

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

УЛИН
Николай Владимирович

**СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ
БИЦИКЛОБУТАНОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ
МЕТИЛЕНЦИКЛОБУТАНА**

Специальность 02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ - 2005

Работа выполнена на кафедре органической химии
Санкт-Петербургского государственного университета

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Разин Вячеслав Васильевич.

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Ивин Борис Александрович,
кандидат химических наук, доцент
Никифоров Владимир Александрович

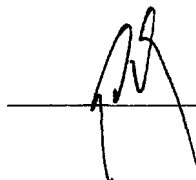
Ведущая организация: Российский Государственный Педагогический
Университет им. А.И. Герцена.

Защита состоится *"07 апреля 2005 года в 16 часов* на заседании дис-
сертационного совета № Д 212.232.28 по защите диссертаций на соис-
кание ученой степени доктора наук при Санкт-Петербургском государ-
ственном университете по адресу: 199004, Санкт-Петербург, Средний
пр., д. 41/43, химический факультет.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-
Петербургского госуниверситета (Санкт-Петербург, Университетская
наб., д.7/9).

Автореферат разослан *"05" марта 2005 года.*

Ученый секретарь
диссертационного совета


А.Ф.Хлебников

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Бицикло[1.1.0]бутан-сверхнапряженная бициклическая карбосистема - интересен как объект, изучение которого позволяет продвинуться в понимании и совершенствовании "концепции напряжения". На наш взгляд наиболее привлекательными в этом отношении, могут стать функционально замещенные производные бициклобутана, т.к. влияние заместителей на электронную структуру бициклобутановой системы, а, следовательно, на ее стабильность и реакционную способность "напряженных" связей С-С, будет определять специфику химических свойств данных соединений. Синтез заданным образом функционально замещенных бициклобутанов составляет сложную и актуальную проблему. Настоящая работа была предпринята для разработки нового метода синтеза производных бициклобутана, функционально замещенных по узловым положениям, на основе доступных производных метиленциклобутана.

Работа выполнялась в рамках темы Госкомвуза РФ «Развитие современных методов синтетической и аналитической органической химии» (№ госрегистрации 01.2.00.107031) и частично при финансовой поддержке Международного научного фонда (грант NXE000) .

Цель настоящей работы состояла в разработке двух подходов к синтезу функционально-1,3-дизамещенных бициклобутанов на основе акцепторно-3-замещенных метиленциклобутанов. Первый подход включал функционализацию производного метиленциклобутана с получением замещенного галогенциклобутана, который далее в результате 1,3-дсгидрогалогенирования переводили в бициклобутановое соединение. Суть второго подхода - функционализация производного метиленциклобутана в направлении замещенного спиро[2.3]гексана или 1-оксаспиро[2.3]гексана с последующей прототропной изомеризацией в производное бициклобутана.

Научная новизна. Обнаружена новая прототропная изомеризация 5-циано(метоксикарбонил)-1-оксаспиро[2.3]гексана с образованием 3-циано(метоксикарбонил)-1-бицикло[1.1.0]бутилметанола. Показано, что в аналогичном превращении участвует и 4,6-пропано-5-фенилсульфонил-1-оксаспиро[2.3]гексан, что в результате приводит к получению 7-фенилсульфонил-1-трицикло[4.1.0.0²]гептилметанола.

Впервые найдено, что 1,1-дициано(диалкоксикарбонил)-спиро[2.3]гексан-5-карбонитрил при действии сильного основания испытывает прототропную изомеризацию с образованием 3-[2,2-дициано(диалкоксикарбонил)эт ил]бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонитрила.

Установлено, что; при дегидрогалогенировании 3-бром-3-СН₂Y-циклобутан-1-карбонилрⁿила(метилкарбоксилата) (где Y = Br, Cl, ОСН₃,

SPh, SO₂R) во всех случаях в той или иной степени процессы 1,3- и 1,2-элиминирования осуществляются одновременно, приводя соответственно к производным бициклобутана и метиленциклобутана. Выявлены факторы, влияющие на конкуренцию этих двух направлений дегидрогалогенирования.

Практическая значимость работы заключается в разработке новых препаративных методов синтеза производных бициклобутана:

- предложен эффективный метод синтеза 3-циано(метоксикарбонил)-1-бицикло[1.1.0]бутилмстанола исходя из 3-метиленциклобутан-1-карбонитрила(метилкарбоксилата) в результате tandemного процесса "эпоксидование — прототропная изомеризация".

- найден новый подход к синтезу функционально 1,3-дизамещенных бицикло[1.1.0]бутанов на основе 3-метиленциклобутан-1-карбонитрила посредством его двухстадийного превращения "циклопропанирование - прототропная изомеризация".

Положения, выносимые на защиту.

Возможности и ограничения метода синтеза бициклобутановых соединений через «YHal-присоединение - дегидрогалогенирование» 3-метиленциклобутан-1-карбонитрила(метилкарбоксилата) определяются структурными особенностями циклобутанового предшественника.

Эпоксидование замещенных метиленциклобутанов и последующая протофоинал изомеризация эпоксидов приводит к получению замещенных 1-бициклобутанол-1-метилэтанолов.

3-Метилциклобутан-1-карбонитрил через циклопропанирование и последующую изомеризацию замещенного спиро[2.3]гексана превращается в производное бициклобутана.

Апробация работы. Результаты исследований докладывались и обсуждались на международных и российских симпозиумах и конференциях:

Международный симпозиум "Напряженные циклы: синтез и свойства", 20-22 мая 1996 г, С-Петербург.

-- Вторая международная конференция молодых ученых "Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры", 28-30 июня 1999 г, С-Петербург.

- Simposium - 2000, June 16 th, Leipzig, Germany.

- Международная конференция «Механизмы реакций и органические интермедиаты». 11-14 июня 2001 г., С-Петербург.

- Третья молодежная школа-конференция по органическому синтезу, 24-27 июня 2002 г, С-Петербург.

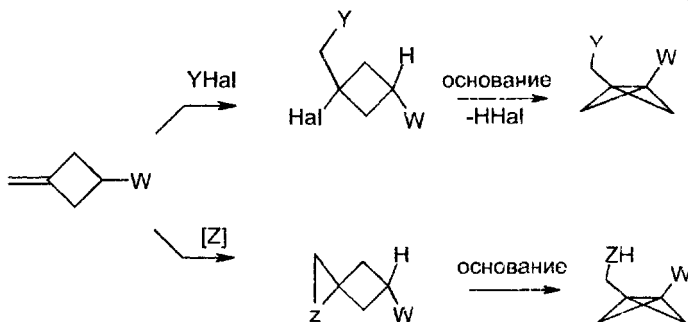
Публикации. По результатам исследований опубликованы 4 статьи в «Журнале органической химии».

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, результатов и их обсуждения, экспериментальной части, выводов и приложения. Работа изложена на 111 страницах, содержит 16 таблиц, 5 схем. Список использованной литературы включает 112 ссылок.

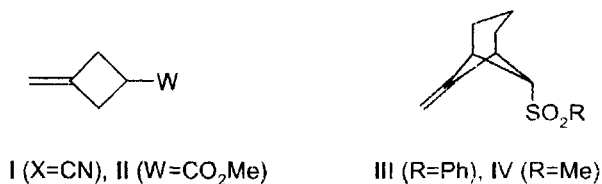
2. Основные результаты работы и их обсуждение

Целью работы являлась разработка новых путей синтеза функционально замещенных бицикло[1.1.0]бутанов на основе производных метиленициклобутана. Для реализации поставленной задачи нами были исследованы два подхода: а) через синтез акцепторно замещенного галогенициклобутана с последующей реакцией 1,3-дегидрогалогенирования; б) через получение акцепторно замещенного спиро(гетроспиро)гексана с последующей прототропной изомеризацией (схема 1).

Схема 1



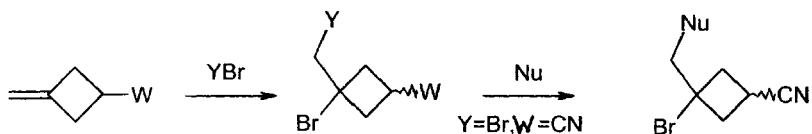
В качестве исходных метиленициклобутанов нами были использованы соединения (I – IV), полученные по известным методикам.



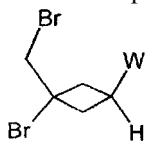
2.1. Синтез бициклобутановых соединений через "YBr-присоединение - 1,3-Дегидробромирование" производных метиленициклобутана

2.1.1. Синтез предшественников бициклобутанов - 3-CH₂Y-3-бромциклобутан-1-карбонитрилов(метилкарбоксилатов)

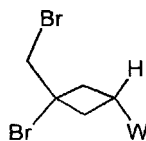
Синтез необходимых циклобутанов осуществляли исходя из двух производных метиленициклобутана (I) и (II), в результате присоединения YBr по двойной связи и в ходе двустадийного процесса, включающего получение дибромида с последующим селективным замещением концевого брома (схема 2).



Дибромиды (Va,6) и (VIa,6) были получены в результате обработки элементарным бромом соответствующего производного метиленициклобутана. Методом колоночной хроматографии на силикагеле каждая стереоизомерная смесь была разделена на индивидуальные компоненты.

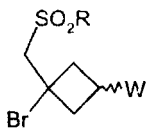


Va (W=CN), VIa(W=CO₂Me)

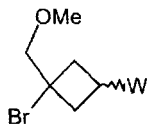


Vb (W=CN), VIb(W=CO₂Me)

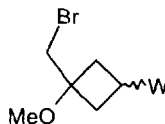
В результате радикального сульфобромирования соединений (I) и (II) действием PhSO₂Br или BrCH₂SO₂Br были получены сульфобромиды (VIIa,6, VIIIa,6 и IXa,6) в виде смеси двух геометрических изомеров. Только в одном случае - сульфобромид (VIIa,6) - с помощью колоночной хроматографии были получены индивидуальные стереоизомеры.



VIIa,6 (W=CN, R=Ph)
 VIIIa,6 (W=CO₂Me, R=Ph)
 IXa,6 (W=CN, R=CH₂Br)



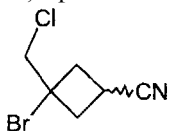
Xa,6 (CN)
 XIa,6 (CO₂Me)



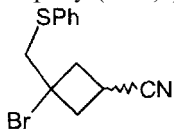
XIIa,6 (CN)
 XIIIa,6 (CO₂Me)

С целью получения бромметокси производного (X) мы осуществили метоксибромирование соединения (I) при действии N-бромсукцинимид в метаноле. Однако целевой бромнитрил (Xa,b) в этой реакции был получен только в качестве минорной примеси (-10%) к основному продукту — соединению (XIIa,b). Тем не менее, нитрил (Xa,b) был выделен из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии. Аналогичная реакция с эфиром (II) привела к еще меньшему выходу аналога соединения (X) - бромэфира (XIa,b), отделить который от основного продукта реакции - эфира (XIIIa,b) не удалось.

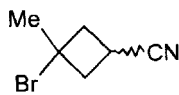
Далее новые предшественники бициклобутанов - бромхлорид (XIVa,6) и фенилтиобромид (XVa,6) - были получены в результате избирательного нуклеофильного замещения в дибромиде (Va,6) при обработке последнего трибензилэтиламмоний хлоридом в ацетоне и тиофенолятом натрия в изонропиловом спирте соответственно. Окисление соединения (XVa,6) действием пербората натрия, как и следовало ожидать, привело к сульфону (VIIa,6).



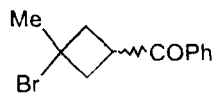
XIVa,6



XVa,6



XVIa,6



XVIIa,6

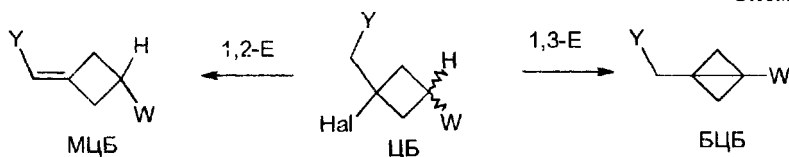
Отметим, что синтез замещенных циклобутанов (Va,6, Xa,6 - XIIIa,6) был осуществлен ранее в нашей лаборатории и описан в диссертационной работе Н.Ю.Задонской (1990 г). Все остальные соединения (VIa,6 — IXa,6, XIVa,6 и XVa,6) описаны нами впервые.

Строение синтезированных циклобутановых соединений однозначно доказано при использовании спектров ЯМР ¹H и ¹³C, а также масс-спектров. Интерпретацию спектральных данных существенно облегчало то обстоятельство, что в нашей лаборатории собрана большая база данных по спектрам ЯМР и масс-спектрам 1,1,3-гизамещенных циклобутанов, к которым относятся и все наши объекты.

2.1.2. Дегидробромирование 3-бром-3-СН₂Y-циклобутан-1-карбонитрилов(метилкарбоксилатов)

Синтезированные замещенные 3-бромциклобутан-1-карбонитрилы(метилкарбоксилаты) были подвергнуты дегидробромированию действием *трет*-бутилата калия (ТБК) в ТГФ. Априори было очевидно, что помимо 1,3-элиминирования, приводящего к бициклобутановому соединению, возможно и 1,2-элиминирование в направлении образования производного метилсциклобутана (схема 3).

Схема 3



Как в действительности и оказалось: в каждом случае два указанных направления элиминирования конкурировали в той или иной степени. Характер наблюдаемой селективности дегидробромирования (соотношение БЦБ и МЦБ в %) отражен в таблице 1:

Таблица 1

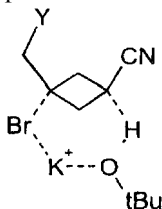
ЦБ	V		VI		VIIa,б	Xa,б	XIa,б	XIVa,	XVa,б	XVI, XVII
	а	б	а	б	IXa,б					
БЦБ	33	5	81	69	0	95	~100	20	11	100
МЦБ	67	95	19	31	100	5	~0	80	79	0

При анализе полученных результатов нам значительную помощь оказали проведенное ранее С. Хоцем (Bar-Ilan University, Israel) фундаментальное исследование дегидробромирования 3-бром-3-метилциклобутан-1-карбонитрила (XVI) и 1-бензоил-3-бром-3-метилциклобутана (XVII) – соединений, которые являются простейшими моделями наших объектов (Y = H). В частности, было показано, что для соединений (XVI) и (XVII) характерна строгая хемоселективность дегидробромирования в направлении бициклобутанового продукта. Данные, представленные в таблице 1, позволяют нам зафиксировать особенности в структуре циклобутанового субстрата, которые можно рассматривать как факторы, ответственные за конкуренцию двух направлений элиминирования. Можно отметить следующие три фактора: 1) характер группы Y в фрагменте СН₂Y, 2) различие в конфигурации исходных субстратов, 3) природа активирующей группы W. При интерпретации проявления каждого из этих факторов мы исходим из вполне приемлемого допущения, что в данной системе процессы 1,2- и 1,3-элиминирования осуществляются независимо, следовательно факторы,

способствующие протеканию (увеличению скорости) 1,2-элиминирования, приводят к возрастанию доли метиленициклобутанового продукта (МЦБ), в то время как факторы ускоряющие 1,3-дегидрогалогенирование увеличивают долю бициклобутанового производного (БЦБ).

Проявление влияния группы Y следует из сопоставления данных по хемоселективности в ряду нитрильных субстратов (V, VII, IX, X, XIV - XVI). Полагая, что указанный фактор влияет лишь на скорость процесса 1,2-элиминирования, и исходя из того, что акцепторный характер заместителя Y (OCH₃, Hal, SPh, SO₂R) должен увеличивать протонную подвижность в соседней СП-связи, следовало ожидать увеличения относительной скорости 1,2-элиминирования по сравнению со случаем Y-H. Так это и происходит, но особенно резко проявляется в случае сульфонов (VII-IX), реагирующих строго хемоселективно в направлении 1,2-элиминирования, поскольку в этом случае, и[?]-за самой высокой кислотности соседней СН-связи становится возможным 1,2-элиминирование по E1cB-механизму.

При интерпретации отмеченного нами различия в хемоселективности дегидробромирования стереоизомерных субстратов (Va) и (Vb) мы опирались на выводы кинетических исследований С. Хоца, зафиксировавшего, что скорость 1,3-дегидробромирования для соединения (XV Ia) примерно в 30 раз превышает таковую для бромида (XV16). Согласно С.Хоцу, и мы придерживаемся той же интерпретации, E-изомер (a) эффективней, чем Z-изомер (б), в реакции 1,3-элиминирования, т.к. для него скорость-лимитирующая стадия отрыва галогена ускоряется за счет взаимодействия с катионом металла (K⁺). При этом важно отметить, что интермедиатом реакции является не "свободный", а так называемый "протон-связанный" карбанион.

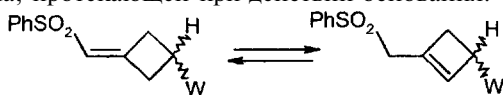


Сравнение хемоселективности нитрильных и сложноэфирных субстратов (V) и (VI) показывает, что бициклобутановое направление элиминирования в большей степени характерно для последней. Отмеченное явление мы связываем с различием в механизме 1,3-элиминирования у нитрила (V) и эфира (VI). В последнем случае есть основания считать, что элиминирование идет через "свободный" карба-

нион, который должен быть более активен в отношении внутримолекулярной нуклеофильной атаки с образованием бициклобутанового соединения. При этом должен нивелироваться эффект конфигурации исходного субстрата, что и наблюдалось нами при дегидробромировании эфира (Via) или (V16): одновременно с процессом элиминирования отмечена и стереоизомеризация исходного субстрата. Заметим, что подобного явления не было в случае нитрила (Va,б).

Основываясь на отмеченных закономерностях, можно высказать прогноз в отношении структурных особенностей замещенного галогенциклобутана, способствующих возрастанию доли бициклобутанового продукта в процессе дегидрогалогенирования. Во-первых, это наличие активирующей группы W с существенным —R-эффектом. В наибольшей степени этому условию удовлетворяли бы бензоильная и, особенно, формильная группы, для которых величины ($\sigma^- - \sigma$) равны 0.45 и 0.60 соответственно, что заметно превышает таковую для нитрильной группы (0.22). Во-вторых, группа Y, наоборот, не должна обладать —R-эффектом, а еще лучше проявлять +I-эффект (чему удовлетворяет алкильная группа).

В заключении отмтим, что в случае взаимодействия сульфонов (VII и VIII) с ТБК, помимо соответствующего МЦБ, было зафиксировано образование изомерного ему производного циклобутена. Установлено, что последний — вторичный продукт обратимой перегруппировки метиленициклобутана, протекающей при действии основания.



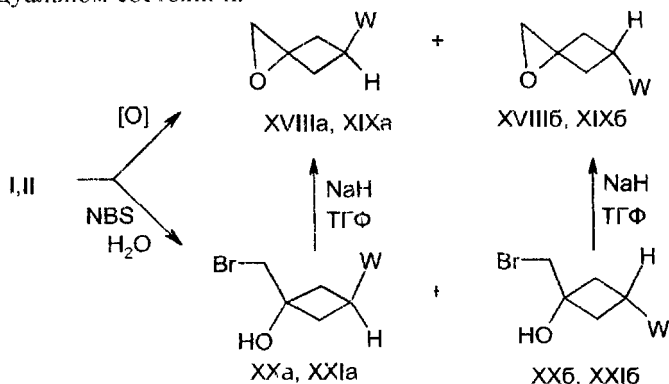
В остальных случаях подобного осложнения не отмечено.

2.2. Синтез замещенных бициклобутанов посредством "эпоксицирования (циклопропанирования) — протогрешной изомеризации" производных метиленициклобутана

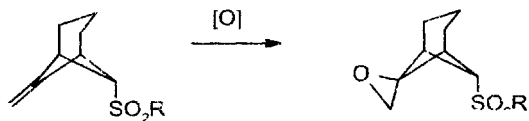
2.2.1. Синтез замещенных спиро[2.3]гексанов и 1-оксаспиро[2.3]гексанов

В результате эпоксицирования метиленициклобутанов (I) и (II) были получены соответствующие замещенные 1-оксаспирогексаны (XVIIIa,б) и (XIXa,б) каждый в виде двухкомпонентной смеси диастерсомеров. Также было предпринято получение этих эпоксидов альтернативным путем - через гидроксидромирование соединений (I) и (II). Промежуточные бромгидрины (XXa,б) и (XXIa,б) были разделены на индивидуальные компоненты, что позволило после их дегидробромирования по-

лучить эпоксиды (XVIIIa) и (XVIIIб), как и эпоксиды (XIXa) и (XIXб) в индивидуальном состоянии.



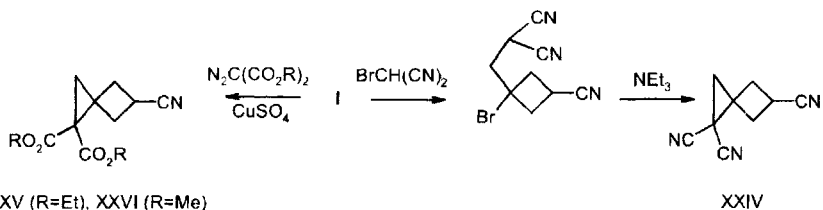
Эпокси́дирование бициклических производных метиленициклобутана – соединений (III) и (IV) – протекало существенно *эндо*-стереоселективно с образованием эпоксидов (XXII) и (XXIII) соответственно. Анализ реакционной смеси продукта эпокси́дирования соединения (III) методом ЯМР ¹H показал наличие в ней в качестве примеси (~7%) эпимера соединения (XXII), отвечающего продукту *экзо*-эпокси́дирования исходного соединения (III). Примесь легко отделялась от основного продукта реакции – эпокси́да (XXII) при перекристаллизации. Конфигурация соединения (XXII) установлена на основе сравнения спектров ЯМР ¹H эпокси́да (XXII) и его эпимера. Так синглет метиленовых протонов эпокси́дного цикла в соединении (XXII) смещен на 0.35 м.д. в слабое поле по сравнению с соответствующим сигналом *экзо*-изомера.



III, IV

XXII (R=Ph), XXIII (R=Me)

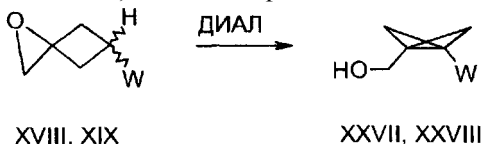
3-Метиленициклобутан-1-карбонитрил (I) был использован для получения трех замещенных спиро[2.3]пексанов – соединений (XXIV)–(XXVI). Трицианоспирогексан (XXIVa,б) был получен по методу Болда в результате фотохимического присоединения броммалонитрила с последующим дегидробромированием.



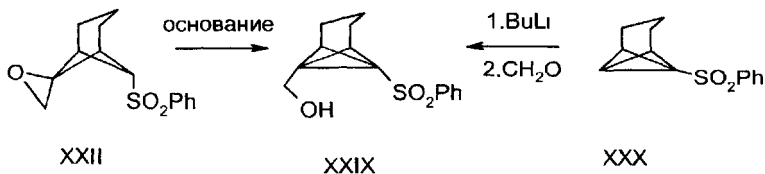
Спирогексановые соединения - гомологи (XXV) и (XXVI) - были получены прямым циклопропанированием соединения (I) при использовании соответствующего эфира диазомалоновой кислоты.

2.2.2. Спирогексан (1-окаспирогексан)-бициклобутановая изомеризация

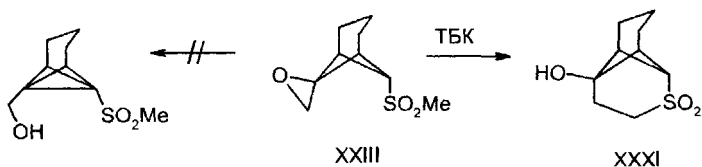
Изомеризацию эпоксидов (XVIII) и (XIX) осуществляли при действии избытка (1.3 экв.) диизопропиламида лития (ДИАЛ) в ТГФ. В этих условиях вне зависимости от конфигурации исходного эпоксида единственными продуктами оказались бициклобутилметанолы (XXVII) и (XXVIII) соответственно, выход которых составлял более 80 %.



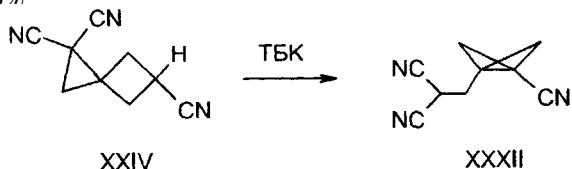
В аналогичных условиях спироэпоксид (XXII) с выходом 80 % изомеризовался в трициклоептилметанол (XXIX). Последний был также получен встречным синтезом - посредством гидроксиметилирования известного трициклоептанового сульфона (XXX).



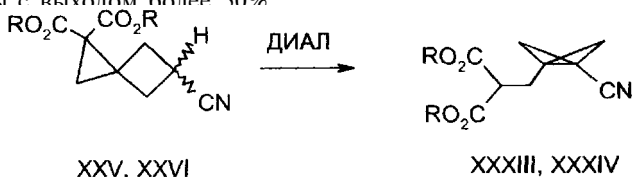
В отличие от эпоксида (XXII) его алифатический аналог — соединение (XXIII) - при действии *нр*-бутилата калия в ТГФ испытывал изомеризацию в ином направлении, приведшем к образованию производного триатрициклодеканола (XXXI).



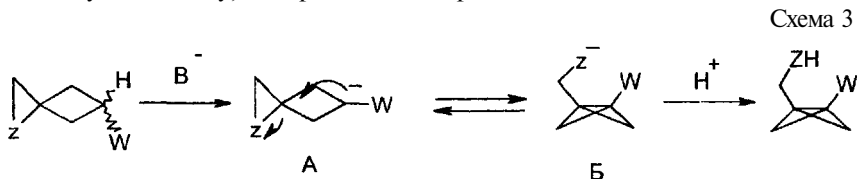
Трицианоспирогексан (XXIV) при действии ТБК в ТГФ легко изомеризуется в соответствующее производное бициклобутана (XXXII), с выходом 60%



Аналогичная "спирогексан-бициклобутановая" изомеризация была зафиксирована при действии ДИАЛ в ТГФ, на спирогексаны (XXV) и (XXVI). Соответствующие бициклобутаны (XXXIII) и (XXXIV) были выделены с выходом более 50%



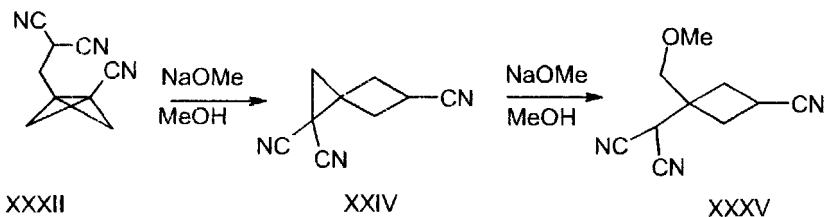
Известно, что система акцепторно-1,1-дизамещенного циклопропана подвергается нуклеофильному раскрытию по связи C^1-C^2 и тем самым подобна системе оксирана. Поэтому обнаруженная нами спирогексан(1-оксаспирогексан)-бициклобутановая изомеризация осуществляется по единому механизму, который можно представить схемой 3.



Примечательной особенностью обсуждаемой изомеризации является то, что продукт изомеризации — бициклобутан (энергия напряжения 65.5 ккал/моль) — является менее стабильным, чем исходное соединение — спирогексан или 1-оксаспирогексан (энергия напряжения —57 ккал/моль). Мы полагаем, что в избранных условиях (избыток сильного основания, апротонная среда) стадия отрыва протона с образованием

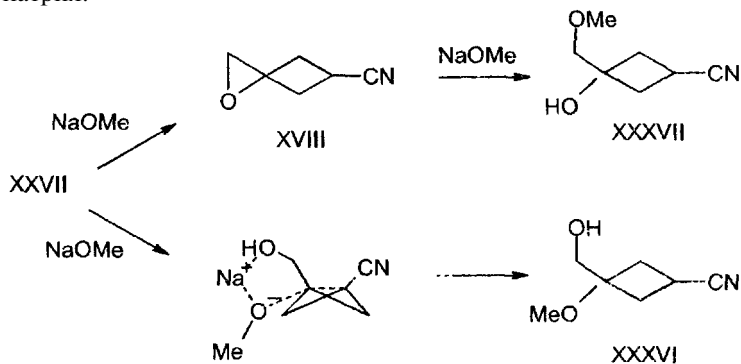
карбаниона А практически необратима, а далее устанавливается равновесие между ионами А и Б. Результирующий бициклобутан образуется только при разбавлении реакционной смеси водой. При этом остается допустить, что аннон Б стабильнее А, так как основной вклад в стабильность анионов вносит степень дelokализации заряда. Иными словами, выигрыш в энергии стабилизации анионного центра превосходит проигрыш в энергии напряжения, связанный с изменением углеродного скелета.

Косвенным подтверждением такой трактовки механизма изомеризации служит результат обработки бициклобутана (XXXII) метилатом натрия в метаноле. Мы полагали, что в этих условиях, т.е. в протондонорной среде, между спирогексаном (XXIV) и бициклобутаном (XXXII) должно установиться равновесие со смещением в сторону термодинамически более стабильного спирогексана (XXIV). Опыт показал, что продуктом указанной обработки бициклобутана (XXXII) оказался 3,3-дизамещенный циклобутан-1-карбонитрил (XXXV), который следует рассматривать как результат присоединения метанола к действительно образующемуся на промежуточной стадии спирогексану (XXIV). Легкость раскрытия соединения (XXIV) по связи C^1-C^2 при действии метилата натрия в метаноле была подтверждена прямым экспериментом.



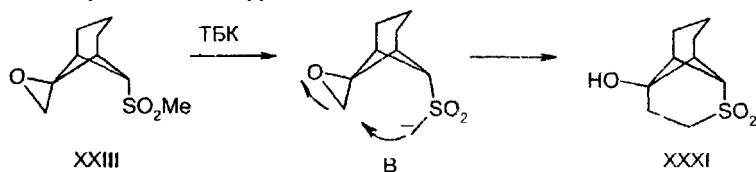
В определенной степени неожиданным оказался результат обработки метилатом натрия в метаноле бициклобутилметанола (XXVII). В этом случае продуктами реакции оказались два циклобутановых соединения — (XXXVI) и (XXXVII) в соотношении 9:1. Только минорный из них получается при раскрытии метилатом натрия соответствующего эпироксиды (XVIII) и тем самым подтверждает гипотезу о "бициклобутан-спирогексановой изомеризации" в протондонорной среде. Происхождение же соединения (XXXVI) мы связываем с раскрытием бициклобутановой системы в исходном соединении (XXVII) по связи C^1-C^3 . Действительно, из литературы известно, что активированный бициклобутан (например, 3-метилбициклобутан-1-карбонитрил) присоединяет метилат натрия по центральной связи C^1-C^3 , но в условиях более жестких, чем это произошло с бициклобутилметанолом (XXVII). Вероятно,

гидроксильная группа в соединении (XXVII) содействует раскрытию бициклобутановой связи C^1-C^3 , например, за счет ассоциации с катионом натрия.



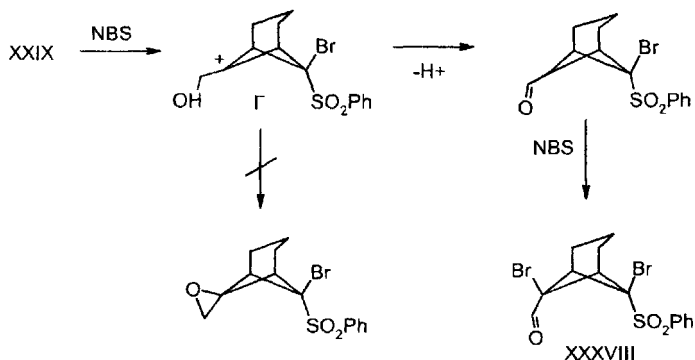
Интересным в рамках обсуждения механизма взаимопревращений спирогексановой и бициклобутановой систем является установленный нами факт, что изомеризация бициклического эпоксида (XXII) в трициклогептилметанол (XXIX) протекает не только в апротонной среде, но и при действии метилата натрия в метаноле. Мы объясняем этот результат известным фактом, что бицикло[3.1.1]гептан примерно на 9.5 ккал/моль является более напряженным по сравнению с циклобутаном, что и приводит к большей термодинамической стабильности трициклогептанового соединения (XXIX) по сравнению с исходным эпоксидом (XXII).

В заключение дадим объяснение "аномальному" поведению спирогексана (XXIII) при обработке основанием. В этом случае, в отличие от остальных шести, в исходном соединении имеется дополнительный СН-кислотный центр (SO_2CH_3), который оказывается более предпочтительным к атаке основания, чем циклобутановая связь СН. Иными словами, образование соединения (XXXI) обусловлено участием карбоната В. Избирательность внутримолекулярной нуклеофильной атаки в анионе В предопределяется термодинамическим фактором: образуется ненапряженная трициклическая система. Структура трициклического сульфата (XXXI) убедительно подтверждается спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , фиксирующих норпинановый фрагмент и эгано-мостик.

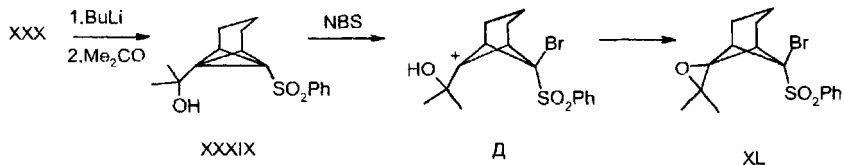


2.2.3. 1-Гидроксиперилтрициклогептилсульфонил-*N*-бросукцинимид

Синтезированные нами функционально замещенные бициклобутаны, и прежде всего бициклобутил- и трициклогептилметанолы, представляются объектами, способными участвовать в реакции циклоэтерификации при иницировании электрофилом. Такое превращение выглядело бы как процесс, обратный изученной "1-оксаспирогексан-бициклобутилметанольной" изомеризации. Мы предприняли попытку реализовать подобное превращение на примере трициклогептилметанола (XXIX) при использовании в качестве электрофильного реагента *N*-бромсукцинимид. Однако, вместо ожидаемого производного 1-оксаспирогексана был получен норпинановый дибромид (XXXVIII). Мы полагаем, что реакция идет через катион Г, который далее не циклизуется, а в результате 1,2-гидридного сдвига и последующего бромирования образует дибромальдегид (XXXVIII).



Однако действие того же реагента на гомолог соединения (XXIX) — трициклогептил-2-пропанол (XXXIX), специально полученный нами в результате гидроксикаликирования трициклогептана (XXX), действительно привело к образованию производного 1-оксаспирогексана (XL).



В этом случае промежуточный карбокатион Д (в отличие от катиона Г) испытывает циклизацию, чему способствует, прежде всего, "гем-диметильный эффект", стабилизирующий образующийся трехчленный цикл.

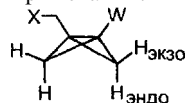
2.3 Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных бициклобутановых и трициклопептановых соединений

В табл. 2 представлены данные ЯМР ^1H и ^{13}C для синтезированных в этой работе десяти производных бициклобутана и двух производных трициклопептана, наряду с литературными данными по модельным соединениям: 3-метилбициклобутан-1-карбонитрилу (XLI) и 1-метил-7-фенилсульфотрициклопептану (XLII). Несомненное сходство спектральных параметров наших соединений с таковыми соответствующей модели, служит весомым доводом в пользу правильности установления структуры.

Таблица 2

N	X	W	эндо H	экзо-H	CH ₂ X	C ¹	C ²	C ³	CH-X
XLI	H	CN	1 28	1 98	1 72	-3 6	40 2	22 8	12 4
XLIII	Br	CN	1 50	2 34	4 05	0 4	39 4	29 4	28 9
XLIV	Cl	CN	1 46	2 34	4 20	0 6	38 5	30 1	41 4
XLV	MeO	CN	1 38	2 21	3 95	-3 9	38 7	23 7	69 2
XXVII	HO	CN	1 36	2 27	4 22	-4 4	38 1	26 8	58 8
XLVI	PhS	CN	1 24	2 09	2 68	-	-	-	-
XLVII	Br	CO ₂ Me	1 40	2 45	3 87	17 2	37 6	27 9	30 9
XXVIII	OH	CO ₂ Me	1 25	2 35	3 98	12 8	36 3	29 9	60 0
XXXII	(CN) ₂ CH	CN	1 62	2 30	2 73 _д	-2 4	40 0	20 6	30 8
XXXIII	(CO ₂ Me) ₂ CH	CN	1 32	2 06	2 62 _д	-2 9	39 3	23 4	27 3
XXIV	(CO ₂ Et) ₂ CH	CN	1 32	2 10	2 61 _д	-3 0	39 5	23 5	27 2
XLII	H	SO ₂ Ph	-	3 02	1 75	33 3	48 0	31 1	11 5
XXIX	HO	SO ₂ Ph	-	3 36	4 37	38 1	46 4	32 8	58 4
XXXIX	HO, Me ₂	SO ₂ Ph	-	3 38	-	46 9	44 1	36 4	68 3

Примечания.



- 1 Для трициклопептановых соединений приводятся только данные, характеризующие бициклобутановый фрагмент
- 2 Все сигналы в ПМР-спектре, не отмеченные особо, выглядят либо как синглеты, либо как уширенные синглеты

Специфической особенностью спектров ЯМР ^1H бициклобутановых соединений является малая величина геминальной КССВ ($^2J_{\text{HH}}$ ~0.5 Гц), являющаяся причиной того, что сигнал каждого из неэквивалентных протонов метиленовой группы выглядит как слабоуширенный синглет. Разница в химических сдвигах этих протонов [$\Delta\delta(\text{экзо-эндо})$] составляет ~0.7–1.0 м.д., что характерно и для незамещенного бициклобутана ($\Delta\delta=1.0$ м.д.).

Смещение сигнала *миде*-протонов (относительно сигнала *экзо*-протона) в сильное поле обусловлено экранирующим влиянием протонов лежащего трехуглеродного цикла, а смещение сигнала *экзо*-протона бициклобутанового фрагмента в трициклоэптанах (относительно *экзо*-протонов в бициклобутанах) в слабое поле до величины более 3.0 м.д. связано, по-видимому, с дезэкранирующим эффектом пропано-мостика.

Химический сдвиг протонов метиленовой группы во фрагменте CH_2X во всех случаях оказывается больше, примерно на 0.2-0.3 м.д., по сравнению с таковым в неопентильном аналоге, что обусловлено дезэкранирующим влиянием бициклобутанового фрагмента

Примечательной особенностью спектров ЯМР ^{13}C бициклобутановых соединений является то, что химические сдвиги узловых атомов C^1 и C^3 заметно меньше мостиковых – $\text{C}^{2,4}$, что, впрочем, характерно и для незамещенного бициклобутана ($\delta(\text{C}^{1,3}) = -3.0\text{м.д.}$, $\delta(\text{C}^{2,4}) = 33.0\text{м.д.}$). Отметим, что циано группа, в отличие от других заместителей, не дезэкранирует соседний (C^1) атом углерода, т.е. в случае нитрилов, его сигнал оказывается в отрицательной области спектра.

Выводы

1 Обнаружена новая прототропная изомеризация 1-оксаспирогексан-5-карбонитрила (метилкарбоксилата), отвечающая 1,3-циклизации и приводящая к образованию 3-циано(метоксикарбонил)-1-1-бициклобутилметанола.

4,6-Триметилен-5-фенилсульфонил-1-оксаспирогексан также испытывает подобную изомеризацию с образованием 7-фенилсульфонил-1-трициклоэптилметанола. 4,6-триметилен-5-метилсульфонил-1-оксаспирогексан, в отличие от его фенильного аналога, в тех же условиях подвергается 1,6-циклизации с образованием S,S-диоксида 4-гидротрицикло[4.4.0.0^{5,10}]гексанола-1.

2 Впервые найдено, что 1,1-дициано(диалкоксикарбонил)-спирогексан-5-карбонитрил испытывает прототропную изомеризацию с 1,3-циклизацией и образованием 3-[2,2-дициано(диалкоксикарбонил)-этил]бициклобутан-1-карбонитрила.

3 Показано, что дегидрогалогенирование 3- CH_2Y -замещенных-3-галоциклобутан-1-карбонитрилов (метилкарбоксилатов), полученных при функционализации двойной связи $\text{C}=\text{C}$ 3-метиленциклобутан-1-карбонитрила (метилкарбоксилата) протекает в двух направлениях: по пути 1,3-элиминирования с образованием производного бициклобутана и по пути 1,2-элиминирования с получением замещенного метиленциклобутана. Установлено влияние структурных факторов субстрата на конкуренцию процессов 1,2- и 1,3-дегидрогалогенирования.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Разин В.В., Улин Н.В. Новая прототропная изомеризация, приводящая к системе бицикло[1.1.1]бутана. // ЖОрХ, 1995. Т.31, вып. 8, с. 1251.
2. Разин В.В., Грохотова О.Е., Улин Н.В. Прототропная изомеризация 1,1,5-тризамещенного спиро[2.3]гексана в 1,3-дизамещенный бицикло[1.1.0]бутан. // ЖОрХ. 1999. Т.35. Вып. 4, с. 646.
3. Разин В.В., Улин Н.В. Прототропная изомеризация нитрила и метилового эфира 1-окса Spiro[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты в соответствующие производные 3-гидроксиметилбицикло[1.1.0]бутан-1-карбоновой кислоты. // ЖОрХ. 2003. Т. 39. Вып. 1, с. 44-50.
4. Разин В.В., Улин Н.В., Раев В.А., Задонская Н.Ю., Зуев Д.С. Синтез и дегидробромирование нитрила и метилового эфира 3-бромметил- и 3-метоксиметил-3-бромциклобутан-1-карбоновых кислот. // ЖОрХ. 2003. Т. 39. Вып. 1, с. 51-59.
5. Разин В.В., Зуев Д.А., Улин Н.В. Синтез метилового эфира и нитрила 3-(Х-метил)бициклобутан-1-карбоновой кислоты. Тезисы Международного симпозиума «Напряженные циклы: синтез и свойства». СПб, 20-22 мая 1996 г.
6. Улин Н.В., Разин В.В. Синтез производного бицикло[1.1.0]бутана посредством прототропной изомеризации функционально замещенного спиро[2.3]гексана. Тезисы Второй международной конференции молодых ученых. «Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры» СПб, 28-30 июня 1999 г.
7. Ulin N.V., Vasin V.A., Razin V.V. Selectivity of prototropic isomerization of 7-methylene-6-bicyclo[3.1.1]heptylsulfon epoxides. Тезисы Международной конференции «Механизмы реакции и органические интермедиаты». СПб, 11-14 июня 2001 г.
8. Улин Н.В., Разин В.В. Необычная перегруппировка в ряду бициклобутана. Тезисы Третьей молодежной школы-конференции по органическому синтезу. «Органический синтез в новом столетии». СПб, 24-27 июня 2002 г.

Подписано к печати **24.02.2005** г. Формат бумаги 60×84 1/16.

Бумага офсетная. Печать ризографическая. Объем 1.25 усл.п.л.

Тираж 100 экз. Заказ 3494. Отпечатано в отделе оперативной полиграфии НИИХ СПбГУ с оригинал-макета заказчика.

198504, Санкт-Петербург, Старый Петергоф, Университетский пр., 26.

02.00

22' 105 () 14