



На правах рукописи

Demf

Демьяченко Екатерина Александровна

**Азидоальдегиды и азидокетоны в синтезе
азотсодержащих гетероциклических соединений**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

- 2 ДЕК 2010

Москва 2010

Работа выполнена на кафедре органической химии имени И.Н.Назарова Московской государственной академии тонкой химической технологии имени М.В. Ломоносова

Научный руководитель: Доктор химических наук, профессор
Шуталев Анатолий Дмитриевич

Официальные оппоненты: Доктор химических наук, доцент
Белоглазкина Елена Кимовна
(Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова)

Доктор химических наук, профессор
Воскресенский Леонид Геннадьевич
(Российский университет дружбы народов)

Ведущая организация: Российский государственный университет нефти и газа им. И.М.Губкина

Защита диссертации состоится «20» декабря 2010 г. В 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.120.01 при Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова по адресу: 119571, г. Москва, проспект Вернадского, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МИТХТ им. Ломоносова. С авторефератом диссертации можно ознакомиться на сайте www.mitht.ru.

Автореферат разослан «20» ноября 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного
Совета, кандидат химических наук,
старший научный сотрудник



Лютик А.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Азидоальдегиды и азидокетоны представляют значительный интерес для синтетической органической химии. Они легко доступны и, благодаря наличию двух активных функциональных групп, обладают разнообразной реакционной способностью, что позволяет широко использовать их в качестве многоцелевых реагентов в органическом синтезе, в частности в синтезах азотсодержащих гетероциклических соединений: азиридинов, азетидинов, изоксазолов, пиперидинов и т.д. Очевидно, что изыскание новых путей синтетических трансформаций азидоальдегидов и азидокетонов представляет собой актуальную задачу.

Одним из неизученных до настоящего времени аспектов реакционной способности азидоальдегидов является создание с их использованием новых типов уреидоалкилирующих реагентов, содержащих азидогруппу в качестве заместителя. Ранее на кафедре органической химии МИТХТ им. М.В.Ломоносова был разработан общий способ получения гидрированных пиримидин-2-онов/тионов на основе реакции уреидоалкилирования енолятов карбонильных соединений α -тозилметилзамещенными мочевидами и тиомочевинами. Последние, в свою очередь, образуются трехкомпонентной конденсацией тиомочевин и мочевины с *p*-толуолсульфиновой кислотой и альдегидами. Мы предположили, что использование в данном синтезе альдегидов, содержащих в α - или в β -положении азидную группу могло бы привести к получению разнообразных пиримидинов, имеющих в боковой цепи указанную химически активную группу. Эти пиримидины далее могут быть подвергнуты различным реакциям циклизации и рециклизации, в частности с использованием реакции Штаудингера, с образованием разнообразных классов функционально замещенных азотсодержащих гетероциклических соединений: гидрированных пиримидинов, пиридинов, пирролов, конденсированных гетероциклических систем.

Новым направлением синтетического использования азидоальдегидов и азидокетонов является также их поведение в условиях реакции Штаудингера. Образующиеся в результате этой реакции иминофосфораны далее могут быть легко превращены в различные функционально замещенные альдегиды и кетоны, в частности содержащие изотиоцианатную группу. Последние являются основой для создания разнообразных гидрированных азотсодержащих гетероциклических соединений, в частности производных гексагидропиримидин-2-тиона.

Следует отметить, что синтез всех указанных выше гетероциклических соединений является весьма актуальным, что прежде всего связано с их

разнообразными практически полезными свойствами. Так, например, некоторые 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы являются активными радиопротекторами и купируют течение острой лучевой болезни. Известно иммуностимулирующее действие $N_{(3)}$ -гликозидов 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов. Производные гексагидропиримидин-2-тиона/она и 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тиона/она проявляют также высокую антигипертензивную, противовирусную, противобактериальную, гербицидную активности, являются стимуляторами центральной нервной системы. В ряду пиперидинов, содержащих в четвертом положении амидный заместитель, обнаружены соединения с ярко выраженной анальгетической активностью.

Работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре органической химии МИТХТ им. М.В.Ломоносова в рамках госбюджетной темы № 1-Б-9-329 "Создание нового поколения полифункциональных азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединений для решения проблем экологии, медицины и техники".

Цели работы. 1. Синтез α - и β -азидоальдегидов и создание на их основе новых уреидоалкилирующих реагентов – N -тозилметил(тио)мочевин, содержащих азидогруппу в качестве заместителя.

2. Изучение реакций полученных уреидоалкилирующих реагентов с енолятами α -функционализированных кетонов: синтез 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов или их ациклических предшественников, содержащих азидогруппу.

3. Изучение рециклизации или гетероциклизации синтезированных гидроксипиримидинов или их ациклических предшественников в условиях реакции Штаудингера: получение функционализированных пирролинов и тетрагидропиридинов.

4. Синтез на основе полученных соединений функционально замещенных пирролов, пиридинов, пиперидинов, тетрагидропиримидинов.

5. Создание на основе β -азидокетонов региоселективного способа получения β -изотиоцианатокетонов и, далее, 6-незамещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов.

Научная новизна. Впервые показано, что легкодоступные α - и β -азидоальдегиды и -кетоны могут быть использованы в синтезе ранее неизвестных функционализированных азотсодержащих гетероциклических соединений: гексагидро- и 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов/тионов, 1,2,3,4-тетрагидропиридинов, пиридинов, пиперидинов, пирролинов, пирролов с использованием на ключевых стадиях синтеза реакций уреидоалкилирования и Штаудингера.

Осуществлен синтез ранее неизвестных уреидоалкилирующих реагентов - α -тозилметилзамещенных(тио)мочевин, содержащих азидогруппу в качестве заместителя.

Впервые показано, что реакция α -тозилметилзамещенных тиомочевин с енолятами 1,3-дикарбонильных соединений приводит к 5-ацилзамещенным 4-гидроксипиримидин-2-тионам, содержащим в боковой цепи азидогруппу. Взаимодействием α -тозилметилзамещенных мочевиин с енолятами α -арилсульфонилкетонов осуществлен синтез оксоалкилмочевин.

На основе полученных 5-замещенных 4-гидроксипиримидинов, содержащих азидогруппу, или их ациклических предшественников с использованием реакции Штаудингера разработан метод получения ранее неизвестных уреидозамещенных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов и дигидропирролов.

Кислотно-катализируемой дегидратацией гидроксипиримидинов осуществлен синтез новых 5-ацилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидинов, содержащих азидогруппу. На примере одного из этих соединений показано, что при его обработке трифенилфосфином образуется иминофосфоран, который в растворах превращается в ранее неизвестную конденсированную гетероциклическую систему.

Показано, что уреидозамещенные дигидропирролы в присутствии кислот легко ароматизируются с отщеплением мочевины и образованием 3-арилсульфонилзамещенных пирролов.

Показано, что уреидозамещенные 3-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиридины могут быть легко восстановлены системой $\text{NaBH}_4 - \text{CF}_3\text{COOH}$ в 3-тозил-4-уреидопиперидины или окислены с помощью MnO_2 в 3-тозилпиридины.

На основе β -азидокетонс с использованием реакции Штаудингера создан новый регионаправленный способ получения β -изотиоцианатокетонс, реакцией которых с аминами синтезированы ранее труднодоступные 6-незамещенные 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы.

Практическая значимость. Расширен синтетический потенциал α - и β -азидоальдегидс и кетонс. Создан новый регионаправленный способ получения β -изотиоцианатокетонс, широко используемых в синтезас биологически активнх соединений. Разработаны общие препаративные методы синтеза ранее недоступных или труднодоступных гетероциклических соединений: функционализированных гексагидро- и тетрагидропиримидинов, дигидропирролов, пирролов, тетрагидропиридинов, пиридинов, пиперидинов. На основании данных виртуального скрининга, проведенного в программе PASS, доказана высокая вероятность (>60%) проявления синтезированными соединениями различных видов биологической активности. Полученные

соединения также могут широко использоваться в органическом синтезе в качестве исходных соединений.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликована 1 статья в журнале, рекомендованном ВАК, и 5 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Апробация работы. Основные результаты работы были доложены на Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2009), Всероссийской молодежной конференции-школе «Идеи и наследие А.Е.Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века» (Санкт-Петербург, 2010), III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения А.Н.Коста (Москва, 2010).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на страницах и включает введение, литературный обзор, посвященный синтезу и химическим превращениям β -азидоальдегидов и кетонов, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы - библиографических ссылок. Работа содержит схем, рисунка.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Согласно сформулированным выше целям исследования первым этапом работы являлся синтез исходных α - и β -азидоальдегидов и -кетонов. Их дальнейшие трансформации включали:

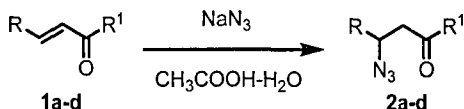
1. (а) Превращение в β -изотиоцианатокетоны с использованием реакции Штаудингера и реакции аза-Виттига; (б) последующий синтез 4-гидрокси-гексагидропиримидин-2-тионов.

2. (а) Превращение в α -тозилметилзамещенные (тио)мочевины, содержащие азидогруппу в качестве заместителя, с использованием реакции с *p*-толуолсульфиновой кислотой и (тио)мочевинной; (б) последующую реакцию с енолятами 1,3-дикарбонильных соединений или α -арилсульфонилкетонов; (в) циклизацию или рециклизацию полученных продуктов уреидоалкилирования в производные пиримидина, пиррола и пиридина.

1. Синтез α - и β -азидоальдегидов и -кетонов

Исходные β -азидоальдегиды и -кетоны **2a-d** были синтезированы реакцией α,β -непредельных карбонильных соединений **1a-d** с азидоводородной

кислотой, генерированной взаимодействием азидата натрия с водной уксусной кислотой. Таким образом при взаимодействии непредельных альдегидов **1a,b** с азидоводородной кислотой при температуре $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч были получены азидоальдегиды **2a,b**. В отличие от альдегидов, реакции с участием непредельных кетонов **1c,d** мы проводили при комнатной температуре в течение 1-4 ч. Выходы соединений **2a-d** составили 62-69 %. Надо отметить, что 3-азидо-1-фенилпропан-2-он (**2d**) был впервые получен таким методом.



1,2 a R = R¹ = H; **b** R = Me; R¹ = H; **c** R = H, R¹ = Me; **d** R = H, R¹ = Ph.

Полученные азиды **2a-d** представляли собой светложелтые маслообразные термически неустойчивые вещества, постепенно темнеющие и разлагающиеся при хранении при комнатной температуре. Согласно данным ¹H-ЯМР спектроскопии эти соединения получались в достаточно чистом виде и поэтому использовались в дальнейших реакциях без дополнительной очистки. Характерной особенностью ИК спектров соединений **2a-d** является наличие интенсивной полосы поглощения валентных колебаний азидогруппы в интервале 2096-2111 см⁻¹ и сильной полосы валентных колебаний карбонильной группы в области 1686-1725 см⁻¹.

В качестве α-азидоальдегида был выбран 2-азидоэтаналь (**3**), который использовался в реакции в виде диэтилацетала (**4**). Последний был синтезирован по литературному методу нуклеофильным замещением атома брома в диэтилацетале 2-бромэтанала на азидогруппу под действием азидата натрия в присутствии иодида калия (ДМСО, 90 °С, 120 ч). После вакуумной перегонки выход диэтилацетала 2-азидоэтанала (**4**) составил 70%.

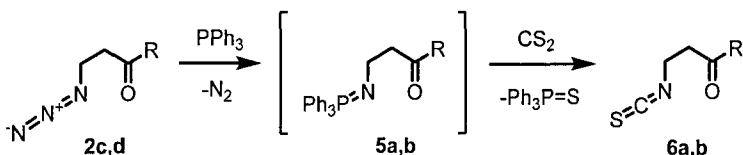
2. Региоселективный способ получения β-изотиоцианатокетонов.

Синтез 6-незамещенных 4-гидроксигексагидропиримидинов.

β-Изотиоцианатоальдегиды и -кетоны широко используются в синтезах разнообразных гетероциклических соединений. Основной способ получения данных соединений заключается в реакции тиоциановой кислоты с α,β-непредельными альдегидами и -кетонами. Существенным недостатком этого метода при использовании незамещенных в β-положении непредельных соединений является образование смесей изомерных β-изотиоцианато- и β-

тиоцианатоальдегидов и -кетонов, которые невозможно разделить простой перегонкой.

Мы предположили, что разнообразные β -изотиоцианатоальдегиды и -кетоны могут быть регионаправленно получены из соответствующих β -азидокарбонильных соединений с использованием реакций Штаудингера и аза-Виттига.

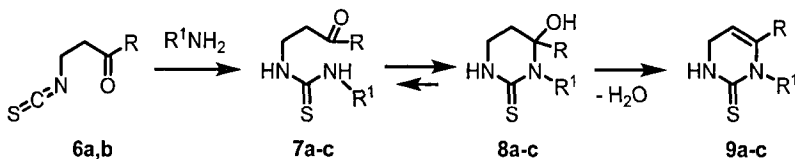


2c, 5a, 6a R = Me, 2d, 5b, 6b R = Ph.

Действительно, при обработке растворов азидокетонов **2c,d** в смеси CS_2 -ТГФ эквивалентным количеством PPh_3 при охлаждении с последующим перемешиванием реакционных смесей при комнатной температуре в течение 1-2.5ч, а затем при кипячении в течение 1.5-3.5 ч с выходами 51-64% нами были получены изотиоцианатокетоны **6a,b**. Реакция протекает, по-видимому, через промежуточное образование иминофосфоранов **5a,b**, которые при взаимодействии с сероуглеродом превращаются в целевые продукты. Их строение доказано методами ИК-, ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектроскопии, а их чистота – результатами элементных анализов.

Следует отметить, что разработанный нами метод позволяет получать именно β -изотиоцианатокетоны, без примеси изомерных β -тиоцианатокетонов, что является его преимуществом перед литературным способом.

Синтезированные изотиоцианатокетоны **6a,b** были использованы нами для получения ранее труднодоступных 6-незамещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов, некоторые из которых обладают ярко выраженной радиопротекторной активностью.



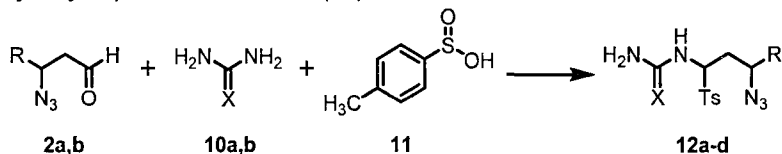
7-9 a R = Me, R¹ = H; b R = R¹ = Me; c R = Ph, R¹ = H.

Нами показано, что соединение **6a** легко реагирует с аммиаком или метиламином в ацетонитриле (20 °С, 1.5 ч), в результате чего с выходами 78-82% образуются 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы **8a,b**. В то же время в аналогичных условиях фенилзамещенный изотиоцианатокетон **6b** при взаимодействии с аммиаком давал смесь трех соединений – гидроксипиримидин **8с**, его ациклическую изомерную форму **7с** и тетрагидропиримидин **9с** в соотношении 35:51:14 соответственно. При проведении реакции соединения **6b** с аммиаком в диэтиловом эфире (20 °С, 30 ч) нам удалось получить смесь пиримидина **8с** и его ациклического изомера **7с** в соотношении 78:22 с общим выходом 59% без примеси продукта дегидратации **9с**.

Методом ¹H ЯМР спектроскопии нами установлено, что в растворе в ДМСО-*d*₆ соединение **8a** существует исключительно в циклической форме. При длительном выдерживании этого раствора наблюдается медленная дегидратация с образованием пиримидина **9a**. В то же время пиримидин **8b** в ДМСО-*d*₆ постепенно превращается в смесь этого соединения и его ациклического изомера **7b**. В равновесных условиях (20 °С, 50 дней) содержание изомера **7b** составляет 56%. При выдерживании раствора смеси соединений **8с** и **7с** (78:22) в ДМСО-*d*₆ также происходит медленное увеличение количества ациклического изомера **7с**, которое через 14 дней достигает 31%.

3. Синтез уреидоалкилирующих реагентов – тозилметилзамещенных мочевин и тиомочевин

Полученные азидоальдегиды **2a,b** мы использовали в синтезе уреидоалкилирующих реагентов - тозилметилзамещенных (тио)мочевин **12a-d**, который осуществляли трехкомпонентной конденсацией альдегидов **2a,b** с *p*-толуолсульфиновой кислотой (**11**) и мочевиной или тиомочевинной.



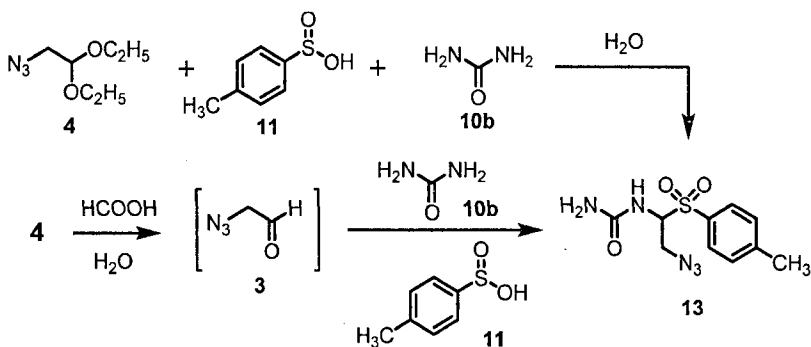
2 a R = H, **b** R = Me. **10 a** X = S, **b** X = O.

12 a X = S, R = H; **b** X = O, R = H; **c** X = S, R = Me; **d** X = O, R = Me.

Реакции с участием 3-азидопропаналя (**2a**) мы проводили в воде при комнатной температуре в течение 24 ч. При этом с выходами 76-86% были получены соединения **12a,b**. В аналогичных условиях взаимодействие 3-азидобутаналя (**2b**) с сульфоновой кислотой **11** и мочевиной или тиомоче-

виной протекают медленно и дает низкие выходы целевых продуктов **12c,d**. Однако при проведении этой реакции в водно-спиртовой смеси (2:1 об.) нам удалось получить соединения **12c,d** с выходами 69-81%. Следует отметить, что в реакциях **2a,b** с кислотой **11** и тиомочевинной или мочевиной реагенты брались в мольных соотношениях 1:1:1 и 1:1:3 соответственно. Использование избытка мочевины было необходимо для предотвращения образования *N,N'*-дизамещенного производного.

Аналогичным способом на основе диэтилацетала 2-азидоэтаноля (**4**) нами была синтезирована азидоэтилмочевина **13**. При этом мы использовали две синтетические процедуры. Первая заключалась в проведении реакции между ацеталем 2-азидоэтаноля **4**, *p*-толуолсульфиновой кислотой (**11**) и избытком мочевины **10b** в воде при комнатной температуре. По-видимому, в ходе реакции происходит катализируемый сульфоновой кислотой гидролиз соединения **4** с образованием 2-азидоэтаноля (**3**), который далее принимает участие в трехкомпонентной конденсации с *p*-толуолсульфиновой кислотой и мочевиной.



Следует отметить, что этот метод имеет существенные недостатки - длительное время реакции (5 дней) и низкий выход целевого продукта (43%). С целью сокращения времени реакции диэтилацеталь 2-азидоэтаноля (**4**) вначале обрабатывали 80%-ной муравьиной кислотой, а затем, без выделения образовавшегося альдегида **3**, проводили его реакцию с сульфоновой кислотой **11** и избытком мочевины. Таким образом, время реакции уменьшилось до 6 ч, а выход целевого продукта **13** составил 66%.

Тозилметилзамещенные (тио)мочевины **12a-d**, **13** представляли собой малорастворимые в воде вещества, вследствие чего они выпадали из реакционных смесей в виде белых кристаллических осадков, которые после окончания реакции отделялись простой операцией фильтрации.

Согласно данным ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектроскопии полученные соединения **12a-d**, **13** были достаточно чистыми, вследствие чего использовались далее в качестве уреидоалкилирующих реагентов без дополнительной очистки.

Строение соединений **12a-d**, **13** было доказано методами ИК-, ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектроскопии, а их чистота – результатами элементных анализов. На основании анализа спектральных параметров этих соединений нами сделан вывод, что нуклеофильным центром в изученных реакциях является атом серы, что приводит к образованию сульфонов, а не эфиров сульфоновой кислоты, что нельзя было исключить вследствие амбидентного нуклеофильного характера сульфоновой кислоты **11**. В ИК спектрах этих соединений наблюдаются сильные полосы поглощения симметричных и асимметричных валентных колебаний SO_2 группы в области $1128\text{-}1143\text{ см}^{-1}$ и $1281\text{-}1285\text{ см}^{-1}$ соответственно. Кроме этого в интервале $2084\text{-}2111\text{ см}^{-1}$ присутствует интенсивная полоса поглощения валентных колебаний азидогруппы, а в области $1520\text{-}1702\text{ см}^{-1}$ находятся сильные полосы поглощения колебаний атомов уреидного (в **12b,d**, **13**) и тиоуреидного фрагментов (в **12a,c**). Характерной особенностью ^1H -ЯМР спектров тозилметил(тио)мочевин **12a-d**, **13** является наличие в интервале 4.96-5.99 м.д. мультиплета протона, находящегося в α -положении к атому азота, а особенностью ^{13}C -ЯМР спектров - присутствие в области 67.6-71.4 м.д. сигнала третичного атома углерода, связанного с сульфонильной группой.

Следует также отметить, что соединения **12c,d**, имеющие два хиральных центра образуются в виде смесей двух диастереомеров.

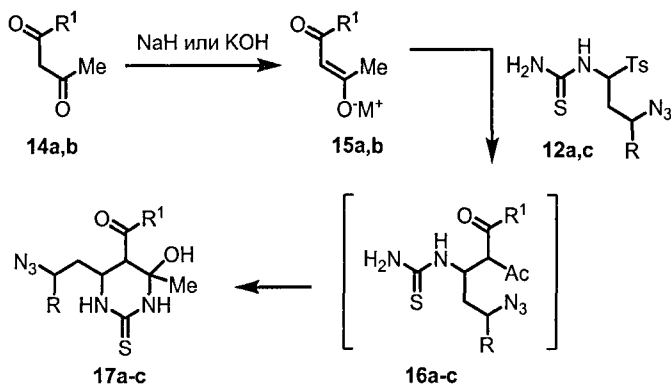
4. Синтез 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов и их ациклических предшественников

С целью синтеза 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов, содержащих азидоалкильный заместитель, и их ациклических предшественников нами была изучена реакция тозилметил(тио)мочевин **12a-d**, **13** с енолями α -замещенных кетонов, в качестве которых были использованы 1,3-дикарбонильные соединения и α -арилсульфонилкетоны.

4.1. Синтез 5-ацилзамещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов

Нами показано, что взаимодействие тозилметилтиомочевин **12a,c** с енолями ацетоуксусного эфира (**14a**) или ацетилацетона (**14b**) приводит к образованию 5-ацилзамещенных гидроксипиримидинов **17a-c**. Еноляты

15a,b были генерированы при обработке соответствующих СН-кислот **14a,b** гидроксидом калия в этаноле или гидридом натрия в сухом ацетонитриле. Реакции мы проводили при комнатной температуре в течение 7-8 ч. В случае использования гидрида натрия в качестве основания выходы полученных продуктов были выше (80-85%), чем в случае использования гидроксида калия.



15 a R¹ = OEt, **b** R¹ = Ac.

16,17 a R = H, R¹ = OEt; **b** R = Me, R¹ = OEt; **c** R = H, R¹ = Ac.

В ходе реакции происходит нуклеофильное замещение легко уходящей тозилльной группы в соединениях **12a,c** на остаток СН-кислоты с образованием оксоалкилзамещенных тиомочевин **16a-c**, которые далее подвергаются самопроизвольной внутримолекулярной гетероциклизации с образованием 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов **17a-c**.

Особенностью строения 5-ацилзамещенных 4-гидроксигексагидропиримидинов **17a-c** является возможность их существования в ациклической изомерной форме (кольчато-цепная изомерия). На основании данных ИК-, ¹H- и ¹³C-ЯМР спектроскопии нами сделан вывод, что полученные соединения в кристаллическом виде и в растворе существуют исключительно в циклической форме. Так, в ¹H-ЯМР спектрах соединений **17a-c** в растворе в ДМСО-*d*₆ присутствует сигнал протона гидроксильной группы в области 6.00-6.12 м.д., а в ¹³C-ЯМР спектрах - сигнал в области 77.5-77.9 м.д., принадлежащий атому углерода, связанному с гидроксильной группой.

Поскольку гидроксипиримидины **17a,c** имеют три хиральных атома углерода, они могут получаться в виде четырех диастереомеров. На основании анализа ¹H-ЯМР спектров этих соединений установлено, что они образуются в виде смеси двух диастереомеров с существенным преобладанием одного

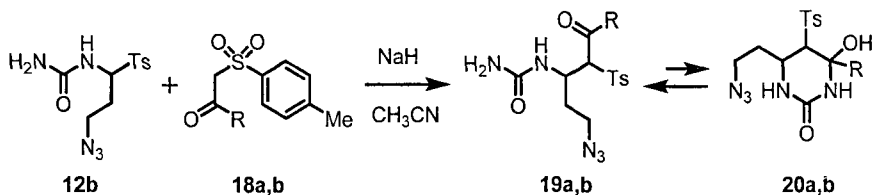
из них (96:4 и 94:6 для соединений **17a,c** соответственно). Главный диастереомер имеет *транс*-диэкваториальное расположение заместителей при атомах C₍₅₎ и C₍₆₎, что подтверждается большой величиной константы спин-спинового взаимодействия $^3J_{5-H,6-H} = 12.1$ Гц.

Соединение **17b**, имеющее четыре хиральных центра, образуется в виде смеси четырех диастереомеров в соотношении 56:22:14:8.

4.2. Реакция тозилметилзамещенных мочевин с енолями α -арилсульфонилкетонов. Синтез оксоалкилмочевин.

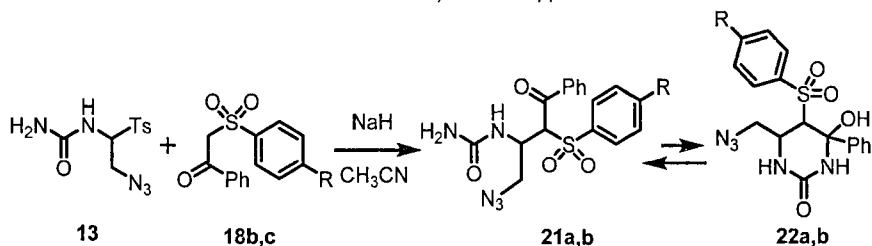
Развитием работы стало изучение взаимодействия тозилалкилмочевин **12b**, **13** с енолями α -арилсульфонилкетонов **18a-d**. Сульфоны **18a,b** синтезированы нами взаимодействием соответствующих α -галогенкетонов с *p*-толуолсульфинатом натрия при кипячении в этаноле.

Нами показано, что взаимодействие (3-азидопропил)мочевин **12b** с енолями соединений **18a,b** протекает при комнатной температуре в сухом ацетонитриле в течение 8 ч и приводит к образованию оксоалкилзамещенных мочевин **19a,b** с выходами 87-92 %.



18-20 a R = Me; b R = Ph.

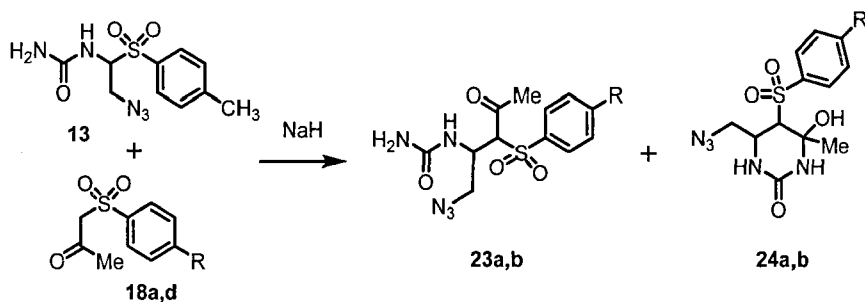
В аналогичных условиях протекает реакция (2-азидоэтил)мочевин **13** с енолями сульфонов **18b,c** (ацетонитрил, 20 °C), результатом которой является синтез оксоалкилмочевин **21a,b** с выходами 74-88%.



18b, 21a, 22a R = Me; 18c, 21b, 22b R = H.

Характерной особенностью строения полученных соединений **19a,b**, **21a,b** в кристаллическом состоянии и в растворах является их существование исключительно в ациклических формах. Спектральных признаков соответствующих циклических изомерных форм **20a,b**, **22a,b** нами не обнаружено. Мы предполагаем, что такое строение указанных соединений обусловлено с влиянием пространственных и стереоэлектронных факторов. По данным ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектроскопии соединения **19a,b** и **21a,b** представляют собой смесь двух диастереомеров с небольшим преобладанием одного из них (54-62%).

Интересные результаты получены при изучении реакции (2-азидоэтил)мочевины **13** с сульфонами **18a,d** в ТГФ или ацетонитриле. В этом случае образуются смеси оксоалкилмочевин **23a,b** и 5-арилсульфонилгексагидропиримидин-2-онов **24a,b** с общими выходами 57-78%. Методом ^1H -ЯМР спектроскопии показано, что соотношение ациклического и циклического изомеров в полученных смесях зависит от использованного нуклеофила растворителя.

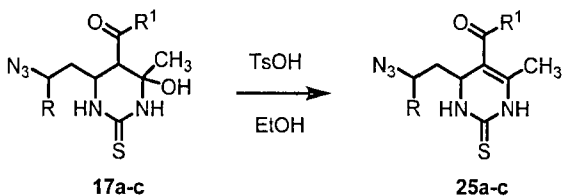


22, 23 a R = H; b R = Me.

В ЯМР спектрах полученных смесей наблюдаются спектральные признаки обеих изомерных форм. Так, мочевины **23a,b** в ^1H -ЯМР спектрах дают уширенный синглет протонов группы NH_2 в диапазоне 5.67-5.79 м.д., дублет протона в α -положении к карбонильной группе при 4.80-5.00 м.д., мультиплет протона в α -положении к группе NH при 4.11-4.52 м.д. В ^1H -ЯМР спектра присутствуют также сигналы протонов циклических форм **24a,b** - синглет протона гидроксильной группы в области 6.00-6.10 м.д., два сигнала протонов NH в интервалах 7.04-7.20 и 6.70-6.76 м.д. В ^{13}C -ЯМР спектрах наблюдаются сигнал карбонильной группы при 188.4-199.6 м.д. (для **23a,b**) и характеристический сигнал атома углерода $\text{C}_{(4)}$ при 79.1-79.4 м.д. (для **24a,b**).

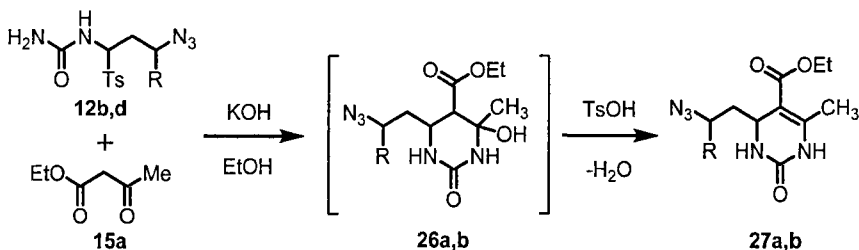
5. Синтез 5-ацилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов

Синтез 5-ацилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов и их 2-тиоксоаналогов мы проводили с использованием двух методов. Первый метод заключался в дегидратации гидроксипиримидинов **17a-c** при кипячении в этаноле в присутствии каталитического количества *p*-толуолсульфокислоты (20-25 мол%). При этом с выходами 79-90% были получены соединения **25a-c**, содержащие в боковой цепи азидную группу.



25 a X = S, R = H, R¹ = OEt; **b** X = S, R = Me, R¹ = OEt; **c** X = S, R = H, R¹ = Ac.

Второй метод мы использовали для получения тетрагидропиримидинов **27a,b**. Синтез этих соединений мы проводили непосредственно из тозилметилзамещенных мочевин **12b,d** с последующей дегидратацией образовавшихся гидроксипиримидинов **26a,b** без их выделения путем подкисления реакционных смесей *p*-толуолсульфокислотой. Выход пиримидинов **27a,b** в расчете на исходные сульфоны **12b,d** составил 62-71%.

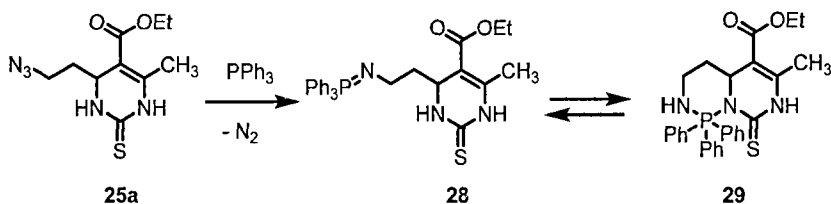


26-27 a R = H; **b** R = Me.

Строение полученных соединений **25a-c**, **27a,b** доказано методами ИК-, Н- и ¹³С-ЯМР спектроскопии. Так, в ¹³С-ЯМР спектрах этих соединений в интервалах 98.9-110.7 и 144.8-149.0 м.д. наблюдаются сигналы атомов углерода при двойной связи (C₍₅₎ и C₍₆₎ соответственно). ¹Н-ЯМР спектры пиримидинов **25a-c**, **27a,b** характеризуются наличием мультиплета протона Н-Н в области 4.13-4.28 м.д., сигнала протона группы N₍₁₎H (9.06-9.10 м.д. для

27a,b и 10.20-10.25 м.д. для **25a-c**) и сигнала протона группы $N_{(3)}H$ (7.45-7.6 м.д. для **27a,b** и 9.41-9.53 м.д. для **25a-c**).

На примере соединения **25a** нами продемонстрировано, что тетрагидропиримидины, содержащие азидоалкильную группу в боковой цепи, могут быть использованы в синтезах конденсированных гетероциклов. Так, нам показано, что при взаимодействии соединения **25a** с трифенилфосфином сухом ацетонитриле (20 °С, 24 ч) с выделением азота с выходом 75% образуется иминофосфоран **28**. Структура соединения **28** была однозначной подтверждена данными 1H -, ^{13}C - и ^{31}P -ЯМР спектроскопии, элементным анализом, а также результатом рентгеноструктурного анализа.



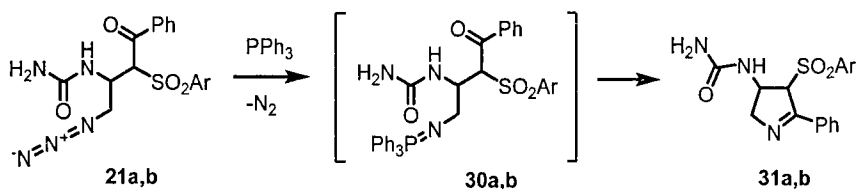
Методами 1H -, ^{13}C - и ^{31}P -ЯМР спектроскопии нами обнаружено, что в растворе в $DMCO-d_6$ иминофосфоран **28** в результате нуклеофильной атаки атома азота на атом фосфора постепенно превращается в ранее неизвестную бициклическую систему **29**, содержащую пентакоординированный атом фосфора. Следует отметить, что эта реакция является новым примером кольчато-цепного превращения.

6. Синтез производных пиррола и пиридина с использованием реакции Штаундингера

Синтезированные нами продукты уреидоалкилирования содержат явном или замаскированном виде фрагмент γ - и δ -азидокетона, вследствие чего в условиях реакции Штаундингера могут быть превращены в ранее неизвестные функционализированные пирролы и пиридины.

6.1. Синтез 3-арилсульфонилзамещенных пирролинов и пирролов

Нами установлено, что при реакции оксоалкилмочевин **21a,b**, полученных из диэтилацеталя α -азидоэтаноля, с трифенилфосфином в ацетонитриле (81 °С, 4 ч) с выходами 74-75% образуются 4-арилсульфонилзамещенные 3-уреидо-3,4-дигидро-2H-пирролы **31a,b**.

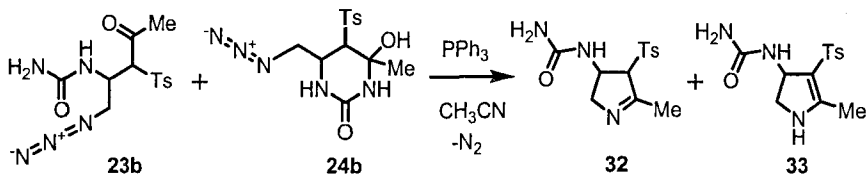


30-31 a Ar = Ph; **b** Ar = 4-MeC₆H₄.

Образование соединений **31a,b** протекает, по-видимому, через промежуточные иминофосфораны **30a,b**, которые подвергаются внутримолекулярной циклизации с участием карбонильной группы (реакция аза-Виттига).

Методами ¹H- и ¹³C ЯМР спектроскопии показано, что пирролины **31a,b** получаются в виде единственного диастереомера с *транс*-ориентацией заместителей при атомах C₍₃₎ и C₍₄₎. Последний вывод сделан на основании анализа констант спин-спинового взаимодействия протонов 3-Н, 4-Н и 2-Н_а, 2-Н_б в ¹H-ЯМР спектрах (³J_{3-Н,4-Н} ~ 0, ³J_{3-Н,4-Н_а} = 5.1-5.3, ³J_{3-Н,4-Н_б} ~ 1 Гц).

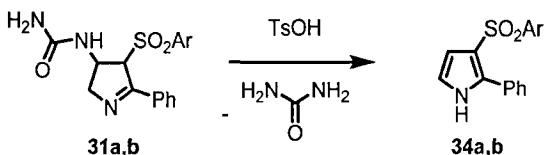
Кипячением смеси соединений **23b** и **24b** в сухом ацетонитриле в присутствии трифенилфосфина получена смесь двух изомерных соединений - 3,4-дигидро-2H-пиррола **32** и продукта имин-енаминового таутомерного сдвига - 2,3-дигидро-1H-пиррола **33** в соотношении 58:42 с общим выходом 61%. Очевидно, что синтез пирролинов из гидроксипиримидина **24b** протекает через промежуточное образование его ациклического изомера **23b**.



В ЯМР спектрах смеси наблюдаются спектральные признаки обоих соединений **32** и **33**. Так, дигидропиррол **33** в ¹H-ЯМР спектре дает уширенный синглет протона группы NH пиррольного кольца при 4.56 м.д., мультиплеты протонов 2-Н и 3-Н в областях 3.05-3.10 и 4.28-4.34 м.д. соответственно. Кроме этого в спектре присутствуют сигналы протонов соединения **32** - дублет протона 4-Н при 5.92 м.д. и мультиплет протона 3-Н при 4.66-4.72 м.д. В ¹³C-ЯМР спектре наблюдается сигнал иминиевого атома углерода при 161.5 м.д. (для **32**) и сигнал атома углерода C₍₄₎ при 99.7 м.д. (для **33**).

Нами показано, что синтезированные дигидропирролы могут являться исходными соединениями для получения функционализированных пирро-

лов. Так, при кипячении соединений **31a,b** в этаноле в присутствии каталитического количества *p*-толуолсульфокислоты (30 мол%) протекает отщепление мочевины, в результате чего с выходами 93-94% образуются 3-арилсульфонилпирролы **34a,b**.

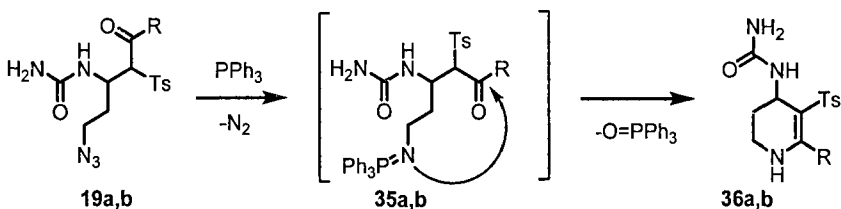


34 a Ar = Ph; **b** Ar = 4-MeC₆H₄.

Строение соединений **34a,b** подтверждено данными ИК-, ¹H- и ¹³C-ЯМР спектроскопии. Так, в ¹H-ЯМР спектре пирролов **34a,b** присутствуют уширенный синглет протона группы NH в области 12.00-12.04 м.д., а также сигналы протонов пиррольного кольца в интервалах 6.97-6.99 и 6.58-6.61 м.д.

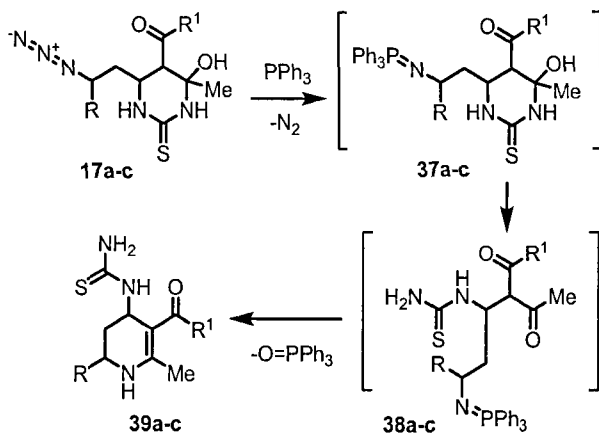
6.2. Синтез 3-функционально замещенных пиридинов, тетрагидропиридинов и пиперидинов

Нами показано, что в условиях реакции Штаундингера (PPh₃, ТГФ, кипячение) оксоалкилзамещенные мочевины **19a,b**, полученные из β-азидо альдегидов, с выходами 82-90% превращаются в 3-тозил-4-уреидо-1,2,3,4-тетрагидропиридины **36a,b**.



35-36 a R = Me; **b** R = Ph.

Аналогичным образом, при взаимодействии 5-ацилзамещенных 4-гидроксипиримидинов **17a-c** с трифенилфосфином нами осуществлен синтез 4-ацил-4-уреидо-1,2,3,4-тетрагидропиридинов **39a-c**. Эта реакция протекает по-видимому, через образование ациклических фосфоранов **38a-c**, которые далее подвергаются гетероциклизации с последующим имин-енаминным таутомерным сдвигом.



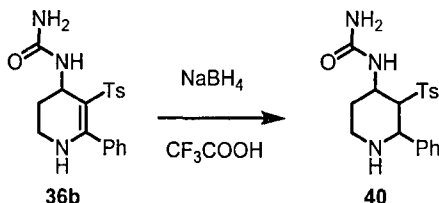
37-39 a R = H, R¹ = OEt; **b** R = Me, R¹ = OEt; **c** R = H, R¹ = Ac.

Следует отметить, что важным фактором для успешного протекания этих реакций, в связи с необходимостью раскрытия пиримидинового цикла, оказался выбор растворителя. Так, лучшим растворителем для синтеза 5-ацетилзамещенного тетрагидропиридина **39c** является ТГФ, а для эфиров 5-тетрагидропиридинкарбоновых кислот **39a,b** – 1,2-диметоксизтан.

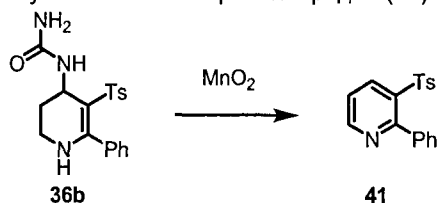
Структуры соединений **36a,b**, **39a-c** подтверждены методами ИК-, ¹H- и ¹³C-ЯМР спектроскопии. Так, в ¹³C-ЯМР спектрах этих соединений наблюдаются сигналы атомов углерода пиримидинового кольца в интервалах 153.1-156.1 (C₍₆₎), 89.9-100.7 (C₍₅₎), 42.5-47.9 (C₍₄₎), 35.4-36.0 (C₍₂₎) и 26.5-32.5 м.д. (C₍₃₎). В ¹H-ЯМР спектрах присутствуют мультиплеты протонов 3-Н и 2-Н в областях 1.15-2.21 м.д. и 2.80-3.28 м.д., мультиплет протона 4-Н при 4.53-5.05 м.д. и сигнал протонов группы N₍₁₎H в интервале 7.07-7.30 м.д.

Полученные тетрагидропиридины **36a,b**, **39a-c** представляют значительный интерес в качестве исходных соединений в синтезах разнообразных гидрированных и ароматических пиридинов. Так, нами показано, что при восстановлении тетрагидропиридина **36b** системой натрийборгидрид - трифторуксусная кислота в ТГФ с выходом 65% образуется 4-уреидозамещенный пиперидин **40**. Реакция протекает стереоселективно с образованием двух диастереомеров в соотношении 72:28. Их конфигурации и предпочтительные конформации были установлены на основе анализа ¹H-ЯМР спектров и данных ¹H,¹H-NOESY. Так, наличие кросс-пиков между протоном NH группы фрагмента мочевины и аксиальными протонами 2-Н и 6-Н в ¹H,¹H-NOESY для основного изомера пиперидина **40** свидетельствуют об аксиальной ориентации уреидного остатка и экваториальном положении фенильного

радикала при $C_{(2)}$. Низкие значения вицинальных КССВ протонов 2-Н, 3-Н и 4-Н (${}^3J_{2-Н,3-Н} = 3.0$, ${}^3J_{3-Н,4-Н} = 1.8$ Гц) доказывают аксиальную ориентацию тозилной группы в этом изомере. Путем однократной перекристаллизации смеси нам удалось получить главный изомер в чистом виде.



Нами показано, что тетрагидропиридины могут быть легко превращены в пиридины. Так, при действии на тетрагидропиридин **36b** активированного диоксида марганца в кипящем толуоле происходит отщепление фрагмента мочевины с последующей окислительной ароматизацией, в результате чего с выходом 64% образуется 3-тозил-2-фенилпиридин (**41**).



Строение соединения **41** подтверждено методами ИК-, ${}^1\text{H}$ - и ${}^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопии.

7. Потенциальная биологическая активность синтезированных соединений

В рамках поиска путей возможного практического применения синтезированных соединений нами был осуществлен их виртуальный скрининг с помощью программы PASS (ИБМХ РАН, г. Москва, <http://www.ibmc.msk.ru/PASS>). Прогнозирование биологической активности было проведено для всех полученных нами ранее неизвестных соединений. При этом для всех них было предсказано проявление того или иного вида биологической активности с вероятностью более >60%. Например, соединения **17a-c**, **25a-c** с вероятностью 93-94% являются ингибиторами протеинкиназы, и могут быть использованы в противоопухолевой терапии. Соединение **31a,b** с высокой вероятностью проявляют антиаритмическую и кардиотоническую активность

(63-67%). Таким образом, биологическое тестирование всех синтезированных нами соединений представляется весьма перспективным.

ВЫВОДЫ

1. Впервые показано, что легкодоступные α - и β -азидоальдегиды и -кетоны могут быть использованы в синтезе ранее неизвестных функционализированных азотсодержащих гетероциклических соединений: гексагидро- и 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов/тионов, 1,2,3,4-тетрагидропиридинов, пиридинов, пиперидинов, пирролинов, пирролов с использованием на ключевых стадиях синтеза реакций уреидоалкилирования и Штаудингера.
2. Реакцией α - и β -азидоальдегидов с *p*-толуолсульфиновой кислотой и (тио)мочевинной осуществлен синтез ранее неизвестных уреидоалкилирующих реагентов - α -тозилметилзамещенных (тио)мочевин, содержащих азидогруппу в качестве заместителя.
3. Впервые показано, что реакция α -тозилметилзамещенных тиомочевин с енолятами 1,3-дикарбонильных соединений приводит к 5-ацилзамещенным 4-гидроксипиримидин-2-тионам, содержащим в боковой цепи азидогруппу. Взаимодействием α -тозилметилзамещенных мочевин с енолятами α -арилсульфонилкетонов осуществлен синтез оксоалкилмочевин.
4. На основе полученных 5-замещенных 4-гидроксипиримидинов, содержащих азидогруппу, или их ациклических предшественников с использованием реакции Штаудингера разработан метод получения ранее неизвестных уреидозамещенных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов и дигидропирролов.
4. Кислотно-катализируемой дегидратацией гидроксипиримидинов осуществлен синтез новых 5-ацилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидинов, содержащих азидогруппу. На примере одного из этих соединений показано, что при его обработке трифенилфосфином образуется соответствующий иминофосфоран, который в растворах превращается в ранее неизвестную конденсированную гетероциклическую систему.
5. Показано, что уреидозамещенные дигидропирролы в присутствии кислот легко ароматизируются с отщеплением мочевины и образованием 3-арилсульфонилзамещенных пирролов.
6. Показано, что уреидозамещенные 3-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиридины могут быть легко восстановлены системой $\text{NaBH}_4 - \text{CF}_3\text{COOH}$ в 3-тозил-4-уреидопиперидины или окислены с помощью MnO_2 в 3-тозилпиридины.
7. На основе β -азидокетонов с использованием реакции Штаудингера создан новый регионаправленный способ получения β -изоотиоцианатокетонов, реакцией которых с аминами синтезированы ранее труднодоступные β -незамещенные 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы.

8. Изучены регио- и стереохимические аспекты проведенных реакций. Строение полученных соединений подтверждено методами ИК-, ^1H -, ^{13}C - и ^{31}P -ЯМР спектроскопии, а их чистота доказана результатами элементных анализов.

Список работ по теме диссертации

1. Демьяченко Е. А., Фесенко А. А., Добрецова Е. К., Федорова Г. А., Шуталев А. Д. Новый региоселективный синтез 4-изотиоцианатобутан-2-она реакцией Штаудингера. Получение 6-незамещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов // *Химия гетероциклических соединений*, 2010, № 5, С. 786-788.
2. Демьяченко Е. А., Шуталев А. Д. Азидоальдегиды в синтезе полифункционализированных пиримидинов // Тезисы докладов II Молодежной научно-технической конференции "Наукоемкие химические технологии", С. 42 (МИТХТ, 16-18 октября, 2007).
3. Фесенко А. А., Демьяченко Е. А., Краснова К. Ю., Шуталев А. Д. β -Азидоальдегиды в синтезе 5-функционально замещенных 4-уреидо- и 4-тиоуреидо-1,2,3,4-тетрагидропиридинов // Тезисы докладов Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений", С. 465 (Кисловодск, 3-8 мая, 2009).
4. Демьяченко Е. А., Фесенко А. А., Шуталев А. Д. β -Азидоальдегиды в синтезе функционализированных пиридинов, пиперидинов и тетрагидропиридинов // Тезисы докладов Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, С. 162 (Москва, 25-30 октября, 2009).
5. Демьяченко Е. А., Фесенко А. А., Шуталев А. Д. Новый региоселективный метод получения изотиоцианатокетонов реакцией Штаудингера. Эффективный синтез 6-незамещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов // Тезисы докладов всероссийской молодежной конференции-школы "Идеи и наследие А.Е.Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века", С. 149 (Санкт-Петербург, 23-26 марта, 2010).
6. Демьяченко Е. А., Фесенко А. А., Шуталев А. Д. Синтез 6-незамещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов // Тезисы докладов III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений", посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста, У-69 (Москва, 18-21 октября, 2010).

Подписано в печать 17 ноября 2010 г.

Объем 1,0 п.л.

Тираж 100 экз.

Заказ № 869

Отпечатано в Центре оперативной полиграфии

ООО «Ол Би Принт»

Москва, Ленинский пр-т, д.37