



005046919

На правах рукописи

СЕРГЕЕВА НАТАЛЬЯ АНАТОЛЬЕВНА

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛИЗИДИН-, ПИРРОЛИЗИДИНДИОНА И
ПИРРОЛИДОНА НА ОСНОВЕ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ДИКАРБОНОВЫХ
АМИНОКИСЛОТ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

13 СЕН 2012

Уфа – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет».

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Галин Фанур Зуфарович

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Ахметова Внира Рахимовна
кандидат химических наук
Власова Любовь Ивановна

Ведущая организация: Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки Институ
технической химии Уральского
отделения Российской академии нау
(г. Пермь).

Защита диссертации состоится «5» октября 2012 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УНЦ РАН.

Автореферат диссертации разослан «5» сентября 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совет
доктор химических наук, профессор



Ф.А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Производные индоллизидин-, пирролизидиндиона и пирролидона обладают важными фармакологическими свойствами. Алкалоиды индоллизидинового и пирролизидинового ряда известны своей противоопухолевой активностью (триходесмин, *N*-оксид индицина, принотекан). Природные алкалоиды скуриин, хорсекурин и (+)-казуарин, молекулы которых содержат индоллизидиновый ли пирролизидиновый фрагменты, занимают значительное место среди лекарственных препаратов, обладающих стимулирующим действием на центральную нервную систему, ретиовоопухолевой активностью и ингибиторов ацетилхолинэстеразы и глюкозидазы I. Производные пирролидона также находят широкое применение: лактамный фрагмент присутствует в ряде лекарственных препаратов (ноотропил, фенотропил), в структуре уриновых и пиримидиновых оснований и алкалоидов, проявляющих широкий спектр биологической активности. В связи с этим проведение целенаправленного синтеза новых гетероциклических систем с индоллизидин-, пирролизидиндионовой и пирролидоновой структурами на основе *N*-замещенных дикарбоновых аминокислот природного происхождения, представляет научный и практический интерес.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ института органической химии Уфимского научного центра РАН по теме «Химические трансформации и синтез аналогов биологически активных терпеноидов» (№ Государственной регистрации 01.2.00500681) при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН №8, грантов Президента РФ для поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ РФ НШ –4434.2006.3, НШ –1725.2008.3, РФФИ –3756.2010.3, РФФИ – 7014.2012.3, федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (госконтракт №14.740.11.0367).

Цель работы. Разработка эффективного метода синтеза гетероциклических соединений с индоллизидин-, пирролизидиндионовой и пирролидоновой структурой с использованием сульфониевых и фосфониевых илидов, полученных из *N*-замещенных дикарбоновых аминокислот.

Научная новизна и практическая значимость. Осуществлен синтез производных индоллизидин- и пирролизидиндиона, функционализированных сложноэфирной группой, из стабилизированных илидов серы и фосфора, полученных по α - и β -карбоксылной группе *N*-фталиласпарагиновой кислоты. Показано, что илиды серы и фосфора, полученные по α -карбоксылной группе, образуют продукты внутримолекулярной

циклизации пирролизидиндионовой структуры. Илид серы, полученный по β -карбоксийной группе, дает продукт индоллизидиндионовой структуры, а илид фосфора аналогичного строения не циклизуется и образует продукт гидролиза илида.

Синтезированы сульфониевые илиды на основе серосодержащей дикарбоново-аминокислоты - *N,N*-дифталилцистина, и изучено их поведение в условиях реакции внутримолекулярной циклизации, в результате которой получены производные оксотетрагидротиофена и 1,2-дитиан-4-она, что связано с образованием илидс циклической структуры.

На основе *N*-стеаронилглутаминовой кислоты синтезирован амфифильный кетостабилизированный илид серы с γ -лактамным фрагментом, присутствующим в структуре ряда лекарственных препаратов. Показано, что взаимодействие полученного илида с бензойной кислотой приводит к образованию производных 1-стеаронилпирролидона, перспективных для создания неполномерных наноматериалов.

Апробация работы. Результаты исследований представлены на Республиканской научно-практической конференции «Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям» (Уфа, 2006); IX Научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006); X Молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2008» (Москва, 2008); Международной практической конференции (Уфа, 2009 г.); International Conference on Chemistry “Main Trends of Chemistry at the Beginning of XXI Century” (Saint-Petersburg, 2009); Международной школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и приложения в естествознании» (Уфа, 2011); Международной XIX Молодежной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2012); XII Молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 6 статей, из них 5 - в журнал рекомендованных ВАК, тезисы 13 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Список литературы включает 132 наименования. Объем работы составляет 109 страниц, в том числе 2 рисунка, 6 таблиц.

Соискатель выражает глубокую признательность кандидату химических наук доценту И.М. Сахаутдинову за постоянное внимание и неоценимые консультации оказанные при выполнении работы.

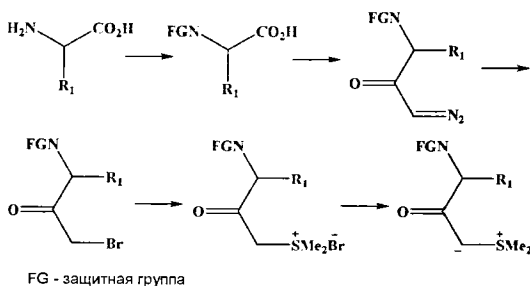
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛИЗИДИН-, ПИРРОЛИЗИДИНДИОНА И ПИРРОЛИДОНА НА ОСНОВЕ ДИКАРБОНОВЫХ АМИНОКИСЛОТ ЧЕРЕЗ ИЛИДЫ СЕРЫ

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

С целью синтеза новых функционализированных сложноэфирной и тиометильной группами производных индолизидин- и пирролизидиндионовых структур, производных 1-стеарил-2-пирролидона с потенциальной биологической активностью в настоящей работе разработаны схемы синтеза сульфоновых илidy из дикарбонных N-фталил- и N-стеариламинокислот и изучены их внутримолекулярная циклизация и взаимодействие с бензойной кислотой.

Схема 1



Наиболее распространен «солевой» метод получения илidy серы (схема 1). Согласно этой схеме замещенная аминокислота через стадию диазокетона (по Арндт-Йстерту) действием бромистоводородной кислоты превращается в α -бромметилкетон,

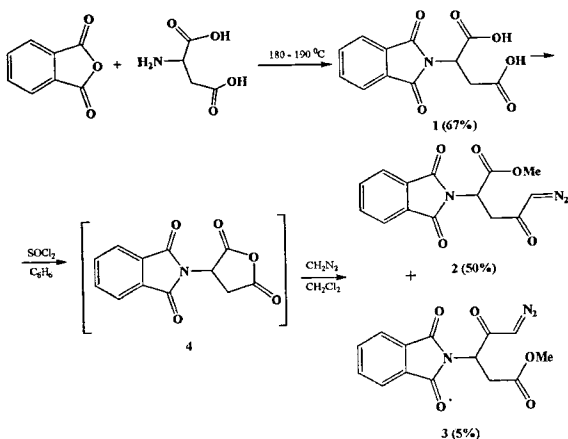
который при взаимодействии с диметилсульфидом образует сульфоневую соль. Гидробромирование последней приводит к илиду.

1.1. Синтез производных индолизидин- и пирролизидиндиона на основе N-фталиласпарагиновой кислоты

Как известно, производные индолизидин- и пирролизидиндиона обладают важным фармакологическими свойствами. Выполненный с помощью разработанной в НИИБМ РАМН компьютерной системы PASS прогноз биологической активности показал, что при наличии в их структуре тиометильного и сложноэфирного заместителя наблюдается появление антинеопластической активности, что делает эти соединения перспективными при создании препаратов для лечения таких заболеваний как лимфома Ходжкина и остр лимфоцитарная лейкемия, особенно распространенная у детей.

Для получения функционализированных сложноэфирной и тиометильной групп производных индолизидин- и пирролизидиндиона осуществлен синтез илидов серы по схеме 1. Исходным продуктом для этих целей служит N-фталиласпарагиновая кислота полученная прямым сплавлением аспарагиновой кислоты с фталевым ангидридом при 180-190 °С с выходом 67% (схема 2).

Схем:

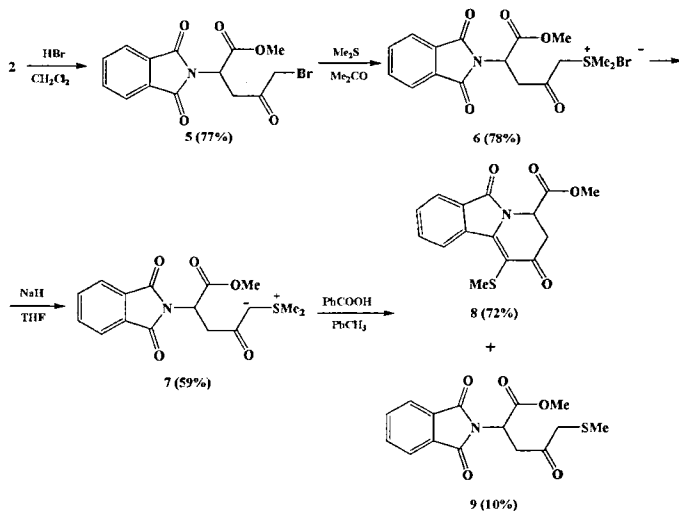


При вовлечении кислоты 1 в реакцию Арндта-Эйстера осуществлен синтез диазосоединений 2, 3 с выходами 50 и 5% соответственно. Реакция получения диазокетонов 2, 3 идет через ангидрид фталиласпарагиновой кислоты 4.

Диазокетон **2** представляет собой маслообразный продукт светло-желтого цвета. Структура соединения **2** подтверждена спектральными характеристиками. В ИК-спектре продукта **2** присутствует интенсивная полоса поглощения диазогруппы при ν 2110 см^{-1} , в спектре ЯМР ^{13}C характерным является сигнал атома углерода группы $\text{C}=\text{N}_2$ при δ_c 47.80 д., а в спектре ЯМР ^1H – синглет протона при диазогруппе в области δ_H 5.32 м.д.

При обработке диазокетона **2** водным раствором HBr получили бромметилкетон **5** с выходом 77% (схема 3).

Схема 3



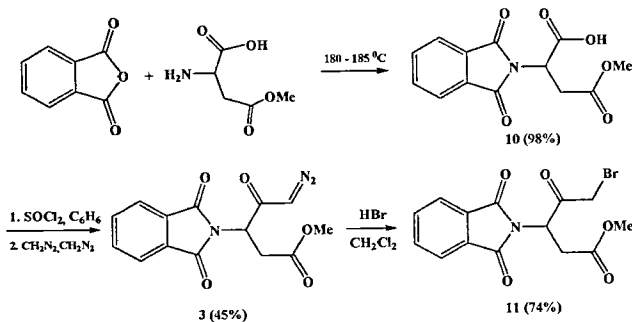
В спектрах ЯМР ^{13}C соединения **5** сигнал бромметилового углерода идентифицируется в области δ_c 34.08 м.д., что характерно для подобной структуры. взаимодействие бромкетона **5** с диметилсульфидом в сухом ацетоне в течение 36 часов приводит к образованию сульфоновой соли **6** с выходом 78%.

Дегидробромирование сульфоновой соли **6** гидридом натрия в тетрагидрофуране приводит к кетостабилизированному илинду серы **7** с выходом 59%. Факт образования илинда зафиксирован в ИК-спектре по характерному для кетостабилизированных илиндов инфракрасному смещению полосы поглощения карбонильной группы, связанной с илиндоном, в область ν 1560 см^{-1} . Нагревание илинда серы **7** в толуоле с эквимольным количеством бензойной кислоты приводит к образованию продукта индололизидионной структуры **8** с выходом 72%. Кроме того, в этой реакции образуется линейный сульфид **9** с выходом 10%.

Структура соединений **8**, **9** была установлена спектрами ЯМР. В спектре ЯМР ^1H продукта **8** информативным является нарушение симметрии двух мультиплетных сигналов четырех протонов фталильного фрагмента в области δ_{H} 7.68-9.08 м.д. и появление характерных сигналов тиометильной группы: синглетного сигнала трех протонов в области δ_{H} 2.38 м.д. в спектре ЯМР ^1H и сигнала в области δ_{C} 17.88 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C . В спектре ЯМР ^1H соединения **9** характерный сигнал трех протонов тиометильной группы идентифицируется в области 2.04 м.д.

Выход диазокетона **3**, полученного по вышеприведенной схеме 2, является низким, поэтому его синтез осуществляли также исходя из β -метилового эфира *N*-фталилизамещенной аспарагиновой кислоты **10**, являющейся продуктом прямого сплавления β -эфира аспарагиновой кислоты и фталевого ангидрида при температуре 180-185 °С (схема 4).

Схема 4



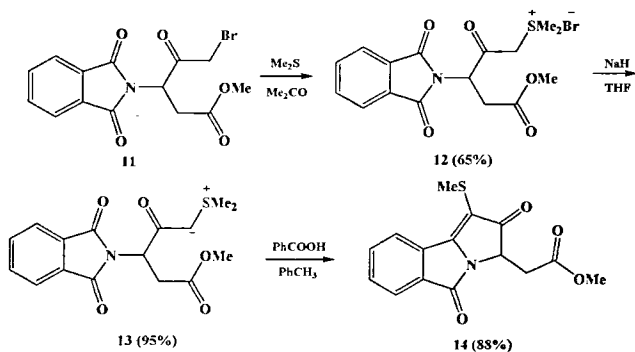
Далее β -эфир *N*-фталиласпарагиновой кислоты **10** вовлекли в реакцию Ариде-Эйстера. В результате получили α -диазокетон **3** с выходом 45%. Относительно невысокий выход соединения **3** обусловлен его нестабильностью и частичным разложением в процессе выделения колоночной хроматографией. В ИК-спектр диазокетона **3** присутствует интенсивная полоса поглощения диазогруппы при ν 2125 cm^{-1} в спектре ЯМР ^{13}C характерным является сигнал атома углерода группы $\underline{\text{C}}\text{HN}_2$ при δ 52.64 м.д., а в спектре ЯМР ^1H – синглет протона при диазогруппе в области δ_{H} 5.39 м.д.

При обработке диазокетона **3** водным раствором HBr получили α -бромметилкетон **11** с выходом 74%. В спектре ЯМР ^{13}C этого соединения характерный сигнал бромметилевого углерода идентифицируется в области δ_{C} 30.54 м.д. Взаимодействие бромметилкетона **11** с диметилсульфидом приводит к образованию сульфониевой соли **1** с выходом 65% (схема 5). Дегидробромирование последней гидридом натрия даст или

серы **13** с выходом 95%. В ИК-спектре полученного ильида наблюдается полоса поглощения в области ν 1560 см^{-1} , характерная для кетогруппы, связанной с ильидным атомом углерода. Далее фталимидсодержащий сульфониевый ильид **13** вводили в реакцию внутримолекулярной циклизации, в результате которой образуется продукт с пирролизидиндионной структурой **14** с выходом 88%.

Структура соединения **14** была подтверждена спектрами ЯМР. В спектре ЯМР ^1H этого продукта информативным является нарушение симметрии двух мультиплетных сигналов четырех протонов фталильного фрагмента в области δ_{H} 7.65-8.25 и появление характерных сигналов тиометильной группы: синглетного сигнала трех протонов в области δ_{H} 2.55 м.д. в спектре ЯМР ^1H и сигнала в области δ_{C} 15.57 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C .

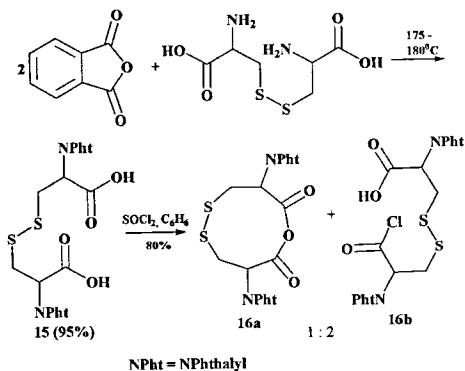
Схема 5



1.2. Синтез кетостабилизированных ильидов серы на основе

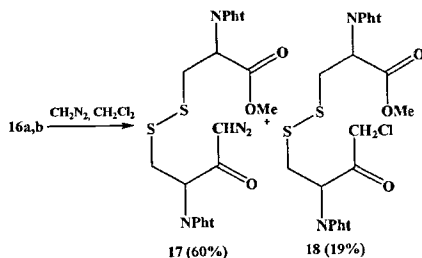
N,N-дифталилцистина и их микроволновое облучение

Возможность синтеза производных пирролизидиндиона с потенциальной биологической активностью рассмотрена на примере сульфониевых ильидов, полученных исходя из замещенной серосодержащей дикарбоновой аминокислоты – *N,N*-дифталилцистина **15**. Синтез соединения **15** осуществлен прямым сплавлением цистина и двукратного избытка фталевого ангидрида (схема 6). Взаимодействием дикарбоновой кислоты **15** с избытком хлористого тионила в бензоле получены ее ангидрид **16a** и хлорангидрид **16b** в соотношении 1:2.



Дальнейшее вовлечение соединений **16a** и **16b** в реакцию Арндта-Эйстера приводит к синтезу диазокетона **17** с выходом 60% и хлорметилкетона **18** с выходом 19% (схема 7). Образование последнего является следствием протекания побочной реакции Ниренштайна: диазокетон образуется в результате элиминирования галогеноводорода и образующегося промежуточно диазоний-галогенида, который отщепляя N_2 , приводит побочному продукту - хлорметилкетону **18**. В ИК-спектре диазосоединения **1** присутствует интенсивная полоса поглощения диазогруппы при ν 2112 cm^{-1} , в спектре ЯМР ^{13}C характерным для этого продукта является сигнал атома углерода группы $\underline{C}NH$ при δ_c 54.55 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C хлорметилкетона **18** характерные сигналы хлорметиленовых групп идентифицируются в области δ_c 46.63 м.д. и характерный сигнал метоксильной группы в области δ_c 53.71 м.д.

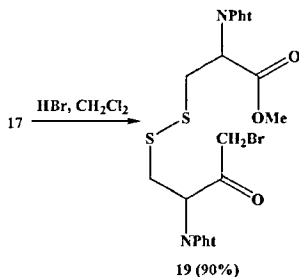
Схема



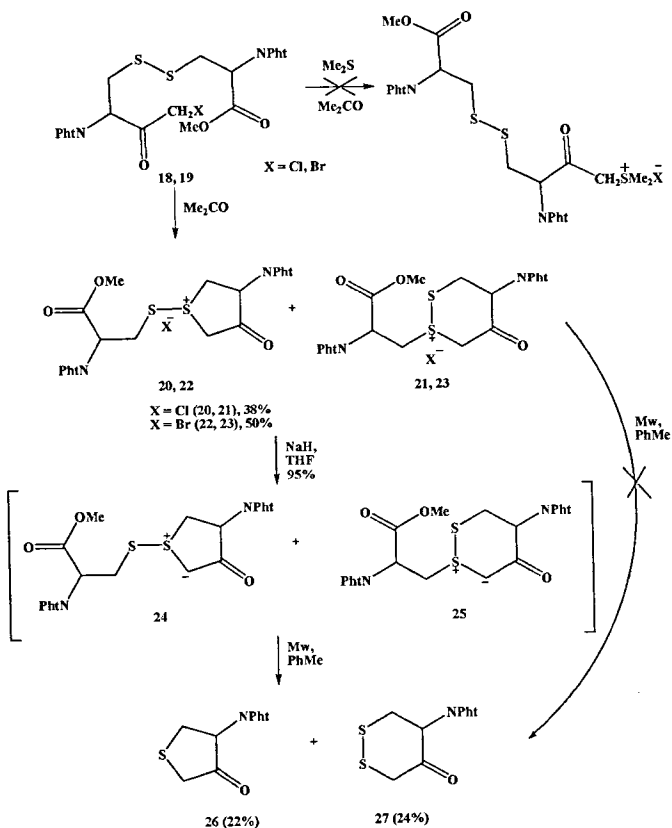
Взаимодействием диазокетона **17** с бромистоводородной кислотой получают бромметилкетон **19** с выходом 90% (схема 8). Структура соединения подтверждена спектрально. В спектре ЯМР ^{13}C бромметилкетона **19** характерные сигналы бромметиленовых групп идентифицируются в области δ_c 32.69 м.д. и характерный сигнал

метоксильной группы в области δ_c 55.43 м.д., а в спектре ЯМР H^1 протоны CH_2Br -группы – в области δ_n 3.99 м.д., а OCH_3 -группы – в области δ_n 4.19 м.д.

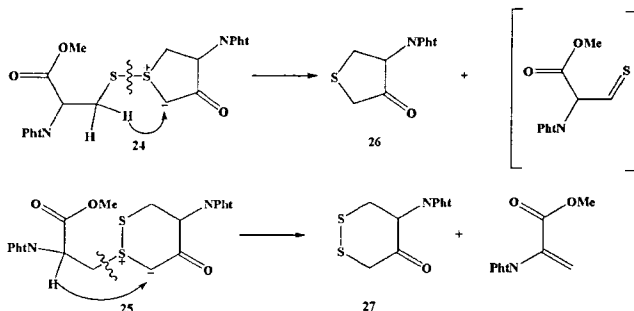
Схема 8



С целью синтеза иллада серы «солевым» методом бромметилкетон **19** и лорметилкетон **18** вовлекались в реакцию с диметилсульфидом в ацетоне, но взаимодействия с диметилсульфидом не происходило, а сульфониевые соли выпадали в этане без добавления реагентов. Очевидно, реакция протекает внутримолекулярно с образованием сульфониевых солей **20** - **23** (схема 9). Для сульфониевых солей не удалось зарегистрировать ЯМР-спектры, что связано с их очень плохой растворимостью в эйтерорастворителях. Попытка зарегистрировать ЯМР-спектры полученных сульфониевых солей в трифторуксусной кислоте оказалась неудачной: в этом растворителе произошло осмоление этих соединений. При деидрогалогенировании солей **0** - **23** гидридом натрия в абсолютном тетрагидрофуране получили соответствующие илды серы **24**, **25**. Факт образования илдов зафиксирован в ИК-спектре по характерному для кетостабилизированных илдов длинноволновому смещению полосы поглощения карбонильной группы, связанной с карбаноном, в область ν 1580 cm^{-1} . Сульфониевые илды **24**, **25** лабильны и уже при комнатной температуре претерпевают трансформацию с образованием двух гетероциклических соединений: производного оксотетрагидроптофена **6** и производного 1,2-дигидан-4-она **27**. Для повышения выхода продуктов **26** и **27** илды серы **24**, **25** нагревали в толуоле в течение тридцати минут. Выход продуктов составил 8% и 10% соответственно. При проведении реакции в условиях микроволнового облучения в ультимодовом режиме в течение 10 минут удалось повысить выход соединений **26** и **27** до 22% и 24% соответственно. Кроме соединений **26**, **27** в этой реакции образовывалась смесь продуктов, которую не удалось разделить и идентифицировать.



Сульфониевые соли **20** - **23** нагревали в аналогичных условиях. Выяснилось, что в условиях микроволнового облучения реакция с солями **20** - **23** не идет, а при конвекционном нагреве этих соединений в толуоле в течение трех дней соединения **26**, **27** получены лишь в следовых количествах, что говорит о преимущественном образовании последних соединений из илидов серы **24**, **25**. Предполагаемый механизм реакции проходит по типу реакции Гофмана (реакция бимолекулярного элиминирования) образованием продуктов **26**, **27** и двух реакционноспособных соединений: 2-замещенного метилакрилата и нестабилизированного илида, которые, вероятно, приводят неидентифицируемой смеси продуктов (схема 10).



Структуры полученных соединений **26**, **27** установлены спектральными методами.

Данные двумерных гомо- и гетероядерных ЯМР-спектров для соединений **26**, **27** приведены в таблицах 1, 2 и на рисунке 1.

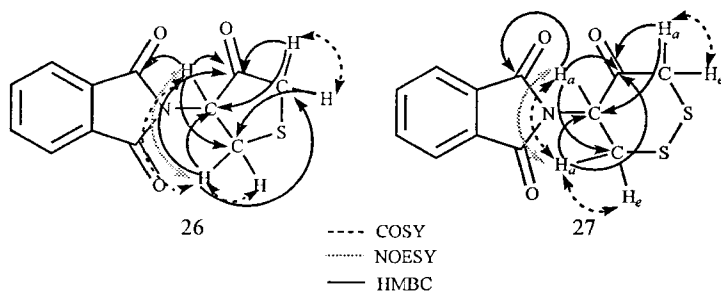


Рисунок 1. Данные двумерных ЯМР-спектров для соединений **26**, **27**.

Протон при атоме ^4C в соединении **27** является аксиальным, на это указывают вицинальные константы спин-спинового взаимодействия ($^3J = 10$ Гц и $^3J = 2.5$ Гц) [125].

Таблица 1. Данные ЯМР-спектров для соединения **26**.

H^i , м.д.	COSY, м.д.	NOESY, м.д.	HMBC, м.д.	HSQC, м.д.
3.22, 3.54 (д.д., 2H, <i>gem</i> -CH ₂)	3.22, 3.54, 4.99	4.99	55.59, 205.35	28.57
3.41, 3.63 (д, 2H, <i>gem</i> -CH ₂)	3.41, 3.63	-	55.59, 205.35	35.31
4.99 (д.д., 1H, CH)	3.22, 3.54, 4.99	3.22, 3.54	28.57, 167.08, 205.35	55.59
7.81-7.92 (м, 4H, C ₆ H ₄)	7.92, 7.81	-	123.74, 131.73, 134.49, 167.08	134.49, 123.74

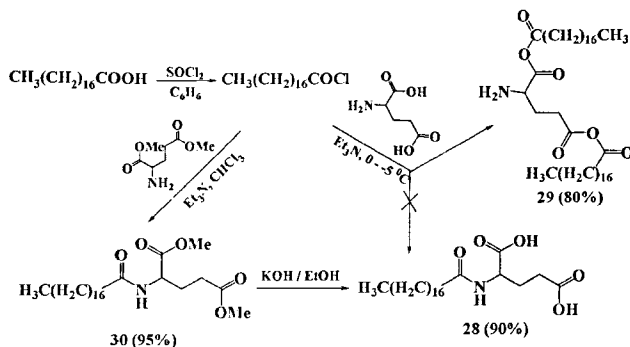
Таблица 2. Данные ЯМР-спектров для соединения 27.

^1H , м.д.	COSY, м.д.	NOESY, м.д.	HMBC, м.д.	HSQC, м.д.
3.46 и 4.58 (д.д, по 2H, <i>gem</i> -CH ₂)	3.46, 4.58, 5.16	5.16	59.69, 194.15	43.86
3.59 и 4.01 (д, по 1H, <i>gem</i> -CH ₂)	3.59, 4.01	-	59.69, 194.15	46.94
5.16 (д.д, 1H, CH)	3.46, 4.58, 5.16	3.46, 4.58	43.86, 194.15	167.45, 59.69
7.81-7.92 (м, 4H, C ₆ H ₄)	7.92, 7.81	-	123.74, 134.43, 167.45	131.67, 134.43, 123.74

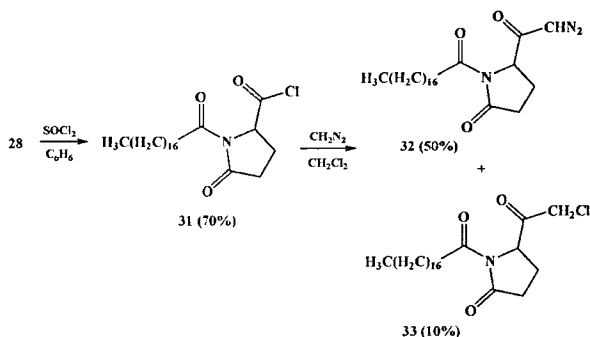
1.3. Синтез производных 1-стеароил-2-пирролидона

Природные или искусственные объекты с супрамолекулярной структурой приобретают всё большее значение при разработке новых биологически активных препаратов для молекулярной генетики, биохимии и медицины. Одним из них является поливинилпирролидон, широко применяющийся в медицине как плазмозаменитель дезинтоксикационного действия, ввиду его способности образовывать супрамолекулярные комплексы с токсинами. В данной работе осуществлен синтез производных 1-стеароил-2-пирролидона, перспективных для создания непалимерных наноматериалов, взаимодействием бензойной кислоты и кетостабилизированного иллада серы, в структуре которого есть гибкая гидрофобная углеводородная цепь и γ -лактамы фрагмент.

Синтез иллада серы осуществлен на основе N-стеароилглутаминовой кислоты **28**. целью синтеза соединения **28** глутаминовая кислота вовлекалась в реакцию хлорангидридом стеариновой кислоты в присутствии триэтиламина (схема 11). При проведении реакции при температуре 0 – -5 °С основным продуктом реакции является смешанный диангидрид глутаминовой и стеариновой кислот **29**. Данная реакция проводилась также при комнатной температуре, в этом случае образовывалась смесь продуктов, в том числе N-стеароилглутаминовая кислота **28** в следовых количествах. Поэтому ее синтез был осуществлен из соответствующего диметилового эфира **3** полученного реакцией ацилирования диметилового эфира глутаминовой кислоты хлорангидридом стеариновой кислоты. Структуры полученных соединений установлены спектральными методами анализа. В ИК-спектре соединений **28**, **30** наблюдается полоса поглощения, характерная для CONH-группы, при ν 3340 см⁻¹ и ν 3333 см⁻¹, а в спектре ЯМР ^1H – сигнал протона этой группы резонирует в области δ_{H} 6.36 м.д. и δ_{H} 6.27 м.д. соответственно.



Одним из эффективных методов получения лактамов является внутримолекулярная циклизация аминокислот. Этим способом получен хлорангидрид с γ -лактамным фрагментом **31** взаимодействием дикарбоновой кислоты **28** с избытком хлористого тионила в бензоле (схема 12). В ИК-спектре соединения **31** наблюдается исчезновение полосы поглощения при ν 3340 cm^{-1} , характерной для CONH-группы.



Дальнейшее вовлечение соединения **31** в реакцию Арндта-Эйстерта приводит к синтезу диазокетона **32** с выходом 50% и побочного продукта хлорметилкетона **33** с выходом 10% (схема 12). Структуры полученных соединений установлены физико-химическими методами анализа. В ИК-спектре соединения **32** присутствует интенсивная полоса поглощения диазогруппы при ν 2110 cm^{-1} , в спектрах ЯМР ^{13}C характерным для этого продукта является сигнал атома углерода группы $\text{C}\text{H}\text{N}_2$ при δ 54.13 м.д., а в спектре ЯМР ^1H – сигнал протона при диазогруппе в области δ_{H} 5.48 м.д. Для корректного соотношения сигналов в спектрах ЯМР для соединения **32** были использованы методы

гомо- и гетероядерной двумерной корреляции COSY, NOESY, HSQC и HMBC. Данные по использованию этих методов приведены в таблице 3.

Для хлорметилкетона **33** характерный сигнал хлорметиленовой группы в спектре ЯМР ^{13}C идентифицируется в области δ_c 46.58 м.д., а в спектре ЯМР ^1H протоны CH_2Cl -группы – в области δ_H 4.29 м.д. и δ_H 4.45 м.д.

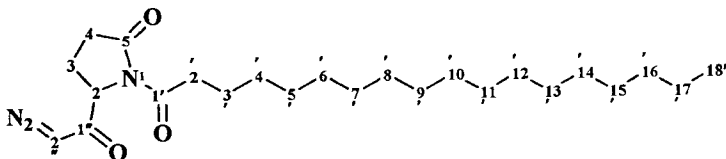


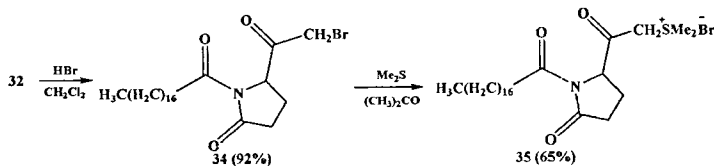
Рисунок 2. Структура соединения **32**.

Таблица 3. Данные ЯМР-спектров для соединения **32**.

^1H , м.д.	COSY, м.д.	NOESY, м.д.	HMBC, м.д.	HSQC, м.д.
0.92 (т, 3H, C^{18}H_3)	1.23 – 1.42	1.23 – 1.42	31.92, 22.69	14.03
1.23-1.42 (м, 28H, 14CH_2)	0.92, 1.63-1.69	0.92, 1.63-1.69, 2.89 – 3.03	14.03, 22.69, 29.23, 29.36, 29.41, 29.48, 29.62, 29.66, 29.69, 31.92	22.69, 29.13, 29.23, 29.36, 29.41, 29.48, 29.66, 29.69, 31.92
1.63 - 1.69 (м, 2H, C^3H_2)	1.23 - 1.42, 2.89 - 3.03	1.23 - 1.42, 2.89 - 3.03	29.66, 36.63, 174.31	24.00
2.07 - 2.12, 2.22 - 2.31 (м, 2H, gem- C^5H_2)	2.54 - 2.61, 2.79 - 2.87, 4.71	2.54 - 2.61, 2.79 - 2.87	32.15, 61.43, 174.67, 191.64	21.69
2.54 - 2.61, 2.79 - 2.87 (м, 2H, gem- C^4H_2)	2.07 - 2.12, 2.22 - 2.31	2.07 - 2.12, 2.22 - 2.31	21.69, 61.43, 174.67	32.15
2.89 - 3.03 (м, 2H, C^2H_2)	1.63 - 1.69	1.63 - 1.69	24.00, 29.66, 174.31	36.63
4.71 (д, 1H, C^6H)	2.07 - 2.12, 2.22 - 2.31	2.07 - 2.12, 2.22 - 2.31	-	61.43
5.48 (с, 1H, C^7H)	-	-	191.64	54.13

Взаимодействием диазокетона **32** с бромистоводородной кислотой получили бромметилкетон **34** с выходом 92% (схема 13).

Схема 13

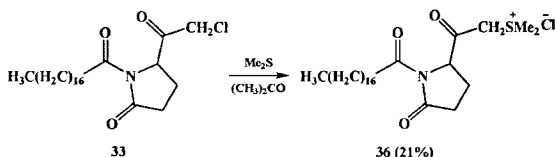


В спектре ЯМР ^{13}C соединения **34** характерный сигнал углерода бромметилового группы идентифицируется в области δ_c 36.36 м.д., а в спектре ЯМР ^1H протоны этой группы - в области δ_H 3.96 м.д. и δ_H 4.24 м.д.

Вовлечение бромметилкетона **34** в реакцию с диметилсульфидом в среде сухого ацетона привело к образованию сульфоновой соли **35** с выходом 65%.

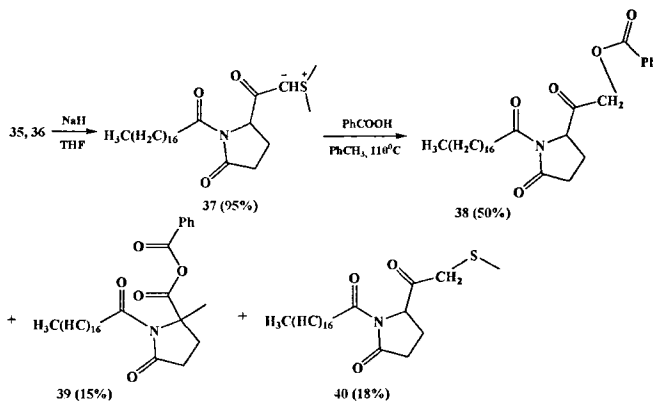
Исследована также возможность получения сульфоновой соли из хлорметилкетона **33** (схема 14). Установлено, что соединение **33** в вышеприведенных условиях приводит к синтезу сульфоновой соли **36** с выходом 21%.

Схема 14



Дегидрогалогенирование сульфоновых солей **35**, **36** гидридом натрия дает кетостабилизированный ирид серы **37** с выходом 95% (схема 15).

Схема 15



В ИК-спектре полученного ильда наблюдается полоса поглощения в области ν 1565 cm^{-1} , характерная для кетогруппы, связанной с ильным атомом углерода.

Для введения в молекулу производного 1-стеаронил-2-пирролидона ароматического фрагмента с целью формирования π -стэкинга в его супрамолекулярных структурах полученный ирид **37** вводили в реакцию с бензойной кислотой (схема 15). В результате реакции получили три продукта: 2-оксо-2-(5-оксо-1-стеаронилпирролидин-2-

ил)этилбензоат **38**, бензил-2-метил-5-оксо-1-стеарилолпролинат **39** и 5-[(метилтио)ацетил]-1-стеарилолпирролидин-2-он **40** с выходами 50%, 15% и 18% соответственно. Конкурирующая реакция внутримолекулярной циклизации илида **37**, протекающая в аналогичных условиях, подавляется предположительно из-за стерического фактора углеводородного остатка стеариновой кислоты, препятствующего подходу нуклеофильного илидного центра к карбонильной группе.

Структуру соединения **38** подтверждает появление в спектре НМВС кросс-пиков атомов углерода $O\text{COPh}$ - и CO -групп с протонами метиленового мостика, соединяющего эти два фрагмента (165.94 м.д./5.01 – 5.05 м.д., 201.15 м.д./ 5.01 – 5.05 м.д.).

В спектре НМВС соединения **39** наблюдаются кросс-пики протонов CH_3 -группы при пирролидоновом кольце с четвертичным атомом углерода (2.68 м.д./95.77 м.д.) и с атомом углерода ближайшей кетогруппы ангидридного фрагмента (2.68 м.д./203.67 м.д.). В спектре COSY и NOESY наблюдается взаимодействие между вышеуказанной CH_3 -группой и соседней метиленовой группой пирролидонового кольца. На расположение четвертичного атома углерода γ -лактаманного кольца указывает его взаимодействие с протонами двух метиленовых фрагментов пирролидонового кольца (95.77 м.д./2.73 - 2.82 м.д., 3.16 - 3.28 м.д. и 95.77 м.д./ 2.38 - 2.43 м.д., 2.45 - 2.53 м.д.), а также с протонами метильной группой при γ -лактаманном кольце (95.77 м.д./ 2.68 м.д.) в спектре НМВС.

Для соединения **40** в спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются характерные сигналы атомов углерода тиометильной группы при 15.71 м.д. и тиометиленовой группы при 41.45 м.д. В спектре ЯМР 1H характерный сигнал трех протонов тиометильной группы резонирует в области 2.15 м.д.

2. СИНТЕЗ КЕТОСТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ФОСФОНИЕВЫХ ИЛИДОВ НА ОСНОВЕ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ДИКАРБОНОВЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СВОЙСТВ

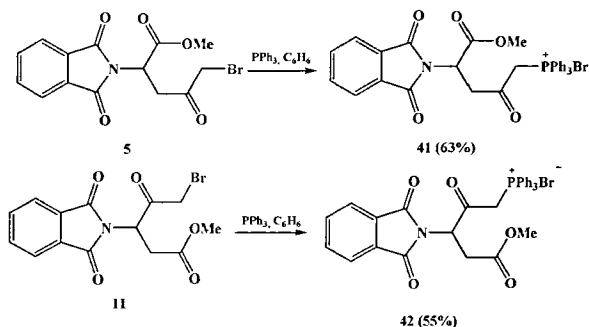
Известно, что фталиимидсодержащие кетостабилизированные фосфониевые илиды, полученные из α -, β -аминокислот, при нагревании претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием азаетероциклических соединений. Нами осуществлен синтез кетостабилизированных фосфониевых илидов по α - и β -карбоксильной группе дикарбонных N-фталиаминокислот с последующим введением полученных илидов в реакцию внутримолекулярной циклизации с целью синтеза функционализированных производных индолизидин- и пирролизидиндиона с потенциальной биологической

активностью. Метод синтеза данных фосфониевых илидов основан на дегидробромировании фосфониевых солей и методе «переилидирования».

2.1. Синтез и внутримолекулярная циклизация фосфониевых илидов, полученных на основе N-фталиласпарагиновой кислоты

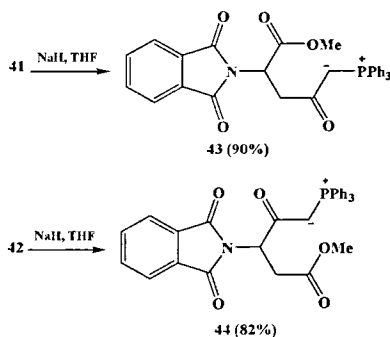
Синтез функционализированных сложноэфирной группой производных индолизидин- и пирролизидинидиона с потенциальной биологической активностью можно осуществить внутримолекулярной циклизацией кетостабилизированных илидов фосфора. С целью получения последних осуществлен синтез фосфониевых солей **41**, **42** в бензоле из бромкетонов **5**, **11** реакцией с трифенилфосфином (схема 16).

Схема 16



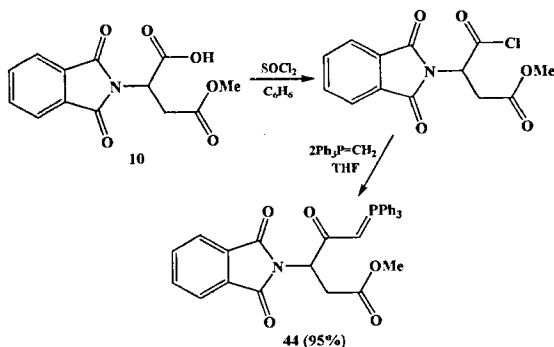
Дегидробромирование соединений **41**, **42** гидридом натрия дает кетостабилизированные илиды фосфора **43**, **44** с выходами 90% и 82% соответственно (схема 17).

Схема 17



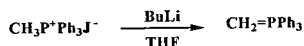
Синтез илида фосфора **44** осуществили также методом «перенидирования», который позволяет синтезировать ирид из хлорангидрида кислоты. Для этого из N-фталилизамещенной аминокислоты **10** получили соответствующий хлорангидрид действием хлористого тионила в среде свежеперегнанного бензола (схема 18).

Схема 18



Полученный хлорангидрид без предварительного выделения вовлекли в реакцию ацилирования с двухкратным избытком трифенилфосфоранилидена, который синтезирован согласно схеме 19.

Схема 19

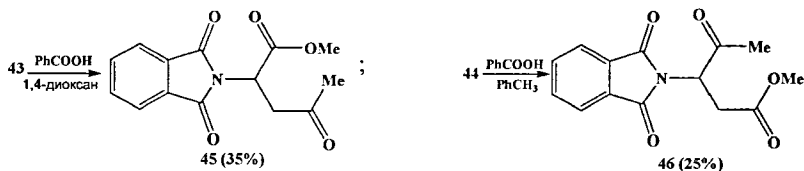


В результате получили ирид **44** с выходом 95%.

С целью синтеза илида **43** методом «перенидирования» ангидрид N-фталиласпарагиновой кислоты вводился в реакцию с двухкратным избытком трифенилфосфоранилидена. В результате реакции обнаружено, что трифенилфосфоранилиден расходуется не только на реакцию «перенидирования», но и на межмолекулярные взаимодействия по Виттигу с CO-группами кетоимидного фрагмента с образованием сложной смеси продуктов, которую не удалось разделить методом хроматографии ввиду одинаковой хроматографической подвижности соединений. В спектрах ЯМР ^{13}C этих соединений наблюдается исчезновение сигнала: кетогруппы (в области δ_c 165 м.д.) кетоимидного фрагмента и появление сигнала атом: углерода в области двойных связей при δ_c 119 м.д. Было установлено, что аналогично протекают реакции и с другими ангидридами N-замещенных дикарбоновых аминокислот (N,N-дифталилцистина, N-замещенной остатками малеопимарового ангидрид глутаминовой кислоты).

Термолиз илидов **43**, **44** исследовали при разных температурах: при 110°C (в толуоле), 101°C (в 1,4-диоксане) и 191°C (4-*прет*-бутилтолуол) и при микроволновом облучении в мультимодовом режиме (таблица 4). При конвекционном нагреве илидов **43**, **44** нам удалось получить только продукты их гидролиза **45**, **46** соответственно (схема 20).

Схема 20

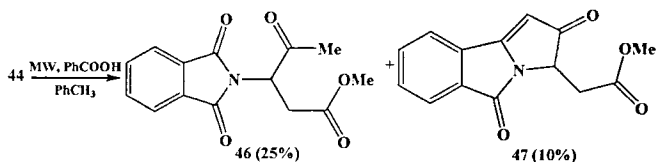
Таблица 4. Зависимость выхода продуктов **45**, **46**, **47** от условий реакции

Условия реакции	Время реакции, ч	Выход продукта 45 , %	Выход продукта 46 , %	Выход продукта 47 , %
1,4-диоксан, 101°C	48	35	10	-
толуол, 110°C	48	12	25	-
<i>п-прет</i> -бутилтолуол, 191°C	48	14	15	-
MW, 750Вт, 1,4-диоксан	0.5	-	25	10

Из таблицы видно, что наибольшие выходы для соединения **45** достигаются при кипячении соответствующего илида в 1,4-диоксане, а для соединения **46** – при кипячении илида **44** в толуоле.

При конвекционном нагреве не удалось получить продуктов циклизации илидов, поэтому было использовано микроволновое облучение в мультимодовом режиме в течение получаса. В результате из илида фосфора **44** получили два соединения: циклический продукт **47** и соединение **46** с выходами 10% и 25% соответственно (схема 21).

Схема 21



Строение соединений **45**, **46**, **47** подтверждено спектральными характеристиками. Наиболее информативными являются синглетный сигнал трех протонов метильной

группы в области δ_{H} 2.17 м.д. для соединения 45 и δ_{H} 2.18 м.д. для соединения 46. В спектре ЯМР ^1H соединения 47 информативным является нарушение симметрии двух мультиплетных сигналов четырех протонов фталильного фрагмента в области δ_{H} 7.35-7.91 м.д., а также появление сигнала протона при двойной связи в области δ_{H} 6.05 – 6.25 м.д.

Выводы

1. Разработаны селективные методы синтеза кетостабилизированных α - и β -илидов серы и фосфора из *N*-фталиласпарагиновой кислоты.
2. Установлено, что илиды серы и фосфора, полученные по α -карбоксылной группе *N*-фталиласпарагиновой кислоты, образуют продукты пирролизидиндионной структуры. β -Илид серы дает производное индолизидиндионной структуры.
3. Впервые осуществлен синтез производных 1-стеароил-2-пирролидона взаимодействием бензойной кислоты и илида серы, содержащего γ -лактамный фрагмент и гибкую углеводородную цепь стеариновой кислоты.
4. Установлено, что интенсификация синтеза производных оксотетрагидропифена и 1,2-дитиан-4-она из илидов серы, полученных на основе *N,N*-дифталилцистина, под действием микроволнового облучения приводит к значительному увеличению выхода продуктов реакции и уменьшению времени ее продолжительности.

Основные результаты работы изложены в следующих работах:

1. Сахаутдинов И.М., Леонтьева (Сергеева) Н.А., Галин Ф.З., Вафина Г.Ф. Синтез производных пирролизидин- и индолизидиндиона на основе *N*-фталиласпарагиновой кислоты // *Журнал органической химии*. - 2008. - Т. 44. - № 7. - С. 1020-1023.
2. Сахаутдинов И.М., Батыршин И.Р., Сергеева Н.А., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Интенсификация получения производных пирролизидин- и индолизидиндиона под действием «ионной жидкости» и микроволнового излучения // *Журнал органической химии*. – 2012. - Т. 48. - №6. - С. 792 – 796.
3. Сахаутдинов И.М., Сергеева Н.А., Фатыхов А.А., Батыршин И.Р., Абдуллин М.Ф., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Синтез кетостабилизированных илидов серы на основе *N,N*-дифталилцистина и их реакция термоллиза // *Бултеровские сообщения*. – 2012. – Т.29. – №3. - С.57 – 62.

4. Сергеева Н.А., Сахаутдинов И.М., Батыршин И.Р., Сапгалиева Л.В., Гумеров А.М., Галин Ф.З. Внутримолекулярная циклизация илидов фосфора // *Вестник Башкирского университета*. – 2012. –Т.17. - № 2. – С. 860 - 870.
5. Сергеева Н.А., Сахаутдинов И.М., Фатыхов А.А., Гарафутдинов Р.Р., Галин Ф.З. Синтез 5-замещенных производных 1-стеароил-2-пирролидона из N-стеароилглутаминовой кислоты // *Вестник Башкирского университета*. – 2012. –Т.17. - № 2.- С. 858 - 859.
6. Сергеева Н.А., Батыршин И.Р., Галин Ф.З. Синтез азот- и кислородсодержащих бензогетероциклов по реакции Виттига // Сб.: Современная химия бензогетероциклов. Бензоксазины. Бензодиоксациклоатканы. Индолы и их аналоги. Ред. Злотский С.С., Абдрахманов И.Б., Сахаутдинов И.М. – LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co. KG Heirich-Bocking-Str. 6-8, 66121 Saarbrucken, Germany. – 2012. – С. 59-77.
7. Леонтьева (Сергеева) Н.А., Сахаутдинов И.М., Галин Ф.З. Синтез 1-метилгио-3,4-дигидропиридо[2,1-а]изондоло-2,6-диона из диазотноамида N-фталил-β-аланина // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям», Уфа. – 2006. - С. 174.
8. Леонтьева (Сергеева) Н.А., Сахаутдинов И.М., Галин Ф.З. Синтез фталимидсодержащих диазоэфиров из N-гидроксифталимида // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям», Уфа. – 2006. - С. 177.
9. Леонтьева (Сергеева) Н.А., Талипов Р.Ф., Сахаутдинов И.М., Лакеев С.Н., Галин Ф.З. Синтез производного нидолизидиндионоксикарбоновой кислоты из фталилзамещенной аспарагиновой кислоты // Материалы IX научной школы-конференции по органической химии, Москва. – 2006. - С.233.
10. Леонтьева (Сергеева) Н.А., Галин Ф.З. Новый синтез дибенз[а,h]симм-индаценовой структуры // Сборник материалов конкурса научных работ студентов вузов РБ – Уфа. – 2006. – С. 66.
11. Леонтьева (Сергеева) Н.А., Сахаутдинов И.М., Галин Ф.З. Синтез и изучение термолитиза илидов фосфора из α- и β-бромметилкетонов, полученных из N-фталиласпарагиновой кислоты // X Молодежная конференция по органической химии – Уфа: Реактив. – 2007. - С. 207.

12. Леонтьева (Сергеева) Н.А., Сахаутдинов И.М. Синтез продукта пирролизидиндионовой структуры на основе илида серы, полученного из N-фталиласпарагиновой кислоты // Тезисы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных "Ломоносов-2008". - Москва. - С.479.
13. Bатыршин I.R., Галин F.Z., Sakhautdinov I.M., Sergeeva N.A. Synthesis of the component for supramolecular rigid "hairy" cores using phosphorus and sulphur ylids // International Conference on Chemistry "Main Trends of Chemistry at the Beginning of XXI Century", devoted to the 175th anniversary of birthday of D.I. Mendeleev and 80th anniversary of foundation of Department of Chemistry of St. Petersburg State University. Saint-Petersburg, RUSSIA. -April 21-24. - 2009. - P.146.
14. Батыршин И.Р., Галин Ф.З., Сахаутдинов И.М., Сергеева Н.А. Синтез супрамолекулярных жестких «волосатых» стержней с использованием илидов фосфора // Материалы Международной практической конференции. 2-5 декабря 2009 г. Т. II. Ч.1.-Уфа: РИЦ БашГУ. - 2009. - С. 221-224.
15. Сантгалиева Л.В., Сергеева Н.А., Сахаутдинов И.М. Синтез diaзокетонов на основе N,N-дифталилэцистина // Материалы VIII Республиканской конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» – Уфа. – 2011. - С. 99.
16. Сантгалиева Л.В., Сергеева Н.А. Синтез производного пирролизидиндиона на основе N-фталиласпарагиновой кислоты // Тезисы докладов Международной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании» - Уфа. – 2011. - С. 201.
17. Сергеева Н.А., Сантгалиева Л.В., Сахаутдинов И.М. Синтез кетостабилизированных илидов серы на основе N,N-дифталилэцистина и их реакции термолитиза // Материалы Международной XIX Молодежной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов», секция «Химия», 9-13 апреля. – Москва. – 2012. - С. 380.
18. Гарафутдинов Р.Р., Сахаутдинов И.М., Сергеева Н.А., Юнусов М.С. АСМ исследование самоорганизации N-стеароилглутаминовой кислоты на поверхности графита // Материалы XV Молодежной школы-конференции по органической химии - Уфа. – 2012. - С. 30.
19. Сергеева Н.А., Сахаутдинов И.М., Фатыхов А.А., Гарафутдинов Р.Р., Галин Ф.З. Юнусов М.С. Синтез diaзосоединения на основе N-стеароилглутаминовой кислоты , Материалы XV Молодежной школы-конференции по органической химии – Уфа . 2012. - С. 231.

Лицензия №0177 от 10.06.96 г.
Подписано в печать 03.09.2012 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Формат 60x84 1/16. Усл.печ.л. 1,5. Уч.-изд.л.1,5.
Тираж 200 экз. Заказ №192.

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет РОСЗДРАВА»