

На правах рукописи



004617661

А.Б.Е.

Берновская Анна Анатольевна

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИЗАТИНОВ С ХИРАЛЬНЫМ
ЗАМЕСТИТЕЛЕМ ПРИ АТОМЕ АЗОТА**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

16 ДЕК 2010

Москва 2010

Работа выполнена в лаборатории биологически активных органических соединений кафедры органической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент
Куркин Александр Витальевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Граник Владимир Григорьевич
Центр по химии лекарственных средств
ВНИХФИ (ЦХЛС ВНИХФИ)

доктор химических наук, доцент
Воскресенский Леонид Геннадьевич
Российский университет дружбы народов
(РУДН)

Ведущая организация:

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН

Защита состоится «17» декабря 2010 г. в 11 часов на заседании Диссертационного совета Д 501.001.97 по химическим наукам при Московском Государственном Университете им. М. В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские Горы, д.1, стр. 3, Химический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова, ауд. 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета Московского Государственного Университета имени М. В. Ломоносова.

Автореферат разослан «15» ноября 2010 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
к.х.н.



Ю. С. Кардашева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Изатин и его производные широко используются для синтеза самых разнообразных гетероциклических соединений, а также являются исходным материалом для получения лекарственных средств. Интерес к производным изатина обусловлен их широким спектром биологической активности. Они ингибируют рост опухолей, оказывают противовирусное, противобактериальное, противогрибковое действие, влияют на ЦНС, обладают противотуберкулезной активностью. В связи с этим, получение новых производных изатинов, изучение их свойств, использование в качестве строительных блоков для синтеза других гетероциклических структур является актуальной и перспективной задачей.

В последнее время (с начала 1980-х гг.) в фармакологии появилось новое направление, связанное с созданием энантимерно чистых лекарственных средств с оптимальным соотношением терапевтической эффективности и безопасности. Это связано с тем, что основная фармакологическая активность рацемических лекарственных препаратов обычно обусловлена действием лишь одного энантиомера. Второй или обладает менее выраженной активностью, или совсем неактивен, или проявляет другие фармакологические эффекты. В настоящее время около 15% всех синтезируемых фармпрепаратов представлены чистыми энантиомерами (левомицетин, левофлоксацин, эзомепразол, левосальбутамол, δ -кетамин и др.). Отражением данной тенденции стало появление в современной научной литературе термина «*chiral switch*», что в русском переводе означает «переключение на хиральные молекулы».

Таким образом, исходя из всего выше сказанного, актуальной и перспективной задачей является разработка нового подхода к синтезу энантимерно чистых производных изатина, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, а также изучение их химических свойств.

Цель работы. Диссертационная работа посвящена сравнительному изучению методов синтеза производных изатина, возможности их использования для получения оптически активных соединений; исследованию химических свойств изатинов с хиральным заместителем при атоме азота, их превращению в изатовые ангидриды, производные тиосемикарбазонов, получению амидов антралиловых кислот, использованию 5-галогензамещенных изатинов в реакциях кросс-сочетания с арилборными кислотами.

Научная новизна и практическая значимость. Разработаны и оптимизированы методы получения изатинов с хиральным заместителем при атоме азота. Проведен сравнительный анализ возможности использования трех методов синтеза энантимерно

чистых производных изатина, оптимальным из которых оказался синтез по Зандмейеру (99% ee).

Предложен новый энантиоселективный метод синтеза оптически активных N-алкил-N-арилаланинов, которые являются исходными соединениями и источниками хиральности для синтеза изатинов. Строение и оптическая чистота полученных соединений доказана методами ВЭЖХ, спектроскопии ЯМР ^1H и с помощью РСА.

На основе производных изатинов с хиральным заместителем при атоме азота разработаны методы получения большой серии неизвестных ранее изатовых ангидридов, амидов N-алкилантраниловых кислот, тиосемикарбазонов, 5-арильных производных изатина. Синтезированные вещества являются потенциальными биологически активными соединениями. Предварительные биологические испытания показали различную цитотоксичность энантиомерно чистых и рацемических производных изатина.

Все разработанные методы отличаются универсальностью, простотой исполнения, высокой эффективностью, экономичностью и, несомненно, представляют существенный практический интерес, поскольку значительно расширяют возможности современной органической химии в области синтеза азотсодержащих гетероциклических оптически активных соединений.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в международных периодических изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов кандидатских диссертаций. Результаты работы представлены на 9 научных конференциях.

Структура диссертации. Диссертационная работа состоит из 6 разделов – введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитированной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Экспериментальные исследования, выполненные в диссертационной работе, развивались в двух направлениях. Одно из них посвящено сравнительному изучению методов синтеза производных изатина и возможности их использования для получения оптически активных соединений. Другое направление связано с исследованием химических свойств изатинов с хиральным заместителем при атоме азота, в том числе превращение в изатовые ангидриды, получение амидов N-алкилантраниловых кислот, производных тиосемикарбазонов, катализируемое комплексами палладия арилирование бензольного кольца изатинов (реакции кросс-сочетания).

В своем исследовании все методы и условия реакций мы оптимизировали на примере рацемических соединений, а затем распространяли их на энантимерно чистые аналоги.

Предложенная нами стратегия синтеза изитинов с хиральным заместителем при атоме азота, а также их различных производных представлена на Схеме 1.

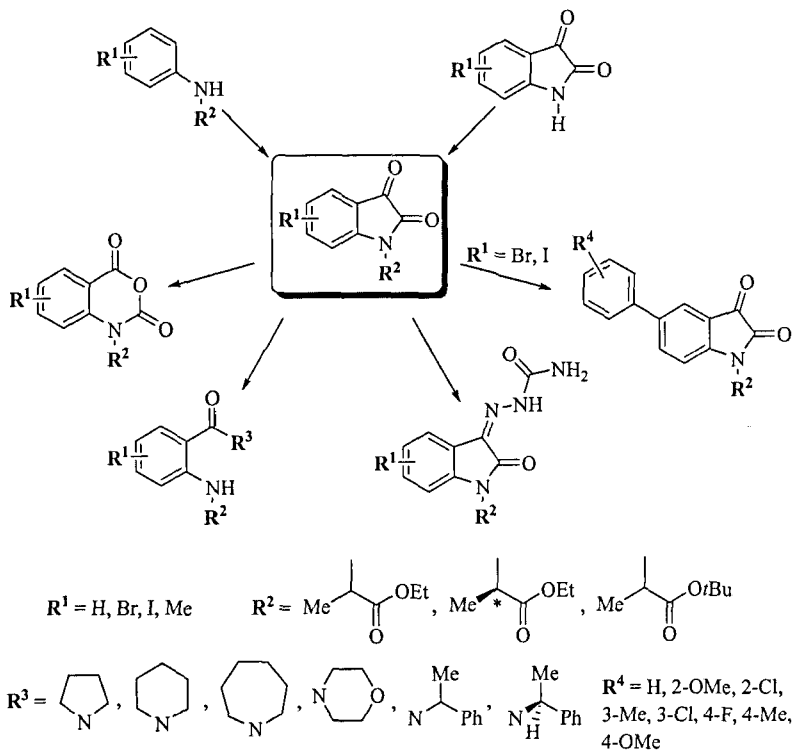


Схема 1

I. Получение изитинов с хиральным заместителем при атоме азота.

1.1. Синтез рацемических N-алкилзамещенных изитинов

Для синтеза рацемических N-алкилзамещенных изитинов **1a-c** мы использовали стандартную методику, основанную на реакции нуклеофильного замещения, что позволило получить требуемые изитины с высокими выходами (72-81%) (Схема 2).

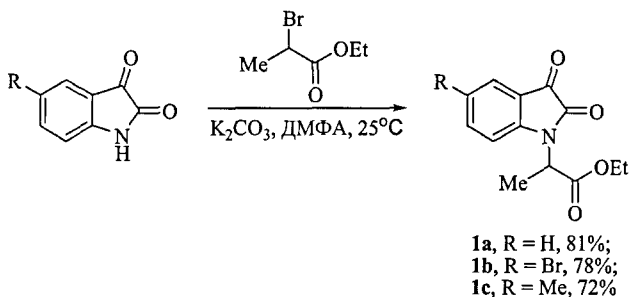


Схема 2

При использовании этого подхода для алкилирования 5-йодизатина, полной конверсии исходного соединения не наблюдалось, и выход ожидаемого продукта не превышал 10%. В качестве альтернативного метода мы выбрали способ алкилирования изатинов под действием микроволнового излучения, описанный в литературе. Для поиска оптимальных условий проведения реакции мы провели серию экспериментов, в которых варьировали растворитель, основание, время реакции и мощность микроволнового излучения. Так, при использовании в качестве основания K_2CO_3 исходное соединение не вступало в реакцию алкилирования, более эффективным основанием оказался Cs_2CO_3 . Лучшие результаты были достигнуты при использовании системы Cs_2CO_3 – ДМФА в течение 8 мин и мощности микроволнового излучения 170 Вт (Схема 3). В этих условиях нам удалось получить требуемый изатин **1d** с выходом 35%.

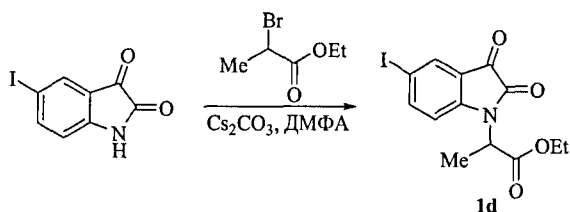


Схема 3

Преимущества реакции алкилирования изатинов в микроволновой печи по сравнению с классическими методами состоят в том, что она протекает за очень короткое время, требует несравнимо меньшее количество растворителя (до нескольких капель), что облегчает выделение продуктов реакции, и приводит к более высоким выходам.

1.2. Синтез оптически чистых изатинов с хиральным заместителем при атоме азота

1.2.1. Получение нерацемических изатинов методом прямого алкилирования

Для получения нерацемического изатина с хиральным заместителем при атоме азота мы предприняли попытку алкилирования изатина коммерчески доступным

этиловым эфиром (*S*)-2-гидроксипропионовой кислоты в условиях стереоспецифичной реакции Мицунобу. Для нее характерно одно существенное ограничение – используемый субстрат должен обладать определенной кислотностью ($pK_a \leq 11$). Теоретически рассчитанное значение pK_a изатина составляет 10.42, что могло позволить использовать его в реакции Мицунобу. В качестве окислительно-восстановительной была выбрана система трифенилфосфин – диизопропиловый эфир азодикарбоновой кислоты (DIAD), реакцию проводили в атмосфере аргона с эквимолярными количествами реагентов при комнатной температуре. В ходе хроматографической очистки нами был выделен только исходный изатин, продукт алкилирования изатинового ядра отсутствовал. Была предпринята повторная попытка при использовании избытка алкилирующего реагента и увеличении времени реакции до 36 ч, однако и в этих условиях алкилирования изатинового ядра энантиомерно чистым спиртом не происходило. Возможно, это было связано со стерическими факторами или недостаточной нуклеофильностью субстрата, так как отрицательный заряд на атоме азота в молекуле изатинового нуклеофила делокализован между атомами азота и кислорода.

На следующем этапе работы алкилирование производного изатина проводили этиловым эфиром (*S*)-2-гидроксипропионовой кислоты в классических условиях. Применение такого гидроксиэфира в качестве алкилирующего агента требует его предварительной активации, поэтому было синтезировано соответствующее метансульфонильное производное гидроксиэфира **2**. Реакцию с избытком метансульфонилхлорида (MsCl) проводили в пиридине при 0-5°C в течение 6-8 ч (Схема 4).

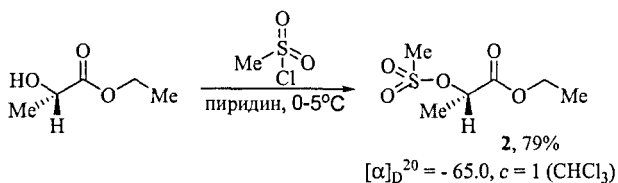


Схема 4

Для алкилирования 5-метилизатина мы использовали эквимолярные соотношения реагентов, однако через 12 ч в реакционной смеси оставался исходный изатин. При добавлении 15% мольного избытка метансульфонильного производного гидроксиэфира **2** весь исходный изатин вступал в реакцию нуклеофильного замещения (Схема 5).

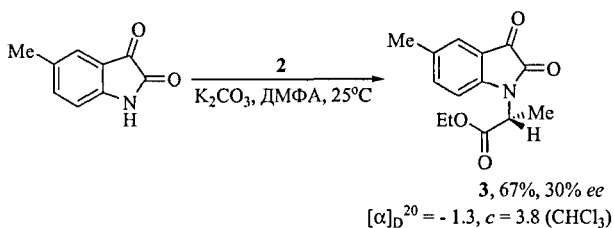


Схема 5

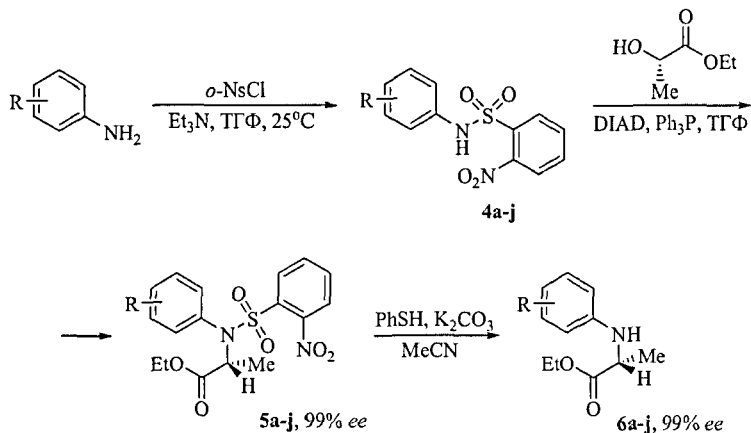
Для соединения **3** была обнаружена оптическая активность и измерен угол вращения, однако энантиомерный состав полученного изатина, определенный методом ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы, показал присутствие обоих изомеров. При этом энантиомерная чистота производного изатина не превысила 30%. Объяснить наблюдаемую в ходе алкилирования частичную рацемизацию можно тем, что сложные эфиры способны енолизироваться при действии оснований (алкоголятов щелочных и щелочноземельных металлов, K_2CO_3 и др.). Таким образом, из-за высокой подвижности протона (СН-кислотности) у α -углеродного атома в соединении **3** алкилирование 5-метилизатина при использовании метансульфонильного производного (*S*)-2-гидроксипропионовой кислоты **2** сопровождается частичной потерей энантиомерной чистоты, что не позволяет использовать этот метод для получения оптически активных изатинов реакцией прямого алкилирования.

Проанализировав полученные результаты, мы пришли к выводу, что нерацемические изатины с хиральными заместителями при атоме азота следует получать из соответствующих оптически чистых *N*-арилаланинов (источники хиральности) в результате различных циклизаций. Мы провели сравнительное изучение эффективности и стереоселективности трех различных подходов к синтезу изатинов с хиральным заместителем при атоме азота – синтез по Штолле, Гассману и Зандмейеру.

1.2.2. Синтез оптически активных N-арилаланинов

Исходные соединения для циклизации в нерацемические изатины, оптически чистые *N*-арилаланины **ба-j**, были получены в результате трёхстадийного синтеза, в котором ключевой стадией является частный случай реакции Мицунобу – алкилирование NH-кислотных соединений спиртами в присутствии окислительно-восстановительной системы трифенилфосфин – эфир азодикарбоновой кислоты (Таблица 1).

Таблица 1



| R | 4 | Выход соединения 4, % | 5 | Выход соединения 5, % | 6 | Выход амина 6, % |
|----------|---|-----------------------|--|-----------------------|---|------------------|
| | | | $[\alpha]_D^{20}$ соединения 5, c (CHCl ₃) | | $[\alpha]_D^{20}$ амина 6, c (CHCl ₃) | |
| H | a | 90 | a | +10.1 (3.27) | a | +40.0 (2.71) |
| 2-Me | b | 44 | b | +24.4 (2.50) | b | +21.1 (3.37) |
| 3,5-диMe | c | 42 | c | +12.9 (3.03) | c | +25.8 (3.33) |
| 4-F | d | 74 | d | +9.1 (3.08) | d | +38.5 (3.25) |
| 4-Cl | e | 58 | e | -7.1 (3.11) | e | +41.4 (3.43) |
| 4-Br | f | 72 | f | -8.4 (3.20) | f | +67.0 (3.37) |
| 4-I | g | 46 | g | -15.2 (2.50) | g | +32.8 (3.38) |
| 4-Me | h | 88 | h | +2.1 (3.27) | h | +49.2 (3.33) |
| 4-OMe | i | 87 | i | -2.5 (3.19) | i | +44.4 (3.51) |
| нафтил | j | 80 | j | -21.6 (3.34) | j | +25.8 (3.33) |

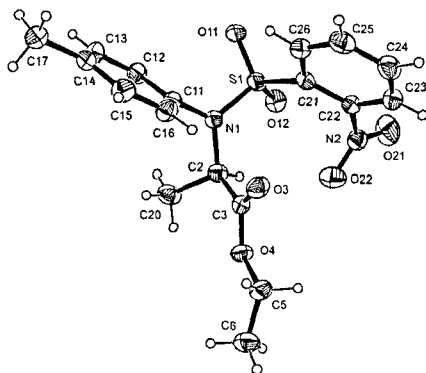


Рисунок 1 Молекулярная структура этилового эфира (*R*)-*N*-(2-нитрофенилсульфонил)-*N*-(4-метилфенил)-2-аминопропионовой кислоты (**5h**)

Исходные анилины обладают низкой NH-кислотностью, и для получения продуктов *N*-алкилирования по реакции Мицунобу необходимо предварительно ввести к атому азота анилина активирующую группу. Выбор такой группы мы проводили с учетом двух обстоятельств, во-первых, она должна увеличивать NH-кислотность анилина, а во-вторых, активирующая группа должна легко удаляться в мягких условиях, в

которых не происходит рацемизации продуктов алкилирования. В качестве активирующей группы мы использовали 2-нитрофенилсульфонильную (*o*-нозильную). В результате взаимодействия исходных анилинов с 2-нитробензолсульфонилхлоридом в ТГФ в присутствии Et₃N были выделены *N*-арилсульфониланилины **4a-j** с выходами 42-90%. На следующей стадии мы осуществили алкилирование соединений **4a-j** коммерчески доступным этиловым эфиром (*S*)-молочной кислоты в условиях реакции Мицунобу. Как известно, в этом случае нуклеофильное замещение проходит строго стереоспецифично с обращением конфигурации по механизму S_N2. Строение и конфигурация (*R*) полученных продуктов алкилирования были подтверждены данными PCA на примере сульфониламина **5h** (Рисунок 1). Для соединений **5a-j** также были измерены углы вращения (Таблица 1).

Существенным моментом нашего исследования являлся вопрос сохранения оптической чистоты сульфониламинов **5a-j** при удалении активирующей группы. Использование тиофенола в ДМФА в присутствии K₂CO₃ в качестве основания позволило получить оптически чистые эфиры (*R*)-*N*-арилаланинов **6a-j** с хорошими выходами и высокими энантиомерными избытками (до 99% *ee*). Оптическую чистоту полученных соединений **5a-j** и **6a-j** мы подтверждали на основании результатов ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы, а также спектральными методами.

Для этого мы зарегистрировали спектры ЯМР ¹H соединения (*R*)-**6f** и (*R,S*)-**6f** в присутствии эквивалентного количества хирального сольватирующего агента (*S*)-1,1'-бинафтил-2,2'-диола. В спектре соединения (*R,S*)-**6f** (B) в области 1.13-1.16 м.д. присутствуют два дублетных сигнала (*J* 6.8, 2.9 Гц) протонов группы -CHCH₃ в соотношении интегральных интенсивностей 1:1 (Рисунок 2a). В спектре соединения (*R*)-**6f** (A) наблюдается лишь один дублетный сигнал протонов указанной группы (Рисунок 2a). В пользу высокой энантиомерной чистоты соединения (*R*)-**6f** (A), полученного при алкилировании сульфониламина **4f** этиловым эфиром (*S*)-молочной кислоты в условиях реакции Мицунобу, свидетельствует форма мультиплетного сигнала протонов фрагмента CH₂CH₃ молекулы (Рисунок 2b).

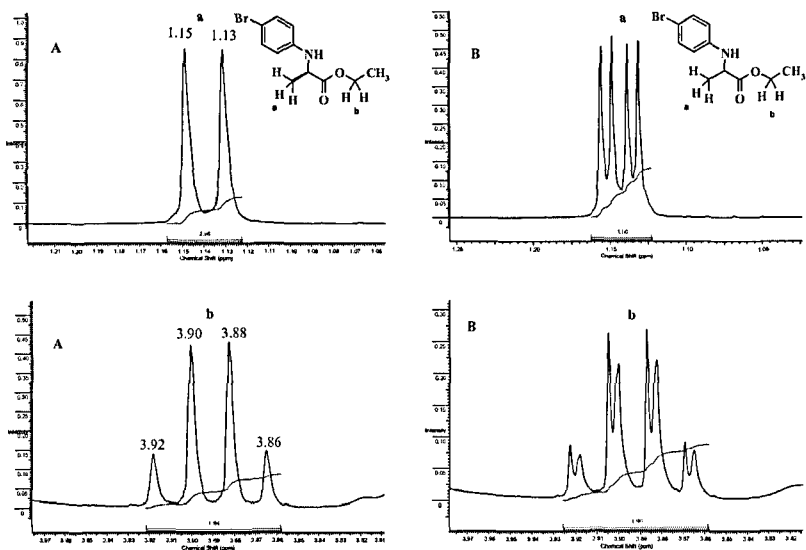


Рисунок 2 Фрагменты спектров (область алифатических протонов) этиловых эфиров (*R*)-6f (A) и (*R,S*)-6f (B) с (*S*)-1,1'-бинафтил-2,2'-дионом в C_6D_6

1.2.3. Получение нерацемических изатинов с использованием реакций циклизации

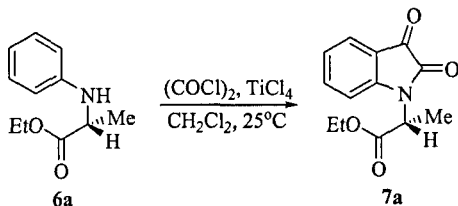
В качестве модельных субстратов мы выбрали *N*-арилаланины с заместителями H, Br, I, Me в *para*-положении, поскольку эти группы позволяют проследить влияние электронных эффектов заместителей на процесс циклизации, а в случае *para*-галогензамещенных соединений использовать их в реакциях кросс-сочетания.

Оптически чистые *N*-арилаланины в качестве исходных соединений были использованы в трех различных циклизациях – синтезе изатинов по Штолле, Гассману и Зандмейеру. Причем на рацемическом субстрате мы подбирали и оптимизировали условия, которые затем использовали для его энантимерно чистого аналога, чтобы изучить энантиоселективность реакций.

В синтезе изатинов по Штолле хлорангидриды *N*-арилоксаниловых кислот, получаемые при конденсации анилинов с избытком оксалилхлорида, циклизуются в соответствующие изатины под действием различных кислот Льюиса – $AlCl_3$, $BF_3 \cdot Et_2O$, $TiCl_4$, а реакцию часто проводят при нагревании. Нам необходимо было подобрать такой способ синтеза изатинов с хиральным заместителем при атоме азота, который протекал бы в наиболее мягких условиях и не приводил к рацемизации в случае использования оптически активных субстратов. Мы выбрали описанный в литературе метод, в котором в качестве кислоты Льюиса используется $TiCl_4$, а реакцию проводят в хлористом метиле

при 12°C. Однако в этих условиях мы не наблюдали образования требуемого изатина **7a**, а выделяли исходный амин **6a** (Таблица 2, строка 1). Изменения условий (количества TiCl_4 , времени реакции, температуры) привели к улучшению результатов. Самый большой выход изатина (58%) был получен при нагревании реакционной смеси до 30-35°C в течение 6 ч. (Таблица 2, строка 5).

Таблица 2



| | TiCl_4 , экв | Тем-ра, °C | Время, ч | Выход 7a *, % | Энантиомерный избыток, % <i>ee</i> | $[\alpha]_D^{20}, c = 1$ (CH_2Cl_2) | Выход (<i>R</i>)- 7a , % |
|---|-----------------------|------------|------------|----------------------|------------------------------------|---|-----------------------------------|
| 1 | 4 | 12 | 16 | - | - | - | - |
| 2 | 4 | 20 | 24 | 14 | 95 | +18.0 | 16 |
| 3 | 6 | 20 | 24 | 32 | - | - | - |
| 4 | 4 | 20 | 144 (6 дн) | 55 | 73 | +16.0 | 38 |
| 5 | 4 | 30-35 | 6 | 58 | 82 | +15.0 | 63 |

*условия реакции были отработаны на рацемических соединениях

Таким образом, отработав метод синтеза изатинов по Штолле на рацемическом N-алкилированном амине, мы распространили его и на энантиомерно чистый аналог. Важным моментом нашего исследования являлся вопрос сохранения оптической чистоты полученного изатина с хиральным заместителем при атоме азота. Для выяснения влияния времени реакции и температуры на энантиомерный выход изатина были проведены эксперименты под номерами 2, 4 и 5 (Таблица 2, строки 2, 4, 5). Оказалось, что повышение температуры в меньшей степени по сравнению с увеличением времени реакции (до 6 дн) влияет на сохранение оптической чистоты изатина. Самая высокая энантиомерная чистота изатина **7a** была достигнута в эксперименте №2 (24 ч, ~ 20°C) и составила 95% *ee*, т.е. частичная рацемизация наблюдалась и здесь (Таблица 2, строка 2). Для изатинов, полученных в трех разных экспериментах, были измерены углы вращения.

Другой возможный вариант циклизации N-алкилированного амина в изатин – синтез по Гассману. Мы использовали два подхода к синтезу изатинов по Гассману – первый заключается в получении хлорсульфоновой соли из соответствующих сульфоксида и оксалилхлорида; во втором подходе производное оксидола получают из промежуточного N-хлоранилина, который реагирует с этиловым эфиром

метилтиоуксусной кислоты с образованием азосульфониевой соли. В первом случае нам не удалось получить требуемое соединение, из реакционной смеси мы выделяли только исходный амин **6a**. Во втором случае реакция не протекала до конца. Как показали данные LCMS, в реакционной смеси помимо исходного амина **6a** присутствовало ациклическое промежуточное соединение **8** (Схема 6).

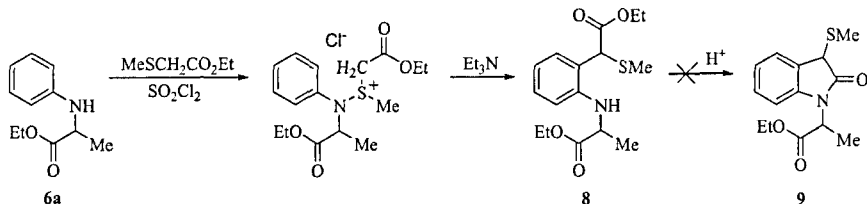


Схема 6

Увеличение времени реакции и количества реагентов приводили только к снижению выходов ациклического промежуточного соединения **8** (Таблица 3, строки 2, 3).

Таблица 3

Оптимизация условий получения ациклического соединения **8***

| | SO ₂ Cl ₂ (CH ₃ SCH ₂ CO ₂ Et) и Et ₃ N, экв. | Время, ч | Выход 8 , % |
|---|---|----------|--------------------|
| 1 | 1.06 и 1.04 | 3.5 | 27 |
| 2 | 1.5 и 1.47 | 3.5 | 18 |
| 3 | 1.06 и 1.04 | 5.5 | 13 |

Мы предположили, что причиной неудачи служит недостаточная кислотность среды. Однако использование более сильной трифторуксусной кислоты и соляной кислоты в различных концентрациях (Таблица 4, строки 2, 4, 5, 7, и 8) также не привели к продукту циклизации – 3-метилтио-2-оксиндолу **9**.

Таблица 4

Подбор условий циклизации соединения **8**

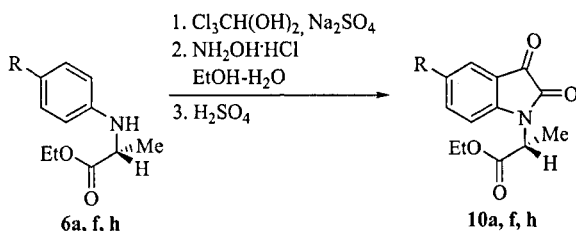
| | H ⁺ | Температура, °C | Время, ч | Продукт циклизации 9 |
|----|----------------------|-----------------|----------|-----------------------------|
| 1* | AcOH | 20 | 1 | - |
| 2 | CF ₃ COOH | 20 | 24 | - |
| 3* | 2 моль/л HCl | 20 | 18 | - |
| 4 | 6 моль/л HCl | 20 | 24 | - |
| 5 | 12 моль/л HCl | 20 | 24 | - |
| 6* | 1 моль/л HCl | 65 | 2 | - |
| 7 | 6 моль/л HCl | 65 | 4.5 | - |
| 8 | 12 моль/л HCl | 78 | 2 | - |

* условия реакции соответствуют литературным данным

Согласно данным LCMS мы наблюдали в реакционной смеси исходный амин **6a**, а также продукты его гидролиза. Возможно, мы не смогли получить продукт циклизации **9** из-за пространственных затруднений или его высокой стабильности.

Третий подход к синтезу изатинов с хиральным заместителем при атоме азота – метод Зандмейера основан на взаимодействии ароматических аминов с хлоральгидратом и солянокислым гидроксиламином с образованием изонитрозоацетанилидов, которые под действием серной кислоты циклизуются в соответствующие изатины. На основе полученных оптически чистых N-арилаланинов **6a,f,h** мы синтезировали по методу Зандмейера целевые изатины **10a,f,h** (Таблица 5), причем в качестве растворителя дополнительно использовали этанол для улучшения растворимости анилина. Энантиомерная чистота полученных изатинов, определенная методом ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы, составила 97–99% *ee*, а выходы находились в интервале 52–67%, для всех соединений были измерены углы вращения. Следует отметить, что природа заместителей в модельных субстратах не оказывает существенного влияния на процесс циклизации. Строение и абсолютная конфигурация – (*R*) полученных оптически чистых изатинов были подтверждены данными PCA на примере соединения **10f** (Рисунок 3).

Таблица 5



| 10 | R | $[\alpha]_D^{20}$ изатина, <i>c</i> (CHCl ₃) | Энантиомерный избыток, % <i>ee</i> | Выход, % |
|----|----|---|---------------------------------------|----------|
| a | H | +8.0 (1.0) | 99 | 52 |
| f | Br | +2.0 (1.0) | 97 | 57 |
| h | Me | -4.3 (3.8) | 99 | 67 |

Таким образом, из трех исследованных нами подходов к синтезу изатинов с хиральным заместителем при атоме азота только два из них – реакции Зандмейера и Штолле – приводят к получению требуемых изатинов. Синтез по Гассману неприменим к нашим модельным субстратам. В случае же получения оптически активных изатинов по Зандмейеру мы добились лучших результатов (>99% *ee*, выходы >52%), чем при синтезе таких же соединений по Штолле (95% *ee* при выходе 16%).

В результате исследований мы не только разработали метод синтеза изатинов с хиральным заместителем при атоме азота (синтез по Зандмейеру), но также показали, что

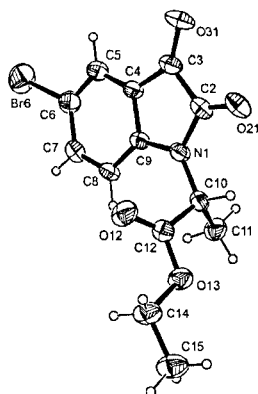


Рисунок 3 Молекулярная структура этилового эфира (*R*)-2-(5-бром-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-1-ил)пропионовой кислоты (**10f**)

использовали несколько описанных в литературе подходов. Известно, что в качестве окислителей для получения ангидридов применяют пероксид водорода, оксид хрома (VI), различные надкислоты. В нашем случае применение оксида хрома (VI) для окисления изатинов **1a-c** приводило практически к полному осмолению реакционной смеси. При использовании в качестве окислителя свежеприготовленного эфирного раствора моноперфталевой кислоты полная конверсия производных изатина в соответствующие ангидриды наблюдалась через 40 ч, а выходы ангидридов не превышали 30%. Самый лучший результат был достигнут при использовании в качестве окислителя избытка (1.8 экв.) *m*-хлорпербензойной кислоты (МСПВА). Реакцию проводили при комнатной температуре в хлористом метиле, что позволило получить требуемые изатовые ангидриды **11a-c** с высокими выходами (80-98%) в мягких условиях (Схема 7).

в этих условиях не происходит рацемизации в случае использования оптически активных субстратов. Таким образом, предложенный нами метод можно использовать для получения энантимерно чистых изатинов.

II. Химические свойства изатинов с хиральным заместителем при атоме азота.

II.1. Синтез изатовых ангидридов с хиральным заместителем при атоме азота

Изатовые ангидриды с хиральным заместителем при атоме азота до сих пор не были известны. Для окисления изатинов в соответствующие изатовые ангидриды мы

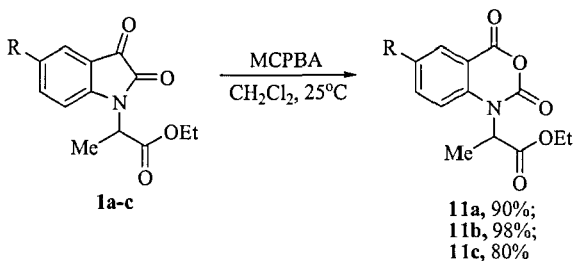


Схема 7

Используя найденные оптимальные условия для получения рацемических изотопных ангидридов, мы синтезировали оптически активный изотопный ангидрид (*R*)-**11a** с выходом 78% из соответствующего энантимерно чистого изотина (*R*)-**10a**, полученного циклизацией по Зандмейеру. Для соединения (*R*)-**11a** был измерен угол вращения $[\alpha]_D^{20} = +15$, $c = 1$ (CH₂Cl₂).

II.2. Синтез производных *N*-алкилантраниловых кислот

Амиды *N*-алкилантраниловых кислот мы получали при действии нуклеофилов на соответствующие изотопные ангидриды в различных условиях: при кипячении в ацетонитриле (метод *a*), в смеси растворителей ТГФ/ДМФА в присутствии каталитических количеств диметиламинопиридина (DMAP) (метод *b*) или в ДМФА при различных температурах (метод *в*). Метод *b* оказался наиболее эффективным, и приводил к более высоким выходам амидов *N*-алкилантраниловых кислот. Это можно объяснить тем, что добавление к смеси изотопного ангидрида и нуклеофила каталитических количеств DMAP приводит к образованию *in situ* интермедиата **12**, в котором карбоксильная группа активирована к реакциям с нуклеофилами (Схема 8).

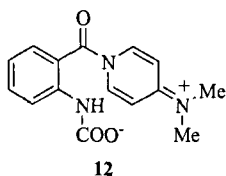
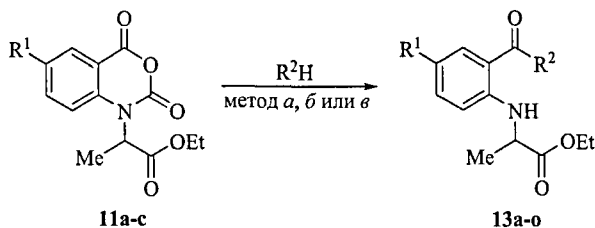

















Схема 8

Для оптимизации способа получения амидов *N*-алкилантраниловых кислот мы провели сравнительное изучение перечисленных выше методов на ряде моделей. В качестве нуклеофилов мы использовали вторичные циклические амины, а также фенилэтиламин. Все полученные результаты приведены в Таблице 6.

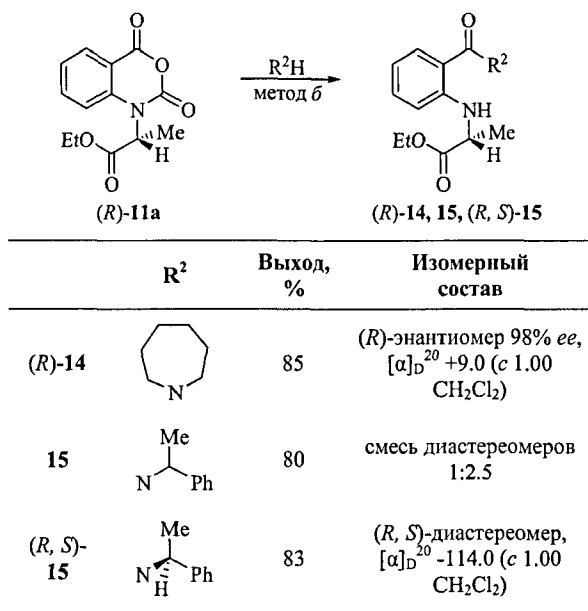
Таблица 6



| 13 | R ¹ | R ² | Метод | Выход, % | 13 | R ¹ | R ² | Метод | Выход, % |
|----|----------------|--|-------------------|-------------|----|----------------|---|----------------|-------------|
| a | H |  | метод <i>a</i> * | 61 | i | Me |  | метод <i>б</i> | 45 |
| | | | метод <i>б</i> ** | 54 | | | | | |
| b | Br |  | метод <i>a</i> | 51 | j | H |  | метод <i>a</i> | 57 |
| c | Me |  | метод <i>б</i> | 43 | k | Br |  | метод <i>a</i> | 49 |
| | | | | | | | | метод <i>б</i> | 72 |
| d | H |  | метод <i>б</i> | 56 | l | Me |  | метод <i>б</i> | 42 |
| e | Br |  | метод <i>б</i> | 59 | m | H |  | метод <i>a</i> | 48 |
| | | | | | | | | метод <i>б</i> | 85 |
| f | Me |  | метод <i>б</i> | 42 | n | Br |  | метод <i>a</i> | 57 |
| | | | | | | | | метод <i>б</i> | 53 |
| g | H |  | метод <i>б</i> | 83 | o | Me |  | метод <i>б</i> | 43 |
| h | Br |  | метод <i>б</i> | 70 | | | | | |

*метод *a*: CH₃CN, 85°C, 10-15 мин; **метод *б*: DMAP (кат), ТГФ/ДМФА (0.2 М), 25°C, 16 ч; ***метод *в*: ДМФА, 80°C, 3 ч.

Как следует из данных таблицы в большинстве случаев метод *б* оказывается наиболее эффективным, и позволяет в мягких условиях получать амиды с приемлемыми выходами. Использование разработанного нами метода позволило синтезировать из оптически чистого изотопного ангидрида (*R*)-**11a** соответствующие амиды под действием рацемического и энантимерно чистого (*S*)-фенилэтиламина и гексаметиленимина, с применением каталитических количеств DMAP в смеси ТГФ/ДМФА (5:1) (Таблица 7).



Энантиомерная чистота амида **14** была определена методом ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы, и составила 98% *ee*. В случае изатового ангидрида *(R)*-**11a** и рацемического фенилэтиламина получается смесь диастереомеров **15**, а при использовании в качестве нуклеофила *(S)*-фенилэтиламина – только один изомер *(R, S)*-**15** (Схема 9). Эти данные можно подтвердить на основании спектров ЯМР ¹H и ¹³C, которые были зарегистрированы в CDCl₃ и C₆D₆. Для точного отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹H, ¹³C соединения *(R, S)*-**15** были проведены эксперименты по двойному резонансу и селективной развязке от протонов.

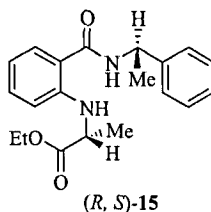


Схема 9

Таким образом, мы разработали на рацемических моделях синтетическую последовательность превращений N-алкилированных изатинов в амиды N-

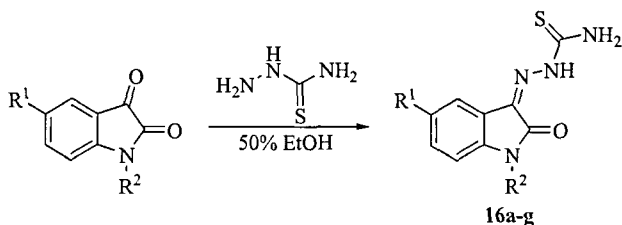
алкилантраниловых кислот, которую можно использовать для получения энантиомерно чистых субстратов.

II.3. Синтез производных тиосемикарбазонов

Интерес к тиосемикарбазонам изитинового ряда обусловлен в первую очередь тем, что соединения подобного строения проявляют очень широкий спектр биологической активности: противовирусное, антимикробное, противогрибковое действие; в медицинскую практику был введен препарат «Метисазон» (тиосемикарбазон N-метилизитина), применяемый для лечения натуральной и коровьей оспы.

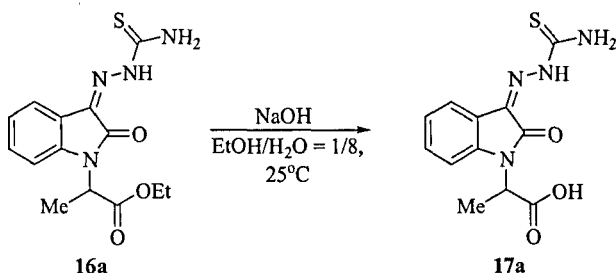
Производные тиосемикарбазонов **16a-g** были получены из соответствующих изитинов при взаимодействии с тиосемикарбазидом в 50% этаноле с высокими выходами (79-95%) (Таблица 8).

Таблица 8



| 16 | R ¹ | R ² | Выход, % | 16 | R ¹ | R ² | Выход, % |
|----|----------------|----------------|----------|----|----------------|----------------|----------|
| a | H | | 95 | e | H | | 93 |
| b | Br | | 85 | f | Br | | 84 |
| c | I | | 81 | g | I | | 79 |
| d | Me | | 94 | | | | |

Для улучшения растворимости полученных соединений в водных растворах, что требовалось для биологических испытаний, мы провели серию экспериментов с модельным субстратом **16a** для синтеза соответствующей кислоты **17a** (Таблица 9).



| | Основание | Растворитель | Температура, °С | Выход, % |
|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|----------|
| 1 | LiOH·H ₂ O (1 экв.) | MeOH | 25 | - |
| 2 | NaOH (1.5 экв.) | EtOH/H ₂ O = 1/8 | ~80 | - |
| 3 | NaOH (1.1 экв.) | EtOH/H ₂ O = 1/8 | 25 | 60 |

* Выделили продукт раскрытия изатинового кольца

При использовании в качестве основания моногидрата LiOH в метаноле мы не наблюдали в реакционной смеси продукта гидролиза сложноэфирной группы. Кипячение в водном этаноле с NaOH (1.5 экв.) привело к продукту раскрытия изатинового кольца. И только использование небольшого избытка основания – NaOH (1.1 экв.) в водном этаноле при комнатной температуре позволило получить ожидаемую кислоту **17a** с выходом 60%.

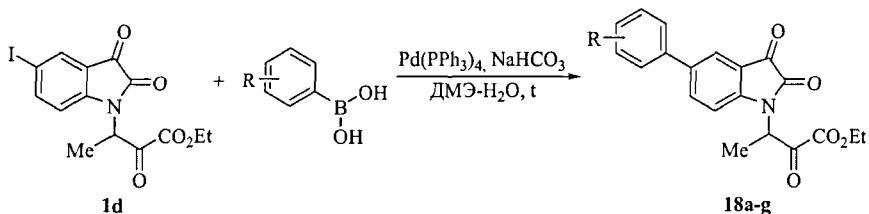
II.4. Синтез 5-арильных производных изатина с хиральным заместителем при атоме азота

Получить 5-арильные производные изатина с хиральным заместителем при атоме азота можно, используя несколько подходов: прямое алкилирование хиральным агентом изатинов, уже содержащих арильный заместитель в бензольном кольце; реакция кросс-сочетания с 5-галогензамещенными хиральными изатинами; формирование изатинового скелета из оптически чистых N-(*n*-арил)аланинов. Первый подход, вероятно, неприменим для получения энантиомерно чистых производных изатина, так как он требует сильноосновных сред, в которых происходит рацемизация конечных продуктов. Для осуществления второго подхода используются более слабые основания, а в третьем случае при формировании изатинового бицикла можно добиться очень высоких энантиомерных избытков (до 99% *ee*), как мы показали ранее.

В своей работе мы обратились ко второму и третьему подходам. Для получения продуктов кросс-сочетания мы провели серию экспериментов с модельным субстратом **1d**, причем все методики сначала были отработаны на рацемических соединениях. В результате реакции соединения **1d** с арилборной кислотой, хлоридом палладия в

присутствии катализатора межфазного переноса тетрабутиламмоний бромид (ТБАБ), основания Na_2CO_3 в системе ацетон/вода согласно данным LCMS с выходом 35% образовывался ожидаемый продукт кросс-сочетания. Однако реакционную смесь было сложно разделить хроматографическими методами, и мы решили использовать другие условия реакции кросс-сочетания. Исходный изатин **1d** реагировал с арилборной кислотой в присутствии тетракистрифенилфосфинпалладия в ДМЭ/вода, в качестве основания был взят NaHCO_3 . Результаты проведенных экспериментов представлены в Таблице 10.

Таблица 10



| 18 | R | Выход, % | 18 | R | Выход, % |
|----|-------|----------|----|-------|----------|
| a | H | 19 | e | 3-Me | 34 |
| b | 2-Cl | 35 | f | 4-F | 12 |
| c | 2-OMe | 42 | g | 4-OMe | 29 |
| d | 3-Cl | 35 | | | |

К сожалению, когда эти условия реакции были использованы для энантиомерно чистого 5-йодизатина с хиральным заместителем при атоме азота, мы выделили рацемический продукт кросс-сочетания. Видимо, силы основания NaHCO_3 достаточно для того, чтобы происходила рацемизация.

В случае соединения **1b**, содержащего в положении 5 атом брома, мы также выбрали реакцию кросс-сочетания по Сузуки, которую проводили в присутствии различных палладиевых катализаторов, оснований и растворителей. Нам удалось получить требуемый продукт кросс-сочетания **19** с высокими препаративными выходами (Схема 10). Однако мы не стали использовать эти условия для энантиомерно чистых субстратов, так как даже в более мягких условиях в случае йод-производных происходила рацемизация.

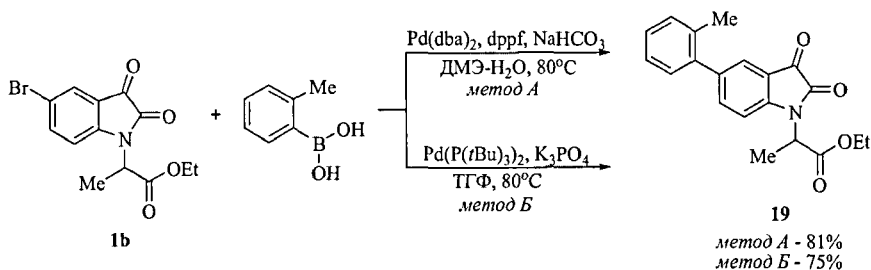


Схема 10

Тогда мы обратились к третьему подходу – синтезу из (*n*-толил)анилина (**20**) энантимерно чистого производного изатина с использованием реакции Мицунобу и циклизации по Штолле. В результате этой синтетической последовательности мы получили требуемое соединение **24** с энантимерным избытком 97% *ee* (Схема 11).

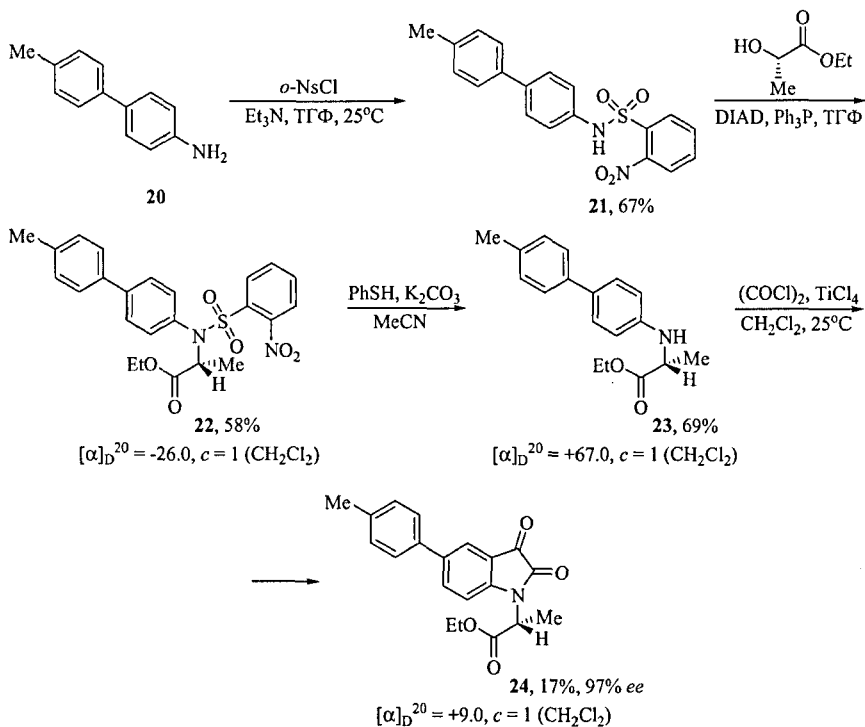


Схема 11

Таким образом, мы разработали синтетическую последовательность, которую можно использовать для получения энантимерно чистых 5-арильных производных изатина.

ВЫВОДЫ

1. Разработана энантиоселективная стратегия синтеза изатинов с хиральным заместителем при атоме азота, использующая в качестве исходных соединений энантиомерно чистые производные N-арилаланинов.
2. Проведено сравнительное изучение различных методов формирования изатинового бицикла (по Штолле, Зандмейеру, Гассману) и найдены оптимальные условия для получения производных N-алкилизатина с высокой энантиомерной чистотой до 99% *ee* (синтез по Зандмейеру).
3. Предложен метод синтеза хиральных N-арилаланинов с высокой степенью оптической чистоты на основе алкилирования производных сульфониланилинов этиловым эфиром (*S*)-молочной кислоты в условиях реакции Мицунобу. Абсолютная конфигурация N-арилаланинов подтверждена данными PCA.
4. Разработан новый подход к синтезу энантиомерно чистых 5-арилизатинов с хиральным заместителем при атоме азота, заключающийся в последовательном алкилировании (*n*-арил)анилина этиловым эфиром (*S*)-молочной кислоты в условиях реакции Мицунобу и последующей циклизации в изатин. Показано, что в условиях реакции кросс-сочетания хиральных 5-галогенизатинов с арилборными кислотами, катализируемой комплексами палладия, наблюдается полная рацемизация.
5. Разработан метод получения неизвестных ранее производных изатовых ангидридов с хиральным заместителем при атоме азота. Показано, что их энантиомерная чистота определяется оптической чистотой исходных изатинов.
6. На основе изатовых ангидридов получены новые хиральные амиды N-алкилантранилановых кислот, труднодоступные другими методами и перспективные для поиска биологически активных соединений.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Куркин А. В., Берновская А. А., Юровская М. А., Рыбаков В. Б. (2*R*)-Ethyl 2-(5-bromo-2,3-dioxindolin-1-yl)propanoate // *Acta Cryst.*, 2008, E64, 1448-1458.
2. Kurkin A. V., Bernovskaya A. A., Yurovskaya M. A. Synthesis of isatins with a chiral substituent at the nitrogen atom // *Tetrahedron:Asymmetry*, 2009, 20 (13), 1500-1505.
3. Kurkin A. V., Bernovskaya A. A., Yurovskaya M. A. Synthesis of N-alkylanthranilamides with a chiral substituent at the nitrogen atom // *Tetrahedron:Asymmetry*, 2010, 21 (17), 2100-2107.

4. Куркин А. В., Берновская А. А., Юровская М. А. Сравнительное изучение различных подходов к синтезу изатиннов с хиральным заместителем при атоме азота // *XГС*, 2010, 10, 1497-1504.
5. Берновская А. А., Куркин А. В. Синтез производных антралиловых кислот // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2007», Химия, Москва, 2007, 343.
6. Берновская А. А. Синтез оптически активных N-арилаланинов // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2008», Химия, Москва, 2008, 448.
7. Куркин А. В., Берновская А. А., Юровская М. А. Стереоселективный синтез производных индола из (R)-N-арилаланинов // Международная конференция «Техническая химия. От теории к практике», Пермь, 2008, 21-25.
8. Берновская А. А. Синтез и исследование превращений изатиннов с хиральным заместителем при атоме азота // Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Кисловодск, 2009, 267.
9. Куркин А. В., Белов Д. С., Берновская А. А., Бухряков К. А., Уткина А. А., Юровская М. А. // Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Кисловодск, 2009, 70-71.
10. Bervovskaya A. A., Kurkin A. V., Yurovskaya M. A. The Mitsunobu reaction in synthesis of new optically pure N-arylalanines // 5th International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (Inter YCOS-2009), Saint-Petersburg, Russia, 2009, 106.
11. Берновская А. А., Белов Д. С., Куркин А. В., Юровская М. А. 5-Арильные производные изатина с хиральным заместителем при атоме азота // International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry, Miskhor, Crimea, 2010, 116.
12. Берновская А. А. Изатины с хиральным заместителем при атоме азота: получение и химические свойства // III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста, Москва, 2010, У 10.
13. Куркин А. В., Берновская А. А., Бухряков К. В., Юровская М. А. Энантиомерная «скаффолдинг-стратегия» синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений // III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста, Москва, 2010, П 26.

Заказ № 45-а/11/10 Подписано в печать 08.11.2010 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1



ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; e-mail: info@cfr.ru