

При этом не наблюдается образования *анти*-изомера продукта **59** (схема 25). Квантовохимическими расчетами, проведенными нами, подтверждается предпочтительность направления трансформации сульфониевого илида **58** именно в *симм*-форму. Данные квантовохимических расчетов представлены в таблице 6

Таблица 6. Расчетные теплоты образования структуры **59**

Приближение	$\Delta H$ , кДж/моль	
	<i>симм</i> -транс	<i>симм</i> -цис
AM1	151.7	157.4
PM3	-39.8	-37.1

По данным квантовохимических расчетов с использованием пакета HyperChem в приближении AM1 и PM3 показано, что более предпочтительным (на 5.7 и 2.7 кДж/моль соответственно) является транс-дибенз[а,г]*симм*-индапеновая структура **59** (Рис. 5).

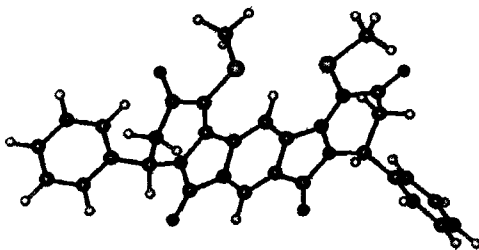


Рис.5. Равновесная геометрия наиболее выгодного конформера производного  
дибенз[а,г]*симм*-индацена **59**

## Выводы

1. Разработаны селективные методы синтеза кетостабилизированных  $\alpha$ ,  $\gamma$  и бис-илидов серы из *N*-фталилглутаминовой кислоты. Установлено, что илид, полученный по  $\alpha$ -карбоксильной группе, образует трициклическое соединение пирролизидиндионовой структуры, бисилид дает производное циклогептена – продукт внутримолекулярной рекомбинации промежуточного дикарбена. Илид, полученный по  $\gamma$ -карбоксильной группе, в отличие от других не образует продукт циклизации, а дает метилтиокетон и оксобензоат.
2. Предложена эффективная схема синтеза сульфонисевых илидов, стабилизированных сложноэфирной группой, с *N*-гидроксиметилфталимидным и *N*-гидроксифталиимидным остатком. Обнаружено, что подобные илиды серы при термоллизе образуют кетосульфиды, а каталитическое дediaзотирование в бензоле диазоацетата, полученного из *N*-гидроксиметилфталимида приводит к метил-2,4-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-6-циклогептотриен-1-карбоксилату.
3. Разработана эффективная схема синтеза диазомонотиоамида и диазодитиоамида из *N*-фталил- $\beta$ -аланина. Установлено, что в результате реакции дediaзотирования монодiazотиоамида образуется кетотиол с индолизидиндионовой структурой.
4. Впервые осуществлен синтез бисилида серы из *N,N*-пиромеллитдизамещенного- $\beta$ -фенил- $\beta$ -аланина. Показано, что термоллиз илида приводит к образованию циклического продукта дибенз[*a,h*]симм-индаценовой структуры.
5. Показано, что установленные экспериментальным путем направления реакций илидов серы соответствуют расчетным значениям термических зависимостей свободных энергий Гиббса реакций, полученным методами квантовой химии.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. Галин Ф З, Лакеев С Н, Толстиков Г.А., Искандарова В Н, Давлетов Р Г, Макаев Ф З, Муллагалин И З, Майданова И О, Абдуллин М Ф, Сахаутдинов И.М Синтез биологически активных соединений с использованием кетостабилизированных илидов серы // Современный органический синтез Реактив-Химия-NSP - Уфа-Москва-Нью-Йорк – 2002. – С. 280-301
2. Сахаутдинов И М, Лакеев С.Н., Халиков И.Г., Абдуллин М Ф, Галин Ф З Синтез фталимидсодержащих сульфониевых илидов, стабилизированных сложнотермической группой // Башкирский химический журнал – 2004 - Т 11 - №1. - С 32-35
3. Галин Ф З, Сахаутдинов И М., Лакеев С Н, Егоров В.А., Фатыхов А А, Майданова И О. Синтез кетостабилизированных илидов серы из N-фталилглутаминовой кислоты и исследование их внутримолекулярной циклизации // Изв АН, Сер хим - №12 – 2005. С. 54-57.
4. Халиков И.Г., Галин Ф З, Егоров В А, Сахаутдинов И М, Лакеев С.Н., Майданова И О., Гаделева Х.К Синтез 5-фенил-2,4,5,7-тетрагидро-3Н-азепино[2,1-а]изоиндол-2,7-диона с использованием кетостабилизированного илида фосфора // Башкирский химический журнал – 2006. – Т 12. - № 1. - С. 40-42.
5. Егоров В А., Галин Ф.З, Лакеев С.Н, Сахаутдинов И.М, Майданова И.О, Фатыхов А А Синтез сульфониевого илида из β-фенил-β-аланина и исследование его свойств // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т 12. - № 1. - С. 43-46.
6. Сахаутдинов И.М., Галин Ф З Синтез сульфониевой соли из N-гидроксиметилфталимида // Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых - Уфа. – 2002. – С. 145.
7. Сахаутдинов И М, Галин Ф.З. Синтез диазотиоамидов из N-фталил-β-ALA // Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых - Уфа – 2002 – С. 146.
8. Сахаутдинов И.М., Галин Ф З Синтез и исследования сульфониевых солей, полученных из N-гидроксиметилфталимида и N-гидроксифталимида. // I Всероссийская INTERNET-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем». - Уфа. – 2002.- С. 39.
9. Абдуллин М.Ф, Сахаутдинов И.М, Огуленко А.С., Лакеев С.Н Синтез и исследование свойств кетостабилизированных илидов серы, полученных из несимметричных сульфидов. // VII Молодежная научная школа –конференция по органической химии. - Екатеринбург. – 2004. - С. 343.

10. Сахаудинов И.М., Галин Ф.З., Муллагалин И.З., Лакеев С.Н. Синтез 1,7-бис-сульфонийида из N-фталил-глутаминовой кислоты // VII Молодежная научная школа –конференция по органической химии. - Екатеринбург – 2004. – С. 252
11. Халиков И.Г., Сахаудинов И.М., Фархиева И.Т., Галин Ф.З., Лакеев С.Н. Синтез-изоиндол[2,1-а]хинолин-5,11-диола с использованием фосфониевого идида. // VI Всероссийская INTERNET-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем». – Уфа. – 2006. – С. 50.
12. Леонтьева Н.А., Сахаудинов И.М., Галин Ф.З. Синтез фталимидсодержащих диазоэфиров из N-гидроксиметилфталимида и N-гидроксифталимида // Материалы республиканской научно-практической конференции «Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям». – Уфа. – 2006 – С. 177.
13. Леонтьева Н.А., Сахаудинов И.М., Галин Ф.З. Синтез 1-метилтио-3,4-дигидропиридо[2,1-а]изоиндол-2,6-диола из диазотиоамида N-фталил-β-аланина. // Материалы республиканской научно-практической конференции «Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям». - Уфа. – 2006. - С. 174.

2006A

10728

№ 10728



Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Принт+"  
Тираж 130 экз. Заказ № 68 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71