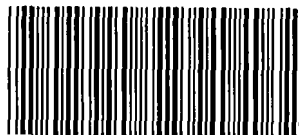


САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ



4857166

Чан Куанг Тунг

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НИТРОНОВ С МЕТИЛЕНЦИКЛОПРОПАНАМИ,
СОДЕРЖАЩИМИ ЭЛЕКТРОНОАКЦЕПТОРНЫЕ ГРУППЫ В
ТРЕХЧЛЕННОМ ЦИКЛЕ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

13 ОКТ 2011

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2011

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, профессор
Алексеев Валерий Владимирович
(Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова)
Кандидат химических наук, с.н.с.
Петров Александр Анатольевич
(Санкт-Петербургский государственный университет)

Ведущая организация: Московский Государственный Университет
им. М.В. Ломоносова

Защита состоится 27 октября 2011 г. в 17 часов на заседании совета Д212.232.28 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: 199004 Санкт-Петербург, Средний проспект В.О., д.41/43, БФА.

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

Автореферат разослан "23" сентября 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор



А.Ф. Хлебников

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Один из важнейших методов синтеза пятичленных гетероциклических систем основан на реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов. Соединения ряда изоксазолидина имеют большое значение в связи с их потенциальной биологической активностью, кроме того они являются предшественниками 1,3-аминоспиртов, и, следовательно, антибиотиков и алкалоидов, содержащих β -лактамный цикл. Взаимодействие нитронов с метиленциклопропанами является одним из методов построения изоксазолидинового цикла, *спиро*-сочлененного с циклопропановым кольцом. Соединения ряда циклопропана, содержащие напряженный трехчленный цикл, представляют значительный интерес в связи с их повышенной реакционной способностью, что позволяет использовать их как строительные блоки в органическом синтезе, а также с широким спектром биологической активности. Известно, что циклопропановый фрагмент встречается в различных природных соединениях. Направление 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов к метиленциклопропанам зависит от природы заместителей как в нитроне, так и в метиленциклопропане. Достаточно хорошо изучены реакции нитронов с метиленциклопропанами, содержащими алкильные, фенильные или электроноакцепторные заместители при *экзо*-метиленовом атоме углерода, приводящие к образованию 5-спироциклопропаннизоксазолидинов. Синтетический потенциал таких соединений связан, в основном, с их термическими превращениями в тетрагидропирид-4-оны и енамины. Однако, взаимодействие нитронов с метиленциклопропанами, содержащими электроноакцепторные группы в трехчленном цикле, которое может приводить к гетероциклам ряда 4- или 5-спироциклопропаннизоксазолидинов, имеющим дополнительные функциональности, не изучалось. Поэтому выяснение влияния строения метиленциклопропанов и нитронов на направление реакции и дальнейшие превращения циклоаддуктов представляется актуальной задачей.

Цель работы:

- Установление влияния электроноакцепторных заместителей в трехчленном цикле метиленциклопропанов на регио- и стереоселективность реакции циклоприсоединения с нитронами и их реакционную способность.
- Выяснение влияния природы заместителей в нитронах на направление циклоприсоединения к метиленциклопропанам, содержащим электроноакцепторные группы в трехчленном цикле.
- Изучение некоторых превращений полученных циклоаддуктов.

Научная новизна:

- Систематически исследовано взаимодействие метиленциклопропанов, содержащих электроноакцепторные группы в трехчленном кольце, с широким кругом нитронов. Установлена зависимость выхода продуктов реакции, регио- и стереоселективности присоединения, а также скорости реакции от стерических и электронных эффектов заместителей как в нитроне, так и в метиленциклопропане.
- Установлено, что присоединение ациклических альдонитронов (С-арил-, С-амидо-) к метиленциклопропанам протекает регио- и стереоселективно с образованием 4-спироциклопропаннизоксазолидинов в виде одного диастереомера, отвечающего подходу нитрона со стерически менее загруженной стороны.

• Обнаружено, что при взаимодействии ациклических кетонитронов [N-арил-С,С-дифенил- или N-арил(алкил)-С,С-бис(метоксикарбонил)-] с эфирами 3-метиленциклопропан-1,2-дикарбоновой и 2-бензилиденциклопропан-1,1-дикарбоновой кислот наблюдается обратная региоселективность: образуются 5-спироциклопропанизоксазолидины, которые в условиях реакции претерпевают каскадные превращения с образованием новых гетероциклических систем ряда 2,4-дигидро-1*H*-азето[1,2-*a*]хинолина и 1*H*-пирроло[1,2-*a*]хинолина.

• Циклические как альдо-, так и кетонитроны присоединяются к тем же метиленциклопропанам региоселективно с образованием 5-спироциклопропанизоксазолидинов, которые при нагревании превращаются в замещенные 4-гидрокси-3,6-дигидро-1*H*-пиридины и соответствующие енамины.

Положения, выносимые на защиту:

• Синтез 4-спироциклопропанизоксазолидинов на основе реакции ациклических альдонитронов (С-арил-, С-амидо-) с метиленциклопропанами, содержащими сложнэфирные группы в трехчленном цикле, и 5-изоксазолидинов, при взаимодействии ациклических кетонитронов (С,С-диарил, С,С-бис(метоксикарбонил)-) и циклических нитронов.

• 5-Спироциклопропанизоксазолидины термически неустойчивы и при нагревании в результате последовательных каскадных превращений превращаются в производные азетохинолинов, пирролохинолинов, 4-гидрокси-3,6-дигидро-1*H*-пиридины или 1-алкилиден-3,4-дигидроизохинолинов.

• Реакционная способность метиленциклопропанов и нитронов зависит от природы заместителей: электроноакцепторные группы в трехчленном цикле понижают, а заместители на *экзо*-метиленовом атоме, способные к сопряжению, повышают реакционную способность. Нитроны, имеющие на атоме азота алкильный заместитель, наименее реакционноспособны, в то время как введение электроноакцепторных групп к атому углерода повышает реакционную способность нитронов.

• Раскрытие N-О связи 4-спироциклопропанизоксазолидинов при обработке цинком в уксусной кислоте приводит к новым гетероциклическим системам: замещенным 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты, 5-аза-8-оксатрицикло[4.3.0.0^{1,3}]нонана и 1,3-аминоспиртам; при щелочном гидролизе и восстановлении циклопропанизоксазолидинов литийалюминийгидридом трехчленный цикл сохраняется и образуются соответствующие дикислоты и диолы.

• *Практическая значимость.* На основе найденных закономерностей взаимодействия нитронов с метиленциклопропанами, содержащими электроноакцепторные группы в трехчленном цикле, разработаны методы синтеза 5- и 4-спироциклопропанизоксазолидинов. Впервые на основе реакции диполярного циклоприсоединения и последующих каскадных превращений получены новые гетероциклические системы – производные 2,4-дигидро-1*H*-азето[1,2-*a*]хинолина и 1*H*-пирроло[1,2-*a*]хинолина. На основе реакции раскрытия связи N-О 4-спироциклопропанизоксазолидинов разработаны методы синтеза производных γ -лактонов, содержащих циклопропановый фрагмент.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на II Научной конференции студентов и аспирантов химического факультета СПбГУ (Санкт-Петербург, 2008), Международной конференции «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» (Санкт-Петербург, 2008), V Между-

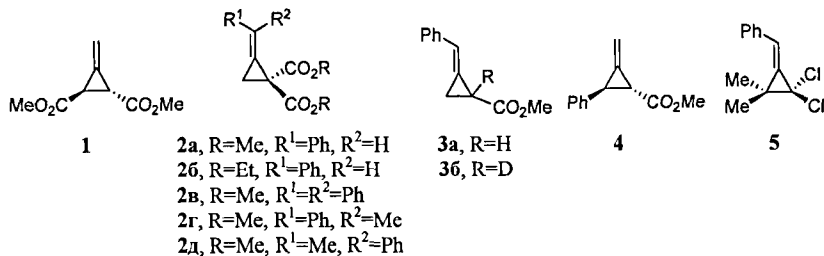
народной конференции молодых ученых по органической химии “Universities Contribution in the Organic Chemistry Progress” (Санкт-Петербург, 2009), Всероссийской молодежной конференции «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века» (Санкт-Петербург, 2010), IV Научной конференции студентов и аспирантов химического факультета СПбГУ (Санкт-Петербург, 2010), V Всероссийской конференции студентов и аспирантов “Химия в современном мире” (Санкт-Петербург, 2011), V Международном симпозиуме “Химия алифатических диазосоединений: достижения и перспективы” (Санкт-Петербург, 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи и тезисы 9 докладов.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа общим объемом 174 страниц состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и приложения. Работа содержит 143 ссылки на литературные источники, 3 таблицы и 22 рисунка.

2. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

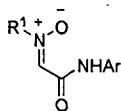
Для решения поставленных задач были синтезированы метиленициклопропаны, содержащие одну или две сложноэфирных группы или два атома хлора в трехчленном цикле: эфиры 3-метиленициклопропан-*транс*-1,2-дикарбоновой кислоты **1** (кислоты Фейста), (*E*)-2-бензилиденциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты **2а, б**, 2-(дифенилметил)енициклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты **2в**, 2-(1-фенилэтилиден)енициклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты **2г, д**, (*E*)-2-бензилиденциклопропан-1-карбоновой кислоты **3а, б**, *транс*-2-метилен-3-фенилциклопропан-1-карбоновой кислоты **4** и (*E*)-1-бензилиден-3,3-диметил-2,2-дихлорциклопропан **5**.



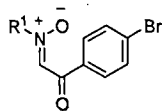
С целью выяснения влияния строения нитронов на направление реакции циклоприсоединения с выше перечисленными метиленициклопропанами были выбраны ациклические альдонитроны *C*-арил-*N*-фенил (или алкил) нитроны **6а–ж**, *C*-амидо-*N*-арил (или метил) нитроны **7а–д**, *C*-(4-бромбензоил)-*N*-(4-толил)нитрон **8**, циклические альдонитроны (тетрагидропиридин-*N*-оксид **9**, 3,4-дигидроизохинолин-*N*-оксиды **10а, б**), ациклические кетонитроны [*C,C*-дифенил-*N*-арилнитроны **11а–г**, *C,C*-бис(метоксикарбонил)-*N*-арил (или метил)нитроны **11д–и**] и циклический кетонитрон (2-метоксикарбонилпирролин-*N*-оксид **12**).



- 6a, R¹=Ar=Ph
 6б, R¹=Ph, Ar=4-ClC₆H₄
 6в, R¹=Ph, Ar=4-BrC₆H₄
 6г, R¹=Ph, Ar=4-MeOC₆H₄
 6д, R¹=Me, Ar=Ph
 6е, R¹=Me, Ar=4-ClC₆H₄
 6ж, R¹=PhCH₂, Ar=Ph



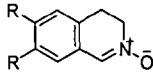
- 7a, Ar=Ph, R¹=Ph
 7б, Ar=Ph, R¹=4-MeC₆H₄
 7в, Ar=Ph, R¹=4-MeOC₆H₄
 7г, Ar=4-MeOC₆H₄, R¹=4-MeC₆H₄
 7д, Ar=Ph, R¹=Me



- 8, R¹=4-MeC₆H₄



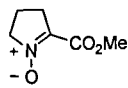
9



- 10a, R=H
 10б, R=MeO



- 11a, R¹=R²=Ph
 11б, R¹=Ph, R²=4-MeC₆H₄
 11в, R¹=Ph, R²=4-ClC₆H₄
 11г, R¹=Ph, R²=4-MeOC₆H₄
 11д, R¹=CO₂Me, R²=Ph
 11е, R¹=CO₂Me, R²=4-MeC₆H₄
 11ж, R¹=CO₂Me, R²=4-ClC₆H₄
 11з, R¹=CO₂Me, R²=4-MeOC₆H₄
 11и, R¹=CO₂Me, R²=Me



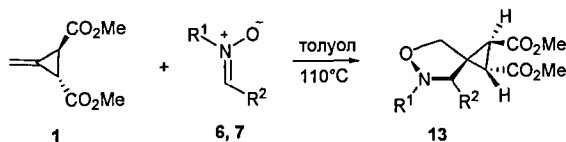
12

2.1. Циклоприсоединение нитронов к диметилловому эфиру кислоты Фейста

2.1.1 Присоединение ациклических альдонитронов

Взаимодействие *C*-арил 6 или *C*-амидо 7 нитронов с диметилловым эфиром кислоты Фейста 1 проводили в толуоле при 110°C. Во всех случаях реакция протекает регио- и стереоселективно с образованием только 4-спироциклопропанизоксазолидинов 13а–л в виде одного диастереомера.

Схема 1.



№	R ¹	R ²	Время (ч)	Выход (%)
1	Ph	Ph	41	13а (45)
2	Ph	4-ClC ₆ H ₄	42	13б (48)
3	Ph	4-BrC ₆ H ₄	53	13в (40)
4	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	34	13г (42)
5	Me	Ph	80	13д (26)
6	Me	4-ClC ₆ H ₄	55	13е (21)
7	PhCH ₂	Ph	90	13ж (23)
8	Ph	PhNHC(O)	11	13з (45)

9	4-MeC ₆ H ₄	PhNHC(O)	11	13и (32)
10	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄ NHC(O)	11	13к (31)
11	Me	PhNHC(O)	22	13л (35)

В спектрах ЯМР ¹H реакционных смесей наблюдаются сигналы только исходных соединений и продуктов **13а–л**. Сигналы, которые можно было бы приписать другому региоизомеру, отсутствуют. Невысокий выход циклоаддуктов объясняется низкой реакционной способностью эфира кислоты Фейста **1**, который остается в реакционной смеси. Большой избыток нитрона приводит к сложной реакционной смеси продуктов разложения нитрона и затрудняет выделение и очистку продуктов.

Стереохимия аддуктов **13б** и **13к** установлена с помощью метода ¹H–¹H NOESY, основные взаимодействия показаны на рисунке 1. В спектре NOESY соединения **13б** наблюдаются взаимодействия протона H⁶ с H¹ и H⁴, т.е. они находятся с одной стороны изоксазолидинового цикла. Также наблюдаются взаимодействия циклопропановых протонов H³ и H² с протонами H⁴ и H⁷ соответственно. Кросс-пиков между протоном H¹ и циклопропановыми протонами H², H³, которые ожидаются для другого стереоизомера, не наблюдается.

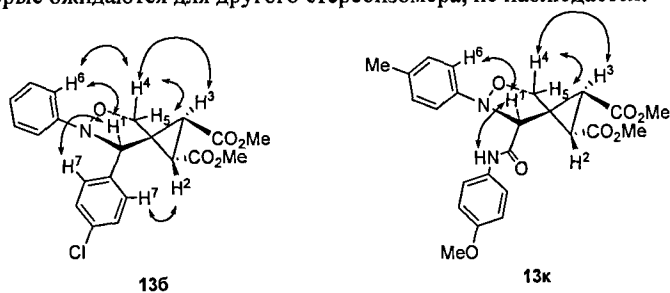
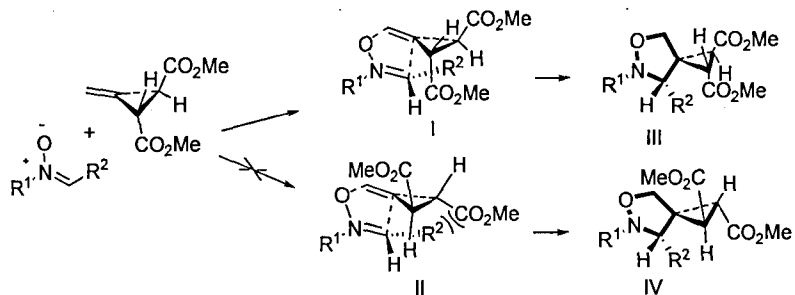


Рис. 1. Основные взаимодействия протонов соединений **13б** и **13к** в NOESY спектре.

Из таблицы под схемой 1 можно констатировать, что *N*-алкилнитроны (№ 5–7, 11) менее реакционноспособны, чем аналогичные *N*-арилнитроны (№ 1–4, 8–10), а *C*-амидонитроны (№ 8–11) с электрооакцепторным заместителем у атома углерода более реакционноспособны, чем *C*-арилнитроны (№ 1–7).

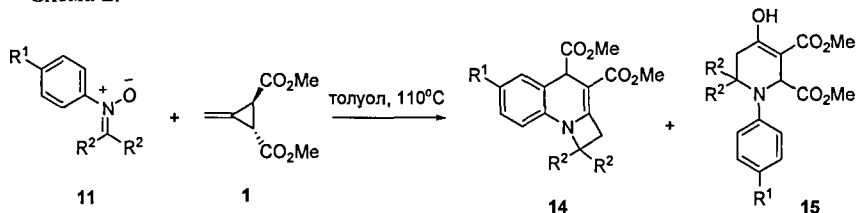
Циклоприсоединение нитрона к метиленициклопропану **1** может проходить по двум направлениям: через переходное состояние **I**, приводящее к диастереомеру **III**, или через переходное состояние **II**, которое должно приводить к диастереомеру **IV**. Второй путь, по-видимому, менее выгоден, поскольку при этом между сложнэфирной и R² группами возникает стерическое отталкивание. Поэтому реакция проходит по первому пути.



2.1.2 Циклоприсоединение ациклических кетонитронов

C,C-Дифенил-*N*-арилнитроны **11а–г** мало активны к двойной связи метиленициклопропана **1**, длительное нагревание в толуоле в течение 70–90 ч приводит к образованию сложной смеси продуктов, из которой были выделены 2,4-дигидро-1*H*-азето[1,2-*a*]хинолины **14а–г** с низким выходом (до 22%) (схема 2, № 1–4). Для повышения реакционной способности нитронов арильные группы были заменены на более электрооакцепторные заместители и установлено, что, действительно, взаимодействие *C,C*-бис(метоксикарбонил)-*N*-арилнитронов **11д–ж** с эфиром кислоты Фейста **1** протекает быстрее и с большими выходами продуктов. В этих реакциях также были выделены 4-гидрокси-3,6-дигидро-1*H*-пиридины **15д–ж** с небольшими выходами (схема 2, № 5–7).

Схема 2.



№	R ²	R ¹	Время (ч)	Продукты 14 и 15 (%)	
				14	15
1	Ph	H	91	14а (14)	—
2	Ph	Me	70	14б (20)	—
3	Ph	Cl	80	14в (3)	—
4	Ph	MeO	77	14г (2)	—
5	CO ₂ Me	H	70	14д (42)	15д (10)
6	CO ₂ Me	Me	74	14е (54)	15е (16)
7	CO ₂ Me	Cl	66	14ж (40)	15ж (15)

Строение азетохинолинов **14а–ж** установлено на основании спектральных данных и методом рентгено-структурного анализа соединений **14б** и **14д**.

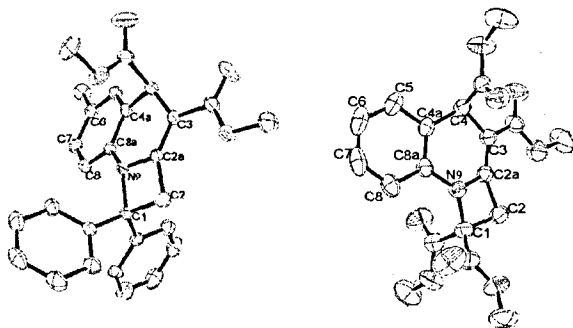
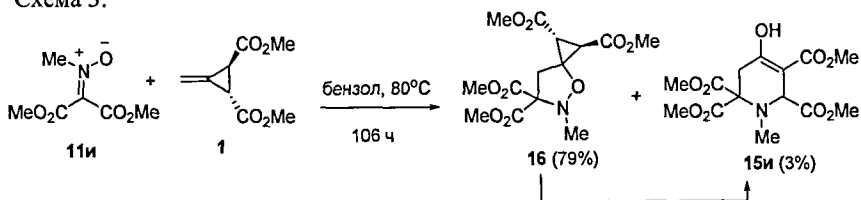


Рис. 2. Строение соединений 14б и 14д согласно данным РСА.

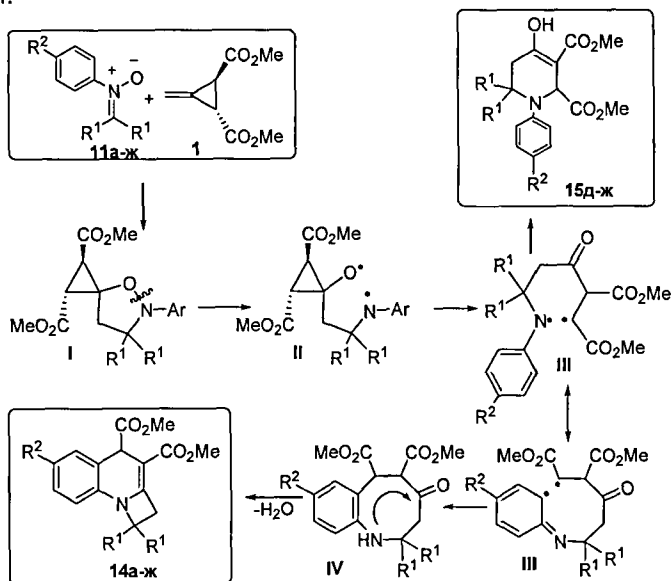
В то же время при взаимодействии *N*-метил-*C,C*-бис(метоксикарбонил)-нитрона 11и с эфиром 1 в бензоле в течение 106 ч был получен 5-спироциклопропанизоксазолидин 16 в виде одного диастереомера, с выходом 79%, при нагревании которого при 140°C в течение 3 ч образуется продукт последующей перегруппировки 15и.

Схема 3.



Таким образом, можно полагать, что 1,3-диполярное циклоприсоединение кетонитронов 11а–ж к метиленициклопропану 1 происходит региоселективно с образованием 5-спироциклопропанизоксазолидинов I, далее происходит разрыв N–O связи с образованием бирадикала II, последующее гомолитическое раскрытие C–C связи циклопропанового кольца приводит к бирадикалу III, который образует гидроксипиридины 15д–ж (перегруппировка Бранди–Гуарна) или при наличии у атома азота ароматического цикла возможно также образование бензоазоцинонов IV. В нашем случае вследствие наличия электроноакцепторных групп возможна дальнейшая внутримолекулярная нуклеофильная атака атома азота по карбонильной группе с последующим отщеплением молекулы воды и образованием азетохинолинов 14а–ж.

Схема 4.

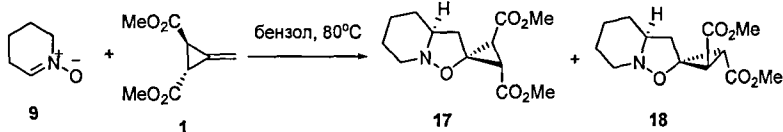


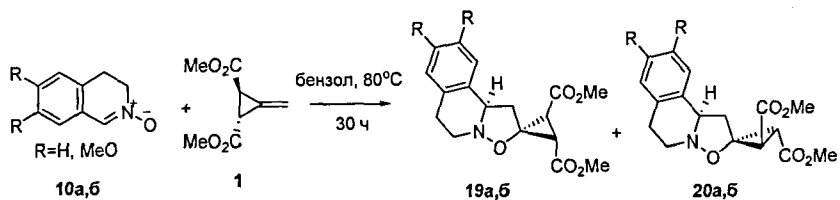
Частичное подтверждение указанной схемы получено при анализе спектра ЯМР ¹H реакционной смеси, полученной при нагревании нитрона 11e и метиленициклопропана 1 в бензоле при 80°C в течение 10 ч. Были обнаружены сигналы, которые относятся к промежуточному бензоазоцинону IVe. Реакционную смесь разделили на колонке с силикагелем. Выделили фракцию, содержащую азетохинолин 14e и бензоазоцинон IVe в отношении 5:3. При добавлении трифторуксусной кислоты бензоазоцинон IVe быстро превращается в соответствующий азетохинолин 14e.

2.1.3 Присоединение циклических нитронов

При взаимодействии циклических альдонитронов 9, 10a, б с тем же метиленициклопропаном 1, в отличие от ациклических наблюдается обратная региоселективность: образуются только 5-спироциклопропановые изомеры изоксазолидинов в виде двух диастереоизомеров (соотношение 17:18=5:3, 19a:20a=2:1, 19b:20b=5:3). Реакции протекают в более мягких условиях в бензоле при 80°C и с хорошим выходом (до 92%).

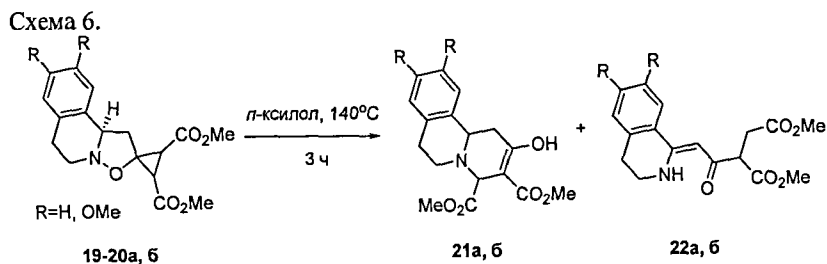
Схема 5.



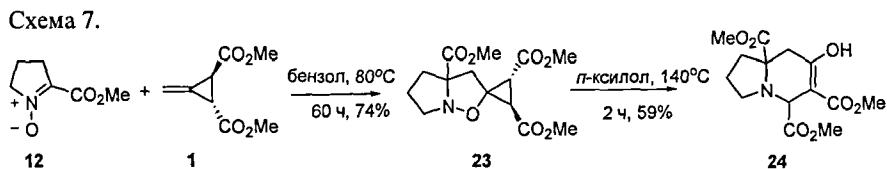


Можно полагать, что в данном случае региоселективность циклоприсоединения объясняется стерическим отталкиванием между *псевдо*аксиальным атомом водорода нитрона и заместителями циклопропанового кольца, возникающим в переходном состоянии, приводящем к 4-спироциклопропанизоксазолидину.

В отличие от 4-спироциклопропанизоксазолидинов, 5-спироциклопропановые изомеры являются термически нестабильными и при нагревании в *n*-ксилоле в течение 3 ч соединения **19, 20** изомеризуются в 4-гидрокси-3,6-дигидро-1*H*-пиридины **21a, б** и енамины **22a, б**. Оба исходных диастереомера изомеризуются в один и тот же гидроксипиридин **21**.



Циклический кетонитрон **12** при взаимодействии с эфиром кислоты Фейста **1**, также образует 5-спироциклопропанизоксазолидин **23** в виде смеси двух диастереомеров в отношении 10:9 с хорошим выходом (74%). Оба диастереомера при нагревании изомеризуются в индолизин **24**.



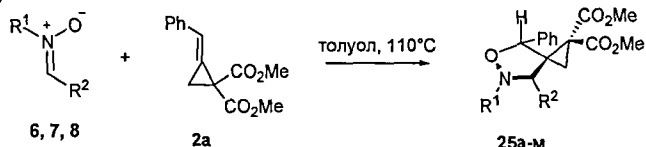
2.2 Циклоприсоединение нитронов к эфирам 2-бензилиденциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты

Для выяснения вопроса о влиянии замещения *экзо*-метилового атома метиленициклопропана на регио- и стереоселективность реакции нами изучено взаимодействие нитронов с эфиром 2-бензилиденциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты **2a**.

2.2.1 Циклоприсоединение ациклических альдонитронов

При нагревании *C*-арил- **6**, *C*-амидо- **7** и *C*-бензоил- **8** нитронов с диметил-эфиром 2-бензилиденциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты **2a** в толуоле образуются 4-спироциклопропанизоксазолидины **25a–м** в виде одного диастереомера с хорошим выходом (50–90%).

Схема 8.



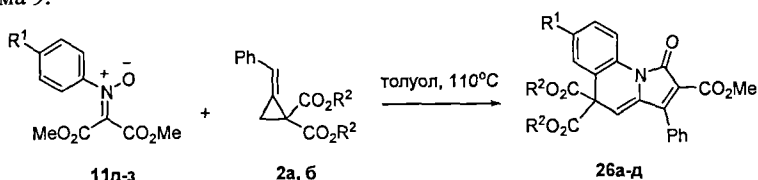
№	R ¹	R ²	Время (ч)	Продукт (выход %)
1	Ph	Ph	27	25a (68)
2	Ph	4-ClC ₆ H ₄	24	25б (68)
3	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	27	25в (66)
4	Me	Ph	72	25г (56)
5	Me	4-ClC ₆ H ₄	80	25д (58)
6	PhCH ₂	Ph	114	25е (53)
7	Ph	PhNHC(O)	4	25ж (85)
8	4-MeC ₆ H ₄	PhNHC(O)	4	25з (88)
9	4-MeOC ₆ H ₄	PhNHC(O)	4	25и (80)
10	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄ NHC(O)	4	25к (89)
11	Me	PhNHC(O)	17	25л (83)
12	4-MeC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄ C(O)	3	25м (70)

Из таблицы под схемой 8 также можно сделать вывод, что *N*-алкилнитроны (№ 4–6, 11) менее реакционноспособны, чем аналогичные *N*-арилнитроны (№ 1–3, 7–10), а *C*-амидонитроны (№ 7–11) и *C*-бензоилнитрон (№ 12) с электроноакцепторным заместителем у атома углерода более реакционноспособны, чем *C*-арилнитроны (№ 1–6). Проведение перекрестных опытов показало, что отношение констант скоростей реакции *C*-(фенилкарбамоил)-*N*-фенил- и *C,N*-дифенилнитронов с метиленициклопропаном **2a** (толуол, 110°C) равно 26, а для *N*-фенил- и *N*-метил-*C*-(4-хлорфенил) нитронов оно равно 9,4.

2.2.2 Циклоприсоединение кетонитронов

При нагревании *C,C*-бис(метоксикарбонил)-*N*-арилнитронов **11д–з** с эфирами **2a, б** в толуоле в течение 50–130 часов образуются неожиданные продукты – пирролохинолины **26a–д** с хорошими выходами. При этих условиях *C,C*-бис(метоксикарбонил)-*N*-метилнитрон **11и**, так же как и кетонитроны **11a–г**, с эфирами **2a, б** не реагирует.

Схема 9.



№	R ¹	R ²	Время (ч)	Продукт (Выход %)
1	H	Me	130	26a (81)
2	Me	Me	130	26б (78)
3	Cl	Me	117	26в (64)
4	MeO	Me	50	26г (51)
5	Me	Et	88	26д (67)

Строение пирролохинолинов **26a-д** установлено на основании спектральных данных и рентгеноструктурного анализа для соединения **26a**.

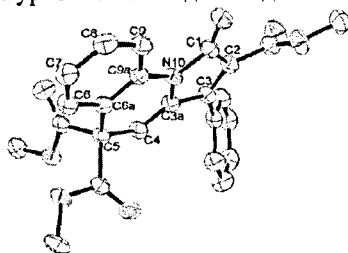
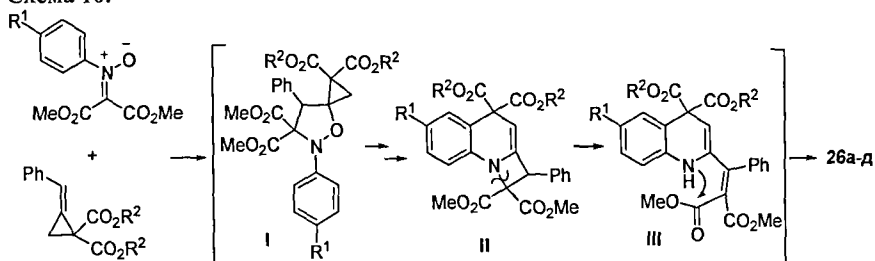


Рис. 3. Строение соединения **26a** согласно данным РСА.

Как и в случае реакции кетонитронов с эфиром кислоты Фейста **1**, мы полагаем, что циклоприсоединение кетонитронов **11** к метиленициклопропанам **2a-б** происходит региоселективно с образованием 5-спироциклопропанизооксазолидинов **I**, которые в условиях реакции изомеризуются в азетохинолины **II** по аналогии со схемой 4. Раскрытие C-N связи четырехчленного цикла азетохинолинов с последующей внутримолекулярной перциклизацией приводит к пирролохинолинам **26a-д** (схема 10). По-видимому, причиной раскрытия азетохинолина **II** является стабилизация диена **III** ароматической группой.

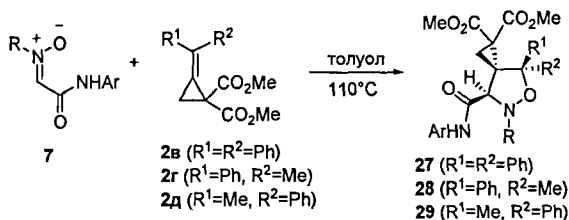
Схема 10.



2.3 Циклоприсоединение нитронов к диметилowym эфирам 2-(дифенилметилen)- и 2-(1-фенилэтилиден)циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот

Как и другие тетразамещенные олефины, метиленициклопропаны **2в–д** с трудом вступают в реакцию циклоприсоединения с нитронами вследствие стерических взаимодействий. Например, нагревание *C*-(4-хлорфенил)-*N*-фенилнитрона с эфирами **2в–д** в толуоле при 110°C в течение 100 ч не приводит к образованию продуктов циклоприсоединения. Более реакционноспособные *C*-амидонитроны **7** с метиленициклопропанами **2в–д** в толуоле при 110°C вступают в реакцию циклоприсоединения. Во всех случаях реакция протекает регио- и стереоселективно с образованием только 4-спироциклопропанизоксазолидинов в виде одного диастереомера.

Схема 11.



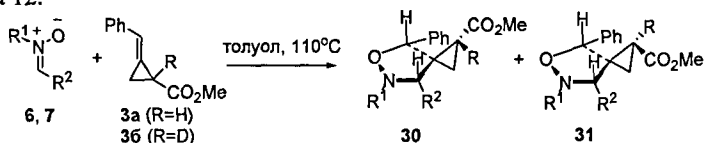
№	МЦП	R	Ar	Время (ч)	Продукты (выход %)	
1	2в	Ph	Ph	17	27а (78)	—
2	2в	4-МeC ₆ H ₄	Ph	20	27б (57)	—
3	2в	4-МeC ₆ H ₄	4-МeOC ₆ H ₄	45	27в (58)	—
4	2в	Me	Ph	144	27г (14)	—
5	2г , д ^а	Ph	Ph	39	28а (59)	29а (8)
6	2г , д ^а	4-МeC ₆ H ₄	Ph	42	28б (50)	29б (7)
7	2г , д ^а	4-МeC ₆ H ₄	4-МeOC ₆ H ₄	41	28в (51)	29в (4)

а: **2г**, **д** в смеси с отношением 8:1

2.4 Циклоприсоединение нитронов к метиловому эфиру 2-бензилиденциклопропан-1-карбоновой кислоты

При нагревании в толуоле, как *C*-арил- так и *C*-амидонитроны **6**, **7** реагируют с метиловым эфиром 2-бензилиденциклопропанкарбоновой кислоты **3а** с образованием только 4-спироциклопропанизоксазолидинов в виде смеси двух диастереомеров **30** и **31**.

Схема 12.



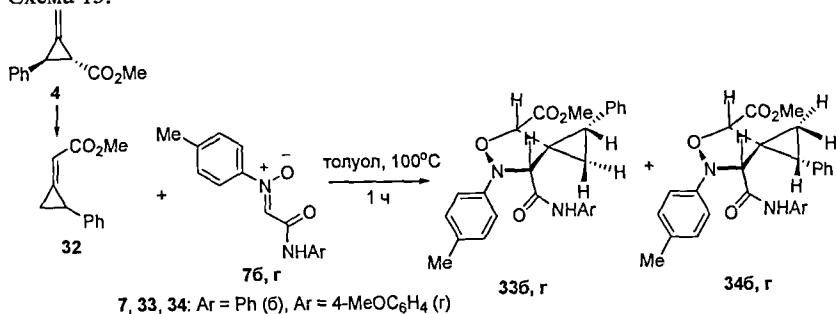
№	МЦП	R ¹	R ²	Время	Отношение 30:31	Общий выход (%)
1	3а	Ph	Ph	18 ч	1:1	30а, 31а (63)
2	3а	Ph	4-ClC ₆ H ₄	14 ч	1:1	30б, 31б (56)
3	3а	Me	Ph	69 ч	Только 30в	30в (23)
4	3а	Me	4-ClC ₆ H ₄	60 ч	Только 30г	30г (32)
5	3а	Ph	PhNHC(O)	70 мин	4:1	30д, 31д (81)
6	3а	4-МеС ₆ H ₄	PhNHC(O)	70 мин	4:1	30е, 31е (83)
7	3а	4-МеС ₆ H ₄	4-МеОС ₆ H ₄ NHC(O)	70 мин	4:1	30ж, 31ж (85)
8	3а	Me	PhNHC(O)	9 ч	4:1	30з, 31з (60)
9	3б	Ph	4-ClC ₆ H ₄	14 ч	1:1	30и, 31и (56)

Из таблицы под схемой 12 видно, что *C*-амидонитроны (№ 5–8) обладают большей реакционной способностью, чем *C*-арилнитроны (№ 1–4). *N*-Алкилнитроны (№ 3, 4, 8) реагируют медленнее, чем *N*-арилнитроны (№ 1–2, 5–7), однако стереоселективность присоединения выше. Перекрестные эксперименты показали, что отношение констант скоростей реакции *C*-(фенилкарбамоил)-*N*-фенил- и *C,N*-дифенилнитронов с метиленициклопропаном 3а (хлороформ-*D*₆, 60°C) > 20, а для *N*-фенил- и *N*-метил-*C*-(4-хлорфенил) нитронов (толуол, 110°C) оно равно 15.

2.5 Присоединение нитронов к метиловым эфирам *транс*-2-метилен-3-фенилциклопропанкарбоновой кислоты и (*Z*)-2-(2-фенилциклопропилиден)уксусной кислоты

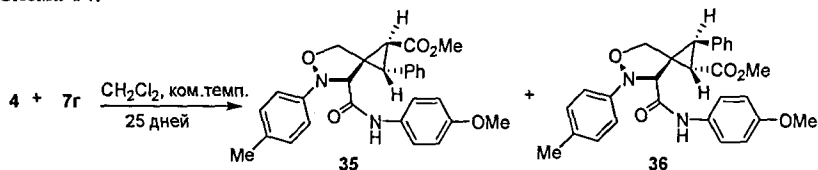
Известно, что метиленициклопропаны, особенно содержащие ароматические группы при трехчленном цикле, способны подвергаться метиленициклопропан-метиленциклопропановой перегруппировке, так эфир 4 уже при небольшом нагревании изомеризуется в эфир 2-фенилциклопропилиденуксусной кислоты 32. Поэтому при нагревании *C*-амидонитронов 7 с метиленициклопропаном 4 в толуоле при 100°C в течение 1 ч образуются 4-спироциклопропаназоксазолидины 33б, г и 34б, г в отношении 1:1 с хорошим выходом (70%), являющиеся продуктами присоединения нитронов к изомеризованному метиленициклопропану 32.

Схема 13.



Эфир **4** обладает значительно большей реакционной способностью по сравнению с метиленициклопропаном **1**, содержащим две сложноэфирные группы в трехчленном цикле. При комнатной температуре (CH_2Cl_2 , 25 дней) он реагирует с *C*-амидонитроном **7г** с образованием двух диастереомеров 4-спироциклопропаннизоксазолидина **35** и **36** в отношении около 5:1. Кроме циклоаддуктов **35** и **36**, из реакционной смеси были выделены продукты **33г** и **34г**. Спектр ЯМР ^1H реакционной смеси показывает, что соотношение продуктов **35**, **36**, **33г**, **34г** равно 4.9 : 1 : 1.5 : 1.5 соответственно.

Схема 14.

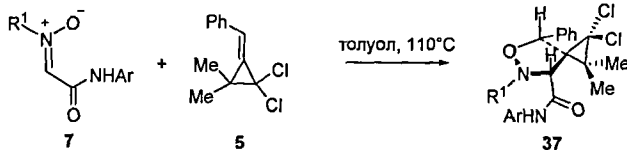


2.6 Циклоприсоединение нитронов к (*E*)-3-бензилиден-1,1-диметил-2,2-дихлорциклопропану

С целью выяснения влияния замены сложноэфирных групп при циклопропановом кольце на атомы хлора нами изучено взаимодействие *C*-амидонитронов с 3-бензилиден-1,1-диметил-2,2-дихлорциклопропаном **5**. Круг метиленициклопропанов, имеющих при трехчленном цикле атомы галогена, весьма ограничен вследствие легкого протекания изомеризации в (дигалогенметилен)циклопропаны.

В данной работе установлено, что при нагревании *C*-амидонитронов **7** с метиленициклопропаном **5** в толуоле образуются только 4-спироциклопропан-изоксазолидины **37а-г** в виде одного диастереомера с выходом 58–66%.

Схема 15.



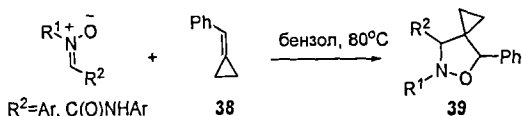
№	R ¹	Ar	Время (ч)	Продукт (выход %)
1	Ph	Ph	5	37а (59%)
2	4-MeC ₆ H ₄	Ph	4	37б (66%)
3	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4.5	37в (58%)
4	Me	Ph	25	37г (59%)

Следует отметить, что в спектрах ЯМР ^1H реакционных смесей не наблюдаются сигналы, которые можно приписать другому диастереомеру. Из таблицы под схемой 15 также можно заключить, что *N*-метил-*C*-амидонитрон (№ 4) значительно менее реакционноспособен, чем аналогичные *N*-арил-*C*-амидонитроны (№ 1–3).

2.7 Относительная реакционная способность метиленициклопропанов в реакции циклоприсоединения с нитронами

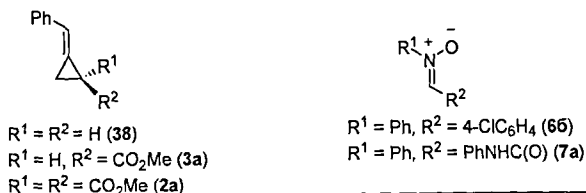
С целью выяснения влияния электроноакцепторных групп в трехчленном цикле на реакционную способность метиленициклопропанов были поставлены некоторые конкурентные реакции метиленициклопропанов **2a**, **3a** с бензилиденциклопропаном **38**. Циклоприсоединение *S*-арил- или *S*-амидонитронов к метиленициклопропану **38** также протекает региоселективно с образованием 4-спирициклопропанизоказолидинов **39** в виде двух диастереомеров в отношении ~ 12:1.

Схема 16.



В табл. 1 представлены результаты парных конкурентных реакций метиленициклопропанов и нитронов.

Таблица 1.



№	МЦП ₁	МЦП ₂	Нитрон	Условия конкурентных реакций	k_1/k_2
1	38	3a	6b	бензол-D ₆ , 80°C	1.2
2	38	3a	7a	хлороформ-D, 60°C	3.5
3	3a	2a	6b	толуол, 100°C	3.0
4	3a	2a	7a	хлороформ-D, 60°C	7.4

Из таблицы 1 видно, что введение сложноэфирных групп в трехчленный цикл метиленициклопропана **38** снижает его реакционную способность, *S*-амидонитрон **7a** более селективен *S*-арилнитрона **6b**.

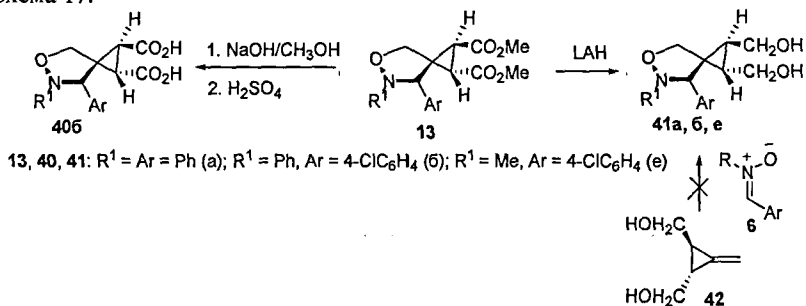
2.8 Некоторые превращения циклоаддуктов метиленициклопропанов с нитронами

2.8.1 Превращения функциональных групп

В основном, полученные в данной работе циклоаддукты содержат одну или несколько сложноэфирных групп, поэтому в первую очередь представляло интерес восстановление этих групп до спиртов или гидролиз до соответствующих кислот.

При гидролизе циклоаддукта **13b** раствором едкого натра в метаноле с последующим подкислением 10%-ным раствором серной кислоты была выделена 5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан-1,2-дикарбоновая кислота **40b** с выходом 76%.

Схема 17.

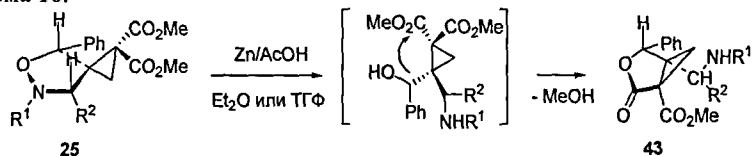


При обработке циклоаддуктов 13а, б, е литийалюминийгидридом в эфире нами были выделены замещенные 1,2-бис(гидроксиметил)-5-окса-6-азаспиро[2.4]гептаны 41а, б, е с выходом 59–82%, которые не удается получить путем прямого циклоприсоединения нитронов 6 к метиленициклопропану 42.

2.8.2 Раскрытие изоксазолидинового кольца по N–O связи

Особый интерес представляет восстановление изоксазолидинов, протекающее с раскрытием N–O связи с образованием 1,3-аминоспиртов, последующая внутримолекулярная циклизация которых приводит к различным классам органических соединений, в том числе лактонам и лактамам. Наличие в наших изоксазолидинах сложнэфирных или амидных групп должно способствовать данному процессу. При обработке 4-спироциклопропанизооксазолидинов 25, содержащих две сложнэфирных группы при трехчленном цикле, цинком в уксусной кислоте образуются γ -лактоны 43а–в, содержащие циклопропановый фрагмент, с хорошим выходом. В этих условиях изоксазолидин 25л, имеющий метильную группу при атоме азота, не реагирует.

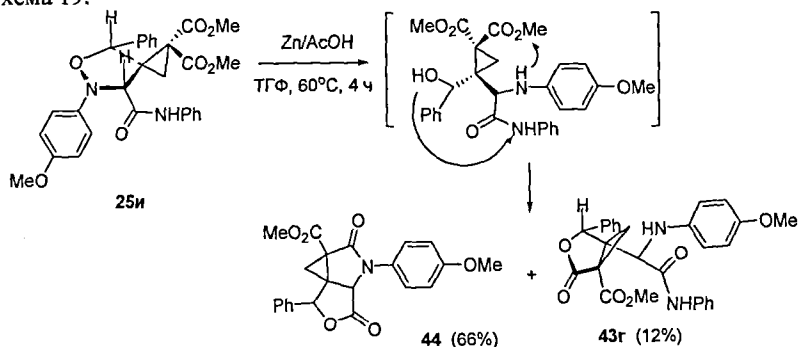
Схема 18.



№	25	R ¹	R ²	Условия реакции	Выход 43 (%)
1	25а	Ph	Ph	Et ₂ O, 36°C, 4 ч	43а (66)
2	25б	Ph	4-ClC ₆ H ₄	Et ₂ O, 36°C, 5 ч	43б (52)
3	25к	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄ NHC(O)	ТГФ, 60°C, 4 ч	43в (58)
4	25л	Me	PhNHC(O)	ТГФ, 60°C, 6 ч	–

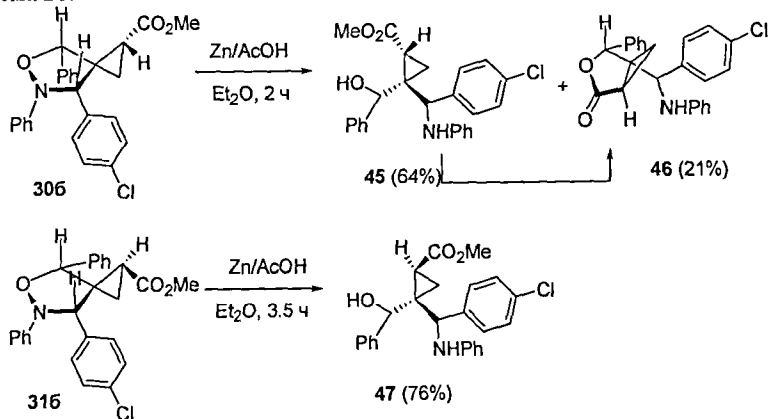
В случае изоксазолидина 25и, имеющего в ароматическом ядре электронодонорный заместитель (метоксильную группу), кроме лактона 43г (выход 12%) выделен основной продукт – трициклический лактам-лактон 44 (выход 66%), который образуется в результате последовательных лактонизации и лактамизации соответствующего 1,3-аминоспирта.

Схема 19.



4-Спироциклопропанизоксазолидины **306** и **316**, содержащие одну сложноэфирную группу, раскрываются, в основном, с образованием 1,3-аминоспиртов **45**, **47** и побочного γ -лактона **46** в случае изомера **306**. В этих случаях процесс лактонизации протекает медленнее, чем раскрытие изоксазолидинов, поэтому нам удалось выделить оба соединения 1,3-аминоспирт и γ -лактон. В аминоспирте **47** гидроксильная и метоксикарбонильная группы находятся в *транс*-положении относительно циклопропанового кольца, поэтому процесс лактонизации не происходит.

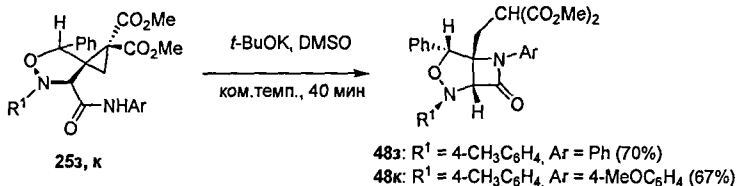
Схема 20.



2.8.3 Раскрытие циклопропанового кольца при действии сильного основания (*t*-BuOK в ДМСО)

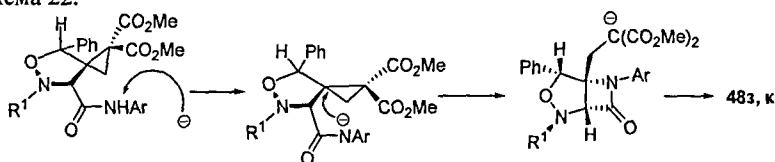
Под действием *трет*-бутилата калия в диметилсульфоксиде гладко происходит процесс раскрытия циклопропанового кольца 3-(*N*-арилкарбамоил)-4-спироциклопропан-изоксазолидинов **25з**, к с образованием β -лактамов **48з**, к.

Схема 21.



Мы полагаем, что реакция может протекать через отрыв протона от NH-группы с последующей атакой анионом спиро-углеродного атома, возможно, с синхронным разрывом связи C¹-C² циклопропанового кольца по следующей схеме.

Схема 22.



Выводы

1. Систематически исследовано взаимодействие метиленициклопропанов, содержащих электроноакцепторные группы в трехчленном кольце, с различными нитронами. Установлено, что присоединение ациклических альдонитронов (С-арил-, С-амидо-) к метиленициклопропанам протекает регио- и стереоселективно с образованием 4-спироциклопропаннитоноксазолидинов в виде одного диастереомера, отвечающего подходу нитрона со стерически менее загруженной стороны.
2. При взаимодействии ациклических кетонитронов [N-арил-,С,С-дифенил- или N-арил(алкил)-С,С-бис(метоксикарбонил)-] с эфирами 3-метиленициклопропан-1,2-дикарбоновой и 2-бензилиденциклопропан-1,1-дикарбоновой кислот наблюдается обратная региоселективность: образуются только 5-спироциклопропаннитоноксазолидины, которые термически неустойчивы и при наличии у атома азота нитрона ароматических заместителей превращаются в замещенные 2,4-дигидро-1*H*-азето[1,2-*a*]хинолина и 1*H*-пирроло[1,2-*a*]хинолины.
3. Циклические как альдо-, так и кетонитроны присоединяются к метиленициклопропанам, содержащим электроноакцепторные группы в трехчленном цикле, региоселективно с образованием 5-спироциклопропаннитоноксазолидинов, которые при нагревании превращаются в замещенные 4-гидрокси-3,6-дигидро-1*H*-пиридины и enaminoны.
4. Введение электроноакцепторных заместителей в трехчленный цикл метиленициклопропанов понижает их реакционную способность в реакции с нитронами. Реакционная способность метиленициклопропанов при замещении двойной связи заместителями, способными к сопряжению, увеличивается, стерически экранированная кратная связь оказывается нереакционноспособной. N-Алкилнитроны менее реакционноспособны, чем аналогичные N-арилнитроны, а нитро-

ны, имеющие электрооакцепторные заместители у атома углерода, более реакционноспособны, чем *C*-арилнитроны.

5. 4-Спироциклопропанизоксазолидины, образующиеся при взаимодействии нитронов с метиленициклопропанами, содержащими электрооакцепторные группы в трехчленном цикле, могут являться предшественниками органических соединений различных классов: при раскрытии N–O связи под действием цинка в уксусной кислоте образуются 1,3-аминоспирты, γ -лактоны, содержащие циклопропановый фрагмент и сложноэфирную или аминную группу, замещенные 5-аза-8-оксатрицикло[4.3.0.0^{1,3}]нонаны; при обработке *трет*-бутилатом калия образуются замещенные 3-окса-2,6-диазабицикло[3.2.0]гепт-5-ил)метил)малоновые кислоты. Гидролиз и восстановление 4-спироциклопропанизоксазолидинов литийалюминийгидридом происходит с сохранением 5-окса-6-азаспиро[2.4]гептанового остова с образованием соответствующих дикислот или диолов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. V.V. Diev, Q.T. Tran, A.P. Molchanov // Esters of Feist's Acid: Some Insights into the Electronic Structure and Reactivity of Methylenecyclopropanes Ring-Substituted with Acceptor Groups. // European Journal of Organic Chemistry. 2009. P. 525–530.
2. К.Т. Чан, А.П. Молчанов // Нитроны в реакциях с метиленициклопропанами, циклопропенами и циклопропанами. // Современные проблемы органической химии, изд-во СПбГУ, Санкт-Петербург. 2010. Вып.15. С. 443–456.
3. Q.T. Tran, V.V. Diev, A.P. Molchanov // An efficient and stereoselective cycloaddition of *C*-aryl and *C*-amido nitrones to dimethyl 2-benzylidenecyclopropane-1,1-dicarboxylate. // Tetrahedron. 2011. Vol.67. No.13. P. 2391–2395.
4. А.П. Молчанов, Q.T. Tran, Р.Р. Костиков // Регио- и стереоселективность циклоприсоединения *C*-амидонитронов к эфирам метиленициклопропандикарбоновых кислот. // Журнал органической химии. 2011. Т.47. Вып.2. С. 277–283.
5. К.Т. Чан // Взаимодействие нитронов с диметилловым эфиром 3-метиленициклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты. // Материалы II Научной конференции студентов и аспирантов химического факультета СПбГУ. СПб, 2008. С. 63–64.
6. К.Т. Чан // Регио- и стереоселективность присоединения нитронов к эфирам кислоты Фейста. // Материалы Международной конференции «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями». Санкт-Петербург, 2008. – С. 172.
7. Q.T. Tran, A.P. Molchanov // Dipolar cycloaddition of *N*-aryl-*C*,*C*-diphenyl nitrones to dimethyl ester of Feist's acid. // Материалы V Международной конференции молодых ученых по органической химии "Universities Contribution in the Organic Chemistry Progress". Санкт-Петербург, 2009. С.195.
8. К.Т. Чан, А.П. Молчанов // Региоселективность присоединения нитронов к диметилловому эфиру кислоты Фейста. // Материалы Всероссийской молодежной конференции "Идеи и наследие А. Е. Фаворского в

- органической и металлоорганической химии XXI века". Санкт-Петербург, 2010. С. 42.
9. К.Т. Чан // Региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов к эфиру кислоты Фейста, последующая изомеризация полученных аддуктов. // Материалы IV Научной конференции студентов и аспирантов химического факультета СПбГУ. Санкт-Петербург, 2010. С. 95–96.
 10. Ю.В. Малинина, Q.T. Tran // Региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов к метиловому эфиру 2-бензильденциклопропанкарбоновой кислоты. // Материалы V Всероссийской конференции студентов и аспирантов "Химия в современном мире". Санкт-Петербург, 2011. С. 395–396.
 11. Q.T. Tran // Раскрытие 4-спироциклопропанизоказолидинов, содержащих сложнэфирные группы в трехчленном цикле, цинком в уксусной кислоте. // Материалы V Всероссийской конференции студентов и аспирантов "Химия в современном мире". Санкт-Петербург, 2011. С. 463–464.
 12. Q.T. Tran, A.P. Molchanov // An efficient and stereoselective cycloaddition of nitrones to methylenecyclopropanes with acceptor groups. // Материалы V Международного симпозиума "Химия алифатических diaзосоединений: достижения и перспективы". Санкт-Петербург, 2011. С. 62.
 13. Q.T. Tran, A.P. Молчанов // О взаимодействии метоксикарбонилкарбена с фенилалленом. // Материалы V Международного симпозиума "Химия алифатических diaзосоединений: достижения и перспективы". Санкт-Петербург, 2011. С. 105.

Подписано к печати 16.09.2011.

Формат бумаги 60x84 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.

Печать цифровая. Печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 5250.

Отпечатано в отделе оперативной полиграфии химического факультета СПбГУ.

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

Тел.: (812) 428-4043, 428-6919