

На правах рукописи



ТИХАНУШКИНА Варвара Николаевна

**НОВЫЕ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАГЕНТЫ
НИТРОЗИРУЮЩЕГО И ГАЛОГЕНИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ
В РЕАКЦИЯХ С ЦИКЛОПРОПАНАМИ**

Специальность 02 00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

2 4 МАЙ 2007

Москва - 2007

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета
Московского педагогического государственного университета

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН
НИФАНТЬЕВ ЭДУАРД ЕВГЕНЬЕВИЧ

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
КРАЮШКИН МИХАИЛ МИХАЙЛОВИЧ
доктор химических наук, профессор
КОРОТЕЕВ МИХАИЛ ПЕТРОВИЧ

Ведущая организация – Российский химико-технологический университет
им Д И Менделеева

Защита состоится «21» мая 2007 г в 15³⁰ часов на заседании Диссертационного Совета
К 212 154 04 при Московском педагогическом государственном университете по адресу
119021, Москва, Несвижский пер , д 3, 3 этаж, зал

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского педагогическог
государственного университета по адресу
119992, Москва, ул Малая Пироговская, д 1

Автореферат разослан «19» апреля 2007 г

Ученый секретарь диссертационного совета



ПУГАШОВА Н М

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Разработка удобных методов создания трехчленных углеродных циклов способствовала превращению химии циклопропанового кольца в мощный инструмент органического синтеза. Хорошо известно, что четыре гибридные орбитали каждого атома углерода в циклопропане оказываются попарно неэквивалентными орбиталями, образующие C-H-связи, имеют больший s-характер, а орбитали, образующие C-C-связи в циклопропане, по своему характеру являются промежуточными между σ - и π -связями, поэтому циклопропаны в некоторых отношениях ведут себя подобно соединениям с двойной связью. Следовательно, присоединение электрофильных реагентов типа $X^{\delta+} \rightarrow Y^{\delta-}$ по σ -связи циклопропанов с образованием 1,3-дизамещенных производных - естественный и полезный способ функционализации циклопропанов. В свою очередь, синтетические возможности реагентов $X^{\delta+} \rightarrow Y^{\delta-}$ в электрофильных процессах значительно могут быть расширены за счет предреакционной поляризации связи $X^{\delta+} \rightarrow Y^{\delta-}$ (в пределе получение X^+) и повышения полярности генерируемых в реакции относительно малополярных интермедиатов. Для решения важнейшей проблемы органического синтеза - получения соединений с заданными свойствами и строением - необходимо иметь как можно больший ассортимент реагентов, обладающих широким спектром действия, а также иметь возможность направить реакцию по определенному пути.

Поэтому поиск новых Ad_E -реакций и новых электрофильных реагентов, способных эффективно присоединяться по C-C-связи циклопропанов, разработка методов активации слабых электрофилов и выявление новых теоретических закономерностей этих процессов представляются чрезвычайно важными и актуальными.

Цель работы. Настоящее исследование посвящено систематическому изучению реакций новых электрофильных реагентов нитрозирующего и галогенирующего действия с циклопропанами различного типа, поиску новых реакций функционализации циклопропанов, разработке новых методов стимулирования реакционной способности слабых электрофильных реагентов, дальнейшему развитию теоретических аспектов и синтетических возможностей реакций электрофильного нитрозирования и галогенирования циклопропанов.

Объектом и предметом исследования явились моно-, би- и полициклические циклопропаны с алкильными и арильными заместителями с различной реакционной способностью и различной напряженностью циклопропанового фрагмента.

Особую роль приобретает разработка методов введения в молекулу различных заместителей с контролируемой стерео- и регионарностью соответствующих

процессов. Учитывая, что направление первичной атаки катионоидной частицы определяется стерическими и электронными факторами циклопропанового субстрата, а также природой электрофила (строние, объем), в работе были исследованы реакции как ранее изучаемых электрофильных реагентов (NO^+BF_4^-), так и введенных в реакции с циклопропанами (ЦП) нами впервые KICl_2 , KIBr_2 , NOCl/SO_2 , $\text{NOCl}\cdot 2\text{SO}_3$, $\text{EtOSO}_2\text{O}^-\text{NO}^+$, $\text{EtONO}+\text{DO SO}_3$ (DO – диоксан), $\text{EtONO}+\text{SOCl}_2$, $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$

Научная новизна. Изучены новые реакции реагентов нитрозирующего, галогенирующего и фосфорилирующего действия с рядом арил-, алкил-, арилалкилциклопропанов и моно-, би- и полициклических циклопропанов. На основе детального анализа состава продуктов и строгого доказательства структуры образующихся веществ выявлены факторы, определяющие регио- и стереохимию присоединения, а также направление трансформации углеродного скелета. Впервые показано, что дихлоридат (I) и дибромидат (I) калия (KICl_2 , KIBr_2) могут быть использованы в качестве удобных реагентов для смешанного галогенирования циклопропанов.

Найдено, что реакция моноарилциклопропанов с нитрозилхлоридом (NOCl), активированным оксидом серы(IV) или оксидом серы(VI), приводит к образованию арилизоксазолинов с высоким выходом.

Показано, что комплекс $\text{NOCl}\cdot 2\text{SO}_3$ является высокоэффективным нитрозирующим реагентом и позволяет вовлекать в реакцию арилциклопропаны как с донорными, так и с акцепторными заместителями в ароматическом кольце.

С целью изучения влияния заместителей в ароматическом кольце изучены реакции несимметричных 1,2-диарилциклопропанов с комплексом $\text{NOCl}\cdot 2\text{SO}_3$. Выявлено, что 1,2-диарилциклопропаны дают один или смесь двух изоксазолинов в зависимости от электронных характеристик заместителей.

Установлено, что оптимальным реагентом для получения изоксазолинов из арилциклопропанов с донорными заместителями является система $\text{EtONO}+\text{DO SO}_3$.

Исследовано нитрозохлорирование норборнадиена (валентного изомера квадрициклана) с использованием системы $\text{EtONO}+\text{SOCl}_2$. Показано, что нитрозирующим агентом является образующийся в этой системе нитрозилхлорид NOCl .

Впервые изучены реакции напряженного тетрациклического углеводорода – квадрициклана с KHal_2 ($\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}$), $\text{EtONO}+\text{DO SO}_3$ (DO – диоксан), $\text{EtONO}+\text{SOCl}_2$, $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$. Установлено, что, независимо от природы реагента, реакция протекает селективно с раскрытием одного из циклопропановых колец с образованием стереоизомерных дизамещенных нортрицикланов.

Показано, что йодгалогенирование экзо-трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октана происходит стереоселективно и сопровождается перегруппировкой Вагнера-Меервейна.

Практическая значимость В результате проведенного исследования разработаны новые методы 1,3-бифункционализации посредством нитрозирования и йодгалогенирования широкого круга циклопропанов. Это позволяет вводить в молекулу различные заместители, которые далее могут быть последовательно модифицированы. Предложенные методы открывают широкие перспективы для получения разнообразных органических веществ и могут быть с успехом использованы как в промышленной практике, так и для нужд тонкого органического синтеза. Некоторые из синтезированных соединений могут найти применение в качестве исходных веществ в синтезе биологически активных соединений.

Публикации По материалам диссертационной работы опубликовано 2 статьи и 4 тезисов докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

Апробация работы Результаты работы докладывались на Международной конференции «Химия гетероциклических соединений» (Москва, 2005 г.), Международной конференции «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности» (С.-Петербург, 2006 г.), на IX Всероссийской школе-конференции по органической химии (Москва, 2006 г.), на Международной конференции «Химия азотсодержащих гетероциклов» (Харьков, Украина, 2006 г.)

Объем и структура диссертационной работы Диссертационная работа изложена на 174 страницах машинописного текста, содержит 43 таблиц, 9 схем, 1 рисунок. Список цитируемой литературы включает 179 наименований. Работа состоит из введения, литературного обзора, посвященного особенностям электрофильного присоединения к циклопропанам, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения.

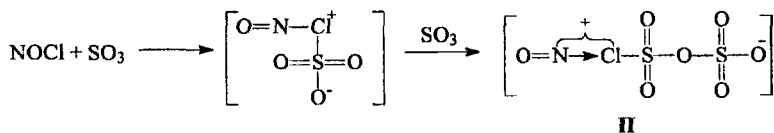
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 02-03-33347 и № 05-03-32737), Фонда «Университеты России» (грант № 05 03 046)

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Электрофильное присоединение к арилзамещенным циклопропанам

1.1. Нитрозирование арилциклопропанов

Ранее было показано, что некоторые нитрозирующие реагенты (NOBF_4^1) или системы ($\text{NaNO}_2/\text{CF}_3\text{COOH}^2$) способны реагировать с арилциклопропанами с раскрытием циклопропанового фрагмента с образованием изоксазолинов. В данной работе мы изучили взаимодействие арилциклопропанов со следующими нитрозирующими реагентами: 1) нитрозилхлоридом, активированным диоксидом серы NOCl/SO_2 , 2) комплексом $\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$, 3) этилсульфатом нитрозония $\text{EtOSO}_2\text{ONO}^+$, и 4) системой $\text{EtONO} + \text{DO} \cdot \text{SO}_3$ (DO -диоксан). Нитрозилхлорид (I) широко используется для нитроирования олефинов, но ни разу не вводился в реакции с циклопропанами. Комплекс нитрозилхлорида с серным ангидридом, согласно данным элементного анализа, имеет состав $\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$ (II). В литературе имеются сведения об изучении его методами кондуктометрии и ИК-спектроскопии³, но авторы не привели конкретные данные, а лишь отметили, что на основании спектральных и кондуктометрических методов аддукт "может быть солью пирохлорсерной кислоты", то есть приписали ему строение $\text{NO}^+\text{S}_2\text{O}_6\text{Cl}^-$. Нами был зарегистрирован ИК-спектр этого соединения и зафиксировано несколько плохо разрешившихся полос в области $1350 - 1150 \text{ см}^{-1}$, относящихся, по-видимому, к поглощению пиросульфата. Но характеристической полосы поглощения катиона нитрозония ($\sim 2340 \text{ см}^{-1}$) нет. Имеется лишь очень слабая полоса поглощения 1810 см^{-1} , относящаяся к NOCl . Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что при взаимодействии NOCl с триоксидом серы внедрения по связи $\text{N}-\text{Cl}$ не происходит. Однако SO_3 , координируясь по атому хлора, вызывает сильную поляризацию связи $\text{N}-\text{Cl}$, благодаря чему химические свойства аддукта (II) становятся похожи на свойства солей нитрозония.

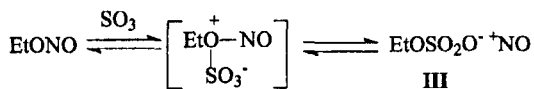


Наконец, этилсульфат нитрозония (III), образующийся *in situ* при взаимодействии этилнитрита и триоксида серы, - это высокорекционноспособный реагент, имеющий нонное строение и успешно применяющийся в бифункционализации олефинов.

¹ Mizuno K., Ichinose N., Tamai T., Otsuji Y. // J. Org. Chem. 1992. V. 57. № 17. P. 4669-4675.

² Газзаева Р. А., Шабаров Ю. С., Сагинова Л. Г. // ХГС. 1984. № 3. С. 309-313.

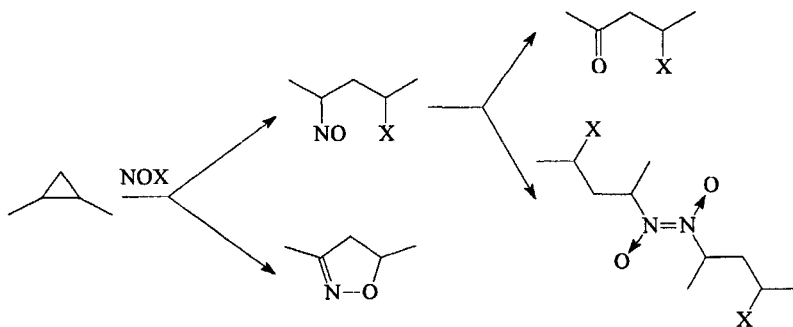
³ Paul R. C., Arora C. L., Malhotra K. C. // Ind. J. Chem. 1972. V. 10. № 1. P. 92-93.



Несмотря на то, что этилсульфат нитрозония является реагентом нитрозирующего действия, при взаимодействии его двукратного избытка с олефинами, основными продуктами реакции являются 1,2-кетосульфаты. Следовательно, при его взаимодействии с циклопропанами можно было ожидать образование соответствующих 1,3-кетосульфатов.

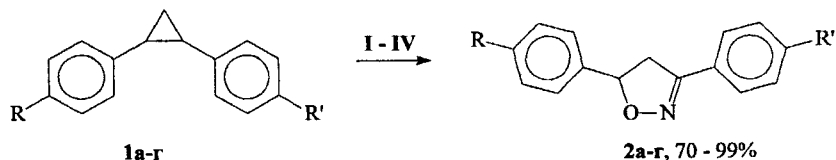
Работа непосредственно с серным ангидридом требует использования свежеперегнанного SO_3 , что усложняет технику эксперимента. Поэтому мы также изучили возможность использования диоксансульфотриоксида ($\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_6\text{O SO}_3$, DO SO_3) для активации этилнитрита в реакциях с циклопропанами (далее $\text{EtONO} + \text{DO SO}_3$ (IV)).

Учитывая способность циклопропанов вступать в реакции с электрофильными реагентами с разрывом C-C-связи, можно было ожидать образования продуктов 1,3-присоединения с возможными дальнейшими трансформациями нитрозо-группы, например



a. Нитрозирование 1,2-диарилциклопропанов

Нитрозирование 1,2-диарилциклопропанов (**1a-r**) изучаемыми нами реагентами приводит к изоксазолинам с выходами 70 – 99 %



$\text{R} = \text{R}' = \text{OMe}$ (**a**), $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ (**б**), $\text{R} = \text{R}' = \text{F}$ (**в**), $\text{R} = \text{OMe}$, $\text{R}' = \text{H}$ (**г**)

Для взаимодействия нитрозилхлорида с диарилциклопропанами принципиально важным оказался выбор растворителя (табл 1)

Таблица 1. Влияние растворителя на превращения 1,2-дифенилциклопропана 16 под действием нитрозилхлорида

Растворитель	Соотношение (16) NOCl	T°, C	t, ч	Выход, %		
				изоксазолин 26	1,3-дихлорид 36, 46	ЦП 16
SO ₂	1 5	-50	3	82	8	-
CH ₂ Cl ₂	1 4	0	3	9	6	80

По-видимому, увеличение полярности растворителя (SO₂ > CH₂Cl₂), способствует поляризации молекулы нитрозилхлорида и генерированию активной электрофильной частицы. Поэтому наиболее подходящим растворителем для нитрозирования арилциклопропанов нитрозилхлоридом оказался жидкий диоксид серы.

Не менее важны для успешного протекания реакции температура и соотношение реагентов. Взаимодействие наиболее селективно проходит при -40 ± -50 °C, так как при более высоких температурах и избытке NOCl в качестве побочных продуктов образуются соответствующие 1,3-дихлориды.

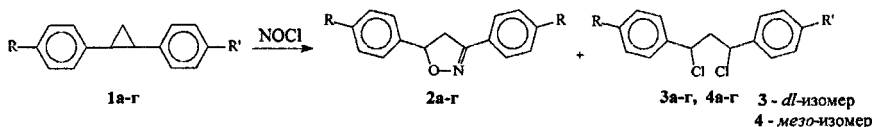


Таблица 2. Влияние соотношения реагентов на выходы продуктов нитрозохлорирования 1,2-диарилциклопропанов при температуре -40 – -50 °C

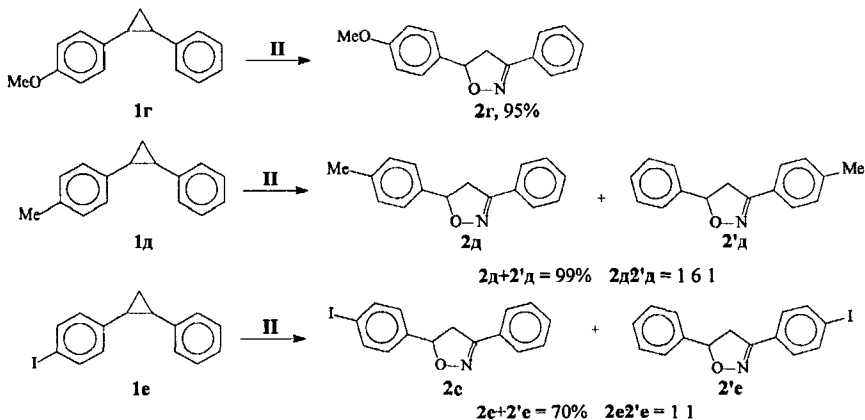
Соединение	Циклопропан		ЦП NOCl	t, ч	Выход продуктов реакции, %	
	R	R'			изоксазолин	1,3-дихлорид
1a	MeO	MeO	1 5	3	-	62
			1 15	3 5	87	8
1r	MeO	H	1 5	3	42	48
			1 15	3 5	85	8
16	H	H	1 5	3	82	8
1в	F	F	1 5	3	86	9

Образование дихлоридов можно объяснить протеканием побочных процессов, связанных с деструкцией NOCl при повышении температуры.

Нитрозирование диарилциклопропанов комплексом $\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$ проходит в абсолютном хлористом метиле почти с количественными выходами без образования дихлоридов, так как, во-первых, связь $\text{N} \rightarrow \text{Cl}$ существенно более поляризована в комплексе по сравнению с NOCl , и, во-вторых, в реакции отсутствует избыток NOCl

При нитрозировании 1,2-диарилциклопропанов этилнитритом в присутствии как свободного серного ангидрида, так и диоксансульфотриоксида, независимо от соотношения реагент циклопропан образуются исключительно Δ^2 -изоксазолины

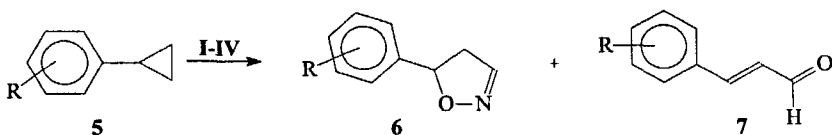
С целью изучения влияния заместителей в ароматическом кольце, было изучено взаимодействие несимметричных 1,2-диарилциклопропанов с комплексом $\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$ (II)



Найдено, что несимметричные 1,2-диарилциклопропаны дают один или смесь двух изоксазолинов в зависимости от электронодонорных характеристик заместителей. Соотношение изомеров **2** и **2'** находится в соответствии со стабилизирующим действием арильной системой образующегося карбокатиона

б Нитрозирование моноарилциклопропанов

Моноарилциклопропаны с заместителями в ароматическом кольце ведут себя в реакциях нитрозирования не столь однозначно, как диарилциклопропаны, в большинстве случаев кроме изоксазолинов образуются альдегиды



$\text{R} = \text{OCH}_3$ (а), CH_3 (б), H (в), 4-Br(г), 4-I(д), 2-I(е), 4-Ас(ж), 4- NO_2 (з), 2- NO_2 (и)

Таблица 3. Результаты нитрозирования моноарилциклопропанов с заместителями в ароматическом кольце

Реагент	Заместитель в ароматическом кольце, R	Изоксазолин		Альдегид		Исходный циклопропан	
		6	Выход %	7	Выход %	5	Выход %
NOCl/SO ₂	H, CH ₃ , OCH ₃	6а-в	68-88	7б,в	5-12	5в	14
	Hal	6г-е	16-50	7г	8	5г-е	30-79
	4-Ас, о-, п-NO ₂	6ж-и	6-16	6ж	9	5ж-и	70-92
NOCl 2SO ₃	H, CH ₃ , OCH ₃ *	6а-в	75-95	7а,б	5-9	5а-в	-
	Hal	6г-е	96-99	7е	3	5г-е	-
	4-Ас, о-, п-NO ₂	6ж-и	78-87	7з,и	10-15	5ж-и	-
EtONO, SO ₃	H, OCH ₃	6а,в	57-59	7а,в	10-19	5а,в	-
	4-Ас, о-, п-NO ₂	6з,и	-	7з,и	-	5з,и	100
EtONO, DO SO ₃	OCH ₃	6а	91	6а	4	5а	-
	H	6в	33	6в	<2	5в	60

* Зафиксировано образование 5% соответствующего нитрила

При взаимодействии фенилциклопропана с NOCl/SO₂ (I) наибольшей конверсии исходного углеводорода при сохранении селективности реакции удалось достичь при проведении нитрозирования при -55 °С, и использовании пятикратного избытка реагента. В этом случае 5-фенил-2-изоксазолин был получен с выходом 68%, однако, в количестве 12% образовался коричневый альдегид. Нитрозирование моноарилциклопропанов 5а-в осуществляли в аналогичных условиях, с небольшими вариациями температурного режима и соотношений реагирующих веществ с целью увеличения выхода изоксазолинов.

Введение атома галогена в ароматическое кольцо (5г-е) понижает активность субстрата, а сильные акцепторные заместители (нитро- или ацетил-группы в орто- или пара-положениях ароматического кольца) практически полностью дезактивируют трехуглеродный цикл. Тем не менее, использование комплекса NOCl 2SO₃ (II) позволяет получать с хорошими выходами изоксазолины и в этих случаях, хотя соотношение циклопропан реагент приходится увеличивать с 1:1 до 1:3.

Оптимальными условиями проведения реакции моноарилциклопропанов с этилнитритом в присутствии SO₃ являются во-первых, эквимольное соотношение реагентов (хотя возможно и использование двукратного избытка этилсульфата нитрозония), во-вторых, гидролиз реакционной смеси при температуре не выше -10 °С.

Несоблюдение второго условия приводит к образованию сложной смеси продуктов и значительному осмолению реакционной смеси

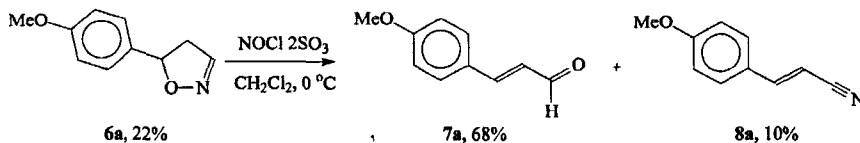
Таким образом, наиболее эффективным нитрозирующим реагентом в реакциях с моноарилциклопропанами является комплексносвязанный NOCl . Это можно объяснить тем, что использование устойчивого даже при комнатной температуре $\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$ позволяет проводить реакции при температуре $0 - 20^\circ\text{C}$. Очевидно, что это невозможно как в случае NOCl ($T_{\text{кип}} = -5,8^\circ\text{C}$), так и в случае такого высокорекционноспособного, но неустойчивого реагента, как этилсульфат нитрозония ($T_{\text{разл}} = -5 - 0^\circ\text{C}$)

Аномальный результат был получен для 4-метоксифенилциклопропана **5a**, когда при его нитрозировании комплексом $\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$ наряду с изоксазолином **6a** образовывались значительные количества 4-метоксикоричного альдегида **7a** и нитрила **8a**, причем их соотношение сильно зависело от температуры и времени реакции (табл. 4)

Таблица 4. Результаты нитрозирования 4-метоксифенилциклопропана **5a** NOCl в SO_2 и комплексом $\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$ в CH_2Cl_2

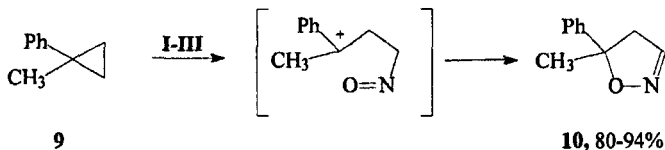
Реагент	Соотношение ц.п. реагент	$T^\circ\text{C}$	Время, ч	Выход продуктов реакции, %		
				изоксазолин	альдегид	нитрил
$\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$	1:1	-30+-40	1	75	5	13
	1:1	0	0,25	32	60	5
	1:1	0	2	42	11	41
	1:1	20	20	-	42	55

Дело здесь, по-видимому, в малой устойчивости самого изоксазолина **6a**. Так, например, при обработке его трехкратным избытком комплекса $\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$ в хлористом метиле при 0°C в течение 20 ч было получено 68% **7a**, 10% **8a** и возвращено 22% непрореагировавшего **6a**

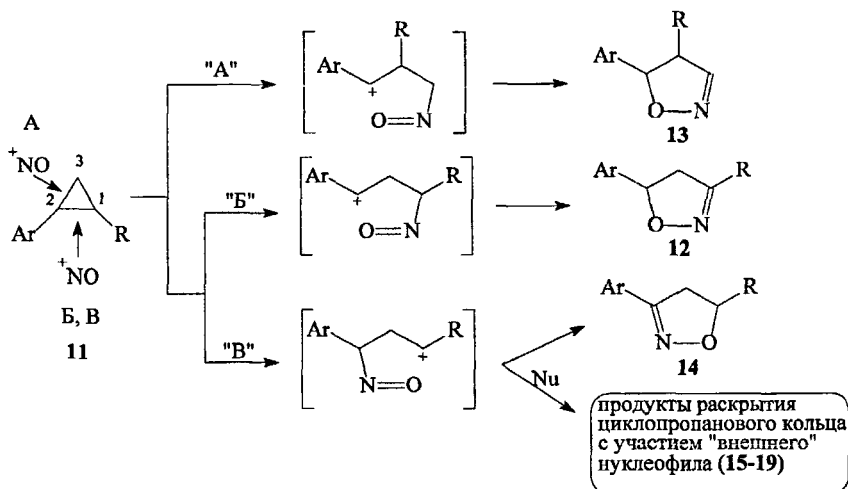


в. Нитрозирование алкиларилциклопропанов

Нитрозирование циклопропана **9** проходит через образование третичного карбокатиона и приводит к образованию единственного изоксазолина **10**



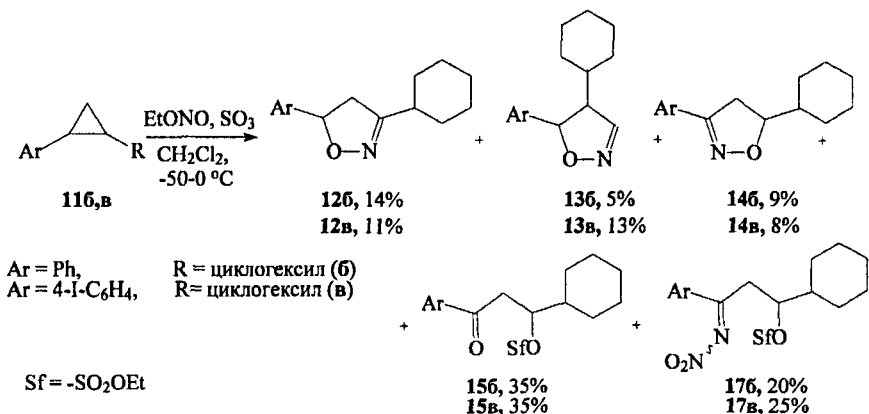
В 1-алкил-2-арилциклопропанах (11) возможно размыкание как 1-2-, так и 2-3-связи циклопропанового кольца (пути «А»-«В»), причем предпочтительнее пути «А» и «Б», так как они идут через образование катиона бензильного типа



Действительно, в случае 1-метил-2-фенилциклопропана 11а выделено два структурных изомера 12а и 13а. Интересно, что их соотношение зависит от размера нитрозирующего реагента. Так, при взаимодействии с «объемным» $\text{NOCl} \cdot 2\text{SO}_3$ стерически более выгодна атака по связи 2-3, в результате чего возрастает выход изомера 13а, а при нитровании NOBF_4 в ацетонитриле был получен только изомер 12а.

Существенное влияние на скорость и направление нитрования оказывает строение самого циклопропана. В случае 2-фенил-1-циклогексилциклопропана строение алкильного заместителя благоприятствует атаке по связи 2-3. Введение нитрогруппы в орто-положение ароматического кольца ((2-нитрофенил)-1-циклогексилциклопропан 11г) нивелирует электронный фактор, и наблюдается образование изомера 14г.

При нитровании 2-арил-1-циклогексилциклопропанов 11б,в этилнитритом в присутствии SO_3 и $\text{DO} \cdot \text{SO}_3$ кроме изоксазолинов 12-14б,в нами были выделены кетосульфаты 15б,в и соответствующие нитримины 17б,в.



Появление среди продуктов реакции кетосульфатов **15** и нитриминов **17** является результатом повторного нитрозирования первоначально образующегося *оксима*, хотя до сих пор не существует единого мнения относительно механизмов этих процессов

Очевидно, что продукты **15**, **17** образуются по пути «В» через катион **V** (схема 1) с последующей нуклеофильной атакой этилсульфат-аниона. Таким образом, при образовании катиона бензильного типа этилсульфат-анион, являющийся слабым нуклеофилом, не может конкурировать с внутримолекулярной гетероциклизацией. Однако в том случае, когда образуется вторичный алкильный катион **V**, доминирует его стабилизация за счет нуклеофильной атаки этилсульфат-аниона

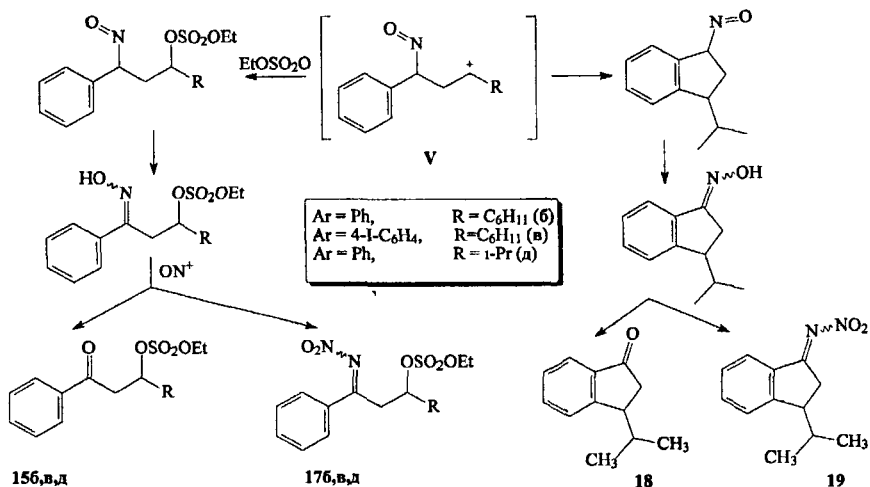
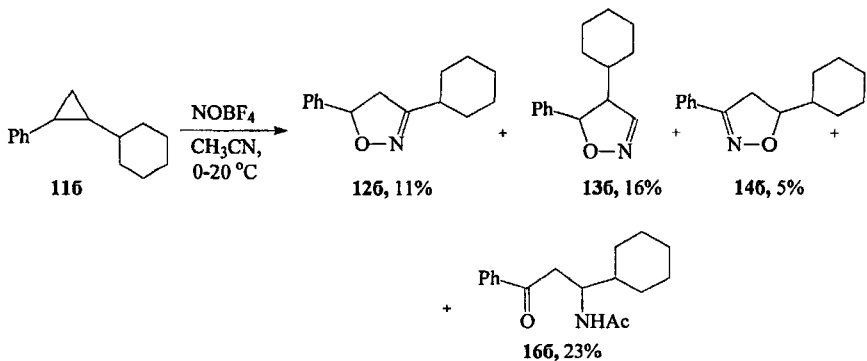
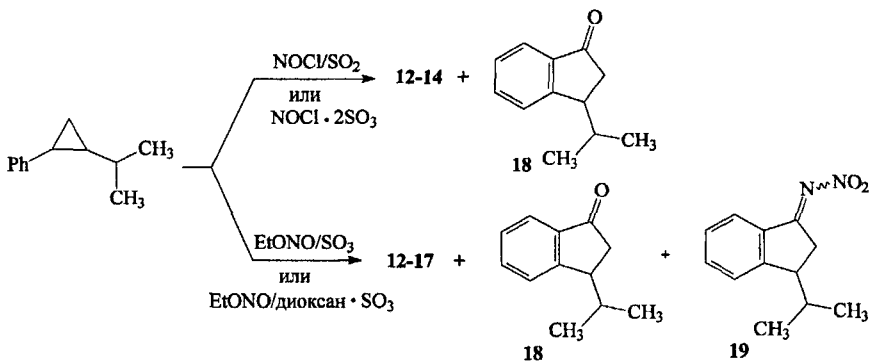


Схема 1. Стабилизация катиона **V** без участия кислорода нитрозо-группы

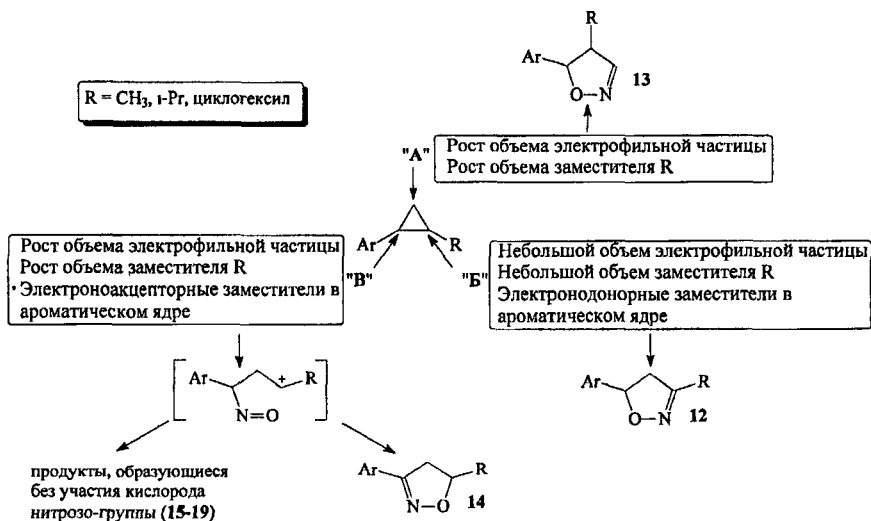
Для подтверждения этого предположения, мы изучили взаимодействие циклопропана **116** с NOBF_4 в ацетонитриле Действительно, кроме изомеров **126** и **136** был выделен ацетамид **166** - продукт нитрозирования с участием внешнего нуклеофила ацетонитрила



При нитрозировании 1-изопропил-2-фенилциклопропана основное направление стабилизации катиона **V** - алкилирование ароматического кольца и образование циклических кетона **18** и нитримина **19** (изоксазолин **14д**, кетон **15д** и нитримин **17д** образуются в следовых количествах)



Таким образом, результат нитрозиования 1-алкил-2-арилциклопропанов нитрозирующими реагентами **I-IV** и тетрафторборатом нитрозония сильно зависит как от строения циклопропана, так и реагента, что отражено на приведенной ниже схеме

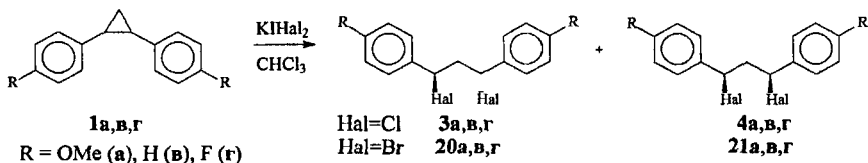


Итак, нитрозирование 1-алкил-2-фенилциклопропанов, диарил- и моноарилциклопропанов приводит к образованию широкого круга продуктов, выход и соотношение которых можно прогнозировать и варьировать, учитывая строение исходных циклопропанов и используя разные нитрозирующие реагенты

1.2. Йодгалогенирование арилциклопропанов

а. Йодгалогенирование 1,2-диарилциклопропанов

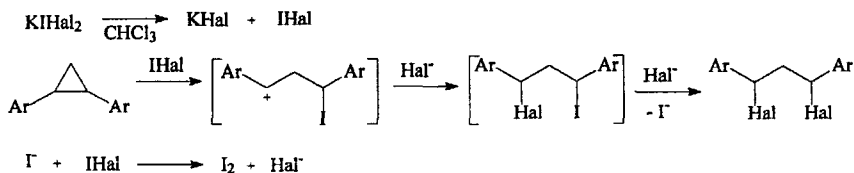
Нами найдено, что независимо от заместителя в ароматическом кольце, йодгалогенирование диарилциклопропанов приводит к смеси *d,l*- и *мезо*-изомеров 1,3-диарил-1,3-дигалогенпропанов с выходами 30-90%, в зависимости от циклопропана, реагента и их соотношения. Продукты йодгалогенирования отсутствуют, хотя при взаимодействии циклопропанов с эквимолярным количеством дигалогениодатов калия, в ПМР-спектре реакционной смеси присутствуют группы сигналов, отличные от диарилдигалогенпропанов, но выделить их в чистом виде не удалось



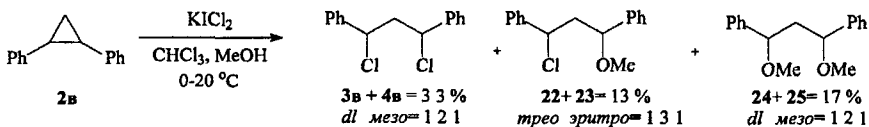
Состав реакционных смесей определяли по данным спектроскопии ЯМР ^1H . Отнесение сигналов диастереомеров **3,20** и **4,21** проводили на основании того факта, что химические сдвиги диастереотопных протонов метиленовой группы в *мезо/эритро*-изомерах **3,20** различаются сильнее, чем в *dl/трео*-изомерах **4,21**⁴

Взаимодействие эквимольных количеств 1,2-диарилциклопропана и дигалогенидатов калия приводит лишь к 50%-ой конверсии циклопропана. Изменением температуры проведения реакции не удалось достичь повышения степени превращения исходного циклопропана. Решающую роль играет увеличение соотношения реагент циклопропан. Так, 1,2-дифенилциклопропан претерпевает 100% конверсию при использовании двукратного избытка KICl_2 . Выход дигалогенидов не уменьшается при проведении реакции в темноте, что свидетельствует в пользу электрофильного механизма.

Отсутствие продуктов смешанного галогенирования объясняется тем, что в хлороформе дихлороидат калия обратимо распадается на хлориды калия и иода⁵. Последний взаимодействует с циклопропаном с образованием 1-йод-3-хлор-1,3-дифенилциклопропана. Однако йод в бензильном положении легко замещается на хлор



Проведение иодхлорирования дифенилциклопропана в присутствии внешнего нуклеофила (метилового спирта) приводит к образованию сложной смеси продуктов



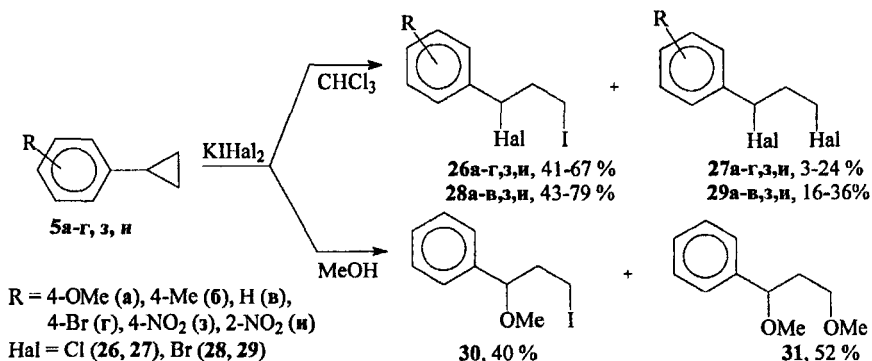
Состав реакционной смеси определяли по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

б. Йодгалогенирование моноарилциклопропанов

При взаимодействии KIHal_2 с моноарилциклопропанами, содержащими заместители в ароматическом кольце, образуются продукты раскрытия циклопропанового фрагмента анти-Марковниковского и Марковниковского типа, с преобладанием последних

⁴ Потапов В М. Стереохимия // М. Химия. 1988. 124 с.

⁵ Фялков Я И, Межгалогидные соединения // Киев. Изд-во АН УССР. 1958. 395 с.

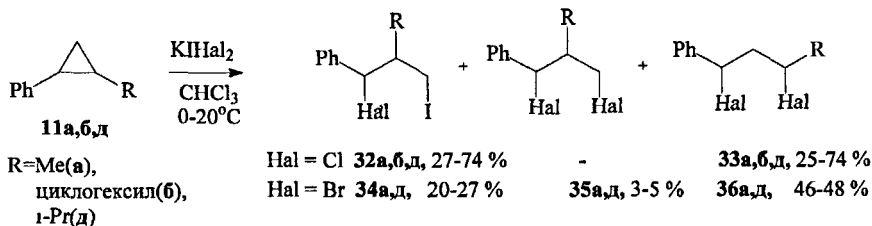


Продукты реакции не разделялись, а охарактеризовывались в виде смеси Их строение устанавливалось методами ЯМР-спектроскопии

Наиболее полное протекание реакции достигается при использовании двукратного избытка реагента Как и в случае диарилциклопропанов, нам не удалось выделить продукты, содержащие йод в бензильном положении, так как уже в ходе реакции происходит его замещение на галоген-анион, либо внешний нуклеофил (например, метокси-группу при проведении реакции в смеси метанол-хлороформ (1:1)) Введение электроноакцепторного заместителя в ароматическое кольцо дезактивирует малый цикл Так, при йодхлорировании пара-бромфенилциклопропана в стандартных условиях из реакции было возвращено 14% исходного циклопропана, а при введении нитрогруппы в ароматическое кольцо раскрытия циклопропана не происходит

в. Йодгалогенирование алкиларилциклопропанов

Йодгалогенирование 1-алкил-2-фенилциклопропанов приводит к образованию как смешанных иодгалогенидов, так и дихлоридов и дибромидов



Рост объема алкильного заместителя снижает реакционную способность 1-алкил-2-арилциклопропанов Тем не менее, йодгалогенирование 1-алкил-2-фенилциклопропана проходит с разрывом как C(2)-C(3), так и C(1)-C(2) связи В первом случае реакция идет через образование наиболее стабильного бензильного карбокатиона При разрыве C(1)-

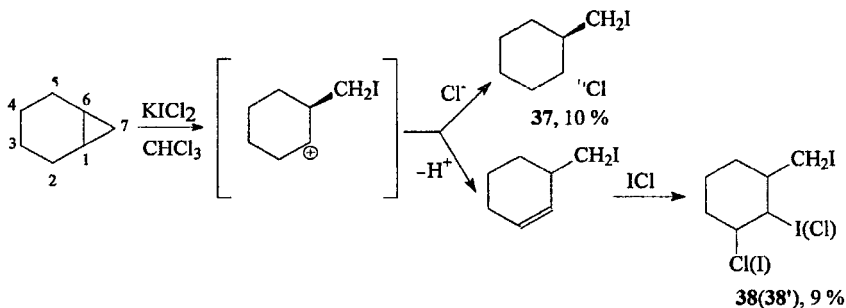
C(2)-связи на первой стадии образуются 1-йод-1-фенил-3-алкилпропаны с последующим нуклеофильным замещением йода на галогенид-анион или внешний нуклеофил

2. Электрофильное присоединение к полициклическим соединениям, содержащим циклопропановое кольцо

Для изучения регио- и стерео-химических особенностей электрофильного нитрозирования и йодгалогенирования мы изучили реакции с бициклическим циклопропаном – норкараном, трициклическим - экзо-трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октаном и тетрациклическим – квадрициклом. Эти циклопропаны значительно различаются напряженностью углеродного скелета, а также позволяют получить однозначный ответ об атаке электрофила «по вершине» или «по ребру»

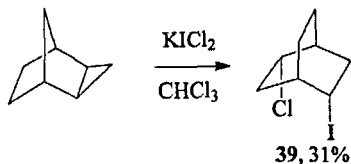
а. Йодхлорирование норкарана и экзо-трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октана

При взаимодействии норкарана с KICl₂ в хлороформе при 0–20°C в качестве основных продуктов были выделены соединения 37 и 38 (38')



Таким образом, атака норкарана электрофильным йодом проходит с разрывом связи C(1)-C(7). Далее образовавшийся карбокатион стабилизируется либо за счет нуклеофильной атаки хлора, либо за счет элиминирования протона. В последнем случае образовавшийся алкен вновь вступает в реакцию йодхлорирования.

С более напряженным циклопропаном - экзо-трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октаном реакция протекает гладко с образованием в качестве основного продукта йодхлорида 39



Так как для соединений ряда бицикло[2.2.2]октана не существует однозначных ЯМР-критериев определения конфигурации заместителей, было проведено рентгено-структурное исследование,

которое подтвердило состав соединения **39** и позволило точно установить его строение. Соединение **39** является дизамещенным бицикло[2.2.2]октаном.

Заместители – йод и хлор – расположены у атомов углерода С-2 и С-5 (соответственно), и оба находятся в *эндо*-положении.

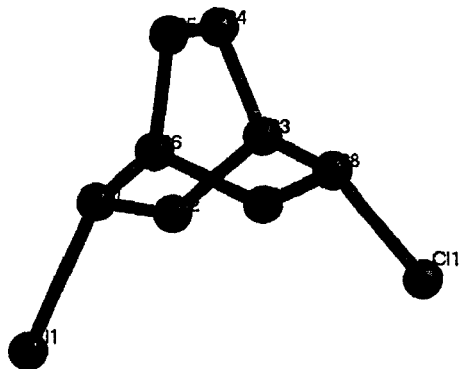
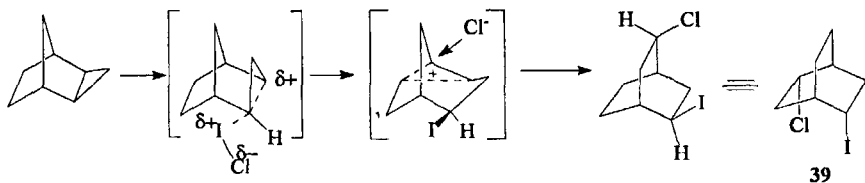


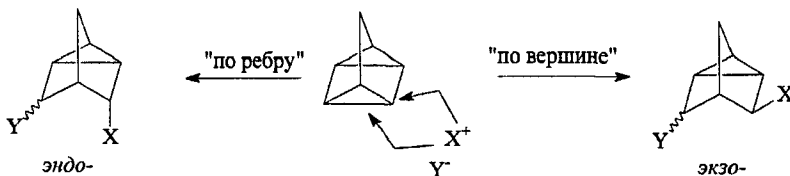
Рисунок. 1 Молекулярная структура *эндо*-2-йод-*эндо*-5-хлорбицикло[2.2.2]октана **39**

Структура продукта **39** предполагает первоначальную атаку электрофильного йода «по углу» с последующей перегруппировкой Вагнера-Меервейна. Нуклеофильная атака противоиона на карбокатионный центр происходит с «тыла» уходящей σ -C-C-связи и приводит к образованию перегруппированного йодхлорида.



б. Электрофильное присоединение к квадрициклану

Циклопропановые кольца в квадрициклане, безусловно, более напряжены, чем в соединениях **48** и **49**, чем и вызвана его большая реакционная способность в реакциях электрофильного раскрытия трехчленного цикла. При этом особый интерес вызывает сравнительный анализ продуктов реакции квадрициклана и норборнадиена с электрофильными реагентами, так как он позволяет сделать выводы относительно механизма реакции. Квадрициклан является идеальной моделью для однозначного установления стереохимии атаки электрофила «по ребру» или «по вершине» циклопропанового фрагмента. Очевидно, что при атаке «по вершине» электрофил будет иметь *экзо*-конфигурацию в продукте реакции, а при атаке «по ребру» - *эндо*.

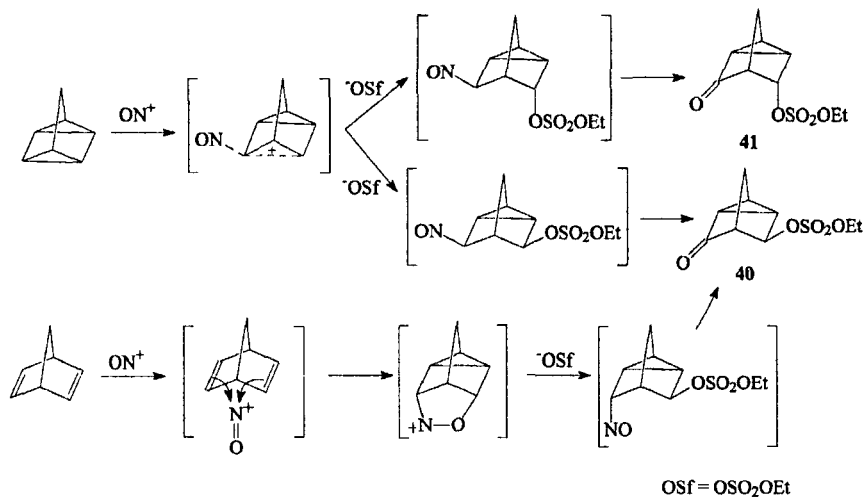


Учитывая, что в настоящее время разработаны ЯМР-критерии для установления строения 3,5-дизамещенных нортрицикланов, реакция с квадрицикланом весьма информативна.

Нитрозирование

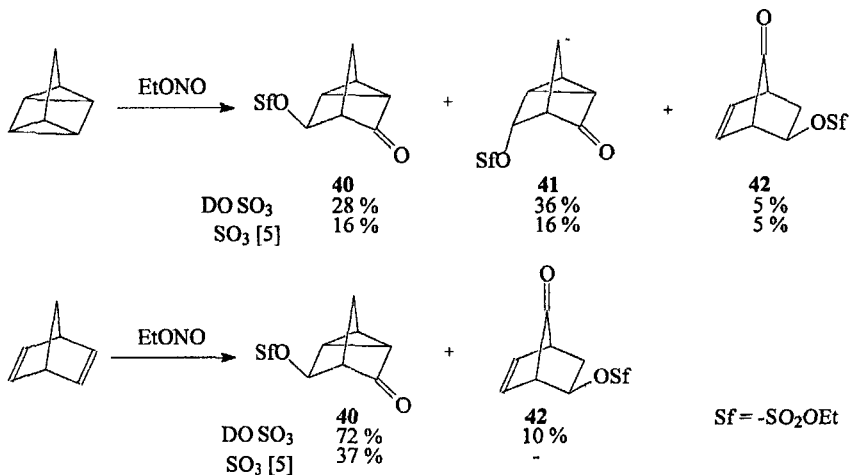
Ранее при нитрозировании квадрициклана этилнитритом в присутствии SO_3 было получено два изомерных нортрициклановых кетосульфата **40** и **41** (см ниже). Нитрозирование в аналогичных условиях норборнадиена приводило к образованию лишь одного изомера **40**. На основании полученных результатов был сделан вывод об атаке норборнадиена с *эндо*-стороны и участии атома кислорода нитрозогруппы в стабилизации карбокатиона⁶. Так, в случае квадрициклана атака нитрозоний-катиона происходит по вершине циклопропанового фрагмента. В дальнейшем образовавшийся карбокатионный центр атакуется либо из тесной ионной пары с *эндо*-стороны, либо из сольватно-разделенной ионной пары с *экзо*-стороны.

⁶ Zefirov N S, Zyk N V, Lapin Yu A, Nesterov E E, Ugrak B I // J Org Chem 1995 V 60 № 21 P 6771-6775



Образование единственного изомера **40** с экзо-конфигурацией нуклеофила в случае норборнадиена можно объяснить лишь атакой нитрозоний-катиона с *эндо*-стороны, что энергетически не очень выгодно по стерическим причинам. Однако проигрыш в энергии может компенсироваться за счет выигрыша, полученного при взаимодействии нитрозоний-катиона одновременно с двумя двойными связями. Далее образуется циклический интермедиат, аналогичный тем, что образуются при нитрозировании арилциклопропанов. Его стабилизация происходит за счет нуклеофильного раскрытия сульфат-анионом с экзо-стороны.

Мы изучили возможность нитроирования как норборнадиена, так и квадрициклана этилнитритом в присутствии диоксасульфотриоксида. Можно предположить, что при активации этилнитрита $O(CH_2CH_2)_2O \cdot SO_3$ последний выступает донором SO_3 , что позволит получить этилсульфат нитрозония, упростив при этом ход эксперимента. Действительно, оказалось, что при взаимодействии как квадрициклана, так и норборнадиена с этилнитритом в присутствии $DO \cdot SO_3$ образуется тот же набор продуктов, что и в реакции с «живым» SO_3 . Причем, аналогичны не только продукты реакций, но и их соотношение.



Таким образом, при активации этилнитрита диоксансульфотриоксидом, *in situ* образуется этилсульфат нитрозония. Следует отметить, что использование комплексно-связанного триоксида серы позволило не только упростить технику эксперимента, но и значительно повысить выход продуктов при нитрозировании как квадрициклана, так и норборнадиена. Это связано, по-видимому, с более «мягкими» условиями реакции, что позволяет уменьшить протекающую в условиях реакции частичную полимеризацию исходных субстратов.

Нитрозирование квадрициклана и норборнадиена системой EtONO-SOCl₂ приводит к образованию нитрозогалогенидов разного строения:



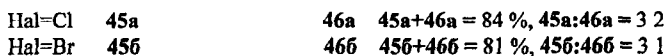
Итак, при взаимодействии норборнадиена с системой EtONO-SOCl₂ не образуются продукты гомоаллильного участия второй двойной связи. Это позволяет предположить, что в ходе реакции *in situ* генерируется NOCl, который и взаимодействует с алкеном, причем атака нитрозирующего реагента проходит в данном случае со стерически более доступной экзо-стороны норборнадиена.

Нитрозилхлорид, как и нитрозоний-катион, атакует циклопропановый фрагмент квадрициклана «по вершине». Однако сольватно-разделенная ионная пара в данном

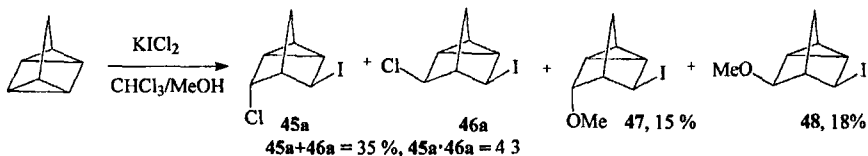
случае не образуется, а карбокатионный центр атакуется исключительно из тесной ионной пары с *эндо*-стороны с образованием *эндо*-3-хлор-*экзо*-5-нитрозо-нортрициклана **44**

Йодхлорирование

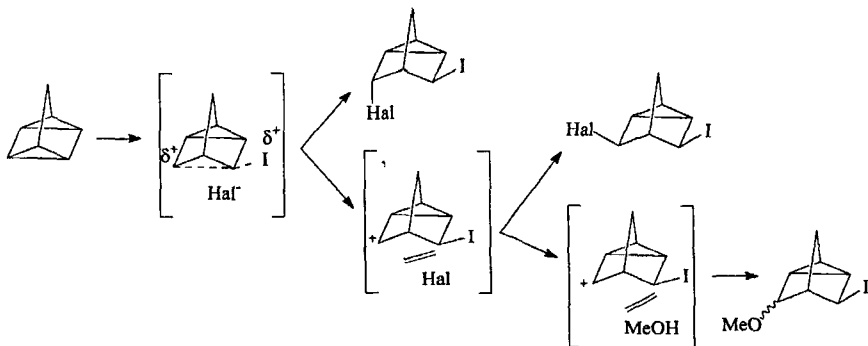
Йодхлорирование квадрициклана также приводит к раскрытию одного из циклопропановых фрагментов и образованию 3,5-дизамещенных нортрицикланов



При проведении йодхлорирования в присутствии внешнего нуклеофила кроме йодхлоридов **69a** и **70a** были выделены соединения **71** и **72**



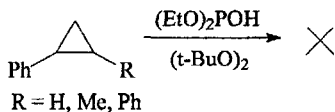
Учитывая *экзо*-расположение атома йода в соединениях **45–48**, мы считаем, что атака электрофила проходит «по вершине» циклопропанового фрагмента. При проведении реакции в хлороформе образовавшийся карбокатион атакуется либо из тесной ионной пары с *эндо*-стороны с образованием соединений **45a,б**, либо из сольватно-разделенной ионной пары с *экзо*-стороны с образованием нортрицикленов **46a,б**



При проведении реакции в присутствии метанола наряду с йодхлоридами образуются йодметоксипроизводные, причем атака внешнего нуклефила с *экзо*-стороны более предпочтительна

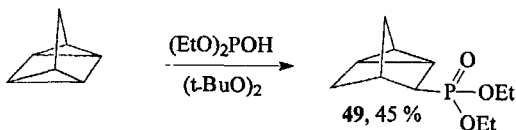
III.3. Гомолитические реакции циклопропанов

Изученные нами реакции нитрозирования и галогенирования циклопропанов, идут по механизму электрофильного присоединения. Нам представлялось интересным также изучить возможность гомолитического гидрофосфорилирования – процесса, хорошо известного для олефинов. Оказалось, что фенилциклопропан, 1-метил-2-фенилциклопропан и 1,2-дифенилциклопропан не взаимодействуют с диэтилфосфитом в присутствии ди-*трет*-бутилпероксида



Следовательно, малый цикл арилциклопропанов оказался существенно более устойчивым по отношению к присоединению радикала $(\text{EtO})_2\text{P}=\text{O}$, чем этиленовая связь

Тем не менее, гидрофосфорилирование квадрициклана проходит гладко и приводит к образованию единственного продукта



Строение соединения **49** установлено на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P и ИК-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа

ВЫВОДЫ

1 Изучены новые реакции электрофильного нитрозирования и смешанного галогенирования арил-, алкиларил-, моно-, би- и полициклических циклопропанов

2 Найдено, что реакция моно- и диарилциклопропанов с нитрозилхлоридом (NOCl), активированным SO₂, а также с этилсульфатом нитрозония (ON⁺OSO₂OEt) приводит к образованию арилизоксазолинов с высокими выходами

3 Найдено, что комплекс NOCl 2SO₂ является высокоэффективным нитрозирующим реагентом, позволяющим вовлекать в реакцию арилциклопропаны как с донорными, так и акцепторными заместителями в ароматическом кольце

4 Впервые показано, что дихлорйодат и дибромйодат калия (KICl₂ и KIBr₂) могут быть использованы в качестве удобных реагентов для смешанного галогенирования циклопропанов

5 Показано, что йодгалогенирование *экзо*-трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октана происходит стереоселективно и сопровождается перегруппировкой Вагнера-Мервейна

6 Установлено, что и галогенирование (I⁺), и нитрозирование (NO⁺) квадрициклана протекает с первичной электрофильной атакой «по вершине» трехчленного цикла с раскрытием одного из циклопропановых колец с образованием стереоизомерных 3,5-дизамещенных нортициклянов

7 На примере квадрициклана показана принципиальная возможность гомолитического гидрофосфорилирования циклопропанов

Результаты работы изложены в следующих публикациях:

1 О.Б. Бондаренко, А.Ю. Гаврилова, М.А. Казанцева, В.Н. Тиханушкина, Э.Е. Нифантьев, Л.Г. Сагинова, Н.В. Зык /Δ²-Изоксазолины из арилциклопропанов. I. Моноарилциклопропаны в реакции с нитрозилхлоридом, активированным оксидом серы (IV). // Журнал органической химии, 2006, том 42, выпуск 2, с. 265-271, 1.0 п.л. (авторских 30%)

2 О.Б. Бондаренко, А.Ю. Гаврилова, В.Н. Тиханушкина, Н.В. Зык /Новые системы для классического нитрозогалогенирования алкенов. Сообщение 1. Взаимодействие алкенов с этилнитритом в присутствии галогенидов фосфора и тионилхлорида // Известия РАН, серия химическая, 2005, № 9, с.2070-2080, 2.2 п.л. (авторских 35%).

3 А.Ю. Гаврилова, О.Б. Бондаренко, В.Н. Тиханушкина, О.А. Мухина, Э.Е. Нифантьев, Н.В. Зык /Дигалогениодаты калия в раскрытии циклопропанов //

Международная конференция по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» Санкт-Петербург 26-29 июня 2006 С 422 0 05 п л (авторских 30%)

4 О Б Бондаренко, А Ю Гаврилова, В.Н Тиханушкина, Л Г Сагинова, Н В Зык /Превращения моноарилциклопропанов под действием нитрозилхлорида в жидком диоксиде серы // Международная конференция по химии гетероциклических соединений Москва 17-21 октября 2005 С 127 0 02 п л (авторских 30%)

5 О В Bondarenko, A Yu Gavrilova, L G Saginova, V N Tikhanyushkina, N V. Zyk /Isomeric composition of isoxazolines as a reflection of electronic and steric influence of substituents on the nitroztation of arylcyclopropanes // Международная конференция «Химия азотсодержащих гетероциклов (ХАГ-2006)» Харьков (Украина) 2-7 октября 2006 С 51 0 04 п л (авторских 30%)

6 А Ю Гаврилова, О Б Бондаренко, В Н Тиханушкина, О А Мухина, Н В Зык, Э Е Нифантьев /Нитрозирующие и галогенирующие реагенты в реакциях с циклопропанами // IX Научная школа-конференция по органической химии Москва 11-15 декабря 2006 С 116 0 03 п л (авторских 30%)



Подп к печ 13 04 2007 Объем 1,5 п л Заказ № 97 Тир 100 экз

Типография МПГУ