

На правах рукописи



Юрий Борисович Чудинов

**Ацетилен и углекислый газ в синтезе
конденсированных оксазолидинонов и
гетероциклов с N–N фрагментом**

02 00 03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук



Москва – 2008 г

196

Работа выполнена в технологической лаборатории №17 Института органической химии
им Н Д Зелинского РАН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ доктор химических наук
Виктор Владимирович Семенов

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ доктор химических наук
Валентин Георгиевич Ненайденко

доктор химических наук
Анатолий Михайлович Шестопапов

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ Иркутский институт химии
им А Е Фаворского СО РАН

Защита диссертации состоится 1 апреля 2008 года в 10 часов на заседании
диссертационного совета Д 002 222 01 в Институте органической химии им Н Д Зелинского
РАН по адресу Москва, 119991, Ленинский проспект, д 47

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан 21 февраля 2008 года

Ученый секретарь
диссертационного
совета ИОХ РАН



доктор химических наук
Людмила Александровна Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Оксазолидиноны являются весьма распространенным классом соединений в синтетической и прикладной химии. Прочное оксазолидиноновое кольцо является основой для современных высокоэффективных антибиотиков (линезолид), антикоагулянтов (ривароксабан) и других лекарственных препаратов. Аннелированные оксазолидиноны, а также структурно родственные им *цис*- β -аминоспирты активно применяются в синтезе в качестве хиральных вспомогательных реагентов или хиральных лигандов в металлокомплексном катализе. Часто в качестве таких реагентов выступают природные β -аминоспирты, например алкалоид эфедрин. Синтез каркасных аналогов природных алкалоидов может привести к нахождению новых биологически активных структур, а также эффективных и легкодоступных хиральных реагентов.

Цель работы. Основной целью работы являлось использование синтетических возможностей 5-метилендиоксолан-2-онов (карбонатов), получаемых из доступных ацетиленовых спиртов и CO_2 , для получения редких классов гетероциклов – структурных аналогов природных алкалоидов. Для этого планировалось

- Разработка метода синтеза аннелированных оксазолидинонов, позволяющих выйти к каркасным *цис*- β -аминоспиртам – потенциальным хиральным вспомогательным реагентам, а также, в силу структурной аналогии с природными алкалоидами, возможно и биологически активным соединениям
- Изучение структурных особенностей изомерных оксазолидинонов и возможности разделения их стереоизомеров, что открыло бы перспективы их использования в качестве хиральных катализаторов
- Исследование взаимодействия диоксоланонов с гидразином с целью синтеза новых классов аннелированных гетероциклических систем с гидразиновым фрагментом
- Получение новых диоксоланонов и исследование их химических свойств

Научная новизна и практическая ценность работы. Наиболее распространенным способом получения оксазолидинонов является замыкание *цис*- β -аминоспиртов, однако они сами по себе часто трудно доступны. Благодаря разработанной в нашей лаборатории установке периодического этинилирования кетонов стал возможным другой подход – синтез диоксоланонов из ранее труднодоступных ацетиленовых спиртов и CO_2 с последующей реакцией с подходящим амином и внутримолекулярной циклизацией циклоиммониевого

иона по π -донорному заместителю Метод более доступен и позволяет синтезировать необычные типы каркасных структур

В то время как реакция диоксоланонов с разнообразными аминами изучена хорошо и однозначно приводит к оксазолидин-2-онам, реакция диоксоланонов с гидразинами была исследована мало. Получаемые по этой реакции N-аминооксазолидин-2-оны, а также образующиеся в результате рециклизации 1,3,4-оксадиазин-2-оны могут быть предшественниками новых классов конденсированных гетероциклических систем

Получены новые типы каркасных гетероциклических структур, имеющих сходный скелет с природными алкалоидами

Апробация работы Результаты, изложенные в диссертации, докладывались на международной научной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А. Н. Коста (МГУ, Москва, 2005)

Публикации Основное содержание диссертации изложено в пяти статьях, опубликованных в журнале «Известия Академии наук. Серия химическая», и двух тезисах вышеупомянутой конференции

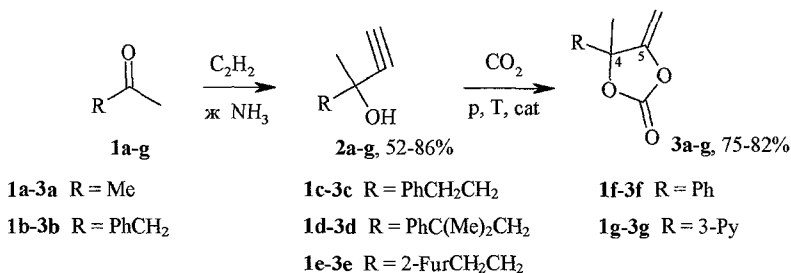
Структура и объем работы Материал диссертации изложен на 127 страницах и включает в себя введение, литературный обзор на тему «Аннелированные оксазолидин-2-оны: получение, свойства и применение. Родственные структуры», обсуждение результатов экспериментальную часть и выводы. Список литературы содержит 136 ссылок

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исходные ключевые реагенты

В начале работы был намечен синтетический путь, который, на основании предыдущих исследований, должен приводить через соответствующие ацетиленовые спирты **2a-g**, (схема 1), 5-метилендиоксолан-2-оны **3a-g** к оксазолидин-2-онам **4 – 10** (схема 2) В качестве исходных соединений были выбраны различные доступные кетоны **1a-g**, в первую очередь несущие π-донорный фрагмент в заместителе R, способный в дальнейшем вступать в реакцию внутримолекулярного амидоалкилирования Для их превращения в ацетиленовые спирты **2a-g** в нашей лаборатории была специально разработана эффективная методика этинилирования кетонов, а также создана пилотная установка для этинилирования в жидком аммиаке в присутствии каталитических количеств КОН

Схема 1



Пилотная установка с набором автоклавов позволяет осуществлять периодическое этинилирование кетонов в жидком аммиаке при загрузках от 1 г до 1 кг, варьируя в широких пределах температуру и давление Этинилирование в жидком аммиаке имеет ряд преимуществ, т.к. в большинстве случаев реакция идет в гомогенных условиях, либо при значительном растворении всех реагирующих компонентов и катализатора Сам аммиак, являясь сравнительно дешевым и доступным растворителем, не расходуется Ацетилен в реакционную смесь подается в многократном избытке, но расходуется только в стехиометрических количествах В завершение синтетического цикла ацетилен-аммиачная смесь не выбрасывается в атмосферу, а перекачивается компрессором в специальный резервуар После обогащения ацетиленом она используется повторно Важной отличительной особенностью установки является возможность прибавления компонентов в любой последовательности с заданной скоростью Это позволяет оптимизировать условия

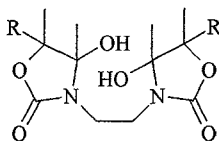
реакции, сводя к минимуму образование побочных продуктов реакции Фаворского – ацетиленовых диолов и продуктов конденсации этинилируемого кетона. Для контроля за ходом реакции, коррекции ее условий и определения момента ее завершения предусмотрена возможность отбора проб реакционной смеси для ГЖХ-анализа. Благодаря эффективному перемешиванию можно проводить этинилирование даже в гетерогенной среде, также исключается возможность образования высоких локальных концентраций отдельных реагентов, что существенно снижает количество побочных продуктов.

Реакцией с CO_2 под давлением 160 – 250 атм при температуре 80 – 120°C в присутствии триэтиламина, CuBr и катализатора межфазного переноса (NBU_4Br) ацетиленовые спирты **2a-g** были превращены в 5-метилendioксолан-2-оны **3a-g**. Ацетиленовые спирты **2b,c,d,e,g**, а также полученные из них диоксоланоны **3b,c,d,e,g** представляют собой новые, не описанные раньше соединения.

Синтез оксазолидин-2-онов

Синтез оксазолидинонов **4 – 10** (схема 2) действием разнообразных первичных аминов на диоксоланоны **3** в большинстве случаев идет в мягких условиях и с высокими выходами в растворе ацетонитрила либо воды при температуре 40 – 80°C.

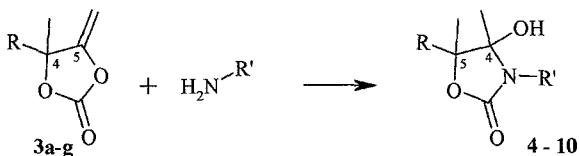
При взаимодействии карбонатов **3b**, **3c** и **3d** с этилендиамином образуются только бис-оксазолидиноны **5g**, **6g** и **7g** соответственно.



5g R = CH_2Ph ,
6g R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$,
7g R = $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{Ph}$

Впервые на примере карбоната **3a** и семикарбазида удалось осуществить взаимодействие с диоксоланонами с гидразидами. В результате был получен оксазолидинон **4b** (схема 3). В то же время реакция между эквивалентными количествами карбоната **3a** и N-аминооксазолидиноном **4c**, который содержит фрагмент гидразида угольной кислоты, не привела к ожидаемому бисоксазолидинону – вместо него был выделен продукт дегидратации **4c** 5,5-диметил-4-метилен-оксазолидин-2-он **11**, получаемый также при кипячении **4c** в ацетонитриле.

Схема 2



Соединение	R'	R
4a	Hyst *	Me
4b	NHCONH ₂	Me
4c	NH ₂	Me
5a	H	PhCH ₂
5b	Me	PhCH ₂
5c	Et	PhCH ₂
5d	PhCH ₂	PhCH ₂
5e	PhCH ₂ CH ₂	PhCH ₂
5f	3,4- (MeO) ₂ C ₆ H ₃ (CH ₂) ₂	PhCH ₂
5g	CH ₂ CH ₂ -Oxn **	PhCH ₂
5h	Hyst *	PhCH ₂
5i	CH ₂ COONa	PhCH ₂
5j	NH ₂	PhCH ₂
5k	NHPh	PhCH ₂
6a	H	Ph(CH ₂) ₂
6b	Me	Ph(CH ₂) ₂
6c	Et	Ph(CH ₂) ₂
6d	PhCH ₂	Ph(CH ₂) ₂
6e	PhCH ₂ CH ₂	Ph(CH ₂) ₂
6f	3,4- (MeO) ₂ C ₆ H ₃ (CH ₂) ₂	Ph(CH ₂) ₂
6g	CH ₂ CH ₂ -Oxn **	Ph(CH ₂) ₂
6h	Hyst *	Ph(CH ₂) ₂
6i	CH ₂ COONa	Ph(CH ₂) ₂
6j	NH ₂	Ph(CH ₂) ₂

Соединение	R'	R
7a	H	PhC(Me) ₂ CH ₂
7b	Me	PhC(Me) ₂ CH ₂
7c	Et	PhC(Me) ₂ CH ₂
7d	PhCH ₂	PhC(Me) ₂ CH ₂
7e	PhCH ₂ CH ₂	PhC(Me) ₂ CH ₂
7f	3,4- (MeO) ₂ C ₆ H ₃ (CH ₂) ₂	PhC(Me) ₂ CH ₂
7g	CH ₂ CH ₂ -Oxn **	PhC(Me) ₂ CH ₂
7h	Hyst *	PhC(Me) ₂ CH ₂
7i	CH ₂ COONa	PhC(Me) ₂ CH ₂
7j	NH ₂	PhC(Me) ₂ CH ₂
8a	H	2-Fur(CH ₂) ₂
8b	Me	2-Fur(CH ₂) ₂
8c	Et	2-Fur(CH ₂) ₂
8d	PhCH ₂	2-Fur(CH ₂) ₂
9a	H	Ph
9b	Me	Ph
9c	Et	Ph
9d	NH ₂	Ph
10a	H	3-Py
10b	Me	3-Py
10c	Et	3-Py
10d	PhCH ₂	3-Py
10e	PhCH ₂ CH ₂	3-Py
10f	3,4- (MeO) ₂ C ₆ H ₃ (CH ₂) ₂	3-Py
10g	NH ₂	3-Py

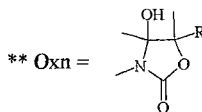
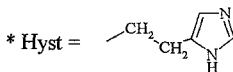
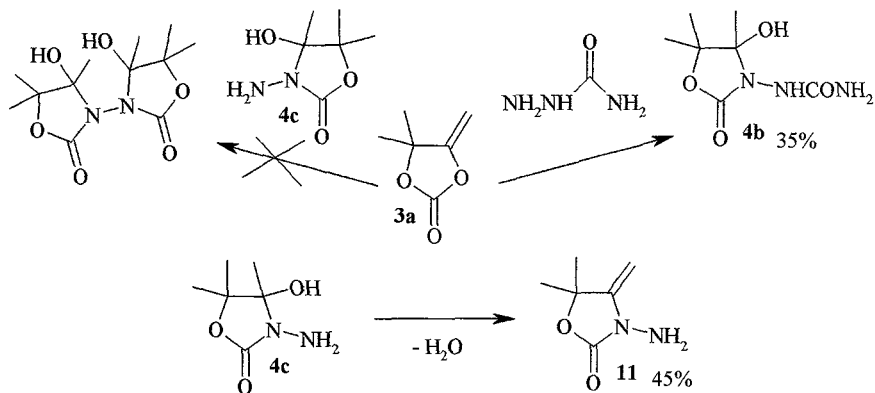
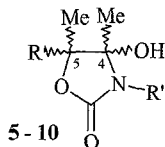


Схема 3



Структурные особенности некоторых диастереомерных оксазолидин-2-онов

При получении оксазолидинонов из диоксоланонов реакцией с разнообразными первичными аминами образуются, в общем случае, четыре изомера. Образуется пара энантимеров с *цис*- и пара энантимеров с *транс*-ориентацией метильных групп в положениях 4 и 5 относительно средней плоскости оксазолидинонового цикла. Иными словами, образуется два диастереомера, один из которых состоит из молекул с конфигурациями $4S,5R$ и $4R,5S$, что соответствует *цис*-ориентации 4,5-метильных групп, а другой – из $4S,5S$ - и $4R,5R$ -молекул, что отвечает *транс*-ориентации этих метильных групп. Представлялось интересным найти простые способы установления взаимного *цис*- и *транс*-расположения метильных групп в положениях 4 и 5 оксазолидинонового цикла, а также изучить возможность разделения диастереомеров, поскольку это открыло бы перспективы применения легкодоступных оксазолидинонов типа 5 – 10 в асимметрическом синтезе в случае последующего разделения энантимеров.



Во всех случаях оксазолидиноны образовывались изначально в виде смеси диастереомеров ~ 1:1. Однако из-за различия в растворимости диастереомеров после кристаллизации почти всегда преобладал один из диастереомеров. В случае оксазолидинонов 9 и 10 с ароматическим заместителем в положении 5 различия в свойствах диастереомеров особенно значительны (растворимость, хроматографическое поведение, хим сдвиги в

спектре ПМР) При анализе с помощью ТСХ их значения R_f отличаются в среднем на 0,09, а после частичного упаривания вначале обычно кристаллизуется только один из диастереомеров

Так, в случае **9c** и **10a** удалось выделить кристаллизацией по одному диастереомеру в чистом виде С помощью двумерного гомоядерного спектра NOESY было установлено, что **9c** имеет *транс*-ориентацию метильных групп (отсутствуют кросс-пики взаимодействия метильных групп в положениях 4 и 5), а в **10a** метильные группы *цис*-ориентированы (в спектре наблюдаются интенсивные кросс-пики) Найдено, что для всех соединений ряда **9** или **10** можно, имея спектр смеси диастереомеров либо одного из диастереомеров, сделать отнесение сигналов, относящихся к *цис*- и к *транс*- диастереомерам, что и было сделано для всех соединений **9** и **10**

Была предпринята попытка выявить подобные закономерности для оксазолидинонов **5**, получаемых из диоксоланона **3b** Для этого были получены спектры NOESY соединений **5b** и **5d** (смеси обоих диастереомеров), которые позволили сделать отнесение сигналов метильных групп и гидроксила к *цис*- и *транс*- диастереомерам Хим сдвиги протонов метильных групп разных диастереомеров различаются мало, зато они довольно сильно зависят от заместителя при атоме азота Найдено, что при наличии спектров каждого из двух диастереомеров соединения ряда **5** можно определить их конфигурации, сравнивая хим сдвиги сигналов 4-гидроксилов

При образовании оксазолидинонов **6a** и **6c** из карбоната **3c** также удалось выделить кристаллизацией по одному из диастереомеров Для кристаллов обоих веществ был сделан рентгеноструктурный анализ (РСА) В случае **6a** закристаллизовался диастереомер с *транс*-ориентацией метильных групп, в случае **6c** – наоборот – кристалл состоял из молекул с *цис*-ориентацией метильных групп Кристаллические структуры обоих веществ centrosymmetric, кристаллы **6a** и **6c** состоят из смеси энантиомерных молекул

Анализ ЯМР ^1H спектров соединений ряда **6**, отличающихся заместителем при атоме N, не позволил выявить стройной закономерности, по которой можно было бы все соединения этого ряда отнести к *цис*- и *транс*- изомерам по одномерным спектрам ЯМР ^1H Те же рассуждения справедливы и для ряда соединений **7**

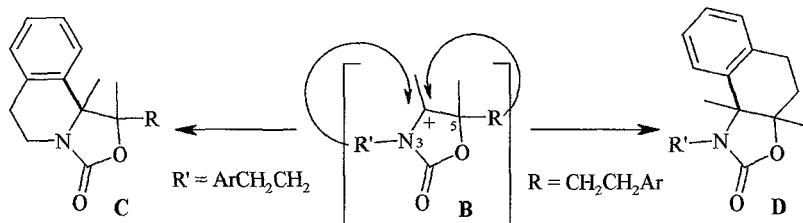
Из описания спектров ПМР соединений **9** и **10** с ароматическим заместителем в положении **5** ясно прослеживается закономерность, согласно которой можно надежно относить сигналы метильных групп, а также сигнал гидроксила к *цис*- и *транс*-диастереомерам Для соединений ряда **5** с бензильным заместителем в пятом положении оксазолидинонового цикла подобная закономерность, заключающаяся только во взаимном расположении синглетов гидрокси-групп, выглядит менее надежно Для соединений типа **6**

или 7, а также для других соединений, в которых оксазолидиноновое кольцо отделено двумя углеродными звеньями от ароматического кольца, либо от кратной связи, строгой закономерности в расположении хим сдвигов метильных групп и гидроксиллов нет. Для надежного отнесения сигналов *цис*- и *транс*- изомеров в этих соединениях требуется снимать спектр NOESY, либо при наличии кристалла – проводить PCA.

Преращения с участием ацилиминиевого иона

Из предыдущих исследований известно, что 4-гидроксиоксазолидин-2-оны в кислой среде способны отщеплять гидроксил с образованием ацилиминиевой частицы В (схема 4), которая может электрофильно атаковать ароматическое кольцо. Так, при наличии арилэтильного заместителя при атоме N в положении 3 оксазолидинонового цикла образуются тетрагидроизохинолиновые структуры С, что было показано на большом количестве примеров. Соединения типа С могут рассматриваться как предшественники аналогов обширного класса природных тетрагидроизохинолиновых алкалоидов.

Схема 4

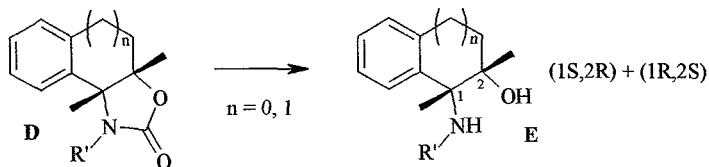


Реакции циклизации, идущие по арилэтильному заместителю при атоме С в положении 5 оксазолидинонового цикла с образованием тетрагидронафталиновой системы типа D, исследованы гораздо хуже.

В этой части работы, прежде всего, исследовалась способность различных алкилароматических заместителей при С-5 участвовать в подобных циклизациях. Представлялось целесообразным найти простые методы синтеза трициклических оксазолидинонов типа D, где пяти- или шестичленный алицикл сочленен одновременно с ароматическим и оксазолидиноновым циклами (схема 5). Известно, что продукты их гидролиза – рацематы *цис*-β-аминоспиртов типа E весьма эффективно расщепляются на оптические изомеры посредством раскristализации солей с оптически активными

кислотами. Они могут рассматриваться как аналоги некоторых природных алкалоидов (эфедрина) весьма эффективных в асимметрическом синтезе. Стерический эффект двух метильных групп влияет на окружение вблизи хиральных центров и может в некоторых случаях повышать стереоселективность дальнейших превращений.

Схема 5

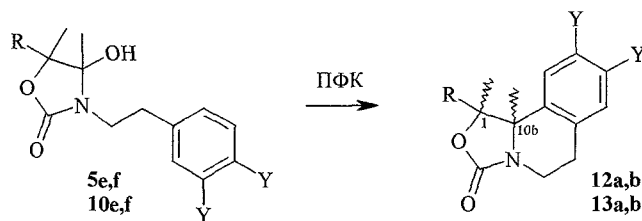


Внутримолекулярное амидоалкилирование

Прежде чем приступить к поиску общего метода синтеза тетрагидронафталиновых систем типа **D** (схема 4) с разнообразными заместителями при атоме азота (N-3), в том числе также способными и к электрофильному амидоалкилированию, необходимо было на отдельных примерах исследовать сравнительную реакционную способность оксазолидинонов типа **B** в направлениях **D** и **C**. С этой целью, в начале работы по исследованию реакций циклизаций был предпринят синтез ряда соединений типа **C** с использованием новых оксазолидин-2-онов, несущих при атоме C-5 заместитель, не способный к циклизации. С этой целью нагреванию в полифосфорной кислоте (ПФК) были подвергнуты оксазолидиноны **5e,f** и **10e,f** (схема 6), в результате чего были получены ожидаемые оксазолотетрагидроизохинолины **12a,b** и **13a,b**. Показано, что в соединениях **5** внутримолекулярное амидоалкилирование с участием 5-бензильного заместителя не идет.

В соединениях **12** и **13**, как и в исходных оксазолидинонах, присутствуют два асимметрических центра (положения 1 и 10b). В действительности образуются два диастереомера с *цис*- и *транс*-взаимной ориентацией метильных групп при оксазолидиноновом цикле, в спектрах ЯМР ^1H **12** и **13** наблюдается удвоенный набор всех сигналов. Для соединений **13** также было сделано отнесение хим. сдвигов диастереомеров с *цис*- и *транс*-ориентацией метильных групп в положениях 1 и 10b. С этой целью был снят двумерный спектр NOESY образца соединения **13b**, содержащего оба диастереомера. Выявить закономерности, позволяющие по аналогии отнести сигналы диастереомеров соединений **12**, не удалось.

Схема 6

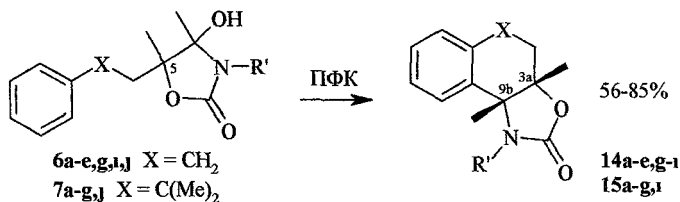


Соединение	R	Y
12a	PhCH ₂	H
12b	PhCH ₂	OMe
13a	3-Py	H
13b	3-Py	OMe

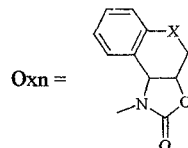
Метод внутримолекулярного амидоалкилирования, дающий хорошие результаты в направлении **C** при синтезе оксазолотетрагидроизохинолинов как с активированным ароматическим ядром, так и с неактивированным, был впервые применен для направления **D**. Когда обработке ПФК подвергаются 4-гидроксиоксазолидин-2-оны, имеющие при С-5 неактивированные алкокси-группами 2-фенилэтильный (6) или 2-фенил-2-метилпропилный (7) заместители, происходит внутримолекулярная циклизация с образованием тетрагидронафталиновой системы типа **D** (продукты **14**, **15**, схема 7)

В отличие от тетрагидроизохинолинов **12**, **13**, тетрагидронафталины **14**, **15** образуются в виде единственного диастереомера. Метильные группы в положениях 3а и 9b имеют *цис*-ориентацию, что подтверждается экспериментом NOESY на примере соединения **14e**. Поскольку реакция амидоалкилирования идет через промежуточную плоскую ацилиминиевую частицу, образование того или иного энантиомера определяется только конфигурацией атома углерода в положении 5 исходного оксазолидинона. Конфигурация этого атома углерода задается на стадии этинилирования соответствующего кетона **1**. В настоящей работе получали рацемические ацетиленовые спирты **2**, но поскольку известны методы хирального этинилирования, можно предположить возможность направленного хирального синтеза любого из энантиомеров **14** и **15**. Таким образом после омыления оксазолидинонового цикла можно получать любой из желаемых энантиомеров целевых *цис*-β-аминоспиртов.

Схема 7

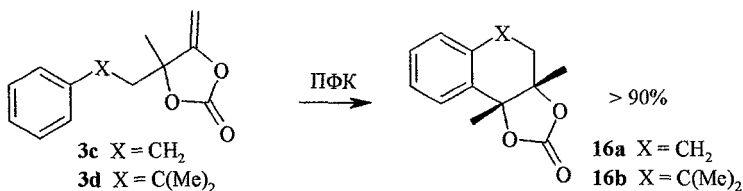


Соединение	R'	X	
14a	H	CH ₂	
14b	Me		
14c	Et		
14d	PhCH ₂		
14e	PhCH ₂ CH ₂		
14g	Oxn-CH ₂ CH ₂		
14h	CH ₂ COOH		
14i	NH ₂		
15a	H		CMe ₂
15b	Me		
15c	Et		
15d	PhCH ₂		
15e	PhCH ₂ CH ₂		
15f	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ (CH ₂) ₂		
15g	Oxn-CH ₂ CH ₂		
15i	NH ₂		



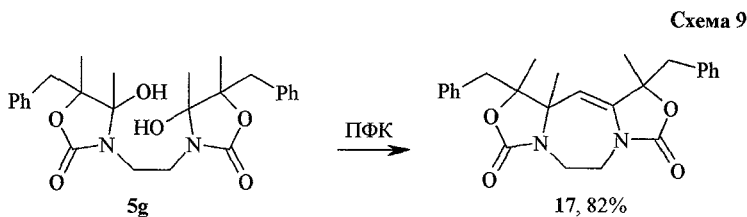
Была изучена возможность циклизации диоксоланонов **3c,d** в стандартных для оксазолидинонов условиях – при нагревании в ПФК. В результате (схема 8) с высокими выходами были получены соединения **16a,b** – потенциальные предшественники *цис*-диолов. Эти соединения не вступают в реакцию с аминами (бензиламин, кипячение в ацетонитриле).

Схема 8



В случае бис-оксазолидинона **5g** образуется соединение **17** с семичленным диазепиновым циклом (схема 9). Тот факт, что бензильные заместители при оксазолидиноновых циклах остаются незатронутыми, дополнительно подтверждает невозможность образования пятичленных циклов в подобных условиях. В случае

гомологичных бис-оксазолидинонов **6g** и **7g**, как можно видеть из схемы 8, подобное превращение не происходит. Вероятно, реакция амидоалкилирования по ароматическому кольцу идет быстрее и предпочтительнее, приводя к бис-оксазолотетрагидронафталинам **14g** и **15g**.

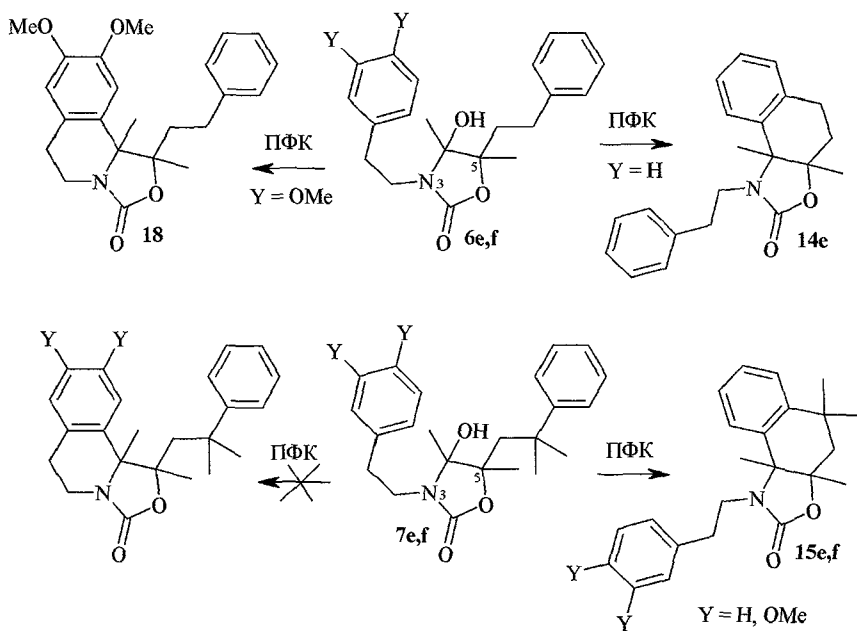


Конкурентное амидоалкилирование

Особый интерес представляют случаи, когда фенилэтильный фрагмент присутствует как в положении 3 оксазолидинонового кольца (при азоте), так и в положении 5 (при углероде). В этом случае возможны различные конкурентные направления внутримолекулярного амидоалкилирования (схема 10).

При нагревании соединения **6e**, где оба бензольных кольца не содержат заместителей, в ПФК внутримолекулярной электрофильной атаке подвергается только бензольное кольцо фенилэтильного заместителя в положении 5 оксазолидинонового цикла и образуется соединение **14e** (Y=H) тетрагидронафталинового ряда. В аналогичных условиях в соединении **6f** (Y=OMe), где бензольное кольцо фенилэтильного заместителя в положении 3 активировано двумя метоксигруппами, электрофильной атаке подвергается только это кольцо и образуется соединение **18** тетрагидроизохинолинового ряда (структура типа **C**, схема 4). В случае соединений **7e,f**, у которых в боковой цепи фенилэтильного заместителя в положении 5 оксазолидинонового цикла имеются две геминальные метильные группы, нагревание в ПФК в обоих случаях приводит исключительно к образованию соединений **15e,f** тетрагидронафталинового ряда, даже несмотря на то, что бензольное кольцо заместителя в положении 3 в соединении **7f** активировано наличием двух метоксигрупп. Можно предположить, что присутствие двух геминальных метильных групп у **7f**, по сравнению с **6f**, стабилизирует конформацию, при которой бензольное кольцо фенилэтильного фрагмента сближено с реакционным центром. Внутримолекулярное амидоалкилирование происходит во всех случаях с высокими выходами и приводит к единственному продукту.

Схема 10



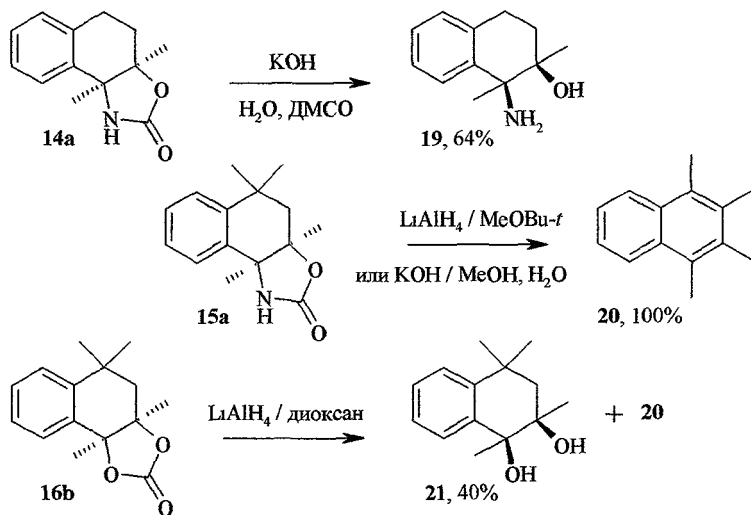
Подходы к синтезу нерацемических *цис*- β -аминоспиртов

Раскрытие оксазолидинонового цикла оксазолотетрагидронафталинов

Оксазолидиноны **14a-c**, **15a,b** оказались весьма устойчивыми к гидролизу – при кипячении в 70% ортофосфорной кислоте (160 °С, 8 ч) они возвращаются из реакционной смеси в неизменном виде, а при нагревании их в 60% серной кислоте уже при 100 °С происходит осмоление. Карбонат **16a** в 60% серной кислоте постепенно превращается в 1,2-диметилнафталин, а его гомолог **16b** в тех же условиях не претерпевает изменений. Соединения **14b,c**, **15b** не удастся превратить в соответствующие *цис*- β -аминоспирты и под действием LiAlH_4 в растворе $\text{MeO}i\text{-Bu}$. Соединения **14a-c** и **15a,b** не взаимодействуют с NaBH_4 в водно-этанольном растворе.

Желаемого результата удалось достичь лишь в смеси ДМСО-вода-КОН. При нагревании соединения **14a** в течение 100 ч образуется требуемый *цис*- β -аминоспирт **19** (схема 11), который был выделен в виде оксалата с выходом 64%.

Схема 11



При обработке соединения **15a** действием LiAlH_4 в $\text{MeOBu-}t$ при 40 °С с количественным выходом выделен 1,2,3,4-тетраметилнафталин **20**, образующийся, вероятно, в результате деградации оксазолидинонового цикла и миграции метильной группы по типу реакции Вагнера-Мервейна с ароматизацией. Обработка этого же соединения KOH в водном метаноле привела к аналогичному результату. Удивительно, что это превращение, обычно осуществляемое в кислой среде при значительном нагревании, произошло в относительно мягких условиях при основном катализе.

Соединение **16b** было подвергнуто обработке LiAlH_4 в диоксане при кипячении. В результате был получен соответствующий *цис*-диол **21**. В качестве побочного продукта (~20%) образовался 1,2,3,4-тетраметилнафталин **20**.

Разделение энантимеров оксазолотетрагидронафталинов

Для решения практической задачи применения получаемых *цис*- β -аминоспиртов в хиральном синтезе было необходимо продемонстрировать возможность работы с отдельными энантиомерами. Уже сообщалось о принципиальной возможности осуществить

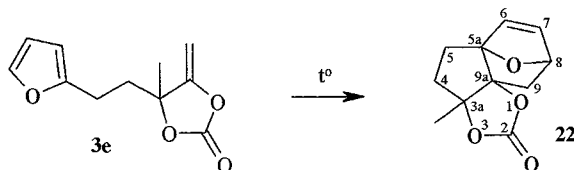
направленный синтез любого из энантиомеров оксазолотетрагидронафталинов **14** и **15**, а следовательно и аминоспиртов типа **19**. Поскольку в настоящей работе хиральное этилирование кетонов **1** не проводилось и все синтезы осуществлены с использованием рацематов, на одном примере была проверена методика хроматографического разделения энантиомеров оксазолотетрагидронафталинов.

Соединение **14a** было подвергнуто хроматографированию на колонке Chiralpak AD (оптически активная фаза Amylose Tris-(3,5-dimethylphenyl) carbamat) 4×250 мм, при этом удалось добиться полного разделения энантиомеров. За один проход такая колонка способна разделять ~ 4 мг вещества, что свидетельствует о возможности препаративного разделения подобных соединений на более крупных колонках. Полученные результаты открывают перспективу выхода к нерацемическим β-аминоспиртам данного ряда.

Внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера

Представлялось интересным синтезировать и изучить свойства диоксоланонов и оксазолидинонов, содержащих фурановое ядро, поскольку многие природные и направленно синтезируемые физиологически активные вещества содержат его. Карбонат **3e** подвергается различным превращениям уже при синтезе и во время очистки перегонкой. Основной из образовавшихся при этом продуктов удалось выделить из кубового остатка после перегонки **3e** (схема 12). На основании спектров ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектра и элементного анализа ему была приписана структура **22**. Это вещество является результатом внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера между двойной связью диоксоланона и фурановым кольцом, выступающим в роли диена. Подобного рода превращения с участием 4-метилендиоксолан-2-онов не описаны. Под действием кислых агентов (ПФК, TsOH в толуоле) получить какие-либо продукты циклизации диоксоланона **3e** не удалось. Происходит быстрое осмоление реакционной смеси и интенсивное выделение CO₂. То же наблюдалось при обработке ПФК полученных из карбоната **3e** оксазолидинонов **7**.

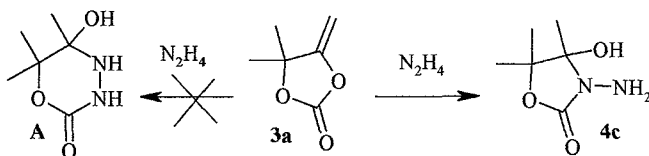
Схема 12



Синтез и химические превращения N-аминоксазолидин-2-онов

В отличие от аминов, реакция 5-метилендиоксоланонов с гидразинами исследована мало и, по литературным сведениям, протекает неоднозначно. Опубликованные результаты оказались не вполне точны. Так, ранее продуктам реакции карбонатов (например 3а) с незамещенным гидразином приписывали структуру шестичленного 5-гидроксиоксапиридазинанона А (схема 13). Получаемые в этом синтезе производные интересны как для изучения биологической активности, так и для синтеза новых конденсированных неароматических гетероциклических систем, поэтому опубликованные ранее методики были воспроизведены, а строение и свойства продуктов исследованы.

Схема 13

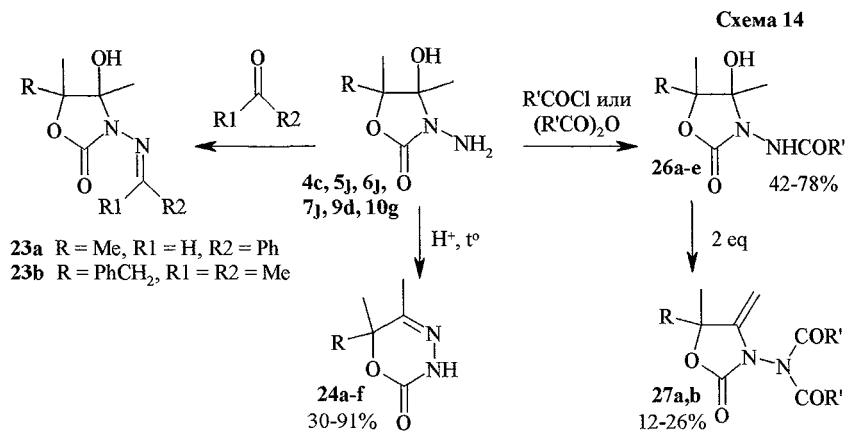


Данные ЯМР, а также реакционная способность полученного соединения (например образование гидразонов 23, схема 14) дают основание считать продуктом этой реакции не упомянутый ранее 5-гидроксиоксадиазинанон А (схема 13), а 4-гидрокси-4,5,5-триметилксазолидин-2-он – пятичленный гетероцикл с экзоциклической N-аминогруппой 4с. Такие же результаты были получены при синтезе аналогичных N-аминоксазолидинов взаимодействием гидразина с другими метилендиоксоланонами.

При кипячении оксазолидинов 4с, 5j, 6j, 7j, 9d и 10g в смеси толуола с уксусной кислотой они с высокими выходами превращаются в соответствующие оксапиридазины 24 (схема 14). Соединения 24а и 24е получены ранее в результате многостадийных синтезов. Предлагаемый метод короче и обеспечивает значительно более высокие выходы.

Действием хлорангидридов кислот на N-аминоксазолидины 4с, 5j и 7j удастся осуществить ацилирование экзоциклической аминогруппы (схема 14). Варьируя условия (растворитель, температура, соотношение реагентов), можно получать моно- (26) и дизамещенные (27) продукты. Диацилирование, проводимое в избытке ацилирующего агента, сопровождается дегидратацией. Кипячение в бензоле с уксусным ангидридом приводит к образованию моноацетильных производных (например, 26е). Попытки осуществить алкилирование N-аминогруппы бензилхлоридом в присутствии различных оснований не увенчались успехом. Отдельно следует отметить, что N-аминоксазолидины

9d и **10g** под действием ангидридов или хлорангидридов не ацилируются, вместо этого они количественно превращаются, соответственно, в **24e,f**

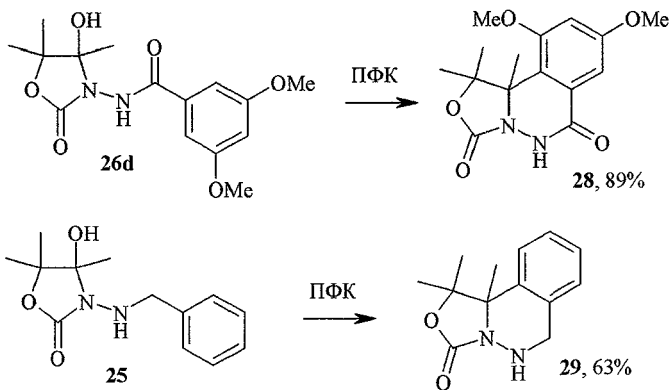


Соединения	R	R'
4c, 24a	Me	-
5j, 24b	PhCH ₂	-
6j, 24c	PhCH ₂ CH ₂	-
7j, 24d	PhC(Me) ₂ CH ₂	-
9d, 24e	Ph	-
10g, 24f	3-Py	-
26a	Me	Ph
26b	PhCH ₂	Ph
26c	PhC(Me) ₂ CH ₂	Ph
26d	Me	3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃
26e	Me	Me
27a	PhC(Me) ₂ CH ₂	Ph
27b	Me	3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃

Уже сообщалось, что под действием полифосфорной кислоты происходит отщепление гидроксильной группы в положении 4 с образованием ацилиминиевой частицы, которая способна к электрофильной атаке ароматического кольца. Так, в результате обработки соединения **26d** ПФК был получен продукт циклизации **28** – дигидрооксазолофталазиндион (схема 15). Аналогичное соединение **26a**, в котором бензольное кольцо не активировано метоксигруппами, оказалось неспособным вступать в подобную реакцию из-за дезактивирующего действия соседней карбонильной группы. В то же время оксазолидинон **25**, образующийся при взаимодействии карбоната **3a** с бензилгидразином, в результате обработки ПФК циклизуется в тетрагидрооксазолофталазинон **29**. Соединения **28** и **29**

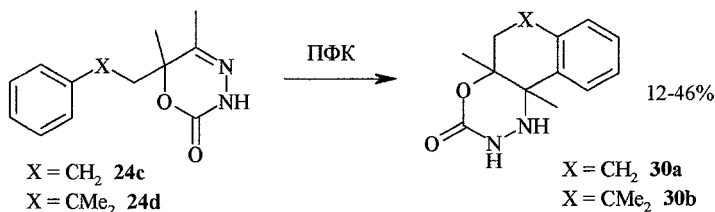
представляют собой азотистые структурные аналоги полученных ранее оксазолотетрагидронзохинолинов **12**, **13**, **18** (см схемы 6, 10)

Схема 15



Особый интерес представляет новая реакция циклизации **24c,d**, идущая, по-видимому, через образование иминиевой частицы, которая в сравнении с уже упоминавшейся ацилиминиевой менее реакционноспособна. Под действием ПФК были, соответственно, получены продукты **30a,b** – гексагидронафтооксадиазиноны (схема 16)

Схема 16



С целью поиска оптимальных условий циклизации **24c** был обработан 100% ортофосфорной кислотой при нагревании. Единственным продуктом реакции оказался тетрагидронафтооксазолидинон **14i** (показан на схеме 7). При аналогичном воздействии на диметильный аналог **24d** был выделен полученный ранее 1,2,3,4-тетраметилнафталин **20** (см схему 11). Его образование, по-видимому, происходит в результате ацидолиза промежуточно образующегося тетрагидронафтооксазолидинона **15i** с последующим элиминированием воды и гидразина, сопровождающимся миграцией метильной группы по типу Вагнера-

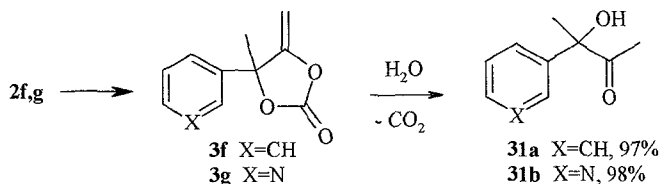
Мейервейна Такой ход реакций свидетельствует об обратимости рециклизации N-аминооксазолидинонов в оксадиазиноны **24**

Полученные соединения **28**, **29** и **30** являются представителями новых, ранее не описанных конденсированных гетероциклических систем

Новые гетероциклизации на основе 3-гидрокси-3-(пиридин-3-ил)бутан-2-она

Обнаружено, что обычно весьма устойчивые к гидролизу диоксоланоны **3**, получаемые при действии CO_2 на соответствующие третичные ацетиленовые спирты, при наличии арильного заместителя в положении 4 легко раскрываются во влажном ацетонитриле в присутствии каталитических количеств триэтиламина при нагревании с почти количественным образованием гидроксикетонов **31** (схема 17) Получающиеся оксикетоны **31** можно представить как продукты, получаемые гидратацией исходных ацетиленовых спиртов **2f,g** по Кучерову Однако прямая гидратация **2f** идет с определенными сложностями в присутствии мольных количеств HgSO_4 в сильно кислой среде с низким выходом Несмотря на необходимость использовать автоклав, получение оксикетонов через диоксоланоны имеет свои преимущества Суммарный выход составляет ~ 80%, выделение продукта не представляет затруднений, реакции ведутся при pH близком к нейтральному и в отсутствие токсичных катализаторов

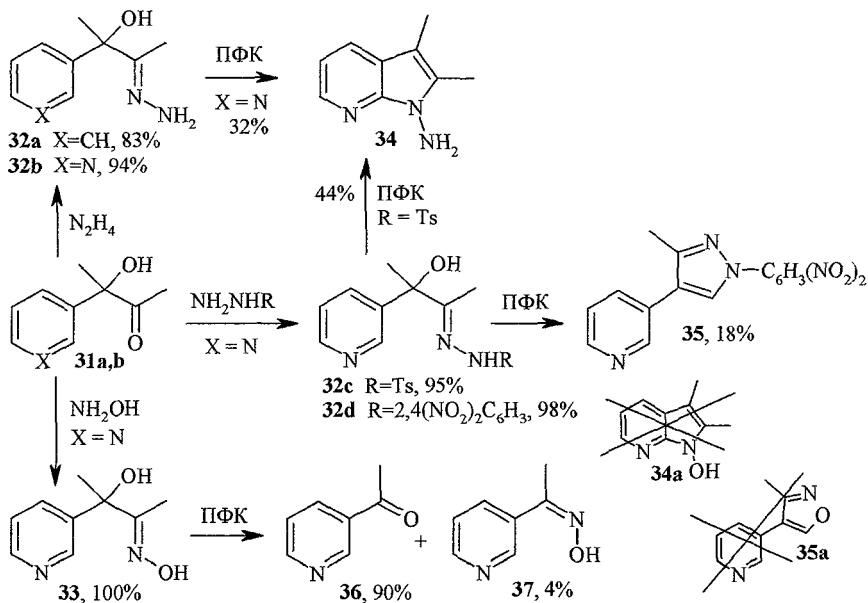
Схема 17



Известно, что альфа-гидроксикетоны в кислой среде способны дегидратироваться с образованием α,β -непредельных кетонов Последние при взаимодействии с гидразинами или гидросиламином могут превращаться в пиразолины или изоксазолины, легко окисляющиеся соответственно в пиразолы или изоксазолы Поэтому представлялось интересным получать труднодоступные 4-арилпиразолы (4-арилизоксазолы) из соответствующих 4-арилдиоксоланонов и гидразинов (или гидросиламина) Для изучения возможности дальнейшей гетероциклизации по аналогии с имеющимися в литературе примерами был

синтезирован ряд производных оксикетонов **31** гидразоны **32a-d** и оксим **33**. Оказалось, что в кислой среде полученные производные вступают в реакцию внутримолекулярной гетероциклизации неоднозначно – по трем направлениям (схема 18)

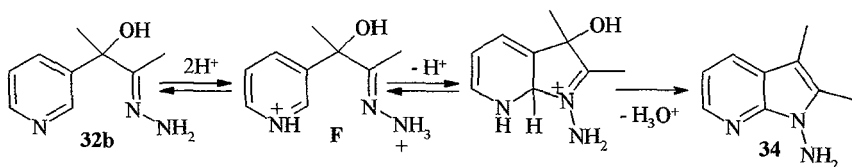
Схема 18



Совершенно неожиданно реакция гидразона **32b** при нагревании его в полифосфорной кислоте (ПФК) привела к получению N-аминоазиндола **34**, охарактеризованному при помощи спектров ЯМР ¹H, ¹⁵N и масс-спектра. После выделения и очистки выход **34** составил 32%.

Обычно синтез азиндолов осуществляется через многостадийные превращения, а N-аминопроизводные получают аминированием, либо нитрозированием с последующим восстановлением. В нашем случае гетероциклическая система формируется в результате образования новой C–N связи между ароматическим ядром и гидразогруппой. В предлагаемом механизме превращения **32b** в **34** (схема 19) ключевым интермедиатом процесса является, по-видимому, частица F, образующаяся в результате протонирования пиридинового кольца и концевой NH₂-группы. Вероятно, благодаря относительной стабильности такой частицы и наличию неподеленной электронной пары у иминного азота становится возможным образование новой C–N связи.

Схема 19



Неудача в попытках получения в этих условиях соответствующего индола из гидразона 3-гидрокси-3-фенилбутан-2-она **32a** подтверждает необходимость наличия гетероатома, способного к протонированию в кислой среде. В результате обработки ПФК гидразона **32c**, получаемого количественно из **31b** и тозилгидразина, был также получен N-аминозаиндол **34** без тозилной группы с выходом 44% (схема 18). Основным побочный продукт – исходный гидроксикетон **31b**.

В то же время гидразон **32d**, полученный из **31b** и 2,4-динитрофенилгидразина, в результате обработки ПФК превращается в пиразол **35**. Ожидаемого N-анилинозаиндола обнаружено не было. Вероятно, вследствие сильного электроноакцепторного эффекта динитрофенильной группы основность соседнего атома N становится настолько малой, что он остается в этих условиях непротонированным. Таким образом, становится возможной атака его неподеленной электронной пары по терминальному атому C=C связи (акцептор Михаэля) и направление реакции меняется в сторону образования пиразолина с последующим окислением кислородом воздуха до пиразола.

Оксим **33** (схема 18), полученный из **31b** и гидроксилamina, из которого в результате обработки ПФК можно было бы ожидать образования либо N-гидроксиаиндола **34a** (подобно схеме 19) либо 4-(пиридил-3)изоксазола **35a**, реагирует в другом направлении. Был выделен 3-ацетилпиридин **36** (90%), образующийся, вероятно, в результате дегидратации оксимной группы и разрыва связи C–C с выбросом молекулы ацетонитрила, а также его оксим **37** (4%).

ВЫВОДЫ

- На основе доступных ацетиленовых спиртов, CO_2 и различных аминов и гидразинов разработан способ синтеза конденсированных гетероциклических систем различных типов тетрагидронафтооксазолидиноны, тетрагидрооксазолафалазины (азотистые аналоги известных тетрагидрооксазолаизохинолинов) и гексагидронафтооксадиазиноны
- Исследованы конкурентные реакции внутримолекулярного амидоалкилирования оксазолидинонов, позволяющие получить как тетрагидроизохинолиновые, так и тетрагидронафталиновые структуры
- Изучены циклизации 4-арилэтил-5-метилендиоксолан-2-онов, приводящие в случае фенилэтильного заместителя к тетрагидронафталинам (источникам *цис*- β -диолов), а в случае фурилэтильного заместителя – к продукту внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера
- Разработан способ получения *цис*- β -аминоспиртов, каркасных аналогов эфедрина, представляющих интерес в качестве катализаторов асимметрического гидрирования кетонов
- Получены новые данные о реакции диоксоланонов с гидразином, которые использованы в разработке простого метода получения 1,3,4-оксадиазин-2-онов из N-аминооксазолидин-2-онов Показана обратимость рециклизации между этими классами соединений
- При исследовании внутримолекулярной циклизации гидразонов 3-гидрокси-3-(пиридин-3-ил)бутан-2-она найден новый подход к синтезу труднодоступных N-аминоазаиндолов
- С целью синтеза третичных ацетиленовых спиртов – полупродуктов в синтезе целевых соединений – сконструирована пилотная установка, позволяющая работать с рекуперацией ацетилен-аммиачной смеси, а также варьировать загрузку и реакционные параметры в широких пределах
- Разделены диастереомеры отдельных 4-гидрокси-4,5-диметилксазолидин-2-онов С помощью спектров ЯМР NOESY и PCA установлены их конфигурации (*цис*- или *транс*-) По найденным закономерностям в одномерных спектрах ЯМР ^1H предложен простой способ установления конфигурации других оксазолидинонов исследуемого ряда

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В
СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ.**

- 1 Ю Б Чудинов, С Б Гашев, Н Б Чернышева, В В Семенов *Синтез аннелированных оксазолидинонов – потенциальных источников цис-β-аминоспиртов* Изв АН, Сер хим, 2006, 1, 119-132
- 2 И Ю Титов, Н Б Чернышева, Ю Б Чудинов, А А Боголюбов, В В Семенов *4-Метилendioксолан-2-оны – удобные синтоны для получения природных соединений ряда бербина и каликотомина* Изв АН, Сер хим, 2006, 3, 548-554
- 3 Ю Б Чудинов, С Б Гашев, В В Семенов *Синтез конденсированных неароматических гетероциклических систем на основе диоксоланонов и гидразина* Изв АН Сер хим, 2006, 12, 2156-2163
- 4 Ю Б Чудинов, С Б Гашев, Ю А Стреленко, З А Старикова, М Ю Антипин, В В Семенов *Структурные особенности диастереомерных оксазолидин-2-онов* Изв АН, Сер хим, 2007, 1, 133-139
- 5 Ю Б Чудинов, С Б Гашев, С И Фирганг, В В Семенов *Новые подходы к N-аминопирролопиридинам на основе арилгидроксикетонов и гидразинов* Изв АН, Сер хим, 2007, 8, 1555-1562
- 6 Ю Б Чудинов, С Б Гашев, В В Семенов *Использование реакции Фаворского и CO₂ в синтезе цис-β-аминоспиртов и новых гетероциклических систем* Тезисы международной научной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А Н Коста Москва, МГУ, 2005, 353
- 7 Ю Б Чудинов, С Б Гашев, Н Б Чернышева *Нетривиальные превращения циклических карбонатов* Тезисы международной научной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А Н Коста Москва, МГУ, 2005, 354