

На правах рукописи

ЕРМОЛАЕВА НАДЕЖДА АЛЕКСАНДРОВНА

РЕГИО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИ-
ОЕДИНЕНИЯ НИТРИЛОКСИДОВ К ТЕРПЕНАМ И НЕНАСЫЩЕННЫМ
ПРОИЗВОДНЫМ УГЛЕВОДОВ. СИНТЕЗ ПИПЕРИДИНОВ НА ОСНОВЕ
ДИАЗАПЕНТАДИЕНОВ

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

12 ЯНВ 2012

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Уфа 2011



Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук.

Научный консультант: академик РАН Юнусов Марат Сабирович

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор Зорин Владимир Викторович
кандидат химических наук,
доцент Иванова Надежда Александровна


Ведущая организация: Учреждение Российской академии наук
Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского УрО РАН

Защита диссертации состоится «3» февраля 2012 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Учреждении Российской академии наук Институте органической химии Уфимского научного центра РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний; факс (347) 2356066; e-mail: chemorg@anrb.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научного центра РАН.

Автореферат разослан «30» декабря 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Ф. А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксида к ненасыщенным системам широко применяют для создания остова молекулы. Продукты реакции – изоксазолы и 4,5-дигидроизоксазолы – применяют в качестве интермедиатов в полном синтезе природных соединений, поскольку они являются скрытыми эквивалентами функциональных групп. γ -Аминоспирты, β -оксикетоны, α -дикетоны, енаминокетоны, еноны, еноксимы могут быть получены расщеплением изоксазольного ядра гетероцикла. При этом изоксазолы и 4,5-дигидроизоксазолы достаточно устойчивы и сохраняются в ходе многостадийных превращений. Нитрилоксиды, обладая высокой реакционной способностью, вступают в реакции с различными диполярофилами. Привлекательность использования в качестве исходных субстратов углеводов и терпенов определяется несколькими факторами. Во-первых, они позволяют вводить в структуру готовый синтетический блок с заданным набором хиральных центров, во-вторых, - в сочетании с особенностями реагента усиливать стереоконтроль в реакции. В литературе, к сожалению, имеется ограниченное количество работ по изучению влияния метода генерации нитрилоксида на стереохимический результат циклоприсоединения. В связи с этим расширен круг диполярофилов с целью изучения реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к диполярофилам и выявления эффективных регио- и стереоселективных условий построения изоксазольного ядра продолжает оставаться актуальной задачей.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ЮХ УНЦ РАН по теме “Аннелированные с азотсодержащими гетероциклами ульфоаны: синтетическое применение, биологическая активность и компоненты для электролитных систем”, номер Государственной регистрации № 0120.0500675, при поддержке: гранта президента РФ для поддержки ведущих научных школ Ш-139.2003.3, гранта президента РФ для поддержки ведущих научных школ Ш-1725.2008.3, программы фундаментальных исследований президиума РАН № 8, программ ОХНМ РАН «Теоретическое и экспериментальное изучение природы химической связи и механизмов важнейших химических реакций и процессов» в ОХНМ-1 на 2009 и № ОХНМ-01 на 2010, гранта РФФИ №05-03-33245, гранта РФФИ №08-03-90265-Узб_а.

Цель работы. Изучение влияния структуры диполярофилов и условий реакции на выход циклоаддуктов, регио- и стереоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов.

В соответствии с целью поставлены следующие задачи:

поиск эффективных методов синтеза 4,5-дигидроизоксазолов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения арилнитрилоксидов к тиолен-1,1-диоксиду и диполярофилам углеводного и терпенового ряда, с использованием различных методов генерации нитрилоксидов;

изучение стереохимических закономерностей реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов с вышеуказанными соединениями;

- тестирование выбранных методов генерации нитрилоксидов по отношению к двойным и тройным углерод-азот связям.

Научная новизна и практическая значимость. Показано значительное влияние способа генерации нитрилоксида на общий выход циклоаддуктов. Найдены условия 1,3-диполярного циклоприсоединения арилнитрилоксидов к тиолен-1,1-диоксиду, позволяющие получать аннелированные с изоксазольным кольцом тиоланы с высоким выходом. Показана возможность получения с высоким выходом соответствующих 4,5-дигидроизоксазолов путем 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов в найденных условиях к α -пинену, S-лимонену и (-)-камфену.

Найдены стереохимические закономерности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 4-метоксibenзонитрилоксида к α, β -непредельным сложным эфирам ряда α -D-галакто-гексадиальдо-1,5-пиранозы и α -D-ксило-пентадиальдо-1,4-фуранозы. Показано влияние условий генерации нитрилоксида на стереохимический результат циклоприсоединения.

Обнаружено, что взаимодействие 2,4-диазепента-1,4-диенов, полученных из бензальдегида, фурфурола, салицилового и анисового альдегидов с 2,2-диметил-1,3-динитропропаном и 2-фенил-1,3-динитропропаном в присутствии оснований в растворителях протонного типа протекает по пути образования пиперидиновых производных. Предложена схема образования пиперидинового цикла, основанная на возможности азометин-азометиновой таутомерии исходных 2,4-диазепента-1,4-диенов и нестабильности гемгетероинтермедиатов. Предложенный механизм позволяет предложить механизм и для описанного в литературе образования пиперидиновых производных из монокетонных и моонитроалифатических соединений и 2,4-диазепента-1,4-диенов.

Установлена выраженная противовоспалительная активность 3-(4-метоксифенил)-3а,4,6,6а-тетрагидро-5H-5Г⁶-тиено[3,4-d]изоксазол-5,5-диона, сравнимая с ортофеном. Показаны высокие значения антиоксидантной активности образцов динитропиперидиновых производных.

Апробация работы. Результаты исследований доложены на VIII Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Казань, 2005 г.); Четвертой международной конференции молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» (Санкт-Петербург, 2005 г.); IV Всероссийской научной INTERNET-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2006 г.); IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2006 г.); IV Всероссийской конференции «Енамины в органическом синтезе» (Пермь, 2007 г.); конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2009 г.); XLVII Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2009 г.); IV Всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 2009 г.); научно-практической конференции студентов и аспирантов химического факультета, посвященной 100-летию Башкирского государственного университета (Уфа, 2009 г.); Научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новый Свет, Украина, 2009 г.); Всероссийской научной конференции «Химия растительных веществ и органический синтез» (Сыктывкар, 2009 г.);

II Всероссийской конференции с Молодежной научной школой «Химия и медицина, ОРХИМЕД-2009» (Уфа, 2009 г.); Всероссийской конференции «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем» (Москва, 2009 г.); Всероссийской молодежной конференции-школы «Идеи и наследие А.Е. Фаворского органической и металлоорганической химии XXI века» (Санкт-Петербург, 2010 г.); II международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2010 г.), Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы химии. Теория и практика» (Уфа, 2010 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК, и тезисы 17 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы на тему «1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенам» (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), выводов, списка литературы и приложения. В приложении приведены результаты исследований биологической активности образцов. Список литературы включает 126 наименований. Объем работы составляет 129 страниц, в том числе 15 рисунков, 12 таблиц.

Соискатель выражает глубокую благодарность к.х.н. Цытышевой И.П. за консультацию, участие в обсуждении результатов и постоянное внимание и поддержку, оказанные при выполнении работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Окиси нитрилов, представляющие обширную группу 1,3-диполярных соединений, достаточно широко применяются в тонком органическом синтезе для получения гетероциклических соединений и функционализации кратных связей. Выход продуктов циклоприсоединения, а также регио- и стереоселективность процесса в значительной степени зависят от природы диполярофила и, в первую очередь, от степени поляризованности его двойной связи, обусловленной присутствием соответствующих функциональных групп, наличия «внутреннего напряжения» в исходной молекуле, стерических факторов. В связи с этим поиск эффективных условий 1,3-диполярного циклоприсоединения представлялось целесообразным начать с диполярофилов с неактивированной двойной связью, например, тиолен-1,1-диоксида.

1. 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к тиолен-1,1-диоксиду

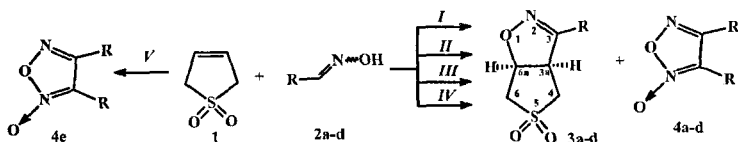
1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к тиолен-1,1-диоксиду представляет собой удобный способ синтеза замещенных тиола-1,1-диоксидов, аннелированных с изоксазольным циклом. Подобное превращение описано в литературе и осуществлено с низким выходом (менее 7%). Актуальность поиска эффективных методов синтеза гетероциклических соединений, содержащих тиолановый фрагмент, обусловлена их широким спектром биологической активности и распространенностью медицинских препаратов, созданных на их основе.

С целью повышения эффективности процесса 1,3-диполярного циклоприсоединения к симметричному тиолен-1,1-диоксиду изучено влияние способа генерации нитрилоксидов на выход целевого тиола (схема 1). Для генерации 1,3-диполя использованы наиболее доступные в лабораторных условиях методы, ос-

нованные на взаимодействии оксимов ароматических альдегидов с двуокисью марганца (IV), 0.8 М NaOCl, хлорамином Б в присутствии Et₃N, а также альтернативный метод из алифатического нитросоединения и фенилизоцианата в присутствии Et₃N.

К достоинствам перечисленных методов можно отнести возможность генерации 1,3-диполя *in situ* в присутствии исходного диполярофила, поскольку многие нитрилоксиды не стабильны при комнатной температуре и склонны к димеризации с образованием соответствующих фуроксанов. Кроме того, три первых метода позволяют осуществлять генерацию нитрилоксидов из смеси *син*- и *анти*-альдоксимов.

Схема 1



R = 4-MeO-C₆H₄- (2a, 3a, 4a), C₆H₅- (2b, 3b, 4b), 3-MeO-C₆H₄- (2c, 3c, 4c), 2-Cl-C₆H₄- (2d, 3d, 4d).
Me (4e)

Реагенты и условия: I. MnO₂, CH₂Cl₂; II. Хлорамин Б, Et₃N, EtOH, 4 ч; III. 0.8 М водный NaOCl, ТЭБАХ, CH₂Cl₂, 2 ч; IV. 0.8 М водный NaOCl, УЗО, CH₂Cl₂, 5°C, 4 ч; V. EtNO₂, PhNCO, Et₃N, C₆H₆, 60°C, 2 ч.

При использовании в качестве окислителя MnO₂ (метод I), несмотря на десятикратный избыток реагента, взаимодействие 1 с оксимом 4-метоксибензальдегида 2a привело к бициклическому производному 3a с выходом 32%.

Действие хлорамина Б и Et₃N на альдоксим 2a (метод II) дало близкий результат: тиолан 3a получен с выходом 29%.

Проведение реакции в двухфазной системе «CH₂Cl₂ – 0.8 М водный NaOCl – ТЭБАХ» (метод III) оказалось менее эффективным – выход продукта 3a снизился до 18%. Поэтому для синтеза бициклического производного 3a вместо катализатора межфазового переноса решили применить УЗО реакционной массы и метод медленного прибавления (SAM) альдоксима 2a (метод IV). Наиболее оптимальными оказались следующие условия: соотношение «субстрат : реагент» = 1 : 3, температура реакции 0-5°C. Выход тиолана 3a в этих условиях составил 67%.

При генерации нитрилоксида из нитроэтана (метод V) получен только фуроксан 4e с количественным выходом.

В найденных оптимальных условиях реакции из бензальдоксима (2b), м-метоксибензальдоксима (2c) и о-хлорбензальдоксима (2d) получены бициклические производные 3b-d с выходами 65, 58 и 54% соответственно. Необходимо отметить, что циклоприсоединение нитрилоксидов к тиолен-1,1-диоксиду 1 во всех случаях сопровождалось параллельным образованием соответствующих фуроксанов 4a-d.

Структура тиоланов установлена на основании данных ЯМР ¹H и ¹³C с использованием метода CH-согт. Величина константы спин-спинового взаимодейст-

ия (КССВ) 10 ГЦ между протонами H^{3a} и H^{6a} говорит об их *cis* расположении*.

Таким образом, нами найден удобный метод получения тиоланов, аннелированных с 4,5-дигидроизоксазольным кольцом, позволяющий получать с достаточными высокими выходами циклоаддукты.

Для дальнейших исследований нами выбраны два наиболее эффективных метода генерации нитрилоксида: метод *II* – действием хлорамина Б в этаноле в присутствии Et_3N и метод *IV* – 0.8 М водным $NaOCl$ в CH_2Cl_2 при $0-5^\circ C$ в условиях ультразвукового облучения реакционной массы и медленном прибавлении альдоксима.

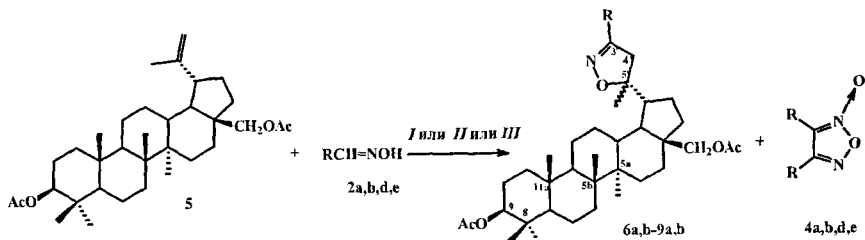
2. 1,3-Диполярное циклоприсоединение 4-метоксибензонитрилоксида к диацетату бетулина, (+)- α -пинену, (-)-камфену и S-(-)-лимонену

Моноотерпены – (+)- α -пинен, (-)-камфен и S-(-)-лимонен – представляют собой основной компонент эфирных масел, а бетулин является самым распространенным пентациклическим тритерпеноидом ряда лупана, содержание которого в бересте березы может достигать 35%.

Для оценки эффективности метода генерации нитрилоксида в 1,3-диполярном циклоприсоединении к производным терпенового ряда в качестве модельного соединения выбрали диацетат бетулина **5**, содержащий мало активную двойную связь. Соответствующие нитрилоксиды генерировали из оксимов ароматических альдегидов (смесь *син-анти*- изомеров) – анисового, 2-хлор-, 2,4-дихлор- и бензальдегида наиболее эффективными способами – действием хлорамина Б – Et_3N в этаноле (метод *I*), хлорамина Б – Et_3N в этаноле при кипячении (метод *II*) и 0.8 М водным $NaOCl$ в хлористом метиле при $0-5^\circ C$ в условиях ультразвукового облучения реакционной массы и медленном прибавлении альдоксима (метод *III*).

Путем взаимодействия изопропенильной группы диацетата бетулина **5** с ароматическими нитрилоксидами, генерируемыми *in situ* из оксимов **2a,b,d,e**, получен ряд диастереомерных 4,5-дигидроизоксазолов **6a,b-9a,b** (схема 2). Структура соединений и соотношение диастереомеров установлены на основании данных ЯМР спектроскопии 1H , ^{13}C . Оказалось, что реакция протекает региоселективно, но не стереоселективно.

Схема 2



R: 4-MeO-C₆H₄- (2a, 6a, 6b, 4a), Ph (2b, 7a, 7b, 4b), 2-Cl-C₆H₄- (2d, 8a, 8b, 4d), 2,4-Cl₂-C₆H₃- (2e, 9a, 9b, 4e)

Реагенты и условия: *I.* Хлорамина Б, Et_3N , C_2H_5OH ; *II.* Хлорамина Б, Et_3N , C_2H_5OH , кипячение; *III.* 0.8 М водный $NaOCl$, УЗО, SAM, CH_2Cl_2 , $5^\circ C$.

*Как будет показано ниже дигидроизоксазольный цикл имеет плоское строение

Характеристичными сигналами, подтверждающими образование 4,5-дигидроизоксазольного цикла являются сигналы гемминальных протонов в 4' положении, которые резонируют в областях 2.95-3.20 м.д и 3.21-3.50 м.д. в виде двух дублетов с 2J 16.5-17.6, а также сигналы в областях 41.24-43.26 м.д. и 90.17-91.69 м.д. в спектрах ^{13}C для C_4' и C_5' .

Выходы полученных соединений **6a,b-9a,b** представлены в таблице 1. Для всех изученных соединений и выбранных методов генерации нитрилоксидов выходы циклоаддуктов были низкие. Однако, наиболее эффективным с точки зрения выхода целевых продуктов **6a,b-9a,b** оказался метод *III* (таблица 1) – в некоторых случаях (продукт **6** и **8**) он возрастает более чем в два раза, по сравнению с методами *I* и *II*.

Таблица 1 – Выходы (%) продуктов **6a,b-9a,b** в зависимости от условий проведения реакции

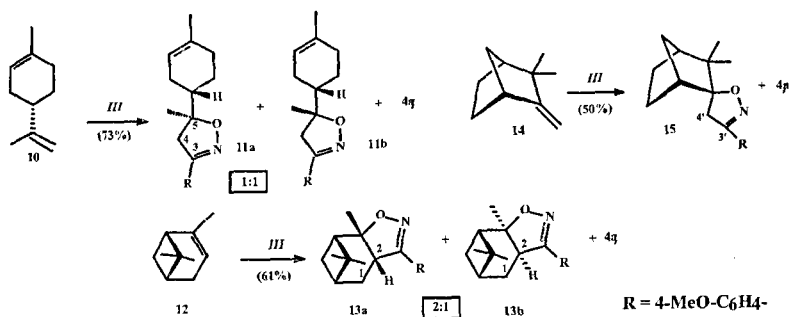
Продукт*	Выход, %		
	метод <i>I</i> **	метод <i>II</i> **	метод <i>III</i> **
6a,b	6	6	12
7a,b	10	10	15
8a,b	7	7	20
9a,b	6	6	11

* Соотношение диастереомеров для всех продуктов \approx 1:1

**Реагенты и условия: *I*. Хлорами Б, Et_3N , C_2H_5OH ; *II*. Хлорами Б, Et_3N , C_2H_5OH , кипячение; *III*. 0.8 М водный $NaOCl$, УЗО, SAM, CH_2Cl_2 , $5^\circ C$.

Поэтому при вовлечении в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения S-(-)-лимонена **10**, (+)- α -пинена **12** и (-)-камфена **14** с 4-метоксibenзонитрилоксидом использовали только метод *III*.

Схема 3



Реагенты и условия: *III*. 4-MeO-C₆H₄-CH=NOH, 0.8 М водный $NaOCl$, УЗО, SAM, CH_2Cl_2 , $5^\circ C$.

В случае S-(-)-лимонена **10** в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения вступает только двойная связь изопропенильного фрагмента (схема 3). В качестве основных продуктов выделены диастереомерные дигидроизоксазолы **11a** и **11b** в соотношении 1:1 (по данным спектра 1H) с общим выходом 73%. Реакция, как и в

лучае диацетата бетулина **5**, протекает региоспецифично. Структура соединений **1a,b** установлена на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектрах ЯМР ^{13}C характеристические сигналы атомов углерода дигидроизоксазольного фрагмента находятся в областях 42.61-43.59 м.д. (C_4), 88.98-89.36 м.д. (C_5) и 154.99-155.18 м.д. (C_3).

Взаимодействие (+)- α -пинена **12** с 4-метоксибензонитрилоксидом протекает региоспецифично (схема 3) и приводит к образованию стереоизомерных продуктов **13a** и **13b** в соотношении 2:1 с общим выходом 61%. Заслоненная конформация протонов в положении 2 в соединениях **13a** и **13b** установлена на основании ^1H ЯМР с протонами в положении 1, равных 4.2 Гц, 10.6 Гц и 6.5 Гц, 10.9 Гц соответственно.

В случае (-)-камфена **14** был выделен только 3'-(4-метоксифенил)-3,3-диметил-4'*H*-спиро[бицикло-[2.2.1]гептан-2,5'-изоксазол] **15** в виде одного продукта с выходом 50% (схема 3). Сигнал двух геминальных протонов в положении 1' дигидроизоксазольного фрагмента в спектре ЯМР ^1H резонирует при 3.18 м.д. в виде синглета. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют характеристические сигналы в областях 43.33 м.д., 97.54 м.д. и 155.74 м.д.

Во всех рассмотренных случаях при взаимодействии нитрилоксидов с терминальными алкенами – диацетат бетулина (**5**), S-лимонен (**10**), (-)-камфен (**14**) – “C-C”-связь образуется с конечной метиленовой группой. Согласно полученным данным исходные монотерпены по мере увеличения реакционной способности двойной связи в реакциях 1,3-диполярного присоединения можно расположить в ряд (-)-камфен < (+)- α -пинен < S-лимонен (изопропенильная группа).

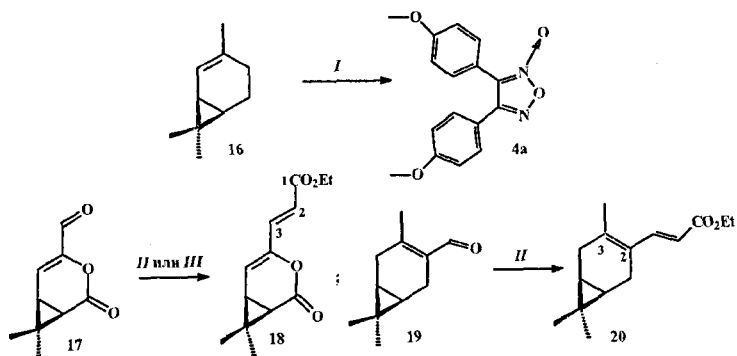
3. 1,3-Диполярное циклоприсоединение 4-метоксибензонитрилоксида к α,β -ненасыщенным сложным эфирам терпенов

(+)-3-Карен, основной компонент живиц хвойных растений, находит широкое применение в органическом синтезе. Эндоциклическая двойная связь (+)-3-карена (**16**) обладает низкой реакционной способностью в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилоксидами. Так, при взаимодействии (+)-3-карена с 4-метоксибензонитрилоксидом целевых изоксазолов нами выделено не было (схема 4).

Поскольку введение электронодонорных или электроноакцепторных заместителей в структуру соединения способно значительно повысить, как выход продуктов реакции, так и внести определенный вклад в регулирование регио- и стереоселективности, мы использовали модифицированные производные (+)-3-карена и (+)-2-карена, несущие в своей структуре активированную двойную связь.

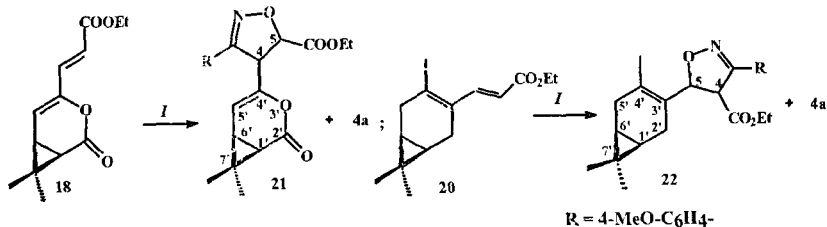
С целью получения 4,5-дигидроизоксазолов на основе производных (+)-2-карена и (+)-3-карена **17** и **19** олефинированием по Виттигу получены этиловый эфир (*E*)-3-(7,7-диметил-2-оксо-3-оксабицикло[4.1.0]гепт-4-ен-4-ил)пропенкарбоновой кислоты (**18**) и этиловый эфир (*E*)-3-(4,7,7-триметил-2-оксобицикло[4.1.0]гепт-3-ен-3-ил)пропенкарбоновой кислоты (**20**) с выходами 60 и 61 % соответственно.

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **18** и **20** винильные протоны H^2 и H^3 имеют $J^{2,3} = 15.5$ Гц, что свидетельствует об их *транс*-расположении.



Реагенты и условия: I. 4-MeO-C₆H₄-CH=NOH, 0.8 М водный NaOCl, УЗО, SAM, CH₂Cl₂, 5°C; II. Ph₃PCHCOOEt, ТГФ; III. Ph₃PCHCOOMe, ТГФ.

Взаимодействие α,β -непредельных сложных эфиров **18** и **20** с 4-метоксibenзонитрилоксидом, генерированным *in situ* из оксима анисового альдегида (смесь *син-антисин*-) действием хлорамина Б – Et₃N в EtOH, протекало с образованием соответствующих продуктов **21** и **22** с выходами 69 и 48% соответственно.



Реагенты и условия: I. 4-MeO-C₆H₄-CH=NOH, хлорамина Б, Et₃N, EtOH.

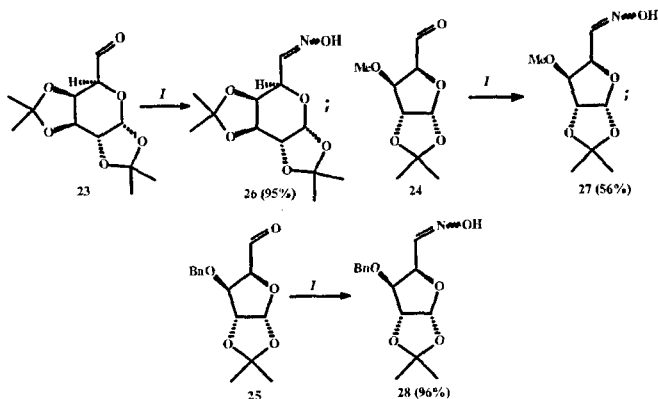
Структура 4,5-дигидроизоксазола **21** подтверждена данными ЯМР ¹H, ¹³C и СН-корреляции: дублетные сигналы протонов Н⁴ и Н⁵ резонируют при 4.55 и 5.45 м.д. (*J*^{4,5} = 6.2 Гц), дублетный сигнал протона Н^{5'} – при 5.65 м.д. (*J*^{5'-6'} = 4.8 Гц). Величина КССВ *J*^{4,5} = 6.2 Гц свидетельствует о *транс*-расположении протонов Н⁴ и Н⁵. Характеристические сигналы С⁴ и С⁵ дигидроизоксазольного фрагмента в спектрах ¹³C резонируют при 56.60 м.д. и 83.10 м.д. соответственно. Аналогично установлена структура 4,5-дигидроизоксазола **22**.

Таким образом, полученные спектральные данные свидетельствуют о том, что процесс протекает с высокой региоселективностью (конфигурации новых асимметрических центров не определяли).

4. Подходы к синтезу гликозилированных 4,5-дигидроизоксазолов

Асимметрический вариант 1,3-диполярного циклоприсоединения чаще наблюдается в случае хиральных диполярофилов. Высокая регио- и стереоселективность процесса наблюдается в случае ненасыщенных производных сахаров, выступающих в качестве диполярофилов, в то же время использование в качестве источника хиральности нитрилоксидов, в том числе и генерируемых из оксимов тлеводов в настоящее время ограничены несколькими примерами.

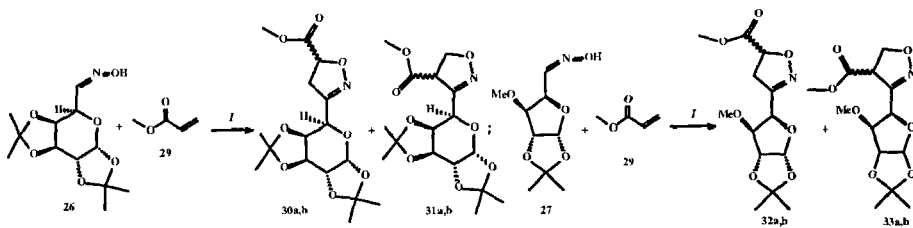
Схема 6



Реагенты и условия: *I.* $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, Py.

В связи с этим мы вовлекли оксимы **26-28**, полученные из альдегидов **23-25** (схема 6) в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения (схема 7). В качестве 1,3-диполярофилов были выбраны ненасыщенные соединения, значительно отличающиеся по своей реакционной способности – метилакрилат и тиолен-1,1-диоксид.

Схема 7

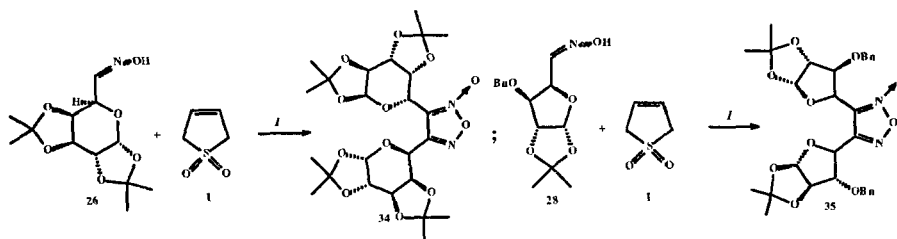


Реагенты и условия: *I.* 0.8 М водный NaOCl, УЗО, CH_2Cl_2 , 5°C.

Взаимодействие оксимов **26** и **27** с метакрилатом **29** проходило с высоким выходом, но с низкой регио- и стереоселективностью (схема 7). Суммарный выход полученных продуктов циклоприсоединения **30a,b** и **31a,b** составил 96%, а **32a,b** и **33a,b** – 76%. Соединения **30a,b-33a,b** выделены методом колоночной хроматографии на SiO_2 в виде диастереомерной смеси. Их структура установлена на основании данных ЯМР ^1H и ^{13}C , соотношение диастереомеров и региоизомеров – 1:1.

При использовании в качестве диполярфила тиолен-1,1-диоксида **1** в указанных условиях реакции целевые изоксазолы не были получены ни в одном из случаев (схема 8). Основными продуктами были димеры исходных нитрилоксидов **34** и **35**.

Схема 8



Реагенты и условия: *I*. 0.8 М водный NaOCl, УЗО, CH₂Cl₂, 5°C.

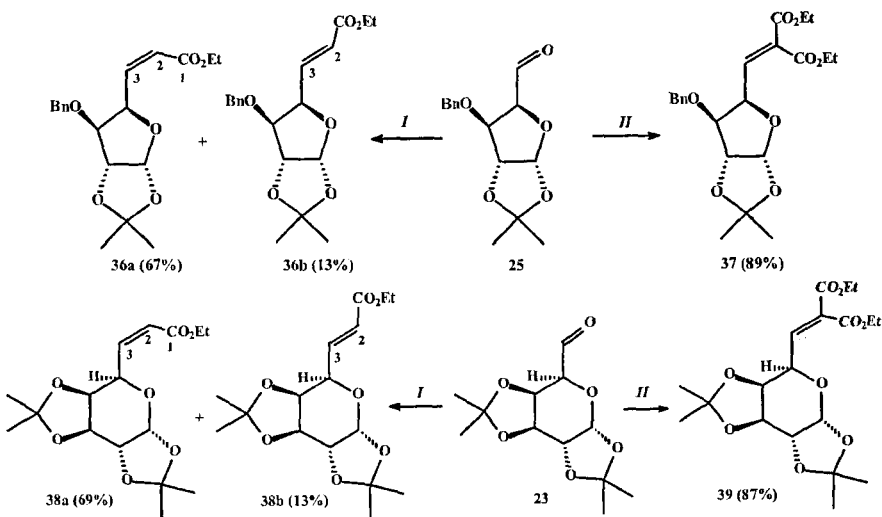
Таким образом, использование оксимов углеводов в качестве источников 1,3-диполей показало себя не эффективным для регио- и стереоселективности протекания процесса, что соответствует литературным данным.

4.1. 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к α,β -непредельным сложным эфирам сахаров

Циклоприсоединение нитрилоксидов к сопряженным сложным эфирам, полученным на основе сахаров, в литературе представлено лишь несколькими примерами. В связи с этим изучение регио- и стереоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к хиральным диполярфилам – α,β -непредельным сложным эфирам ряда α -D-галакто-гексадиальдо-1,5-пиранозы и α -D-ксило-пентадиальдо-1,4-фуранозы в условиях моделирования геометрии двойных связей и степени их замещенности представляет интерес для получения синтонов с целью синтеза биологически активных соединений, в том числе 1,3-аминоспиртов, структурных аналогов известных противотуберкулезных агентов.

Исходные *цис*-эфир **36a** и *транс*-эфир **36b** получены взаимодействием 3-О-бензил-1,2-О-изопропилиден- α -D-ксило-пентадиальдо-1,4-фуранозы **25** с карбэтоксизтилентрифенилфосфораном, *цис*-эфир **38a** и *транс*-эфир **38b** из 1,2;3,4-ди-О-изопропилиден- α -D-галакто-гексадиальдо-1,5-пиранозы (**23**) взаимодействием с карбэтоксизтилентрифенилфосфораном. Малонаты **37** и **39** получены из соответствующих альдегидов **25** и **23** по реакции Кневенегеля в модификации Лехнера (схема 9).

Геометрические изомеры выделены в индивидуальном виде методом колонной хроматографии на SiO₂. (*Z,E*)-Конфигурация образовавшейся двойной связи в эфирах установлена на основании величины КССВ вицинальных протонов H² и H³ в спектре ЯМР ¹H; для **36a** и **38a** $J^{2-3} = 11.7$ Гц, что свидетельствует о *цис*-расположении протонов H² и H³; для **36b** и **38b** $J^{2-3} = 15.5$ Гц – *транс*-расположении.

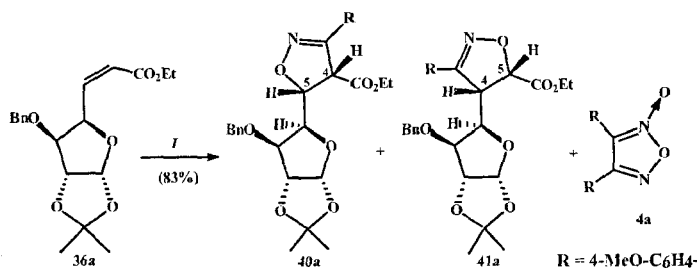


Реагенты и условия: *I.* $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$, ТГФ; *II.* $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$, Py, TiCl_4 , ТГФ.

Все полученные эфиры (**36a,b**, **37**, **38a,b** и **39**) вовлекли в 1,3-дипольное циклоприсоединение с модельным 4-метоксибензонитрилоксидом, который генерировали *in situ* из оксима анисового альдегида (смесь *сис-лантис-*) методом *I* (хлорамин Б – EtOH) и методом *II* (0.8 М водный NaOCl/CH₂Cl₂, УЗО).

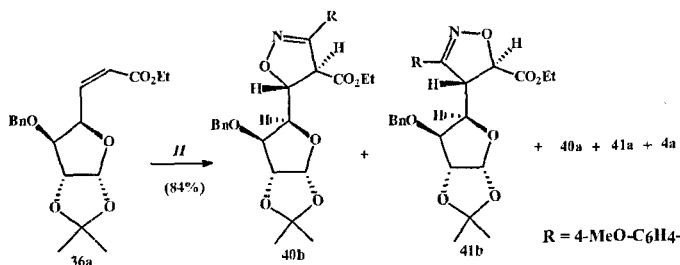
Реакция *цис*-эфира **36a** с 4-метоксибензонитрилоксидом в условиях метода *I* протекает стереоселективно, но с низкой региоселективностью (соотношение реоизомеров **40a** и **41a** равно 2.2:1).

Схема 10



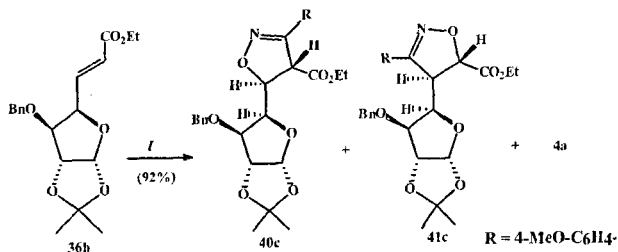
Реагенты и условия: *I.* 4-MeO-C₆H₄-CH=NOH, хлорамин Б, Et₃N, EtOH.

Использование метода *II* приводит к **40** и **41** с низкой региоселективностью (1.3:1) и практически при полном отсутствии стереоселективности. Последнее, скорее всего, является следствием эпимеризации асимметрических центров C⁴ (для **40a**) и C⁵ (для **41a**) за счет енолизации карбоксигруппы в щелочной среде (pH = 11).



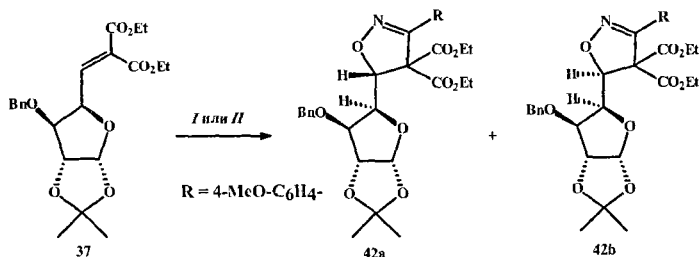
Реагенты и условия: II. 4- $\text{MeO-C}_6\text{H}_4\text{-CH=NOH}$, 0.8 М водный NaOCl, УЗО, SAM, CH_2Cl_2 , 5°C.

Взаимодействие 4-метоксибензонитрилоксида с *транс*-эфиром **36b** проводили только при генерации нитрилоксида в условиях метода I во избежание указанных побочных эффектов. Следует отметить, что изменение геометрии двойной связи привело к резкому возрастанию региоселективности – соотношение региоизомеров (**40c**):(**41c**) составило 11:1 (схема 12). Необходимо отметить стереоселективность образования соединений **40c** и **41c**, т.е. для *цис*- и *транс*-эфиров **36a** и **36b** наблюдается стереоспецифичность протекания реакции, но региоселективность для *транс*-формы значительно выше.



Реагенты и условия: I. 4- $\text{MeO-C}_6\text{H}_4\text{-CH=NOH}$, хлорамин Б, Et_3N , EtOH.

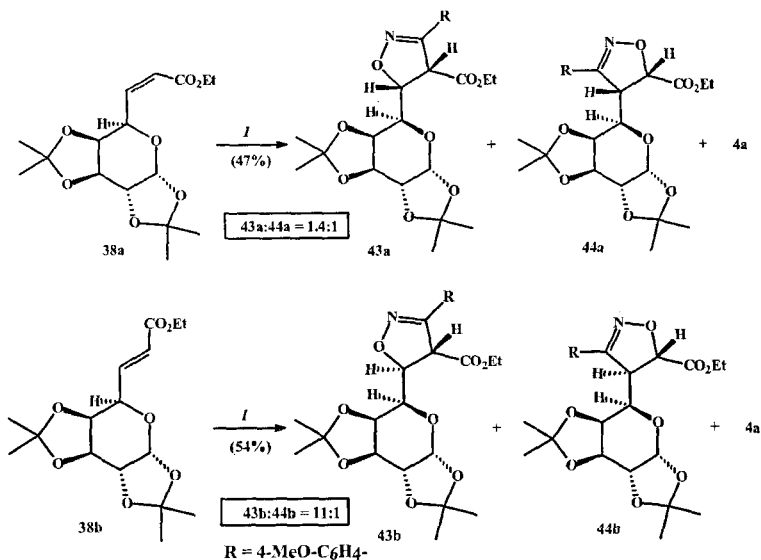
Введение дополнительной карбоксигруппы в структуру сложного эфира, в случае малоната **37** (схема 13), привело к тому, что циклоприсоединение стало региоспецифичным, при почти полном отсутствии стереоселективности, соотношение эимеров **42a**:**42b** составляет 1.2:1.



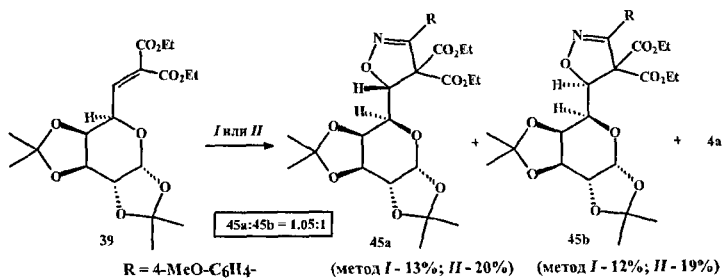
(метод I - 34%; II - 40%) (метод I - 42%; II - 48%)

Реагенты и условия: I. 4-MeO-C₆H₄-CH=NOH, хлорамин Б, Et₃N, EtOH; II. 4-MeO-C₆H₄-CH=NOH, 0,8 М водный NaOCl, УЗО, SAM, CH₂Cl₂, 5°C.

Отмеченные регио- и стереохимические закономерности 1,3-диполярного присоединения полностью повторились и в случае сложных эфиров ряда α-D-галакто-гексадальдо-1,5-пиранозы **38a,b** и **39** (схемы 14 и 15).



Реагенты и условия: I. 4-MeO-C₆H₄-CH=NOH, хлорамин Б, Et₃N, EtOH.



Реагенты и условия: I. 4-MeO-C₆H₄-CH=NOH, хлорамин Б, Et₃N, EtOH; II. 4-MeO-C₆H₄-CH=NOH, 0.8 М водный NaOCl, УЗО, SAM, CH₂Cl₂, 5°C.

Доказательство строения полученных гликозилированных 4,5-дигидроизоксазолов **40a-c**, **41a-c** и **42a,b** (рис. 1) и конфигурации новых асимметрических центров C4 и C5 проведено методами ЯМР 1H, 13C с использованием СН-корреляции, COSY, NOE-экспериментов, квантово-химических расчетов, а также литературных данных.¹

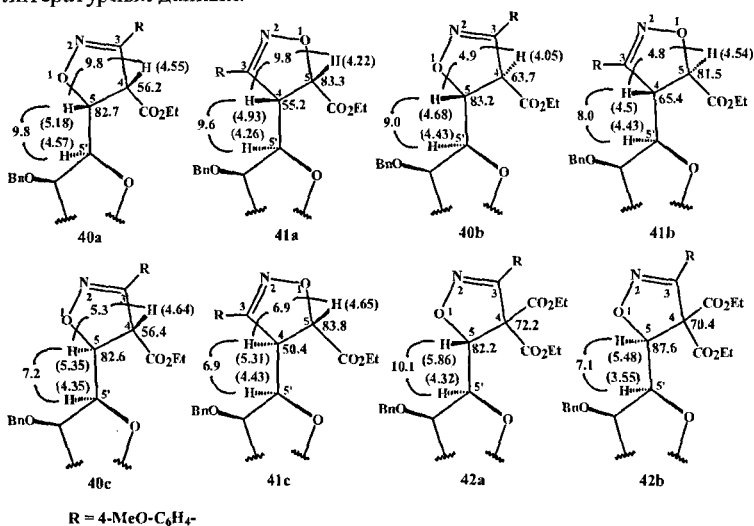


Рисунок 1 – Структуры 4,5-дигидроизоксазолов ряда α -D-ксилопентадиальдо-1,4-фуранозы

С помощью теоретических расчетов определены геометрические параметры диастереомерных дигидроизоксазолов **40a-c** и **41a-c**. Оптимизацию геометрических параметров исследуемых соединений проводили с помощью методов учитывающих электронные корреляции: в приближении RB3LYP/6-311G(d, p). Сравне-

¹ Интерпретация спектров выполнена совместно со с.м.с., к.х.н. Спирякиной Л.В. и н.с., к.х.н. Байковой И.П., квантово-химические расчеты проведены д.х.н. Хурсаюм С.Л. и н.с., к.х.н. Лобовым А.Н.

ние экспериментальных и теоретических (метод CSGT в приближении MPW1PW91/6-311+G(2d, p)) значений δ_H и δ_C свидетельствует об их практически полном совпадении: коэффициент корреляции между величинами δ_C равен 0.994-0.998. Обобщение результатов теоретических расчетов указывает на то, что конформационное состояние дигидроизоксазольного цикла приближается к плоскому, что находит подтверждение в литературных данных. Диапазон величин вицинальных спин-спиновых констант между протонами H^4 и H^5 характеристичен и может служить критерием *цис/транс* расположения H^4 и H^5 .

На основании расчетных данных и величин констант спин-спинового взаимодействия $J_{4,5}$ равных 9.8 Гц дигидроизоксазолы **40a** и **41a** были отнесены к продуктам *син*-присоединения (реализуется конформационное состояние с диэдральными углами между вицинальными протонами близкими к нулю), а дигидроизоксазолы **40b,c** и **41b,c** – к продуктам *анти*-присоединения (КССВ 4.8-6.9 Гц). Ориентация протонов в положениях 5 (для **40a-c**, **42a,b**) и положениях 4 (для **41a-c**) определена путем сравнения величин соответствующих КССВ $J_{5,5'}$ и $J_{4,5'}$ с литературными данными.

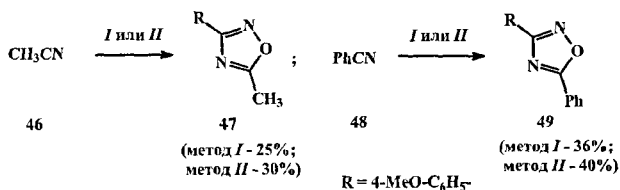
Аналогично установлено строение дигидроизоксазолов ряда α -D-галактогексадиальдо-1,5-пиранозы **43a**, **43b**, **44a**, **44b**, **45a** и **45b**.

Таким образом, геометрия двойной связи оказывает влияние на регио- и стереоспецифичность реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Так, при переходе от *Z*- к *E*-конфигурации эфиров наблюдается резкое возрастание региоселективности 1,3-диполярного циклоприсоединения. В случае тризамещенной двойной связи (малонатов **37** и **39**) реакция протекает региоспецифично при отсутствии стереоселективности.

5. 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к азотетинам и нитрилам

Соединения, содержащие двойную и тройную связи «углерод-азот» также способны вступать в реакции 1,3-диполярного присоединения в качестве диполярофилов.

Взаимодействие 4-метоксибензонитрилоксида с ацетонитрилом **46** и бензонитрилом **48** в условиях метода *I* (хлорамин Б – EtOH) и метода *II* (0.8 М водный NaOCl/CH₂Cl₂, УЗО) приводит к соответствующим 1,2,4-оксадиазолам **47** и **49** с выходами 25-40% (схема 16).

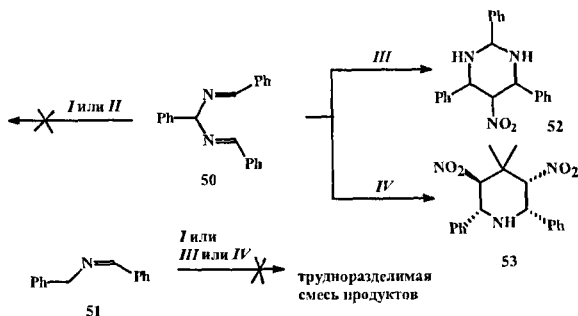


Реагенты и условия: *I*. 4-MeO-C₆H₅-CH=NOH, хлорамин Б, Et₃N, EtOH; *II*. 4-MeO-C₆H₅-CH=NOH, 0.8 М водный NaOCl, УЗО, SAM, CH₂Cl₂, 5°C.

Реакция 2,4-диазепента-1,4-диена (гидробензамида) **50** и монооснования Шиффа **51** с 4-метоксибензонитрилоксидом в условиях метода *I* протекало с образованием сложной смеси, в которой продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения обнаружены не были.

Более мягкий метод генерации нитрилоксида – из алифатических нитросоединений с изоцианатами в присутствии оснований в случае оснований Шиффа привел к неожиданным результатам. Так, в реакции азометина **51** образовывалась трудноразделимая смесь продуктов. В реакции азометина **50** с 2,2-диметил-1,3-динитропропаном в условиях *IV* (схема 17) получили пиперидин **53** с выходом 50%. Предполагая, что в этих случаях взятые нитросоединения выступают как СН-кислоты, мы провели реакцию азометина **50** с нитрометаном в условиях *III* (схема 17) и получили пиримидин **52** с выходом 34%. Образование последнего действительно можно рассматривать как двойное взаимодействие СН-кислоты (нитрометан) с 2,4-диазепента-1,4-диеном (**50**) (схема 17).

Схема 17



Реагенты и условия: *I.* $\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{NOH}$, хлорамин Б, Et_3N , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; *II.* $\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{NOH}$, 0.8 М водный NaOCl , УЗО, SAM, CH_2Cl_2 , 5°C ; *III.* CH_3NO_2 , Et_3N , бензол, PhNCO , $0-60^\circ\text{C}$; *IV.* 2,2-Диметил-1,3-динитропропан, Et_3N , бензол, PhNCO , $0-60^\circ\text{C}$.

Образование пиримидина **52** из гидробензамида **50** с нитрометаном (генерация карбаниона ацетатом аммония в метаноле) описано в литературе. Вероятно и в присутствии триэтиламина по аналогичному механизму образуется пиримидин **52**.

Примеры образования продукта типа **53** из гидробензамида **50** и 2,2-диметил-1,3-динитропропана в литературе отсутствуют. Такое протекание реакции может быть связано с необычным поведением в условиях реакции, как самого 2,2-диметил-1,3-динитропропана (СН-кислоты), так и гидробензамида **50**, химия которого достаточно хорошо изучена и представлена в литературе. Получив такие неожиданные результаты, мы направили наши исследования на изучение данного взаимодействия.

6. Ациклические бисазометины в синтезе замещенных пиперидинов

Известно, что ациклические бисазометины, реагируя с соединениями с активной метиленовой группой, чаще всего, дают аддукты, склонные к отщеплению фрагмента с одним атомом азота. В зависимости от условий реакции, процесс мо-

кет протекать по пути циклизации, сопровождаясь каскадом превращений, приводящим к азотсодержащим пяти- и шестичленным циклическим структурам. В случае гидробензамидов (2,4-диазепента-1,4-диенов) в присутствии сильных оснований происходит внутримолекулярное замыкание бисазометиновой системы в 1,4,5-триарил-4,5-дигидронмидазолы, обрывающее дальнейшую цепочку возможных превращений. Поэтому для оценки реакционной способности бисазометинов различной локализацией двойных C=N-связей, генерацию карбанионов из СН-кислот осуществляли *in situ* в мягких условиях (не приводящих к деструкции исходной молекулы) действием ацетата аммония в MeOH при 20°C. В этих условиях превращения гидробензамидов в зависимости от природы используемой СН-кислоты протекают с образованием пиримидинов, пиперидинов и N-рилиденарилметиламинов.

До наших исследований взаимодействие гидробензамидов с СН-кислотами, способными к образованию дианиона, не изучалось. Учитывая результаты, полученные нами выше и литературные данные мы изучили взаимодействие модельных моно- и бисазометинов **50**, **51**, **54-60** с 2,2-диметил- и 2-фенил-1,3-динитропропаном **61** и **62** (рис. 2).

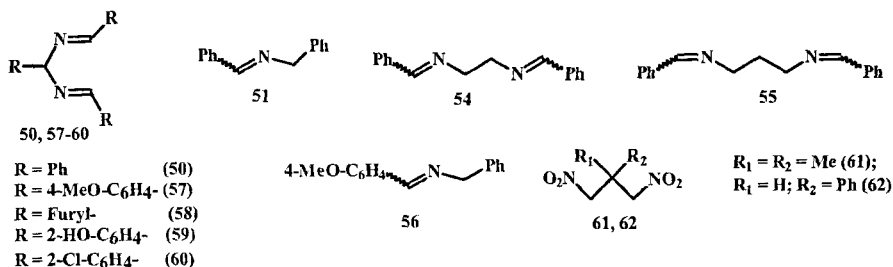
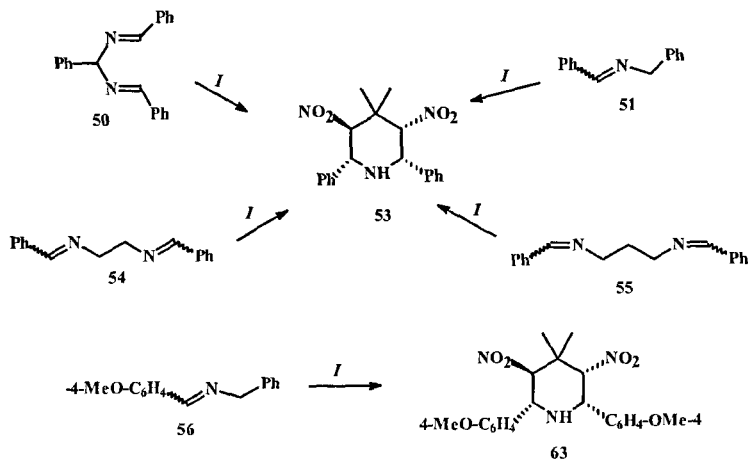


Рисунок 2 – Модельные моно- и бисазометины **50**, **51**, **54-60** и 2,2-диметил- и 2-фенил-1,3-динитропропаны **61** и **62**

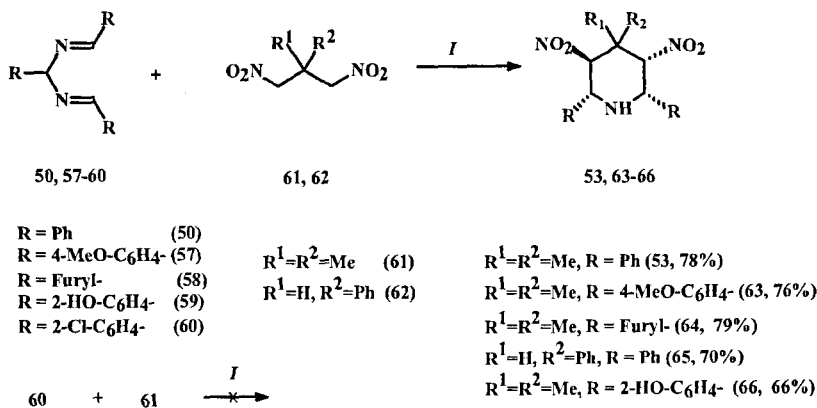
Как оказалось, при взаимодействии всех синтезированных оснований Шиффа **50**, **51**, **54**, **55** с 2,2-диметил-1,3-динитропропаном **61** образуется один и тот же продукт – пиперидин **53** (схема 18). В случае несимметричного основания Шиффа **56** – продуктом является пиперидин **63**.



Реагенты и условия: I. 2 экв. 2,2-диметил-1,3-динитропропана, 4 экв. NH_4OAc , MeOH , 20°C

Реакция 2,2-диметил-1,3-динитропропана 61 и 2-фенил-1,3-динитропропана 62 с 2,4-дизапента-1,4-диенами 50, 57-60 привела к образованию соответствующих пиперидинов 53, 63-66 с хорошими выходами (схема 19). В литературе описано аналогичное образование пиперидиновых производных при взаимодействии гидробензамидов с кетонами (ацетоном, циклогексаноном и некоторыми пиперидонами).

Схема 19



Реагенты и условия: I. 2 экв. CH -кислоты, 4 экв. NH_4OAc , MeOH .

Необходимо отметить, что 2,4-диазапента-1,4-диен **60**, полученный из 2-порбензальдегида, во взаимодействии с 2,2-диметил-1,3-динитропропаном **61** в казанных условиях не вступал.

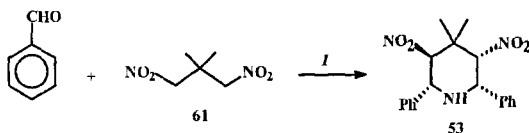
Анализируя полученные данные, мы обратили внимание на следующие результаты:

-) вне зависимости от структуры модельных оснований Шиффа продуктами реакции с 2,2-диметил-1,3-динитропропаном являются пиперидиновые производные;
-) взаимодействие несимметричного азометина **56**, полученного из анисового альдегида и бензиламина, дает продукт **63**, идентичный продукту взаимодействия гидробензамида, полученного из анисового альдегида.

Таким образом, обобщив полученный экспериментальный материал, логично предположить, что во всех случаях взаимодействие 2,2-диметил-1,3-динитропропана с моно- и бисазометинами **50**, **51**, **54**, **55** в присутствии ацетата аммония протекает через образование одного и того же интермедиата.

Известно, что продуктами взаимодействия ароматических альдегидов с ацетатом аммония являются соответствующие гидробензамиды. Мы поставили модельный опыт взаимодействия расчетных количеств бензальдегида, ацетата аммония и 1,3-динитросоединения, который привел к пиперидину **53** с выходом 43% (схема 20).

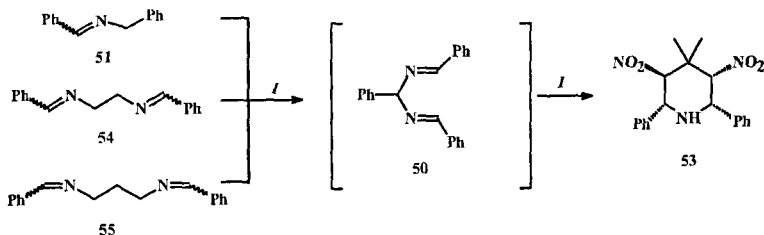
Схема 20



Реагенты и условия: *I.* 1 экв. 2,2-диметил-1,3-динитропропана, 2 экв. NH_4OAc , MeOH , 20°C .

Вероятно в реакционной среде образуется соответствующий 2,4-диазапента-1,4-диен путем «пересаминирования» исходных моно- или бисазометинов более сильным основанием – ацетатом аммония или путем прямого образования из ароматического альдегида, образующегося в условиях проведения реакции. Таким образом, взаимодействие азометинов **51**, **54** и **55** с 2,2-диметил-1,3-динитропропаном можно представить в следующем виде (схема 21).

Схема 21



Реагенты и условия: *I.* 2 экв. 2,2-диметил-1,3-динитропропана, 4 экв. NH_4OAc , MeOH , 20°C .

Если, как мы предположили во всех случаях интермедиатом является гидробензамид, то образование пиперидинов, должно сопровождаться деструкцией гид-

робензамида в фазе переходного состояния путем отщепления одного иминного фрагмента. С нашей точки зрения, такое протекание процесса возможно лишь в том случае, когда для исходного 2,4-диазапента-1,4-диена имеет место «азометин-азометиновая» прототропная таутомерия (схема 22).

Действительно, анализ спектра ЯМР ^1H гидробензамидов, снятых в метаноле, показал присутствие сигналов протонов таутомерной формы **Б** (схема 22) в областях 5.5 м.д. и 8.05 м.д. В других растворителях (DMSO, ацетон- d_6 , хлороформ- d_6) подобной картины не наблюдается.

Для дополнительного подтверждения возможности «азометин-азометиновой» таутомерии были проведены квантово-химические расчеты таутомерных форм некоторых гидробензамидов (**А** и **Б**). Расчеты выполнили в приближении V3LYP/6-31G в пакете программы Gamess. В таблице 3 представлены полные энергии таутомерных форм 2,4-диазапента-1,4-диенов, полученных из анисо-вого, салицилового, бензальдегида, фурфурола и 2-хлорбензальдегида.

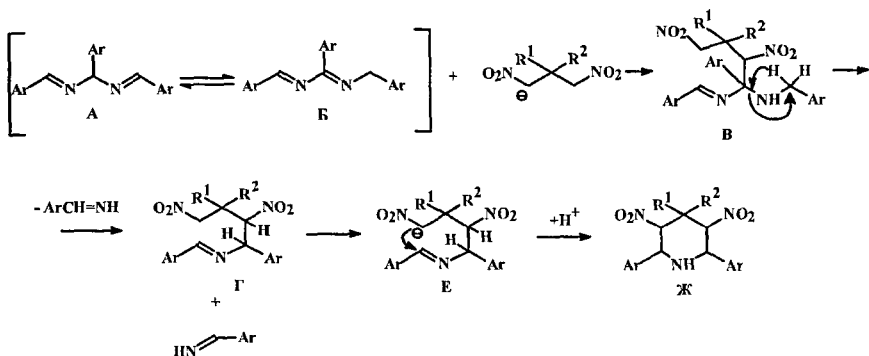
Таблица 3 – Полные энергии таутомерных форм 2,4-диазапента-1,4-диенов (**А** и **Б**) и разности полных энергий таутомерных форм **А** и **Б**, рассчитанные в приближении V3LYP/6-31G

Гидробензамид (Ar)	Полная энергия таутомера А, ккал/моль	Полная энергия таутомера Б, ккал/моль	Разность полных энергий, ккал/моль
Ph-	-577508,2	-577509,8	1,6
4-MeO-C ₆ H ₄ -	-793028,1	-793029,5	1,4
Furyl-	-573289,1	-573293,1	4,0
2-HO-C ₆ H ₄ -	-719056,1	-719057,6	1,5
2-Cl-C ₆ H ₄ -	-1442664,9	-1442661,2	-3,7

Из таблицы 3 видно, что термодинамически предпочтительным является таутомер **Б**, присутствие которого в реакционной смеси определяет направление реакции в сторону образования пиперидиновых продуктов. 2-Хлоргидробензамид в этих условиях в реакцию не вступает, что можно объяснить смещением таутомерного равновесия в сторону изомера **А**.

Схему образования пиперидинового цикла при взаимодействии 2,4-диазапента-1,4-диенов с 2,2-диметил-1,3-динитропропаном можно представить следующим образом (схема 22).

Схема 22



Первичная атака моноаниона 2,2-диметил-1,3-динитропропана завершается го присоединением к тетразамещенной двойной ($>C=N$) связи таутомера **Б**. Интермедиа **В** стабилизируется за счет 1,3-гидридного сдвига, разрыва связи углерод-азот, приводя к аддукту **Г**. Внутримолекулярное нуклеофильное присоединение приводит к образованию шестичленного цикла – пиперидину (соединению **Е**).

В литературе описано множество случаев распада гемди- и гемригетерозамещенных (N,O,S) соединений в относительно мягких условиях. По тому же механизму по видимому происходит известное переаминирование мочевины и ее производных. Особенно легко эти реакции должны протекать, если разрывающиеся связи являются аллильными, бензильными или ослаблены другими функциональными группами. Такому распаду благоприятствуют и образование в ходе реакции более стабильных соединений. Вероятно, нестабильные гемгетероодинения являются интермедиами в этих реакциях.

Таким образом, нами показано, что взаимодействие 2,4-диазапента-1,4-диенов, полученных из бензальдегида, фурфурола, салицилового и анисового альдегидов с СН-кислотами в присутствии ацетата аммония протекает с образованием пиперидиновых производных с выходами 66-79%. Мы предложили механизм этих реакций, основанный на «азометин-азометиновой» таутомерии исходных 2,4-диазапента-1,4-диенов, имеющей место в растворителях протонного типа, и нестабильности гем-гетероинтермедиа. Предложенный механизм объясняет и образование пиперидиновых производных, описанное в литературе из 2,4-диазапента-1,4-диенов и кетонов или алифатических мононитросоединений и, по видимому, является общим при образовании гетероциклов, сопровождающихся удалением фрагмента с гетероатомом, а также в реакциях переаминирования, например, в мочевинах и тиомочевинах.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что наиболее эффективными условиями реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения ароматических нитрилоксидов к малоактивным диполярофилам являются: 0.8 М NaOCl, CH_2Cl_2 , ультразвуковое облучение, температура 5°C, медленное прибавление реагента.
2. Показано, что реакция ароматических нитрилоксидов с малоактивными терпеновыми диполярофилами протекает, как правило, региоселективно при отсутствии стереоселективности, а для активированных α,β -ненасыщенных терпеновых сложных эфиров характерна и регио- и стереоселективность. При реакции нитрилоксидов с терминальными алкенами С-С-связь образуется с конечной метиленовой группой.
3. Найдено, что при взаимодействии ароматических нитрилоксидов с α,β -ненасыщенными сложными эфирами сахаров наблюдается высокая стереоселективность реакции независимо от конфигурации двойной связи и резкое возрастание региоселективности для *транс*-формы. Для малонатов сахаров (тризамещенная двойная связь) отмечена региоселективность при полном отсутствии стереоселективности. При использовании нитрилоксидов сахаров

продукты циклоприсоединения образуются с высоким выходом, но в виде смеси регио- и стереоизомеров в равных соотношениях.

4. Результаты квантово-химических расчетов, анализ данных ЯМР-спектров и литературные данные указывают на то, что дигидроизооксазольный цикл приближается к плоскому. Величины констант спин-спинового взаимодействия вицинальных протонов в дигидроизооксазольном кольце характеристичны и могут служить критерием их *цис*- (~9,8 Гц)/ *транс*- (4,8-6,9 Гц) расположения.
5. Установлено, что взаимодействие 2,4-диазапента-1,4-диенов, полученных из салицилового, анисового, бензальдегида и фурфурола, с 1,3-динитропропанами в присутствии ацетата аммония в спиртовой среде протекает с образованием пиперидиновых производных. Предложен механизм реакции, основанный на «азометин-азометиновой» таутомерии 2,4-диазапента-1,4-диенов, имеющей место в растворителях протонного типа, и нестабильности гем-гетероинтермедиатов. Предложенный механизм объясняет и образование пиперидиновых производных, описанное в литературе из 2,4-диазапента-1,4-диенов и кетонов и других соединений с активной метиленовой группой и, по-видимому, является общим при образовании гетероциклов, сопровождающихся удалением фрагмента с гетероатомом, а также в реакциях переаминирования, например, в мочевилах и тиомочевилах.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Ермолаева Н.А., Цыпышева И.П., Байкова И.П., Спирихин Л.В., Кантор Е.А., Юнусов М.С. Механизм образования пиперидинового цикла при взаимодействии 2,4-диазапентадиенов-1,4 с 2,2-диметил-1,3-динитропропаном в условиях основного катализа // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т.13. – №4. – С. 127-128.
2. Ермолаева Н.А., Цыпышева И.П., Байкова И.П., Спирихин Л.В., Кантор Е.А., Юнусов М.С. 2,4-Диазапента-1,4-диены в синтезе 2,6-диарил-3,5-динитропиперидинов // ЖОрХ. – 2006. – Т.42. – Вып.12. – С. 1857-1859.
3. Ермолаева Н.А., Цыпышева И.П., Дорогая Е.С., Гайлюнас И.А., Спирихин Л.В., Байкова И.П., Юнусов М.С. 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к тиолен-1,1-диоксиду // Башкирский химический журнал. – 2009. – Т.16. – №2. – С. 104-107.
4. Касрадэ В.Г., Салимова Е.В., Ермолаева Н.А., Цыпышева И.П., Бикжанов Р.Ф., Спирихин Л.В., Галин Ф.З., Юнусов М.С. (+)-3-Карен в синтезе гетероциклических соединений терпенового ряда // Вестник Башкирского университета. – 2009. – Т.14. – №2. – С. 356-357.
5. Ермолаева Н.А., Цыпышева И.П., Хурсан С.Л., Лобов А.Н., Байкова И.П., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. 1,3-Диполярное циклоприсоединение 4-метоксibenзонитрилоксида к α,β -ненасыщенным сложным эфирам ряда α -D-ксило-пентадиальдо-1,4-фуранозы // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – 18. – С. 569-575.
6. Ермолаева Н.А., Гилязетдинов Р.Ю., Цыпышева И.П., Байкова И.П., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. Гидробензамиды в синтезе 1,6-диарил-3,5-

динитропиперидинов // Тезисы докладов VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Казань, 2005. – С. 203.

Ермолаева Н.А., Ямлева З.З., Гайзетдинов Р.Ю., Цыпышева И.П., Юнусов М.С. 1,3-Диполярное присоединение нитрилоксидов к сульфолену-3 // Материалы четвертой международной конференции молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования». – Санкт-Петербург, 2005. – С.143-144.

Ермолаева Н.А., Харисова И.Р., Цыпышева И.П., Байкова И.П., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. Взаимодействие 1,3-динитросоединений с 2,4-диазапента-1,4-диенами // Материалы IV Всероссийской научной INTERNET-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии». – Уфа: Государственное издательство научно-технической литературы «Реактив», 2006. – С. 17.

Ермолаева Н.А., Цыпышева И.П., Харисова И.Р., Байкова И.П., Юнусов М.С. 1,3-Диполярное присоединение нитрилоксида 3-О-метил-1,2-О-изопропилиден- α -D-глюкофуранозы к сульфолену-3 // Тезисы докладов IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар, 2006. – С. 69.

10. Ермолаева Н.А., Цыпышева И.П., Байкова И.П., Спирихин Л.В., Кантор Е.А., Юнусов М.С. Взаимодействие азометинов с нитрометаном и 2,2-диметил-1,3-динитропропаном в условиях генерации аниона ацетатом аммония // Доклады IV Всероссийской конференции «Енамины в органическом синтезе». – Пермь, 2007. – С. 135-138.
11. Ермолаева Н.А., Касрадзе В.Г., Цыпышева И.П., Бикжанов Р.Ф., Дорогая Е.С., Галин Ф.З., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. (+)-3-Карен в синтезе гетероциклических соединений терпенового ряда // Сборник тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений». – Ташкент, 2009. – С. 68.
12. Ермолаева Н.А., Гилязова Р.Н., Цыпышева И.П. Синтез гликозилированных дигидроизоксазолов ряда α -D-галакто-гексадиальдо-1,5-пиранозы // Материалы XLVII Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс»: Химия. – Новосибирск: Новосиб. гос. университет, 2009. – С. 74.
13. Цыпышева И.П., Касрадзе В.Г., Ермолаева Н.А., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. (1R,6S)-7,7-Диметил-2-оксо-3-оксабицикло[4.1.0]гепт-4-ен-4-карбальдегид в синтезе 4,5-дигидроизоксазолов // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы IV Всероссийской конференции. 21-23 апреля 2009 г.: в 2 кн. – Барнаул: Изд-во Алт. Ун-та, 2009. – Кн.2. – С.153-154.
14. Ермолаева Н.А., Дорогая Е.С., Гилязова Р.Н., Цыпышева И.П. 1,3-Диполярное циклоприсоединение 4-метоксibenзонитрилоксида к (+)- α -пинену, S-(-)-лимонену и (-)-камфену // Тезисы докладов научно-практической конференции студентов и аспирантов химического факультета, посвященной 100-летию Башкирского государственного университета. 20 мая 2009 г., г. Уфа. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2009. – С. 27.

15. Ермолаева Н.А., Макара Н.С., Цыпышева И.П., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С., Юнусов М.С. Изучение противовоспалительной активности 3-(4-метоксифенил)-3А,4,6,6А-тетрагидро-5Н-5L6-тиено[3,4-D]изоксазол-5,5-диона // Тезисы докладов Научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения», 25-30 мая, 2009, Новый Свет, Украина. – Киев: Издатель В.С. Мартынюк, 2009. – С. 466.
16. Байкова И.П., Ермолаева Н.А., Цыпышева И.П., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. Определение стереохимии дигидроизоксазолов ряда α -D-ксилопентадильдо-1,4-фуранозы методами ЯМР-спектроскопии // Химия растительных веществ и органический синтез: Тезисы докладов Всероссийской научной конференции. – Сыктывкар, 2009. – С. 8-9.
17. Ермолаева Н.А., Макара Н.С., Цыпышева И.П., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С., Юнусов М.С. Противовоспалительные свойства 3-(4-метоксифенил)-3а,4,6,6а-тетрагидро-5Н-5l6-тиено[3,4-D]изоксазол-5,5-диона // Химия и медицина, ОРХИМЕД-2009: Тезисы докладов VII Всероссийской конференции с Молодежной научной школой. – Уфа: Гилем, 2009. – С. 167.
18. Ермолаева Н.А., Цыпышева И.П., Байкова И.П., Лобов А.Н., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. 1,3-Диполярное циклоприсоединение 4-метоксibenзонитрилоксида к сопряженным сложным эфирам сахаров // Сборник тезисов «Всероссийской конференции «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем» (21-23 октября 2009 г.) – М.: 2009. – С. 113.
19. Ермолаева Н.А., Цыпышева И.П., Байкова И.П., Лобов А.Н., Юнусов М.С. 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к диацетату бетулина // Материалы Всероссийской молодежной конференции-школы «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века». – Санкт-Петербург, 2010. – С. 65.
20. Ермолаева Н.А., Цыпышева И.П., Лобов А.Н., Байкова И.П., Хурсан С.Л., Юнусов М.С. Стереохимические особенности взаимодействия нитрилоксидов с α,β -ненасыщенными сложными эфирами ряда углеводов // Сборник статей II международной конференции «Техническая химия. От теории к практике». – Пермь, 2010. – С. 182-187.
21. Касрадзе В.Г., Салимова Е.В., Куковинец О.С., Цыпышева И.П., Ермолаева Н.А., Минилбаева А.В., Галин Ф.З. Синтез гетероциклических соединений на основе (+)-3-карена // Сборник статей II международной конференции «Техническая химия. От теории к практике». – Пермь, 2010. – С. 229-233.
22. Габдрахимова Д.Г., Касрадзе В.Г., Салимова Е.В., Григорьев Р.В., Ермолаева Н.А., Куковинец О.С., Галин Ф.З. Синтез производного 4,5-дигидроизоксазола, содержащего хиральный монотерпеновый фрагмент, на основе (+)-3-карена // Сборник тезисов докладов Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы химии. Теория и практика». – Уфа, 2010. – С. 34.

Лицензия №0177 от 10.06.96 г.

Подписано в печать 27.12.2011. Бумага офсетная. Формат 60x84 ¹/₁₆

Гарнитура «Таймс». Отпечатано на ризографе. Усл. печ. л. 1,5.

Тираж 200. Заказ 272.

Типография Уфимского государственного нефтяного технического университета

Адрес издательства и типографии:

450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1