

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ



На правах рукописи

Сайк

**САЙК
Сергей Павлович**

**1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ
АЗОМЕНИМИНОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРАЗОЛИДИНА И 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

10 ДЕК 2009

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2009 г

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

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Молчанов Александр Павлович

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Алексеев Валерий Владимирович
доктор химических наук, профессор
Островский Владимир Аронович

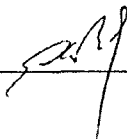
Ведущая организация: **Институт Органической Химии
им. Н. Д. Зелинского РАН**

Защита состоится «24» декабря 2009 года в 16³⁰ ч. 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, 199034, СПбГУ, Университетская наб., д.7/9).

Автореферат разослан «20» ноября 2009 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.Ф. Хлебников

1. Общая характеристика работы

Актуальность темы. Химия азометиниминов – соединений, содержащих биполярный фрагмент последовательно связанных атомов углерода и двух атомов азота, – в последние десятилетия активно развивается. Высокая реакционная способность к большому числу реагентов, возможность протекания реакций по разным реакционным центрам, внутримолекулярные термические и фотохимические превращения делают азометинимины важным синтоном в синтезе различных гетероциклических систем.

Особый интерес представляют лабильные азометинимины на основе пиразолидина и 3,4-дигидроизохинолина, имеющие два общих атома с циклической системой, поскольку эти диполи в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения позволяют получать поликонденсированные гетероциклические соединения. Имеющиеся литературные данные относятся, в основном, к изучению влияния строения диполярофила на протекание реакции циклоприсоединения, в то время как о влиянии метода генерации и строения азометиниминов данных крайне мало. Таким образом, можно полагать, что исследования в этой области имеют большой синтетический и теоретический интерес.

Цель работы состояла в исследовании термических превращений несимметрично замещенных 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов, ведущих к образованию нестабильных азометиниминов, в отсутствие и в присутствии диполярофилов и изучении химического поведения азометиниминов на основе 3,4-дигидроизохинолина, генерированных различными способами, и включала решение следующих задач:

– разработку методов синтеза несимметрично замещенных 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов и 1-метил-1,3,4,8b-тетрагидро[1,2]диазирино[3,1-a]изохинолинов; изучение их термической изомеризации;

– разработку методов генерации азометиниминов, включенных в систему 3,4-дигидроизохинолина; сравнение термического поведения *транс*- и *цис*-диазиридинов, имеющих 3-фенилдиазиридиновый фрагмент, но отличающихся топологией алкильного замещения;

– изучение и сравнение регио- и стереоселективности в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения обоих типов азометиниминов в зависимости от степени замещения в субстрате и реагенте; а также установление зависимости стереоселективности циклоприсоединения от метода генерации 3,4-дигидроизохинолиновых азометиниминов.

Научная новизна работы. Установлены основные закономерности 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиниминов, полученных при термоллизе несимметрично замещенных 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов, и

азометиниминов с фрагментом 3,4-дигидроизохинолина, генерированных различными способами. Показана определяющая роль стерических факторов на стереохимический результат реакций циклоприсоединения. Впервые показано, что гидразоны – *N*-[3,4-дигидро-2(1*H*)-изохинолил]-*N*-метиленамины – могут выступать в роли источников азометиниминов со структурным фрагментом 3,4-дигидроизохинолина.

Автор защищает: достоверность полученных экспериментальных данных, правильность их обработки и интерпретации, установленные закономерности и сделанные на их основе обобщения.

Практическая значимость работы. Разработаны методы получения несимметричнозамещенных 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов и 1-метил-1,3,4,8b-тетрагидро[1,2]диазирино[3,1-а]изохинолинов, стабильных азометиниминов на основе 3,4-дигидроизохинолина – *N*-арил(3,4-дигидроизохинолиний-2-ил)амидов. На основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-арилмалеимидов к 3,4-дигидроизохинолиновым азометиниминам предложены методы синтеза (включая одnoreакторные) пергидропирроло[3',4':3,4]пиразоло[5,1-а]изохинолин-9,11-дионов. При термоллизе несимметрично замещенных 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов в присутствии фенилизоцианата и *N*-(4-бромфенил)малеимида, получен ряд новых пергидропиразоло[1,2-а][1,2,4]триазол-1-онов и пергидропиразоло[1,2-а]пирроло[3,4-с]пиразол-1,3-дионов.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: X и XI всероссийских научных конференциях «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2004 и 2008), IV молодежной школе-конференции по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» (Санкт-Петербург, 2005), конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006), конференции «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (Санкт-Петербург, 2009), пятой международной молодежной конференции по органической химии «Вклад университетов в развитие органической химии» (Санкт-Петербург, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи, тезисы 7 докладов.

Структура диссертации. Работа изложена на 116 листах машинописного текста (исключая приложение). Она состоит из литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Литературный обзор посвящен методам генерации циклических азометиниминов и их регио- и стереоселективности в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Во втором разделе рабо-

ты представлены результаты исследований превращений азометиниминов на основе пиразолидина и 3,4-дигидроизохинолина в отсутствие диполярофила, рассматривается стереоселективность азометиниминов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения, дана теоретическая интерпретация полученных данных на базе квантово-химических расчетов.

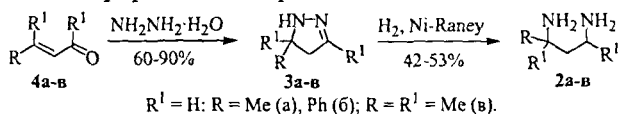
Методики синтеза новых соединений и их характеристики приведены в экспериментальной части.

2. Основные результаты и их обсуждение

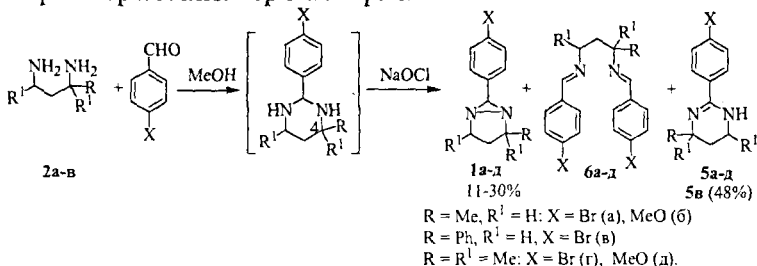
2.1. Синтез источников азометиниминов

2.1.1. Несимметрично замещенные 6-арил-1,5-диазацикло[3.1.0]гексаны

Исходные для синтеза несимметрично замещенных 6-арил-1,5-диазацикло[3.1.0]гексанов **1а-д** замещенные 1,3-диаминопропаны **2а-в** получали каталитическим гидрированием пиразолинов **3а-в** по схеме:



Диазиридины **1а-д** получены конденсацией 1,3-диаминопропанов **2а-в** с бензальдегидами с последующим окислением реакционных смесей щелочным раствором гипохлорита натрия.

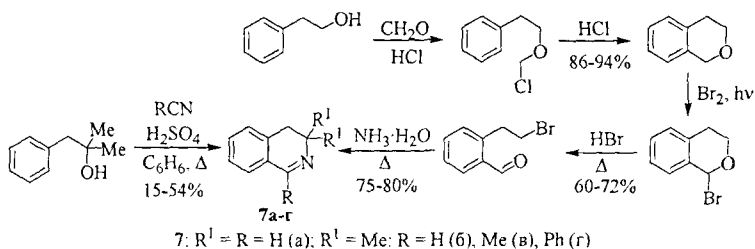


Строение впервые полученных диазациклогексанов **1а-д** подтверждено спектральными данными (ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C), данными элементного анализа, а также данными спектроскопии 2D ЯМР ^1H (NOESY) (для соединений **1б** и **1д**). Анализ двумерных спектров ЯМР ^1H показал, что оба соединения существуют исключительно в виде *экзо,экзо*-изомеров.

Установлено, что введение заместителей в четвертое положение гексагидропиримидинов создавало пространственные трудности для окислительной циклизации указанных соединений в диазиридины **1а-д**, способствуя образованию амидинов **5а-д**.

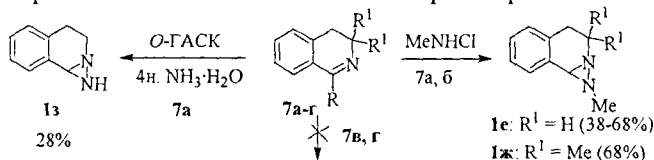
2.1.2. Синтез 1,3,4,8b-тетрагидро[1,2]диазирино[3,1-а]изохинолинов

3,4-Дигидроизохинолин **7а** синтезирован по схеме, приведенной ниже, с общим выходом 39-54%.



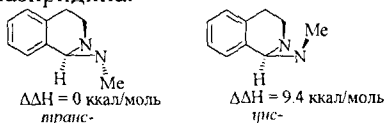
3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолины **7б-г** получали из 2-метил-1-фенилпропан-2-ола и соответствующего нитрила в присутствии серной кислоты с выходами 15-54%.

Диазиридины **1е, ж** получены при обработке соответствующих 3,4-дигидроизохинолинов **7а, б** пятикратным избытком *N*-хлорметиламина. Диазиридин **1з** получен при обработке 3,4-дигидроизохинолина гидроксилмин-*O*-сульфоновой кислотой в метанольном растворе аммиака.



При обработке 1-замещенных 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолинов **7в, г** избытком *N*-хлорметиламина получить соответствующие диазиридины нам не удалось.

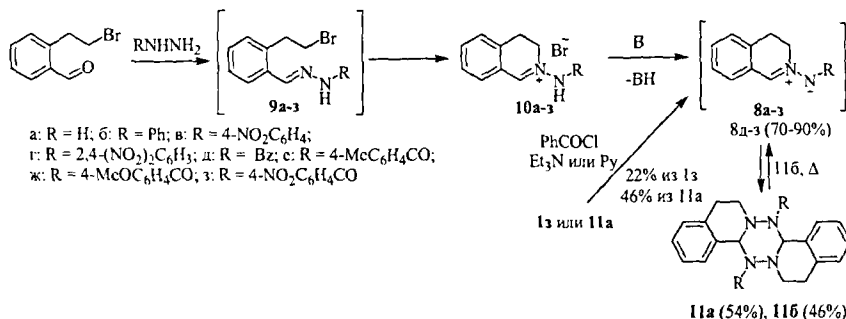
Согласно литературным данным *N,N'*-дизамещенные моноциклические диазиридины существуют преимущественно в *транс*-конфигурации. Расчет методом DFT (B3LYP, базис 6-31G(d)), проведенный для соединения **1е**, показал, что *N,N'*-*транс*-диазиридин на 9.4 ккал/моль стабильнее соответствующего *цис*-диазиридина.



Таким образом, можно полагать, что 1,3,4,8b-тетрагидро[1,2]дизазирино[3,1-*a*]изохинолины **1е** и **1ж**, в отличие от соединений **1а-г**, должны иметь *транс*-конфигурацию *N,N'*-диалкильного фрагмента.

2.1.3. Получение *N*-арил- и *N*-ароил(3,4-дигидроизохинолиний-2-ил)амидов и гексагидротетразинов

Лабильные *N*-арил(3,4-дигидроизохинолиний-2-ил)амиды **8а-в** и стабильные *N*-ароил(3,4-дигидроизохинолиний-2-ил)амиды **8д-з** получали из 2-(2-бромэтил)бензальдегида и арилгидразинов (ароил) в присутствии триэтиламина или пиридина.

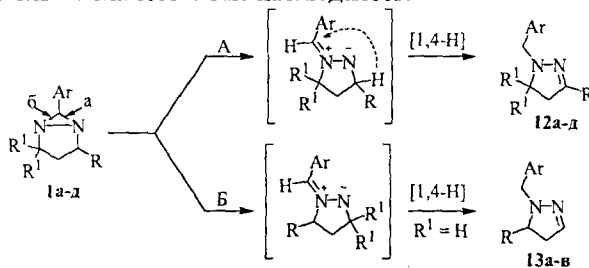


АзOMETинимин **8а** димеризовался за несколько секунд, приводя к гексагидротетразину **11а**. Для азOMETинимина **8б** димеризация протекала в течение нескольких дней, причем соединение **11б** уже при слабом нагревании образует фенил(3,4-дигидроизохинолиний-2-ил)амид **8б**. Гидразон **9г** в условиях реакции самопроизвольно не циклизовался, и соответствующий 3,4-дигидроизохинолиний бромид **10г** получали при нагревании соединения **9г** в отсутствие растворителя при 180°C. АзOMETинимин **8г** генерировали при взаимодействии соли **10г** с поташом. Бензоилирование диазиридина **13** и гексагидротетразина **11а** также приводило к образованию азOMETинимина **8д**, причем, в отличие от литературных данных, образование *N*-бензоилдиазиридина зафиксировать не удалось.

2.2. Термолиз цис- и транс-диазиридинов в отсутствие дипольофилов

2.2.1. Термолиз несимметричных 6-арил-1,5-дизабцикло[3.1.0]гексанов

Соединения **1а-д** нагревали в кипящем *n*- или *o*-ксилоле в течение ~25 мин. Реакционные смеси (по данным спектроскопии ЯМР ¹H) содержали смеси изомерных пиразолинов **12а-в** и **13а-в** в соотношении ~45 : 55 для **1а, б** и 52 : 48 для **1в**. Никаких иных продуктов в спектрах реакционных смесей в заметных количествах не наблюдалось.



R¹ = H, R = Me: Ar = 4-BrC₆H₄ (а), 4-MeOC₆H₄ (б); R¹ = H, R = Ph, Ar = 4-BrC₆H₄ (в);

R¹ = R = Me: Ar = 4-BrC₆H₄ (г), 4-MeOC₆H₄ (д)

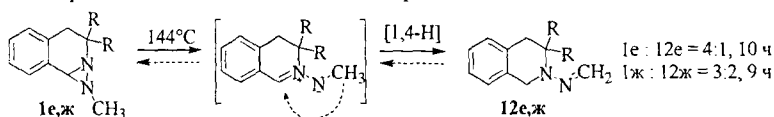
Низкая региоселективность раскрытия диазиридинового цикла объясняется, по-видимому, слабым индуктивным влиянием групп, находящихся во 2-м положении диазациклогексанов **1а-в**. Донорная метильная групп-

па при поляризации C–N связи *a* в диазиридине **1a**, **б** несколько дестабилизирует переходное состояние, незначительно увеличивая долю соединений **13a**, **б**. Акцепторная фенильная группа стабилизирует переходное состояние при возникновении частичного отрицательного заряда на атоме азота, приводя к незначительному преобладанию пиразолина **12в**.

Для 6-арил-2,2,4-триметил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексана **1г**, д анализ спектра реакционных смесей показывает наличие одного основного продукта – пиразолинов **12г**, д (>85-90% всего состава смеси), отвечающих раскрытию диазиридинового фрагмента исключительно по связи *a*. Продуктов, отвечающих раскрытию диазиридина по связи *б*, нами обнаружено не было.

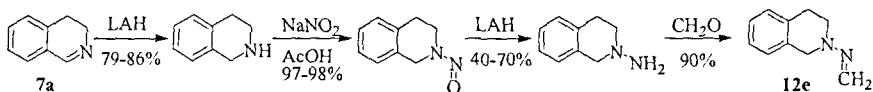
2.2.2. Термолиз 1-метил-1,3,4,8b-тетрагидро[1,2]диазирино[3,1-а]изохинолинов

Термолиз соединений **1е**, **ж** проводили в *o*-ксилоле (144 °С). Диазиридин **1е** нагревали в течение 10 ч, диазиридин **1ж** – в течение 9 ч.



Реакционные смеси содержали сигналы исходных соединений **1е**, **ж** и продуктов их термического превращения **12е**, **ж** в соотношении 4:1 и 3:2 в пользу исходных диазиридинов. Причем нацело превратить исходные диазиридины **1е** и **1ж** в продукты реакции нам не удалось: при нагревании в ампуле в течение 19 ч конверсия достигала 47% и далее (30 ч) не менялась, что указывает на возможную обратимость реакции.

Для подтверждения строения гидразонов **12е**, **ж** был проведен встречный синтез соединения **12е** по схеме:



2.3. Регио- и стереоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения циклических азометиниминов

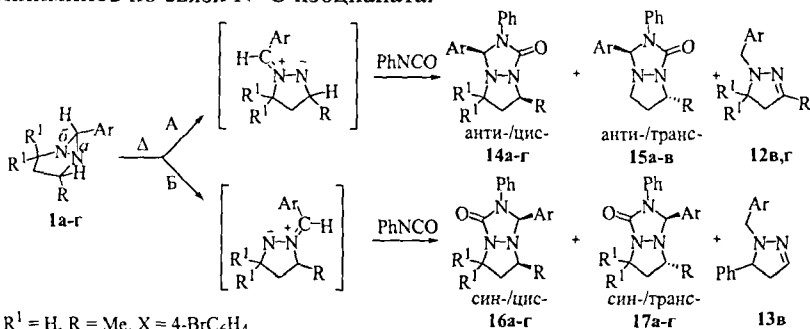
Относительная конфигурация всех полученных аддуктов **14-25** установлена по данным спектроскопии 2D ЯМР ¹H (NOESY).

2.3.1. Термолиз несимметрично замещенных 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов в присутствии диполярофилов

2.3.1.1. В присутствии фенилизотиоцианата

При термолизе диазабициклогексанов **1a-в** в присутствии фенилизотиоцианата в кипящем *o*-ксилоле (144 °С, 25 мин) нами были получены смеси

изомеров **14-17а-в**, как результат региоселективного присоединения азометиниминов по связи N=C изоцианата.



а: R¹ = H, R = Me, X = 4-BrC₆H₄

б: R¹ = H, R = Me, X = 4-MeOC₆H₄

в: R¹ = H, R = Ph, X = 4-BrC₆H₄

г: R¹ = R = Me, X = 4-BrC₆H₄

Соотношения аддуктов по данным ПМР реакционных смесей:

17а, б/16а, б/15а, б/14а, б ~ 0.4:1.1:0.3:1.0.

17в/16в/15в/14в ~ 0.97:1.0:0.36:1.19.

17г/16г/14г ~ 8.6:2.0:1.0.

Для 2-метилзамещенных соединений **1а, б** никаких иных продуктов, кроме аддуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения, в спектрах ЯМР ¹H реакционных смесей в заметных количествах мы не наблюдали.

При термоллизе диазиридина **1в** помимо продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения **14-17в** в спектрах ЯМР ¹H реакционной смеси наблюдались заметные количества пиразолинов **12в** и **13в** (~24%). Причем соотношение пиразолинов **12в** и **13в** составляло 62 : 38 (в отсутствие диполярофила 52 : 48), что указывает на несколько большую реакционную способность азометинимина, образующегося по пути «Б», в реакции циклоприсоединения.

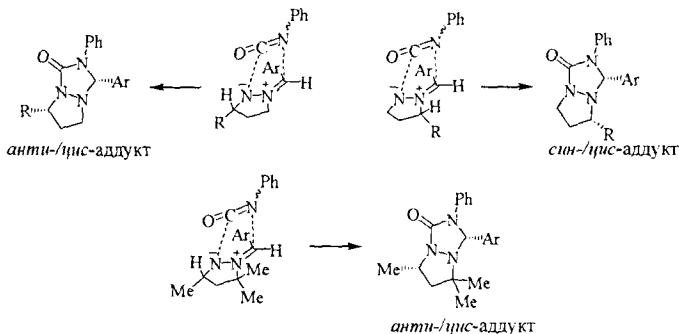
При термоллизе 2,2,4-триметилзамещенного соединения **1г** в присутствии фенилизоцианата в спектрах ЯМР ¹H реакционной смеси, кроме продуктов раскрытия цикла по связи **а** **14г** и **12г**, были обнаружены два аддукта **16г** и **17г**, соответствующие раскрытию диазиридина по связи **б** (при термоллизе диазиридина **1г** в отсутствие диполярофила продуктов, образующихся по пути «Б», обнаружено не было).

Таблица 1. Соотношение продуктов раскрытия 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов по связям **а** и **б** в присутствии фенилизоцианата

	«А»/«Б»	анти-(14 + 15)/ син-(16 + 17)	цис-(14 + 16)/ транс-(15 + 17)
а	45 : 55	45 : 55	76 : 24
б	45 : 55	45 : 55	76 : 24
в	52 : 48	44 : 56	62 : 38
г	78 : 22	76 : 24	92 : 8

Наблюдаемая относительно высокая стереоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения при термоллизе 2-замещенных-6-арил-1,5-диаза-

бидиклогексанов **1a-g** может быть объяснена предпочтительным подходом фенилизотианата к промежуточным *Z*-азометиниминам со стороны, противоположной метильной или фенильной группе в пиразолидиновом цикле, т.е. со стерически менее загруженной стороны.



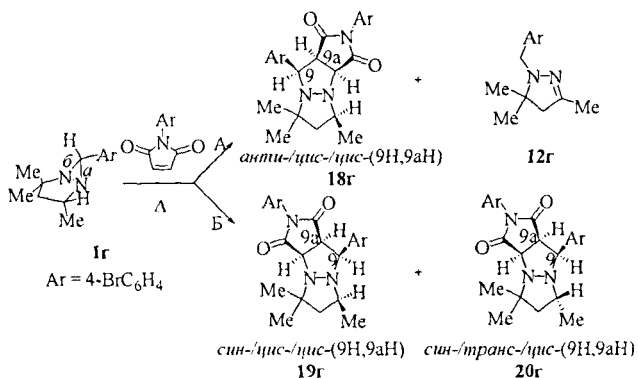
В случае *E*-конфигурации азометинимина для образования *цис*-аддукта циклоприсоединения требуется подход фенилизотианата со стерически более загруженной стороны, что представляется маловероятным.

По данным расчета методом DFT (базис 6-31G, V3LYP) *Z*-азометинимин, генерируемый при термоллизе 6-фенил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексана, более стабилен, чем *E*-азометинимин ($\Delta\Delta H_{Z-E} = -5.2$ ккал/моль), и, по-видимому, именно он участвует в реакции с изотианатом.

Таким образом, термическое раскрытие диазиридинового фрагмента 2-метил-, 2,2,4-триметил- и 2-фенилзамещенных 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов в присутствии фенилизотианата приводит к преимущественному образованию аддуктов с *цис*-расположением арильной и метильной (монометильной) или фенильной групп вследствие подхода диполярофила с наименее стерически загруженной стороны промежуточно образующегося *Z*-диполя.

2.3.1.2. В присутствии *N*-арилмалеимидов

При термоллизе диазабицикло[3.1.0]гексана **1g** в присутствии *N*-(4-бромфенил)малеимида получали смесь, содержащую пиразолин **12g** (~28%) и три аддукта **18g**, **19g** и **20g** (~72%). Соотношение продуктов, образующихся по путям «А» и «Б» ~70:30. В спектрах ЯМР ^1H реакционной смеси *анти*-аддукт **18g** немного преобладал (*анти*-**18g**/*син*-(**19g** + **20g**) = 56 : 44), а стереоселективность присоединения имида (*цис*-(**18g** + **19g**)/*транс*-(**20g**) = 79 : 21), т.е. и в этом случае основными были изомеры с *цис*-расположением 4-бромфенильной и метильной (СНМе) групп. При этом *N*-(4-бромфенил)малеимид присоединялся к азометиниминам, образующимся при термоллизе **1g**, исключительно в результате *экзо*-подхода, приводя к *цис*-(9*H*,9*aH*)-аддуктам.

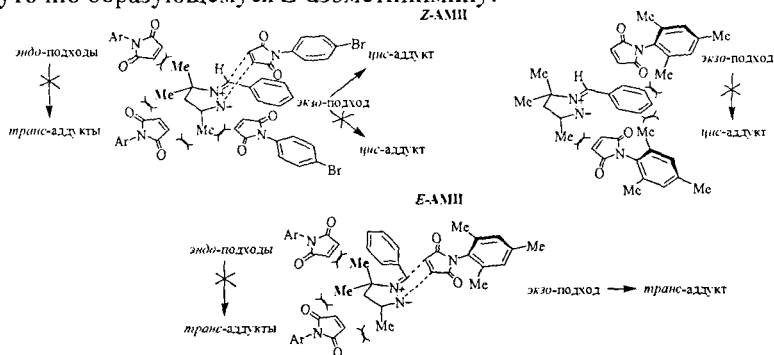


Соотношение аддуктов по спектру ПМР реакционной смеси: 18r/19r/20r ~ 2.45:1.0:0.9.

При термоллизе 6-(4-бромфенил)- **1r** и 6-(4-метоксифенил)-2,2,4-триметил-1,5-диазобцикло[3.1.0]гексана **1d** в присутствии *N*-мезитилмалеимида циклоприсоединения не происходило, а единственными продуктами реакции являлись пиразолины **12r**, т.е. при использовании стерически загруженного малеимида и стерически загруженного лабильного азометинина основной реакцией становился формальный [1,4-Н]-сдвиг.

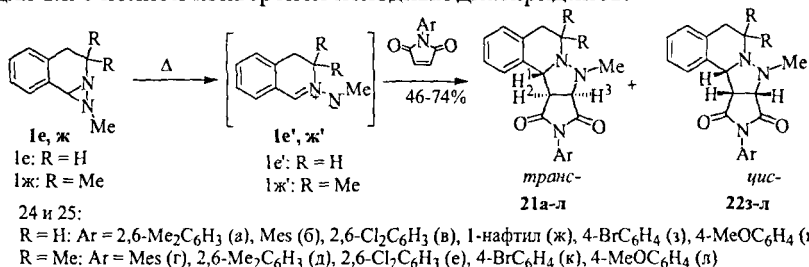
Из анализа подходов *N*-арилмалеимидов к азометининам, образующимся при термоллизе 6-арил-2,2,4-триметил-1,5-диазобцикло[3.1.0]гексанов, следует, что три метильные группы в пиразолидиновом фрагменте азометинина полностью блокируют *эндо*-подход малеимида к азометинину независимо от конфигурации АМИ (*E*- или *Z*-) и строения имида.

Теоретически возможный *экзо*-подход *N*-арилмалеимидов к *E*-азометининам должен приводить к *транс*-(9H,9aH)-аддуктам циклоприсоединения, которых в реакционных смесях не обнаружено. Таким образом, можно заключить, что стереоселективность циклоприсоединения азометининов, полученных при термоллизе 1,5-диазобцикло[3.1.0]гексанов **1a-д**, к *N*-арилмалеидами определяется подходом диполярфила к промежуточно образующемуся *Z*-азометинину.



2.3.2. Термолит 1-метил-1,3,4,8b-тетрагидро[1,2]диазирино[3,1-а]изохинолинов в присутствии N-арилмалеимидов

Термолит соединений **1e** и **1ж** в присутствии N-арилмалеимидов также проводился в кипящем *o*-ксилоле (144 °C) и проходил за 10 ч для **1e** и за 8 ч для **1ж** с полной конверсией исходных диазиридинов.

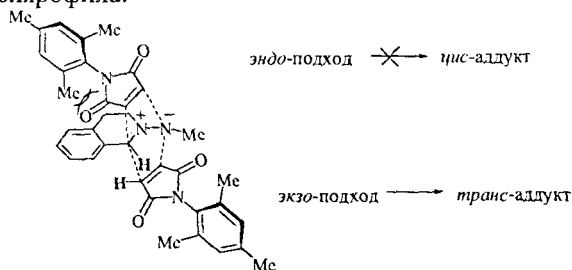


Данные по стереоселективности присоединения N-арилмалеимидов к азотетиниминам **1e'** и **1ж'** приведены в таблице 2.

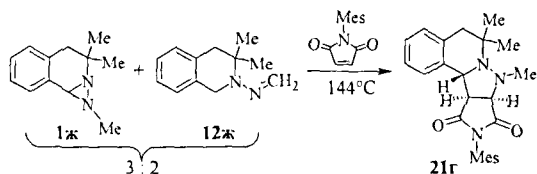
Таблица 2. Соотношения *транс*-/*цис*-изомеров в реакции диазиридинов **1e** и **1ж** с арилмалеимидами.

Аддукты	R	Ar	21 : 22	выход, %
21a-ж	H, Me	ди- <i>орто</i> -замещенный или 1-нафтил	100 : 0	50-74
21з, и/22з, и	H	4-BrC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄	~75 : 25	66
21к, л/22к, л	Me	4-BrC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄	≥90 : 10	46-51

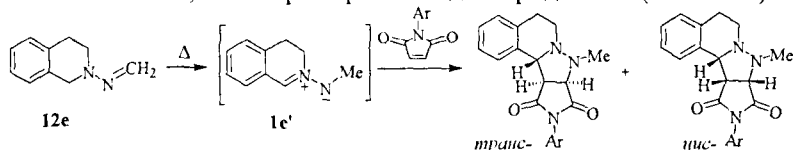
Из таблицы видно, что введение двух метильных групп в положение 3 изохинолиновой системы азотетинимина в случае *орто*-незамещенных имидов увеличивает долю *транс*-аддуктов с ~75% (**21з, и**) до ≥90% (**21к, л**), а в случае *орто*-дизамещенных имидов приводит исключительно к *транс*-аддуктам **21a-ж** за счет увеличения стерических препятствий *эндо*-подходу диполярофила.



При нагревании смеси (см. 2.2.2) соединений **1ж** и **12ж** (в соотношении 3:2) в присутствии стехиометрического количества N-метилмалеимида был получен единственный продукт, идентичный соединению **21г**.



Длительный нагрев гидразона **12е**, полученного встречным синтезом, в отсутствие дипольофила не приводил к образованию исходного диазиридина. Однако при нагревании в присутствии *N*-арилмалеимидов в течение 10 ч получались те же самые аддукты **21б**, **з**, **и** и **22з**, **и** с такой же стереоселективностью, что и при термоллизе диазиридина **1е** (см. таб. 2).

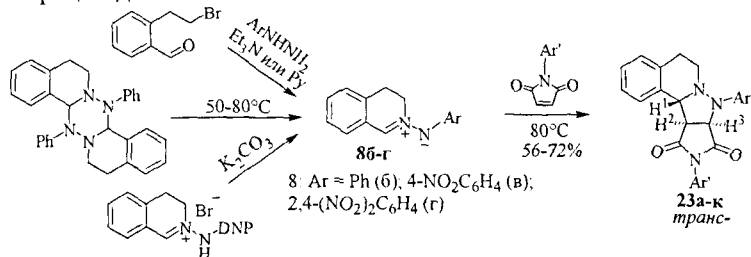


По-видимому, данная реакция так же протекала через стадию образования азометинимина **1е'** вследствие [1,4-Н]-сдвига, но уже в гидразоне **12е**. И, таким образом, наше предположение о наличии равновесия между гидразоном **12е** и азометиниминимом **1е'**, сделанное в разделе **2.2.2**, оказалось верным.

Из вышесказанного можно заключить, что термоллиз как 1-метил-1,3,4,8b-тетрагидро[1,2]диазирино[3,1-а]изохинолинов **1е**, **ж**, так и *N*-(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолил)-*N*-метиленаминов **12е**, **ж** приводит к образованию лабильных азометиниминов, а стереоселективность их циклоприсоединения к *N*-арилмалеимидам определяется главным образом стерическими факторами.

2.3.3. 1,3-Дипольное циклоприсоединение *N*-арилмалеимидов к *N*-арил(3,4-дигидроизохинолиний-2-ил)амидам

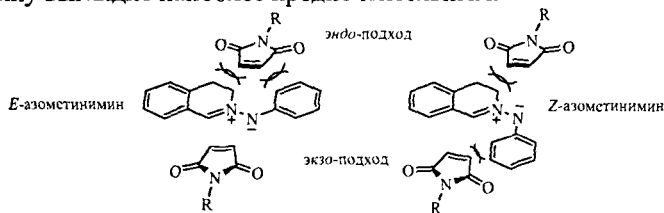
Взаимодействие азометиниминов **8б-г** с *N*-арилмалеимидами приводит к образованию исключительно *транс*-изомеров **23а-к** независимо от метода генерации диполя.



23: Ar = Ph, Ar' = Mes (а), Ph (б), 4-BrC₆H₄ (в), 4-MeOC₆H₄ (г), 4-NO₂C₆H₄ (д), 2,6-(CH₃)₂C₆H₃ (е), 2,6-Cl₂C₆H₃ (ж); Ar = 4-NO₂C₆H₄, Ar' = Ph (з), Mes (и); Ar = 2,4-(NO₂)₂C₆H₃, Ar' = Mes (к)

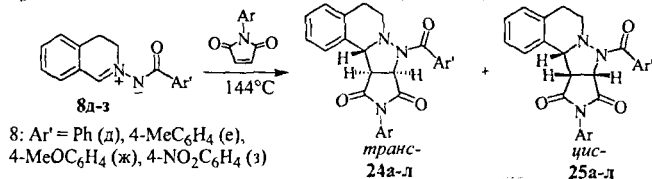
Модельный анализ пространственного течения реакции показывает, что *транс*-аддукт образуется при экзо-подходе малеимида к соответствующему

азометинимину, который может существовать как в *Z*-, так и *E*-формах. Как видно из схемы, приведенной ниже, экзо-подход диполярфила к *E*-азометинимину выглядит наиболее предпочтительным.



2.3.4. 1,3-Диполярное циклоприсоединение *N*-арилмалеимидов к *N*-арил(3,4-дигидроизохинолиний-2-ил)амидам

Реакцию стабильных азометиниминов **8д-з** в присутствии *N*-арилмалеимидов проводили в кипящем *o*-ксилоле (144 °С) в течение 2 ч.



24 и 25: Ar = Mes, Ar' = Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в), 4-NO₂C₆H₄ (г); Ar = Ph, Ar' = Ph (д), 4-MeC₆H₄ (е), 4-MeOC₆H₄ (ж), 4-NO₂C₆H₄ (з), Ar = 4-BrC₆H₄, Ar' = Ph (и), 4-MeC₆H₄ (к), 4-MeOC₆H₄ (л)

Зависимость соотношения *транс*-(**24**)/*цис*-(**25**)-изомеров от природы арильных групп в азометинимине и малеимиде представлена в таблице 3.

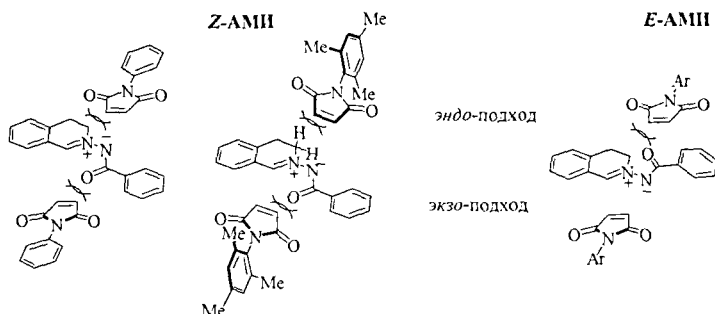
Таблица 3. Соотношение *транс*-(**24а-л**)/*цис*-(**25а-л**) изомеров

Малеимид, Ar	8д	8ж	8е	8з
Mes	75 : 25	72 : 28	73 : 27	88 : 12
Ph	10 : 90	10 : 90	10 : 90	29 : 71
4-BrC ₆ H ₄	11 : 89	8 : 92	8 : 92	—

Как видно из таблицы, взаимодействие азометиниминов **8д-з** с *N*-мезитилмалеимидом приводит к образованию смеси *транс*-**24а-л** и *цис*-изомеров **25а-л**. Причем увеличение донорных свойств *para*-заместителя в арильном фрагменте при переходе от H (**8д**) к Me или к MeO-группе (азометинимины **8е**, **ж**) практически не влияет на стереоселективность, тогда как при замещении на сильную акцепторную нитрогруппу в азометинимине **8з** доля *транс*-изомера **24г** возрастает с 72-75% до 88%.

При использовании в качестве диполярфилов *орто*-незамещенных малеимидов в реакционных смесях доминировали *цис*-аддукты (*цис*/*транс* = 89–92 : 8–11 для **8д-ж**). И в этом случае акцепторная нитрогруппа в арильном фрагменте несколько увеличивала долю *транс*-изомера.

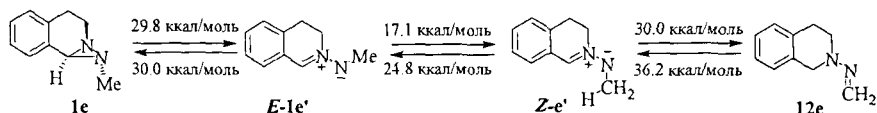
Модельный анализ показывает, что для *N*-метилмалеимида как при *экзо*-, так и при *эндо*-подходе к *Z*-азометинимину имеются стерические затруднения, несколько меньшие при *экзо*-подходе дипольярофила. Вместе с тем, в данном случае нельзя исключить и возможность *экзо*-подхода к менее стабильному, но более реакционноспособному *E*-азометинимину. Для *N*-арилмалеимидов, не имеющих *орто*-заместителей в бензольном кольце, *эндо*-подход к наиболее вероятной *Z*-форме АМИ менее стерически затруднен по сравнению с *экзо*-подходом.



2.3.5. Квантово-химическое исследование 1,3-дипольного циклоприсоединения *N*-метил-, *N*-арил- и *N*-ароил(3,4-дигидроизохинолиний-2-ил)амидов

Расчеты методом DFT (Gaussian 03, B3LYP, базис 6-31G(d)) показывают, что барьеры конротаторного раскрытия диазиридина **1e** и обратной реакции (образование **1e** из *E*-азометинимина **1e'**) практически равны (см. схему ниже), что указывает на возможную обратимость раскрытия диазиридинового цикла (экспериментальная оценка по времени термоллиза **1e** в присутствии малеимидов, дает $\Delta G^\ddagger \sim 27.7$ ккал/моль). Однако, *E*-форма азометинимина менее стабильна, чем *Z*-форма, в которую *E*-азометинимин и превращается ($\Delta\Delta G_{Z-E} = 7.7$ ккал/моль, т.е. в состоянии равновесия *Z*-формы должно быть в ~ 12000 раз больше).

По данным расчетов [1,4-*H*]-сдвиг возможен только для более стабильного *Z*-азометинимина **1e'**. Барьер активации для [1,4-*H*]-сдвига в *Z*-азометинимине **1e'** составляет 30 ккал/моль, тогда как барьер активации для превращения гидразона **12e** в *Z*-АМИ **1e'** – 36.2 ккал/моль, но в экспериментальных условиях ($\sim 144^\circ\text{C}$) такое превращение вполне возможно.



Расчет барьеров активации для циклоприсоединения азометиниминов с фрагментом 3,4-дигидроизохинолина к малеидам (DFT, B3LYP, 6-31G(d)) приведен в таб. 4.

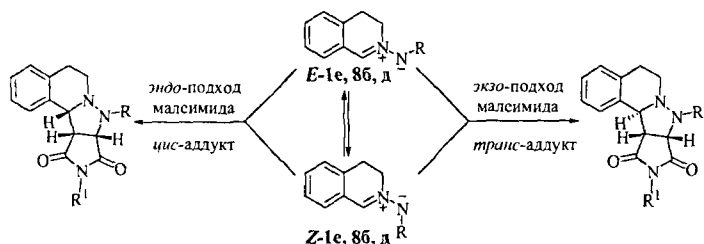


Таблица 4. Барьеры активации для циклоприсоединения 3,4-дигидро-изохинолиновых азометиниминов к малеимидам

R	R ¹	АМИ	подход	ΔG^\ddagger , ккал/моль	$\Delta\Delta G^\ddagger_{\text{endo/exo}}$, ккал/моль
Me	Ph	Z	эндо-	25.1	+1.7
Me	Ph	Z	экзо-	23.4	транс- > цис-
Me	Ph	E	эндо-	14.1	
Me	Ph	E	экзо-	14.4	-0.3
Ph	Me	Z	эндо-	28.7	+4.6
Ph	Me	Z	экзо-	24.1	транс-
Ph	Me	E	эндо-	20.4	
Ph	Me	E	экзо-	18.7	+1.7
Bz	Ph	Z	эндо-	28.2	-2.7
Bz	Ph	Z	экзо-	30.9	цис- > транс-
Bz	Ph	E	эндо-	26.1	
Bz	Ph	E	экзо-	26.8	-0.7

Из таблицы видно, что при взаимодействии с малеимидами менее стабильные *E*-азометинимины более реакционноспособны, чем соответствующие *Z*-азометинимины. Однако в условиях реакции доля *Z*-азометиниминов в реакционных смесях в десятки раз выше, чем *E*-азометиниминов (~12000:1 для **1e'**, ~49:1 для **86** и ~50:1 для **8д**), поэтому можно полагать, что в циклоприсоединении участвует именно *Z*-форма. Рассчитанные значения $\Delta\Delta G^\ddagger_{\text{endo/exo}}$ подхода диполярфила в целом хорошо согласуются с наблюдаемым качественным результатом: *экзо*-подход к *Z*-азометинимиону **1e'** на 1.7 ккал/моль выгоднее, чем *эндо*-подход, что приводит к образованию смеси изомеров с преобладанием *транс*-аддукта (~3:1, см. таб. 2), для АМИ **86** разница составляет 4.6 ккал/моль и образуется только *транс*-изомер. Наконец, для АМИ **8д** *эндо*-подход на 2.7 ккал/моль выгоднее, что приводит к преобладанию *цис*-изомера (~9:1, см. таб. 3).

ВЫВОДЫ

1. Термическое раскрытие диазиридинового фрагмента по связи углерод-азот в несимметрично замещенных 6-арил-1,5-диазацикло[3.1.0]гексанах происходит с низкой региоселективностью, которая определяется индуктивным влиянием заместителей во 2-м положении. 1,3-Диполярное

циклоприсоединение образующихся азотетиниминов к изоцианатам происходит региоселективно по C=N связи с преобладанием *цис*-аддуктов, что обусловлено подходом диполярфила к *Z*-азотетинимиону со стерически менее загруженной стороны. Аналогичный подход реализуется и в случае присоединения N-арилмалеимидов.

2. Термическое раскрытие диазиридинового фрагмента в 1-метил-1,3,4,8b-тетрагидро[1,2]диазирино[3,1-*a*]изохинолинах происходит с образованием на лимитирующей стадии процесса соответствующих азотетиниминов, стабилизация которых осуществляется путем [1,4-H]-сдвига с образованием *N*-(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолил)-*N*-метиленаминов, а в присутствии N-арилмалеимидов – за счет образования продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения.

3. Нагревание *N*-(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолил)-*N*-метиленаминов в присутствии N-арилмалеимидов приводит к продуктам 1,3-диполярного циклоприсоединения, что указывает на возможность использования этих соединений в качестве источников азотетиниминов.

4. Селективность реакций азотетиниминов на основе 3,4-дигидроизохинолина, генерированных при термоллизе 1-метил-1,3,4,8b-тетрагидро[1,2]диазирино[3,1-*a*]изохинолинов, *N*-(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолил)-*N*-метиленаминов или гексагидротетразинов и при обработке солей (3,4-дигидроизохинолиний-2-ил)амидов основаниями, не зависит от метода получения азотетиниминов и определяется, в основном, стерическими взаимодействиями. Введение объемного заместителя к центральному атому азотетинимиона практически полностью блокирует *эндо*-подход диполярфила.

5. Раскрытие трехчленного цикла в более напряженных *цис*-*N,N'*-диалкилзамещенных диазиридинах осуществляется легче, чем в *транс*-*N,N'*-диалкилзамещенных соединениях.

6. Предложены методы синтеза пергидропирроло[3',4':3,4]пиразоло[5,1-*a*]изохинолин-9,11-дионов, пергидропиразоло[1,2-*a*][1,2,4]триазол-1-онов и пергидропиразоло[1,2-*a*]пирроло[3,4-*c*]пиразол-1,3-дионов на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азотетиниминов, генерированных различными способами, включая одnoreакторные процедуры.

**Основное содержание диссертационной работы изложено в
следующих публикациях:**

1. Коптелов Ю. Б., Сайк С. П. / Термически индуцированное раскрытие диазиридинового цикла в 2-метил-6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанах. // ЖОрХ. 2006. Т. 42. Вып. 10. С. 1515-1520.
2. Коптелов Ю. Б., Сайк С. П., Молчанов А. П. / Термическое раскрытие диазиридинового фрагмента в 1-метил- и 1,3,3-триметил-1,3,4,8b-тетрагидро[1,2]диазирино[3,1-а]изохинолинах в присутствии N-арилмалеимидов. // ХГС. 2008. Вып. 7. С. 1071-1079.
3. Сайк С. П., Коптелов Ю. Б., Молчанов А. П. / Циклоприсоединение N-арилмалеимидов к арил(3,4-дигидроизохинолиний-2-ил)амидам. // Вестник СПбГУ. 2009. Вып. 1(4). С. 86-93.
4. Коптелов Ю. Б., Сайк С. П., Сайк П. П., Сипкин Д. И., Молчанов А. П. / Термолиз несимметрично замещенных 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов в присутствии фенилизотиоцианата. // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Сб. трудов. X Всероссийской научн. конф., Саратов 2004, С. 141-143.
5. Коптелов Ю. Б., Сайк С. П. / Образование лабильных изомерных азометиниминов при термолизе 2-замещенных 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов. // IV Молодежная школа-конференция «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования», сб. тезисов, Санкт-Петербург, 2005. С. 165-166.
6. Коптелов Ю. Б., Сайк С. П., Сипкин Д.И. / Стерические эффекты при 1,3-диполярном циклоприсоединении к циклическим азометиниминам. // Конференция «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности», сб. тезисов, Санкт-Петербург, 2006. С. 163-164.
7. Коптелов Ю. Б., Сайк С. П. / Стереоселективность циклоприсоединения N-арилмалеимидов к азометиниминам со структурным фрагментом 3,4-дигидроизохинолина. // Конференция «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности», сб. тезисов, Санкт-Петербург, 2006. С. 601.
8. Коптелов Ю. Б., Сайк С. П., Молчанов А. П. / Генерация *in situ* азометиниминов со структурным фрагментом 3,4-дигидро-изохинолина в присутствии N-арилмалеимидов. // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Сб. трудов. XI Всероссийской научн. конф., Саратов 2008, С. 139-141.
9. Сайк С. П., Коптелов Ю. Б., Молчанов А. П., Селиванов С. И. / Стереоселективность присоединения фенилизотиоцианата к азометиниминам, генерируемым из несимметрично замещенных 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов. // Конференция по химии «Основные тенденции развития химии в начале XXI века», сб. тезисов, Санкт-Петербург, 2009. – С. 432.
10. Saik S. P., Koptelov Yu. B., Molchanov A. P. / N-Arylmaleimides cycloaddition to aroyl(3,4-dihydroisoquinolinium-2-yl)amides. // Fifth international conference on organic chemistry for young scientists (InterYCOS-2009) «Universities contribution in the organic chemistry progress», Book of Thesis, 2009. – P. 221-222.

Подписано к печати 13 ноября 2009 г. Формат бумаги 60×84 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать цифровая. Печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 4549.

Отпечатано в отделе оперативной полиграфии химического факультета СПбГУ
198504, Санкт-Петербург, Старый Петергоф, Университетский пр. 26
Тел.: (812) 428-4043, 428-6919