

На правах рукописи



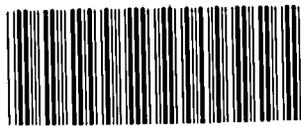
ЧУПАХИН
Евгений Геннадьевич

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В
РЕАКЦИИ КАСТАНЬОЛИ–КУШМАНА**

Специальность: 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



008718270

Калининград
2018

28 НОЯ 2018

Работа выполнена в институте живых систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»

Научный руководитель:

Красавин Михаил Юрьевич

доктор химических наук, профессор РАН, заведующий Лабораторией химической фармакологии Института химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор-исследователь федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»

Официальные оппоненты:

Балакин Константин Валерьевич

доктор химических наук, доцент кафедры медицинской химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» заведующий Лабораторией научно-технического анализа и прогнозирования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)»

Волчо Константин Петрович

доктор химических наук, главный научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный технический университет»

Защита состоится 18 декабря 2018 г. в 16 часов на заседании совета по защите диссертаций и соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 212.230.02 федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке СПбГТИ(ТУ) и на сайте организации по следующей ссылке: <http://technolog.edu.ru/university/dissowet/autoreferats/file/5732-...html>

Замечания и отзывы в двух экземплярах, заверенные печатью, просим направлять на имя ученой секретаря по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет). Справку по тел.: (812) 494-975; факс: (812) 712-77-91; e-mail: dissowet@technolog.edu.ru

Автореферат разослан 03.11.2018

Ученый секретарь совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 212.230.02 кандидат химических наук, доцент



Н.Б. Соколова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Реакция Кастаньоли-Кушмана (далее РКК) циклических ангидридов дикарбоновых кислот с иминами приводит к полизамещенным γ - и δ -лактамам. Синтетические стратегии, основанные на РКК, позволяют с высокой эффективностью получать серии новых соединений с разнообразными скелетами и разветвленной периферией. РКК обладает потенциалом многокомпонентной реакции, что вызывает интерес с точки зрения методологии органического синтеза, ориентированного на расширение химического разнообразия малых молекул. Исследование возможности введения в РКК свободных дикарбоновых кислот является актуальной задачей, поскольку это избавит от необходимости предварительного синтеза, а также хранения нестойких к действию влаги ангидридов. В этом случае РКК можно осуществлять в многокомпонентном формате, который обладает преимуществами атом-экономичного процесса.

Работа выполнена в Институте живых систем БФУ им. И. Канта, а также в ходе научно – исследовательских работ по грантам Российского Научного Фонда (№ 14-50-00069) и Российского фонда фундаментальных исследований (№ 17-33-50091) на базе Лаборатории химической фармакологии СПбГУ.

Степень разработанности темы исследования. В ряде работ исследованы особенности протекания реакции между циклическими ангидридами дикарбоновых кислот и иминами, приводящей к получению карбоксизамещенных лактамов. В большинстве случаев авторы вводят в реакцию предварительно полученные циклические ангидриды дикарбоновых кислот и имины. Количество публикаций в которых отражены результаты исследования РКК между дикарбоновыми кислотами ограничено. Примеры изучения РКК в трехкомпонентном формате между дикарбоновыми кислотами, иминами и альдегидами не встречаются в литературе.

Цель и задачи работы. Показать возможность использования дикарбоновых кислот в реакции астаньоли-Кушмана и проведения данной реакции в трехкомпонентном формате.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

- Сравнительное изучение реакции циклодегидратации дикарбоновых кислот под действием различных дегидратирующих агентов.
- Исследование реакции дикарбоновых кислот с иминами в присутствии различных дегидратирующих агентов.
- Изучение возможности использования дегидратации в условиях азеотропного удаления воды в РКК с участием аминов, альдегидов и дикарбоновых кислот.
- Исследование применимости трехкомпонентной РКК к синтезу циклических гидроксамовых кислот исходя из гомофталевой кислоты, ацетата гидроксиламина и альдегида.

Научная новизна работы. Изучена реакция циклодегидратации дикарбоновых кислот, приводящая к получению их циклических ангидридов под действием различных дегидратирующих агентов. Показаны примеры успешного использования оксалилхлорида как дегидратирующего агента для получения широкого круга разнообразных по структуре циклических ангидридов дикарбоновых кислот.

Изучена реакция дикарбоновых кислот с иминами в присутствии дегидратирующих агентов. Показаны примеры успешного получения γ - и δ -лактамов исходя из свободных дикарбоновых кислот и минов в присутствии карбонилдимидазола как дегидратирующего агента.

Впервые показана возможность проводить РКК в многокомпонентном формате с участием доступных аминов, альдегидов и свободных дикарбоновых кислот в условиях азеотропной дегидратации. Использование многокомпонентного формата РКК привело к успешному синтезу новых серий замещенных дигидроизохинолиновых кислот и дигидропиридонов.

Впервые показана возможность применения трехкомпонентного варианта РКК для получения серии циклических гидроксамовых кислот исходя из свободной гомофталевой кислоты, ацетата гидроксиламина и альдегида в условиях азеотропной дегидратации в кипящем толуоле.

Теоретическая и практическая значимость работы. При систематическом изучении реакции циклодегидратации дикарбоновых кислот обнаружен эффективный дегидратирующий агент – оксалилхлорид. Разработан способ получения различных циклических ангидридов дикарбоновых кислот использованием оксалилхлорида как доступного дегидратирующего агента.

Выявлена возможность проведения реакции РКК между свободными дикарбоновыми кислотами и имидами в присутствии карбонилдимидазола, приводящая к образованию γ - и δ -лактамов, функционализированных карбоксильной группой.

Разработана методология многокомпонентного синтеза 2,3-замещенных дигидроизохинолиновых кислот и 1,4,6-замещенных дигидро-2-пиридонов исходя из амина, альдегида и свободной дикарбоновой кислоты в условиях азеотропной дегидратации. Получены новые серии 2,3-замещенных дигидроизохинолиновых кислот и 1,4,6-замещенных дигидро-2-пиридонов с использованием многокомпонентного формата РКК.

Впервые получена серия циклических гидроксамовых кислот исходя из гомофталевой кислоты, ацетата гидроксилamina и альдегида в условиях азеотропной дегидратации.

Методология и методы. При выполнении диссертационного исследования использовались физико-химические методы анализа полученных соединений, в частности ЯМР – спектроскопия в ядрах ^1H и ^{13}C , методы корреляционной ЯМР спектроскопии (COSY, DEPT). Методы масс-спектрометрии. Для установления пространственного строения полученных соединений использовались методы рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Для разделения и очистки полученных соединений использовали методы высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Степень достоверности и апробация результатов. По материалам данной диссертации опубликовано 3 научные статьи и 4 тезиса научных конференций. Результаты были доложены на I Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике “МОБИ-ХимФарма”, Новый Свет, 23-26 сентября 2018 г. VII международной конференции по многокомпонентной химии “MCR 2018”, Дюссельдорф, 26-31 августа 2018 г. I Всероссийской “Байкальской школе-конференции по химии” Иркутск 24-28 сентября 2018 г.

Положения выносимые на защиту.

- Синтез различных циклических ангидридов дикарбоновых кислот с использованием оксалилхлорида.

- Результаты исследования РКК между дикарбоновыми кислотами и имидами в присутствии дегидратирующих агентов.

- Синтез серии полизамещенных γ - и δ -лактамов из дикарбоновых кислот и иминов в присутствии карбонилдимидазола

- Синтез тетрагидроизохинолинодикарбоновых кислот исходя из гомофталевой кислоты, аминов и альдегидов в условиях азеотропной дегидратации.

- Синтез замещенных дигидропиридонов исходя из 3-фенилглутаконовых кислот, аминов и альдегидов в условиях азеотропной дегидратации.

- Синтез циклических гидроксамовых кислот из ацетата гидроксилamina, альдегидов и гомофталевой кислоты в условиях азеотропной дегидратации.

Личный вклад автора состоит в проведении исследований, интерпретации полученных результатов и их подготовке к публикации, в обработке литературных данных, подготовке тезисов докладов, апробации полученных результатов на конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора химической и экспериментальной частей, выводов и списка использованной литературы. Работы изложена на 112 страницах, включает 69 схемы, 18 рисунков и 10 таблиц. Список литературы включает 70 источников.

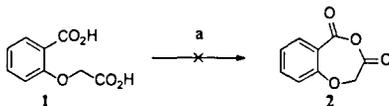
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа посвящена исследованию РКК с участием свободных дикарбоновых кислот. Разработке методологии многокомпонентной РКК между свободными дикарбоновыми кислотами, аминами и альдегидами. Синтезу полизамещенных γ - и δ -лактамов, 2,3-замещенных дигидроизохинолиновых кислот и 1,4,6-замещенных дигидро-2-пиридонов с использованием стратегии РКК. Выбор исходных дикарбоновых кислот, аминов и альдегидов обусловлен их доступностью и разнообразием структур соединений, полученных на их основе путем РКК.

1 Синтез циклических ангидридов дикарбоновых кислот в присутствии оксалилхлорида

Циклические ангидриды дикарбоновых кислот могут быть получены с использованием обширного арсенала дегидратирующих агентов: уксусного (Ac_2O) или трифторуксусного (ТФУА) ангидридов, ди-*tert*-бутилдикарбоната (Boc_2O), *N,N'*-дициклогексилкарбодимида (ДЦК), *N,N'*-карбонилдимидазола (КДИ), тионилхлорида (SOCl_2), 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (цианурхлорида), пентаоксида фосфора (V) и многих других. В случае некоторых субстратов использование этих стандартных агентов не приводит к желаемым результатам. В ходе наших исследований реакция циклодегидратации 2-(карбоксиметокси)бензойной кислоты **1** в кипящем толуоле в присутствии тионилхлорида (схема 1) не привела к целевому ангидриду **2**. Воспроизведение стандартного протокола циклодегидратации привело только к сложной смеси продуктов гомо-олигомеризации.

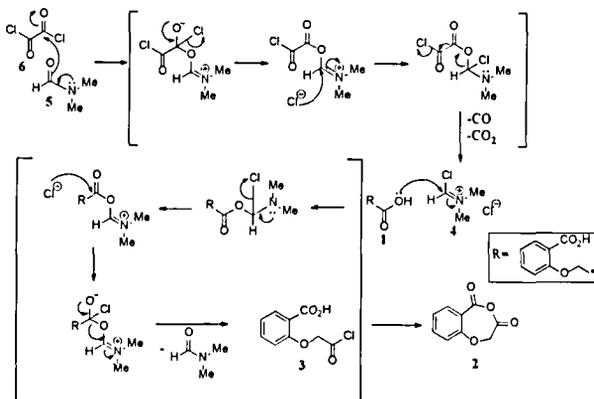
Схема 1



Реагенты и условия: а. SOCl_2 , толуол, 3 ч, кипячение.

С целью поиска альтернативного способа получения ангидрида **2** нами был проведен скрининг разнообразных дегидратирующих агентов. Было обнаружено, что циклодегидратация дикарбоновой кислоты **1** в присутствии оксалилхлорида (COCl_2) (1.2 экв) в кипящем сухом толуоле проходит за 10 ч с полной конверсией в продукт **2** (протекание реакции контролировали с помощью ^1H ЯМР анализа ликвот реакционной смеси). Конверсия **1**→**2** может происходить через образование ионхлорангидрида **3** (схема 2).

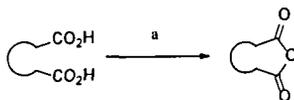
Схема 2



Мы провели данную реакцию в присутствии каталитического количества ДМФА и обнаружили полное превращение исходной кислоты **1** в продукт **2** за 3 ч. Ускорение реакции может быть объяснено образованием реагента Вильсмайера-Хаака **4** в результате взаимодействия ДМФА **5** с оксалилхлоридом **6**. Реакционноспособный интермедат **4** является высокоэлектрофильной катионной частицей. Интермедат **4** реагирует с дикарбоновой кислотой **1**, образуя монохлораимидрид **3**, который, в свою очередь, превращается в циклический ангидрид **2** (схема 2).

После удаления толуола был получен аналитически чистый ангидрид **2** с выходом 99 %. С целью проверки влияния растворителя на реакцию циклодегидратации в присутствии оксалилхлорида нами были поставлены модельные эксперименты в различных растворителях при кипячении. В дихлорметане, хлорбензоле и 1,2-дихлорэтано конверсия исходной кислоты **1** составила менее 50 % (по результатам ^1H ЯМР анализа аликвот реакционных смесей). Исследование реакции циклодегидратации с участием различных дикарбоновых кислот в присутствии оксалилхлорида проводили в кипящем толуоле. Нами был использован новый метод (схема 3) для получения циклических ангидридов различных дикарбоновых кислот.

Схема 3



Реагенты и условия: а. $(\text{COCl})_2$, ДМФА (кат.), толуол, 3 ч, кипячение.

Циклические ангидриды получены с хорошими выходами, без дополнительной очистки (Рисунок 1).

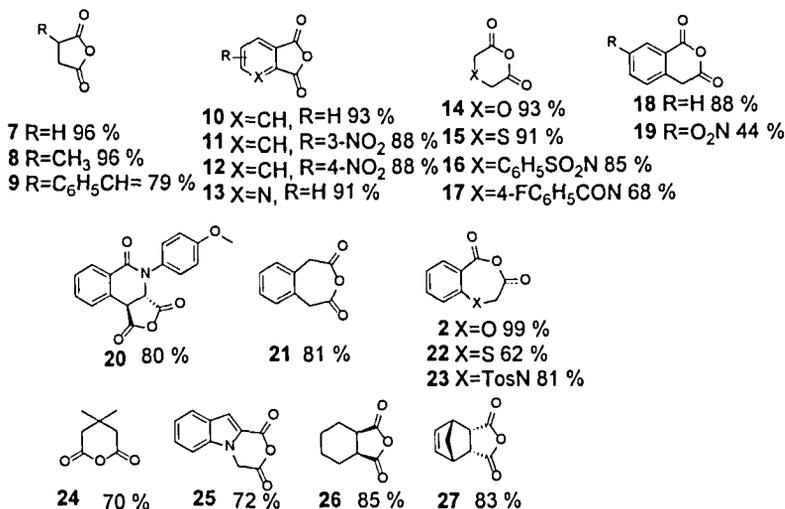


Рисунок 1. Структуры полученных ангидридов в реакции циклодегидратации с использованием оксалилхлорида

В случае некоторых дикарбоновых кислот реакция с оксалилхлоридом не привела к целевым циклическим ангидридам, а в реакционных смесях наблюдались продукты олигомеризации либо смеси неидентифицируемых соединений (Рисунок 2).

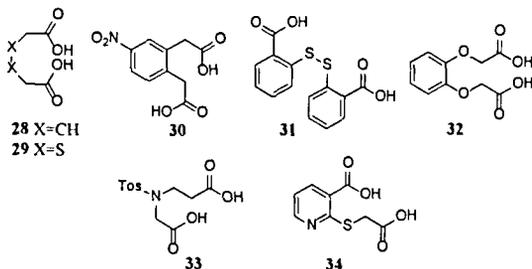


Рисунок 2. Дикарбоновые кислоты, для которых не удалось получить циклические ангидриды в реакции циклодегидратации с использованием оксалилхлорида

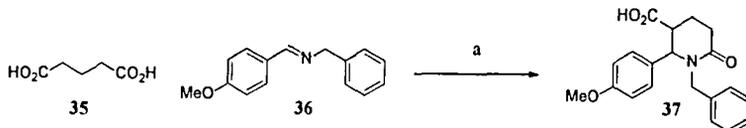
Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности получения циклических ангидридов дикарбоновых кислот с использованием оксалилхлорида. Данный метод применим к широкому кругу исходных субстратов.

2 Исследование реакции дикарбоновых кислот с иминами в присутствии различных дегидратирующих агентов

1. Исследование ряда дегидратирующих соединений в модельной реакции глутаровой кислоты с *N*-бензил-1-фенилметанмином

Нами исследовалась модельная реакция между глутаровой кислотой (35) и имином (36) (схема 4) в присутствии различных дегидратирующих агентов. Имин 36 получили по стандартной процедуре: в течение 16 ч перемешивали смесь эквимольных количеств бензиламина и 4-метоксибензальдегида в лористом метиле в присутствии сульфата натрия, после удаления растворителя продукт реакции кристаллизовали из гексана.

Схема 4



Реагенты и условия: а. Дегидратирующий агент (см. таблицу 1), хлорбензол, 16 ч, температура (см. таблицу 1).

При проведении модельной реакции между глутаровой кислотой (35) и иминном 36 в качестве растворителя нами был выбран хлорбензол, поскольку глутаровый ангидрид вступает в РКК при высоких температурах. Выход лактама 37 оценивали с помощью количественного ВЭЖХ анализа реакционной смеси с использованием внешних стандартов, которыми служили калибровочные стандарты исходной кислоты 35, целевого продукта реакции – лактама 37 и побочного продукта реакции – полуамида 38 (Рисунок 3). Предварительно для соответствующих стандартов были установлены их времена удерживания. Условия РКК и выход продукта для различных дегидратирующих агентов представлены в таблице 1.

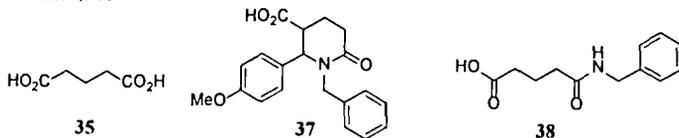


Рисунок 3. Стандарты для мониторинга протекания РКК с помощью ВЭЖХ

Таблица 1 – Результаты исследования реакции глутаровой кислоты (35) с *N*-бензил-1-(4-метоксифенил)метанимином (36) в присутствии различных дегидратирующих агентов

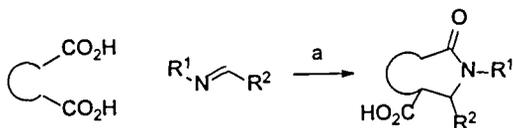
№	Дегидратирующий агент	Хлорбензол, 16 ч, 110 °С		Хлорбензол, 16 ч, 130 °С	
		Выход (ВЭЖХ) %	Препаративный выход %	Выход (ВЭЖХ) %	Препаративный выход %
1	<i>N,N'</i> -карбонилдимидазол (КДИ)	25	-	50	40
2	Хлорокись фосфора (POCl ₃)	менее 5	-	менее 5	-
3	Тионилхлорид (SOCl ₂)	менее 5	-	7	-
4	Триметилборат (B(OMe) ₃)	менее 5	-	7	-
5	Ацилхлорид (AcCl)	8	-	8	-
6	Ангидрид трифторуксусной кислоты (ТФУА)	8	-	35	-
7	Оксалилхлорид (COCl) ₂	менее 5	-	31	-
8	<i>N,N'</i> -дициклогексилкарбондимидазол (ДЦК)	менее 5	-	менее 5	-
9	Трихлорацетонитрил	менее 5	-	менее 5	-
10	Толуолсульфохлорид	менее 5	-	менее 5	-
11	Уксусный ангидрид	40	-	70	65

Исходя из полученных результатов протекания РКК, представленных в таблице 1, карбонилдимидазол был выбран нами в качестве дегидратирующего агента для дальнейшего исследования.

2.2. Изучение реакции дикарбоновых кислот с иминами в присутствии карбонилдимидазола

Исходя из результатов, представленных в таблице 1, была исследована реакция между дикарбоновыми кислотами и иминами в присутствии карбонилдимидазола (схема 5).

Схема 5



Реагенты и условия: а. КДИ, хлорбензол, 16 ч, 130 °С.

Была получена серия γ - и δ -лактамов (таблица 2) в условиях РКК с участием карбонилдимидазола. Эффективность карбонилдимидазола как дегидратирующего агента для РКК оценивали, сравнивая выходы выделенных продуктов реакции при использовании КДИ и уксусного ангидрида.

Таблица 2 – Серия полученных γ - и δ -лактамов в РКК между свободными дикарбоновыми кислотами и имидами в присутствии карбонилдинимидоза

№	Структура	Заместители	Соотношение диастереомеров	Выход
1		39 X=CH ₂ , R ¹ =Bn, R ² =4-OMe-C ₆ H ₄	90:10 (<i>транс:цис</i>)	Ac ₂ O 75 % КДИ 55 %
2		40 X=CH ₂ , R ¹ =iBu, R ² =4-Me-C ₆ H ₄	<i>транс</i> -диастереомер	Ac ₂ O 62 % КДИ 60 %
3		41 X=N-Ms, R ¹ =Bn, R ² =4-OMe-C ₆ H ₄	<i>транс</i> -диастереомер	Ac ₂ O 60 % КДИ 52 %
5		42 R ¹ =Bn, R ² =4-OMe-C ₆ H ₄ , R ³ =H	80:10 (<i>транс:цис</i>)	Ac ₂ O 70 % КДИ 54 %
6		43 R ¹ =, R ² =2,3-(OMe) ₂ -C ₆ H ₄ , R ³ =H	<i>транс</i> -диастереомер	Ac ₂ O 72 % КДИ 52 %
7		44 R ¹ =Bn, R ² =4-OMe-C ₆ H ₄ , R ³ =Ph	56:44	Ac ₂ O 75 % КДИ 63 %
8		45 R ¹ =Bn, R ² =4-OMeC ₆ H ₄	<i>транс</i> -диастереомер	Ac ₂ O 80 % КДИ 68 %
		46 R ¹ =4-OMeC ₆ H ₄ , R ² =4-Br-C ₆ H ₄	<i>транс</i> -диастереомер	Ac ₂ O 80 % КДИ 65 %
9		47 R ¹ =, R ² =4-F-C ₆ H ₄	<i>транс</i> -диастереомер	Ac ₂ O 58 % КДИ 75 %

Во всех случаях продукт реакции выделяли экстракцией реакционной смеси насыщенным одним раствором гидрокарбоната натрия, с последующим отделением и подкислением водной фазы, которая содержала натриевую соль целевой кислоты. Продукт после подкисления водного раствора выпадал в осадок, который собирали фильтрованием и очищали перекристаллизацией. настереоселективность реакции наблюдалась в случае образования соединений **40**, **41**, **43**, **45-47**. отношения диастереомеров определены для остальных соединений исходя из анализа ¹H ЯМР пектров. Соотношение величины интегральных интенсивностей сигналов протонов при стереогенных центрах позволяет установить относительное содержание диастереомеров. Относительная конфигурация диастереомеров была установлена по величине константы спин-спинового взаимодействия ³J_{HH}. Для *цис*-диастереомеров ³J_{HH} имеет большее значение, чем при *транс*-конфигурации. В случае соединения **44** была предпринята попытка разделения диастереомеров с помощью ВЭЖХ, однако она не увенчалась успехом.

В случае некоторых кислот провести РКК не удалось, были получены только смеси идентифицируемых соединений, в ¹H ЯМР спектрах которых не наблюдалось характерных сигналов продукта РКК, либо были выделены исходные дикарбоновые кислоты (Рисунок 4).

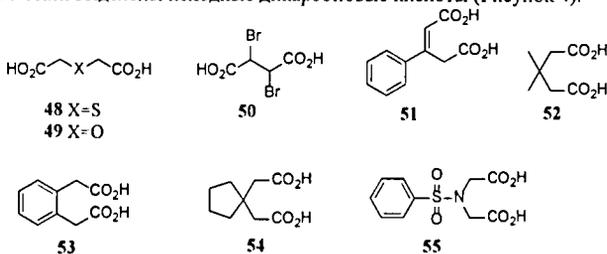


Рисунок 4. Дикарбоновые кислоты, не вступившие в РКК с участием КДИ

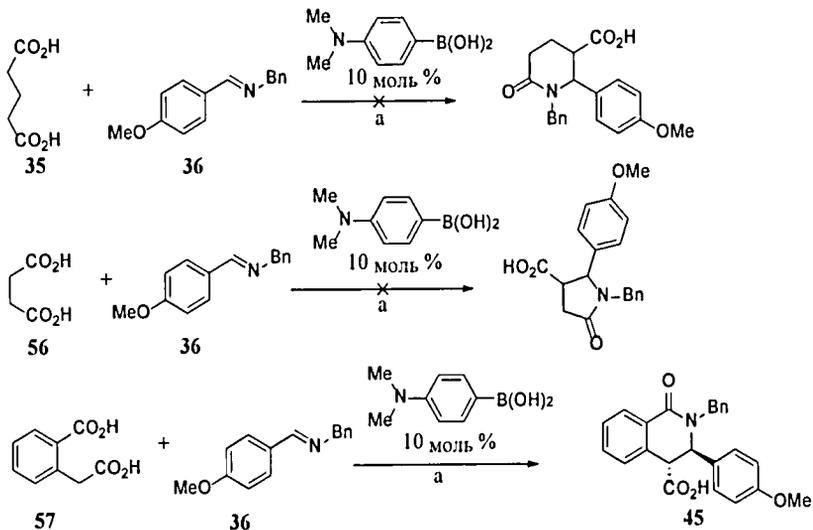
Полученные результаты позволяют применять карбонилдимидазол в качестве альтернативного уксусному ангидриду дегидратирующего агента в РКК. В случае использования карбонилдимидазола в РКК вступает ограниченный круг дикарбоновых кислот, что накладывает ограничение на структурное разнообразие получаемых продуктов.

3 Использование азеотропной дегидратации в РКК

3.1. Изучение возможности протекания РКК в условиях азеотропного удаления воды между иминами, альдегидами и дикарбоновыми кислотами

В литературе сообщалось о способности аминоарилбороновых кислот катализировать реакцию превращения дикарбоновых кислот в циклические ангидриды в условиях азеотропной дегидратации. Нами были поставлены модельные реакции между дикарбоновыми кислотами и иминами в кипящем толуоле в присутствии каталитического количества 4-диметиламино-фенилбороновой кислоты (схема 6), в условиях азеотропной отгонки воды. Мы предположили, что в случае образования ангидрида *in situ* он будет вступать в реакцию с иминном с образованием продукта РКК.

Схема 6

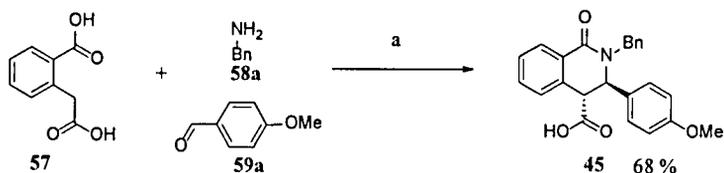


Реагенты и условия: а. Толуол, 16 ч, кип с азеотропной отгонкой воды.

Контроль протекания реакции оценивали с помощью ВЭЖХ. В случае глутаровой (35) и янтарной (56) кислот образование продукта РКК не наблюдалось, в отличие от гомофталевой кислоты (57), для которой реакция протекала с полной конверсией исходной кислоты. Полученный результат можно было объяснить тем, что в случае гомофталевой кислоты *in situ* образуется реакционноспособный ангидрид, вступающий в РКК даже при комнатной температуре. Мы предположили, что в модельных условиях янтарный и глутаровый ангидриды не образуются, поэтому в дальнейших экспериментах янтарную и глутаровую кислоты мы не использовали.

Нами была осуществлена попытка провести реакцию гомофталевой кислоты (57) с иминном 36 без использования аминоарилбороновой кислоты в качестве катализатора. Анализ реакционной смеси методом ВЭЖХ показал образование продукта реакции 45. Это вдохновило нас на исследование возможности протекания РКК в многокомпонентном формате (схема 7). Смесь гомофталевой кислоты (57), бензиламина (58а) и 4-метоксибензальдегида (59а) кипятили в условиях азеотропной отгонки воды

в толуоле в течение 16 часов. После удаления растворителя маслянистый остаток очистили перекристаллизацией и получили (3*RS*/4*RS*)-2-бензил-3-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-карбоновую кислоту (**45**) с выходом 68%.



Реагенты и условия: а. Толуол, 16 ч, кипячение с азеотропной отгонкой воды.

В условиях азеотропной дегидратации при проведении реакции РКК в многокомпонентном формате (схема 7) нами было обнаружено образование продукта реакции **45** с хорошим выходом и полной конверсией исходной кислоты **57**. Нами изучалось влияние растворителя, температуры и времени на протекание реакции гомофталевой кислоты с бензиламином и 4-метоксibenзальдегидом в условиях азеотропной дегидратации. Выход оценивали с помощью ВЭЖХ, внешним стандартом служили гомофталевая кислота (**57**) и лактам **45**. Протекание реакции оценивали по конверсии омофталевой кислоты и накоплению продукта (**45**). Результаты изучения влияния растворителя на протекание реакции представлены в таблице 4.

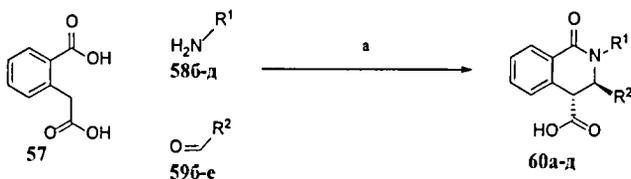
таблица 4 – Скрининг растворителей для многокомпонентной РКК с азеотропным удалением воды

Растворитель	ВЭЖХ выход %			
	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч
Ксилол	10 %	20 %	20 %	20 %
Толуол	25 %	50 %	90 %	90 %
Бензол	25 %	30 %	50 %	60 %

Нами было обнаружено, что наиболее эффективно реакция протекает в условиях азеотропного кипячения в толуоле, для протекания реакции требуется 6 часов (в случае стерически незатрудненных субстратов достаточно 4 часов).

3.2. Исследование границ применимости метода азеотропной дегидратации в реакции гомофталевой кислоты с различными аминами и альдегидами

Реакция гомофталевой кислоты с различными аминами и альдегидами была проведена в скомпонентном формате (схема 8) в условиях азеотропной отгонки воды.

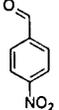
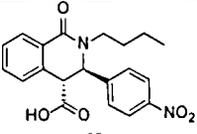
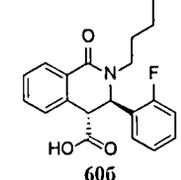
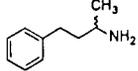
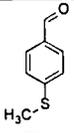
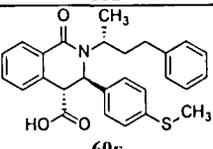
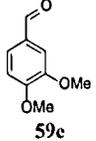
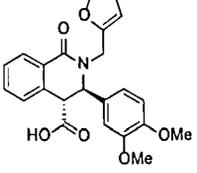


Реагенты и условия: а. Толуол, кипячение с азеотропной отгонкой воды, 16 ч.

Было обнаружено, что свободная гомофталевая кислота вступает в РКК с аминами и альдегидами с образованием 2,3-замещенных дигидроизохинолиновых кислот. Реакция проходит с высокой диастереоселективностью, во всех случаях мы наблюдали образование диастереомера с *транс*-

конфигурацией. Относительная конфигурация диастереомеров была установлена по величине константы спин-спинового взаимодействия $J_{\text{дн}}$ для протонов при стереогенных центрах, значения которых были сравнены с приведенными в литературе для похожих соединений. Значение КССВ для *цис*-конфигурации несколько больше по сравнению со значением таковой для *транс*-конфигурации. Примеры соединений полученных с использованием стратегии многокомпонентной РКК представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Продукты, полученные при изучении реакции гомофталевой кислоты с аминами и альдегидами в условиях азеотропной дегидратации.

Амин	Альдегид	Продукт	Выход продукта РКК
 58б	 59б	 60а	73 %
 58б	 59в	 60б	92 %
 58в	 59г	 60в	86 %
 58г	 59д	 60г	78 %
 58д	 59с	 60д	72 %

Серия новых 2,3-замещенных дигидроизохинолоновых кислот была получена с хорошими выходами в виде диастереомеров *транс*-конфигурации. Соединения требовали в некоторых случаях для дополнительной очистки только перекристаллизации. Был обнаружен общий характер данной реакции.

С успехом удалось ввести в реакцию алифатические амины и анилины, бензальдегиды, содержащие электронодонорные и электроноакцепторные заместители. Пространственная структура и положение заместителей не оказывает влияние на протекание реакции.

Для соединения **60g**, полученного в виде индивидуального диастереомера, была определена относительная конфигурация стереоцентров методом РСА (Рисунок 9).

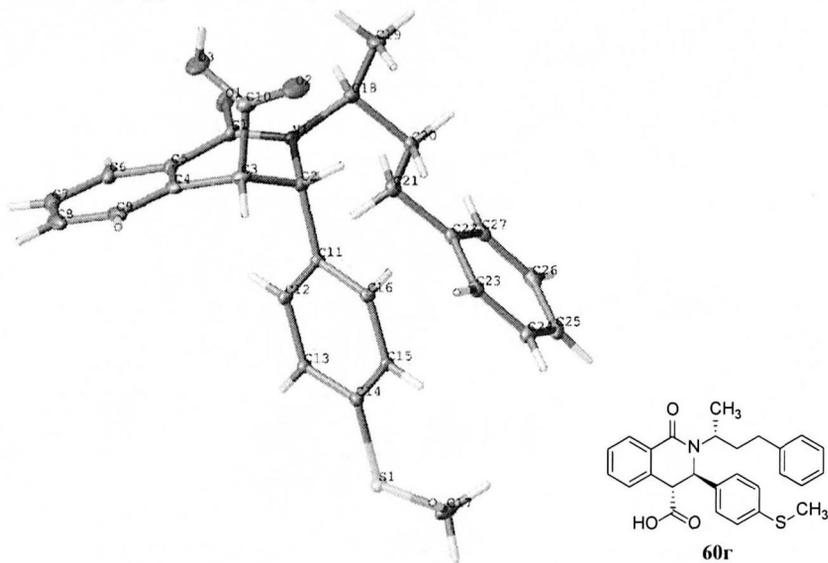
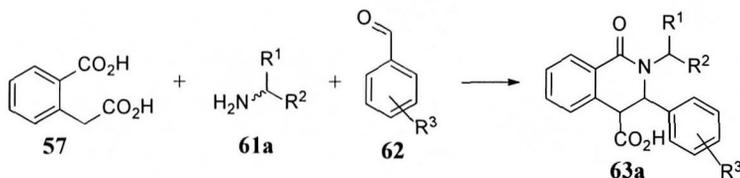


Рисунок 9. Результаты исследования пространственной структуры соединения **60g** методом РСА

Дополнительно нами изучалась возможность селективного стереоконтроля трех стереоцентров при проведении трехкомпонентной РКК с рацемическими аминами (схема 9).

Схема 9



Реагенты и условия а. Толуол, кипячение с азеотропной отгонкой воды, 16 ч.

Нами было обнаружено, что в случае различных заместителей аминов и альдегидов, образуются смеси диастереомеров, причем один из диастереомеров удается выделить индивидуально перекристаллизацией. Диастереомеры образуются в соизмеримых количествах (Рисунок 10). Выход приведен для диастереомера полученного в чистом виде после перекристаллизации. В скобках приведены отношения диастереомеров, определенные из анализа ЯМР спектров реакционных смесей, после отгонки растворителя.

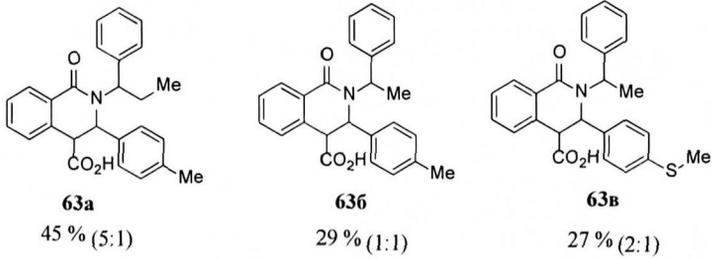


Рисунок 13. Продукты РКК полученные для рацемических аминов

Для монокристаллов соединения **63а** были получены данные рентгеноструктурного анализа (Рисунок 10)

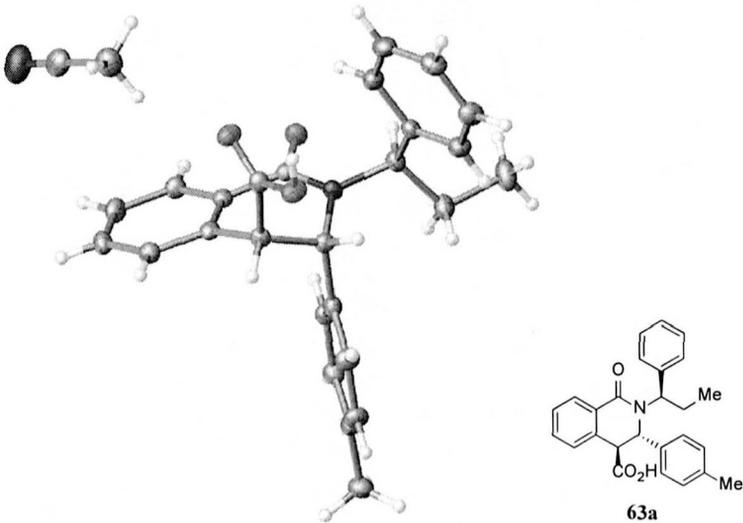


Рисунок 10. Данные РСА для монокристаллов соединения **63а**

В литературе сообщалось об успешном примере многокомпонентного формата РКК между ангидридом гомофталевой кислоты **18**, альдегидом и имином (при одновременном смешивании всех трех компонентов), под действием алюмокалиевых квасцов как катализатора. Нами был осуществлен синтез полуамида **64** в условиях многокомпонентного формата (схема 10).

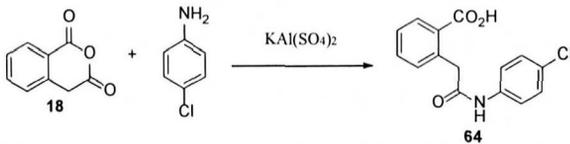


Схема 10

Реагенты и условия: а. 10% моль $\text{KAl(SO}_4)_2$, ацетонитрил, кт.

Для полуамида **64** нами были получены монокристаллы и проведен их рентгеноструктурный анализ, в результате была определена структура, которая приведена на рисунке 11. Результаты исследования структуры полученного полуамида **64**, ставят под сомнение предложенный в литературе механизм РКК в случае трехкомпонентного формата с участием гомоталевого ангидрида. Образование полуамида **64** не может привести к целевой тетрагидроизохинолоновой кислоте.

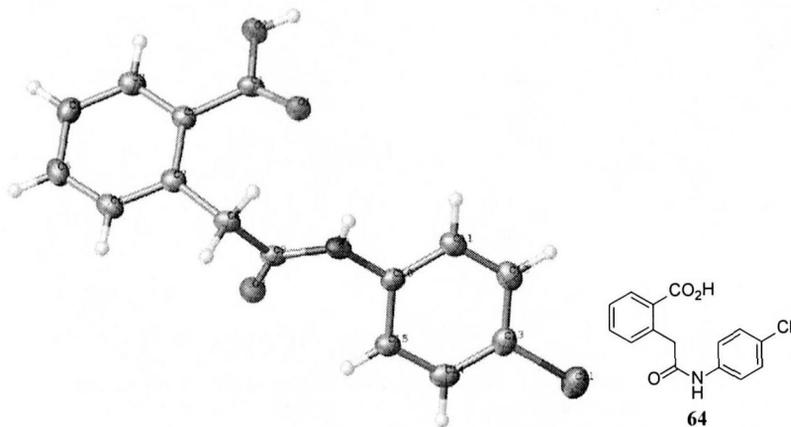
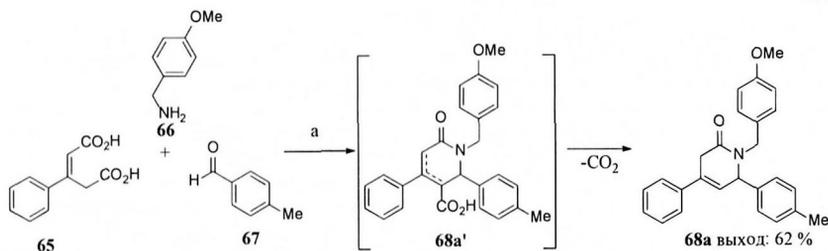


Рисунок 11. Структура моноамида (**188**) установленная методом РСА

3.3. Изучение реакции 3-фенилглутаконовых кислот с аминами и альдегидами в условиях азеотропной дегидратации

В ходе исследования возможности использования в РКК других дикарбоновых кислот кроме гомоталевой (**57**) нами была изучена реакция (схема 11) 3-фенилпент-2-ендионой кислоты (**65**) с *n*-метоксибензиламином (**66**) и *m*-метилбенальдегидом (**67**).

Схема 11



Реагенты и условия: а. Тoluол, 16 ч, кипячение с азеотропной отгонкой воды.

В результате реакции нами было обнаружено образование дигидропиридона **68a**. Судить о точном механизме образования дигидропиридона **68a** без дополнительных исследований затруднительно. Очевидно, он образуется в результате декарбосилирования ожидаемого продукта РКК (**68a'**). Однако структура **68a** обладает еще одной неожиданной особенностью. Для монокристаллов продукта **68a** были получены данные рентгеноструктурного анализа. Нами было обнаружено, что длина

связи между атомами углерода C4–C5 (1.334 Å) меньше по сравнению со значением длины связи между C3–C4 (1.499 Å), это можно объяснить миграцией двойной связи (Рисунок 12). Объяснение механизма миграции двойной связи требует дополнительных исследований.

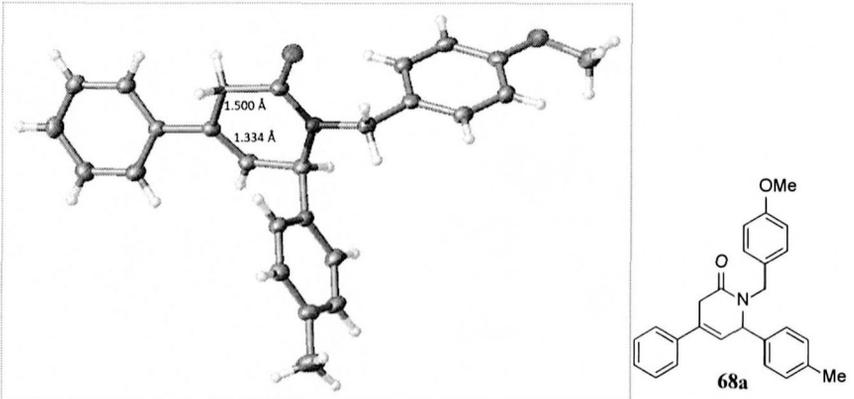
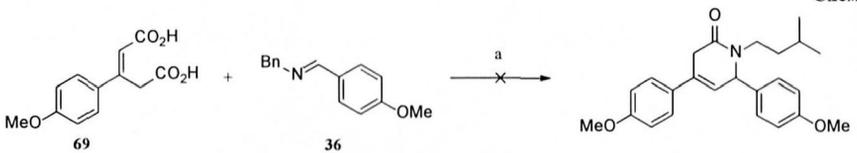


Рисунок 12. Результаты исследования пространственной структуры соединения 68а методом PCA

Нами также исследовалось протекание реакции между 3-(4-метоксифенил)пент-2-ендионовой кислоты (69) и имином 36 в присутствии дегидратирующих агентов (схема 12). В случае уксусного ангидрида и карбонилдимидазола были получены смеси неидентифицируемых веществ.



Реагенты и условия: а. КДИ или Ac₂O, толуол, 16 ч, кипячение.

Нами проводилось дальнейшее изучение реакции фенилглутаконовых кислот с аминами и альдегидами в условиях азеотропной дегидратации. Предварительно была проведена оптимизация модельной реакции (схема 9) с использованием ВЭЖХ для контроля конверсии кислоты 65. Оптимальные результаты (конверсия кислоты, скорость реакции, чистота реакционной смеси) были получены в случае использования толуола в качестве растворителя и кипячении реакционной смеси с азеотропной отгонкой воды в течение 16 ч. Обработку реакционной смеси проводили по следующей процедуре: растворитель отгоняли при пониженном давлении, маслообразный остаток растворяли в хлористом метиле и очищали с помощью колоночной хроматографии, элюент – гексан с градиентом ацетона до 20%.

Нами была проведена РКК в многокомпонентном формате между различными фенилглутаконовыми кислотами аминами и альдегидами в условиях азеотропной дегидратации. В результате получена серия 1,4,6-тризамещенных дигидро-2-пиридонов с выходами от удовлетворительных до хороших (Рисунок 13). Было показано, что в реакцию удастся ввести различные алифатические амины и бензальдегиды содержащие различные заместители. Пространственное положение заместителей не оказывает влияния на протекание реакции.

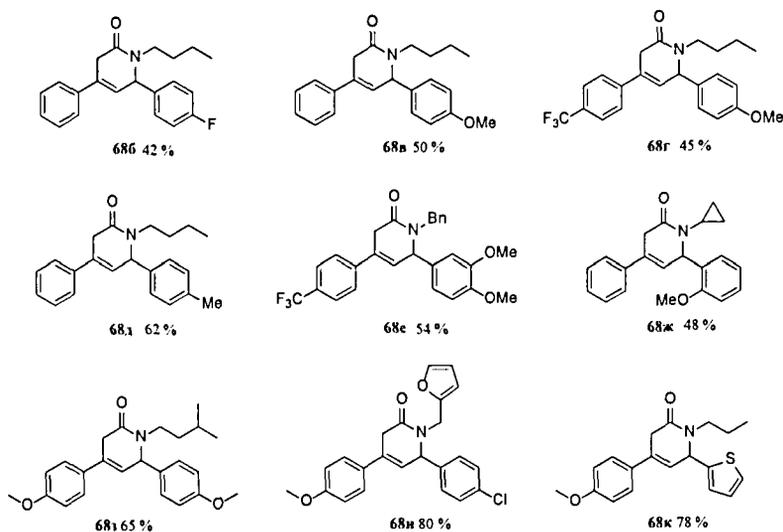


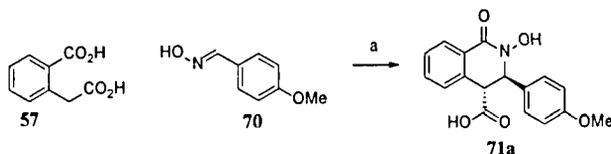
Рисунок 13. Серия дигидропиридонов, полученных в результате трехкомпонентной реакции 3-арилглютаконовых кислот с аминами и альдегидами

4 Синтез циклических гидроксамовых кислот с использованием трехкомпонентного формата РКК

4.1 Исследование возможности использования свободной гомофталевой кислоты в РКК с целью получения циклических гидроксамовых кислот

В разделах 3.1., 3.2. был продемонстрирован подход на основе многокомпонентный РКК между омофталевой кислотой аминами и альдегидами в условиях азеотропной отгонки воды в кипящем толуоле, приводящей к образованию 2,3-замещенных дигидроизохинолиноновых кислот. Нами изучалась возможность протекания реакции между оксимом 4-метоксибенальдегида (70) (аналог имина) и омофталевой кислотой (57) в условиях азеотропной дегидратации (схема 13). Смесь эквимольных количеств гомофталевой кислоты и оксима 4-метоксибенальдегида кипятили в условиях азеотропной отгонки воды в течение 16 ч. После охлаждения реакционной смеси выпал бесцветный осадок, который отфильтровали. Получен твердый продукт 71a, который был идентифицирован как (2*RS*,4*RS*)-2-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-карбоновая кислота. Выход соединения 71a составил 72 %.

Схема 13



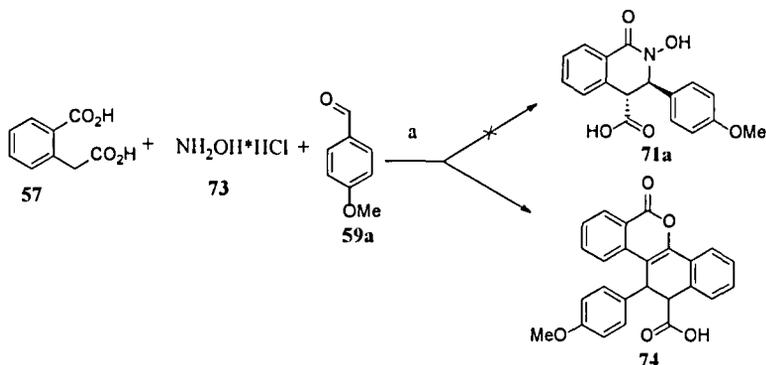
реагенты и условия: а. Толуол, 16 ч, кипячение с азеотропной отгонкой воды.

Полученный результат вдохновил нас на поиск возможности получения гидроксамовых кислот, аналогичных 71a, в многокомпонентном формате РКК (схема 14.).



Нами были предприняты попытки провести реакцию с участием гидрохлорида гидроксиламин (73) в присутствии оснований (схема 15), которые не увенчались успехом. После упаривания реакционной смеси в спектрах ЯМР мы наблюдали лишь образование продукта 74 (схема 13).

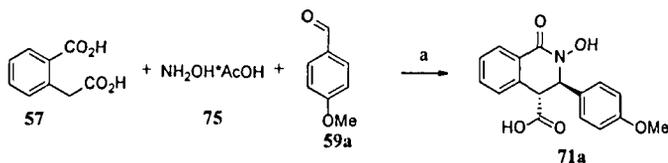
Схема 1.



Реагенты и условия: а. Толуол, C_5H_5N (1 экв) или K_2CO_3 (0.5 экв) или KOH (1 экв), 24 ч, кипячение с азеотропной отгонкой воды.

Нами было сделано предположение, что соединение 71a не образуется из-за низкой скорости образования оксима. Мы решили использовать растворимую соль гидроксиламина со слабой органической кислотой, в качестве таковой нами был выбран ацетат гидроксиламина 75. Нами была проведена модельная реакция (схема 16) между гомофталевой кислотой 57, ацетатом гидроксиламина (75) и 4-метоксибензальдегидом (59a). Реакционную смесь кипятили в толуоле с азеотропной отгонкой воды в течение 24 ч. Наблюдалось постепенное образование осадка, который был отфильтрован, и идентифицирован методом ЯМР спектроскопии как продукт РКК 71a, выход которого составил 65 %.

Схема 16

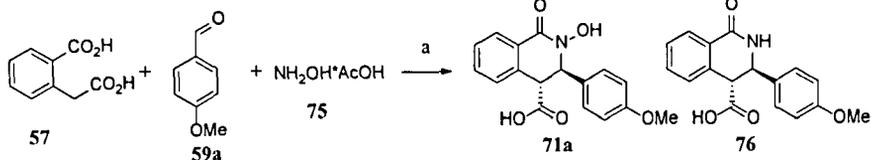


Реагенты и условия: а. Толуол, 24 ч, кипячение с азеотропной отгонкой воды.

За ходом реакции следили с помощью ВЭЖХ. Нами были установлены значения времен удерживания для гомофталевой кислоты (57), 4-метоксибензальдегида (59a) и продукта реакции (71a), что позволило оценивать конверсию исходных соединений и выход продукта реакции с течением времени. Нами было подобрано оптимальное время реакции, которое составило 24 ч.

Нами дополнительно исследовалось протекание реакции в таких растворителях как бензол и скипол. В бензоле за 24 ч кипячения выход продукта по ВЭЖХ составил 15%. В скиполе скорость реакции была сопоставима с таковой в толуоле, однако в случае скипола помимо гидроксамовой кислоты **71a** образуется продукт ее дегидроксилорования **76** (схема 17).

Схема 17



Реагенты и условия: а. *o*-Скипол, 24 ч, кипячение с азеотропной отгонкой воды.

Продукт дегидроксилорования **76** присутствует в виде примеси в количестве 10% относительно гидроксамовой кислоты **71a** (вычислено по ПМР спектру). Полученные результаты определили выбор олуола в качестве оптимального растворителя для РКК между гомофталевой кислотой, ацетатом гидроксилamina и альдегидами, который мы использовали в дальнейшей работе.

4.2. Примеры полученных гидроксамовых кислот и определение границ применимости метода

Нами было обнаружено образование циклических гидроксамовых кислот, подобных **76**, при проведении многокомпонентной РКК между гомофталевой кислотой, ацетатом гидроксилamina и бензальдегидами, содержащими электронодонорные группы, ввести в реакцию бензальдегиды, содержащие электроакцепторные группы не удалось. Многокомпонентный формат РКК позволил получить серию циклических гидроксамовых кислот с выходами от удовлетворительных до хороших (Рисунок 14).

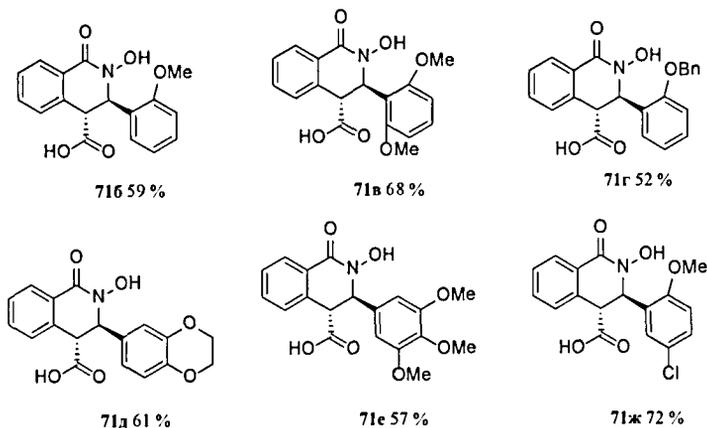
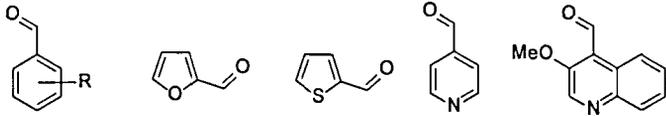


Рисунок 14. Примеры полученных гидроксамовых кислот в многокомпонентной РКК между гомофталевой кислотой, ацетатом гидроксилamina и альдегидами

Метод имеет существенное ограничение по вводимым в реакцию альдегидам: положительный результат был получен нами только для бензальдегидов, имеющих алкоксильные заместители в *орто*- и *пара*-положении. Бензальдегиды с другими заместителями, а также гетероциклические альдегиды

(Рисунок 13) ввести в многокомпонентную РКК с гомофталевой кислотой и ацетатом гидросиламин не удалось.

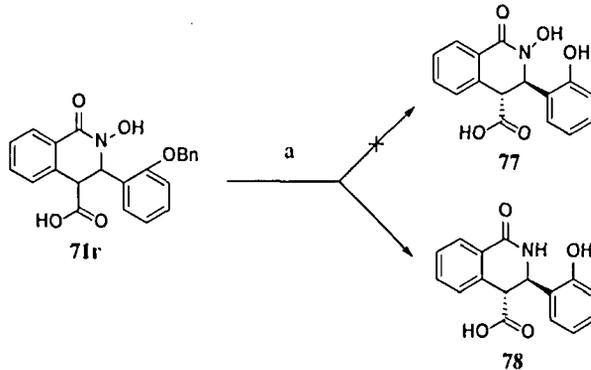


R: *p*-F, *p*-Cl, *p*-NO₂, *p*-CH₃, *m*-OCH₃, *p*-N(CH₃)₂, *p*-NH(CO)CH₃

Рисунок 13. Альдегиды, для которых не наблюдалось образования циклических гидроксамовых кислот в многокомпонентной РКК

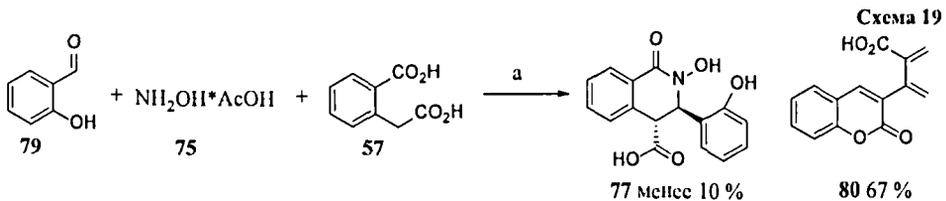
Нами был проведен гидрогениз соединения **71г** (схема 18), с целью получения соединения **77** однако в результате реакции нами выделен продукт дегидросилирования **78**.

Схема 1



Реагенты и условия: а. H₂атм, Pd/C, метанол, 16 ч, кт.

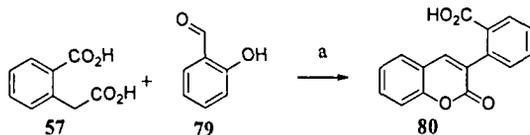
Нами была предпринята попытка использования 2-гидроксисбензальдегида **79** в многокомпонентной РКК (схема 19). В спектре ЯМР осадка, который образовался спустя 24 ч кипячения в толуоле с азеотропной отгонкой растворителя, были обнаружены сигналы целевого продукта **77**, который присутствовал в следовых количествах, а основным компонентом реакционной смеси оказался кумарин **80** (схема 18).



Реагенты и условия: а. Толуол, 24 ч, кипячение с азеотропной отгонкой воды.

Нами дополнительно исследовалась реакция между гомофталевой кислотой (57) и 2-гидроксибензальдегидом (79) (схема 20) спустя 16 ч кипячения в толуоле с азеотропной отгонкой воды бразовался осадок, который был идентифицирован как кумарин 80, выход которого составил 78 %.

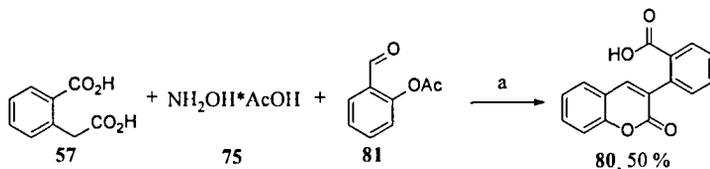
Схема 20



реагенты и условия: а. Толуол, 16 ч, кипячение с азеотропной отгонкой воды.

Поскольку соединение 77 представляло интерес как перспективный лиганд способный образовывать комплексы с железом, нами была предпринята попытка использовать иную защиту 2-гидрокси группы бензальдегида 79. Мы решили провести реакцию в многокомпонентном формате с использованием *O*-ацетилсалицилового альдегида (81), однако спустя 24 ч кипячения нами был получен только кумарин 80 (схема 21).

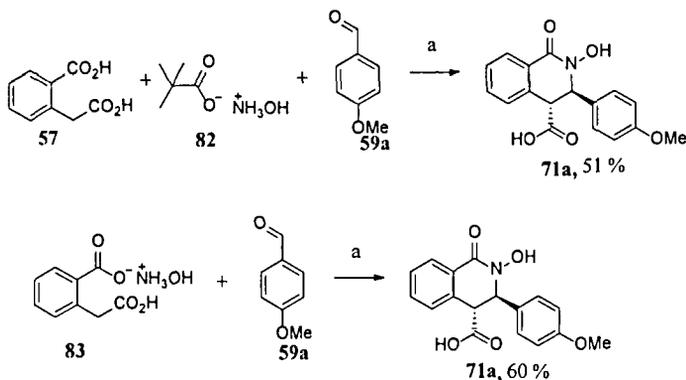
Схема 21



реагенты и условия: а. Толуол, 16 ч, кипячение с азеотропной отгонкой воды.

Нами исследовалась возможность использования других солей гидросиламина с органическими кислотами. По аналогии с получением ацетата гидросиламина 75 нами были получены пивалат 82 и фомфталат 83 гидросиламина, которые также исследовались как реагенты в синтезе гидроксамовых кислот (схема 22).

Схема 22



Реагенты и условия: а. Толуол, 16 ч, кипячение с азеотропной отгонкой воды.

Гомофталат и пивалат гидросиламина вступают в реакцию с гомофталевой кислотой и альдегидами, как и в случае ацетата гидросиламина. Альдегиды с электроакцепторными заместителями в реакцию с гомофталатом и пивалатом ввести не удалось.

ВЫВОДЫ

1. Систематическое исследование реакции циклогидратации дикарбоновых кислот с различными дегидратирующими агентами выявило способность оксалилхлорида вступать в реакцию дикарбоновыми кислотами с образованием соответствующих циклических ангидридов. Реакция представляет собой эффективный метод получения циклических ангидридов дикарбоновых кислот. Данный метод, предусматривающий использование оксалилхлорида и каталитического количества ДМФА, применим к широкому кругу дикарбоновых кислот и позволяет получать циклические ангидриды с хорошим выходом и чистотой 95% и выше.
2. Систематическое исследование реакции дикарбоновых кислот с иминами в присутствии дегидратирующих агентов показало возможность выполнения РКК в новом эффективном формате. Последний позволяет получать полизамещенные γ - и δ -лактамы исходя из доступных дикарбоновых кислот, аминов и альдегидов. РКК между свободными дикарбоновыми кислотами и иминами, полученными *in situ*, протекает в присутствии *N,N'*-карбонилдимидазола (КДИ). КДИ может быть использован как эффективный дегидратирующий агент, альтернативный уксусному ангидриду.
3. Реакция между дикарбоновыми кислотами, аминами и альдегидами в условиях азеотропной дегидратации представляет собой модификацию РКК, выполняемую в истинно трехкомпонентном формате. Используя новый трехкомпонентный формат РКК, возможно получать разнообразные 2,3-дизамещенные дигидроизохинолиновые кислоты в *транс*-конфигурации (из гомофталевой кислоты) и 1,4,6-тризамещенные дигидро-2-пиридоны (из фенилглутаконовых кислот). Данный метод применим к широкому кругу аминов и альдегидов и приводит к получению целевых лактамов с высокими выходами. Новый формат РКК обладает высокой эффективностью и отношении синтеза, ориентированного на расширение химического разнообразия новых соединений.
4. Многокомпонентный формат РКК в условиях азеотропной дегидратации может быть использован для синтеза циклических гидроксамовых кислот. Новый трехкомпонентный формат синтеза циклических гидроксамовых кислот (исходя из гомофталевой кислоты, ацетата гидроксилamina и альдегида) в условиях азеотропной дегидратации дает циклические гидроксамовые кислоты. Данный метод применим к бензальдегидам, содержащим электронодонорные заместители.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Kantin, G. Efficient Cyclodehydration of Dicarboxylic Acids with Oxalyl Chloride / G. Kantin, E. Chupakhin, D. Dar'in, M. Krasavin, // Tetrahedron Lett. – 2017. – 58. – P. 3160-3163.
2. Lepikhina, A. Skeletal Diversity in Combinatorial Fashion: A New Format for the Castagnoli-Cushman Reaction / A. Lepikhina, D. Dar'in, O. Bakulina, E. Chupakhin, M. Krasavin // ACS Comb. Sci. – 2017. 19. – P. 702-707.
3. Chupakhin, E. The Castagnoli-Cushman Reaction in a Three-Component Format / E. Chupakhin, D. Dar'in, M. Krasavin // Tetrahedron Lett. – 2018. – 59. – P. 2595-2599.
4. Чупахин, Е. Г. Многокомпонентный формат реакции кастаньоли – кушмана / Е. Г. Чупахин, Д. В. Дарьин, М. Ю. Красавин // Сборник научных трудов II Всероссийской "Байкальской школы-конференции по химии". Иркутск. 24-28 сентября – 2018. – С. 50-53.
5. Bakulina O. Synthesis of Cyclic Hydroxamic Acids by the Formal [2+4] Cycloaddition of Oximes and Homophthalic Anhydride / O. Bakulina, A. Bannykh, E. Chupakhin // VII 7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry. Düsseldorf. 26-31 August 2018. – С. – 84.
6. Красавин, М. Ю. Новые аспекты и приложения реакции формального [2+4] циклоприсоединения аминов с ангидридами дикарбоновых кислот (реакции Кастаньоли-Кушмана) / М.Ю. Красавин, Е. Г. Чупахин, С. А. Калинин, О. Ю. Бакулина, Д. В. Дарьин // тезисы IV междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике "МОБИ-ХимФарма", Новый Свет, 23-26 сентября 2018 г.

Чупахин Евгений Геннадьевич

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В РЕАКЦИИ
КАСТАНЬОЛИ–КУШМАНА**

Формат 60×90/16, Усл. печ. л. 1

Цифровая печать. Тираж 100 экз.

Подписано в печать 06.11.2018. Заказ № 18-0611-1344

ИП Кузнецова А.И. ИНН 300102869430

198255, Россия, г. Санкт-Петербург,

проспект Ветеранов, дом 45, кв. 66

Отпечатано в КЦ «Технологический институт»

Россия, г. Санкт-Петербург,

1-я Красноармейская ул. д. 2 тел:

702-70-70

8