

На правах рукописи



ПЕЧЕНКИН

Сергей Юрьевич

**Синтез полициклических азотсодержащих гетеросистем на
основе реакций [3+2]-циклоприсоединения нитробензоазолов
с азометинидами**

02.00.03 — Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва — 2012

Работа выполнена в лаборатории ароматических азотсодержащих соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Старосотников Алексей Михайлович,
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Иоффе Сёма Лейбович,
доктор химических наук, профессор,
ведущий научный сотрудник ИОХ РАН

Куркин Александр Витальевич,
кандидат химических наук, доцент
Химический факультет
МГУ имени М. В. Ломоносова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

**Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева**

Защита диссертации состоится " 20 " ноября 2012 г. в 10 часов на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу:
119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан " ____ " октября 2012 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 при ИОХ РАН
доктор химических наук



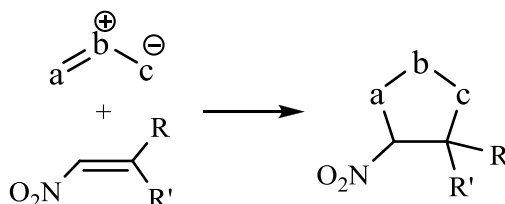
Л.А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Создание новых многоцелевых подходов к синтезу полициклических конденсированных гетеросистем заданной структуры является одной из актуальных и важных фундаментальных проблем органической химии.

Одним из таких подходов является развитие перициклических процессов [3+2]-циклоприсоединения (1,3-дипольного циклоприсоединения, 1,3-ДЦ), направленных на вовлечение нитроаренов в реакции 1,3-ДЦ. Решение указанной задачи (вовлечение нитросодержащих ароматических карбоциклов в реакции 1,3-ДЦ) позволило бы существенно расширить возможности синтеза новых типов конденсированных полициклических гетеросистем.

Известно, что сопряженные нитроалкены являются активными диполярофилами и легко присоединяют разнообразные 1,3-диполи:



В то же время, до нашей работы в литературе имелись лишь единичные примеры участия в подобных процессах нитроаренов в качестве диполярофилов, т.е. когда 1,3-диполи присоединяются по ароматическим связям С-С, активированным нитрогруппами. Что касается реакций 1,3-ДЦ азометинилидов с нитроаренами, то такие сведения в литературе отсутствовали.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ), грант №10-03-00185 и Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых и по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации, грант МК-220.2011.3.

Цель работы Основной задачей диссертации является изучение возможности вовлечения в реакции 1,3-ДЦ с азометинилидами бензоазолов, нитрозамещенных по бензольному фрагменту, и, таким образом, реализация нового подхода к синтезу полициклических конденсированных азотсодержащих гетеросистем. Решение указанной задачи позволило бы существенно расширить возможности синтеза новых типов конденсированных полициклических гетеросистем заданной структуры. Выбор азометинилидов в качестве диполей обусловлен с одной стороны их высокой реакционной способностью, а с другой стороны особым значением продуктов их циклоприсоединения (производных пирролидина или пиррола) в качестве биологически активных веществ.

Научная новизна и практическая ценность работы. В результате проведенного исследования впервые осуществлены реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения азометинилидов к нитроаренам по ароматическим связям С-С, активированным нитрогруппами, и

тем самым разработаны общие подходы к синтезу полициклических азотсодержащих гетеросистем различных классов на основе нитрозамещенных бензоазолов. Изучено влияние природы и положения заместителей в бензольном ядре нитроарена на возможность протекания процессов 1,3-ДЦ. Обнаружена линейная зависимость реакционной способности нитробензоазолов от их расчетной (квантово-химический метод DFT) электрофильности.

Впервые разработаны общие методы синтеза ранее неизвестных:

- декагидропирроло[3,4-е]изоиндолов, конденсированных с пяти- и шестичленными азотсодержащими ароматическими гетероциклами;
- полифункциональных N-алкил-2,3,3a,7a-тетрагидроизоиндолов и N-алкилизоиндолинов, конденсированных с азолами.

На основе впервые осуществленных реакций 1,3-ДЦ нитробензоазолов с мезоионными 1,3-оксазолийолатами-5 (мюнхнонами) разработан новый одностадийный метод аннелирования пиррольного цикла к бензольному кольцу нитроаренов, который приводит к производным изоиндола, конденсированным с азолами.

Предварительные расчеты возможной биологической активности с помощью компьютерной программы PASS показали перспективность поиска в ряду синтезированных соединений сосудорасширяющих и противоишемических препаратов.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 5 статей. Отдельные части работы были доложены на международном симпозиуме «Advanced Science in Organic Chemistry» (Мисхор, Украина 2010), IV Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2010), II Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011), а также на 23 Международном конгрессе по гетероциклической химии (Глазго, Великобритания 2011).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 110 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. В первой главе рассмотрены литературные данные по реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов с сопряженными нитроалкенами. Во второй главе обсуждаются полученные экспериментальные результаты. Третья глава содержит описание эксперимента.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения N-метилазометинилида с 4,6-динитробензоазолами.

До нашей работы в литературе отсутствовали какие-либо сведения о реакциях [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов с участием нитроаренов или их фрагментов. Необходимо отметить, что для некоторых динитробензогетероциклов, таких как динитробензофуроксан, бензофуразан, бензо[с]изоксазол, известен процесс, изоэлектронный реакциям [3+2]-циклоприсоединения, а именно реакции [4+2]-циклоприсоединения (реакции Дильса-Альдера), схема 1:

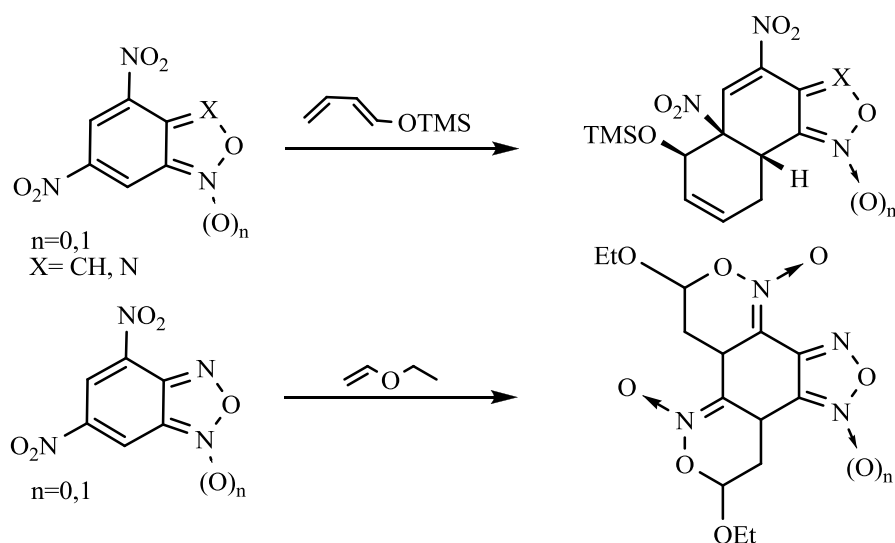


Схема 1.

Фрагмент C=C-NO₂ этих соединений может быть как диенофилом, так и гетеродиеном, то есть они ведут себя в реакциях Дильса-Альдера подобно нитроалкенам. Однако для успешного протекания реакций необходимо, чтобы нитробензольный фрагмент был конденсирован с электронодефицитными ароматическими гетероциклами. Это с одной стороны увеличивает электрофильность системы (подобные соединения являются суперэлектрофилами), а с другой стороны снижает ароматичность бензольного цикла. В связи с этим мы решили изучить возможность вовлечения нитроаренов в реакции [3+2]-циклоприсоединения с азометинилидами по ароматическим связям, активированным нитрогруппой.

В качестве модельного диполя был выбран N-метилазометинирид, как один из наиболее активных. Известно, что подобные азометинириды способны вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-ДЦ) с нитроалкенами, образуя производные пирролидина (схема 2) - гетероцикла, являющегося фрагментом различных природных соединений и лекарственных средств.

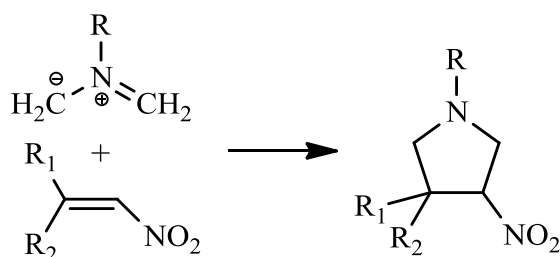


Схема 2.

В настоящей работе основным подходом к генерированию N-метилазометинилида для последующего взаимодействия с ароматическими нитросоединениями является декарбоксилирование продукта конденсации формальдегида с N-метилазометинилидом (саркозином), ввиду простоты экспериментального оформления и широкой доступности исходных реагентов.

Азометинилид **1** генерировали *in situ* из саркозина и параформа при кипячении в толуоле (схема 3).

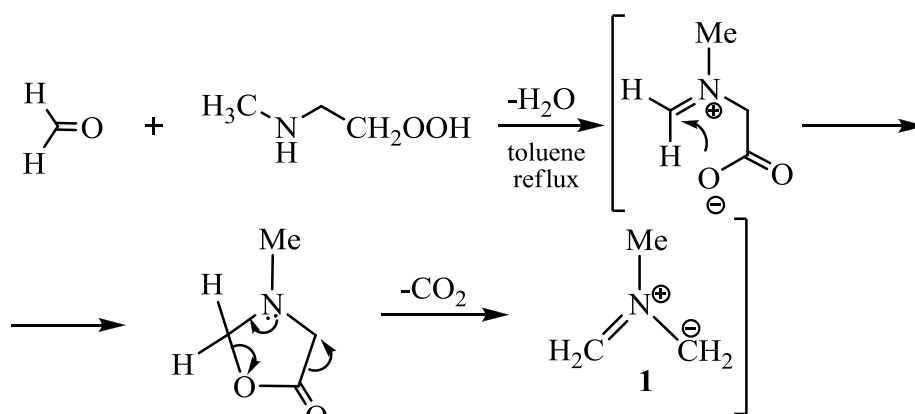


Схема 3.

Как упоминалось выше, 4,6-динитробенз[с]изоксазол (4,6-динитроантранил) **2a** вступает в реакции Дильса-Альдера, в связи с чем он был выбран нами в качестве первого объекта исследований. Было обнаружено, что при взаимодействии 4,6-динитроантранила (**2a**) с азометинилидом **1** в результате [3+2]-циклоприсоединения с выходом 50% образуется продукт **3a** в виде рацемической смеси двух энантиомеров (на схеме 4 и далее приведен лишь один энантиомер, его стереохимия показана, чтобы подчеркнуть, что присоединение двух эквивалентов диполя происходит с разных сторон относительно плоскости бензольного цикла нитроарена). При установлении его структуры было показано, что имело место двойное 1,3-ДЦ (схема 4, рисунок 1). Таким образом, в молекуле 4,6-динитроантранила оба фрагмента C=C-NO₂ выступают в роли диполярофилов.

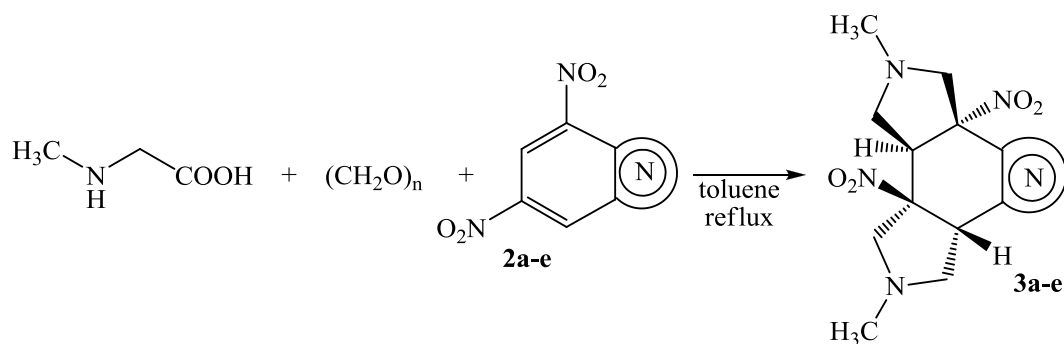


Схема 4.

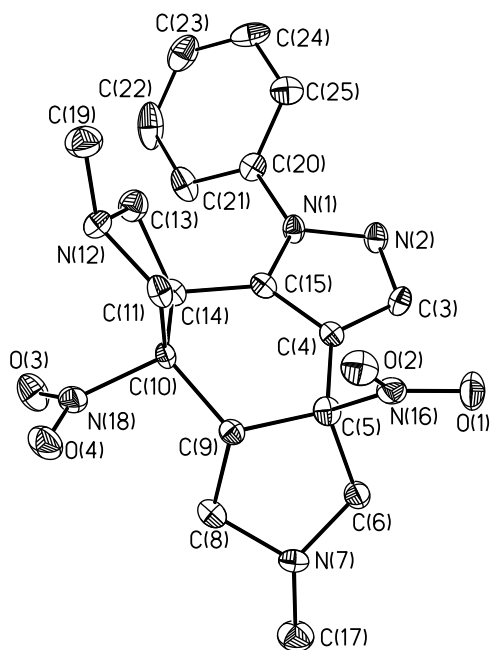
Для дальнейших исследований нами был выбран ряд подобных динитробензогетероциклов **2b-e**. Оказалось, что в реакциях 1,3-ДЦ они ведут себя аналогично: в тех же условиях во всех случаях наблюдалось двойное циклоприсоединение, с образованием ранее неизвестных тетрациклических гетеросистем **3b-e** - производных декагидропирроло[3,4*e*]изоиндолов, конденсированных с азолами, а также с пиридином (Таблица 1).

Таблица 1. 1,3-ДЦ N-метилазометинилида
к динитробензаннелированным гетероциклам

Нитросоединение		Продукт	Время реакции [ч]	Выход, %
2a		3a	3	50
2b		3b	3	69
2c		3c	3	40
2d		3d	3	67
2e		3e	5	24

Необходимо подчеркнуть, что большинство динитробензогетероциклов **2** не вступают в диеновый синтез. Реакции Дильса-Альдера протекают в случае ароматических нитросоединений только при том условии, что нитрокарбоциклы аннелированы с сильными электроноакцепторными пятичленными азотсодержащими гетероциклами (фуросаном, фуразаном и некоторыми их аналогами). Однако, для осуществления 1,3-ДЦ N-

Рисунок 1. Общий вид соединения **3b** по данным РСА.



метилазометинилюда, не требуются столь электрофильные динитробензолы, как в случае диенового синтеза.

Судя по спектральным данным, реакция протекает диастереоселективно. Стереохимия соединения **3b** была установлена с помощью РСА. Кристаллическая и молекулярная структура подтверждает предполагаемое *цис*-присоединение азометинилюда (Рисунок 1), причем первое и второе циклоприсоединение происходят с разных сторон относительно плоскости бензольного цикла исходного индазола.

Таким образом, в результате впервые осуществленных реакций 1,3-ДЦ нестабилизированного *N*-метилазометинилюда к *мета*-динитробензолам, аннелированным азотсодержащими ароматическими гетероциклами, синтезированы ранее неизвестные производные декагидропирроло[3,4-*e*]изоиндола, конденсированные с азолами, а также с пиридином.

2. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-алкилазометинилюдов с мононитробензоазами.

Следующим этапом нашей работы было изучение реакций 1,3-ДЦ нестабилизированных азометинилюдов с мононитроаренами.

В качестве диполярофилов были выбраны π -дефицитные бензогетероциклы с sp^2 -атомом азота в азольном фрагменте – моонитро производные бензофуразана, бензотиадиазола, бензоселенодиазола и бензо[*c*]изоксазола (**4a-g**). Реакции проводились в условиях, аналогичных циклоприсоединению к динитробензоазам.

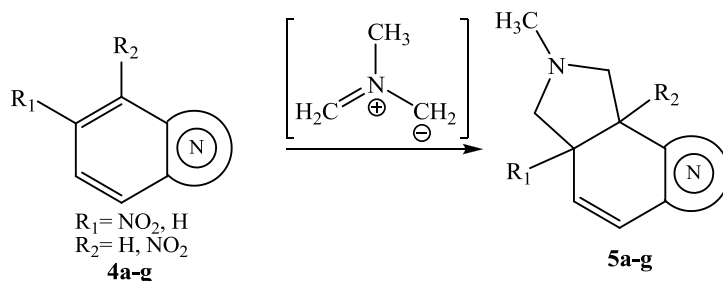










Схема 5.

При этом во всех случаях были получены ранее неизвестные трициклические гетеросистемы - замещенные тетрагидроизоиндолы **5a-g** (схема 5, таблица 2) с выходами от умеренных до высоких. Стоит отметить, что образовавшиеся циклоаддукты не подвергались дальнейшему

присоединению другой молекулы азометинилида **1** к двойной связи С-С, несмотря на потерю ароматичности системой.

Таблица 2. Реакции [3+2]-циклоприсоединения моонитробензоазолов с N-метилазометинилидом.

№	Нитросоединение		R ₁	R ₂	Продукт	Время реакции [ч]	Выход, %
1	4a		H	NO ₂	5a	0.2	75
2	4b		H	NO ₂	5b	12	42
3	4c		H	NO ₂	5c	5	46
4	4d		NO ₂	H	5d	2	40
5	4e		NO ₂	H	5e	0.2	98
6	4f		NO ₂	H	5f	1	64
7	4g		NO ₂	H	5g	6	47

Кроме того, представляло интерес ввести другие азометинилиды в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с нитробензоазолами. Нами были изучены реакции N-бензилазометинилида **6**, который также генерировали *in situ* из N-бензилглицина и параформа (схема 6).

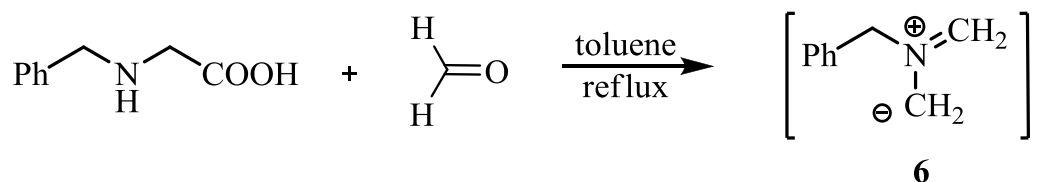


Схема 6.

В случае реакции с 4-нитробензотиадиазолом **4b** наблюдалось 1,3-ДЦ диполя по связи С-С, активированной нитрогруппой, результатом которого был аддукт **7a**, выделенный с небольшим выходом (схема 7).

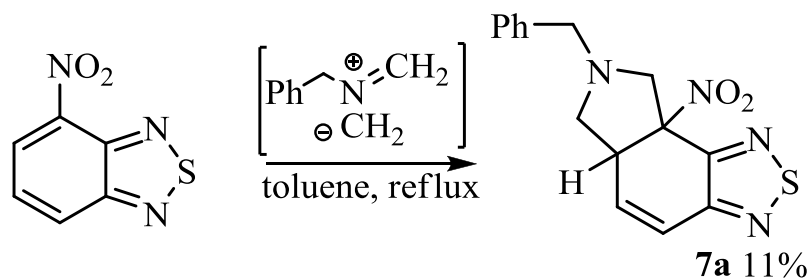


Схема 7.

В то же время, было обнаружено, что выход продукта может быть значительно выше при ином способе генерации диполя (схема 8, таблица 3):

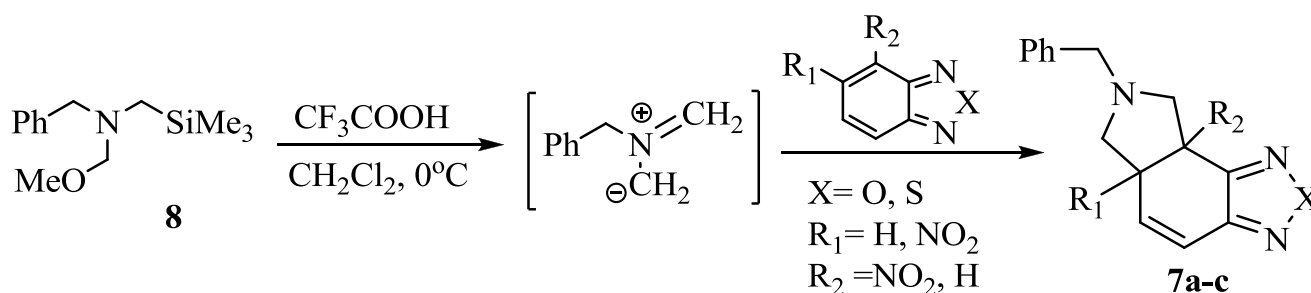


Схема 8.

Таблица 3. Реакции [3+2]-циклоприсоединения моонитробензоазолов с N-бензилазометинилидом.

№	Нитросоединение	X	R ₁	R ₂	Продукт	Выход, %
1	4b	S	H	NO ₂	7a	79
2	4e	O	NO ₂	H	7b	60
3	4f	S	NO ₂	H	7c	68

В случае менее π -дефицитного 6-нитро-1-фенилиндазола (схема 9, $\text{R} = \text{R}_1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{NC}_6\text{H}_5$) образование циклоаддукта с диполем **1** не наблюдалось в течение 48 часов, в то время как 4,6-динитро-1-фенилиндазол легко вступает в двойное циклоприсоединение под действием N-метилазометинида (**3b**, схема 4).

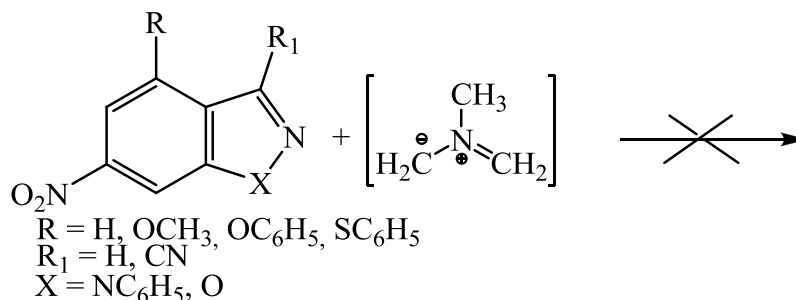


Схема 9.

В связи с этим было изучено влияние заместителей в бензольном кольце моонитробензоазолов на ход процесса. Было обнаружено, что замена 4-NO₂-группы **2b** на

электронодонорную, например -OPh, -OMe, -SPh, не способствует реакциям 1,3-ДЦ с N-метилазометинилидом – образования продуктов не наблюдалось (схема 9). Похожие результаты были получены при использовании производных 6-нитробензо[d]изоксазола как диполярофила (схема 9, X=O). Более того, при введении цианогруппы в положение 3 индазольной или бензо[d]изоксазольной системы циклоприсоединение также не наблюдалось (схема 9, R = SC₆H₅, R₁ = CN).

В то же время, введение электронакцепторных групп в положение 4 гетероциклической системы (алкил- и арилсульфонильных) позволяет осуществить реакцию [3+2]-циклоприсоединения. В отличие от 4,6-динитроаренов **2**, образующих бис-аддукты (схема 4), сульфонильные производные **9a-h** вступают в реакцию только по C=C-NO₂ фрагментам. Промежуточные циклоаддукты **10a-h** не могут быть выделены из-за спонтанной реароматизации с элиминированием HNO₂ (схемы 10-11, таблицы 4-5).

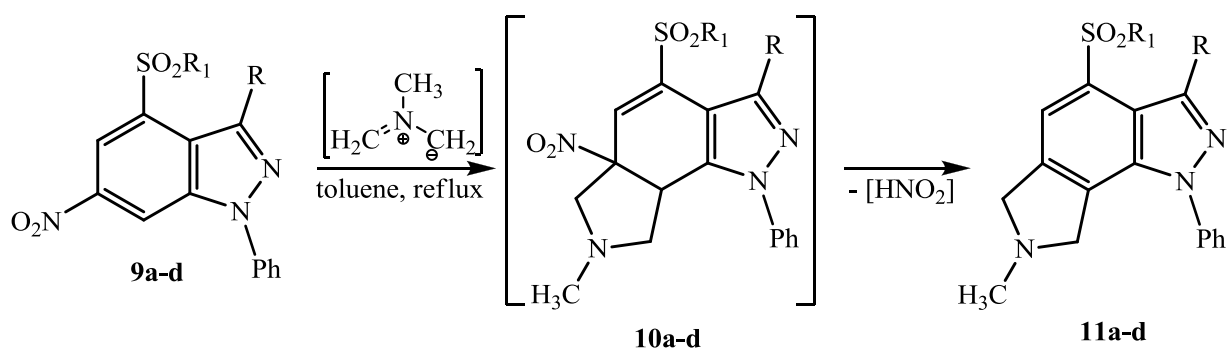


Таблица 4. 1,3-ДЦ N-метилазометинилида к нитросульфонам **9a-d**.

№	Сульфон	R	R ₁	Время реакции [ч]	Выход 11 , %
1	9a	H	C ₆ H ₅	6	30
2	9b	H	CH ₂ C ₆ H ₅	11	32
3	9c	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	16	54
4	9d	CONH-4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	12	61

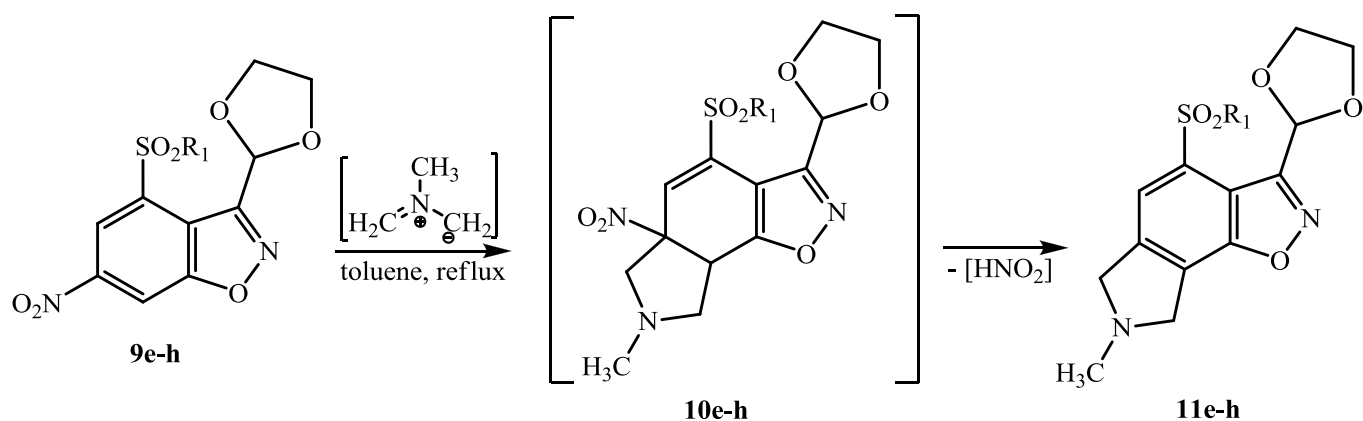


Схема 11.

Таблица 5. 1,3-ДЦ N-метилазометинида к нитросульфонам **9e-h**.

№	Сульфон	R ₁	Время реакции [ч]	Выход 11 , %
1	9e	CH ₂ C ₆ H ₅	24	30
2	9f	C ₆ H ₅	4	39
3	9g	c-C ₆ H ₁₁	16	64
4	9h	(CH ₂) ₂ - -CO ₂ CH ₃	24	40

Неожиданный результат был получен при взаимодействии *пери*-аннелированного трициклического соединения **12** с N-метилазометинилом в обычных условиях – циклоприсоединение происходит даже в отсутствие других электроноакцепторных заместителей в бензольном кольце, кроме нитрогруппы (схема 12).

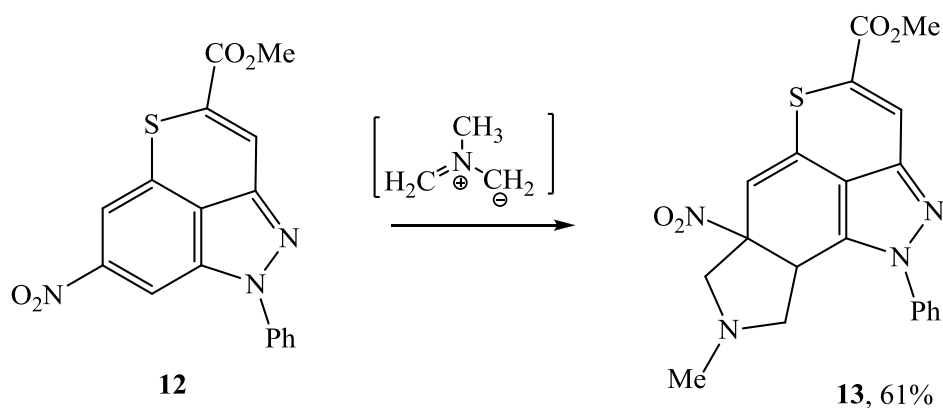


Схема 12.

В этом случае ароматизация не наблюдалась.

Интересно поведение 6-нитротриазоло[1,5-а]пиримидина **14** в реакции с N-метилазометинилом.

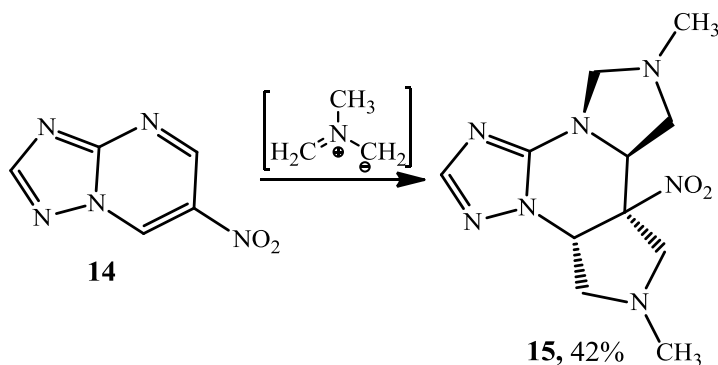
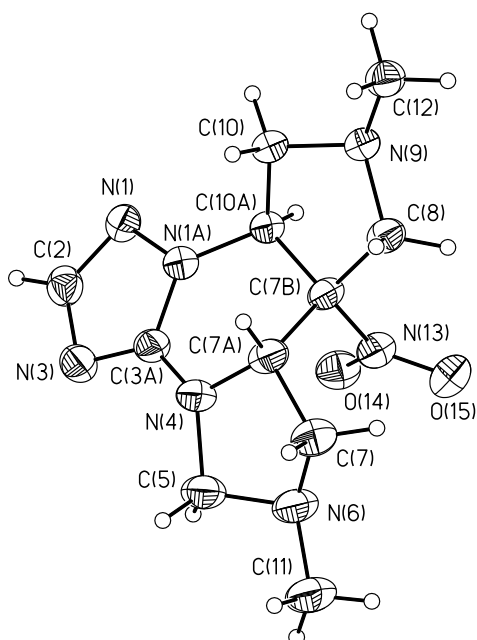


Схема 13.

Рисунок 2. Общий вид соединения **15** по данным РСА.



Кроме ожидаемого циклоприсоединения по связи C=C, активированной нитрогруппой, происходит второе циклоприсоединение по связи C=N пиримидинового цикла, с образованием бис-аддукта **15** (схема 13).

По данным РСА циклоприсоединение, как и в случае динитросоединений, происходит с разных сторон относительно плоскости шестичленного (пиримидинового) кольца. Строение циклоаддуктов **5a-e**, **9a-h** и **15** было определено на основании данных ряда физико-химических методов анализа (спектроскопия ЯМР на ядрах 1H и ^{13}C , элементный анализ, рентгеноструктурный анализ для соединения **15**). В 1H ЯМР спектрах соединений имеются характерные сигналы трех протонов от CH_3 -группы в виде одного синглета, набор сигналов протонов пирролидинового (**5a-e**) или пирролинового цикла (**9a-h**).

На примере соединений **11a** и **11f** нами продемонстрирована возможность дальнейшей трансформации аддуктов циклоприсоединения. Так, окисление **11a** под действием активированного MnO_2 при кипячении в THF дало диоксосоединение (схема 14).

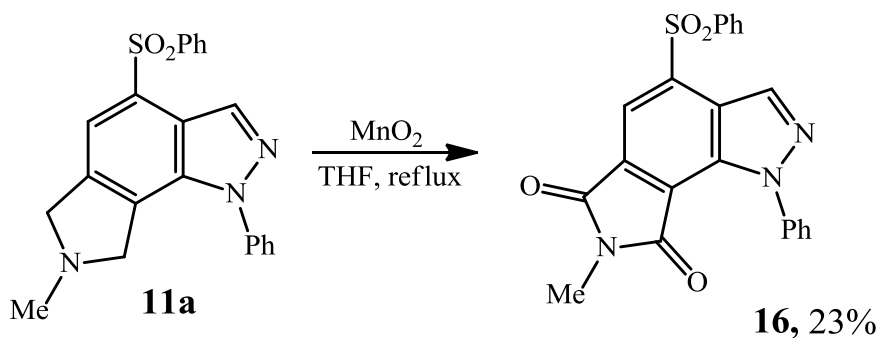


Схема 14.

Соединение **11f** при окислении в тех же условиях дает производное изоиндола **17**. Таким образом, направление реакции, вероятно, зависит от природы азола, аннелированного к изоиндолиновому фрагменту (схема 15).

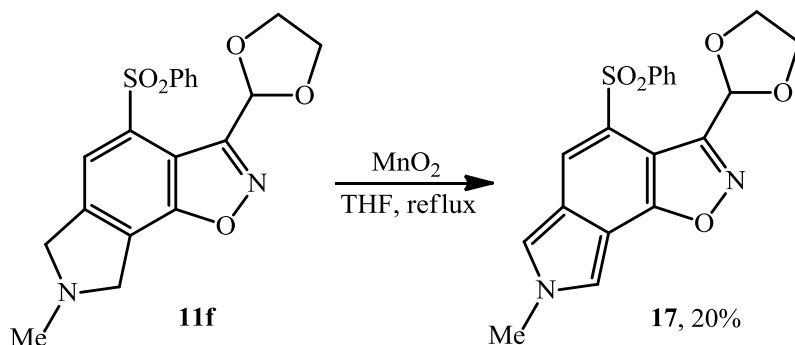


Схема 15.

Обработка соединения **11a** избытком CH_3I в хлороформе при комнатной температуре приводит к четвертичной аммониевой соли **18** с хорошим выходом (схема 16):

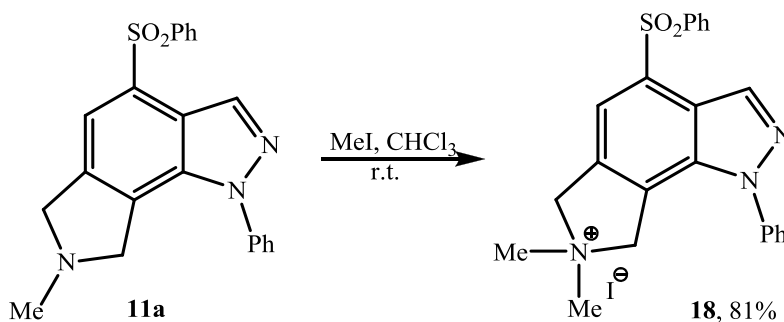


Схема 16.

Таким образом, разработан общий метод синтеза 2,3,3a,7a-тетрагидро-1*H*-изоиндолов и изоиндолинов, конденсированных с азолами, на основе реакций 1,3-ДЦ нитробензоазолов с нестабилизированными *N*-алкилазومتинилидами. Обнаружено, что электронакцепторные заместители в бензольном кольце бензоазолов облегчают реакции.

3. 4-R-7-Нитробензофуразаны в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с *N*-метилазومتинилидом.

Нами было изучено влияние природы и положения заместителей в молекуле 4-нитробензофуразана на направление и закономерности протекания процессов [3+2]-циклоприсоединения.

Мы обнаружили сильное влияние стерических факторов на возможность протекания реакции циклоприсоединения. Оказалось, что в отличие от 4-нитробензофуразана **4a**, с легкостью реагирующего с азометинилидом, введение в положение 5 4-нитробензофуразана метильной группы препятствует циклоприсоединению (схема 17):

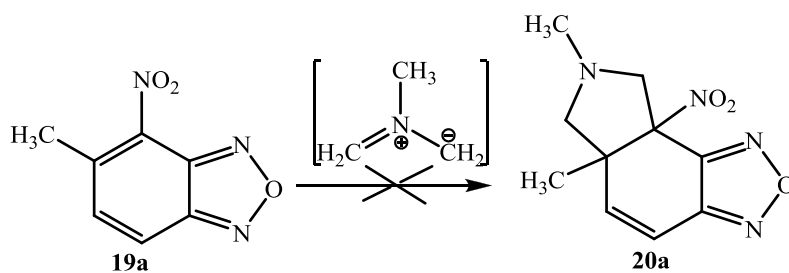


Схема 17.

В то же время изомерный 7-метил-4-нитробензофуразан **19b** в реакции с N-метилазометинилидом, подобно соединению **4a**, с высоким выходом дает производное тетрагидроизоиндола **20b** (схема 18).

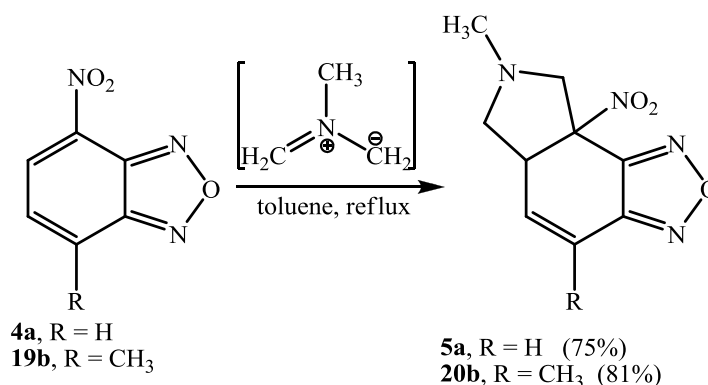


Схема 18.

С целью изучения влияния природы заместителя в положении 7 бензофуразановой системы на протекание реакции [3+2]-циклоприсоединения нами синтезирован ряд нитробензофуразанов **22a-g** (схема 19, табл. 6). Исходным соединением в их синтезе является коммерчески доступный 4-нитро-7-хлорбензофуразан **21**, атом хлора в котором легко замещается под действием широкого круга нуклеофилов.

Соединения **22a-g** ввели в реакцию с N-метилазометинилидом в стандартных условиях (схема 19). В случае производных **22a-d** наблюдалось быстрое образование аддуктов циклоприсоединения **23a-d**, которые были выделены с высокими выходами.

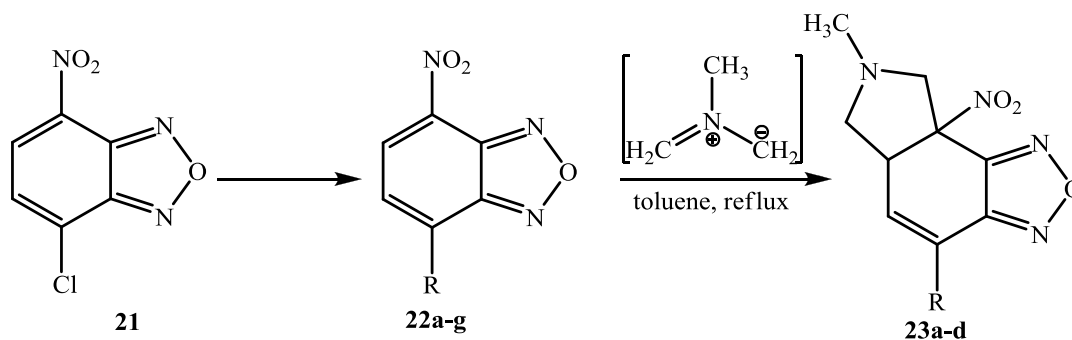


Схема 19.

Таблица 6. Реакции [3+2]-циклоприсоединения 4-R-7-нитробензофурананов с N-метилазометинилидом

Нитросоединение	R	Продукт	Время реакции, мин	Выход, %
22a	-SPh	23a	10	68
22b	-OMe	23b	40	87
22c	-SCH ₂ Ph	23c	15	96
22d	-OPh	23d	120	70

Однако, соединения **22e-g**, имеющие в положении 7 диалкил- или ариламиногруппу, даже при длительном кипячении реакционной смеси не взаимодействовали с N-метилазометинилидом (схема 20).

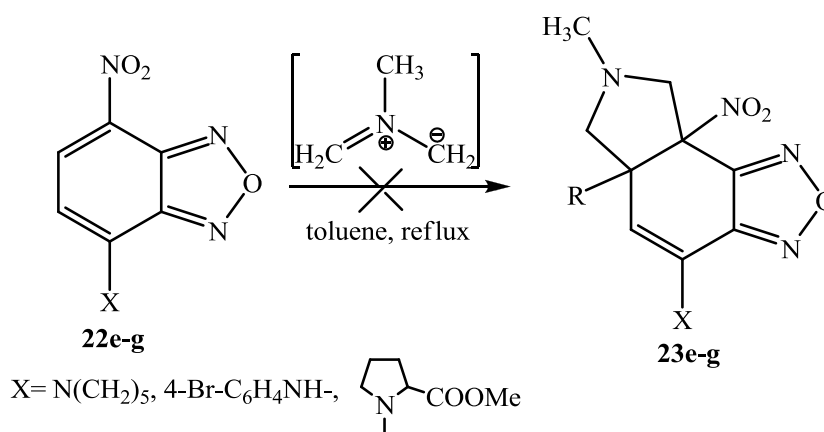


Схема 20.

Такое различие в реакционной способности в зависимости от характера заместителя вероятно можно объяснить тем, что в случае 7-аминопроизводных **22e-g** их истинная структура является промежуточной между ковалентной **22e-g** и бетаиновой **22'** со значительным вкладом последней (схема 21):

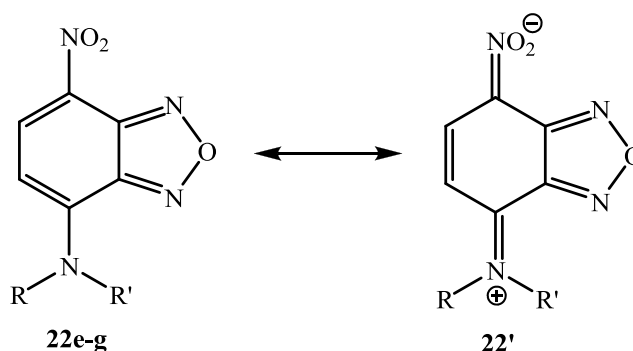


Схема 21.

Аддукты циклоприсоединения **20** и **23** в большинстве случаев представляют собой стабильные вещества, которые могут длительное время храниться при комнатной температуре на воздухе. В то же время было обнаружено, что соединение **23a** даже при хранении при -20°C

постепенно претерпевает окисление с отщеплением азотистой кислоты и количественно переходит в изоиндол **24** (схема 22):

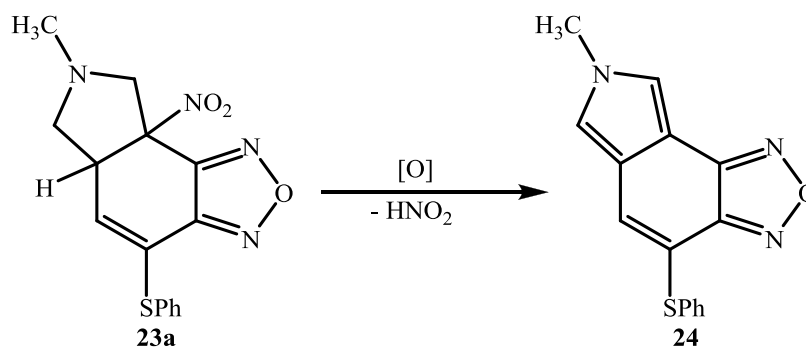


Схема 22.

Подобного результата удалось добиться целенаправленно также и в случае незамещенного в положении 7 бензоазола. Так, при длительном кипячении в *o*-ксилоле продукта циклоприсоединения азометинида к 5-нитробензоселенодиазолу (**4g**) происходит окислительное дегидрирование, сопровождающееся элиминированием фрагментов азотистой кислоты (схема 23)

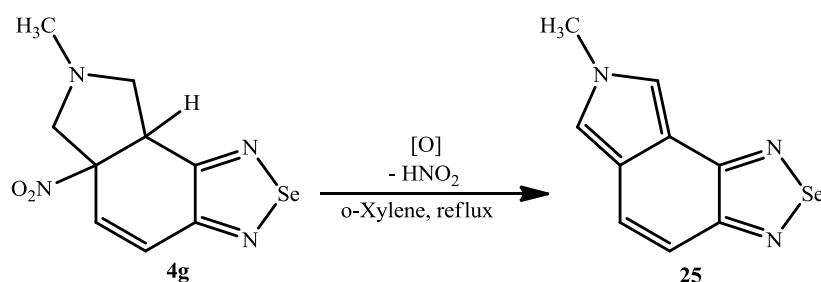
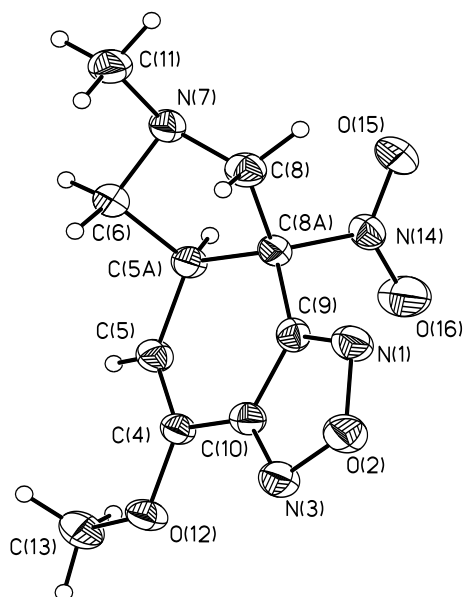


Схема 23.

Рисунок 3 Общий вид соединения **23b** по данным РСА.



Строение всех синтезированных соединений было установлено на основании данных ЯМР-спектроскопии и элементного анализа, а в случае производного **23b** и рентгено-структурного анализа (рис. 3). Как и в случае соединений **5a-e**, в ^1H ЯМР спектрах циклоаддуктов **23a-d** имеются характерные сигналы трех протонов от CH_3 -группы в виде одного синглета и набор сигналов протонов пирролидинового кольца.

Таким образом, на основе реакций 1,3-ДЦ N-метилазометинида к замещенным 4-нитробензофуразам синтезирован ряд новых производных тетрагидроизоиндола, конденсированных с фуразановым циклом. Выявлено влияние заместителей в бензольном кольце на процесс циклоприсоединения.

4. Оценка реакционной способности нитроаренов, аннелированных азотсодержащими ароматическими гетероциклами, как диполярофилов при взаимодействии с N-метилазометинилидом.

Нитроарены обладают двойственной природой: для них характерны как реакции нуклеофильного замещения (признак ароматичности), так и способность присоединять к ароматическому циклу разнообразные нуклеофилы (по связи, активированной нитрогруппой) с образованием стабильных анионных σ^H -комплексов (признак снижения ароматичности) (схема 24).

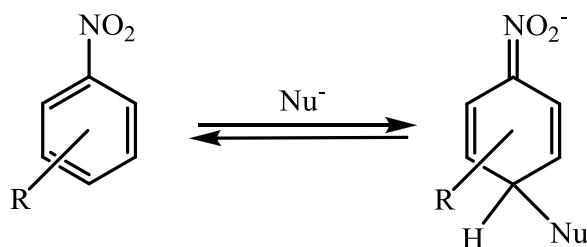


Схема 24.

Последнее свойство по существу представляет собой электрофильность нитроаренов. Их электрофильность может быть охарактеризована количественно по равновесию со стандартным нуклеофилом, обычно H_2O , и в этом случае определяется как $pK_a^{H_2O}$ (Схема 25).

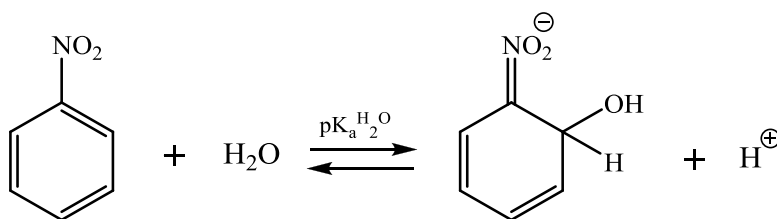


Схема 25.

Значение электрофильности определяет возможность и реакционную способность нитроаренов вступать в реакции [4+2]-циклоприсоединения, изоэлектронные [3+2]-ДЦ. Поэтому мы ожидали, что реакционная способность нитроаренов как диполярофилов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения будет определяться значением их электрофильности. Мы воспользовались расчетной электрофильностью - глобальной электрофильностью (ω) для изучения реакционной способности пары нитроарен/1,3-диполь.

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (1)$$

где μ – электронный химический потенциал, η – химическая жесткость.

Разность значений глобальной электрофильности ($\Delta\omega$) определяет осуществимость и реакционную способность перициклических реакций [4+2]- и [3+2]-ЦП.

Индексы μ и η вычисляются через энергии граничных молекулярных орбиталей (МО) реагента:

$$\mu = (E_{HOMO} + E_{LUMO})/2, \quad \eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (2)$$

где E_{HOMO} – энергия высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО), E_{LUMO} – энергия низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО), считающиеся ответственными за реакционную способность.

Определяющим в реакции 1,3-циклоприсоединения диполя к диполярофилу предполагается взаимодействие ВЗМО и НСМО реагентов. Чем меньше энергетический зазор между граничными МО реагентов, тем легче реализуются перициклические реакции, в том числе, 1,3-ДЦ (рисунок 4).

Результаты оценок индексов реакционной способности исследованных соединений представлены в таблице 7. Как следует из данных табл. 7, во всех случаях 1,3-ДЦ N-метилазометинида **1** к нитро- и динитробензазолам осуществляется за счет взаимодействия ВЗМО диполя и НСМО диполярофила, т.е. процесс протекает в соответствии с нормальными (неинверсионными) электронными требованиями. Результаты анализа полученных данных свидетельствуют о том, что диполь (N-метилазометинил) с $\omega = 0.38$ эВ имеет нуклеофильный характер, а исследуемые диполярофилы – выраженный электрофильный. О том же свидетельствует и положительный знак в энергии НСМО в N-метилазометинида и отрицательный – в диполярофилах.

Таблица 7. Индексы реакционной способности N-метилазометинида и диполярофилов.¹

№	Соединение	E_{HOMO} , eV	E_{LUMO} , eV	μ , eV	η , eV	ω , eV	ΔN_{max} ²	ΔE , eV ³	$\Delta\omega$, eV
1	N-метилазометинил	-3.94	0.35	-1.80	4.29	0.38	0.42	—	—
2	6-нитро-1-фенилиндазол	-6.28	-2.53	-4.41	3.76	2.59	1.17	1.41	2.2
3	6-нитро-1-фенил-4-(фенилсульфонилиндазол)	-6.41	-2.68	-4.55	3.73	2.77	1.22	1.26	2.40
4	6-нитробензо[с]изоксазол	-6.83	-2.98	-4.92	3.85	3.13	1.28	0.95	2.75
5	4-нитробензотиадиазол	-7.41	-3.28	-5.35	4.13	3.46	1.29	0.66	3.08
6	2-метил-4,6-динитро-2H-бензотриазол	-7.66	-3.32	-5.49	4.34	3.47	1.27	0.62	3.10
7	5-нитробензотиазол	-7.37	-3.30	-5.34	4.08	3.49	1.31	0.64	3.12
8	4,6-динитро-1-фенилиндазол	-6.79	-3.23	-5.01	3.56	3.53	1.41	0.70	3.16
9	6,8-динитрохиолин	-6.88	-3.37	-5.13	3.51	3.74	1.46	0.57	3.36
10	4-нитробензофуразан	-7.64	-3.52	-5.58	4.13	3.77	1.35	0.42	3.39

¹ Расчет энергий граничных орбиталей и других индексов реакционной способности проведен Д. В. Хакимовым (ИОХ РАН), с использованием метода DFT в базе V3LYP 6-31G*.

² $\Delta N_{\text{max}} = -\mu/\eta$ – максимальное количество электронов, которое может принять электрофильный партнер.

³ ΔE разность энергий НСМО диполярофила и ВЗМО диполя.

11	5-нитробензофуразан	-7.64	-3.52	-5.58	4.13	3.77	1.35	0.42	3.40
12	4,6-динитробензо[с]изоксазол	-7.54	-3.84	-5.69	3.70	4.38	1.54	0.10	4.00
13	4,6-динитробензотиадиазол	-8.07	-3.98	-6.02	4.09	4.43	1.47	-0.04	4.06

Введение электроноакцепторных заместителей в молекулу диполярофила понижает энергию его НСМО. Сравнение энергий НСМО 6-нитро-1-фенилиндазола, не вступающего в 1,3-ДЦ с N-метилазометинилидом, и его 4-PhSO₂- и 4-NO₂-замещенных аналогов с разностью энергий НСМО и ВЗМО N-метилазометинида позволяет заключить, что для реакций с нормальным электронным распределением такое замещение способствует протеканию 1,3-ДЦ диполя к диполярофилу из-за уменьшения энергетической щели между граничными орбиталями реактантов (рисунок 4). Кроме того, для протекания реакции 1,3-ДЦ требуется большее значение глобальной электрофильности, чем у 6-нитро-1-фенилиндазола ($\omega = 2.59$ eV) – в этом случае диполярофилы дают циклоаддукты с N-метилазометинилидом.

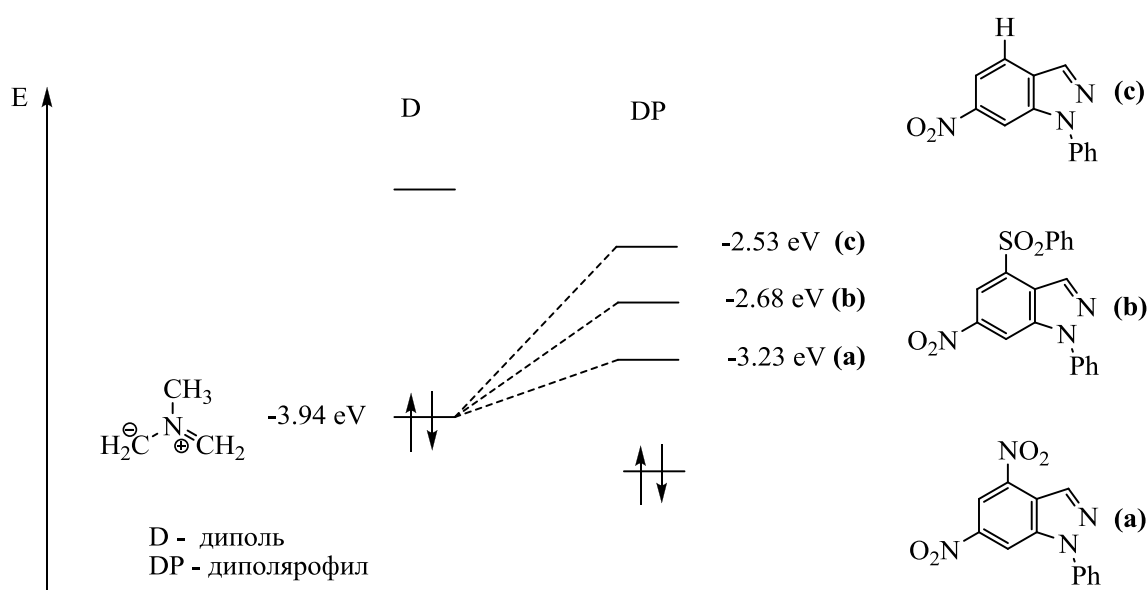


Рисунок 4. Сравнение энергий НСМО производных 1-фенилиндазола с энергией ВЗМО N-метилазометинида.

Нами обнаружена прямая зависимость между значениями ΔE и $\Delta\omega$ диполярофилов, дающих 1,3-циклоаддукты с N-метилазометинилидом (рисунок 5). Эта зависимость в рамках метода наименьших квадратов описывается уравнением:

$$\Delta E = -0.74 \cdot (\Delta\omega) + 2.97, R^2 = 0.98$$

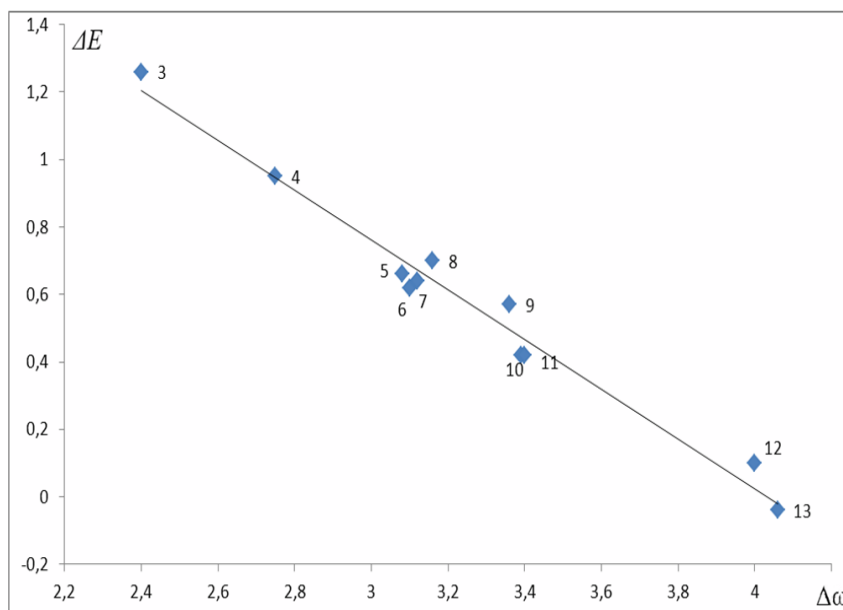


Рисунок 5. Зависимость разности энергий НСМО и ВЗМО (ΔE , эВ) реагентов от разности их электрофильностей ($\Delta\omega$, эВ). Нумерация соединений соответствует табл. 7.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что реакционная способность моонитро- и мета-динитробензолов, аннелированных азотсодержащими ароматическими гетероциклами, в реакции 1,3-ДЦ с N-метилазометинилидом линейно зависит от электрофильности нитросубстратов, причем процесс присоединения 1,3-диполя имеет строго полярный характер (большие значения $\Delta\omega$) и протекает в соответствии с нормальными (неинверсионными) электронными требованиями.

5. Реакции 1,3-оксазолийолатов-5 (мюнхнонов) с нитробензоазолами.

В продолжение нашей работы были изучены реакции 1,3-ДЦ нитробензоазолов с родственным типом диполей - мезоионными 1,3-оксазолийолатами-5 (мюнхнонами).

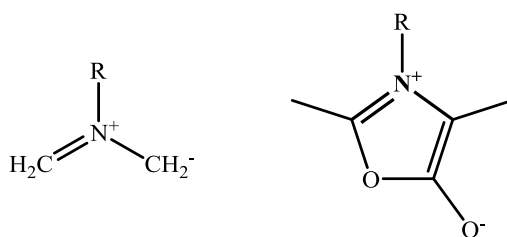


Схема 26.

Известно, что мюнхноны, содержащие в своей структуре фрагмент аналогичный азометинилиду (схема 26), вступают в реакции 1,3-ДЦ с неопределёнными соединениями, в частности, нитроалкенами и нитроиндолами (схема 27). Образующийся бициклический интермедиат склонен к быстрому элиминированию HNO_2 и оксида углерода (IV), что приводит к образованию циклоаддуктов - производных пиррола.

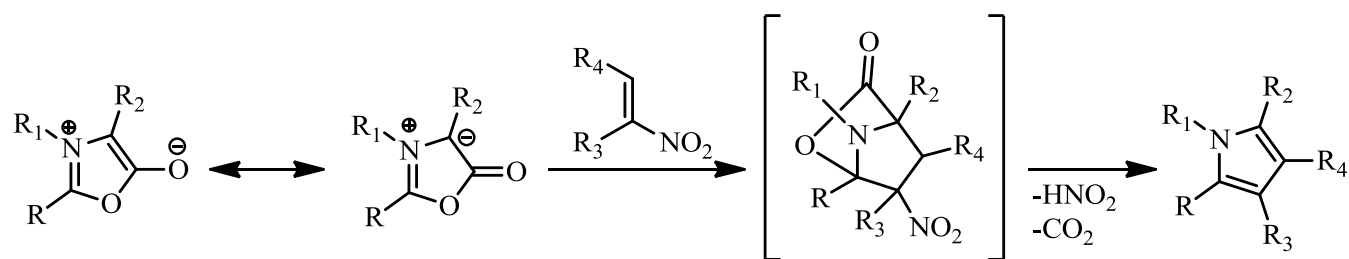


Схема 27.

В связи с этим представляло интерес изучить поведение мюнхнонов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с нитробензоазолами. Для изучения закономерностей протекания реакций в качестве дипольофилов были выбраны 4- и 5-нитробензофуразаны, тиadiaзола и селенадиазола (**4a-c**, **4e-g**).

1,3-Оксазолийолаты-5 **27a** и **27b** синтезировали *in situ* из N-бензил-N-бензоил- и N-бензил-N-ацетилаланина под действием DCC (дициклогексилкарбодиимида) при кипячении в THF (схема 28).

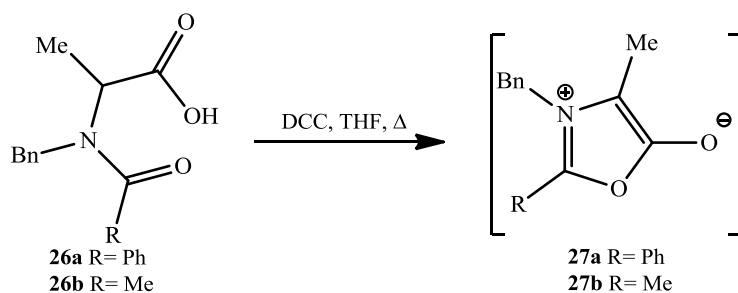


Схема 28.

В присутствии 4(5)-нитробензоазолов образовывались аддукты [3+2]-циклоприсоединения – изоиндолы, конденсированные с азолами (схема 29).

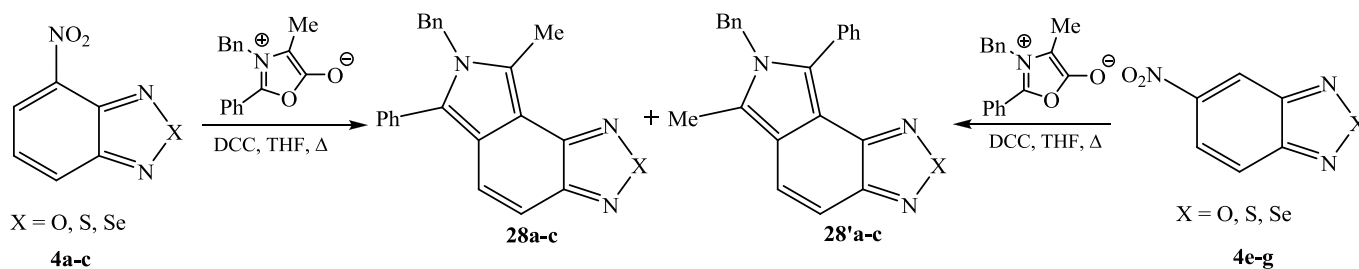


Схема 29.

Было установлено, что в случае 2-фенилзамещенного мюнхнона реакция быстро протекает с образованием смеси изомерных циклоаддуктов с различной степенью региоселективности в зависимости от природы гетероатома в исходном нитросоединении. Наиболее высокая степень селективности была достигнута в реакциях с производными тиadiaзола (Таблица 8).

Таблица 8. Реакции [3+2]-циклоприсоединения нитробензоазолов с мюнхнонами.

№	X	Время реакции, ч	Продукт	Выход смеси, %	Соотношение изомеров 28:28'	Выход преобладающего изомера, %
4a	O	0.5	28a+28'a	88	58:42	29 (28a)
4b	S	0.75	28b+28'b	79	87:13	45 (28b)
4c	Se	2	28c+28'c	50	79:21	не выделен
4e	O	0.5	28a+28'a	85	41:59	13 (28'a)
4f	S	0.75	28b+28'b	64	13:87	20 (28'b)
4g	Se	2	28c+28'c	67	35:65	41 (28'c)

Соотношение образующихся изомеров определялось по отношению интенсивностей характеристических сигналов CH_2 -групп N-бензильного фрагмента и CH_3 -групп (для соединений **28a**, **28d**) в ^1H ЯМР спектрах смеси продуктов (рисунок 6). Строение каждого из изомеров установлено методами ЯМР-спектроскопии (методика 2D NOESY). Основные взаимодействия протонов показаны на схеме 30.

Рисунок 6. Фрагмент ^1H ЯМР спектра смеси соединений **28c** и **28'c**.

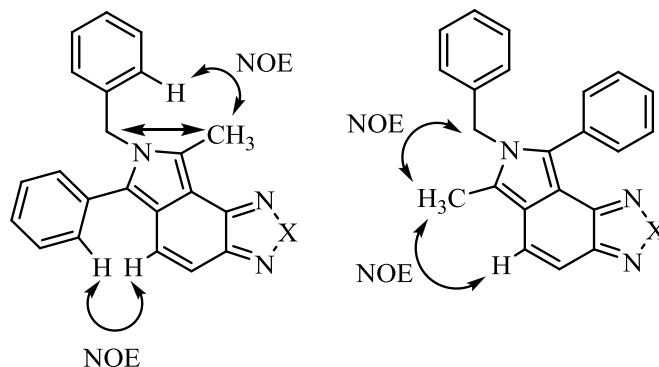
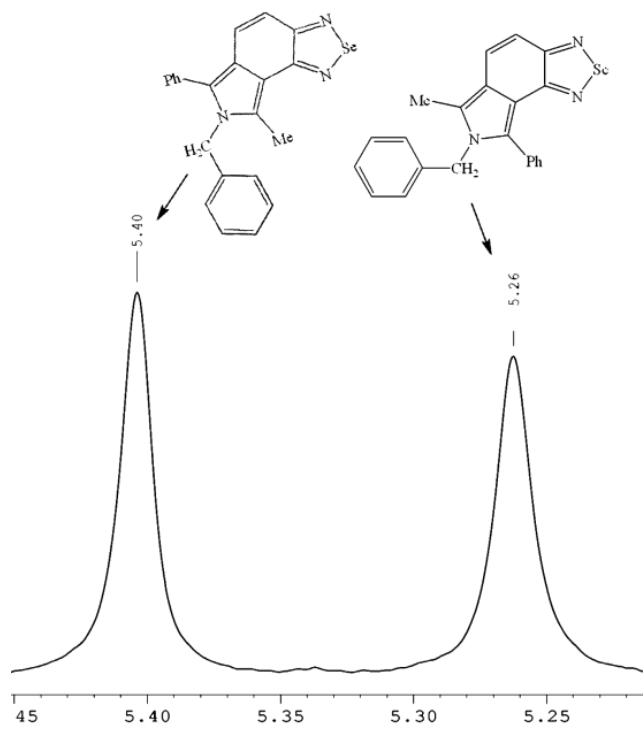


Схема 30. Наблюдаемые взаимодействия протонов в соединениях **28** и **28'** в спектрах ^1H - ^1H NOESY.

Однако было обнаружено, что при введении в реакцию мюнхнона **27b**, продукты могут быть получены только в случае 4- и 5-нитропроизводных бензофуразана (схема 31), при этом в обоих случаях образуется один и тот же продукт **29**. Бензотиа- и селенадиазолы не вступали в реакцию даже при длительном кипячении реакционной смеси.

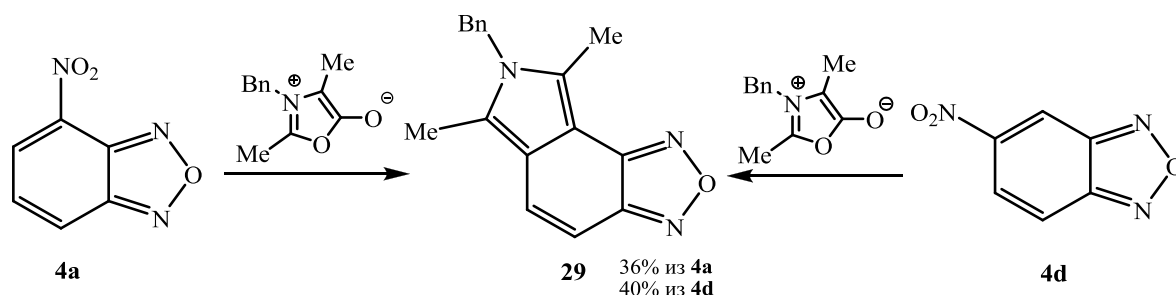


Схема 31.

В результате на основе реакции 1,3-ДЦ нитробензоазолов с 1,3-оксазолиятами-5 (мюнхнонами) был получен ряд новых производных изоиндола, конденсированных с азолами. Разработан новый одностадийный метод аннелирования пиррольного цикла к бензольному ядру.

6. Расчеты спектров биологической активности полученных соединений.

По данным системы PASS практически все синтезированные в ходе работы соединения с высокой вероятностью могут обладать различными видами биологической активности. При этом для большей части соединений прогнозируется наличие различных видов сосудорасширяющей активности. Можно выделить соединения **5e** и **7e**, обладающие наиболее высоким значением вероятности наличия ($P_a = 0.955, 0.952$ и $0.953, 0.952$ соответственно) для противоишемической и сосудорасширяющих активностей.

Таблица 9. Результаты расчета спектров биологической активности соединений **5e** и **7e**.

Соединение	$P_a > 0.75$	$P_i < 0.05$	Вид активности
5e	0.955	0.004	Antiischemic, cerebral
	0.952	0.004	Antiischemic
	0.842	0.008	QT interval prolongation
	0.827	0.005	Antihypertensive
7e	0.953	0.004	Antiischemic, cerebral
	0.952	0.004	Antiischemic
	0.858	0.004	Antihypertensive

Также анализ данных показал, что наиболее широкими спектрами возможной биологической активности обладают соединения, содержащие в своей структуре фуразановый, тиадиазольный, селенадиазольный или пиридиновые фрагменты, аннелированные к бензольному кольцу. Соединения, содержащие фрагмент пиразола или изоксазола обладают значительно более

узким спектром вероятных активностей, с за частую более низкими значениями P_a и высокими P_i (в выборку попали активности с $P_a > 0.75$ и $P_i < 0.05$).

Таким образом, предварительные расчеты возможной биологической активности с помощью компьютерной программы PASS показали перспективность поиска в ряду синтезированных соединений сосудорасширяющих и противоишемических препаратов.

Выводы:

1. Впервые осуществлены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения N-алкилазومتинилидов к нитроаренам по ароматическим связям C-C, активированным нитрогруппами, и тем самым разработаны общие подходы к синтезу новых полициклических азотсодержащих гетеросистем различных классов на основе нитрозамещенных бензоазолов.
2. На основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения N-метилазومتинилида с бензоазами, нитрозамещенными по бензольному фрагменту, разработаны общие методы синтеза ранее неизвестных декагидропирроло[3,4-e]изоиндолов, конденсированных с азотсодержащими ароматическими гетероциклами, а также полифункциональных N-алкил-2,3,3a,7a-тетрагидроизоиндолов и N-алкилизоиндолинов, конденсированных с азолами.
3. Изучено влияние природы и положения заместителей в бензольном ядре нитробензоазолов на возможность протекания процессов 1,3-диполярного циклоприсоединения с N-алкилазومتинилидами. Обнаружено существенное влияние стерических и электронных факторов на ход реакций, показано, что введение электроноакцепторных заместителей способствует протеканию 1,3-ДЦ.
4. Показано, что реакционная способность как разность энергий граничных орбиталей реагентов моонитро- и мета-динитробензолов, аннелированных азотсодержащими ароматическими гетероциклами, в реакции 1,3-ДЦ с N-метилазومتинилидом линейно зависит от электрофильности нитросубстратов, причем процесс присоединения 1,3-диполя имеет полярный характер и протекает в соответствии с нормальными (неинверсионными) электронными требованиями.
5. На основе впервые осуществленных реакций 1,3-ДЦ нитробензоазолов с мезоионными 1,3-оксазолийолатами-5 (мюнхнонами) разработан новый одностадийный метод аннелирования пиррольного цикла к бензольному кольцу нитроаренов, который приводит к производным изоиндола, конденсированным с азолами.
6. Предварительные расчеты возможной биологической активности с помощью компьютерной программы PASS показали перспективность поиска в ряду синтезированных соединений сосудорасширяющих и противоишемических препаратов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, S. Yu. Pechenkin, V.V. Kachala, I.V. Glukhov, S.A. Shevelev. Double 1,3-dipolar cycloaddition of N-methyl azomethine ylide to meta-dinitrobenzene annelated with nitrogen aromatic heterocycles. *J. Heterocycl. Chem.* – 2010. – Vol. 47. – P. 893-896.
2. A.M. Starosotnikov, M.A. Bastrakov, S.Yu. Pechenkin, M.A. Leontieva, V.V. Kachala, S.A. Shevelev. 1,3-Dipolar cycloaddition of unstabilized N-methyl azomethine ylide to nitrobenzene annelated with azoles. *J. Heterocycl. Chem.* – 2011. – Vol. 48. – P. 824-828.
3. А. М. Старосотников, Д. В. Хакимов, М. А. Бастраков, С. Ю. Печенкин, С. А. Шевелев, Т. С. Пивина. Особенности 1,3-дипольного циклоприсоединения N-метилазометинилида к нитробензазолам. *ХГС.* – 2011. – № 2. – P. 271 – 279.
4. С. Ю. Печенкин, А. М. Старосотников, М. А. Бастраков, И. В. Глухов, С. А. Шевелев. 4-R-7-Нитробензофуразаны в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с N-метилазометинилидом. *Изв. АН. Сер. хим.* – 2012. – № 1. – С. 73-75.
5. S. Yu. Pechenkin, A. M. Starosotnikov, M. A. Bastrakov, V. V. Kachala, S. A. Shevelev. Synthesis of fused isoindoles via 1,3-dipolar cycloaddition of 1,3-oxazolium-5-olates (Münchnones) with nitro benzazoles. *Mendeleev commun.* – 2012. – №1. – P. 35-36.
6. Старосотников А.М., Бастраков М.А., Печенкин С.Ю., Шевелев С.А. Нитробензоазолы в реакциях [3+2]циклоприсоединения с азометинилидами. / *International Symposium “Advanced Science in Organic Chemistry” / Miskhor, Ukraine, June 21 – June 25 2010, C-197.*
7. Бастраков М.А., Старосотников А.М., Печенкин С.Ю. Реакции [3+2]-циклоприсоединения: от нитроаренов к изоиндолинам. / *IV Молодежная конференция ИОХ РАН / Москва, 11-12 ноября 2010, с. 19.*
8. Печенкин С.Ю., Бастраков М.А., Старосотников А.М. Реакции замещенных 4-нитробензофуразанов с N-метилазометинилидом. /*IV Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва/ 11-12 ноября 2010, с.148.*
9. Печенкин С.Ю., Старосотников А.М., Бастраков М.А., Шевелев С.А. Мезоионные 1,3-оксазолийолаты-5 (мюнхноны) в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с нитробензоазолами. / *II Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений»/ Железноводск, 25-30 апреля 2011, с. 210.*
10. Starosotnikov A.M., Bastrakov M.A., Pechenkin S.Yu., Shevelev S.A. Synthesis of Novel Fused Heterocyclic Systems via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrobenzazoles. /*23th International Congress on Heterocyclic Chemistry / Glasgow, UK, July 31 – August 4, 2011, P.1.34.*