



004612188

На правах рукописи

Никульников  
Михаил Михайлович

**ЦИКЛИЗАЦИЯ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ УГИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ  
МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ: ТРЕТ-БУТИЛИЗОЦИАНИД  
КАК КОНВЕРТИРУЕМЫЙ РЕАГЕНТ ДЛЯ РЕАКЦИИ УГИ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

11 НОЯ 2010

Москва - 2010

На правах рукописи



**Никульников**  
**Михаил Михайлович**

**ЦИКЛИЗАЦИЯ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ УГИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ  
МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ: ТРЕТ-БУТИЛИЗОЦИАНИД  
КАК КОНВЕРТИРУЕМЫЙ РЕАГЕНТ ДЛЯ РЕАКЦИИ УГИ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва - 2010

Работа выполнена в Научно-образовательном центре “Инновационные исследования” Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского”

Научный руководитель: кандидат химических наук  
Красавин Михаил Юрьевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук профессор  
Неделькин Владимир Иванович

доктор химических наук профессор  
Плахинский Владимир Владимирович

Ведущая организация: Государственное образовательное  
учреждение высшего профессионального  
образования «Ивановский государственный  
химико-технологический универси-  
тет»

Защита диссертации состоится «11» ноября 2010 г. в 17 часов на заседании диссертационного совета Д 212.139.01 при Московском государственном текстильном университете имени А.Н. Косыгина по адресу: 119071, Москва, Малая Калужская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный текстильный университет имени А.Н. Косыгина».

Автореферат разослан «8» ноября 2010 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета



профессор  
Кильдеева Н.Р.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Реакция Уги прочно закрепились в арсенале методов современной органической химии. Поскольку в этой реакции возможно использование реагентов с дополнительными функциональными группами, последние можно подбирать так, чтобы продукт реакции Уги претерпевал дальнейшие превращения, в том числе циклизацию с образованием нового гетероцикла (часто обозначаемую как «пост-Уги циклизация»). Особенно важны исследования, которые раскрывают «латентную» реакционную способность заместителей в таких продуктах в отношении друг друга: например, циклизация может иметь место только под действием микроволнового излучения или при использовании специального типа изоцианидов, - так называемых «конвертируемых изоцианидов». Поиск альтернатив таким реагентам важен не только при проведении синтезов в пределах исследовательских групп, но и в производственных масштабах.

Работа является частью исследований, проведенных в Научно-образовательном центре «Инновационные исследования» ГОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» в период 2006-2010 годов по заказу ОАО «Исследовательский Институт Химического Разнообразия», ООО «Интеллектуальный Диалог» и в рамках Государственного контракта № 02.740.11.0092 «Проведение комплексных научных исследований по разработке методов синтеза и получению новых органических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью и являющихся перспективными кандидатами для создания лекарственных средств» (Заказчик – Министерство образования и науки РФ).

**Цель работы.** Исследование нового типа пост-Уги циклизаций: с участием атома азота остатка азолкарбоновых кислот и сложноэфирной или амидной группы, а также остатков природных аминокислот и их аналогов. Изучение возможности использования *трет*-бутилизоцианида как конвертируемого изоцианида для реакций Уги и Гребке-Блакберна. Исследование биологической активности полученных соединений.

**Научная новизна.** Впервые проведен синтез полизамещенных пиперазин-2,5-дионов циклизацией продуктов реакции Уги на основе 1*H*-пиразол-3-карбоновой и индол-2-карбоновой кислот под действием микроволнового излучения. Продемонстрирована возможность получения диастереомерно чистых продуктов пост-Уги циклизации с участием хиральных  $\alpha$ -аминокислот (в том числе природных) и концевой *трет*-бутиламидной группы. Доступный *трет*-бутилизоцианид впервые использован как конвертируемый реагент в реакциях Уги и Гребке-Блакберна.

**Практическая значимость работы.** Впервые проведен синтез полизамещенных пиперазин-2,5-дионов циклизацией продуктов реакции Уги на основе 1*H*-пиразол-3-карбоновой и индол-2-карбоновой кислот под действием микроволнового излучения. Продемонстрирована возможность получения диастереомерно чистых продуктов пост-Уги циклизации с участием хиральных  $\alpha$ -аминокислот (в том числе природных) и концевой *трет*-бутиламидной группы. Доступный *трет*-бутилизоцианид впервые использован как конвертируемый реагент в реакциях Уги и Гребке-Блакберна.

**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 6 статей в научных журналах. Отдельные части работы были доложены на IV международной конференции «Multi-Component Reactions and Related Chemistry» (Екатеринбург, 2009), симпозиуме НП «Орхимед» «Разработка лекарственных и физиологически активных соединений на основе природных веществ» (Санкт-Петербург, 2010) и др.

**Положения, выносимые на защиту:**

- Метод синтеза пиперазин-2,5-дионов, аннелированных с пиразольным и индольным ядром, циклизацией продуктов реакции Уги в микроволновом поле.
- Конвертируемый характер *трет*-бутилизоцианида как реагента для реакций Уги и Гребке-Блакберна.
- Метод диастереоселективного синтеза пиперазин-2,5-дионов на основе хиральных  $\alpha$ -аминокислот.

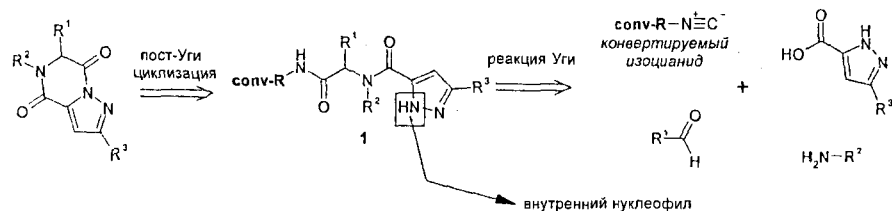
**Структура работы.** Диссертация состоит из введения, трех глав (Обзор литературы, Обсуждение результатов, Экспериментальная часть), основных выводов работы и списка литературы (104 источника). Работа содержит 11 таблиц, 18 схем и 4 рисунка.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Циклизация продуктов реакции Уги на основе 1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты и *tert*-бутилизоцианида.

В данном разделе работы исследовалась возможность осуществлять циклизацию продуктов реакции Уги 1, полученных с участием 1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот и конвертируемого изоцианида (схема 1).

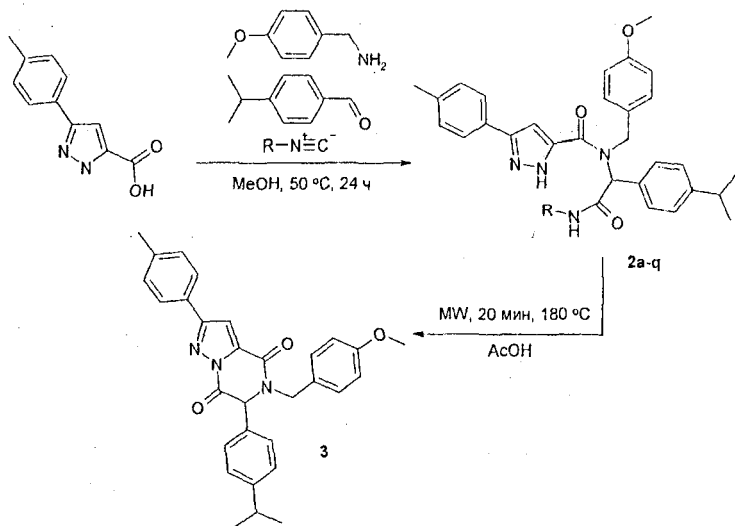
Схема 1



Для проверки возможности такой циклизации и поиска подходящего изоцианида был проведен «скрининг» 16 изоцианидов в реакции Уги и последующей циклизации продуктов последней (2), без предварительного выделения и очистки, в ледяной уксусной кислоте при 180°C в течение 20 мин, под действием микроволнового излучения (Схема 2).

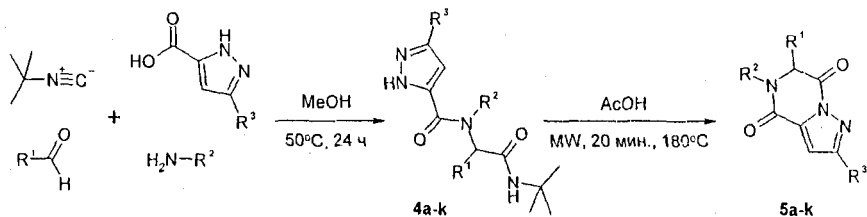
Наибольший выход 3 наблюдался в случае третично-алкильных радикалов R – *tert*-бутильного и изооктильного. Поскольку 1,1,3,3-тетраметилбутилизоцианид является чрезвычайно дорогим, для дальнейших экспериментов был выбран *tert*-бутилизоцианид.

## Схема 2



В тех же условиях были получены с хорошими выходами 11 других 5,6-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4,7-дионов **5a-k** (схема 3). Соединения этого типа были синтезированы впервые, всего в 2 стадии, с одной очисткой продуктов реакции.

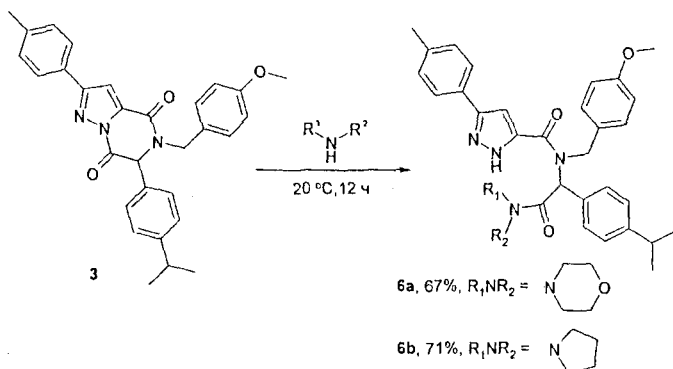
## Схема 3



В этих реакциях *tert*-бутилизонирид также впервые выступает как конвертируемый реагент: в ходе циклизации *N-tert*-бутиламидная группа эффективно конвертируется во «внутренний пиразолид».

Ввиду того, что соединения **5(3)**, по сути, представляют собой «внутренние пиразолиды» карбоновых кислот, от них, по аналогии с имидазолидами карбоновых кислот, можно ожидать некоторой химической лабильности.

## Схема 4

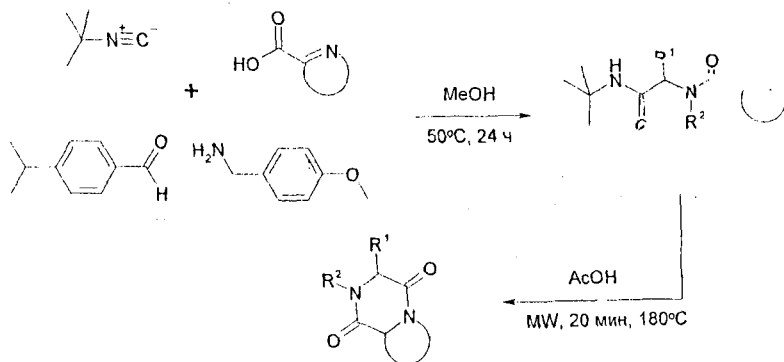


Подобный подход может, в принципе, быть реализован через конвертируемый *tert*-бутилизоцианид для введения в структуру продуктов реакции Угги *N*-алкиламидных концевых остатков, для которых соответствующие изоцианиды отсутствуют.

## 2. Исследование циклизации остатков других азолкарбоновых кислот в проектах реакции Угги на концевой *N*-*tert*-бутиламид.

Нами был опробован двухстадийный протокол «реакция Угги – циклизация при микроволновом облучении» (схема 5) и для комбинаций 4-метоксипиперамина, 4-изопропилбензальдегида и *tert*-бутилизоцианида с другими азолкарбоновыми кислотами (рис. 1).

## Схема 5





Хотя в указанных условиях соответствующий продукт реакции Угги присутствовал в реакционной смеси после первой стадии для всех кислот, кроме **12**, циклизация при микроволновом облучении давала хоть сколь либо детектируемое количество целевого пиперазин-2,5-диона только в случае кислоты **10**!

Рис. 1

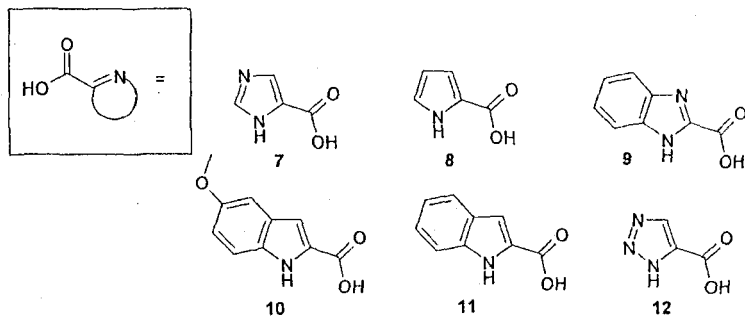
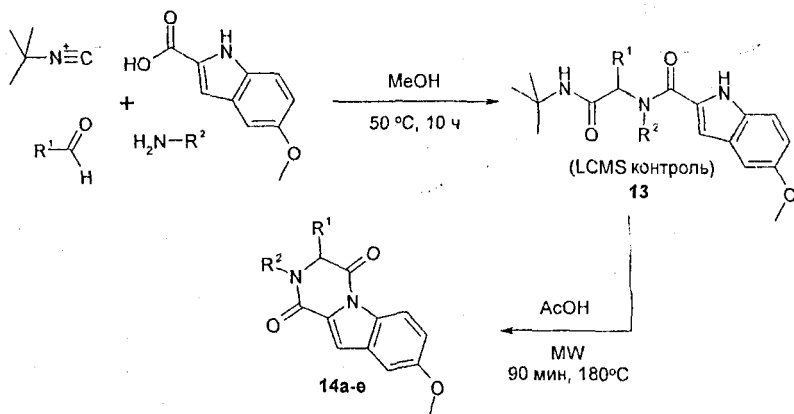


Схема 6

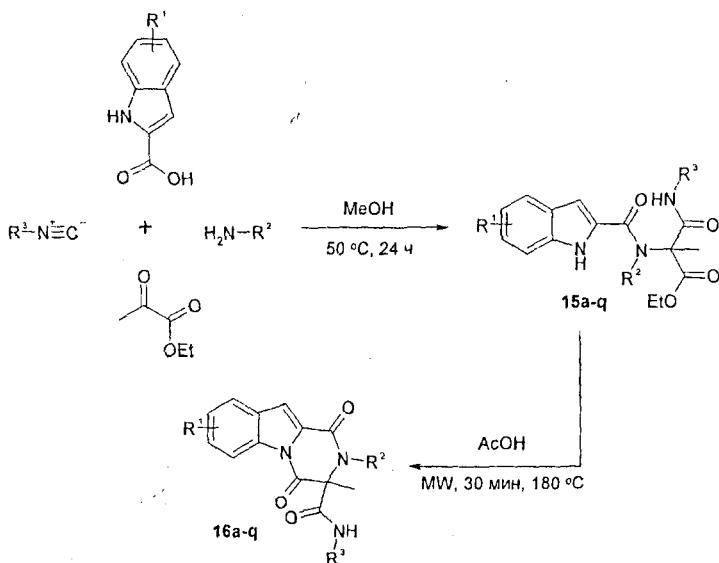


Лучшие конверсии и выходы конечных продуктов **14a-e** достигались более длительным нагреванием реакционной смеси при той же температуре (схема 6).

### 3. Циклизация под действием микроволнового излучения остатка индол-2-карбоновой кислоты на сложноэфирную группу.

Мы ожидали, что ввиду большей электрофильности сложноэфирной группы, а также в силу того, что циклизация на последнюю не опосредована предварительной стадией деалкилирования, такая циклизация будет протекать легче, чем с амидами **13**.

Схема 7



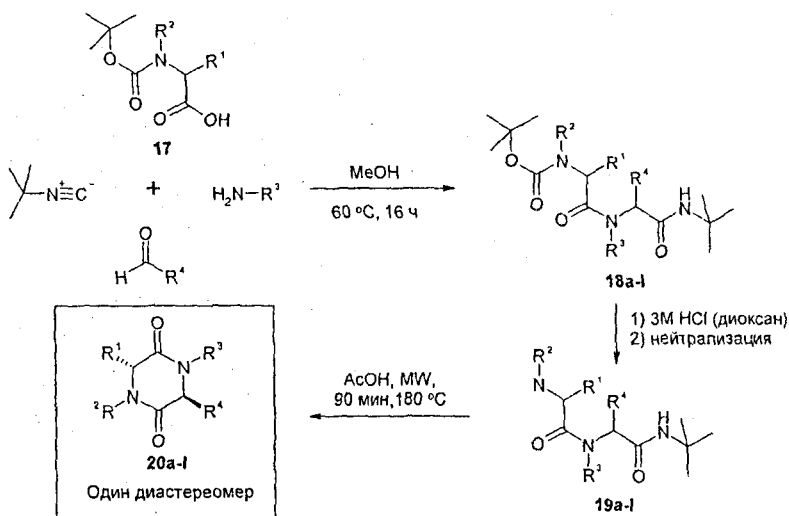
Сложные эфиры **15** были получены реакцией Уги с участием этилпирувата в качестве карбонильной компоненты (схема 7) и далее введены, без предварительной очистки и выделения, после замены растворителя на уксусную кислоту, в стадию циклизации. Последняя действительно оказалась эффективной: все реакции доходили до конца при нагревании в микроволновом излучении до той же температуры, что и в случае с амидами **13**, но за значительно более короткое время (30 мин). 2,3-Дигидропиразино[1,2- $\alpha$ ]индол-1,4-дионы **16a-q** выделялись с выходом 38-73% простым фильтрованием с последующей очисткой колоночной хроматографией.

#### 4. Синтез диастеремерно чистых полизамещенных пиперазин-2,5-дионов на основе хиральных $\alpha$ -аминокислот.

В данном разделе работы нами была исследована возможность использования в реакции Уги хиральных  $\alpha$ -аминокислот и получения соответствующих пиперазин-2,5-дионов циклизацией продуктов такой реакции.

Нами были синтезированы 12 Вос-защищенных продуктов реакции Уги **18a-I** на основе 7 различных хиральных  $\alpha$ -аминокислот (как рацемических, так и оптически чистых) **17**. После удаления Вос-защиты, промежуточно образующиеся амины **19a-I** были введены в реакцию циклизации. Последняя протекала довольно гладко в течение 90 мин при  $180^\circ\text{C}$  и привела к образованию – в виде одного диастереомера! – целевых пиперазин-2,5-дионов **20a-I** (схема 8).

Схема 8

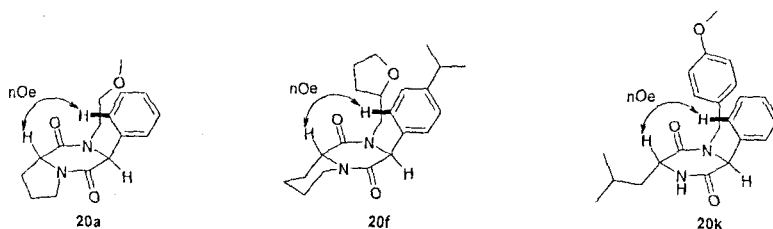


Соединения **20a-I** были получены с хорошими выходами. Измерение оптической активности соединений, полученных на основе энантимерно чистых  $\alpha$ -аминокислот, показало отсутствие какого-либо оптического вращения. Очевидно, в ходе их синтеза проходила рацемизация. Рацемизация может иметь место в результате енолизационного равновесия, которое существ-

вует в растворе ледяной уксусной кислоты, чем, скорее всего, и объясняется образование в результате пост-Уги циклизации только одного диастереомера.

Мы сравнили энергии минимизированных конформаций *цис*- и *транс*-изомеров соединений **20a-l** методом MM2 (с помощью программы Chem-Bio3D (Ultra) v. 11.0). Существенной разницы в значениях энергии отмечено не было, что неудивительно в силу в целом плоского характера пиперазин-2,5-дионового цикла. Однако в некоторых случаях наблюдается >20 ккал/моль более низкие энергии минимальной конформации для *транс*-изомера, что согласуется с данными NOESY (Рис. 2).

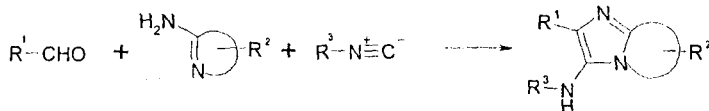
Рис. 2



### 5. *Трет*-бутилизоцианид как конвертируемый реагент в реакции Гребке-Блакберна.

В заключительной части данной работы мы исследовали возможность использования *трет*-бутилизоцианида в качестве конвертируемого реагента в реакции Гребке-Блакберна (схема 9).

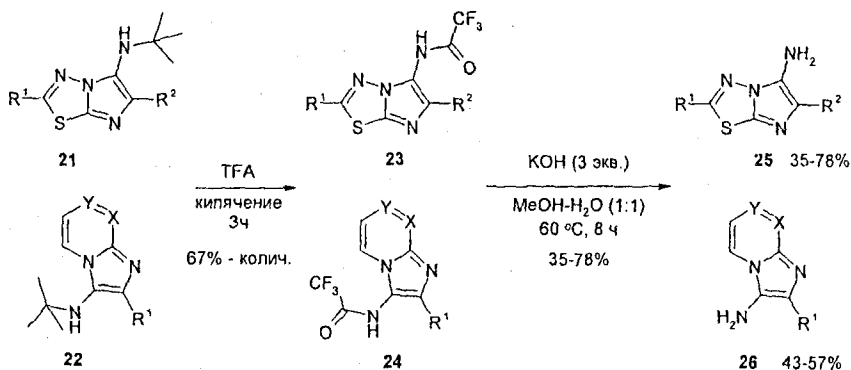
Схема 9



Для проверки возможности использования *трет*-бутилизоцианида в качестве такой замены мы синтезировали 10 разнообразных продуктов реакции Гребке-Блакберна **21** и **22** и попытались удалить *трет*-бутильный заместитель в синтезированных соединениях. Все попытки провести деалкилирование в HCl (раствор в метаноле или диоксане), в ледяной уксусной кислоте,

HCl (конц.) или H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (конц.) оказались неэффективными. Однако кипячение в трифторуксусной кислоте в течение 3ч привело к почти количественной конверсии соединений **21–22** в соответствующие трифторацетамиды **23–24**, а щелочной гидролиз последних с хорошим выходом дал требуемые первичные амины **25–26** (схема 10).

Схема 10



Промежуточное образование трифторацетамидов **23–24** является довольно неожиданным. Трифторуксусная кислота не является эффективным ацилирующим агентом, и нагревание в ней слабых аминов **25–26** даже в течение суток не приводит к сколь либо значительной конверсии в **23–24**. В диссертации предложен возможный механизм образования трифторацетамидов **23–24**.

## 6. Биологическая активность полученных соединений.

Новые соединения, полученные в настоящей работе были протестированы на антипролиферативную активность. В концентрации 30 мкМ соединения **16o** и **16n** показали наибольшую антипролиферативную активность на клеточных линиях рака DLD-1 (аденокарцинома прямой кишки), DU-145 (карцинома мозга) и T-47D (опухоль молочной железы), выраженную в величинах процента ингибирования клеточного роста (таблица 1):

Таблица 1

№	Клеточная линия		
	DLD-1	DU-145	T-47D
<b>16o</b>	45	67	70
<b>16n</b>	48	77	61

Было показано, что соединения **16o-n** при той же концентрации приводят к сравнимому (в процентном выражении) ингибированию ABL-киназы, одной из важнейших киназ, регулирующих клеточную пролиферацию и дифференциацию. Таким образом, эти вещества могут служить перспективными кандидатами для разработки противораковых препаратов.

## ВЫВОДЫ

1. Продемонстрирован конвертируемый характер *трет*-бутилизотиоцианида в реакциях циклизации продуктов реакции Уги с его участием. Такая циклизация проходит наиболее эффективно в соединениях содержащих остаток пиразол-2-карбоновой кислоты. На примере этой циклизации найдены условия ее проведения (микроволновое облучение растворов соединений в ледяной уксусной кислоте).

2. Циклизация в микроволновом поле неэффективна с другими азолсодержащими продуктами реакции Уги, но была осуществлена при более длительном нагревании для продуктов, содержащих остаток 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты.

3. Циклизация индольного фрагмента проходит гораздо с большей легкостью на сложноэфирную группу и протекает хемоселективно в присутствии амидной.

4. Продукты реакции Уги с остатками хиральных  $\alpha$ -аминокислот и *трет*-бутилизотиоцианида также подвергаются циклизации в условиях микроволнового облучения. Хотя первоначально и образуются, судя по всему, смеси

диастереомерных продуктов, в ходе реакции они переходят в один, наиболее стабильный, *транс*-изомер. Такой переход возможен через енолизацию амидных групп, что приводит к потере оптической чистоты.

5. *Трет*-бутилизоцианид также может применяться в качестве конвертируемого реагента в реакции Гребке-Блакберна. *Де-трет*-бутилирование продуктов проходит в трифторуксусной кислоте с образованием трифторацетамидов. Предварительный механизм образования последних предложен, но требует дополнительного изучения. Их образование не является недостатком: трифторацетильная группа легко снимается щелочным гидролизом или может служить далее в качестве защитной.

6. Некоторые из синтезированных соединений показали антипролиферативную активность. Таким образом, полученные соединения и предложенная методология их синтеза могут использоваться в разработке противораковых препаратов.

#### Публикации, отражающие основное содержание работы:

1. Nikulnikov M. Poorly reactive 5-piperazin-1-yl-1,3,4-thiadiazol-2-amines rendered as valid substrates for Groebke-Blackburn type multicomponent reaction with aldehydes and isocyanides using TMSCl as a promoter. / Krasavin M., Tsurulnikov S., Nikulnikov M. et al. // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – V. 49. – 36. – p. 5241-5243.

2. Nikulnikov M. Tert-butyl isocyanide revisited as a convertible reagent in the Groebke-Blackburn reaction. / Krasavin M., Tsurulnikov S., Nikulnikov M. et al. // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – V. 49. – 51. – p. 7318-7321.

3. Nikulnikov M. Tert-Butyl isocyanide as a convertible reagent in Ugi reaction: microwave-assisted preparation of 5,6-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazine-4,7-diones. / Nikulnikov M., Tsurulnikov S., Krasavin M. et al. // *Synlett*. – 2009. – 2. – p. 260-262.

4. Nikulnikov M. Streamlined access to 2,3-dihydropyrazino[1,2-*a*]indole-1,4-diones via Ugi reaction followed by microwave-assisted cyclization. / Tsurul-

nikov S., Nikulnikov M., Krasavin M. et al. // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – V. 50. – 39. – p. 7318-7321.

5. Никульников М.М. Циклизация продуктов реакции Уги с участием индол-2-карбоновой кислоты под действием микроволнового излучения. / Никульников М.М., Красавин М.Ю. // *Изв. Вузов, Химия и Химическая Технология*. – 2010. – т. 53. - 4. – с. 51-53.

6. Nikulnikov M. A Convenient preparation of diastereomerically pure, diversely substituted piperazine-2,5-diones from *N*-protected  $\alpha$ -amino acids. / Nikulnikov M., Shumsky A., Krasavin M. // *Synthesis*. – 2010. – 15. – p. 2527-2532.

7. Никульников М.М. Трет-бутилизоцианид как конвертируемый реагент в реакции Гребке-Блакберна. / Никульников М.М., Цырульников С.А., Красавин М.Ю. // Тезисы докладов XXI международной научно-технической конференции "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии". г. Уфа, 14-16 октября 2008 г. – С. 37.

8. Никульников М.М. Триметилхлорсилан как эффективный промотор реакции Гребке-Блакберна. / Цырульников С.А., Никульников М.М., Красавин М.Ю. // Тезисы докладов XXI международной научно-технической конференции "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии". г. Уфа, 14-16 октября 2008 г. – С. 50.

9. Nikulnikov M. Convertible products of Ugi reaction involving azole carboxylic acids and *tert*-butyl isocyanide. / Nikulnikov M., Krasavin M. // Тезисы докладов IV международной конференции "Multi-Component Reactions and Related Chemistry". г. Екатеринбург, 24-28 мая 2009 г. – PS. 16.

10. Никульников М.М. Диастереомерно чистые пиперазин-2,5-дионы на основе природных аминокислот. / Никульников М.М., Красавин М.Ю. // Тезисы докладов Всероссийской молодежной школе-конференции «Химия под знаком Сигма». г. Омск, 16-24 мая 2010 г. – С. 313.

11. Никульников М.М. Синтез новых пиперазин-2,5-дионов на основе природных аминокислот и их аналогов. / Никульников М.М., Красавин М.Ю. // Тезисы докладов XIII Международной научно-технической конференции



«Научно-технические химические технологии». г. Иваново-Суздаль, 29 июня-2 июля 2010 г. – С. 245.

12. Никульников М.М. Использование природных аминокислот в синтезе диастереомерно чистых пиперазин-2,5-дионов. / Никульников М.М., Красавин М.Ю. // Материалы Симпозиума НИП «Орхимед» «Разработка лекарственных и физиологически активных соединений на основе природных веществ». г. Санкт-Петербург, 14-18 июня 2010 г. – С. 328.