

На правах рукописи

ЕГОРОВ ВАЛЕНТИН АНАТОЛЬЕВИЧ

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ АЛКАЛОИДА КАМПОТЕЦИНА

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Уфа – 2007

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра
Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Галин Ф.З.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Докичев В.А.

доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Пилюгин В.С.

Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа
РАН, г. Уфа

Защита диссертации состоится "11" мая 2007 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, chemorg@anrb.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УНЦ РАН.

Автореферат диссертации разослан "10" апреля 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Валеев Ф.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Пирроло[3,4-b]хинолиновые алкалоиды проявляют высокую биологическую активность и занимают значительное место среди лекарственных препаратов онкологического и кардиологического направления. Одним из важнейших соединений пирроло[3,4-b]хинолинового ряда является алкалоид камптотецин. Камптотецин обладает мощным потенциалом как антиопухолевый, антилейкемический и противовирусный агент. Ранее описанные методы получения камптотецина и его аналогов включают в себя сложные многостадийные схемы синтеза. В предыдущих работах выполненных в лаборатории тонкого органического синтеза ИОХ УНЦ РАН, была показана возможность проведения синтеза пирролизидин- и индолизидиндионовых структур с использованием сульфониевых илидов. В этой связи использование реакционноспособных илидов серы для получения аналогов камптотецина является актуальной задачей.

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» Р. №0120.0500681 при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Направленный синтез органических веществ с заданными свойствами, создание функциональных материалов на их основе», программы фундаментальных исследований Президиума РАН №9 (контракт № 1002-251/ОХНМ-08/131-118/180603-730), грантов Президента РФ для поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ РФ НШ – 139.2003.3 и НШ – 4434.2006.3, грантов Роснауки - госконтракты № 41.002.1.1.1401, № 02.438.11.7003.

Цель работы. Разработка эффективного метода синтеза соединений с пирролохинолиновой структурой, в том числе аналогов алкалоида камптотецина, с использованием сульфониевых илидов.

Научная новизна и практическая значимость. Осуществлен синтез кетостабилизированных илидов серы из ангидрида пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты и α -аминокислот (аланина, валина, лейцина, фенилаланина, изолейцина). Показано, что данные илиды вступают региоселективно в реакцию внутримолекулярной циклизации путем взаимодействия карбаниона с более электронодефицитным карбимидным атомом углерода с образованием пирролизидиндионовых структур. Полученные пирролизидиндионы могут быть использованы в качестве удобных синтонов для получения полициклических структур, в том числе биологически активных.

Илид, синтезированный из N-фталил-β-фенил-β-аланина и несущий заместитель в γ-положение к карбанионному центру, претерпевает самопроизвольную внутримолекулярную циклизацию с образованием индолизидиндионовой структуры при комнатной температуре.

Осуществлен синтез нового кетостабилизированного илида серы, производного антралиновой кислоты и ангидрида хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты. На его основе предложен новый путь синтеза структурного аналога алкалоида камптотецина.

Апробация работы. Результаты исследований представлены на школе-семинаре «Масс-спектрокопия в химической физике, биофизике и экологии» (Звенигород, 2002); Всероссийской INTERNET-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем» (Уфа, 2002 г.); VI и VII Молодежных научных школах–конференциях “Актуальные проблемы органической химии” (Новосибирск, 2003, Екатеринбург, 2004 гг.); VII Международной конференции по химии карбенов и сопутствующих интермедиатов (Казань, 2003 г.); II Международной школе - конференции «Масс-спектрометрия в химической физике, биофизике и экологии» (Москва, 2004 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей и тезисы 6 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 100 наименований. Объем работы составляет 111 страниц, в том числе 3 рисунка, 3 таблицы.

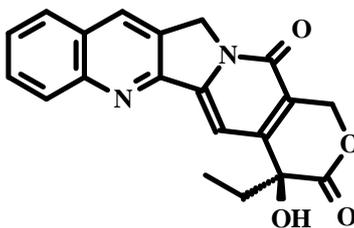
Соискатель выражает глубокую признательность кандидату химических наук С.Н. Лакееву за помощь в постановке и формировании стратегии исследований, участие в обсуждении результатов, а также доктору химических наук В.К. Мавродиёву за постоянное внимание и неоценимые консультации по идентификации и расшифровки масс-спектров.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Как известно, индолизинохинолиновые структуры являются весьма перспективными в плане биологической активности и входят в состав ряда молекул природных соединений, например, алкалоида камптотецина и его ближайших аналогов (рис 1).

Камптотецин - природный пентациклический алкалоид с пирроло[3,4-b]хинолиновым ядром. Камптотецин привлекает к себе постоянное внимание с того времени, как он впервые был выделен из *Camptotheca accuminata* в 1966 году. Интерес к этому соединению связан с его уникальными противораковыми свойствами, а также с антиопухолевой и антилейкемической активностью. Последние исследования показали, что камптотецин проявляет выдающуюся антиретровирусную активность, что позволит уже в ближайшем будущем использовать его как эффективное лекарство в новом направлении химиотерапии СПИДа.

Рис 1



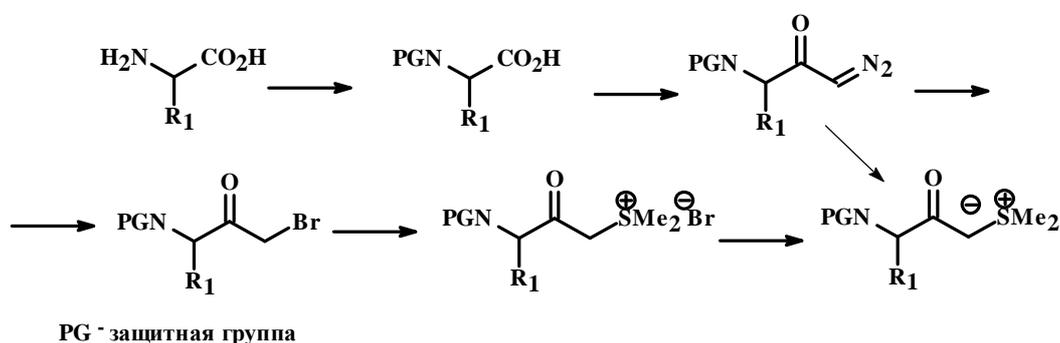
Поэтому представлялось интересным, осуществить синтез соединений со структурой пирролизидин- и индолизидиндионов, и конкретных аналогов этого алкалоида с использованием сульфониевых илидов.

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

С целью расширения области применения реакции внутримолекулярной циклизации илидов серы и выхода на новые N-содержащие полициклические структуры с потенциальной биологической активностью в настоящей работе разработаны схемы синтеза новых сульфониевых илидов из N-защищенных аминокислот и изучена их циклизация.

За основу синтеза илидов серы из N-защищенных аминокислот была принята схема, разработанная ранее в лаборатории тонкого органического синтеза ИОХ УНЦ РАН, основанная на реакции внутримолекулярной циклизации фталимидсодержащих кетостабилизированных илидов серы (схема 1). Согласно этой схеме, диазокетон, полученный по реакции Арндта-Айстерта из защищенной аминокислоты, действием водного раствора HBr превращается в α -бромметилкетон, который далее при взаимодействии с диметилсульфидом образует сульфониевую соль.

Схема 1



Депротонирование последней дает сульфониевый илид. Нагревание илида в кипящем толуоле в присутствии эквимольного количества VzOH приводит к циклическому продукту. Синтез илида можно провести более коротким путем - каталитическим разложением диазокетона в присутствии Me_2S . В качестве катализаторов, как правило, используют соединения переходных металлов, преимущественно Rh или Cu. Этот способ позволяет исключить стадии получения бромкетона, сульфониевой соли и ее депротонирования.

1. СИНТЕЗ КЕТОСТАБИЛИЗИРОВАННОГО ИЛИДА СЕРЫ ИЗ N-ФТАЛИЛ- β -ФЕНИЛ- β -АЛАНИНА

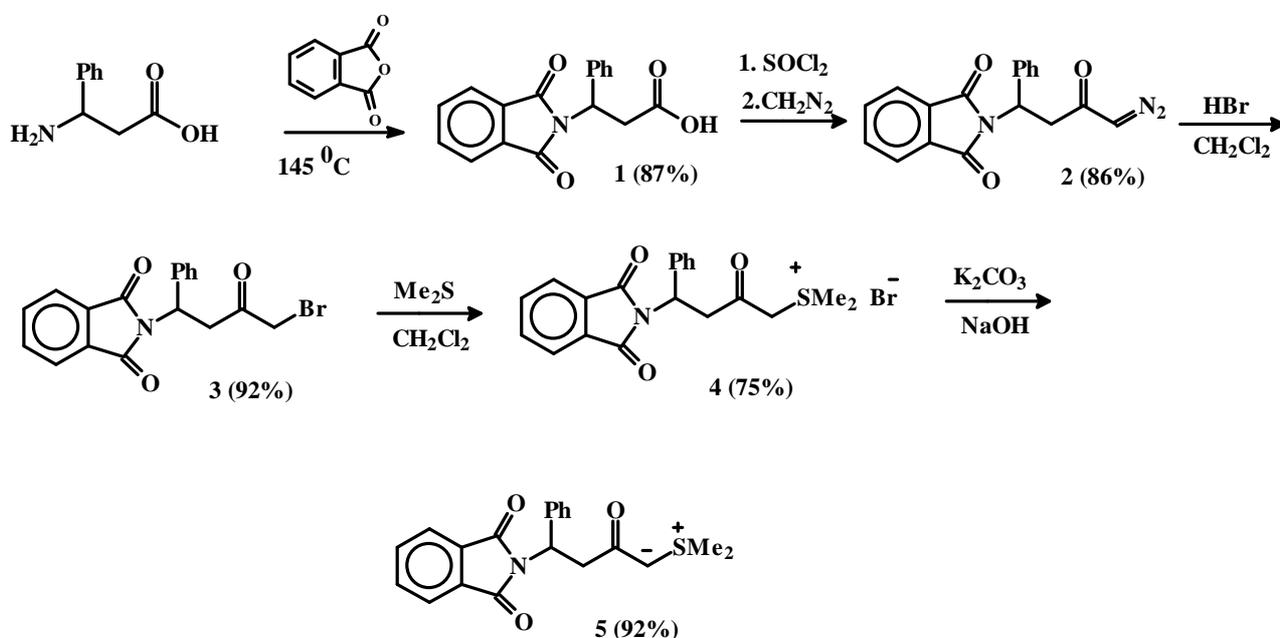
В предыдущих работах осуществленных в лаборатории тонкого органического синтеза ИОХ УНЦ РАН описаны синтез и свойства кетостабилизированных илидов серы, полученных на основе N-фталилзамещенных аминокислот. Было показано, что наличие объемного ароматического заместителя в β -положении к карбанионному центру илида, полученного из N-фталилантраниловой кислоты, приводит к самопроизвольной циклизации илида с образованием замещенного индолизидиндиона с высоким выходом (68%).

Представлялось интересным установить влияние заместителя в γ -положении к карбанионному центру илида на его свойства и поведение в условиях внутримолекулярной циклизации и в других реакциях. С этой целью по разработанной ранее схеме был синтезирован илид **5** из N-фталил- β -фенил- β -аланина **1** (схема 2).

Защищенная аминокислота **1** по реакции Арндта-Айстера превращается в diaзокетон **2** (86%), который при обработке водным раствором HBr, а затем Me₂S дает соответственно бромкетон **3** (92%) и сульфониевую соль **4** (75%). Далее при депротонировании соли **4** смесью раствора поташа и 12,5 N раствора едкого натра с выходом 92% образуется илид **5** в виде темно-оранжевого масла (схема 2).

Для кетостабилизированных илидов характерна делокализация отрицательного заряда атома углерода на карбонильной группе, поэтому в ИК-спектре илида **5** происходит длинноволновое смещение полосы поглощения группы C=O в область ν 1540 см⁻¹.

Схема 2



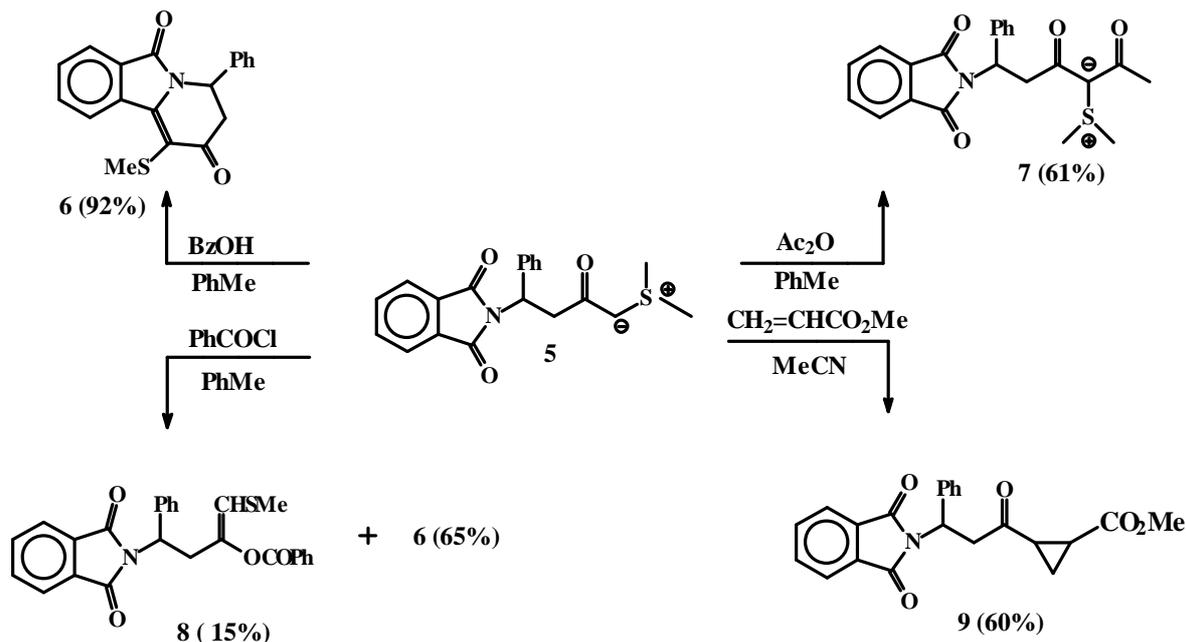
В спектре ЯМР ¹³C илидный атом углерода резонирует в области δ_c 52.54 м.д., а сигнал кетогруппы претерпевает сильнополюный сдвиг до δ_c 185.69 м.д.

2. ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ИЛИДА ПОЛУЧЕННОГО ИЗ N-ФТАЛИЛ- β -ФЕНИЛ- β -АЛАНИНА

Уже при комнатной температуре илид **5** самопроизвольно циклизуется, образуя небольшое количество индолизидиндиона **6** (20%). В условиях реакции внутримолекулярной циклизации (кипячение в толуоле с эквимольным количеством V₂O₅ в течение десяти

минут) илид **5** превращается в соединение **6** с выходом 92% (схема 3). Соединение **6** представляет собой кристаллы ярко-желтого цвета.

Схема 3



Взаимодействие **5** с эквимольным количеством уксусного ангидрида в толуоле при 110⁰С приводит к дважды стабилизированному илиду **7** с выходом 61% – продукту С-ацилирования. Реакция **5** с хлористым бензоилом проходит хуже и дает сложную смесь продуктов, из которых удалось выделить продукт О-ацилирования – енолбензоат **8** с выходом 15% и индолизидиндион **6** (65%) в качестве основного продукта.

При взаимодействии илида **5** с метилакрилатом образуется 1,2-дизамещенный циклопропан **9**, представляющий собой светло-желтое масло. Соединение **9** получено в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 1:1. Наиболее информативными для определения изомерного состава являются два синглета протонов метильной группы в области δ_{H} 3.61 и 3.63 м.д. в спектре ЯМР ¹Н, имеющие одинаковую интенсивность. Более слабый сигнал принадлежит *цис*-изомеру, что обусловлено взаимодействием протонов CO₂CH₃ группы с кетогруппой. Сигналы циклопропановых углеродов в спектре ЯМР ¹³С резонируют в области δ_{C} 23.94; 29.18; 17.30 м.д. (*цис*-изомер) и 24.12; 29.66; 17.13 м.д. (*транс*-изомер).

3. СИНТЕЗ КЕТОСТАБИЛИЗИРОВАННОГО γ -ИЛИДА СЕРЫ НА ОСНОВЕ ГОМОЛОГА N-ФТАЛИЛ- β -ФЕНИЛ- β -АЛАНИНА

Легкость протекания процесса циклизации и высокий выход циклического продукта в случае илида, полученного из N-фталил- β -фенил- β -аланина привело к решению использовать именно эту кислоту для получения конденсированной гетероциклической системы с семичленным циклом. Для получения гомолога кислоты **1** использовали перегруппировку Вольфа (схема 4), но оптимальные условия были подобраны не сразу. Использовали различные сочетания растворителей и катализаторов, результаты проведенных экспериментов представлены в таблице 1.

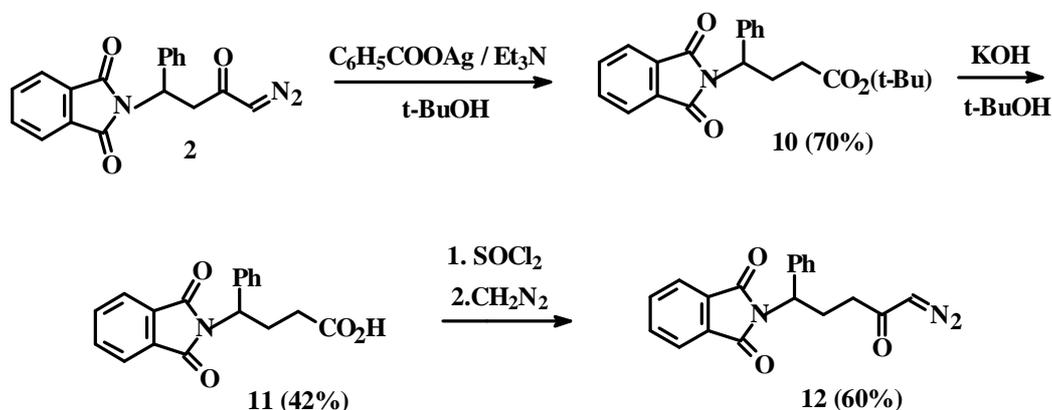
На основании полученных экспериментальных данных наиболее подходящей системой катализатор/растворитель для проведения перегруппировки Вольфа в данном случае оказалась система (C₆H₅COOAg/Et₃N)/ *t*-BuOH. При использовании данной системы выход эфира оказался максимальным и составил 70%.

Таблица 1

Катализатор	Среда	Выход эфира
AgNO ₃	MeOH	12%
	EtOH	6%
	<i>t</i> -BuOH	25%
C ₆ H ₅ COOAg/Et ₃ N	MeOH	24%
	EtOH	20%
	<i>t</i> -BuOH	70%
Ag ₂ O/Na ₂ S ₂ O ₃	Диоксан	18%
Ag ₂ O	MeOH	6%
	EtOH	6%
	<i>t</i> -BuOH	10%

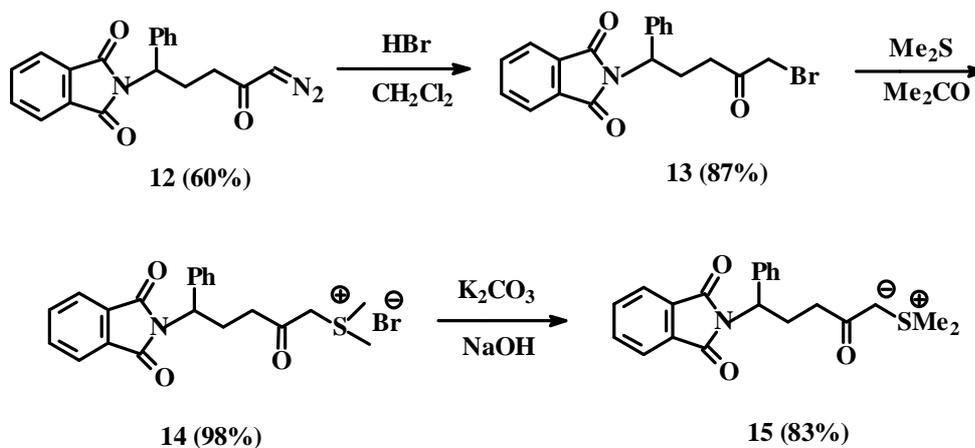
После подбора оптимальных условий, диазокетон **2** (схема 4) вовлекали в перегруппировку Вольфа в системе: *t*-BuOH в качестве растворителя и раствор бензоата серебра в триэтилаmine как катализатор. По окончании реакции и последующей обработки реакционной смеси получен третбутиловый эфир **10** в виде светло-желтого масла с выходом 70%. В спектре ЯМР ¹H соединения **10** имеется характерный синглетный сигнал девяти протонов *трет*-бутильной группы в области δ_H 1.48 м.д. (Схема 4)

Схема 4



Затем эфир **10** подвергли щелочному гидролизу при комнатной температуре с 5-кратным избытком KOH в *t*-BuOH с образованием светло-желтых кристаллов гомолога кислоты **11** (42%). Полученная кислота вовлекалась в реакцию Арндта-Айстерта через стадию хлорангирида и дальнейшим синтезом диазокетона **12** (60%). Структура соединения **12** подтверждена спектральными характеристиками. Действием концентрированного раствора HBr на раствор диазокетона **12** был легко получен α -бромметилкетон **13** с выходом 87%, в виде кристаллов белого цвета (Схема 5).

Схема 5

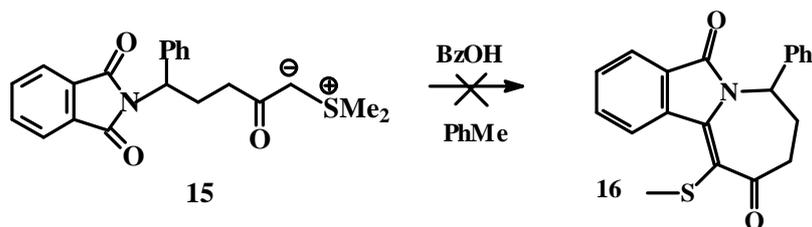


Далее через стадию сульфониевой соли **14** (98%), генерирован сульфониевый ирид **15** (83%). Образование ирида подтверждено характерным длинноволновым смещением полосы поглощения карбонильной группы в ИК-спектре до ν 1588 cm^{-1} , что обусловлено делокализацией отрицательного заряда иридного атома углерода на этой группе.

Введение полученного ирида **15** в реакцию внутримолекулярной циклизации не приводит к образованию циклического продукта **16**, в ходе реакции образуется сложная смесь продуктов, которые не удалось разделить и идентифицировать (Схема 6).

Аналогичные результаты давало каталитическое разложение диазокетона **12** на различных катализаторах.

Схема 6



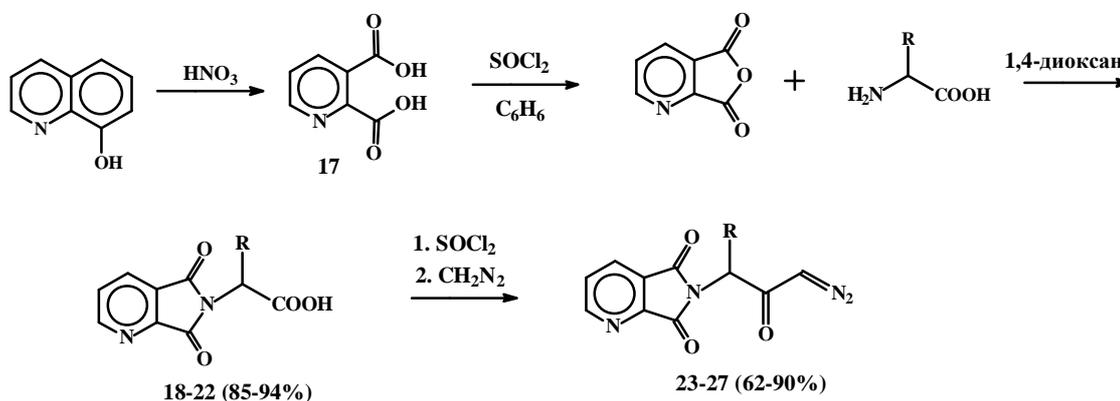
4. ПОЛУЧЕНИЕ АНАЛОГОВ КАМПТОТЕЦИНА

Далее было решено перейти к синтезу соединений, содержащих в своем составе пиридин- и хинолиндикарбимидные остатки. В этой связи нами разработаны методы синтеза пяти новых дигидро-5Н-пиридо-[2,3-а]-пирролизино-5,8-дионов **38-42** циклизацией илидов **33-37**. Сульфониевые илиды **33-37** получены исходя из ангидрида пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты и пяти α -аминокислот (аланин, валин, лейцин, фенилаланин, изолейцин). Так же осуществлен синтез 6-(Метилсульфонил)-5,13-дигидробензо[5,6]индолизино[1,2-*b*]хинолин-5,13-диона **50** исходя из ангидрида хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты и антраниловой кислоты.

4.1. СИНТЕЗ ПИРРОЛИЗИДИНДИОНОВ НА ОСНОВЕ ПИРИДИН-2,3-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И α -АМИНОКИСЛОТ

8-Оксихинолин окисляем концентрированной азотной кислотой и получаем пиридин-2,3-дикарбоновую кислоту. Последующее кипячение этой кислоты с хлористым тионилем в бензоле приводит к ангидриду пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты, который представляет собой песочного цвета кристаллы с характерным запахом.

Схема 7

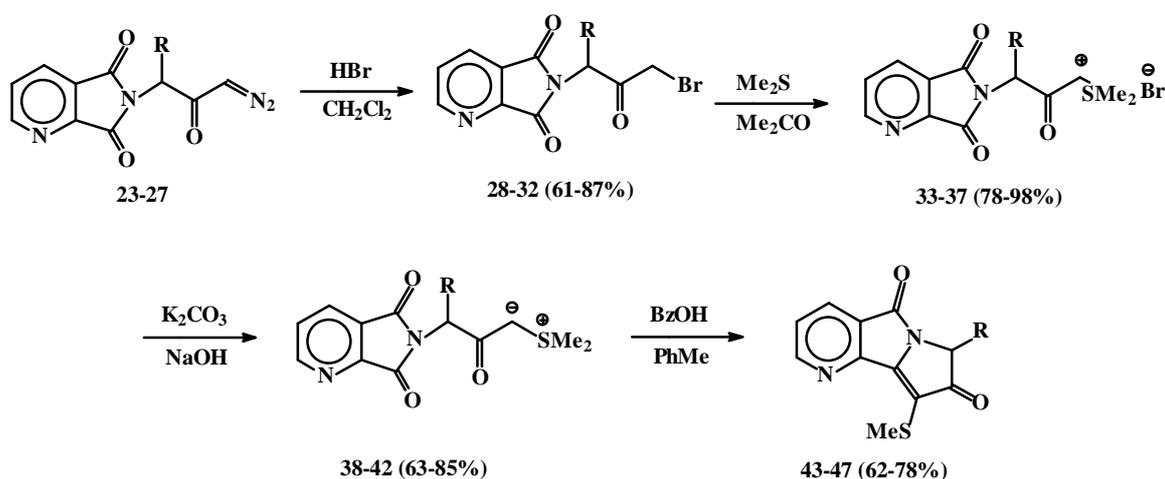


R = CH₂C₆H₅ (18, 23); CH₃ (19, 24); CH(CH₃)₂ (20, 25); CH₂CH(CH₃)₂ (21, 26); CH(CH₃)C₂H₅ (22, 27);

Полученный ангидрид используем в качестве защиты аминогруппы в аминокислотах. Защищенные аминокислоты **18-22** переводим в хлорангидриды. Далее полученные хлорангидриды кислот успешно трансформируем в соответствующие диазокетоны **23-27** (схема 7).

Структура соединений **23-27** подтверждена спектральными характеристиками. В ИК-спектрах присутствуют широкие интенсивные полосы поглощения диазогруппы при ν 2100-2120 cm^{-1} , в спектре ЯМР ^{13}C характерными являются сигналы атома углерода группы CHN_2 в интервале δ_c 53.35- 55.88 м.д. (Схема 7). Все диазокетоны представляют собой масла светло-желтого цвета.

Схема. 8



$\text{R}=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (23, 28, 33, 38, 43); CH_3 (24, 29, 34, 39, 44); $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (25, 30, 35, 40, 45);

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$ (26, 31, 36, 41, 46); $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (27, 32, 37, 42, 47)

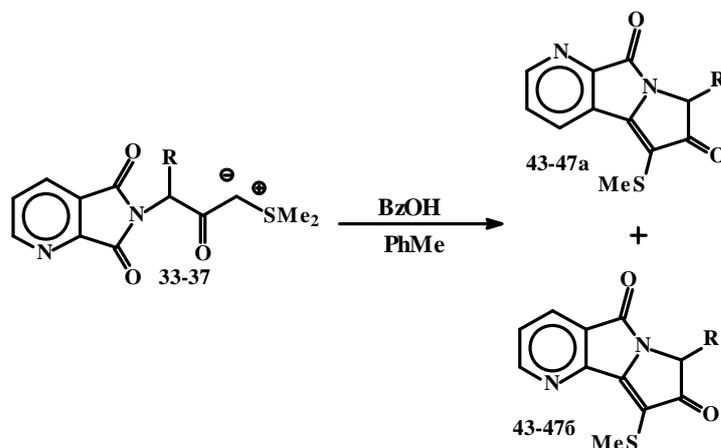
При обработке диазокетонов **23-27** водным раствором HBr получены бромкетоны **28-32** (61-87%). Взаимодействие бромкетонов **28-32** с диметилсульфидом в растворе ацетона приводит к сульфониевым солям **33-37** (78-98%), которые представляют собой кристаллы белого цвета (Схема 8).

При депротонировании сульфониевых солей смесью насыщенного раствора поташа и 12.5 N раствора едкого натра образовались илиды **38-42** (63-85%). Наличие пиридинового кольца в N,N -диацильном фрагменте илидов дает принципиальную возможность образования двух продуктов циклизации **43-47а** и **43-47б** (схема 9).

Однако, принимая во внимание нуклеофильный характер илидов серы, можно предположить, что предпочтительным является взаимодействие карбаниона с более электронодефицитным карбимидным атомом углерода, находящимся в β -положении к атому азота пиридинового кольца и, как следствие, образование трициклов **43-47б**.

Введение иллада в реакции циклизации, как и ожидалось, привело к образованию единственного циклического соединения, структура которого была доказана спектрально.

Схема 9



R = CH₂C₆H₅ (43); CH₃ (44); CH(CH₃)₂ (45); CH(CH₃)(C₂H₅) (46); CH₂CH(CH₃)₂ (47)

Полученные пирролизидиндионы представляют собой ярко-жёлтые мелкодисперсные кристаллы.

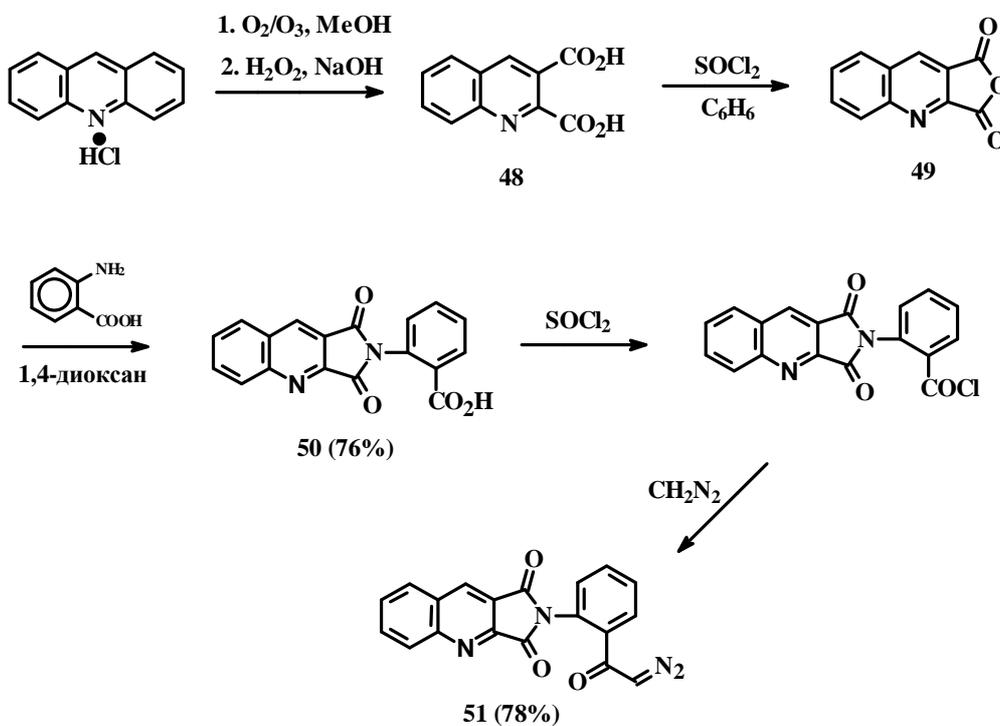
4.2. СИНТЕЗ СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА КАМПТОТЕЦИНА НА ОСНОВЕ ХИНОЛИН-2,3-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Далее, последовал переход к синтезу циклического соединения, содержащего пирролхинолиновый фрагмент.

Была разработана схема синтеза аналога алкалоида камптотецина, представленная выше. Кислота **48** синтезирована озонлизом акридина. Кипячение в бензоле в присутствии трехкратного избытка хлористого тионила даёт ангидрид **49**. Сплавление ангидрида **49** и аминокислоты приводит к осмолению реакционной массы. Поэтому с целью синтеза **50**, конденсацию исходных соединений проводим в кипящем 1,4-диоксане при интенсивном перемешивании в присутствии молекулярных сит.

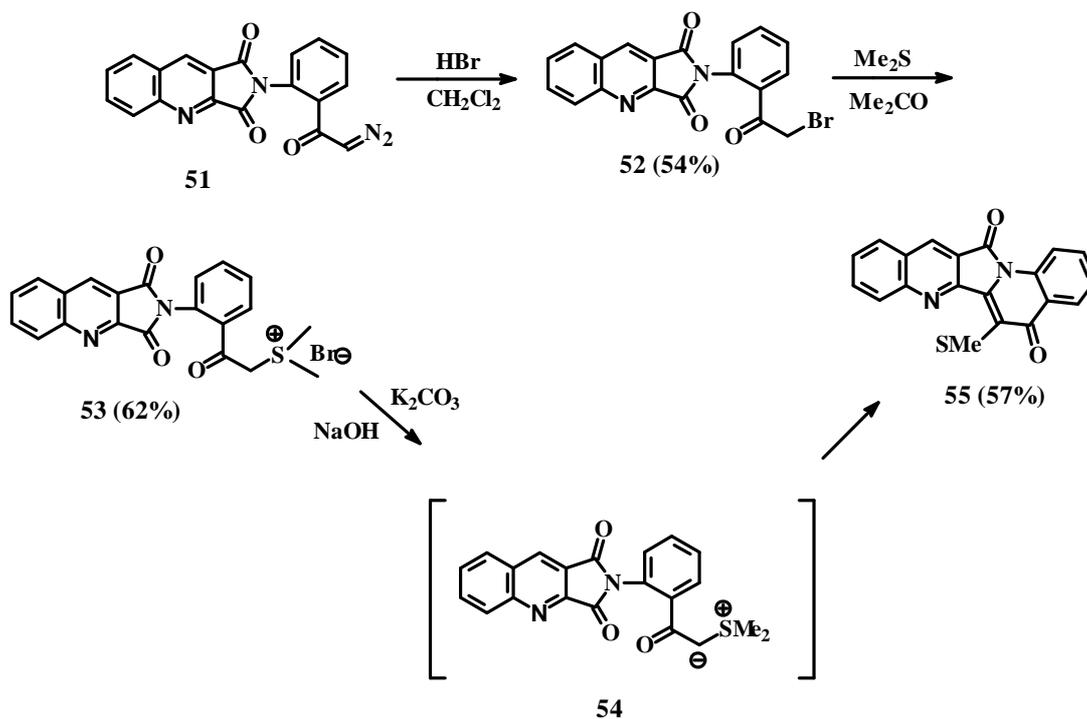
Затем кислота **50** вовлекалась в ряд трансформаций для получения diaзокетона **51** (78%). В ИК-спектре присутствует интенсивная полоса поглощения diaзогруппы при ν 2116 см⁻¹. При обработке diaзокетона **51** водным раствором HBr получен бромкетон **52** с выходом 54%.

Схема 10



Взаимодействие бромкетона **52** с диметилсульфидом в растворе ацетона приводит к сульфониевой соли **53** (62%). Следует отметить очень плохую растворимость всех полученных соединений в органических растворителях. При депротонировании сульфониевой соли смесью насыщенного раствора поташа и 12.5 N раствора едкого натра образуется ирид, который самопроизвольно циклизуется, давая продукт **55** (57%).

Схема 11



Аналогичная картина наблюдается и в случае использования карбенового метода. Каталитическим разложением диазокетона **51** на различных катализаторах в присутствии диметилсульфида получен *in situ* соответствующий сульфониевый илид, который с невысоким выходом претерпевает самопроизвольную внутримолекулярную циклизацию с образованием 6-метилсульфанил-5,13-дигидробензо[1,2-b]-хинолин-5,13-диона **55**.

Были использованы катализаторы Cu(AcAc), Rh₂(OAc)₄, Cu(OTf) и Cu(OTf)₂, которые дают выхода циклического продукта соответственно 30%, 18%, 24% и 20%.

Схема 12

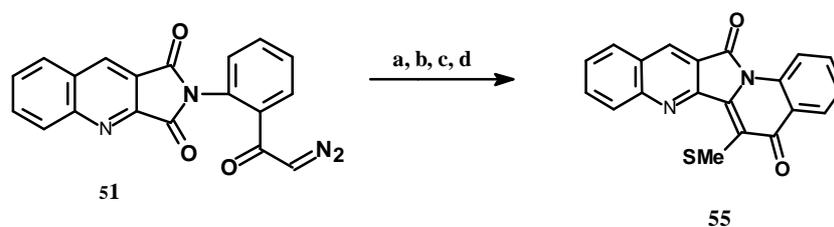


Таблица 2

Условия	a	b	c	d
	Cu(AcAc), Me ₂ S, C ₆ H ₆	Rh ₂ (OAc) ₄ , Me ₂ S, C ₆ H ₆	Cu(OTf) ₂ , Me ₂ S, CH ₂ Cl ₂	Cu(AcAc), Me ₂ S, CH ₂ Cl ₂
Выход 55 , %	30	18	24	20

Соединение **55** идентифицировано на основании анализа спектральных данных. В спектре ЯМР ¹³C характерными являются сигналы карбонильных атомов углерода при δ_c 163.77 и 196.96 м.д., а так же сигнал тиометильной группы при 18.05 м.д.

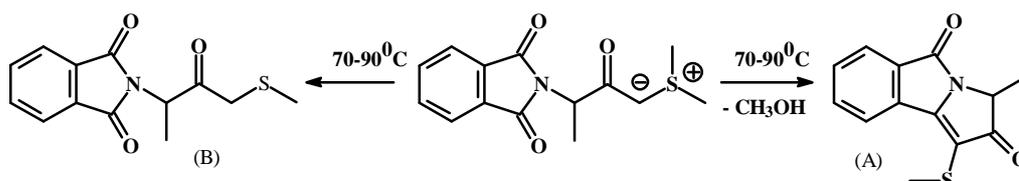
5. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ИЛИДОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ТЕРМОЛИЗА

Данное масс-спектрометрическое исследование было проведено с целью выяснения возможных путей термического разложения синтезированных илидов.

Ранее при изучении кетостабилизированных илидов серы методом масс-спектрометрии отрицательных ионов (ОИ) резонансного захвата электронов (РЗЭ) нами было установлено, что спектр имеет сложный характер и состоит из наложения спектров как минимум двух (иногда трех и более) соединений: илидов и сульфидов различного строения. Соединения сульфидного типа образуются из кетостабилизированных илидов серы при напуске в результате термического превращения. Так например в масс-спектре 1-

диметилсульфуранилиден-3-метил-3-фталимида-2-бутанона **57** было обнаружено образование пика иона $(M-14)^{\cdot-}$ в области тепловых энергий электронов (0.3 эВ), соответствующего, как было показано в работе на дейтерозамещенных илидах серы, структуре сульфида линейного типа. Последний образуется присоединением атома водорода к илидному фрагменту СН от другой молекулы и выбросом метильного радикала атомом серы (схема 13).

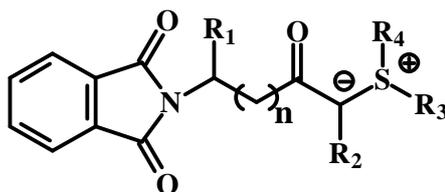
Схема 13



Соединения циклического типа образуются из илидов за счет внутримолекулярного взаимодействия и связаны с выбросом молекулы метанола и образованием устойчивой молекулы, содержащей пиролизидин- и индолизидиндионовый фрагмент.

В данной работе изучено влияние электронных свойств заместителей кетостабилизированных илидов серы **56-61** и **38-40** (рис. 2 и 3) на процесс их термического превращения в сульфиды линейного или циклического строения при переводе их в газовую фазу, а также на процесс формирования масс-спектров ОИ РЗЭ.

Рис. 2



$n = 0, R_1 = H, R_2 = H, R_3, R_4 = Me$	56
$n = 0, R_1 = R_3 = R_4 = Me, R_2 = H$	57
$n = 0, R_1 = i\text{-Pr}, R_2 = H, R_3, R_4 = Me$	58
$n = 0, R_1 = i\text{-Bu}, R_2 = H, R_3, R_4 = Me$	59
$n = 0, R_1 = CH_2Ph, R_2 = H, R_3, R_4 = Me$	60
$n = 1, R_1 = R_2 = H, R_3 = n\text{-Pr}, R_4 = Me$	61

Наличие алкильного заместителя в α -положении относительно фталимидного фрагмента резко повышает вероятность образования ионов из сульфидов циклического

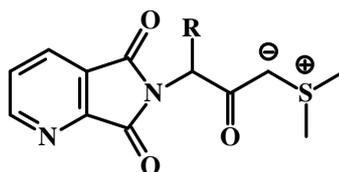
строения (**A**) и в спектрах соединений **58**, **59** их интенсивность максимальная (m/z 273 и 287 соответственно). Ионы данного типа связаны с выбросом молекулы метанола из илида.

Кроме того, в спектрах данных соединений также регистрируются пики молекулярных ионов сульфидов линейного строения (**B**) с m/z 291 и 305, которые образуются из илидов серы за счет миграции атома водорода от другой молекулы. Интенсивность ионов данного типа в спектре составляет ~50% от максимального пика, а в спектрах соединений **56**, **57** они максимальны. Таким образом, увеличение электронодонорных свойств заместителя в α -положении к фталимидной группе повышает вероятность процесса циклизации.

По соотношению интенсивностей пиков молекулярных ОИ соединений **B** и **A** в спектрах соединений **56-59**, равному 100/1.5, 100/16, 47/100, 50/100 соответственно, видно качественное изменение вероятности образования продуктов реакций в зависимости от природы заместителей.

Однако эта тенденция не распространяется на илиды **40** и **39**, содержащие $\text{Pu}(\text{CO})_2\text{N}$ -группу вместо группы PhthN-, так как для них данное соотношение не изменяется с увеличением электронодонорных свойств заместителя R и составляет 100/12.3 и 100/16 соответственно, для **38** образование циклического продукта вообще не наблюдается.

Рис. 3



R = CH_2Ph (**38**)

R = Me (**39**)

R = *i*-Pr (**40**)

Тем не менее, следует отметить, что для илидов **57** и **39** эффективность образования сульфидов обоих типов одинакова, а для илидов **58** и **40** интенсивности тиометилпирролизидиндиона и кетосульфида относятся как 100/47 и 12.3/100 (или по-другому 2/1 и 2/16). То есть, эффективность внутримолекулярной циклизации для илидов, несущих сильный электронодонорный заместитель R= *i*-Pr, больше в 16 раз в случае фталимидсодержащего аналога. Скорее всего, указанный эффект электронодонорной группы не проявляется вследствие влияния пиридинового N-атома $\text{Pu}(\text{CO})_2\text{N}$ -группы на процесс внутримолекулярной циклизации.

Ранее было показано, что замена фталимидного фрагмента в структуре илида на сукцинимидный приводит к отсутствию в спектре ОИ РЗЭ пика МОИ. При введении $\text{Ru}(\text{CO})_2\text{N}$ -группы пик указанного иона имеет интенсивность 0.15% в случае **40** и отсутствует вообще в случае **39**. Интенсивность пиков МОИ фталимидсодержащих аналогов **58** и **57** составляют 59% и 13% соответственно. Таким образом, наличие дополнительного N-атома в структуре фталимидной группы также влияет на образование МОИ. В пользу этого утверждения свидетельствует малое время жизни МОИ илида **40** относительно автоотщепления электрона по сравнению с илидом **58**.

Сравнение $\tau_a(\text{M}^-)$ показывает, что в соответствующих илидах и сульфидах линейного строения времена жизни молекулярных ОИ относительно выброса электрона практически совпадают. Этот факт подтверждает предположение о том, что сульфиды данного типа образуются из илидов в результате термического превращения при напуске. Время жизни $\tau_a(\text{M}^-)$ продуктов циклизации практически в два раза выше, чем в продуктах линейного типа, то есть процесс циклизации происходит как путем термического превращения, так и выбросом молекулы спирта R_3OH ($\text{R}_3=\text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7$) при резонансном захвате электронов. Второй путь подтверждается в случае фталимидсодержащего илида из $\beta\text{-Ph-}\alpha\text{-Ala}$ и илида **40**, содержащего пиридин-2,3-дикарбоимидную группу, присутствием в масс-спектрах ОИ РЗЭ пиков метастабильных ионов с m/z 291.9 и 245.5 соответственно.

Анализ масс-спектра соединения **61** показал, что вероятность образования ионов $(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7+\text{H})^-$ и $(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{OH})^-$ значительно выше, чем $(\text{M}-\text{CH}_3+\text{H})^-$ и $(\text{M}-\text{CH}_3\text{OH})^-$, т.е. выброс объемного заместителя (C_3H_7) кетостабилизированным илидом серы как при термическом превращении в процессе напуска, так и при резонансном захвате электронов более выгоден. Однако, t_a для $(\text{M}-\text{CH}_3\text{OH})^-$ превышает таковое для $(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{OH})^-$ примерно в 2 раза, что связано с зависимостью этой характеристики молекулярных ОИ от числа степеней свободы молекулы.

Присутствие в области нулевых энергий электронов в спектрах илидов с $\text{Ru}(\text{CO})_2\text{N}$ -группой **40** и **39** пиков ионов с m/z 228 и 200 соответственно позволяет предположить перегруппировочный характер их образования из МОИ, либо путем H-переноса к фрагменту пирролизидиндиона при отрыве радикала $\bullet\text{SMe}$, либо путем отрыва в ходе циклизации не молекулы MeOH , а $\text{OS}(\text{Me})_2$.

Таким образом, наличие электронодонорных заместителей как в α -положении к фталимидной группе, так и при атоме серы в молекулах фталимидсодержащих кетостабилизированных илидов серы приводит к преобладанию процесса внутримолекулярной циклизации. Данный эффект не проявляет себя при замене

фталимидной группы на пиридин-2,3-дикарбоимидную, более того, наблюдается уменьшение интенсивности пиков МОИ.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что введение заместителя в γ -положение к карбанионному центру фталилзамещенного сульфониевого илида, полученного из N-фталил- β -фенил- β -аланина, вызывает спонтанную внутримолекулярную циклизацию при комнатной температуре с образованием индолизидиндионовой структуры. Гомолог (образующегося в ходе перегруппировки Вольфа) вышеупомянутого илида несущий заместитель в δ -положении к карбанионному центру, не дает продукта циклического строения в условиях термолиза.
2. Показано, что из илидов серы, полученных из α -аминокислот (аланина, валина, лейцина, фенилаланина, изолейцина) и содержащих пиридиндикарбимидный остаток, в условиях термолиза образуются циклические продукты с пирролизидиндионовой структурой.
3. Предложен новый путь синтеза структурного аналога алкалоида камптотецина, основанный на реакции внутримолекулярной циклизации кетостабилизированного илида серы, полученного из ангидрида хиолин-2,3-дикарбоновой кислоты и антраниловой кислоты.
4. Масс-спектрометрическое исследование илидов показало, что вероятность образования продуктов внутримолекулярной циклизации увеличивается с усилением электронодонорных свойств заместителей в α -положении к фталимидной группе. Введение в структуру илида пиридиндикарбимидного фрагмента вместо фталимидного, дестабилизирует молекулу илида, что отражается в малом времени жизни МОИ и малой интенсивности их пиков.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Галин Ф.З., Сахаутдинов И.М., Лакеев С.Н., Егоров В.А., Фатыхов А.А., Майданова И.О. Синтез кетостабилизированных илидов серы из N-фталилглутаминовой кислоты и исследование их внутримолекулярной циклизации. // Изв. АН, Сер. хим.- 2005.-№12. - С. 54-57.
2. Абдуллин М. Ф., Егоров В. А., Гамирова Д. В., Мавродиев В. К., Хурсан С. Л., Фурлей И. И., Галин Ф. З. Изучение процессов фрагментации диазосоединений при РЗЭ. // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 12. - № 1. – С. 31-35.
3. Абдуллин М. Ф., Егоров В. А., Чувашев Д. А., Пихтовников С. В., Мавродиев В. К., Фурлей И. И., Галин Ф. З. Влияние электронных свойств заместителей кетостабилизированных илидов серы на образование сульфидов при термическом превращении. // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 12. - № 1. – С. 36-39.
4. Халиков И.Г., Галин Ф.З., Егоров В.А., Сахаутдинов И.М., Лакеев С.Н., Майданова И.О., Гаделева Х.К. Синтез 5-фенил-2,4,5,7-тетрагидро-3Н-азепино[2,1-а]изоиндол-2,7-диона с использованием кетостабилизированного илида фосфора. // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 12. - № 1. – С. 40-42.
5. Егоров В.А., Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Сахаутдинов И.М., Майданова И.О., Фатыхов А.А. Синтез сульфониевого илида из β-фенил-β-аланина и его свойства. // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 12. - № 1. – С. 43-46.
6. Pikhtovnicov S.V., Mavrodiev V.K., Egorov V.A., Myllagalin I.Z., Abdullin M.F., Galin F.Z., Furlei I.I. Study of keto-stabilized sulfur ylides using the method of mass-spectrometry of negative ions. // Школа-семинар «Масс-спектрометрия в химической физике, биофизике и экологии»- Звенигород - 2002. - С.122.
7. Егоров В.А., Муллагалин И.З., Лакеев С.Н., Галин Ф.З. Синтез 1-метилтио-4-фенил-3,4-дигидропиридо[2,1-а]изондол-2,6-диона. // I Всероссийская INTERNET-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем». - Уфа. – 2002.- С. 38.
8. Егоров В.А., Муллагалин И.З., Лакеев С.Н., Галин Ф.З. Синтез и химические свойства 1-диметилсульфуранилиден-4-фенил-4-фталимидбутанона-2. // Молодёжная научная школа конференция “Актуальные проблемы органической химии”.- Новосибирск.- 2003.-С.
9. Egorov V.A., Pikhtovnikov S.V., Mavrodiev V.K., Abdullin M.F., Lakeev S.N., Mullagalin I.Z., Furlei I.I., Galin F.Z. Investigation of keto-stabilized sulfur ylides using

resonance electron capture method. // VII Conference of the chemistry of carbenes and related intermediates.- 2003.- Kazan.- p.102.

10. Егоров В.А., Муллагалин И.З., Лакеев С.Н., Галин Ф.З. Синтез 6-метилсульфанил-5,13-дигидробензо[1,2-*b*]хинолин-5,13-диона. // Молодёжная научная школа конференция “Актуальные проблемы органической химии”.- Екатеринбург.- 2004.- с. 158.
11. Mavrodiev V.K., Furlei I.I., Abdullin M.F., Egorov V.A., Mavrodieva D.V., Galin F.Z. Resonance electron capture by molecules of α -phthalimidalkyldiazoketones. // Школа-семинар «Масс-спектрокопия в химической физике, биофизике и экологии»- Москва. - 2004. - С.122.