

На правах рукописи



В ЧИСЛО
Надежда Викторовна

**НОВЫЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ
СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ α -ГЕТЕРОАТОМНЫХ
 α, β -НЕПРЕДЕЛЬНЫХ АЛЬДЕГИДОВ
С *N*-, *O*-, *C*-НУКЛЕОФИЛАМИ**

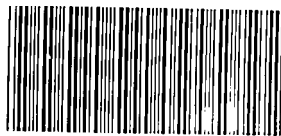
Специальность 02.00.03 – органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

0 4 О К Т 2012

Иркутск – 2012



005052807

Работа выполнена
в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель доктор химических наук,
профессор
Кейко Наталия Афанасьевна

Официальные оппоненты: Корчевин Николай Алексеевич
доктор химических наук
ФГБОУ ВПО Иркутский
государственный университет
путей сообщения,
профессор

Кондрашов Евгений Владимирович
кандидат химических наук
ФГБУН Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН,
научный сотрудник

Ведущая организация ФГБОУ ВПО Дальневосточный
государственный
университет

Защита состоится 30 октября 2012 года в 9 часов на заседании
диссертационного совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Иркутского института
химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН).

Автореферат разослан 20 сентября 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.х.н.

Тимохина Людмила Владимировна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время множество исследований в органической химии связано с разработками новых методов синтеза гетероциклических соединений, в том числе в целях получения природных гетероциклов, синтетических и лекарственных препаратов гетероциклического ряда.

Одним из направлений этой области является синтез гетероциклических соединений на основе α,β -непредельных альдегидов. В реакциях с бифункциональными реагентами они могут образовывать огромное разнообразие гетероциклических соединений. Известно, что на основе акролеина, который является прототипом по структуре 2-алкоксипропеналей, созданы многочисленные классы гетероциклических соединений, среди которых особое место занимают аналоги природных соединений и лекарств.

В исследованиях, проводимых в ИриХ СО РАН, установлено, что 2-алкоксипропенали могут реагировать не только как акролеины, но вследствие способности к гидролизу по Марковникову, выступают химическими эквивалентами метилглиоксала. Метилглиоксаль является сильным эндогенным бис-электрофилом. Механизм его образования и его роли в каждой клетке живого организма посвящены сотни работ. Поэтому исследования реакций, в которых α -гетероатомные алкенали имитируют химические свойства метилглиоксала в направлении построения гетероциклических соединений могут решить определенную часть современных проблем биомолекулярной и медицинской химии, а также фармакологии.

В связи с этим разработана на основе α -функционально замещенных α,β -непредельных альдегидов новая общая схема синтеза гетероциклических соединений остается актуальной задачей современной органической химии.

Данная работа выполнялась в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по теме: «Развитие направленного синтеза полифункциональных гетероциклических и непредельных систем на основе тандемных и мультикомпонентных реакций гетероатомных карбонилсодержащих алкинов и алкенов для создания перспективных мономеров, биологически активных соединений, флуоресцентных биомаркеров» (№01201061741) и в рамках проекта РФФИ (грант № 08-03-00396).

Цель работы: развитие ранее найденных и поиск новых подходов к синтезу гетероциклических соединений на основе 2-функционально замещенных пропеналей, а также исследование закономерностей протекания реакций и изучение направлений возможного практического использования полученных соединений.

Научная новизна. В результате проведенных исследований получены новые фундаментальные данные о возможностях использования 2-функционализированных пропеналей в разнообразных реакциях для конструирования новых гетероциклических производных.

○ Взаимодействием 2-алкоксипропеналей с этилен-, пропилен-, *o*-фенилендиаминами и *N*-фениламиноэтанолом впервые получены функционализированные 2-(1'-алкоксивинил)замещенные имидазолидины, бензимидазолы, 1,3-пергидродиазины и 1,3-оксазолидины. Методом ЯМР ^{13}C количественно показана динамика цикло-цепного таутомерного равновесия для некоторых из них.

- Изучение реакций гидролиза 2-(1'-алкоксивинил)-1,3-тиазолидина, -3,5-дифенил-1,3-диазолидинов и -3-фенил-1,3-оксазолидинов позволило разработать способы получения 2-ацетилзамещенных 1,3-тиа-, 1,3-окса- и 1,3-диазолидинов, являющихся циклическими N,S-, N,O-ацеталами или аминалями метилглиоксаля, ключевого метаболита, эндогенного регулятора деления клеток.
- В отличие от перечисленных выше 2-(1'-алкоксивинил)-1,3-гетероазолидинов гидролиз 3-метил- и 3,5-диметилзамещенных 1,3-оксазолидинов происходит региоселективно с раскрытием гетероцикла, для объяснения причин которого проведен квантово-химический расчет модельных реакций методом DFT (B3PW91/6-311G**).
- Разработан метод синтеза новых функционализированных пирролов в результате трехкомпонентной реакции 2-бутилтио-3-фурил- или 2-бутилтио-3-тиенилпропеналя с бутиламином и нитроэтаном.
- Найдено, что путем последовательных реакций 2-алкокси-1-триметилсилокси-1-цианопропен-1 (или -2), получаемых из 2-алкоксипропеналя, с этанолом и $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ происходит образование неизвестных ранее 5-(1'-алкоксиэтилиден)гидантоинов. Гидролиз их в кислой среде происходит по винилокси-группе и приводит к 5-ацетилгидантоину с выходом 64%.
- Предложен метод синтеза 1,2-бис-(N,N-диметил)гидраzone метилглиоксаля из 2-этоксипропеналя с выходом до 56% и впервые показана возможность его участия в качестве электронообогатенного диена в реакции Дильса-Альдера с малеиновым ангидридом. Конкурирующей реакцией, наблюдаемой во влажной среде, оказался гидролиз ангидрида с образованием гидразиниевой соли исходного диена и малеиновой кислоты.
- Разработан метод синтеза гетероциклических производных метилглиоксаля (2-метилхиноксалина, 3-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина, 2-метил-3,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-3-она) взаимодействием 2-этоксипропеналя с *o*-фенилендиамином, 2-аминопиридином и 2-аминопирозинном в слабокислой водной среде.

Практическая значимость работы. На основе реакций 2-алкоксипропеналя разработаны препаративные методы получения функционально замещенных гетероциклов (имидазолидинов, оксазолидинов, тиазолидинов, диазинов, бензимидазолов, пирролов, гидантоинов, фуропирозиндиона, хиноксалина, имидазопиридина, имидазопирозина). Аналоги этих соединений находят применение в медицине, фармацевтике и сельском хозяйстве. Проведено компьютерное прогнозирование биологической активности полученных соединений (по структурным формулам молекул) с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances).

Апробация работы и публикации. По результатам исследований опубликовано 4 статьи в отечественных и зарубежных изданиях и тезисы 8 докладов. Основные результаты работы представлялись на Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2007 г.), X-ой Молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007 г.), XI-ой Молодежной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2008 г.), Международной конференции «Химия с кратными углерод-углеродными связями» (С.-Петербург, 2008 г.), на Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (г. Кисловодск, 2009 г.), на

VI Всероссийской конференции по химии молодых учёных, студентов и аспирантов «Менделеев 2012» (г. Санкт-Петербург, 2012 г.).

Объем и структура работы: работа изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы.

Первая глава (литературный обзор) посвящена анализу известных литературных данных о методах синтеза гетероциклических соединений на основе α,β -непредельных альдегидов и метилглиоксала; во второй главе обсуждены результаты выполненных исследований; в экспериментальной части приведены типичные методики синтезов, разработанные в ходе настоящего исследования, и детали физико-химического анализа. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (258 ссылок).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2-Алкоксипропенали представляют собой важные объекты исследования для синтетической и теоретической органической химии из-за большого разнообразия возможных реакций: по карбонильной группе (1,2-присоединение), по двойной связи (как виниловые эфиры) или одновременно по сопряженной акриловой системе (по Михаэлю как акролеин). В кислой среде 2-алкоксизамещенные алкенали легко присоединяют молекулы воды по Марковникову и превращаются в метилглиоксаль. Одной из главных функций его в природе является перекрестное связывание нуклеофильных центров (H_2N -, HS - и др.) протеинов, аминокислот, РНК и ДНК с образованием огромного количества соединений, часто гетероциклических. В живых тканях метилглиоксаль содержится в количествах ~ 100 пМ. В чистом виде он мгновенно образует полимеры, поэтому работать с ним очень трудно. Он может существовать в 40%-ном водном растворе, но при этом представляет собой смесь 8-12 различных производных форм (мономер, димер, тример, моно- и дигидраты, олигомеры, енольная форма). Последняя представляет собой α -гидроксикаролеин, а эфиры этой формы являются α -алкоксикаролеинами. Находить производные метилглиоксала в биологических субстратах довольно трудно. Для этого часто привлекают определенные соединения сравнения. Использование α -алкоксизамещенных акролеинов вместо метилглиоксала в химических реакциях расширяет возможности получения синтетических гетероциклических структур аналогичных природным, способных предупреждать или лечить некоторые заболевания (диабет, атеросклероз, болезни Альцгеймера и Паркинсона), либо служить эталоном сравнения при выявлении метилглиоксала в многокомпонентных биологических средах.

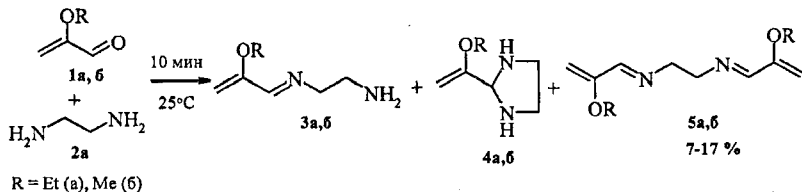
Таким образом, специфическая реакционная способность 2-алкоксикаролеинов (как акролеинов, как виниловых эфиров и метилглиоксала) открывает перспективы синтеза новых гетероциклических соединений на их основе, что несомненно является актуальной задачей.

1. Взаимодействие 2-алкоксипропеналей с N, N- и N,O-бинуклеофилами

Для решения поставленных целей нами изучены реакции 2-алкоксипропеналей с 1,2-диаминами.

1.1. Взаимодействие 2-алкоксипропеналей с 1,2-этилендиамином

Нами показано, что реакция 2-алкоксипропеналей (1) с эквимольным количеством 1,2-этилендиамина (2а) в отсутствие растворителя протекает экзотермично. Через несколько минут наблюдается полная конверсия альдегида (1) и одновременное образование трех соединений: 3-(2'-аминоэтилимино)-2-алкоксипропена (3), 2-(1'-алкоксивинил)имидазолидина (4) и 1,2-бис(2'-алкоксипропенилиденамино)этана (5) в соотношении 1:2:1. Более гладко происходит взаимодействие в растворах (CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3CN , H_2O). Конверсия альдегида 1 при 25°C достигает 100% в течение 1 ч. Но во всех случаях изомерные соединения 3 и 4 находятся в равновесном соотношении 1:1-1.5. Дيامин 2а всегда частично остается неиспользованным. Содержание диимина 5 в реакционной смеси составляет 7-17%.



При хранении реакционной смеси при 20°C количество диимина 5 несколько возрастает. Объясняется это тем, что конденсация альдегидов с первичными аминами – легкообратимая реакция. И достаточно следов влаги в реакционной смеси чтобы провести гидролиз соединения 4. Возникающий при этом 2-алкоксипропеналь (1) атакует далее свободную аминогруппу имина 3, в результате чего образуется устойчивый диимин 5. Выделившаяся при последней конденсации вода снова гидролизует соединение 4. Проведение нами взаимодействия этилендиамина (2а) с двукратным избытком альдегида 1 приводит к образованию только диамина 5 с выходом 100% (ЯМР ^1H).

Изучено изменение соотношения таутомерных соединений 3а и 4а при нагревании реакционной смеси в растворе CDCl_3 в ампуле ЯМР-спектрометра. После сливания эквимольных количеств реагентов через 1,5 ч наблюдалось постоянное (равновесное) соотношение линейного и циклического изомеров 3а и 4а равное 0.9:1 (три контрольных измерения). Затем за одну минуту ампулу нагревали до 60°C – соотношение соединений 3а и 4а стало 1.38:1. При экспонировании образца смеси при 60°C 5 мин доля линейной формы еще возросла и отношение стало 1.5:1. При последующем охлаждении ампулы до 27°C (за 10 мин) соотношение таутомеров вернулось к исходному равновесному состоянию (0.9:1). Таким образом, время достижения таутомерного равновесия соединений 3а и 4а легко контролируется методом ЯМР и составляет минуты.

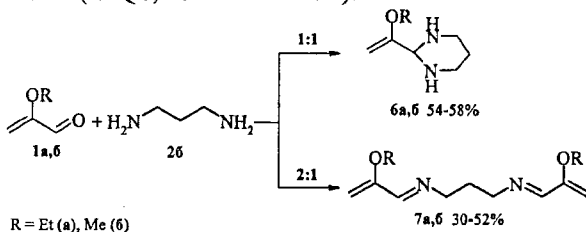
Однако выделить продукты конденсации 3 и 4 не удалось. При перегонке главным продуктом реакции становится диимин 5, выделяемый с выходом 28-52%. При анализе реакционной смеси методом ГЖХ-МС единственным продуктом реакции также является диимин 5.

Таким образом, взаимодействие 2-алкоксипропеналей с 1,2-этилендиамином происходит только по карбонильной группе с образованием линейного и циклического таутомеров, либо диимина. Методом ЯМР ^1H показано влияние нагревания на динамику цикло-цепного таутомерного равновесия.

1.2. Взаимодействие 2-алкоксипропеналя с 1,3-диаминопропаном

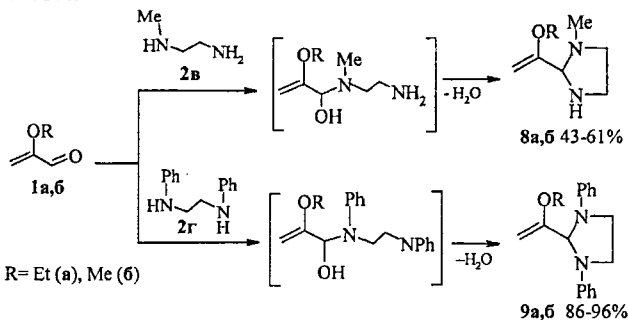
Реакция 2-этоксипропеналя (**1а**) с эквимольным количеством 1,3-диаминопропана (**2б**) в среде хлороформа протекает экзотермично. Через 1 ч наблюдается количественное образование (ЯМР ^1H) циклического продукта – 2-(1'-этоксивинил)-1,3-пергидродиазина (**6а**).

Однако после перегонки выход продукта **6а** не превышает 58% и продукт нередко содержит примесь (8-10%) 1,2-бис(2'-этоксипропенилиденамино)пропана (**7а**), образующегося аналогично диимину **5**. Проведение реакции в CHCl_3 с двукратным избытком 2-этоксипропеналя приводит к диимину **7а**. Аналогично протекают реакции 2-метоксипропеналя (**1б**) с 1,3-диаминопропаном. Строение полученных соединений **6** было установлено на основании данных двумерной спектроскопии ЯМР (HSQC, HMBC и NOESY).



1.3. Взаимодействие 2-алкоксипропеналя с N-замещенными диаминами

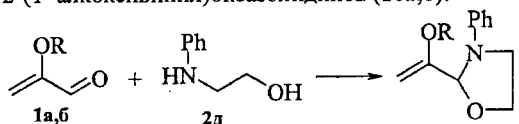
Реакция 2-алкоксипропеналя с N-метилдиаминоэтаном (**2в**) (20°C , 1 ч) количественно приводит к образованию 1-метил-2-(1'-алкоксивинил)-имидазолидино (**8а,б**) (ЯМР ^1H). Preparative yield after distillation is 43-61%.



Вследствие снижения основности атомов азота за счет акцепторных эффектов фенильных групп N,N'-дифенил-1,2-диаминоэтан (**2r**) взаимодействует с 2-этокси- и 2-метоксипропеналями (**1а** и **1б**) значительно медленнее, чем незамещенный и метилзамещенный диаминоэтаны. При комнатной температуре в CHCl_3 за 1 ч конверсия пропеналя составляет только 30%, за 24 ч – 100%. Образующиеся 1,3-дифенил-2-(1'-алкоксивинил)-1,3-имидазолидины (**9**) представляют собой устойчивые кристаллические соединения.

1.4. Взаимодействие 2-алкоксипропеналей с N-фениламиноэтанолом

Реакция N-фениламиноэтанола (2д) с 2-алкоксипропеналями приводит к синтезу 3-фенил-2-(1'-алкоксивинил)оксазолидинов (10а,б).



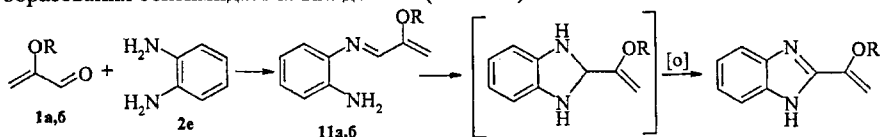
R = Et (а), Me (б)

10а,б 62-66%

По данным ЯМР ^1H , при 25°C через 1 ч конверсия алкеналя (1а) в оксазолидин (10а) составляет 40%, через 24 ч – 92%. Оказалось, что эта реакция поддается ускорению микроволновым излучением. При этом выход целевого продукта достигает 80% в течение 4 мин, что соответствует увеличению скорости реакции приблизительно в 30 раз.

1.5. Взаимодействие 2-алкоксипропеналей с о-фенилендиамином

Установлено, что взаимодействие 2-алкоксипропеналей с о-фенилендиамином (2е) завершается за 1-2 ч при комнатной температуре образованием линейного продукта конденсации по карбонильной группе 11а,б с количественным выходом (ЯМР ^1H). Образующийся имин 11 при хранении или нагревании постепенно превращается в интермедиат А, который окисляется кислородом воздуха в более устойчивый бензимидазол 12. Так, методом ЯМР ^1H через 24 ч в реакционной смеси зарегистрировано появление бензимидазола 12 с выходом 20%. При проведении опыта в микроволновой печи в течение 2 мин наблюдается увеличение образования бензимидазола 12а до 40% (ЯМР ^1H).



R = Et (а), Me (б)

12а,б 53-68%

В хромато-масс-спектрах реакционной смеси также регистрируется продукт, который соответствует структуре бензимидазола 12. Попытка выделения имина 11б на хроматографической колонке приводит к бензимидазолу 12б с препаративным выходом 68%. Бензимидазол 12а выделен перекристаллизацией из CH_2Cl_2 с выходом 53%. Строение имидазолов 12 доказано с помощью мультядерной (^1H , ^{13}C) и двумерной (HMBC ^1H - ^{13}C , HSQC ^1H - ^{13}C) спектроскопии ЯМР.

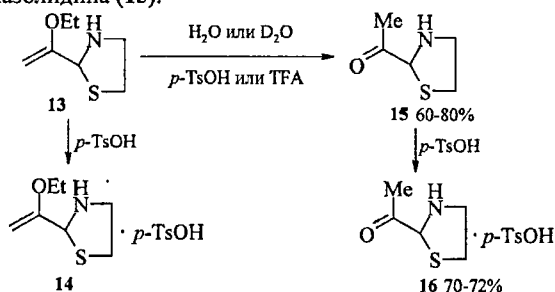
Таким образом, в разделах 1.1.-1.5. разработаны эффективные методы получения неизвестных ранее гетероциклических соединений: 2-(1'-алкоксивинил)диазазациклогексанов, 1-метил-2-(1'-алкоксивинил)имидазолидинов, 3-фенил-2-(1'-алкоксивинил)оксазолидинов, 1,3-дифенил-2-(1'-алкоксивинил)-1,3-имидазолидинов и 2-(1'-алкоксивинил)бензимидазолов. Показано существование циклоцепного таутомерного равновесия. Во всех случаях в реакцию вступает только карбонильная группа 2-алкоксипропеналей.

2. Гидролиз 2-(1'-алкоксивинил)-1,3-имидазолидинов, -1,3-тиазолидинов и -1,3-оксазолидинов

В отличие от известных в литературе гетероазолидинов изучаемые аналоги *a priori* могут гидролизываться двумя путями: по винилокси-группе или с раскрытием гетероцикла. В данной работе регионаправленность гидролиза 2-(1'-алкоксивинил)-1,3-имидазолидинов, -1,3-тиазолидинов и -1,3-оксазолидинов в кислой среде исследовали с целью выявления возможности выхода к их 2-ацетилпроизводным, представляющим собой циклические аминокеталы, аминотиали и бисаминали метилглиоксаля.

2.1. Гидролиз 2-(1'-этоксивинил)-1,3-тиазолидина

Взаимодействие тиазолидина **13** с эквимольным количеством *p*-TsOH приводит к образованию в растворе соответствующего тозилата тиазолидиния **14**. Однако при взаимодействии тиазолидина **13** с немного большим (105-107мол%) количеством *p*-TsOH или CF₃COOH (TFA) в избытке H₂O или D₂O легко происходит региоспецифичный гидролиз этоксивинильной группы с образованием 2-ацетил-1,3-тиазолидина (**15**).



Например, с TFA при 20 °С в D₂O реакция протекает на 60% через 1 ч и на 100% через 1 сут (ЯМР ¹H). Последующие нейтрализация поташом, экстракция хлороформом и упаривание экстракта позволяют получить 2-ацетилтиазолидин (**15**), не требующий дополнительной очистки.

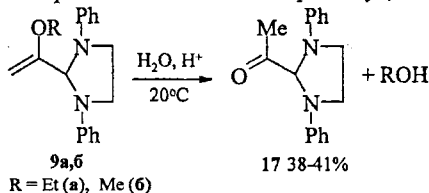
В заключение отметим, что даже при легком нагревании (45 °С) гидролиз гетероцикла не наблюдается. Гидролиз в большом избытке (84-кратный) дистиллированной воды при эквимольном количестве *p*-TsOH при 20 °С через 7 сут приводит к ацетилтиазолидину **15** с 80%-ным препаративным выходом. Упаривание реакционной смеси без нейтрализации позволяет получить тозилат 2-ацетил-1,3-тиазолидиния (**16**) с выходом до 70%. Образование этой соли подтверждает устойчивость циклической структуры соединения **15** и наличие у атома азота достаточно высокой основности.

2.2. Гидролиз 2-(1'-алкоксивинил)-1,3-имидазолидинов

Снижение основности атома азота за счет электронных эффектов арильных заместителей в N,N'-дифенил-2-(1'-алкоксивинил)-1,3-имидазолидинах (**9**) приводит к тому, что они относительно легко (20 °С, 24 ч) и региоспецифично гидролизуются в растворе (CH₃CN, CHCl₃) по винилоксигруппе в присутствии 20

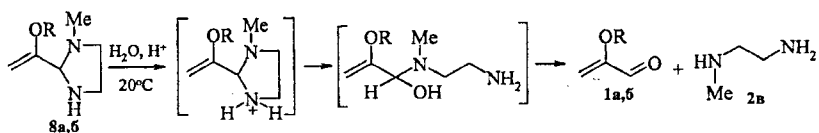
мол% *p*-TsOH, образуя 2-ацетилимидазолидин (17) с выходами близкими к количественным (ЯМР ¹H). Однако при выделении их перекристаллизацией выходы составляют около 40%.

В отсутствие соразтворителя имидазолидин 9а не растворяется в избытке воды и гидролиз, катализируемый 20 мол% *p*-TsOH, происходит с низкой скоростью (выход ацетилпроизводного 17 10% через 1 сут).



Структура соединения 17 подтверждается спектрами ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N.

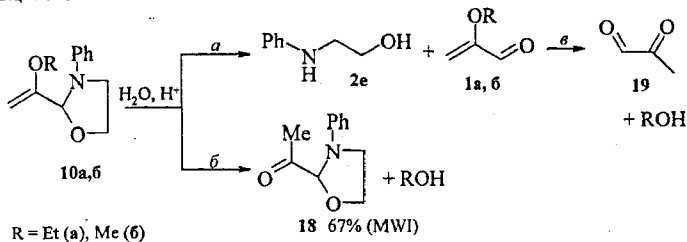
В отличие от N-фениламещенных имидазолидинов (9а,б) N-метил-2-(1'-алкоксивинил)-1,3-имидазолидины (8) реагируют с водой в присутствии 20-70 мол% *p*-TsOH или TFA очень медленно, как в гетерогенной среде (в отсутствие растворителя), так и в растворе хлороформа или ацетонитрила. Лишь через 2-6 сут в реакционной среде появлялись незначительные количества спирта и/или 2-алкоксипропеналя.



Точно такие же величины конверсии и выходов продуктов гидролиза наблюдались при проведении этой реакции в присутствии *p*-TsOH (105 мол%) при 45°C через 3ч.

2.3. Гидролиз 2-(1'-алкоксивинил)-1,3-оксазолидинов

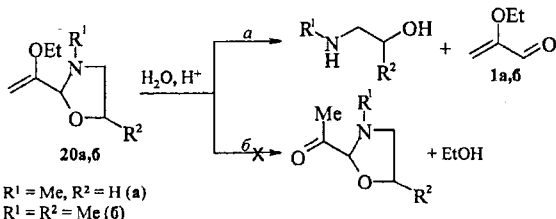
Обнаружено, что гидролиз оксазолидина 10а в присутствии 10-15 мол% *p*-TsOH при 20 °C в CHCl₃ происходит по двум направлениям: по винилокси-группе и по эндоциклической связи С-О.



По данным ЯМР ¹H, через 1 сут в реакционной смеси наблюдается содержание соединений 10а, 1а и 18 в соотношении 4:2:1, через 5 сут – в соотношении 1:1:2. Через 13 сут конверсия исходного оксазолидина 10а достигает 100%. При этом 2-этоксипропеналь тоже исчезает, вероятно, в результате гидролиза (направление в).

Повысить скорость гидролиза 2-(1'-этоксивинил)-3-фенил-1,3-оксазолидина (10а) и региоселективность реакции в направлении б удалось с помощью микроволновой инициации. Через 25 мин микроволнового излучения (700 Вт) конверсия исходного оксазолидина 10а достигает 86%, а выход оксазолидина 18 – 75%. Препаративный выход продукта 18 составляет 67%. Погружение ампулы в контейнер с Al₂O₃ при проведении микроволнового облучения сокращает время реакции до 5 мин и скорость увеличивается более, чем в 3700 раз по сравнению с опытом при комнатной температуре (13 сут).

Для алкилзамещенных оксазолидинов 20а,б, синтезированных ранее в группе Н. А. Кейко, нам не удалось найти условия селективного гидролиза их в направлении б.



Появление алкильных заместителей у атома азота в соединениях 20а,б сильно уменьшает стабильность оксазолидинового цикла. Так, при нагревании этих соединений в растворителях вода – ацетон, вода – CH₃CN, вода – CHCl₃ при 40-60°C в присутствии кислот *p*-TsOH, TFA (10-50 мол%) в течение 1 ч наблюдается образование 2-этоксипропенала (выход 10-30%). Увеличение концентрации кислоты до 105 мол% (TFA) существенно повышает эффективность гидролитического распада оксазолидина 20а до 2-этоксипропенала (выход 60%).

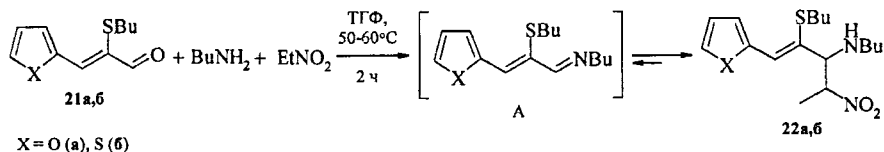
Таким образом, на основе реакции региоселективного кислотного гидролиза 2-(1'-алкоксивинил)-1,3-окса-, тиа- и диазолидинов предложены новые способы получения гетероциклических производных метилглиоксала, которые при последующем изучении их гидролиза *in vivo* могут явиться источниками дозированных количеств метилглиоксала, низкомолекулярного регулятора деления клеток, в том числе и опухолевых.

Показаны также ограничения методов, связанные с разрушением при гидролизе гетероциклов 1,3-окса- и диазолидинов с алкильными заместителями в цикле.

3. Синтез функционализированных пирролов

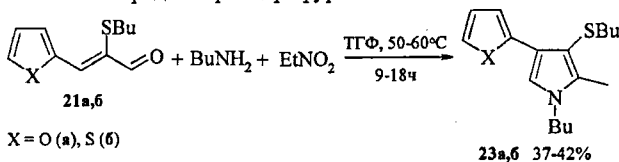
С целью получения новых функционализированных пирролов нами предпринята попытка введения 2-бутилтио-3-фурил- (21а) или 2-бутилтио-3-тиенилпропеналей (21б) в трехкомпонентную одnoreакторную реакцию с бутиламино и нитроэтаном.

Нами показано, что в отличие от известных алкилзамещенных непредельных альдегидов 2-бутилтио-3-фурил- или 2-бутилтио-3-тиенилпропенали в описанных условиях претерпевают конденсацию с бутиламино с последующим 1,2-присоединением нитроэтана, что приводит к 3-бутиламино-4-бутилтио-2-нитро-5-фурил- (22а) или 3-бутиламино-4-бутилтио-2-нитро-5-тиенилпентена (22б).



Обнаружено, что при длительном хранении (более месяца) соединения **22a,b** самопроизвольно превращаются в замещенные пирролы **23a,b**. Из этого следует, что соединения **22a,b** являются кинетически контролируемыми продуктами, которые со временем претерпевают обратную реакцию (с образованием имина А) и затем превращаются в термодинамически устойчивые продукты **23a,b**.

На основе этих наблюдений разработан метод синтеза функционализированных пирролов **23a,b** путем трехкомпонентной реакции 2-бутилтио-3-фурил- (**21a**) или 2-бутилтио-3-тиенилпропеналя (**21б**) с бутиламином и нитроэтаном с выходом 70-85% (ЯМР 1H). Реакция протекает при нагревании 50-60°C в течение 9-18 ч в среде тетрагидрофурана.



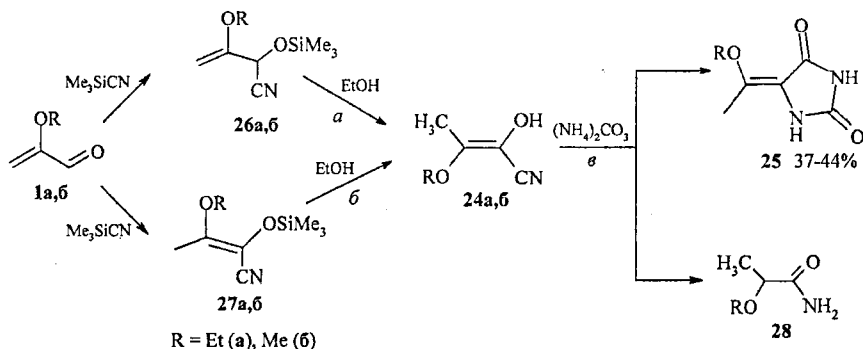
Таким образом, разработанный способ синтеза пирролов с новыми гетероциклическими и алкилгетероатомными заместителями можно отнести к современным одноконтурным методам формирования пиррольного кольца. Особую ценность представляет появившаяся возможность введения новых заместителей, варьирование которых позволяет разнообразить биологические свойства производных пиррола и найти новые перспективы применения в медицинской практике.

4. Синтез 5-(1'-этоксипропилен)-гидантоина и его гидролиз

Впервые исследован синтез неизвестных ранее гидантоинов **25** (на примере гомолога **25a**) из циангидринов **24**.

Циангидрин **24a** получен этанолизом 1-триметилсилокси-1-циано-2-этоксипропена-2 (**26a**) или -пропена-1 (**27a**), синтезированных из α -этоксикаролеина и использован без выделения.

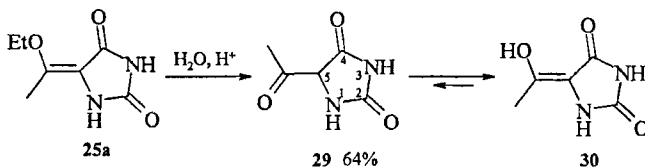
Выход гидантоинов **25** определяется, по крайней мере, семью переменными: температура и продолжительность реакции, соотношение реагентов и последовательность их смешения, общее количество и соотношение соразтворителей (H_2O , $EtOH$), pH среды. Варьирование параметров двух последовательных стадий (a, в или б, в) позволило выявить условия получения гидантоина **25a** с выходом 37-44%. Температура и продолжительность процесса на стадии в сильно сказываются на скорости образования CO_2 из карбонатного буфера (медленная стадия процесса). Согласно стехиометрическому соотношению реагентов необходим двукратный избыток углекислого аммония. Главным параметром реакции, определяющим воспроизводимость и селективность, в нашем случае оказалось качество исходного $(NH_4)_2CO_3$.



Нами установлено, что он должен быть свежеприготовленным, высоко дисперсным и не содержащим примесей бикарбоната и карбамата аммония. Нами показано, что реакция циангидрина **24a** с $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ приводит только к амиду **28a**.

Итак, важными условиями для получения гидантоинов **25** являются низкая температура (от -20°C до -5°C) первых стадий (а, б), необходимая для предотвращения реакций димеризации и конденсации циангидрина **24** и умеренная температура стадии в ($5-30^\circ\text{C}$) при продолжительности реакции 10-18 ч и использовании двукратного избытка карбоната аммония.

Гидролиз 5-(1'-этоксипропен-2-ил)-гидантоина **25a** происходит региоспецифично по винилокси-группе при $90-100^\circ\text{C}$ (2 ч) в присутствии каталитических количеств соляной кислоты (рН 3-4).



Реакция открывает новый путь к синтезу 5-ацетилгидантоина. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N гидантоина **29** регистрировали в $\text{DMSO}-d_6$. При этом обнаружено, что соединение **29** существует в кето- (**29**) и енольной формах (**30**) (соотношение 1:3). Устойчивость последней, по-видимому, обусловлена ее ассоциацией с полярным растворителем, в частности, образованием прочной водородной связи группой OH .

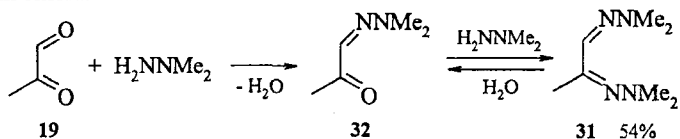
5. Изучение 2-алкоксипропеналей как химических эквивалентов метилглиоксаля в синтезе известных и новых гетероциклов

5.1. Бис-(N,N-диметил)гидразон метилглиоксаля: синтез и некоторые превращения

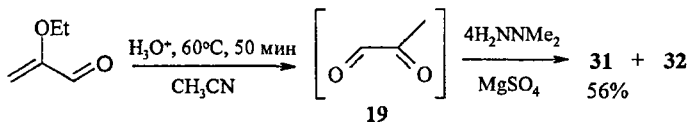
Бисгидразоны метилглиоксаля, в частности замещенные бисуанилгидразоны и бистiosoмикарбазоны, обладают выраженной биологической активностью и некоторые из них используются как лекарственные средства.

По реакции 50%-ного водного раствора метилглиоксаля (**19**) (товарный реактив) с диметилгидразином (молярное соотношение 1:4, соответственно) образуется бис-(N,N-диметил)гидразон метилглиоксаля (**31**). В зависимости от

условий эксперимента и способа связывания воды выход бисгидразона **31** до перегонки (по данным ЯМР ^1H) составляет 37-54 %. При этом сопутствующим продуктом реакции является моно-*N,N*-диметилгидразон метилглиоксаль (**32**). Мольное содержание его в реакционной смеси составляет 13-22 % в зависимости от условий опыта.

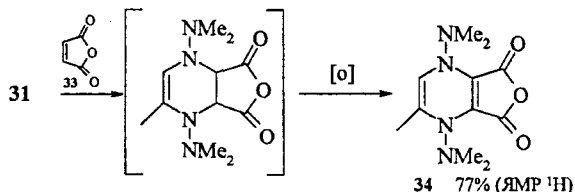


Чтобы исключить водную среду, мы получили метилглиоксаль из 2-этоксипропенала в ацетонитриле. В последующей реакции его с диметилгидразином для связывания конденсационной воды использовали MgSO_4 .



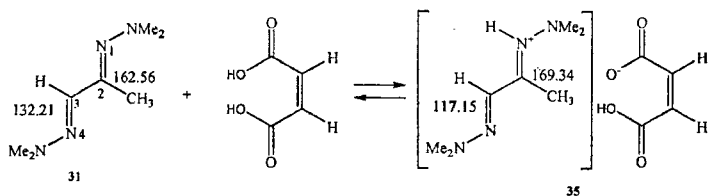
Но даже при двукратном стехиометрическом избытке *N,N*-диметилгидразина выход бисгидразона **31** составляет не более 65% (по данным ЯМР ^1H). Препаративный выход бисгидразона **31** составляет 56%.

Нами впервые показано, что этот электронообогащенный бисдиметиламино-1,4-диазадиен (**31**) может вступать в реакцию диенового синтеза с электронодефицитным малеиновым ангидридом (**33**).



При температуре $-15 \div -20^\circ\text{C}$ реакция проходит в течение 20 мин с полной конверсией исходных реагентов. В реакционной смеси наблюдается образование ожидаемого ангидрида 1,4-(диметиламино)-1,4-дигидропиразин-2,3-дикарбоновой кислоты (**34**) с выходом до 77% (ЯМР ^1H). К сожалению, ангидрид **34** не удалось выделить в чистом виде, так как он легко гидролизуется при хроматографии на силикагеле и разрушается при вакуумной перегонке. Однако в реакционных смесях он сохраняется в течение нескольких недель, что подтверждается спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C . Вторым продуктом взаимодействия соединения **31** и малеинангидрида **33** оказалась гидразиниевая соль, образующаяся из бисгидразона **31** и малеиновой кислоты, возникающей *in situ* из ангидрида **33**. В нем наблюдается смещение резонансных сигналов ЯМР ^{13}C соединения **31**.

На схеме ниже представлены экспериментальные значения химических сдвигов ЯМР ^{13}C (м.д.) атомов углерода C^2 и C^3 для исходного **31** и полученного продукта **35**.



Для доказательства строения гидразиниевой соли **35** был проведен расчет энергетических характеристик и химических сдвигов ЯМР ^{13}C четырех возможных протонированных форм бисгидразона **36а-г**. Оптимизация геометрии выполнена в рамках метода B3LYP/6-311G(d,p) с использованием модели PCM для учета эффектов среды, в данном случае хлороформа, химические сдвиги рассчитывались методом GIAO-B3LYP/DZP также с учетом поля растворителя. Результаты проведенных расчетов для четырех форм соединения **36** представлены на рис. 1.

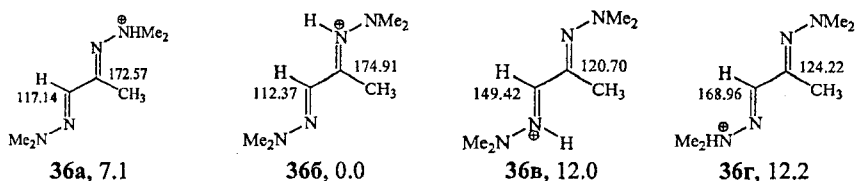


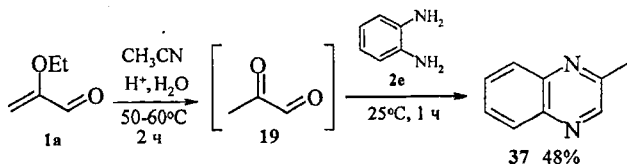
Рис. 1. Относительные энергии (ккал/моль) и теоретические значения химических сдвигов ЯМР ^{13}C четырех возможных форм наиболее устойчивого *EE*-изомера протонированного бисдиметилгидразона метилглиоксала (**36**).

По данным расчетов химических сдвигов ЯМР ^{13}C , наилучшее соответствие с экспериментом наблюдается для форм **36а** и **36б**, для которых отличие расчетных и экспериментальных значений не превышает 5 м.д. Напротив, для **36в** и **36г** согласие с экспериментом гораздо хуже: отличие достигает 50 м.д., что однозначно свидетельствует в пользу структур **36а** и **36б**. Кроме того, данные об относительных энергиях четырех возможных форм **36а-г** определенно свидетельствуют о том, что процесс протонирования протекает с образованием катиона **36б**. Относительные энергии остальных форм превышают 7 ккал/моль, что, по-видимому, свидетельствует об их отсутствии в реакционной смеси. Таким образом, проведенные расчеты позволяют однозначно установить строение соединения **35**, существующего в виде соли малеиновой кислоты и протонированного по иминному азоту при атоме C^2 бисдиметилгидразона метилглиоксала.

5.2. Синтез 2-метилхиноксалина из 2-алкоксипропеналей

В продолжение изучения свойств 2-алкоксипропеналей как химических эквивалентов метилглиоксала нами был проведен синтез 2-метилхиноксалина.

После гидролиза 2-алкоксипропеналей (на примере гомолога **1а**) до 2-оксопропанала (**19**) в водном кислом растворе с последующим прибавлением эквимолярного количества *o*-фенилендиамина (**2е**) получен продукт конденсации по обеим карбонильным группам метилглиоксала – 2-метилхиноксалин (**37**) с выходом 80% (ЯМР ^1H) и 48% после колоночной хроматографии.

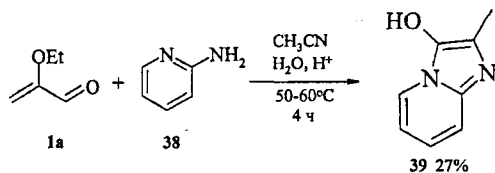


Таким образом, в отличие от ранее описанного взаимодействия 2-этоксипропеналя (**1a**) и *o*-фенилендиамин (**2e**), приводящего к бензимидазолу, разработанная последовательность реакций позволяет получать 2-метилхиноксалин из нового исходного сырья.

5.3. Синтез 3-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина из 2-алкоксипропеналей

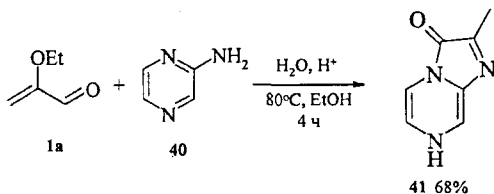
Задача этого этапа работы состояла в изучении регионаправленности взаимодействия 2-алкоксипропеналей (на примере **1a**) с 2-аминопиридином (**38**). Можно было ожидать атаки аминогруппы соединения **38** по карбонильной группе 2-этоксипропеналя, как описано для α,β -ненасыщенных альдегидов, либо гидролиза 2-этоксипропеналя до 2-оксопропаналя с последующим присоединением 2-аминопиридина.

Экспериментально установлено, что в выбранных условиях (25 мол% HCl, CH₃CN, 50-60°C, 4 ч) основным продуктом реакции 2-этоксипропеналя с эквимольным количеством 2-аминопиридина является 3-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин (**39**) (ЯМР ¹H 70%), выделенный перекристаллизацией с выходом 27%. Выход не оптимизирован, но может быть значительно повышен.



5.4. Синтез 2-метил-3,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-3-она из 2-алкоксипропеналей

Нами показано, что 2-алкоксипропенали (на примере гомолога **1a**) взаимодействуют с 2-аминопирозином (**40**) в среде этанола в присутствии HCl (3,6 экв). При 80°C реакция завершается за 4 ч образованием 2-метил-3,7-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-3-она (**41**). После перекристаллизации из метанола выход составил 68%.



Таким образом, показана возможность синтеза гетероциклических производных метилглиоксала взаимодействием 2-этоксипропенала с *o*-фенилендиамином, 2-аминопиридином и 2-аминопирaziном в слабoкислой водной среде.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что присоединение азотистых бинуклеофилов (1,2-диаминоэтан, 1,3-диаминопропан, *N*-фениламиноэтанол, *N*-метил-1,2-диаминоэтан, *N,N'*-дифенил-1,2-диаминоэтан, *o*-фенилендиамин) к 2-алкоксипропеналам происходит только по карбонильной группе с образованием гетероциклических 1,3-оксазолидинов, 1,3-имидазолидинов, 1,3-пергидродиразинов и бензимидазолов.
2. Показана легкость гидролиза винилокси группы гетероазолидинов, полученных в рамках данной работы, и синтезированных ранее близких по структуре 2-(1-алкоксивинил)оксазолидинов и их тиоаналогов:
 - гидролиз 2-(1'-алкоксивинил)-1,3-тиазолидинов и 2-(1'-алкоксивинил)-3,5-дифенил-1,3-диазолидинов проходит региоспецифично по винилокси-группе с образованием 2-ацетил-1,3-тиазолидинов и 2-ацетил-1,3-диазолидинов соответственно;
 - гидролиз 2-(1'-алкоксивинил)-3-фенил-1,3-оксазолидинов протекает по двум направлениям: по эндоциклической связи С-О с раскрытием цикла и по винилокси-группе с образованием 2-ацетил-3-фенил-1,3-оксазолидина;
 - 3-метил- и 3,5-диметилзамещенные оксазолидины гидролизуются в кислой среде с раскрытием цикла.
3. Найден простой подход к синтезу функционализированных пирролов с новыми гетероциклическими и алкилгетероатомными заместителями путем трехкомпонентной реакции 2-бутилтио-3-фурил- или 2-бутилтио-3-тиенилпропенала с бутиламином и нитроэтаном.
4. На основе 2-алкокси-1-триметилсилокси-1-цианопропен-1 (или -2), получаемых из 2-алкоксипропеналей, разработана новая стратегия однопоточного синтеза неизвестных ранее 5-(1'-алкоксиэтилиден)-гидантоинов.
5. На основе 2-алкоксипропеналей разработан способ получения бис-(*N,N*-диметил)гидразона метилглиоксала и впервые определена возможность участия его в реакции Дильса-Альдера в качестве диеновой компоненты, что открывает новый подход к синтезу *N,N*-гидродиразинов.
6. Изучены свойства 2-алкоксипропеналей как химических эквивалентов метилглиоксала в реакциях гетероциклизации: взаимодействие 2-этоксипропенала с ароматическими аминами (*o*-фенилендиамином, 2-аминопиридином и 2-аминопирaziном) в слабoкислой среде приводит к конденсированному гетероциклам (2-метилхиноксалин, 3-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин и 2-метил-3,7-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-он), ранее доступным только из метилглиоксала.

**Основные результаты диссертационной работы изложены
в следующих публикациях:**

1. Кейко Н.А., Кузнецова Т.А., Вчисло Н. В., Чувашев Ю.А., Ларина Л.И., Воронков М.Г. Новые 5-замещенные гидантоины из 2-алкокси-1-триметилсилокси-1-цианопропеннов // ЖОХ. – 2007. – Т. 77. – Вып. 12. – С. 2002-2006.
2. Кейко Н. А., Вчисло Н. В., Степанова Л. Г., Ларина Л. И., Чувашев Ю. А., Фунтикова Е. А. Конденсация 2-алкоксипропеналей с N, N- и N,O-бинуклеофилами – путь к 2-(1'-алкоксивинил)имидоазолидинам и оксазолидинам // ХГС. – 2008. – № 12. – С. 1809-1815.
3. Кейко Н. А., Фунтикова Е. А., Вчисло Н. В., Ларина Л. И., Фролов Ю. Л. "Сравнительная региоселективность гидролиза 2-(1'-алкоксивинил)-1,3-имидазолидинов, -1,3-тиазолидинов и 1,3-оксазолидинов // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47. – Вып. 12. – С. 1794-1802.
4. Кейко Н. А., Вчисло Н. В., Ларина Л. И., Чернышев К. А. Бис-(N,N-диметил)гидразон метилглиоксаля: синтез и некоторые реакции // ЖОХ. – 2012. – Т. 82. – Вып. 1. – С. 81-85.
5. Кейко Н. А., Кузнецова Т. А., Вчисло Н. В. Синтез и свойства 5-замещенных гидантоинов // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии». – Новосибирск, 6-11 июня 2007 г. – С. 154.
6. Кейко Н. А., Фунтикова Е. А., Вчисло Н. В. Синтез и свойства окса(тиа)азолидинов // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии». – Новосибирск, 6-11 июня 2007 г. – С. 157.
7. Кейко Н. А., Фунтикова Е. А., Вчисло Н. В. Гидролиз 2-(1'-алкоксивинил)окса(тиа)азолидинов // Тезисы докладов « X Молодежная конференция по органической химии». – г. Уфа, 26-30 ноября 2007 г. – С. 127.
8. Кейко Н. А., Степанова Л. Г., Фунтикова Е. А., Вчисло Н. В. Капто-дативные олефины: 2-алкокси- и 2-алкилтиопропенали в органическом синтезе // Тезисы докладов Международной конференции «Химия с кратными углерод-углеродными связями». – г. С-Пб., 2008. – С. 82-83.
9. Кейко Н.А., Фунтикова Е.А., Степанова Л.Г., Вчисло Н.В. Реакции 2-алкоксипропеналей с органилтиолами // Тезисы докладов Международной конференции «Химия с кратными углерод-углеродными связями». г. С-Пб. 2008, с. 127.
10. Вчисло Н. В., Кейко Н. А., Фунтикова Е. А. Синтез 2-(1'-алкоксивинил)гетероазолидинов // Тезисы докладов «XI Молодежная конференция по органической химии». – г. Екатеринбург, 23-29 ноября 2008 г. – С. 50.
11. Вчисло Н. В., Кейко Н. А., Фунтикова Е. А. Пути к 2-функционализированным гетероазолидинам // Тезисы докладов Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – г. Кисловодск, 3-8 мая 2009 г. – С. 338.
12. Вчисло Н. В., Кейко Н. А., Фунтикова Е. А. Синтез функционализированных пирролов // Тезисы докладов «Менделеев 2012». – г. Санкт-Петербург, 3-6 апреля 2012 г. – С. 208.

Подписано в печать 17.09.12 г.
Формат 60 x 90 1/16. Бумага офсетная.
Печать трафаретная. Усл. печ. л. 1,1
Тираж 100 экз. Заказ № 1012

Отпечатано: Федеральное государственное унитарное
геологическое предприятие «Урангеологоразведка».
Юридический адрес: 115148, г. Москва, ул. Б. Ордынка, дом 49,
стр.3. ИНН 7706042118
Справки и информация: БФ «Сосновгеология» «Глазковская типография».
Адрес: 664039, г. Иркутск, ул. Гоголя, 53; тел.: 38-78-40, тел./факс: 598-498