

А. А. Боголюбов, Н. Б. Чернышева, В. В. Семенов

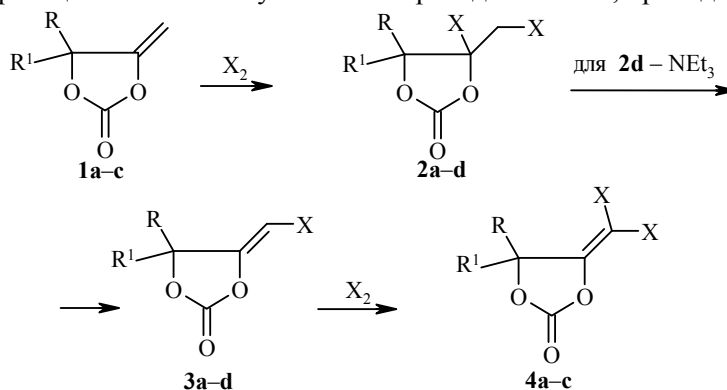
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 4-(БРОММЕТИЛЕН)-5,5-ДИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАН-2-ОНА В КАЧЕСТВЕ "ЗАМАСКИРОВАННОГО" α -БРОМ- α' -ГИДРОКСИКЕТОНА В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

На основе легкодоступного 4-метилден-5,5-диметил-1,3-диоксолан-2-она получен 4-(бромметилден)-5,5-диметил-1,3-диоксолан-2-он, который образует с 2-аминопиридином 2-имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-илпропан-2-ол, с 2-(аминометил)пиридином – бромид 11*a*-гидрокси-1,1-диметил-3-оксо-1,5,11,11*a*-тетрагидро[1,3]оксазоло[3,4-*a*]пиридо[1,2-*d*]-пиазиния-10, с 2-(3,4-диметоксифенил)этиламинол – соответствующее производное 4-гидроксиоксазолидин-2-она; последнее без выделения путем внутримолекулярного амидоалкилирования было превращено в 10*b*-(бромметил)-8,9-диметокси-1,1-диметил-1,5,6,10*b*-тетрагидро[1,3]оксазоло[4,3-*a*]изохинолин-3-он.

Ключевые слова: 4-бром-4-(бромметил)-5,5-диметил-1,3-диоксолан-2-он, бромид 11*a*-гидрокси-1,1-диметил-3-оксо-1,5,11,11*a*-тетрагидро[1,3]оксазоло[3,4-*a*]пиридо[1,2-*d*]-пиазиния-10, 4-(бромметилден)-5,5-диметил-1,3-диоксолан-2-он, 10*b*-(бромметил)-8,9-диметокси-1,1-диметил-1,5,6,10*b*-тетрагидро[1,3]оксазоло[4,3-*a*]изохинолин-3-он, 2-имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-илпропан-2-ол, внутримолекулярное амидоалкилирование.

Диоксоланоны **2** и **3** можно рассматривать как "замаскированные" предшественники α -галоген- α' -гидроксикетона $\text{Hal}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{C}(\text{RR}^1)-\text{OH}$. Использование соединений **2** и **3** в тех случаях, когда соответствующие α -галогенкетоны не проявляют требуемую региоселективность, позволяет добиться нужного направления реакции.

Известно, что получаемые из пропаргиловых спиртов и CO_2 легкодоступные 4-метилден-1,3-диоксолан-2-оны **1a-c** могут присоединять Cl_2 [1]. При этом образуются диоксоланоны **3** или **4**. Состав и выходы продуктов реакции зависят от условий ее проведения. Так, проводя реакцию



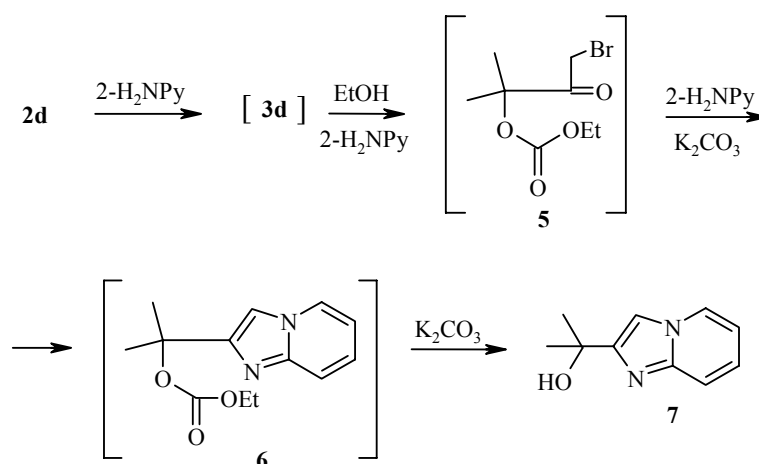
1-4 a $\text{R} + \text{R}^1 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{X} = \text{Cl}$; **b** $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{Cl}$; **c** $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{X} = \text{Cl}$;
2, 3 d $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{Br}$

в CH_2Cl_2 , получали: при -50°C за 2 ч – диоксоланон **3a** с выходом 91%; при -30°C за 3 ч – диоксоланон **4a** с выходом 79%.

Диоксоланоны **2a–c** авторами работы [1] не были охарактеризованы, так как эти вещества, по-видимому, неустойчивы. Напротив, синтезированный нами с выходом 57% диоксоланон **2d** при определенных условиях вполне стабилен (см. экспериментальную часть). По аналогии с дегидробромированием 4-бром-4-(бромметил)оксазолидин-2-онов [2] для превращения **2d** в непредельный диоксоланон **3d** применялся NEt_3 в сухом бензоле, выход 90%. Следует заметить, что пиридин для этой цели не подходит.

В масс-спектре диоксоланона **2d** отсутствует пик $[\text{M}]^+$, но есть пик $\text{M}-81$ ($\text{M}-\text{HBr}$), совпадающий с $[\text{M}]^+$ диоксоланона **3d**, и, кроме того, имеется пик $\text{M}-81-44$ ($\text{M}-\text{HBr}-\text{CO}_2$). Масс-спектр диоксоланона **3d** идентичен масс-спектру диоксоланона **2d**. Строение всех синтезированных веществ, в том числе диоксоланонов **2d** и **3d**, подтверждено также данными ИК и ЯМР ^1H спектров (табл. 1 и 2).

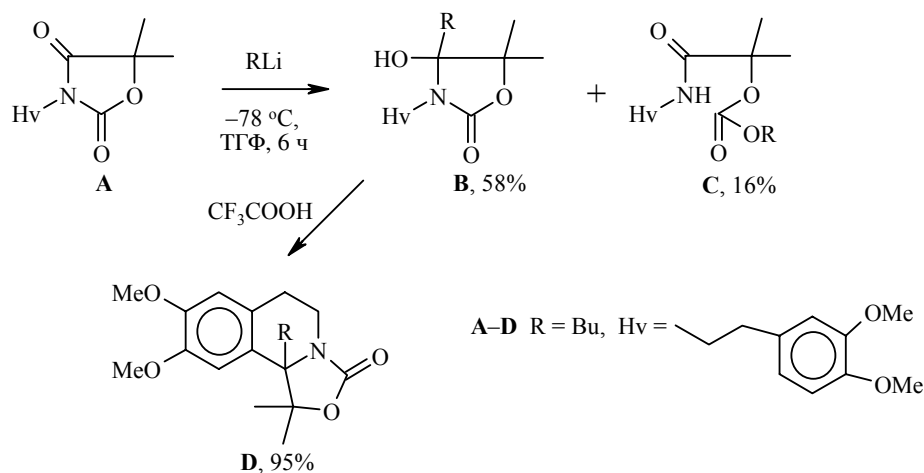
Диоксоланон **2d** реагирует с 2-аминопиридином в присутствии прокаленного K_2CO_3 в безводном EtOH с образованием имидазопиридина **7**. Выход в реакции составляет 74%; применение 95% EtOH снижает выход до 6–8%. В предлагаемом нами методе выход не ниже, чем в среднем при прямом взаимодействии α -бромкетонов с 2-аминопиридинами [3].



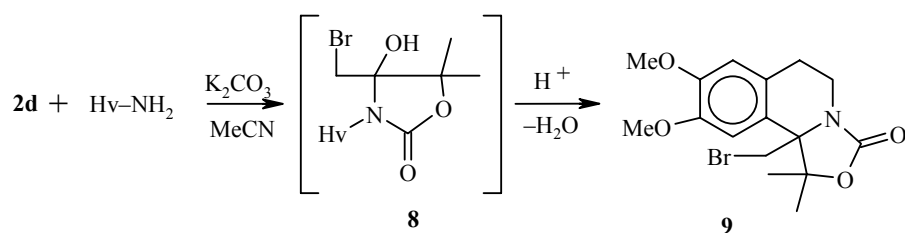
Реакция протекает, по нашему мнению, через стадию образования диоксоланона **3d** и линейных несимметричных карбонатов **5** и **6**. Раскрытие диоксоланонов **1**, родственных диоксоланонам **2d** и **3d**, спиртами в присутствии оснований описано в статье [4]. Также известно, что при 60°C в отсутствие растворителя диоксоланоны **1** реагируют с 2-аминопиридином, превращаясь в 3-(пиридил-2)оксазолидиноны за 115 ч [5].

В масс-спектре имидазопиридина **7** присутствуют пики $[\text{M}]^+$, $[\text{M}-15]$ ($\text{M}-\text{Me}$), $[\text{M}-15-18]$ ($\text{M}-\text{Me}-\text{H}_2\text{O}$).

Одним из стандартных методов синтеза оксазолизохинолинов типа **D** является взаимодействие соответствующего оксазолидин-2,4-диона **A** с подходящим литийорганическим соединением; затем полученный оксазолидинон **B** обрабатывают CF_3COOH [6]. Первая стадия процесса осложнена образованием примеси **C**.



Данный подход неприменим в случае рассматриваемого далее оксазолидинолина **9** типа **D**, где R = CH₂Br. По аналогии с нашей работой [7] для синтеза вещества **9** мы использовали нижеследующие реакции.

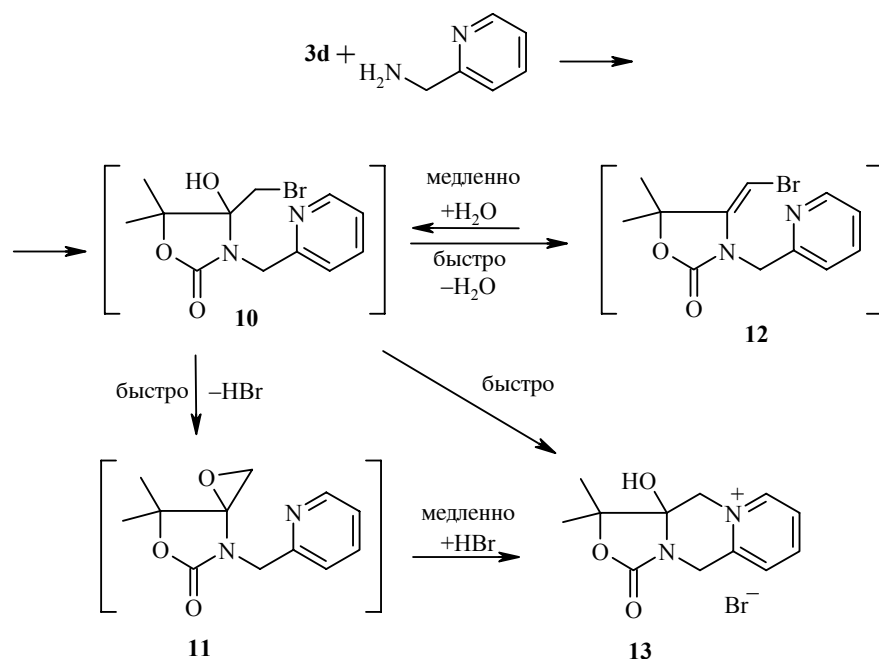


Промежуточный невыделяемый оксазолидинон **8** образуется при взаимодействии 2-(3,4-диметоксифенил)этиламина (гомовератриламина, Hv-NH₂) с диоксоланоном **2d***. Оксазолидинон **8** при обработке 99.8% HCOOH дает искомый продукт **9** с выходом 61%. Концентрация вещества **8** в реакционной смеси составляла 0.12 г/мл. При уменьшении количества кислоты в 4 раза выход **9** падает до 30%; данный эффект наблюдался нами и ранее [7]. В этом случае процесс осложняется побочными реакциями.

В масс-спектре оксазолидинолина **9** присутствуют пики [M]⁺, [M-81] (M-HBr), [M-94] (M-CH₂Br), [M-94-44] (M-CH₂Br-CO₂).

Примером использования диоксоланона **3d** является получение соли **13** – представителя новой гетероциклической системы оксазола[3,4-*a*]-пиридо[1,2-*d*]пиразиния-10.

* Реакция аминов с родственными диоксоланонами **1** рассмотрена в статье [8].



При введении хлороформного раствора 2-(аминометил)пиридина в хлороформный раствор диоксоланона **3d** выпадает соль **13**. В маточнике, судя по ТСХ, присутствует несколько веществ, предположительно – **11** и **12**, но уже нет исходного 2-(аминометил)пиридина. Соль **13** начинает выпадать уже в момент смешивания реагентов, поэтому можно предположить, что оксазолидинон **10** неустойчив и сразу переходит в вещества* **11**, **12** и **13**, его концентрация низка и на ТСХ его может быть не видно. Мы считаем, что вещества **11** и **12** медленно превращаются в соль **13**, как показано на схеме. Если соль **13** периодически отделять от маточника, то можно наблюдать выпадение из раствора новых порций соли **13**. При температуре 50 °С за 20 ч из маточного раствора выпадает примерно 25% соли **13** (общий выход 48%). Лучшие результаты получены при использовании в качестве растворителя бензола, выход в этом случае составляет 83%. Из бензола выделяется практически вся соль сразу. Последующее нагревание бензольного маточника нецелесообразно: далее из него выпадает очень грязная соль **13**. (Хлороформный маточник спустя 20 ч при 50 °С тоже содержит некоторое количество непрореагировавших веществ, но и его дальнейшее использование нецелесообразно по той же причине.) При проведении указанной реакции очень важен порядок смешивания реагентов: 2-(аминометил)пиридин прибавляют к диоксоланону **3d**, в противном случае реакция осложняется побочными продуктами. Рекомендуется также охлаждать реакционную смесь в начале реакции. Растворители должны быть сухими, иначе соль **13** выпадает в виде некристаллизующегося масла.

* Раскрытие эпоксидного цикла в оксазолидинонах типа **11** описано в работе [9]. Превращение оксазолидинонов **10** в оксазолидиноны **12** обратимо [5] (см. также [2]).

Константы и выходы синтезированных соединений

Со-единение	Т. пл., °С*	R_f (система)	ИК спектр, см ⁻¹	Масс-спектр, m/z (I , %)	Выход, %
2d	54–55.5	–	1816	288 [M] ⁺ отсутствует, 207 (20.0), 163 (30.3), 137 (46.4), 135 (52.3), 123 (58.5), 121 (65.9)	57
3d	105–106.5	–	1828, 1688	207 [M] ⁺ (20.0), 163 (30.3), 137 (46.4), 135 (52.3), 123 (58.5), 121 (65.9)	90
7	120–121	0.22 (Б)**	3240	176 [M] ⁺ (23.5), 161 (100.0), 143 (13.0), 119 (18.1)	74
9	146–151	0.28 (А)	1740	370 [M] ⁺ (0.5), 289 (22.0), 176 (100.0), 232 (70.5)	61
13	129–144 (с разл.)	–	1748, 3424	234 [M ⁺ -1] (35.0), 216 (14.0), 173 (28.1), 157 (14.0), 148 (13.2)	83

* Т. пл. в запаянном капилляре.

** Элюирование 5 раз.

В масс-спектре соли **13** присутствуют пики [M–81] (M–HBr), [M–81–18] (M–HBr–H₂O), [M–81–18–44] (M–HBr–H₂O–CO₂). Сигналы протонов пиридинового кольца в спектре ЯМР ¹H соли **13** сдвинуты на ~0.5 м. д. в слабое поле по сравнению с сигналами протонов некватернизованных пиридиновых колец.

Таким образом, диоксоланоны **2d** и **3d** являются удобными синтонами в синтезе гетероциклических соединений. Три из пяти синтезированных

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги (DMCO-d ₆), δ, м. д. (J , Гц)*
2d	[1.64 (3H, c), 1.84 (3H, c)] (5,5-CH ₃); [3.90 (1H, д, J = 13.3); 4.03 (1H, д, J = 13.3)] (4-CH ₂ Br)
2d	[1.62 (3H, c), 1.78 (3H, c)] (5,5-CH ₃); 4.33 (2H, c, 4-CH ₂ Br)
3d	1.64 (6H, c, 5,5-CH ₃); 6.13 (1H, c, 4-CHBr)
7	1.47 (6H, c, 2-C(CH ₃) ₂ OH); 4.78 (1H, уш. с, 2-C(CH ₃) ₂ OH); 6.78 (1H, т, H-6); 7.18 (1H, т, H-7); 7.43 (1H, д, J = 10.0, H-8); 7.68 (1H, c, H-3); 8.43 (1H, д, J = 8.3, H-5)
9	[0.97 (3H, c), 1.76 (3H, c)] (1,1-CH ₃); {[2.70 (д, J = 4.9), 2.76 (д, J = 4.9)] (1H); 2.83–3.00 (1H, м); (H-6,6); {[3.37 (д, J = 4.9), 3.42 (д, J = 4.9), 3.47 (д, J = 4.9)] (1H); [4.12 (д, J = 7.1), 4.17 (д, J = 7.1)] (1H)} (H-5,5); 3.80–3.93 (8H, м, 8,9-OCH ₃ , 10b-CH ₂ Br); [6.47 (1H, c), 6.67 (1H, c)] (H-7,10)
13	[1.48 (3H, c), 1.52 (3H, c)] (1,1-CH ₃); [4.88 (1H, д, J = 20.1); 5.19 (1H, д, J = 20.1)] (H-11,11); [5.02 (1H, д, J = 15.0), 5.11 (1H, д, J = 15.0)] (H-5,5); 6.97 (1H, уш. с, 11a-OH), 8.11 (1H, т, H-8); 8.25 (1H, д, J = 7.8, H-6); 8.64 (1H, т, H-7); 8.97 (1H, д, J = 7.8, H-9)

* Соединения **2d**, **9** снимали в CDCl₃.

веществ – **7**, **9** и **13** – содержат в своей структуре фармакофорные оксазолидиноновый цикл и/или β-этаноламинный фрагмент и поэтому могут представлять интерес в качестве потенциально биологически активных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker WM-500 (500 МГц; для соединения **9** – 250 МГц, для **13** – 300 МГц), внутренний стандарт ТМС, ИК спектры – на приборе Perkin–Elmer 577 (КВг), масс-спектры – на масс-спектрометре Kratos MS-30 (прямой ввод образца, 70 эВ, 250 °С). ТСХ осуществляли на пластинках Silufol UV-254, используя системы: бензол–этилацетат, 2:1 (А), этилацетат–бензол, 2:1 (Б). Охлаждающая баня – ацетон–сухой лед. Экстракты сушили фильтрованием через слой ваты.

Диоксоланон **1b** получали по методике [10, 11].

4-Бром-4-(бромметил)-5,5-диметил-1,3-диоксолан-2-он (2d). К раствору 6.54 г (51.13 ммоль) диоксоланона **1a** в 10 мл CH_2Cl_2 прибавляют растертую в порошок смесь 7.07 г прокаленного K_2CO_3 и 0.01–0.03 г Трилона Б. К суспензии при охлаждении до -3 – $+3$ °С и интенсивном перемешивании в течение 20 мин прибавляют по каплям раствор 8.18 г (51.13 ммоль) Br_2 в 10 мл CH_2Cl_2 , дают реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Если рН смеси не нейтральная, смесь подогревают до 30–40 °С и перемешивают до нейтральной рН (~20–40 мин). Смесь фильтруют через вату, твердый остаток промывают 3×5 мл CH_2Cl_2 , объединенные смывы и маточник упаривают, остатки растворителя удаляют в вакууме. Выдерживают остаток 6 сут при 2–5 °С, кристаллы отфильтровывают от сиропообразного маточника, промывают 3×5 мл гептана, высушивают, получают 10.33 г (70%) технического продукта. К нему приливают 2 мл бензола и нагревают до исчезновения кристаллов, к полученному вязкому маслу прибавляют 4 мл гептана и растирают стеклянным шпателем на охлаждающей бане, кристаллы отфильтровывают, промывают 3×5 мл гептана, высушивают, получают 6.60 г диоксоланона **2d**. Объединенные смывы и маточник упаривают, выпавшие кристаллы отделяют, промывают 3×1 мл гептана, высушивают, получают дополнительно 1.72 г продукта. Суммарный выход 8.32 г. Чистый продукт вполне устойчив при комнатной температуре более двух лет, но примеси Fe, Co, Ni и, возможно, других тяжелых металлов способствуют отщеплению от него HBr, причем распад носит автокаталитический характер и заметно ускоряется во влажной атмосфере. Признак начала разложения – появление в смеси кристаллов оранжевого цвета. В этом случае вещество рекомендуется перекристаллизовать. Хранить диоксоланон **2d** лучше при 0–4 °С без доступа влаги над прокаленным K_2CO_3 в таре из темного стекла.

4-(Бромметил)-5,5-диметил-1,3-диоксолан-2-он (3d). При комнатной температуре к раствору 6.59 г (22.88 ммоль) диоксоланона **2d** в 8 мл сухого бензола прибавляют 3.1 мл сухого NEt_3 , спустя 15 мин нагревают смесь 30 мин при 70–80 °С. Отделяют маточник от $\text{NEt}_3\text{-HBr}$, промывают соль 3×3 мл бензола, объединенные смывы и маточник упаривают, остатки растворителя удаляют в вакууме, кристаллы промывают 4×3 мл гептана, высушивают, получают 4.27 г диоксоланона **3d**. При необходимости вещество очищают возгонкой в вакууме при 10 мм рт. ст. (температура в бане 140 °С). Хранить продукт и обращаться с ним следует так же, как с исходным диоксоланоном **2d**. Диоксоланон **3d** слабый лакриматор и раздражитель. Найдено, %: С 34.78; Н 3.55; Br 38.47. $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}_3$. Вычислено, %: С 34.81; Н 3.50; Br 38.50.

2-Имидазо[1,2-а]пиридин-2-илпропан-2-ол (7). Смесь 1.41 г (15.00 ммоль) 2-аминопиридина, 4.14 г (30.00 ммоль) прокаленного и растертого в порошок K_2CO_3 , 4.54 г (15.76 ммоль) диоксоланона **3d** и 20 мл абс. EtOH выдерживают 18 ч 30 мин при 50 °С, периодически перемешивая. Упаривают растворитель, экстрагируют вещество из твердого остатка 20, 15 и 10 мл CHCl_3 , фильтруют экстракт через вату, упаривают, выпавшие кристаллы обрабатывают 3 мл гептана, высушивают и получают 2.20 г (83%) технического продукта. Его растворяют в 4 мл горячего бензола и осаждают 3 мл гептана при охлаждении; кристаллы промывают 3×2 мл смеси гептан–бензол, 5:1, и 3 мл гептана, высушивают в вакууме при 90 °С и давлении 3 мм рт. ст. В ловушку при этом отгоняется немного прозрачной жидкости не установленного состава (согласно масс-спектру,

жидкость содержит два вещества с молекулярными массами 187 и 235). Получают 1.95 г светло-коричневых кристаллов. Найдено, %: С 75.44; Н 7.42; N 8.00. C₁₁H₁₃NO. Вычислено, %: С 75.40; Н 7.50; N 7.98.

10b-(Бромметил)-8,9-диметокси-1,1-диметил-1,5,6,10b-тетрагидро[1,3]оксазоло[4,3-а]-изохинолин-3-он (9). К смеси 1.87 г (6.49 ммоль) диоксоланона **2d** и 0.91 г (6.59 ммоль) прокаленного и растертого в порошок K₂CO₃ в 10 мл CH₂Cl₂, при комнатной температуре прибавляют 1.06 г (5.86 ммоль) гомовератриламины в 5 мл CH₂Cl₂; смесь перемешивают до прекращения выделения CO₂ (~1 ч), оставляют на ночь, отделяют неорганические соли и промывают их 3 × 2 мл CH₂Cl₂. Объединенные смывы и маточник упаривают, полученное темное масло растворяют в 20 мл 99.8% HCOOH и выдерживают 1 сут при комнатной температуре, отгоняют HCOOH, остаток обрабатывают 10 мл воды и экстрагируют 35 мл CH₂Cl₂, экстракт промывают 3 × 15 мл воды, фильтруют через вату и упаривают, вещество осаждают 30 мл гептана из горячего раствора в 10 мл CH₂Cl₂. Смесь помещают в охлаждающую баню, кристаллы отделяют, промывают 5 мл смеси гептан–CH₂Cl₂, 5:1, высушивают в вакууме, получают 1.32 г светло-кремовых кристаллов. Найдено, %: С 51.90; Н 5.44; Br 21.58; N 3.79. C₁₆H₂₀BrNO₄. Вычислено, %: С 51.88; Н 8.19; Br 21.50; N 4.88.

Бромид 11a-гидрокси-1,1-диметил-3-оксо-1,5,11,11a-тетрагидро[1,3]оксазоло[3,4-а]-пиридо[1,2-д]пиразиния-10 (13). К раствору 1.44 г (5.00 ммоль) диоксоланона **2d** в 11 мл сухого бензола прибавляют 1.7 мл сухого NEt₃, спустя 15 мин нагревают смесь до 70–80 °С и выдерживают 30 мин. Отделяют кристаллы NEt₃·HBr, промывают соль 3 × 3 мл бензола, объединенные смывы и маточник упаривают, получают светло-коричневое масло – диоксоланон **3d**.

А. К охлажденному до –20 °С раствору диоксоланона **3d** в 5 мл CHCl₃ прибавляют 0.54 г (5.00 ммоль) 2-(аминометил)пиридина в 5 мл сухого CHCl₃, дают смеси нагреться до комнатной температуры, при этом выпадает соль **13**. Нагревают смесь 20 ч при 50 °С, отфильтровывают соль, промывают ее 3 × 3 мл CHCl₃, высушивают и получают 0.75 г светло-коричневых пластинок.

Б. К охлажденному до 6–8 °С раствору диоксоланона **3d** в 1 мл сухого бензола прибавляют 0.54 г (5.00 ммоль) 2-(аминометил)пиридина в 1 мл бензола, дают смеси нагреться до комнатной температуры, при этом выпадает соль **13**, ее отфильтровывают, промывают 3 × 1 мл бензола, высушивают, получают 1.30 г темно-коричневых пластинок.

ТСХ маточных растворов, полученных по системам А и Б, показывает наличие по крайней мере двух веществ – по-видимому, интермедиатов **11** и **12** – в виде двух пятен с R_f 0.60 и 0.85. Выделить эти соединения не удается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Dimroth, H. Pasedach, Ger. Pat. 1158079; *Chem. Abstr.*, **38**, 6849 (1964).
2. C. C. Browne, N. Punja, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **16**, 1525 (1975).
3. R. Adams, J. S. Dis, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4618 (1958).
4. J. Fournier, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Synlett*, **5**, 453 (1992).
5. А. А. Боголюбов, Н. Б. Чернышева, В. В. Нестеров, М. Ю. Антипин, В. В. Семенов, *XTC*, 1152 (2004).
6. M. I. Collado, N. Sotomayor, M.-J. Villa, E. Lette, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6193 (1996).
7. Н. Б. Чернышева, А. А. Боголюбов, В. В. Муравьев, В. В. Елкин, В. В. Семенов, *XTC*, 1409 (2000).
8. Н. Б. Чернышева, А. А. Боголюбов, В. В. Семенов, *XTC*, 241 (1999).
9. V. Nuti, M. F. Saetone, *Tetrahedron*, **26**, 3875 (1970).
10. P. Dimroth, H. Pasedach, Ger. Pat. 1098953; *Chem. Abstr.*, **56**, 2453 (1962).
11. www.chemical-block.com.

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 119991
e-mail: vs@iocr.ioc.ac.ru

Поступило в редакцию 23.01.2002