

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ



На правах рукописи

А.С.Панькова

Панькова Алёна Сергеевна

**1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ И
СОПУТСТВУЮЩИЕ ТЕРМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
N-ФТАЛИМИДОАЗИРИДИНОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

10 ДЕК 2009

Санкт-Петербург – 2009

Работа выполнена в Федеральном государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Научный руководитель:

доктор химических наук,
профессор

Кузнецов Михаил Анатольевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор

Тришин Юрий Георгиевич,
кандидат химических наук,
доцент

Ведущая организация:

Милюков Сергей Александрович
Московский государственный
университет им. М.В. Ломоносова

Защита состоится 24 декабря 2009 года в 15 часов на заседании совета Д 212.232.28 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: 199004, Санкт-Петербург, Средний пр., д. 41/43, химический факультет (БХА).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке им. А. М. Горького, СПбГУ, Университетская наб., д. 7/9.

Автореферат разослан «18» ноября 2009 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета



/А. Ф. Хлебников/

1. Общая характеристика работы

Актуальность темы

1,3-Диполярное циклоприсоединение по кратным связям является одним из наиболее общих путей синтеза разнообразных пятичленных гетероциклов. N-Фталимидоазиридины как источники соответствующих 1,3-диполей, N-фталимидоазометинилидов, могут служить предшественниками нескольких классов соединений. Но до сих пор исследованию зависимости направления их дальнейших превращений от строения субстрата не уделялось достаточного внимания. Кроме того, до настоящего времени не было известно ни одного примера внутримолекулярного циклоприсоединения N-фталимидоазиридинов, которое позволило бы распространить эту последовательность превращений на синтез конденсированных азотистых гетероциклов заданного строения. Поэтому выяснение влияния электронных и пространственных факторов на течение меж- и внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения N-фталимидоазиридинов, открывающего дорогу к синтезу разнообразных функционализированных моно-, би- и полициклических N-аминогетероциклов, труднодоступных другими способами, представляется актуальным и важным.

Цель диссертационной работы состояла в исследовании 1,3-диполярного циклоприсоединения и сопутствующих термических превращений N-фталимидоазиридинов различного строения для выяснения влияния характера и числа заместителей на возможность и легкость генерации азометинилидов, направление их дальнейших превращений и пространственные закономерности всех этих процессов.

Научная новизна исследования

- Показано, что термически индуцированное внутри- и межмолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение ди- и тризамещенных N-фталимидоазиридинов к кратным углерод-углеродным связям может служить общим методом синтеза N-аминопроизводных пятичленных азотистых гетероциклов заданного пространственного строения.
- Установлено, что с циклоприсоединением азометинилидов могут конкурировать их разнообразные внутримолекулярные превращения (изомеризация в непредельные соединения, образование оксазолов), причем иногда эти процессы становятся основными.
- Обнаружена термическая изомеризация N-фталимидоазиридинов, имеющих арильный заместитель, в имины в результате 1,2-сдвига фталимидной группы.
- Показано, что для N-фталимидоазиридинов с заместителями различного электронного характера у соседних атомов углерода образование азометинилидов происходит легче, чем для соединений с двумя акцепторными группами.

Практическая ценность работы

Предложены способы получения на основе термических превращений N-фталимидоазиридинов ряда труднодоступных азотистых гетероциклов:

- моноциклических, спирочлененных и конденсированных полициклических производных N-аминопирролидина, N-аминопирролина и пиррола;

- моноциклических и конденсированных бициклических производных 1,3-оксазола.

Достоверность и надежность результатов

Достоверность и надежность экспериментальных данных и выводов работы обеспечены тщательностью проведения эксперимента, а также применением современных методов установления структуры полученных соединений, включая двумерные методы спектроскопии ЯМР и данные РСА. Сделанные в работе выводы логично следуют из полученных автором экспериментальных данных.

Личный вклад автора состоит в непосредственном получении экспериментальных данных, вошедших в текст диссертации, выработке методологии исследования и интерпретации полученных результатов, а также в участии в формулировке цели, задач и выводов данной работы.

Апробация работы

Основные результаты исследований были представлены в докладах на Международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006), Международном симпозиуме «Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter» (Санкт-Петербург, 2006), X и XI Молодежных конференциях по органической химии (Уфа, 2007 и Екатеринбург, 2008), Международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» (Санкт-Петербург, 2008), Международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (Санкт-Петербург, 2009), Международной конференции по органической химии «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2009). По результатам работы опубликованы две статьи в журналах «Вестник Санкт-Петербургского Университета» и «Tetrahedron Letters».

Диссертация выполнена при финансовой поддержке Правительства Санкт-Петербурга (гранты №2.5/30-04/21, 2008; 2.5/22-04/004, 2009).

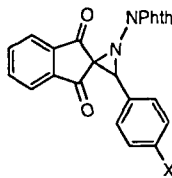
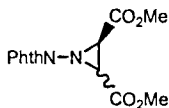
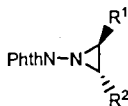
Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов исследования, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Работа изложена на 148 страницах, список литературы содержит 101 наименование.

2. Основное содержание работы

2.1. Синтез N-фталимидазиридинов

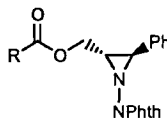
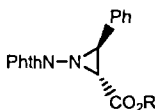
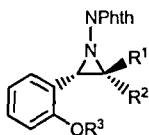
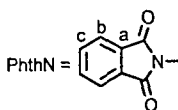
В качестве объектов исследования выбраны N-фталимидазиридины **1-17**. Большинство из них имеют при атомах углерода заместители различной природы, что позволяет проследить влияние электронных факторов на возможность и легкость раскрытия цикла и образования 1,3-диполей. Сравнивая поведение ди- и тризамещенных субстратов, мы планировали изучить зависимость устойчивости азометинилидов от числа заместителей.



№	R ¹	R ²
1	CN	CN
2	CN	Ph
3a	CN	4-O ₂ NC ₆ H ₄
3b	CN	4-MeOC ₆ H ₄
4a	CO ₂ Me	Ph
4b	CO ₂ Et	Ph
5	Ph	Ph

6a *транс*-, b *цис*-

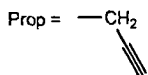
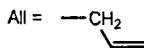
7a X = NO₂, b X = Cl, c X = CH₃



№	R ¹	R ²	R ³
8a	CO ₂ Me	H	All
8b	CO ₂ Me	H	Prop
9a	CN	H	All
9b	CN	H	Prop
10a	CONEt ₂	H	All
10b	CONEt ₂	H	Prop
11	CON <i>i</i> -Pr ₂	H	All
12a	CO ₂ Me	CO ₂ Me	All
12b	CO ₂ Me	CO ₂ Me	Prop

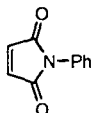
13a R = All,

b R = Prop

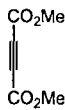


№	R
14	Ph-C≡C-
15	Ph
16	4-O ₂ NC ₆ H ₄
17	2-фурил

Азиридины 1-7 мы предполагали ввести в реакции с дипольрофилами a-d с целью получения соответствующих продуктов межмолекулярного 1,3-дипольного циклоприсоединения азотинилидов по двойной и тройной углерод-углеродной связи. Структуры 8-17 выбраны таким образом, чтобы обеспечить возможность протекания внутримолекулярного 1,3-дипольного циклоприсоединения азотинилида к кратной связи в боковой цепи.



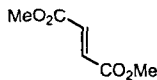
a



b

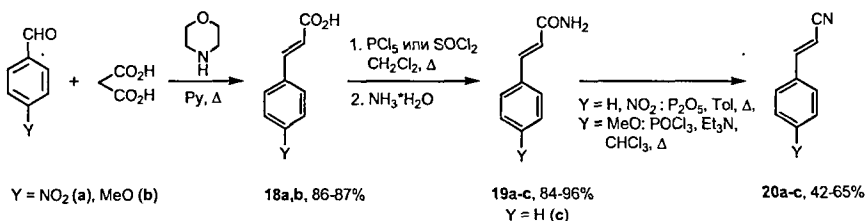


c

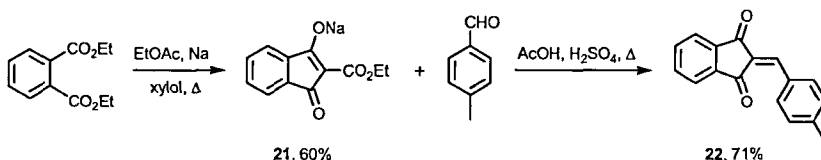


d

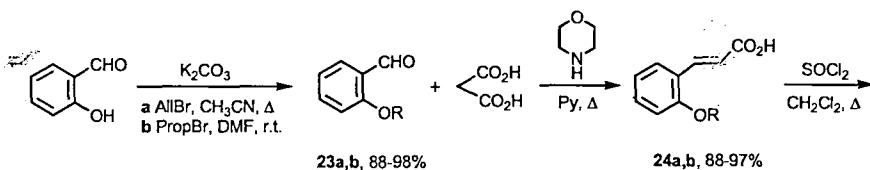
Все N-фталимидазиридины получены окислением N-аминофталимида (PhthNNH₂) тетраацетатом свинца в присутствии непредельных соединений, которое протекает с сохранением конфигурации двойной связи субстрата. Ряд коммерчески доступных стереохимически однородных исходных соединений использован без дополнительной очистки. Чистые (*E*)-изомеры нитрилов коричных кислот 20a-c синтезированы, как показано ниже.



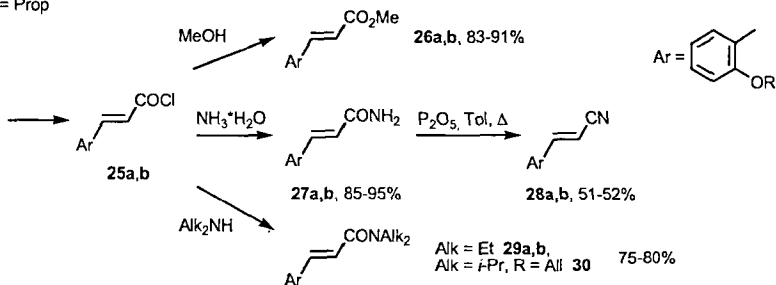
2-(4-Метилбензилиден)индан-1,3-дион **22** получен из диэтилфталата.



Исходным соединением в синтезе азиридинов **8-12** стал салициловый альдегид, поскольку его конденсация с малоновой кислотой приводит к продуктам с дизамещенной двойной связью, а алкилирование гидроксильной группы дает возможность ввести в боковую цепь ненасыщенные заместители.

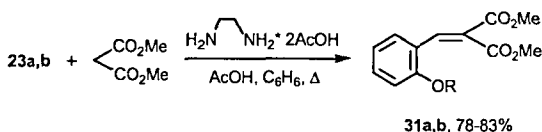


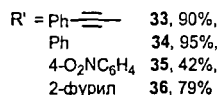
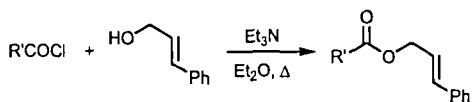
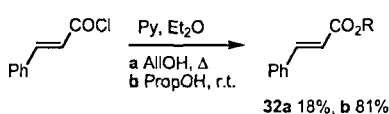
a R = All
b R = Prop



(*E*)-Конфигурация соединений **20a-c**, **26-29a,b** и **30** подтверждается величинами констант спин-спинового взаимодействия протонов при двойной связи (³*J* = 15-17 Гц).

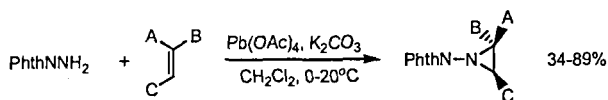
Сложные эфиры **31,32a,b** и **33-36** получены по приведенным схемам.





Соединения **24a,b**, **26b**, **27-29a,b**, **30** и **31b** ранее не были описаны. Их строение и состав подтверждаются данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектроскопии и элементного анализа. Для остальных соединений спектры ЯМР ¹H и температуры плавления (для твердых веществ) хорошо согласуются с литературными данными.

Синтез N-фталимидазиридинов **1-17** осуществлен по стандартной методике.



Почти все полученные азиридины не были описаны ранее. Их структура и состав определены по данным спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектроскопии и/или элементного анализа. Сохранение конфигурации двойной связи исходных непредельных соединений в продуктах подтверждается величинами вицинальных КССВ азиридиновых протонов (~5.0-6.0 Гц).

Азиридины **2**, **3,4a,b** и **8-10a,b**, по данным спектроскопии ЯМР ¹H, существуют при комнатной температуре в виде смеси двух инвертомеров со значительным преобладанием одного из них (соотношение 1 : ≤0.07), причем доминирующей является пространственно более выгодная форма с *анти*-расположением фталимидной и фенильной групп. Для азиридинов **14-17** с близкими по объему заместителями при атомах углерода избыток основного инвертомера в смеси гораздо меньше (1:(0.5÷0.7)), и он имеет *син*-ориентированные группы Ph и PhthN. Дизамещенные азиридины **6b,11** и **13a,b**, как и тризамещенные **7,12a,b**, существуют в виде одного инвертомера; в азиридинах **1,5** и **6a** инверсия атома азота вырождена.

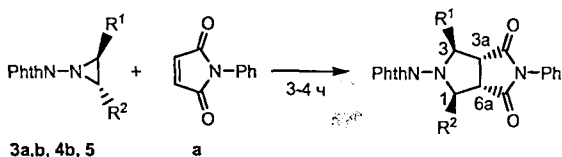
Термические превращения N-фталимидазиридинов проводили в герметичном термостойком стеклянном реакторе (в нескольких случаях – в запаянной ампуле) при нагревании на силиконовой бане, снабженной контактным термометром, в растворе абсолютного бензола (при температурах ниже 160°C) или толуола (выше 160°C). Оптимальную температуру проведения реакции определяли, контролируя методом ТСХ изменение состава реакционной смеси за ~30 мин при повышении температуры от 20°C с шагом в ~15°C. По окончании нагревания снимали спектр ЯМР ¹H реакционной смеси.

2.2. Нагревание N-фталимидазиридинов в присутствии диполярфилов

2.2.1. Реакции азиридинов 3a,b, 4b и 5 с N-фенилмалеимидом

Ранее было показано¹, что раскрытие азиридина 2 с последующим 1,3-диполярным циклоприсоединением образующегося азометинида к диполярфилам a,c,d со связью C=C протекает в более мягких условиях, чем для азиридинов 1 и 6a,b, что было объяснено лучшей стабилизацией возникающего диполя фенильной группой, нежели электроноакцепторными заместителями. Для проверки этого предположения мы выбрали азиридины 3a,b, 4b и 5, имеющие при атомах углерода различные комбинации акцепторных и донорных заместителей. В качестве диполярфила взяли N-фенилмалеимид a, реакции с которым отличаются наименьшим осмолением и наибольшим выходом.

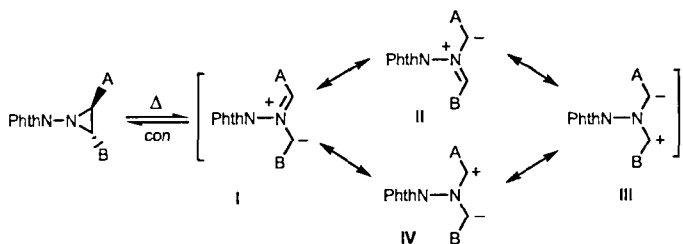
В результате нами были получены неизвестные ранее производные N-фталимидопирролидина 37a,b и 38, и подобраны температуры, при которых реакции завершались примерно за одинаковое время. Исключением стал азиридин 5, полная конверсия которого прошла за 3 ч при 120°C, но соответствующий аддукт в результате зафиксирован не был (см. раздел 2.3).



	R ¹	R ²		
1	CN	CN	220°C	58% ¹
2	CN	Ph	120°C	82% ¹
3a	CN	4-O ₂ NC ₆ H ₄	135°C	37a, 89%
3b	CN	4-MeOC ₆ H ₄	115°C	37b, 69%
4b	CO ₂ Et	Ph	150°C	38, 69%
5	Ph	Ph	120°C	–
6a	CO ₂ Me	CO ₂ Me	220°C	88% ¹

Сравнивая условия проведения реакций, можно заметить, что разрыв азиридиновой связи C–C происходит тем легче, чем сильнее донорные свойства заместителя при одном атоме углерода и акцепторные – при другом, то есть чем выше ее поляризация. В результате разрешенного в термических условиях конротаторного раскрытия *транс*-дизамещенного азиридинового цикла образуются 1,3-диполи (*E,E*)- или (*Z,Z*)-типа (вторая форма, как более вероятная, изображена на схеме), октетстабилизированные в резонансных структурах I и II. При заместителях различного характера распределение зарядов в азометинида становится несимметричным, и значительно увеличивается вклад резонансных структур III и IV, при этом дестабилизирующее влияние акцепторной фталимидной группы уменьшается.

¹ Ушков, А.В. Производные 1-фталимидазиридин-2-карбоновой кислоты в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения : дис. ... канд. хим. наук : защищена 24.03.2009 : утв. 16.06.2009 / А.В. Ушков. – СПб. : Изд-во СПбГУ, 2008. – 160 с.



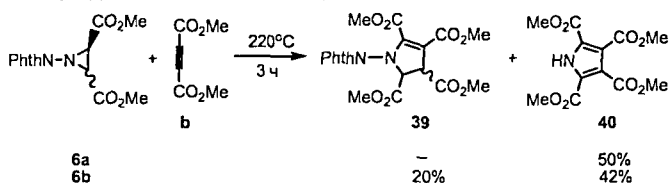
Аддукты **37a,b** и **38** охарактеризованы данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектроскопии высокого разрешения. Для этих соединений (как и для почти всех остальных синтезированных нами производных N-фталимидопирролидина) характерно замедленное вращение фталимидной группы по связи N-N, что проявляется в спектрах ЯМР ^{13}C в сильном уширении и даже исчезновении сигналов атомов $\text{C}^{a,b}$ и CON.

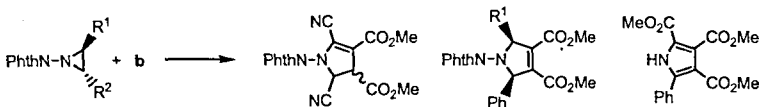
Виндальные КССВ протонов во всех трех соединениях примерно одинаковые: $^3J_{1,6a} = 5.6-6.5$, $^3J_{3a,6a} = 9.3-9.6$, $^3J_{3,3a} = 7.8-8.4$ Гц, поэтому для определения конфигурации аддуктов мы воспользовались методом спектроскопии 2D NOESY. Указанная структура продуктов **37a,b** и **38** соответствует разрешенному в термических условиях конротаторному раскрытию *транс*-дизамещенных азиридинов **3a,b** и **4b** в *цис*-азометинилиды и их последующему согласованному 1,3-диполярному циклоприсоединению к двойной связи N-фенилмалеимида. При этом из двух возможных при таком механизме реакции аддуктов образовались только менее напряженные изомеры *экзо*-типа.

2.2.2. Реакции азиридинов **1,2,4a** и **6a,b** с диметилацетилендикарбоксилатом

Диметилацетилендикарбоксилат (ДМАД) **b** является одним из наиболее активных и часто используемых диполярофилов, и реакции с его участием стали следующим этапом нашей работы. В качестве объектов мы выбрали соединения **1,2,4a** и **6a,b**. При этом температура и продолжительность нагревания, необходимые для завершения реакции каждого азиридина, оказались такими же, как и в опытах с N-фенилмалеимидом. Только в случае азиридина **1** его полное исчезновение из реакционной смеси было зафиксировано всего через 1.5 ч при 150°C , поэтому мы предполагаем участие ДМАД **b** на стадии раскрытия цикла, что дополнительно подтверждается получением смеси изомерных продуктов.

Во всех случаях выделены соединения (**39-44**), образование которых можно трактовать как результат 1,3-диполярного циклоприсоединения к ДМАД соответствующих азометинилидов. Из них ранее были известны лишь пирролы **40,44**, отождествленные с описанными в литературе препаратами по спектрам ПМР.



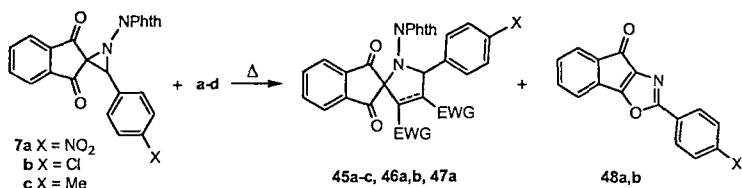


	R ¹	R ²				
1	CN	CN	150°C, 1,5 ч	41, 33%		
2	CN	Ph	120°C, 2 ч		42, 77%	
4a	CO ₂ Me	Ph	150°C, 3,5 ч		43, 32%	44, 21%

Строение всех новых соединений установлено по данным спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрологии, элементного анализа. В некоторых случаях для определения структуры и конфигурации продуктов применялись дополнительные методы (NOESY, PCA). Для *N*-фталимидопирролинов **39,41-43** характерно медленное в шкале времени ЯМР вращение по связи N-N, что проявляется в спектрах ЯМР в уширении сигналов атомов C^{a,b} и исчезновении сигналов имидных атомов углерода, а иногда и в искажении симметрии мультиплета фталимидных протонов. В углеродных спектрах 2-пирролинов **39** и **41** наблюдается даже удвоение сигналов атомов углерода фталимидной группы.

2.2.3. Реакции спироазиридинов **7a-c** с дипольярофилами

Спироазиридины **7a-c** интересны как потенциальные источники необычных азотинилидов, один из атомов углерода которых находится в составе цикла. Однако азиридины **7a-c** неустойчивы на воздухе, и мы не смогли выделить соединение **7c** в чистом виде, хотя и зафиксировали его образование методом ТСХ. Их 1,3-дипольярное циклоприсоединение к дипольярофилам **a-d** дает спироочлененные аддукты **45-47** и оксазолы **48** в указанных соотношениях.



Условия реакций азиридинов **7a-c** с дипольярофилами **a-d** и выходы продуктов (аддукт / оксазол **48**, %)

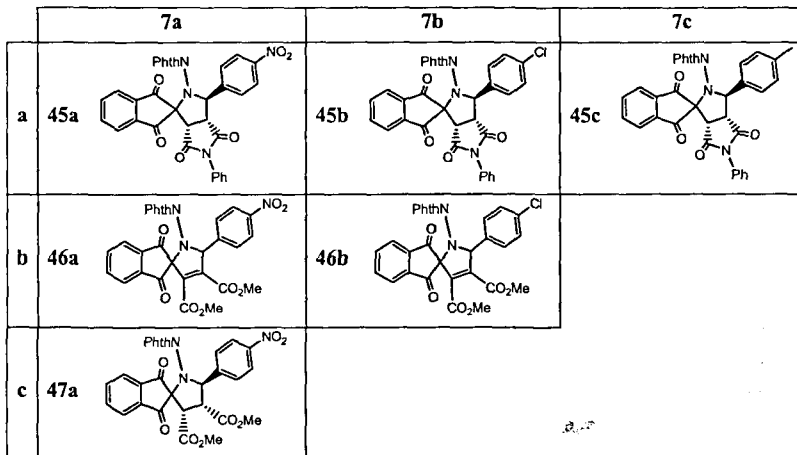
		a	b	c	d
7a	75°C, 8 ч	87 / 0	66 / 5	25 / 30	0 / 60
7b	55°C, 9 ч	95 / 0	77 / 14	0 / 28	0 / 37
7c	25°C, 1,5 д	34 / 0 ²	0 / 0	0 / 0	0 / 0

Видно, что при уменьшении акцепторного характера заместителя в *para*-положении фенильного кольца азиридинов **7** оптимальная температура проведения реакции заметно понижается, что полностью согласуется с результатами нагревания в присутствии дипольярофилов дизамещенных соединений (раздел 2.2.1, 2.2.2). То есть, действительно, для *N*-фталимидоазиридинов с заместителями различного электронного характера у соседних

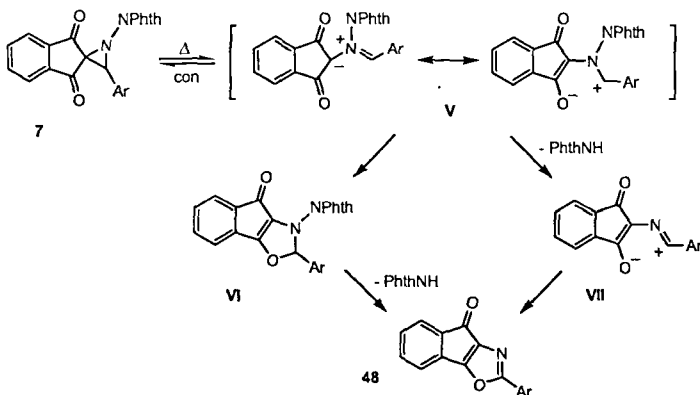
² Выход на две стадии.

атомов углерода образование азометинилидов происходит легче по сравнению с только акцепторнозамещенными соединениями.

Конфигурация аддуктов **45,47** вполне предсказуема, но для ее дополнительного подтверждения мы воспользовались методом спектроскопии NOESY. И здесь везде получен только один из двух возможных при таком механизме (менее стерически напряженный), то есть реакция протекала стереоселективно.

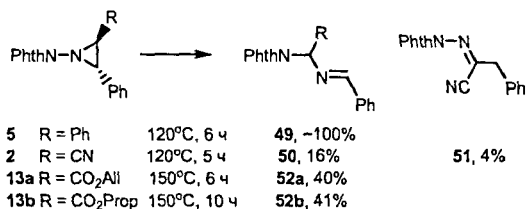


Образование оксазолов **48a,b** есть результат 1,5-диполярной электроциклизации промежуточного азометинида **V** вследствие неизбежной пространственной близости одной из двух кетогрупп к концевому атому углерода 1,3-диполя. Потеря фталимидного фрагмента при этом может происходить двумя путями. Азометинилд **V**, образующийся в термических условиях при конротаторном раскрытии азиридинового цикла **7**, может либо циклизироваться в оксазолин **VI** с последующим отщеплением фталимида, либо сразу превращаться в нитрилилд **VII**, который затем замыкается в оксазол **48**.



2.3. Термическая изомеризация N-фталимидазиридинов

Как уже упоминалось, в результате нагревания азиридина **5** в присутствии N-фенилмалеимида продукт циклоприсоединения получен не был. Для понимания произошедшего мы нагрели азиридин **5** при той же температуре в отсутствие диполярофилов, и за 6 ч он полностью исчез, а спектр ЯМР ^1H реакционной смеси представлял собой практически чистый спектр соединения, которому мы приписываем структуру **49**. Аналогичный результат (имины **50**, **52a,b**) получен и при нагревании азиридинов **2** и **13a,b**, хотя в последних двух случаях мы рассчитывали на внутримолекулярное циклоприсоединение азометинилидов к кратной связи в боковой цепи. Однако нагревание до полного исчезновения азиридина **1**, имеющего две акцепторные группы при атомах углерода, привело лишь к сильному осмолению.



Следует отметить, что во всех случаях было зафиксировано только по одному из двух возможных региоизомерных иминов, структура которых следует из проявления ЯЭО между *орто*-протонами фенильной группы и протоном CH=N в их спектрах NOESY. Образование гидразона **51** можно трактовать как результат побочного процесса раскрытия связи C-N азиридина **2** в жестких условиях реакции.

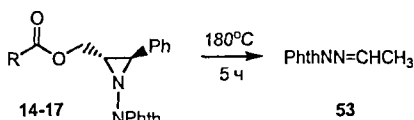
Аналогичные продукты были получены и при нагревании азиридина **2** в присутствии некоторых несимметричных непредельных соединений (нитрил и метиловый эфир (*E*)-коричной кислоты, этиловый эфир (*E*)-3-фенил-2-цианопропеновой кислоты). По данным ЯМР ^1H , реакционная смесь после исчезновения исходного азиридина состояла из неизрасходованного диполярофила, фталимида, имида **50** и/или гидразона **51** и неидентифицируемых продуктов осмоления. По-видимому, здесь барьер активации бимолекулярной реакции азометинида с малоактивными диполярофилами оказался выше, чем для мономолекулярной изомеризации, которая и стала предпочтительным процессом.

Таким образом, образование иминов типа **50** – общее направление термических превращений дизамещенных N-фталимидазиридинов, имеющих хотя бы один арильный заместитель, протекающее региоселективно: в продукте фталимидная группа находится при атоме углерода с более электрооакцепторным заместителем, и чем выше его акцепторные свойства, тем выше устойчивость имида. Мы предполагаем, что этот процесс происходит как 1,2-сдвиг фталимидной группы от атома азота к атому углерода в азометиниlide, скорее всего, по согласованному механизму.

2.4. Термические превращения N-фталимидазиридинов с кратной связью в боковой цепи

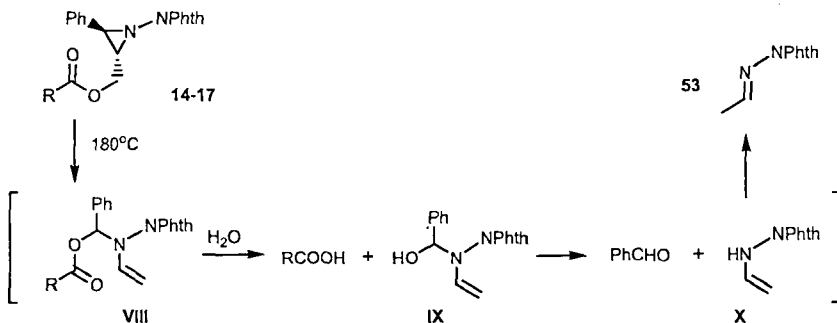
2.4.1. Нагревание азиридинов 14-17

Исследование превращений азиридинов 14-17 предпринято с целью изучения возможности термической генерации и последующего внутримолекулярного 1,3-дипольного циклоприсоединения соответствующих азометинилидов к кратной связи в боковой цепи или к ароматической системе. Через 5 ч при 180°C исходные соединения, действительно, исчезали, но при этом в спектрах ПМР реакционных смесей не появлялись сигналы ожидаемой мультиплетности в области δ 2-6 м.д. Зато общим продуктом всех реакций оказался фталоилгидразон ацетальдегида 53, механизм образования которого не слишком очевиден.



	R	выход 53, %
14	Ph-C≡C-	43
15	Ph	6
16	4-O ₂ NC ₆ H ₄	45
17		13

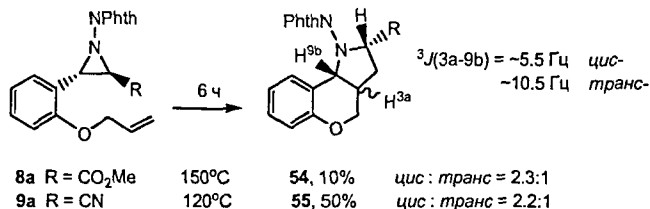
Мы предлагаем схему, ключевой стадией которой является перегруппировка типа Коупа исходного азиридина в соединение VIII. Оно далее гидролизуется в аминьял IX, легко распадающийся до фталонамина X. На заключительном этапе происходит его изомеризация в гидразон 53. В отличие от ранее описанных реакций, здесь не участвует возможный азометинилид, что, однако, согласуется с трудностью генерации диполей из азиридинов с одним стабилизирующим заместителем. Насколько нам известно, примеры подобных превращений азиридинов до сих пор описаны не были.



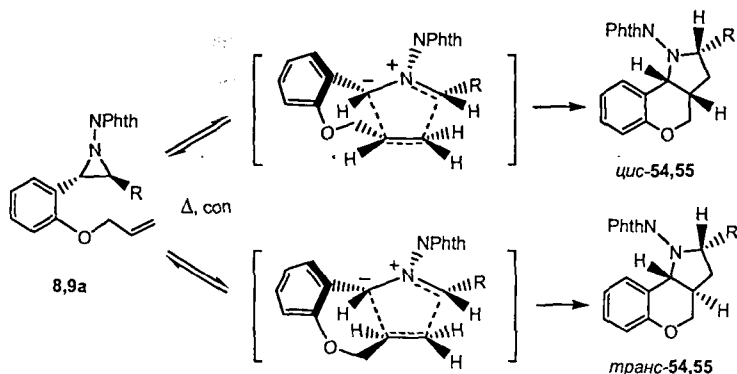
2.4.2. Нагревание азиридинов 8-12

Заключительной частью нашей работы стало исследование превращений, происходящих при нагревании азиридинов 8-12. В этих соединениях *орто*-расположение азиридинового цикла и боковой цепи с кратной связью позволяло рассчитывать на легкое протекание внутримолекулярного циклоприсоединения вследствие пространственной близости реагирующих фрагментов. И действительно, в результате нагревания аллилоксизамещенных

азиридинов **8a** и **9a** были получены ожидавшиеся конденсированные производные N-фталимидопирролидина **54** и **55** в виде смесей двух диастереомеров в соотношении ~2:1. Наиболее ясно различие между диастереомерами проявляется в величинах вицинальных КССВ пары узловых протонов, и сопоставление их с литературными данными позволяет заключить, что основными компонентами смесей являются изомеры с *цис*-сочленением пяти- и шестичленного колец, а минорными – с *транс*-сочленением. Ориентация заместителя R следует из данных NOESY, которые дополнительно подтверждают характер сочленения колец.

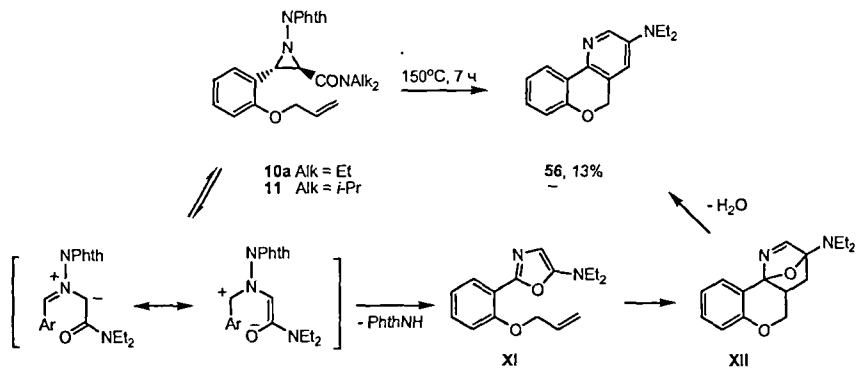


Строение соединений **54** и **55** отвечает разрешенному при нагревании конротаторному раскрытию *транс*-азиридина и указывает на согласованный характер циклоприсоединения. При этом возможны два переходных состояния, различающихся ориентацией диполя и двойной связи, что и приводит к продуктам с *цис*- и *транс*-сочленением пяти- и шестичленного колец.



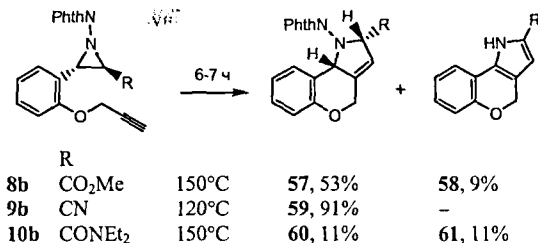
Неожиданным оказался результат нагревания азиридина **10a**. В этом случае в спектре ПМР сильно осмолившейся реакционной смеси мы не наблюдали даже следов ожидавшегося аддукта, а единственным продуктом, который из нее удалось выделить, являлся хромено-пиридин **56**.

Такое строение подтверждается его масс-спектром, данными спектроскопии ЯМР, NOESY и элементного анализа. Наиболее вероятной представляется следующая схема образования соединения **56**. Сначала происходит превращение азиридина **10a** в оксазол **XI**, затем следует внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера, сопровождаемая отщеплением молекулы воды от интермедиата **XII**.



Однако опыт с диизопропильным аналогом **11** не дал подобного результата. По-видимому, разветвленная диизопропиламидная группа создает большие стерические препятствия для осуществления реакции по представленному механизму, и азиридин (либо промежуточные продукты) разлагается в жестких условиях.

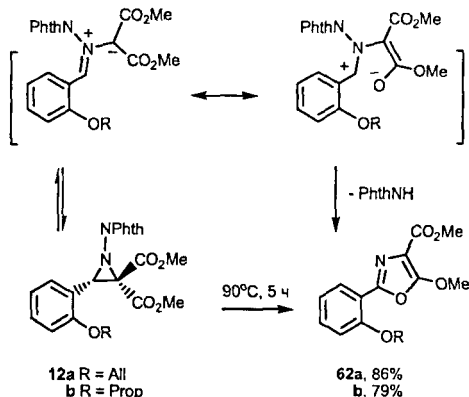
Нагревание азиридинов **8-10b** с тройной связью в боковой цепи во всех случаях привело к ожидаемым продуктам 1,3-диполярного циклоприсоединения: конденсированным производным пирролина и пиррола **57-61**.



Примечательно, что для сходно замещенных азиридинов с двойной **8-10a** и тройной **8-10b** связью в боковой цепи для примерно одинакового времени завершения реакций требуются одинаковые температуры нагревания (120°C для соединений с группой CN **9a,b** и 150°C для соединений с CO₂Me **8a,b** и CONEt₂ **10a,b**), то есть и для внутримолекулярных реакций азиридинов скоростью определяющей стадией является образование азометинилида. Разные выходы сходно замещенных продуктов циклоприсоединения по двойной и по тройной связи, на наш взгляд, являются следствием пространственных факторов. Как уже было показано (ср. для **8a** и **9a**), в переходном состоянии плоскость двойной связи должна быть копланарна плоскости илидного фрагмента. Для тройной связи, имеющей осевую симметрию, определенной ориентации не требуется, что приводит к увеличению доли реакции циклоприсоединения среди конкурирующих процессов разрушения азометинилида.

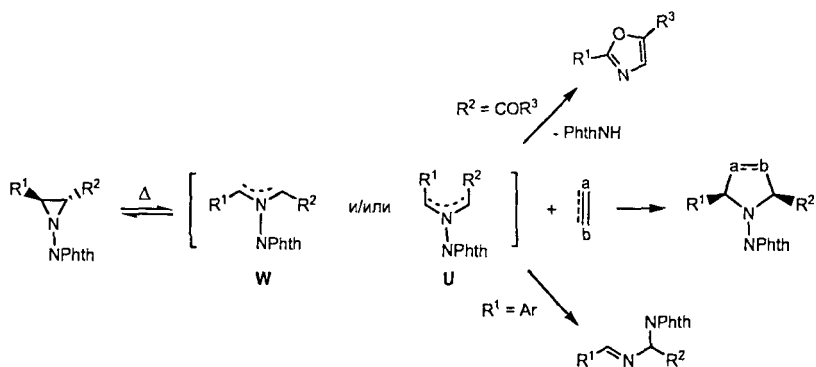
Азиридины **12a,b** с дополнительным акцепторным заместителем в азиридиновом цикле при 90°C полностью исчезают за 5 ч. Однако вместо продуктов внутримолекулярного

1,3-дипольного циклоприсоединения в обоих случаях с хорошими выходами были выделены только 5-метоксиоксазолы **62a,b** – результат 1,5-дипольной электроциклизации образующихся азометинилидов, что, как и в случае спироазиридинов **7**, по-видимому, объясняется неизбежной пространственной близостью к связи C=O одной из двух соседних сложноэфирных групп.



2.5. О механизмах термических превращений N-фталимидоазиридинов

Полученные результаты позволяют считать, что первой стадией процессов, происходящих при нагревании N-фталимидоазиридинов, почти во всех случаях является разрешенное в термических условиях правилами сохранения орбитальной симметрии конротаторное раскрытие азиридинового цикла в соответствующий азометинилид. Далее, в зависимости от заместителей в диполе и состава реакционной смеси, для него возможны три конкурирующих направления превращений: изомеризация в имин с миграцией фталимидной группы, 1,5-дипольная электроциклизация в оксазолы, а при наличии подходящего дипольофила – циклоприсоединение по его кратной связи.



Заметим, что условия, в которых протекают все реакции, в частности температура нагревания, определяются числом и характером заместителей в азиридине. Это на наш взгляд убедительно доказывает, что ключевой и скорость определяющей стадией является именно

образование азометинилида.

1,5-Диполярная электроциклизация в оксазолы возможна только для соединений, имеющих связь C=O при концевом атоме углерода возникающего азометинилида. Для азиридинов, не имеющих карбонильной группы, конкурируют два процесса: циклоприсоединение и превращение в имин. Второй идет с меньшей скоростью, и в присутствии активных диполярофилов его доля минимальна.

1,3-Диполярное циклоприсоединение, очевидно, протекает согласованно, о чем свидетельствует *цис*-расположение в аддуктах заместителей бывшего *транс*-2,3-дизамещенного азиридинового цикла и сохранение относительной ориентации заместителей диполярофилов. Дополнительно можно подчеркнуть, что в реакциях с *N*-фенилмаленимидом и диметилмалеатом получается только один из двух возможных при таком механизме стереоизомеров. Это означает, что присоединение протекает еще и стереоселективно с образованием менее стерически напряженных аддуктов *экзо*-типа. Сходство оптимальных условий реакций одного и того же азиридина с разными диполярофилами дополнительно подтверждает сделанный выше вывод о лимитирующей стадии. Барьер активации циклоприсоединения зависит от структуры диполярофила, поэтому в случае малоактивных «ловушек» зачастую предпочтительными становятся внутримолекулярные процессы, скорость которых определяется только заместителями азиридинового цикла.

3. Выводы

1. Термически индуцированное внутри- и межмолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение ди- и тризамещенных *N*-фталимидоазиридинов к кратным углерод-углеродным связям протекает стереоспецифично и стереоселективно и может служить методом синтеза пятичленных азотистых гетероциклов заданного пространственного строения.
2. С циклоприсоединением могут конкурировать внутримолекулярные превращения *N*-фталимидоазиридинов, причем иногда эти процессы становятся основными. Их направление и вклад во многом определяются характером заместителей при атомах углерода трехчленного цикла. Для ацилзамещенных азиридинов характерно превращение в 1,3-оксазолы, а азиридины, имеющие арильный заместитель, изомеризуются в имины с 1,2-сдвигом фталимидной группы к атому углерода, несущему более электроноакцепторный заместитель.
3. Общей и скоростью определяющей стадией всех термических превращений *N*-фталимидоазиридинов является раскрытие трехчленного цикла по связи C-C в азометинилид, идущее в соответствии с правилами сохранения орбитальной симметрии. Увеличение числа заместителей в азиридиновом кольце, способных к стабилизации 1,3-диполя, облегчает его генерацию. При этом для *N*-фталимидоазиридинов с заместителями различного электронного характера при соседних атомах углерода образование азометинилидов происходит легче по

сравнению с соединениями с двумя акцепторными группами.

4. Для пятичленных N-фталимидогетероциклов с заместителями при обоих α -углеродных атомах характерно медленное в шкале времени ЯМР вращение по связи N–N. При этом заместитель при sp^2 -гибридизованном α -атоме углерода создает большие препятствия для вращения фталимидной группы, чем при sp^3 -гибридизованном атоме.
5. Для (3-фенил-1-фталимидоазиридин-2-ил)метилловых эфиров карбоновых кислот обнаружено термическое внутримолекулярное превращение во фталоилгидразон ацетальдегида.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Список статей, опубликованных в журналах, содержащихся в Перечне ВАК РФ:

1. Панькова, А.С. О структуре продуктов взаимодействия 2,3-дизамещенных N-фталимидоазиридинов с диметилацетилендикарбоксилатом / А.С. Панькова, А.В. Ушков, М.А. Кузнецов, С.И. Селиванов // Вестник СПбУ, сер. 4. – 2009. – Вып. 1. – С. 150–154.
2. Pankova, A.S. Intramolecular cycloaddition of N-phthalimidoaziridines to double and triple carbon–carbon bonds / A.S. Pankova, V.V. Voronin, M.A. Kuznetsov // Tetrahedron Letters. – 2009. – Vol. 50. – №44. – P. 5990–5993.

Список других работ:

1. Панькова, А.С. Термолит нитрилов 1-фталимидоазиридин-2-карбоновых кислот в присутствии диполярфилов / А.С. Панькова, А.В. Ушков, М.А. Кузнецов // Материалы международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности». Санкт-Петербург, 26-29 июня 2006 г. – СПб.: ВВМ, 2006. – С. 322–323.
2. Pan'kova, A.S. Spatial Structure Assignment for Mono- and Bicyclic Pyrrolidines / A.S. Pan'kova, A.V. Ushkov, M.A. Kuznetsov, S.I. Selivanov // Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter. International Symposium and Summer School in Saint-Petersburg. Saint-Petersburg, 9-13 July 2006. – Saint-Petersburg: «Solo», 2006. – P. 114.
3. Панькова, А.С. N-Фталимидозометинилиды: генерирование и присоединение по связям C=C / А.С. Панькова, А.В. Ушков, М.А. Кузнецов // Материалы X молодежной конференции по органической химии. Уфа, 26-30 ноября 2007 г. – Уфа: «Реактив», 2007. – С. 55.
4. Панькова, А.С. N-фталимидоазиридины в реакциях внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения / А.С. Панькова, В.В. Воронин, М.А. Кузнецов // Материалы международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод–углеродными связями» Санкт-Петербург, 16-19 июня 2008 г. – СПб.: ВВМ, 2008. – С. 123.

5. Панькова, А.С. О структуре продуктов циклоприсоединения N-фталимидоазиридинов к ДМАД / А.С. Панькова, А.В. Ушков, М.А. Кузнецов, С.И. Селиванов // *Материалы международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями»*. Санкт-Петербург, 16-19 июня 2008 г. – СПб.: ВВМ, 2008. – С. 165.
6. Панькова, А.С. Построение конденсированных гетероциклов путем внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения N-фталимидоазиридинов / А.С. Панькова, В.В. Воронин, М.А. Кузнецов // *Материалы XI молодежной конференции по органической химии*. Екатеринбург, 23-29 ноября 2008 г. – Екатеринбург: 2008. – С. 165–168.
7. Pankova, A.S. N-Phthalimidospiroaziridines in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions / A.S. Pankova, M.A. Kuznetsov // *Материалы международной конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI века»*. Санкт-Петербург, 21-24 апреля 2009 г. – СПб.: 2009. – С. 413–414.
8. Панькова, А.С. Термолиз спироциклических N-фталимидоазиридинов в присутствии диполярофилов / А.С. Панькова, М.А. Кузнецов // *Материалы международной конференции по органической химии «Новые направления в химии гетероциклических соединений»*. Кисловодск, 3-8 мая 2009 г. – Кисловодск: 2009. – С. 206–207.
9. Панькова, А.С. N-Фталимидоазиридины в синтезе гетероциклов / А.С. Панькова, М.А. Кузнецов // *Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН*. Москва, 25-30 октября 2009 г. – Москва: 2009. – С. 335.

Подписано к печати 16 ноября 2009 г. Формат бумаги 60×84 ¹/₁₆.

Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать цифровая. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ 4543.

Отпечатано в Отделе оперативной полиграфии химического факультета СПбГУ

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

Тел.: (812) 428-4043, 428-6919

(9)