

На правах рукописи

ЕГОРОВ ВАЛЕНТИН АНАТОЛЬЕВИЧ



СИНТЕЗ АНАЛОГОВ АЛКАЛОИДА КАМПОТЕЦИНА

02 00 03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук



Уфа – 2007

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра
Российской академии наук

Научный руководитель	доктор химических наук, профессор Галин Ф З
Официальные оппоненты	доктор химических наук, профессор Докичев В А доктор химических наук, старший научный сотрудник Пилюгин В С
Ведущая организация	Институт нефтехимии и катализа РАН, г Уфа

Защита диссертации состоится "11" мая 2007 г в 14⁰⁰ часов 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, chemorg@anrb.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УНЦ РАН

Автореферат диссертации разослан "10" апреля 2007 г

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Валеев Ф А

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы Пирроло[3,4-*b*]хинолиновые алкалоиды проявляют высокую биологическую активность и занимают значительное место среди лекарственных препаратов онкологического и кардиологического направления. Одним из важнейших соединений пирроло[3,4-*b*]хинолинового ряда является алкалоид камптотецин. Камптотецин обладает мощным потенциалом как ангиопухолевый, антилейкемический и антивирусный агент. Ранее описанные методы получения камптотецина и его аналогов включают в себя сложные многостадийные схемы синтеза. В предыдущих работах, выполненных в лаборатории тонкого органического синтеза ИОХ УНЦ РАН, была показана возможность проведения синтеза пирролизидин- и индолизидиндионовых структур с использованием сульфониевых илидов. В этой связи использование реакционноспособных илидов серы для получения аналогов камптотецина 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», программы фундаментальных исследований Президиума РАН №9 (контракт № 1002-251/ОХИМ-08/131-118/180603-730), 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 1 1 1401, № 02 438 11 7003

Цель работы Разработка эффективного метода синтеза соединений с пирролохинолиновой структурой, в том числе аналогов алкалоида камптотецина, с использованием сульфониевых илидов.

Научная новизна и практическая значимость Осуществлен синтез кетостабилизированных илидов серы из ангидрида пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты и α -аминокислот (аланина, валлина, лейцина, фенилаланина, изолейцина). Показано, что данные илиды вступают региоселективно в реакцию внутримолекулярной циклизации путем взаимодействия карбаниона с более электронодефицитным карбимидным атомом углерода с образованием пирролизидиндионовых структур. Полученные пирролизидиндионы могут быть использованы в качестве удобных синтонов для получения полициклических структур, в том числе биологически активных.

Илид, синтезированный из N-фталил-β-фенил-β-аланина и несущий заместитель в γ-положение к карбанионному центру, претерпевает самопроизвольную внутримолекулярную циклизацию с образованием индолизидиндионной структуры при комнатной температуре

Осуществлен синтез нового кетостабилизированного илида серы, производного антрилиловой кислоты и ангидрида хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты. На его основе предложен новый путь синтеза структурного аналога алкалоида камптотецина.

Апробация работы Результаты исследований представлены на школе-семинаре «Масс-спектропия в химической физике, биофизике и экологии» (Звенигород, 2002), Всероссийской INTERNET-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем» (Уфа, 2002 г.), VI и VII Молодежных научных школах-конференциях «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2003, Екатеринбург, 2004 гг.), VII Международной конференции по химии карбенов и сопутствующих интермедиатов (Казань, 2003 г.), II Международной школе - конференции «Масс-спектрометрия в химической физике, биофизике и экологии» (Москва, 2004 г.)

Публикации По теме диссертации опубликовано 5 статей и тезисы 6 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 100 наименований. Объем работы составляет 111 страниц, в том числе 3 рисунка, 3 таблицы.

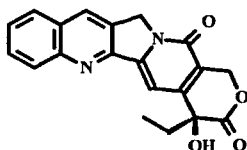
Соискатель выражает глубокую признательность кандидату химических наук С.Н. Лакееву за помощь в постановке и формировании стратегии исследований, участие в обсуждении результатов, а также доктору химических наук В.К. Мавродиёву за постоянное внимание и неоценимые консультации по идентификации и расшифровке масс-спектров.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Как известно, индолизинохинолиновые структуры являются весьма перспективными в плане биологической активности и входят в состав ряда молекул природных соединений, например, алкалоида камптотецина и его ближайших аналогов (рис 1)

Камптотецин - природный пентациклический алкалоид с пирроло[3,4-b]хинолиновым ядром. Камптотецин привлекает к себе постоянное внимание с того времени, как он впервые был выделен из *Camptotheca accumnata* в 1966 году. Интерес к этому соединению связан с его уникальными противораковыми свойствами, а также с антиопухолевой и антилейкемической активностью. Последние исследования показали, что камптотецин проявляет выдающуюся антиретровирусную активность, что позволит уже в ближайшем будущем использовать его как эффективное лекарство в новом направлении химиотерапии СПИДа.

Рис 1



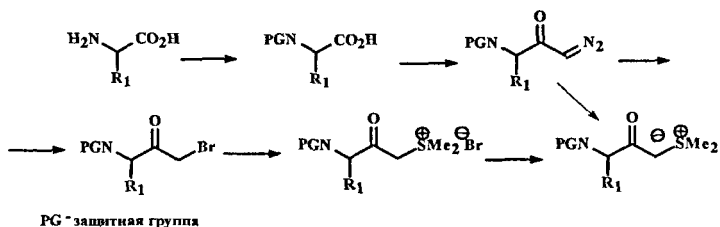
Поэтому представлялось интересным, осуществить синтез соединений со структурой пирролизидин- и индолизидиндионов, и конкретных аналогов этого алкалоида с использованием сульфониевых илдов.

Из литературы известно, что в реакциях с карбонильными соединениями сульфониевые илды, как правило, образуют оксираны. Примеров взаимодействия илдов серы с карбонильной группой, протекающих с образованием двойной связи, как это обычно происходит, в случае илдов фосфора (реакция Виттига) значительно меньше. Одним из таких примеров является новая реакция внутримолекулярной циклизации кетостабилизированных илдов серы, полученных из N-фталилзащищенных α - и β -аминокислот, обнаруженная сотрудниками Института органической химии УНЦ РАН. Протекает она за счет внутримолекулярного взаимодействия карбанионного центра илда серы с карбонильной группой фталимидного фрагмента молекулы с образованием двойной связи. Эта реакция открыла удобный путь построения полициклических соединений с пирролизидин- и индолизидиндионовой структурами.

С целью расширения области применения реакции внутримолекулярной циклизации илидов серы и выхода на новые N-содержащие полициклические структуры с потенциальной биологической активностью в настоящей работе разработаны схемы синтеза новых сульфонисвых илидов из N-защищенных аминокислот и изучена их циклизация

За основу синтеза илидов серы из N-защищенных аминокислот была принята схема, разработанная ранее в лаборатории тонкого органического синтеза ИОХ УНЦ РАН, основанная на реакции внутримолекулярной циклизации фталимидсодержащих кетостабилизированных илидов серы (схема 1) Согласно этой схеме, диазокетон, полученный по реакции Арндта-Айстерта из защищенной аминокислоты, действием водного раствора HBr превращается в α-бромметилкетон, который далее при взаимодействии с диметилсульфидом образует сульфониевую соль

Схема 1



Депротонирование последней дает сульфониевый илид. Нагревание илида в кипящем толуоле в присутствии эквивалентного количества Et_3N приводит к циклическому продукту. Синтез илида можно провести более коротким путем - каталитическим разложением диазокетона в присутствии Me_2S . В качестве катализаторов, как правило, используют соединения переходных металлов, преимущественно Rh или Cu. Этот способ позволяет исключить стадии получения бромкетона, сульфониевой соли и ее депротонирования.

1. СИНТЕЗ КЕТОСТАБИЛИЗИРОВАННОГО ИЛИДА СЕРЫ ИЗ N-ФТАЛИЛ-β-ФЕНИЛ-β-АЛАНИНА

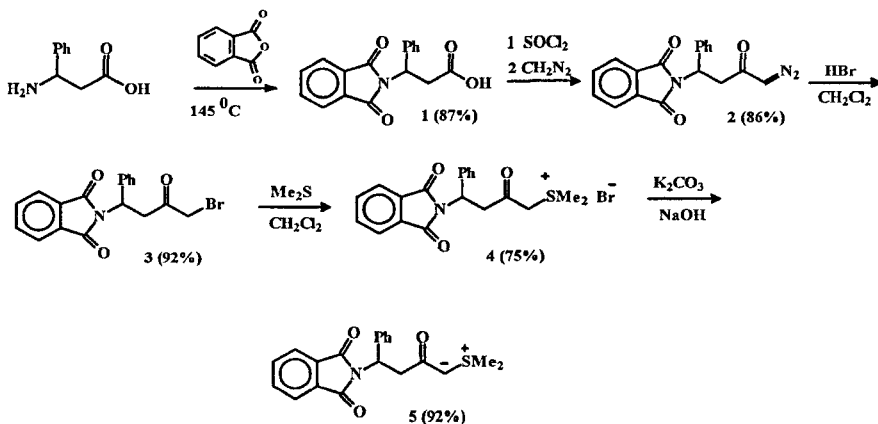
В предыдущих работах осуществленных в лаборатории тонкого органического синтеза ИОХ УНЦ РАН описаны синтез и свойства кетостабилизированных илидов серы, полученных на основе N-фталилзамещенных аминокислот. Было показано, что наличие объемного ароматического заместителя в β-положении к карбанионному центру илида, полученного из N-фталилантраниловой кислоты, приводит к самопроизвольной циклизации илида с образованием замещенного индолизидиндиона с высоким выходом (68%)

Представлялось интересным установить влияние заместителя в γ -положении к карбанионному центру илида на его свойства и поведение в условиях внутримолекулярной циклизации и в других реакциях. С этой целью по разработанной ранее схеме был синтезирован илид **5** из N-фталил- β -фенил- β -аланина **1** (схема 2)

Защищенная аминокислота **1** по реакции Арндта-Айстерта превращается в диазокетон **2** (86%), который при обработке водным раствором HBr, а затем Me₂S дает соответственно бромкетон **3** (92%) и сульфониевую соль **4** (75%). Далее при депротонировании соли **4** смесью раствора поташа и 12,5 N раствора едкого натра с выходом 92% образуется илид **5** в виде темно-оранжевого масла (схема 2)

Для кетостабилизированных илидов характерна делокализация отрицательного заряда атома углерода на карбонильной группе, поэтому в ИК-спектре илида **5** происходит длинноволновое смещение полосы поглощения группы C=O в область ν 1540 см⁻¹

Схема 2



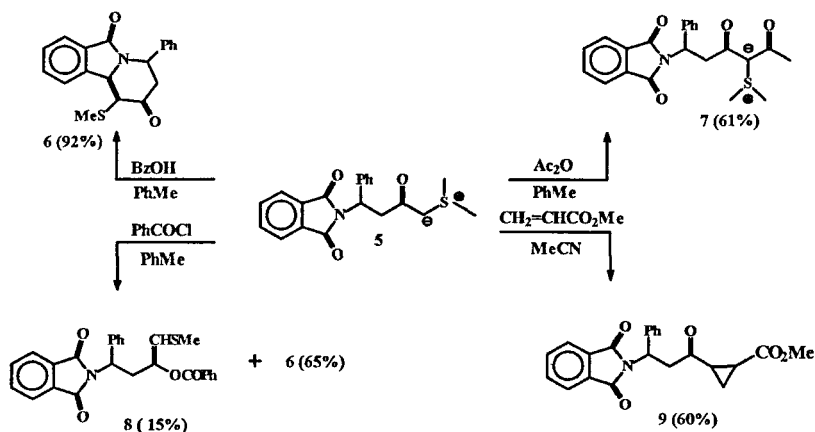
В спектре ЯМР ¹³C илидный атом углерода резонирует в области δ_c 52-54 мд, а сигнал кетогруппы претерпевает сильнополюсный сдвиг до δ_c 185-69 мд

2 ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ИЛИДА ПОЛУЧЕННОГО ИЗ N-ФТАЛИЛ- β -ФЕНИЛ- β -АЛАНИНА

Уже при комнатной температуре илид **5** самопроизвольно циклизуется, образуя небольшое количество индолизидиндиона **6** (20%). В условиях реакции внутримолекулярной циклизации (кипячение в толуоле с эквимолярным количеством ВЭОН в течение десяти

минут) илид 5 превращается в соединение 6 с выходом 92% (схема 3) Соединение 6 представляет собой кристаллы ярко-желтого цвета

Схема 3



Взаимодействие 5 с эквимольным количеством уксусного ангидрида в толуоле при 110°C приводит к дважды стабилизированному илиду 7 с выходом 61% – продукту С-ацилирования Реакция 5 с хлористым бензоилом проходит хуже и дает сложную смесь продуктов, из которых удалось выделить продукт О-ацилирования – енолбензоат 8 с выходом 15% и индолизидиндион 6 (65%) в качестве основного продукта.

При взаимодействии илида 5 с метилакрилатом образуется 1,2-дизамещенный циклопропан 9, представляющий собой светло-желтое масло Соединение 9 получено в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 1:1 Наиболее информативными для определения изомерного состава являются два синглета протонов метильной группы в области δ_{H} 3.61 и 3.63 м.д. в спектре ЯМР ^1H , имеющие одинаковую интенсивность Более слабый сигнал принадлежит *цис*-изомеру, что обусловлено взаимодействием протонов CO_2CH_3 группы с кетогруппой Сигналы циклопропановых углеродов в спектре ЯМР ^{13}C резонируют в области δ_{C} 23.94, 29.18, 17.30 м.д. (*цис*-изомер) и 24.12, 29.66, 17.13 м.д. (*транс*-изомер)

3. СИНТЕЗ КЕТОСТАБИЛИЗИРОВАННОГО γ -ИЛИДА СЕРЫ НА ОСНОВЕ ГОМОЛОГА N-ФТАЛИЛ- β -ФЕНИЛ- β -АЛАНИНА

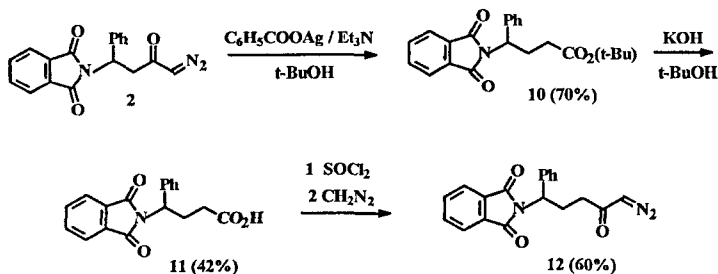
Легкость протекания процесса циклизации и высокий выход циклического продукта в случае илида, полученного из N-фталил- β -фенил- β -аланина привело к решению использовать именно эту кислоту для получения конденсированной гетероциклической системы с семичленным циклом. Для получения гомолога кислоты **1** использовали перегруппировку Вольфа (схема 4), но оптимальные условия были подобраны не сразу. Использовали различные сочетания растворителей и катализаторов, результаты проведенных экспериментов представлены в таблице 1.

На основании полученных экспериментальных данных наиболее подходящей системой катализатор/растворитель для проведения перегруппировки Вольфа в данном случае оказалась система (C₆H₅COOAg/Et₃N)/ t-BuOH. При использовании данной системы выход эфира оказался максимальным и составил 70%.

Таблица 1

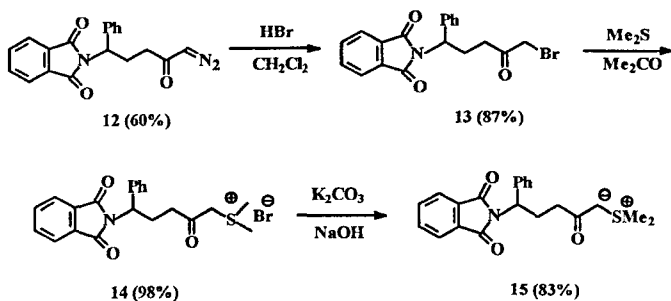
Катализатор	Среда	Выход эфира
AgNO ₃	MeOH	12%
	EtOH	6%
	t-BuOH	25%
C ₆ H ₅ COOAg/Et ₃ N	MeOH	24%
	EtOH	20%
	t-BuOH	70%
Ag ₂ O/Na ₂ S ₂ O ₃	Диоксан	18%
Ag ₂ O	MeOH	6%
	EtOH	6%
	t-BuOH	10%

После подбора оптимальных условий, диазокетон **2** (схема 4) вовлекали в перегруппировку Вольфа в системе t-BuOH в качестве растворителя и раствор бензоата серебра в триэтиламине как катализатор. По окончании реакции и последующей обработки реакционной смеси получен третбутиловый эфир **10** в виде светло-желтого масла с выходом 70%. В спектре ЯМР ¹H соединения **10** имеется характерный синглетный сигнал девяти протонов *tert*-бутильной группы в области δ_{H} 1,48 м д (Схема 4).



Затем эфир **10** подвергали щелочному гидролизу при комнатной температуре с 5-кратным избытком KOH в *t*-BuOH с образованием светло-желтых кристаллов гомолога кислоты **11** (42%). Полученная кислота вовлекалась в реакцию Арндта-Айстерта через стадию хлорангидрида и дальнейшим синтезом диазокетона **12** (60%). Структура соединения **12** подтверждена спектральными характеристиками. Действием концентрированного раствора HBr на раствор диазокетона **12** был легко получен α -бромметилкетон **13** с выходом 87%, в виде кристаллов белого цвета (Схема 5)

Схема 5

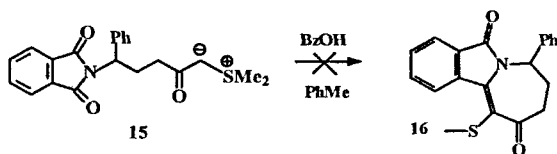


Далее через стадию сульфониевой соли **14** (98%), генерирован сульфониевый ирид **15** (83%). Образование ирида подтверждено характерным длинноволновым смещением полосы поглощения карбонильной группы в ИК-спектре до ν 1588 cm^{-1} , что обусловлено делокализацией отрицательного заряда иридного атома углерода на этой группе.

Введение полученного ирида **15** в реакцию внутримолекулярной циклизации не приводит к образованию циклического продукта **16**, в ходе реакции образуется сложная смесь продуктов, которые не удалось разделить и идентифицировать (Схема 6)

Аналогичные результаты давало каталитическое разложение диазокетона 12 на различных катализаторах

Схема 6



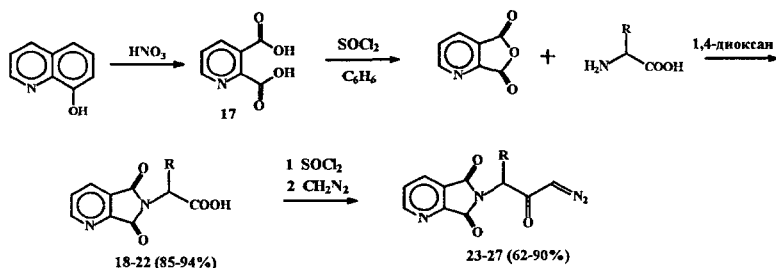
4 ПОЛУЧЕНИЕ АНАЛОГОВ КАМПТОТЕЦИНА

Далее было решено перейти к синтезу соединений, содержащих в своем составе пиридин- и хинолидидикарбимидные остатки. В этой связи нами разработаны методы синтеза пяти новых дигидро-5Н-пиридо-[2,3-а]-пирролизидино-5,8-дионов 38-42 циклизацией илидов 33-37. Сульфониновые илиды 33-37 получены исходя из ангидрида пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты и пяти α -аминокислот (аланин, валин, лейцин, фенилаланин, изолейцин). Так же осуществлен синтез 6-(Метилсульфонил)-5,13-дигидробензо[5,6]индолизино[1,2-*b*]хинолин-5,13-диона 50 исходя из ангидрида хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты и антраниловой кислоты.

4.1 СИНТЕЗ ПИРРОЛИЗИДИНОД ИОНОВ НА ОСНОВЕ ПИРИДИН-2,3-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И α -АМИНОКИСЛОТ

8-Оксихинолин окисляем концентрированной азотной кислотой и получаем пиридин-2,3-дикарбоновую кислоту. Последующее кипячение этой кислоты с хлористым тионилем в бензоле приводит к ангидриду пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты, который представляет собой песочного цвета кристаллы с характерным запахом.

Схема 7

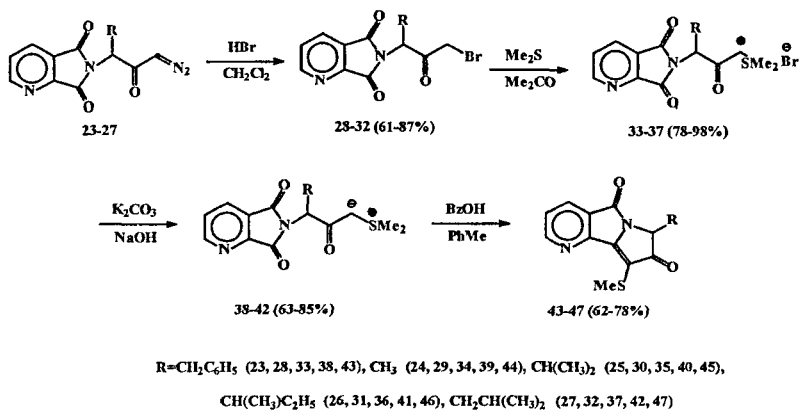


R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (18, 23), CH_3 (19, 24), $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (20, 25), $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (21, 26), $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$ (22, 27),

Полученный ангидрид используем в качестве защиты аминогруппы в аминокислотах. Защищенные аминокислоты **18-22** переводим в хлорангидриды. Далее полученные хлорангидриды кислот успешно трансформируем в соответствующие диазокетоны **23-27** (схема 7).

Структура соединений **23-27** подтверждена спектральными характеристиками. В ИК-спектрах присутствуют широкие интенсивные полосы поглощения диазогруппы при ν 2100-2120 см^{-1} , в спектре ЯМР ^{13}C характерными являются сигналы атома углерода группы CHN_2 в интервале δ , 53-35- 55-88 м.д. (Схема 7). Все диазокетоны представляют собой масла светло-желтого цвета.

Схема 8



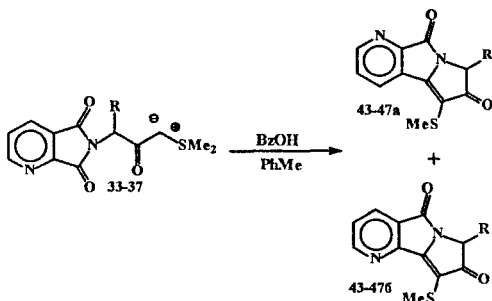
При обработке диазокетонов **23-27** водным раствором HBr получены бромкетоны **28-32** (61-87%). Взаимодействие бромкетонов **28-32** с диметилсульфидом в растворе ацетона приводит к сульфониевым солям **33-37** (78-98%), которые представляют собой кристаллы белого цвета (Схема 8).

При депротонировании сульфониевых солей смесью насыщенного раствора поташа и 12.5 N раствора едкого натра образовались илidy **38-42** (63-85%). Наличие пиридинового кольца в N,N-диалкильном фрагменте илидов дает принципиальную возможность образования двух продуктов циклизации **43-47а** и **43-47б** (схема 9).

Однако, принимая во внимание нуклеофильный характер илидов серы, можно предположить, что предпочтительным является взаимодействие карбаниона с более электронодефицитным карбимидным атомом углерода, находящимся в β -положении к атому азота пиридинового кольца и, как следствие, образование трициклов **43-47б**.

Введение илзда в реакции циклизации, как и ожидалось, привело к образованию единственного циклического соединения, структура которого была доказана спектрально

Схема 9



R = CH₂C₆H₅ (43), CH₃ (44), CH(CH₃)₂ (45), CH(CH₃)(C₂H₅) (46), CH₂CH(CH₃)₂ (47)

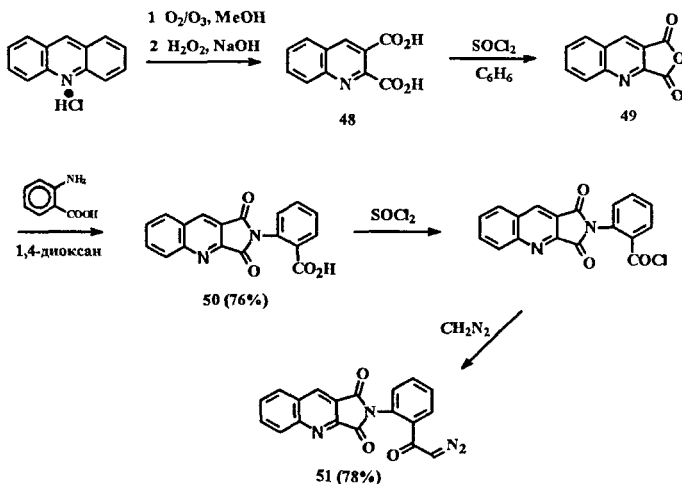
Полученные пирролизидиндионы представляют собой ярко-желтые мелкодисперсные кристаллы

4.2 СИНТЕЗ СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА КАМПТОТЕЦИНА НА ОСНОВЕ ХИНОЛИН-2,3-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

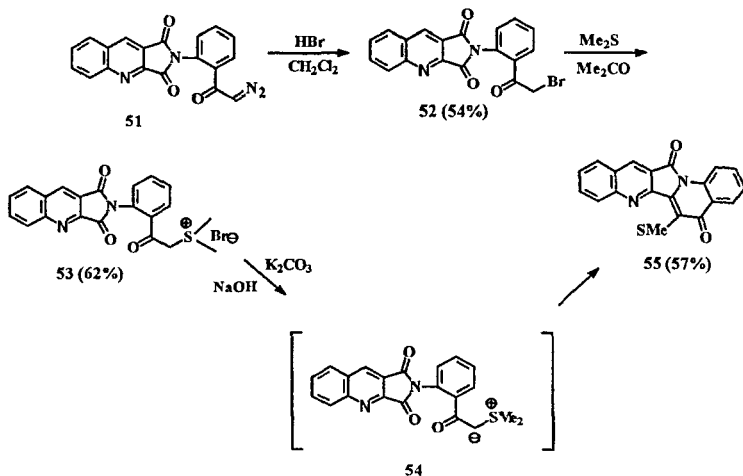
Далее, последовал переход к синтезу циклического соединения, содержащего пирролхинолиновый фрагмент

Была разработана схема синтеза аналога алкалоида камптотецина, представленная выше. Кислота **48** синтезирована озонлизом акридина. Кипячение в бензоле в присутствии трехкратного избытка хлористого тионила даёт ангидрид **49**. Сплавление ангидрида **49** и аминокислоты приводит к осмолению реакционной массы. Поэтому с целью синтеза **50**, конденсацию исходных соединений проводим в кипящем 1,4-диоксане при интенсивном перемешивании в присутствии молекулярных сит.

Затем кислота **50** вовлекалась в ряд трансформаций для получения diazoкетона **51** (78%). В ИК-спектре присутствует интенсивная полоса поглощения diaзогруппы при ν 2116 см⁻¹. При обработке diaзокетона **51** водным раствором HBr получен бромкетон **52** с выходом 54%.



Взаимодействие бромкетона **52** с диметилсульфидом в растворе ацетона приводит к сульфоновой соли **53** (62%). Следует отметить очень плохую растворимость всех полученных соединений в органических растворителях. При депротонировании сульфоновой соли смесью насыщенного раствора поташа и 12,5 N раствора едкого натра образуется илид, который самопроизвольно циклизуется, давая продукт **55** (57%).



Аналогичная картина наблюдается и в случае использования карбенового метода. Катализитическим разложением диазокетона **51** на различных катализаторах в присутствии диметилсульфида получен *in situ* соответствующий сульфониевый илид, который с невысоким выходом претерпевает самопроизвольную внутримолекулярную циклизацию с образованием 6-метилсульфанил-5,13-дигидробензо[1,2-*b*]-хинолин-5,13-диона **55**.

Были использованы катализаторы Cu(AcAc), Rh₂(OAc)₄, Cu(OTf) и Cu(OTf)₂, которые дают выхода циклического продукта соответственно 30%, 18%, 24% и 20%.

Схема 12

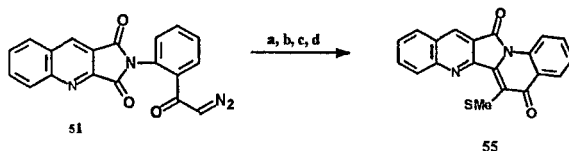


Таблица 2

Условия	a	b	c	d
	Cu(AcAc), Me ₂ S, C ₆ H ₆	Rh ₂ (OAc) ₄ , Me ₂ S, C ₆ H ₆	Cu(OTf) ₂ , Me ₂ S, CH ₂ Cl ₂	Cu(AcAc), Me ₂ S, CH ₂ Cl ₂
Выход 55 , %	30	18	24	20

Соединение **55** идентифицировано на основании анализа спектральных данных. В спектре ЯМР ¹³C характерными являются сигналы карбонильных атомов углерода при δ_c 163,77 и 196,96 м.д., а так же сигнал тиометильной группы при 18,05 м.д.

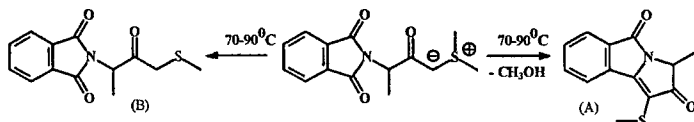
5. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ИЛИДОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ТЕРМОЛИЗА

Данное масс-спектрометрическое исследование было проведено с целью выяснения возможных путей термического разложения синтезированных илидов.

Ранее при изучении кетостабилизированных илидов серы методом масс-спектрометрии отрицательных ионов (ОИ) резонансного захвата электронов (РЗЭ) нами было установлено, что спектр имеет сложный характер и состоит из наложения спектров как минимум двух (иногда трех и более) соединений илидов и сульфидов различного строения. Соединения сульфидного типа образуются из кетостабилизированных илидов серы при напуске в результате термического превращения. Так например в масс-спектре 1-

диметилсульфурилен-3-метил-3-фталимидо-2-бутанона 57 было обнаружено образование пика иона (M-14)⁻ в области тепловых энергий электронов (0,3 эВ), соответствующего, как было показано в работе на дейтерозамещенных илидах серы, структуре сульфида линейного типа. Последний образуется присоединением атома водорода к илидному фрагменту СН от другой молекулы и выбросом метильного радикала атомом серы (схема 13)

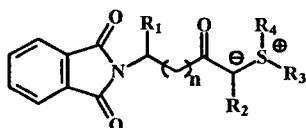
Схема 13



Соединения циклического типа образуются из илидов за счет внутримолекулярного взаимодействия и связаны с выбросом молекулы метанола и образованием устойчивой молекулы, содержащей пиролизидин- и индолизидиндионный фрагмент

В данной работе изучено влияние электронных свойств заместителей кетостабилизированных илидов серы 56-61 и 38-40 (рис 2 и 3) на процесс их термического превращения в сульфиды линейного или циклического строения при переводе их в газовую фазу, а также на процесс формирования масс-спектров ОИ РЗЭ

Рис. 2



$n = 0, R_1 = H, R_2 = H, R_3, R_4 = Me$	56
$n = 0, R_1 = R_3 = R_4 = Me, R_2 = H$	57
$n = 0, R_1 = i\text{-Pr}, R_2 = H, R_3, R_4 = Me$	58
$n = 0, R_1 = i\text{-Bu}, R_2 = H, R_3, R_4 = Me$	59
$n = 0, R_1 = CH_2Ph, R_2 = H, R_3, R_4 = Me$	60
$n = 1, R_1 = R_2 = H, R_3 = n\text{-Pr}, R_4 = Me$	61

Наличие алкильного заместителя в α -положении относительно фталимидного фрагмента резко повышает вероятность образования ионов из сульфидов циклического

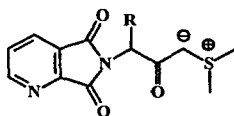
строения (А) и в спектрах соединений 58, 59 их интенсивность максимальная (m/z 273 и 287 соответственно) Ионы данного типа связаны с выбросом молекулы метанола из илида.

Кроме того, в спектрах данных соединений также регистрируются пики молекулярных ионов сульфидов линейного строения (В) с m/z 291 и 305, которые образуются из илидов серы за счет миграции атома водорода от другой молекулы. Интенсивность ионов данного типа в спектре составляет ~50% от максимального пика, а в спектрах соединений 56, 57 они максимальны. Таким образом, увеличение электронодонорных свойств заместителя в α -положении к фталимидной группе повышает вероятность процесса циклизации.

По соотношению интенсивностей пиков молекулярных ОИ соединений В и А в спектрах соединений 56-59, равному 100/15, 100/16, 47/100, 50/100 соответственно, видно качественное изменение вероятности образования продуктов реакций в зависимости от природы заместителей.

Однако эта тенденция не распространяется на илиды 40 и 39, содержащие $\text{Pu}(\text{CO})_2\text{N}$ -группу вместо группы PhthN-, так как для них данное соотношение не изменяется с увеличением электронодонорных свойств заместителя R и составляет 100/123 и 100/16 соответственно, для 38 образование циклического продукта вообще не наблюдается.

Рис. 3



R = CH_2Ph (38)

R = Me (39)

R = *i*-Pr (40)

Тем не менее, следует отметить, что для илидов 57 и 39 эффективность образования сульфидов обоих типов одинакова, а для илидов 58 и 40 интенсивности тиометилпирролизидинидона и кетосульфида относятся как 100/47 и 123/100 (или по-другому 2/1 и 2/16). То есть, эффективность внутримолекулярной циклизации для илидов, несущих сильный электронодонорный заместитель R= *i*-Pr, больше в 16 раз в случае фталимидсодержащего аналога. Скорее всего, указанный эффект электронодонорной группы не проявляется вследствие влияния пиридинового N-атома $\text{Pu}(\text{CO})_2\text{N}$ -группы на процесс внутримолекулярной циклизации.

Ранее было показано, что замена фталимидного фрагмента в структуре илида на сукцинимидный приводит к отсутствию в спектре ОИ РЗЭ пика МОИ. При введении $\text{Ru}(\text{CO})_2\text{N}$ -группы пик указанного иона имеет интенсивность 0,15% в случае **40** и отсутствует вообще в случае **39**. Интенсивность пиков МОИ фталимидсодержащих аналогов **58** и **57** составляют 59% и 13% соответственно. Таким образом, наличие дополнительного N-атома в структуре фталимидной группы также влияет на образование МОИ. В пользу этого утверждения свидетельствует малое время жизни МОИ илида **40** относительно автоотщепления электрона по сравнению с илидом **58**.

Сравнение $\tau_a(\text{M}^{\cdot-})$ показывает, что в соответствующих илидах и сульфидах линейного строения времена жизни молекулярных ОИ относительно выброса электрона практически совпадают. Этот факт подтверждает предположение о том, что сульфиды данного типа образуются из илидов в результате термического превращения при напуске. Время жизни $\tau_a(\text{M}^{\cdot-})$ продуктов циклизации практически в два раза выше, чем в продуктах линейного типа, то есть процесс циклизации происходит как путем термического превращения, так и выбросом молекулы спирта R_3OH ($\text{R}_3 = \text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7$) при резонансном захвате электронов. Второй путь подтверждается в случае фталимидсодержащего илида из β -Ph- α -Ala и илида **40**, содержащего пиридин-2,3-дикарбоимидную группу, присутствием в масс-спектрах ОИ РЗЭ пиков метастабильных ионов с m/z 291,9 и 245,5 соответственно.

Анализ масс-спектра соединения **61** показал, что вероятность образования ионов $(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7+\text{H})^{\cdot-}$ и $(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{OH})^{\cdot-}$ значительно выше, чем $(\text{M}-\text{CH}_3+\text{H})^{\cdot-}$ и $(\text{M}-\text{CH}_3\text{OH})^{\cdot-}$, т.е. выброс объемного заместителя (C_3H_7) кетостабилизированным илидом серы как при термическом превращении в процессе напуска, так и при резонансном захвате электронов более выгоден. Однако, τ_a для $(\text{M}-\text{CH}_3\text{OH})^{\cdot-}$ превышает таковое для $(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{OH})^{\cdot-}$ примерно в 2 раза, что связано с зависимостью этой характеристики молекулярных ОИ от числа степеней свободы молекулы.

Присутствие в области нулевых энергий электронов в спектрах илидов с $\text{Ru}(\text{CO})_2\text{N}$ -группой **40** и **39** пиков ионов с m/z 228 и 200 соответственно позволяет предположить перегруппировочный характер их образования из МОИ, либо путем H-переноса к фрагменту пирролизидиндиона при отрыве радикала $\cdot\text{SMe}$, либо путем отрыва в ходе циклизации не молекулы MeOH , а $\text{OS}(\text{Me})_2$.

Таким образом, наличие электронодонорных заместителей как в α -положении к фталимидной группе, так и при атоме серы в молекулах фталимидсодержащих кетостабилизированных илидов серы приводит к преобладанию процесса внутримолекулярной циклизации. Данный эффект не проявляет себя при замене

фталимидной группы на пиридин-2,3-дикарбоимидную, более того, наблюдается уменьшение интенсивности пиков МОИ

ВЫВОДЫ

- 1 Установлено, что введение заместителя в γ -положение к карбанионному центру фталилзамещенного сульфониевого илида, полученного из N-фталил- β -фенил- β -аланина, вызывает спонтанную внутримолекулярную циклизацию при комнатной температуре с образованием индолизидиндионовой структуры Гомолог (образующегося в ходе перегруппировки Вольфа) вышеупомянутого илида несущий заместитель в δ -положении к карбанионному центру, не дает продукта циклического строения в условиях термолита
- 2 Показано, что из илидов серы, полученных из α -аминокислот (аланина, валина, лейцина, фенилаланина, изолейцина) и содержащих пиридиндикарбимидный остаток, в условиях термолита образуются циклические продукты с пирролизидиндионовой структурой
- 3 Предложен новый путь синтеза структурного аналога алкалоида камптотецина, основанный на реакции внутримолекулярной циклизации кетостабилизированного илида серы, полученного из ангидрида хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты и антралиловой кислоты
- 4 Масс-спектрометрическое исследование илидов показало, что вероятность образования продуктов внутримолекулярной циклизации увеличивается с усилением электронодонорных свойств заместителей в α -положении к фталимидной группе. Введение в структуру илида пиридиндикарбимидного фрагмента вместо фталимидного, дестабилизирует молекулу илида, что отражается в малом времени жизни МОИ и малой интенсивности их пиков

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях.

1. 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 - 2005 - №12 - С 54-57
2. Абдуллин М Ф, Егоров В А, Гамирова Д В, Мавродиев В К, Хурсан С Л, Фурлей И И, Галин Ф З Изучение процессов фрагментации диазосоединений при РЗЭ // Башкирский химический журнал – 2006 – Т 12 - № 1 – С 31-35
3. Абдуллин М Ф, Егоров В А, Чувашев Д А, Пихтовников С В, Мавродиев В К, Фурлей И И, Галин Ф З Влияние электронных свойств заместителей кетостабилизированных илидов серы на образование сульфидов при термическом превращении // Башкирский химический журнал – 2006 – Т 12 - № 1 – С 36-39
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]изондоло-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 его свойства // Башкирский химический журнал – 2006 – Т 12 - № 1 – С 43-46
6. Pikhovnikov S V, Mavrodiev V K, Egorov V A, Myllagalim I Z, Abdullin M F, Galim F Z, Furlai I I Study of keto-stabilized sulfur ylides using the method of mass-spectrometry of negative ions // Школа-семинар «Масс-спектрокопия в химической физике, биофизике и экологии»- Звенигород - 2002 - С 122
7. Егоров В А, Муллагалим И З, Лакеев С Н, Галин Ф З Синтез 1-метилтио-4-фенил-3,4-дигидропиридо[2,1-а]изондоло-2,6-диона // I Всероссийская INTERNET-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем» - Уфа – 2002 - С 38
8. Егоров В А, Муллагалим И З, Лакеев С Н, Галин Ф З Синтез и химические свойства 1-диметилсульфуранилиден-4-фенил-4-фталимидбутанона-2 // Молодежная научная школа конференция “Актуальные проблемы органической химии” - Новосибирск - 2003 - С
9. Egorov V A, Pikhovnikov S V, Mavrodiev V K, Abdullin M F, Lakeev S N, Mullagalim I Z, Furlai I I, Galim F Z Investigation of keto-stabilized sulfur ylides using

resonance electron capture method // VII Conference of the chemistry of carbenes and related intermediates - 2003 - Kazan - p 102

- 10.** Егоров В А , Муллагалин И З , Лакеев С Н , Галин Ф З Синтез 6-метилсульфанил-5,13-дигидробензо[1,2-*b*]хинолин-5,13-диона // Молодёжная научная школа конференция “Актуальные проблемы органической химии” - Екатеринбург - 2004 - с 158
- 11** Mavrodiev V K , Furei I I , Abdullin M F , Egorov V A , Mavrodieva D V , Galin F Z Resonance electron capture by molecules of α -phthalimidalkyldiazoketones // Школа-семинар «Масс-спектрокопия в химической физике, биофизике и экологии»- Москва - 2004 - С 122



Отпечатано с готовых диапозитивов в ООО «Принт+»,
заказ № 109, тираж 120 шт, печать л 2,0, 450054, пр Октября, 71