

А. В. Куркин,* А. А. Берновская, М. А. Юровская

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ
К СИНТЕЗУ ИЗАТИНОВ С ХИРАЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ
ПРИ АТОМЕ АЗОТА

Сравнительное изучение трёх различных подходов к синтезу изатинов с хиральным заместителем при атоме азота показало, что лучшие результаты достигаются при получении изатинов по Зандмейеру (>99% *ee*, выходы 50%), чем при синтезе по Штолле (95% *ee* при выходе 16%), а способ получения изатинов, предложенный Гассманом, неприменим к описанным соединениям.

Ключевые слова: хиральные N-ариланилины, изатины с хиральным заместителем при атоме азота, методы Зандмейера, Штолле, Гассмана, энантиоселективность.

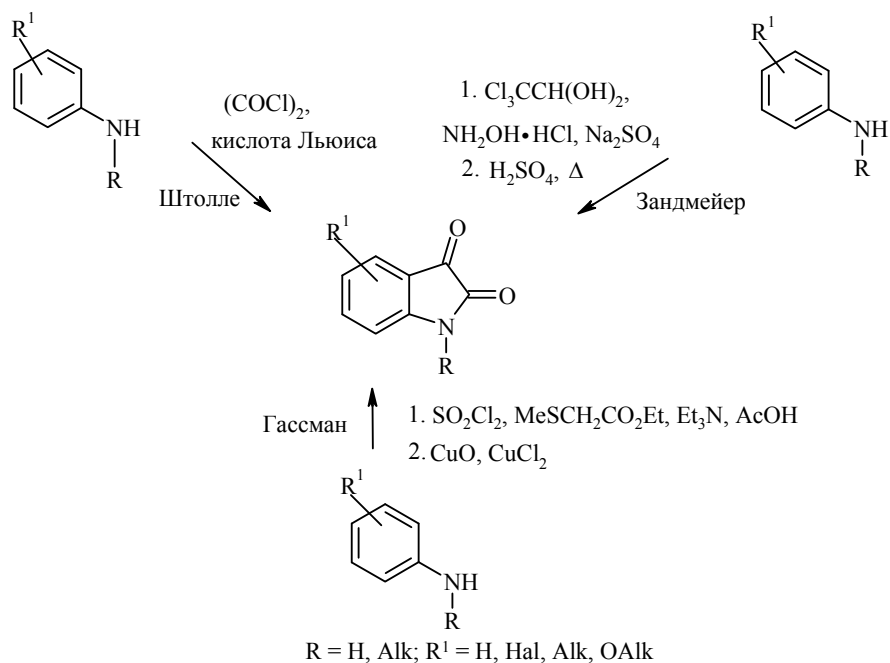
Изатин и его производные широко используются для синтеза самых разнообразных гетероциклических соединений, а также являются исходным материалом для получения лекарственных средств. Интерес к производным изатина обусловлен их широким спектром биологической активности. Они проявляют антимикробное и противовирусное действие, влияют на ЦНС, участвуют в метаболизме, стимулируют рост растений [1].

Получение новых производных изатина, изучение их свойств, использование в качестве строительных блоков для синтеза других гетероциклических структур является интересной и актуальной задачей. Особенно это касается производных изатина с хиральными заместителями при атоме азота, сведения о которых в литературе отсутствуют. Важность проблемы синтеза хиральных производных обусловлена тем, что среди веществ, ежегодно синтезируемых и проходящих биологические испытания, всё большее внимание уделяется энантиомерно чистым (а не рацемическим) соединениям, причём всё чаще такие вещества используют в качестве лекарственных препаратов [2].

Можно выделить несколько основных подходов к синтезу изатинов с алкильным или арильным заместителем при атоме азота [3]. Первым подходом является синтез изатинов, разработанный Зандмейером. Он основан на взаимодействии ароматических аминов с хлоральгидратом и солянокислым гидроксилламиноном с образованием изонитрозоацетанилидов, которые под действием серной кислоты циклизуются в соответствующие изатины. В реакции Зандмейера можно использовать анилины, содержащие электроноакцепторные группы в ароматическом ядре, и гетероциклические амины [1]. Реакция проста в исполнении, исходные реактивы дешевы, а выходы продуктов циклизации часто превышают 75% [1], поэтому такой подход широко используется на практике. Однако выходы зависят от строения исходного анилина, например, при циклизации в изатин 5-ме-

тиланилина выход составляет всего 22% [3]. Одним из важных, альтернативных методу Зандмейера, способов получения изатинов является реакция, предложенная Штолле. В ней производные анилинов реагируют с избытком оксалилхлорида с образованием промежуточных хлорангидридов N-арилоксаниловых кислот, которые при обработке кислотами Льюиса циклизируются в изатины [1]. Необходимо отметить, что для реакции Штолле характерны выходы в интервале 30–60%, и в реакцию не вступают субстраты, содержащие электроноакцепторные группы. Третьим подходом для получения как незамещённых, так и N-алкиламещённых производных изатина является реакция Гассмана. Она заключается в образовании из производного анилина промежуточного 3-метилтио-2-оксиндола и его окислении до соответствующего изатина, например, при использовании NaIO_4 в ТГФ. Выходы продуктов циклизации анилинов по реакции Гассмана составляют от 40 до 80%, однако, при наличии в структуре субстрата легко окисляющейся группы, например гидроксильной или альдегидной, этот метод теряет свою привлекательность [3].

Как следует из сказанного выше, большинство широко применяемых в синтетической практике методов получения производных изатина из анилинов успешно могут быть использованы для получения N-алкилированных изатинов. Следовательно, анилины, содержащие хиральный заместитель при атоме азота, можно вовлечь в различные циклизации, приводящие к образованию изатинов. В своей работе мы провели сравнительное изучение эффективности и стереоселективности трёх различных подходов к синтезу изатинов с хиральным заместителем при атоме азота – синтез по Зандмейеру, Штолле и Гассману.

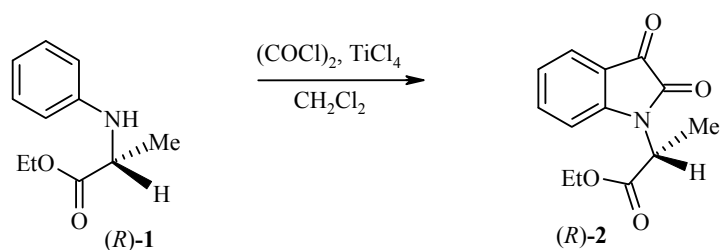


В качестве исходных соединений для получения изатинов с хиральным

заместителем при атоме азота мы выбрали оптически активные N-арилаланины, которые получали в условиях стереоспецифичной реакции Мицунобу при алкилировании N-арилсульфониланилинов коммерчески доступным этиловым эфиром (*S*)-молочной кислоты. О возможности получения таких оптически активных N-арилаланинов с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью (>99% *ee*) мы сообщали ранее, как и о циклизации этих хиральных анилинов в изатины по методу Зандмейера [4]. Энантиомерная чистота полученных изатинов, определённая методом ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы, составила 97–99% *ee*, а выходы – 52–67%. Так как варьирование заместителей в бензольном кольце анилина (H, Br, Me) не влияло на протекание реакций, мы решили выбрать в качестве модельного субстрата для изучения двух других подходов к синтезу изатинов рацемический и энантиомерно чистый (*R*-изомер) этиловый эфир N-(4-фениламино)пропионовой кислоты. На рацемическом субстрате мы подбирали и отработывали условия, которые затем использовали для его энантиомерно чистого аналога, чтобы изучить энантиоселективность реакций.

Аналогичную стратегию мы использовали и для исследования применимости метода Штолле для получения изатинов с хиральным заместителем при атоме азота.

Известно, что в синтезе изатинов по Штолле хлорангидриды N-арил-оксаниловых кислот, получаемые при конденсации анилинов с избытком оксалилхлорида, циклизуются в соответствующие изатины под действием различных кислот Льюиса – AlCl₃ [5], BF₃·Et₂O [6], TiCl₄ [7]. Реакцию часто проводят при нагревании, а в качестве растворителей используют сероуглерод, хлористый метилен, тетрахлорэтан, бензол или хлороформ [1]. Мы хотели подобрать такой способ синтеза изатинов с хиральным заместителем при атоме азота, который протекал бы в наиболее мягких условиях и не приводил к рацемизации в случае использования оптически активных субстратов. Мы выбрали описанный в литературе метод, в котором в качестве кислоты Льюиса используют TiCl₄, а реакцию проводят в хлористом метиле при 12 °С [7]. Однако в этих условиях мы не наблюдали образования требуемого изатина, а выделяли исходный амин **1**. Изменения условий (количества TiCl₄, времени реакции, а также температуры) привели к улучшению результатов. Самый большой выход изатина (58%) был получен при нагревании реакционной смеси до 30–35 °С в течение 6 ч (табл. 1).



Т а б л и ц а 1

Оптимизация условий циклизации по Штолле*

Опыт	TiCl ₄ , экв.	Условия реакции		Выход изатина, %
		Т, °С	Время, ч	
1	4	12	16 [7]	–
2	4	20	24	14
3	6	20	24	32
4	4	20	144 (6 сут)	55
5	4	30–35	6	58

* Условия реакции были отработаны на рацемических соединениях.

Таким образом, отработав метод синтеза изатинов по Штолле на рацемическом N-алкилированном амине, мы распространили его и на энантимерно чистый аналог. Важным моментом нашего исследования являлся вопрос сохранения оптической чистоты полученного изатина с хиральным заместителем при атоме азота. Были проведены опыты под номерами 2, 4 и 5, чтобы выяснить, как время реакции и температура влияют на энантимерный выход изатина. Оказалось, что повышение температуры в меньшей степени, чем увеличение времени реакции (до 6 сут), влияет на сохранение оптической чистоты изатина. Самая высокая энантимерная чистота изатина (*R*)-2 была достигнута в опыте 2 (24 ч, ~ 20 °С) и составила 95% *ee*, т. е. частичная рацемизация наблюдалась и здесь. Для изатинов, полученных в трёх разных экспериментах, были измерены углы вращения (табл. 2).

Другой возможный вариант циклизации N-алкилированного амина в изатин – синтез по Гассману. В этом случае происходит образование и последующее окисление промежуточного 3-метилсульфанил-2-оксиндола [8], для синтеза которого предложено два способа в зависимости от электронных эффектов заместителей в ароматическом ядре. В случае электроноакцепторных групп производное оксиндола получают из промежуточного N-хлоранилина, который реагирует с этиловым эфиром метилтиоуксусной кислоты с образованием азосульфониевой соли [9]. В присутствии электронодонорных заместителей, которые дестабилизируют N-хлоринтермедиат, и, таким образом, понижают выходы азосульфониевой соли, применяют второй способ: реакцию хлорсульфониевой соли с соответствующим анилином [10].

Т а б л и ц а 2

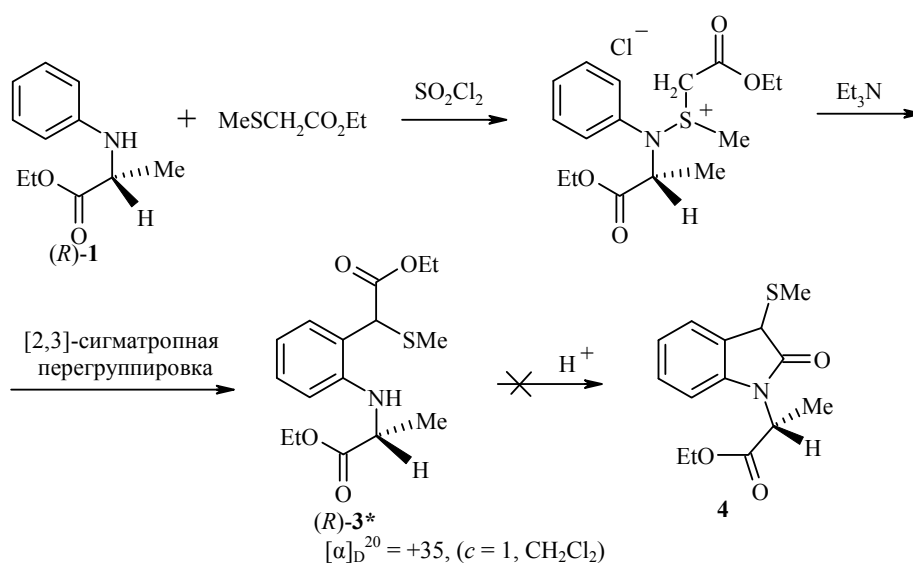
Характеристики изатинов с хиральным заместителем при атоме азота

Опыт	Энантимерная чистота хирального изатина, % <i>ee</i>	$[\alpha]_D^{20}$ изатина, $c = 1 \text{ г/100мл (CH}_2\text{Cl}_2)$	Выход изатина, %
2	95	+18	16
4	73	+16	38
5	82	+15	63

Далее промежуточный 3-метилсульфанил-2-оксиндол окисляют до изатина несколькими способами, например проводят реакцию с N-хлорсук-

цинимидом, в результате которой образуются нестабильные 3-метилсульфанил-2-оксо-3-хлориндолы, гидролизующиеся в изатины в присутствии оксида ртути и эфирата трёхфтористого бора в водном ТГФ [8]. Можно получить изатины, окисляя производные оксиндола смесью оксида и хлорида меди(II) [7].

Мы использовали два подхода к синтезу изатинов по Гассману – его модификацию, в которой хлорсульфониевую соль получают из соответствующего сульфоксида и оксалилхлорида [11], и классический вариант. В первом случае нам не удалось получить требуемое соединение, из реакционной смеси мы выделяли только исходный амин **1**. Во втором случае реакция не протекала до конца. Как показали данные ЖХМС, в реакционной смеси помимо исходного амина **1** присутствовало ациклическое промежуточное соединение **3**.



* Мы предполагаем конфигурацию (*R*) для соединения **3**, так как в процессе реакции не затрагивается хиральный центр при атоме азота, однако отдельных исследований по установлению абсолютной конфигурации мы не проводили.

Увеличение времени реакции и количества реагентов приводили только к снижению выходов ациклического промежуточного соединения **3** (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Оптимизация условий получения ациклического соединения **3***

Опыт	SO ₂ Cl ₂ (MeSCH ₂ CO ₂ Et) и Et ₃ N, экв.	Время реакции, ч	Выход соединения 3 , %
1	1.06 и 1.04	3.5	27
2	1.5 и 1.47	3.5	18
3	1.06 и 1.04	5.5	13

* Условия реакции были отработаны на рацемических соединениях.

Т а б л и ц а 4

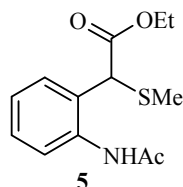
Подбор условий циклизации соединения **3***

Опыт	H ⁺	Условия реакции	
		T, °C	Время, ч
1	AcOH [7]	20	1
2	CF ₃ COOH	20	24
3	2 моль/л HCl [11]	20	18
4	6 моль/л HCl	20	24
5	12 моль/л HCl	20	24
6	1 моль/л HCl [5]	65	2
7	6 моль/л HCl	65	4.5
8	12 моль/л HCl	78	2

* Ни в одном из опытов не удалось получить продукт циклизации **4**.

Мы предположили, что причиной неудачи служит недостаточная кислотность среды. Однако использование более сильной трифторуксусной кислоты и соляной кислоты в различных концентрациях (табл. 4) также не привели к продукту циклизации **4**.

Мы наблюдали в реакционной смеси исходный амин **3**, а также продукты его гидролиза, согласно данным ЖХМС. Возможно, мы не смогли получить продукт циклизации **4** из-за пространственных затруднений. В работе [9] авторы сообщают о получении стабильных производных *o*-аминофенилуксусных кислот, одним из примеров служит соединение **5**. Оно было выделено, полностью охарактеризовано, однако попыток его циклизации в соответствующий 3-метилтио-2-оксиндол авторы не принимали.



В случае энантиомерно чистого амина (*R*)-**1** в качестве исходного соединения в синтезе изатинов по Гассману мы также наблюдали образование соединения **3**, которое проявляло оптическую активность, и для него был измерен угол вращения.

Таким образом, из трёх предложенных нами подходов к синтезу изатинов с хиральным заместителем при атоме азота только два из них – реакции Зандмейера и Штолле – приводят к получению требуемых изатинов. Синтез по Гассману неприменим к нашим модельным субстратам. В случае же получения оптически активных изатинов по Зандмейеру мы добились лучших результатов (>99% *ee*, выходы >50%), чем при синтезе таких же соединений по Штолле (95% *ee* при выходе 16%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборе Thermo Nicolet IR200 FT, спектры ЯМР ¹H и

^{13}C – на спектрометре Bruker AMX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектральные исследования проводили с использованием газожидкостного хроматографа Carlo Erba/Kratos Fractovar Series 4200, колонка Ultra-1, Hewlett Packard, 25 м × 0.2 мм, толщина слоя фазы 0.33 мкм, газ-носитель – гелий (1 мл/мин), делитель потока 1:10, температура испарителя 280 °С, градиент температуры от 150 до 280 °С (5 °С/мин). Масс-спектральный детектор ITD-700 (Finnigan MAT), ЭУ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, диапазон масс m/z 45–400. Удельное вращение измеряли на поляриметре Jasco DIP-360 (589 нм). Контроль за ходом реакции и чистотой выделяемых соединений осуществляли ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Определение энантиомерных чистот проводили, используя метод ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы: Chiralpak AD-RH 4.6 × 150 мм, 5 мкм, элюент: $\text{H}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOH}/\text{MeCN}$ 50/50, поток: 1.0 мл/мин, ~ 20 °С, 250 нм.

Синтез изатинов по Штолле (табл. 1). Опыт № 2. К охлаждаемому (0 °С) и перемешиваемому раствору 0.35 мл (4.19 ммоль) оксалилхлорида в 1 мл CH_2Cl_2 добавляют по каплям раствор 0.5 г (2.59 ммоль) этилового эфира 3-фенил-аминопропионовой кислоты в 3 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч, затем растворитель удаляют в вакууме. Полученный остаток растворяют в 3 мл CH_2Cl_2 и обрабатывают TiCl_4 (1 моль/л CH_2Cl_2 раствор, 1.13 мл, 0.01 моль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч, затем выливают на лёд, экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 5 мл), сушат Na_2SO_4 , растворитель удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют (флеш-хроматография, CH_2Cl_2).

Опыт № 3. Аналогично опыту № 2, берут вместо 4 экв. TiCl_4 – 6 экв.

Опыт № 4. Аналогично опыту № 2, реакционную смесь перемешивают 144 ч (6 сут).

Опыт № 5. Аналогично опыту № 2, реакционную смесь перемешивают 6 ч при 30–35 °С.

Этиловый эфир 2-(изатин-1-ил)пропионовой кислоты (2). Выход 14% (опыт № 2), 32% (опыт № 3), 55% (опыт № 4), 58% (опыт № 5). Т. пл. 69 °С (из смеси петролейный эфир–этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3467, 2993, 1739 (CO), 1608, 1468, 1367, 1309, 1246, 1113, 750, 476. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 1.69 (3H, д, $J = 7.5$, CHCH_3); 4.18–4.27 (2H, м, CH_2CH_3); 5.16 (1H, к, $J = 7.5$, CHCH_3); 6.85 (1H, уш. д, $J = 7.7$, CH Ar); 7.15 (1H, д. д. д, $J = 7.7$, $J = 7.7$, $J = 0.7$, CH Ar); 7.57 (1H, д. д. д, $J = 7.7$, $J = 7.7$, $J = 1.4$, CH Ar); 7.65 (1H, д. д. д, $J = 7.7$, $J = 1.4$, $J = 0.7$, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.08 (CH_3); 14.27 (CH_3); 49.18 (CH); 62.16 (CH_2); 111.46 (CH); 117.89 (C); 123.89 (CH); 125.64 (CH); 138.19 (CH); 149.45 (C); 157.69 (CO); 169.43 (CO); 182.70 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 247 [M]⁺ (11), 174 [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}$] (8), 146 [$\text{M}^+ - \text{MeCHCO}_2\text{Et}$] (100), 128 (0.8), 117 (6), 91 (12), 77 (26), 51 (9). Найдено, %: C 63.20; H 5.43; N 5.81. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 63.15; H 5.30; N 5.66.

(R)-Этиловый эфир 2-(изатин-1-ил)пропионовой кислоты ((R)-2) (см. табл. 2).

Синтез изатинов по Гассману (табл. 3). Опыт № 1. К охлаждаемому (–78 °С) и перемешиваемому раствору 0.35 мл (2.74 ммоль) метилового эфира метилтиоуксусной кислоты в 26 мл CH_2Cl_2 добавляют по каплям 0.22 мл (2.74 ммоль) сульфурилхлорида, перемешивают 20 мин, затем прибавляют раствор 0.5 г (2.59 ммоль) этилового эфира N-(4-фениламино)пропионовой кислоты и 0.58 г (2.69 ммоль) 1,8-бис(диметиламино)нафталина в 16 мл CH_2Cl_2 , перемешивают 3.5 ч при –78 °С, затем добавляют 0.38 мл (2.69 ммоль) триэтиламина, перемешивают при –78 °С ещё 15 мин, а затем 20 ч при комнатной температуре. Далее добавляют 2.6 мл уксусной кислоты и перемешивают при комнатной температуре 1 ч.

Реакционную смесь промывают водой, насыщенным раствором NaCl, сушат

Na₂SO₄, растворитель удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют на влажной колонке с силикагелем, элюент смесь петролейный эфир–этилацетат, 10:1.

Опыт № 2. Аналогично опыту № 1, берут вместо 1.06 и 1.04 экв. SO₂Cl₂ (MeSCH₂CO₂Et) и Et₃N – 1.5 и 1.47 экв. соответственно.

Опыт № 3. Аналогично опыту № 1, реакционную смесь перемешивают 5.5 ч при –78 °С.

Диэтиловый эфир 2-[2-(метилсульфанилэтоксикарбонилметил)фенил-амино]пропионовой кислоты (3). Выход 27% (опыт № 1), 18% (опыт № 2), 13% (метод В). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.27 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH₂CH₃); 1.48 (3H, д, *J* = 6.7, CHCH₃); 2.07 (3H, с, SCH₃); 4.08–4.30 (5H, м, 2CH₂CH₃, CHCH₃); 4.42 (1H, с, CHSCH₃); 6.58 (2H, д, *J* = 8.2, CH Ar); 7.28 (2H, д, *J* = 8.2, CH Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.13 (CH₃); 14.18 (CH₃); 14.86 (CH₃); 18.90 (CH₃); 51.88 (CH); 53.07 (CH); 61.20 (CH₂); 61.43 (CH₂); 113.25 (2C, CH); 124.91 (C); 129.53 (2C, CH); 146.42 (C); 171.08 (CO); 174.41 (CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 325 [M]⁺ (9), 278 (100), 252 (42), 224 (6), 206 (19), 178 (25), 164 (32), 133 (55), 120 (16), 89 (22), 45 (17). Найдено, %: С 59.01; Н 7.30; N 4.20. С₁₆H₂₃NO₄S. Вычислено, %: С 59.05; Н 7.12; N 4.30.

(R)-Диэтиловый эфир 2-[2-(метилсульфанилэтоксикарбонилметил)фенил-амино]пропионовой кислоты (3). [α]_D²⁰ = +35 (*c* = 1, CH₂Cl₂), выход 30% (опыт № 1). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C идентичны спектрам рацемического образца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер, *Изатин и его производные*, Штиинца, Кишинев, 1977.
2. V. Farinam, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.*, **106**, 2734 (2006).
3. J. F. Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.*, **12**, 273 (2001).
4. A. V. Kurkin, A. A. Bernovskaya, M. A. Yurovskaya, *Tetrahedron Asymmetry*, **20**, 1500 (2009).
5. W. J. Welstead, Jr., H. W. Moran, H. F. Stauffer, L. B. Turnbull, L. F. Sancilio, *J. Med. Chem.*, **22**, 1074 (1979).
6. G. Loloiu, O. Maior, *Rev. Roum. Chim.*, **42**, 67 (1997).
7. Y. Fukuda, Y. Itoh, K. Nakatani, S. Terashima, *Tetrahedron*, **50**, 2793 (1994).
8. P. G. Gassman, J. Cue, T. Y. Luh, *J. Org. Chem.*, **42**, 1344 (1977).
9. P. G. Gassman, T. J. van Bergen, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5508 (1974).
10. P. G. Gassman, G. Gruetzmacher, T. J. van Bergen, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5512 (1974).
11. S. W. Wright, L. D. McClure, D. L. Hageman, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4631 (1996).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119991, Россия
e-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru

Поступило 08.06.2010