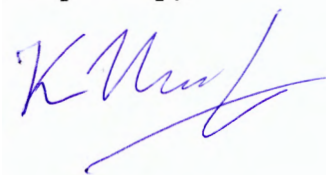


На правах рукописи



Иванов Константин Львович

**НУКЛЕОФИЛЬНОЕ РАСКРЫТИЕ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ
ЦИКЛОПРОПАНОВ АЗИД-ИОНОМ В СИНТЕЗЕ N-ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре химической кинетики Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент
Будынина Екатерина Михайловна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор

Томилов Юрий Васильевич,

заведующий лабораторией химии
диазосоединений, ФГБУН Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

доктор химических наук, профессор

Брель Валерий Кузьмич,

заведующий лабораторией фосфорорганических
соединений, ФГБУН Институт
элементоорганических соединений им.
А.Н. Несмеянова Российской Академии наук

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Российский химико-
технологический университет имени
Д.И. Менделеева»

Защита состоится « 7 » октября 2016 г. в 11 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 501.001.97 при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 и на сайте Химического факультета <http://www.chem.msu.ru>

Автореферат диссертации размещён на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан « 15 » июля 2016 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 501.001.97
кандидат химических наук

Синикова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В современной органической химии широко востребованы реагенты, молекулы которых содержат несколько реакционных центров, способных легко и селективно активироваться в заданных условиях. Разнообразие путей трансформации таких реагентов открывает широкие перспективы для разработки синтетических стратегий, основанных на *one pot*, каскадных, тандемных процессах и позволяющих осуществлять сборку целевых молекул за минимальное число стадий. Особую актуальность стратегии, основанные на использовании мультицентровых реагентов, приобретают в синтезе структурно сложных молекул, к которым зачастую относятся природные и синтетические физиологически активные соединения.

Предметом исследования в данной работе стала реакция стереоспецифического нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных (ДА) циклопропанов азид-ионом как простой путь к новым мультицентровым реагентам – полифункционализированным алкилазидам. Исходные ДА циклопропаны, в молекулах которых напряжённый трёхчленный цикл дополнительно активирован расположенными в вицинальных положениях акцепторными и донорными заместителями, уже зарекомендовали себя как реагенты с широким спектром синтетического применения. На сегодняшний день на основе реакций с участием ДА циклопропанов разработаны методы получения десятков классов органических соединений. Синтетически простая трансформация ДА циклопропанов в полифункционализированные алкилазиды как в рацемической, так и в оптически активной форме открывает возможности для получения разнообразных *N*-содержащих ациклических и циклических структур, включая физиологически активные соединения. При этом особую значимость имеет разработка синтетических подходов к *N*-гетероциклическим соединениям различных типов, поскольку согласно данным управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA US) 59% лекарств, действующими веществами в которых являются низкомолекулярные соединения, относятся к *N*-гетероциклам.

Целью работы являлось создание метода синтеза новых мультицентровых реагентов – полифункционализированных алкилазидов – на основе нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом и разработка стратегий трансформации синтезированных соединений в различные *N*-гетероциклы.

Научная новизна. В работе на основе нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом разработан новый метод синтеза

полифункционализированных алкилазидов. Показано, что разработанный метод эффективен для широкого спектра ДА циклопропанов, содержащих (гет)арильные и алкенильные заместители в качестве донора и сложноэфирные, карбонильные, нитрильные, нитро-группы в качестве акцептора. Синтезирована представительная серия ранее неописанных полифункционализированных алкилазидов.

Предложен новый синтетический *one pot* подход к γ -азидобутиратам, предшественникам производных γ -аминомасляной кислоты, основанный на сочетании разработанной реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом с деалкоксихарбонилированием по Крапчо.

Впервые проведены расчёты методом теории функционала плотности (DFT) нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом, найдены переходные состояния, и установлен S_N2 -подобный характер данного взаимодействия. Показано, что результаты расчётов находятся в хорошей качественной корреляции с экспериментальными данными, а именно, с изменением реакционной способности ДА циклопропанов по отношению к азид-иону в зависимости от заместителей в трёхчленном цикле.

Разработаны новые стратегии трансформации полифункционализированных алкилазидов в разнообразные *N*-гетероциклические соединения. На основе этих стратегий, сочетающих в себе реакции Штаудингера, аза-Виттига, Михаэля, γ -лактамизации, нуклеофильного алифатического и ароматического замещения, предложены простые и эффективные методы синтеза производных пиррола, пиридина, триазоло- и тетразолопиридина и азепина, поликонденсированных гетероциклических систем. Методы использованы для получения известных физиологически активных соединений – алкалоида (*S*)-никотина и предшественника гипополипидемического лекарственного препарата аторвастатина.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработанный метод нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом открывает широкие перспективы для простого и эффективного создания мультицентровых реагентов, содержащих азидную группу в сочетании с другими функциональностями и прекрасно подходящих для синтеза широкого спектра пяти-, шести, семичленных *N*-гетероциклических соединений, которые широко востребованы при получении лекарственных препаратов. Полученные теоретические представления об S_N2 -характере нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом позволяют на основе этого процесса планировать и разрабатывать синтетические подходы к оптически активным соединениям. Кроме того, установленные механистические

аспекты предоставляют возможность прогнозировать условия проведения данной реакции для ранее неизучавшихся ДА циклопропанов.

Личный вклад автора состоит в подборе и анализе литературы, постановке локальных задач, проведении синтетических и аналитических (регистрация спектров ЯМР) экспериментов, а также квантовохимических расчётов, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов к публикации, представлении полученных результатов на конференциях.

Положения, выносимые на защиту.

- Синтез исходных ДА циклопропанов.
- Разработка метода стереоспецифического нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом, включая оптимизацию условий реакции на модельном субстрате, изучение реакции на широкой серии ДА циклопропанов при варьировании донорных и акцепторных заместителей, синтез полифункционализированных алкилазидов, разработку синтетического подхода к эфирам γ -азидомасляной кислоты, установление механистических особенностей реакции с привлечением данных квантовохимических расчётов и экспериментов с участием оптически активных ДА циклопропанов.
- Разработка методов трансформации синтезированных полифункционализированных алкилазидов в *N*-гетероциклические соединения: производные пиррола, пиридина, спирооксиндол-3,3'-пирролидина, триазоло- и тетразолопиридинов и азепина, алкалоида (-)-никотина, основного структурного фрагмента гипополидеммического препарата аторвастатина.

Публикации. По материалам работы опубликованы 2 научные статьи, 1 патент на изобретение и 5 тезисов докладов на международных конференциях.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на следующих конференциях: 20-ой международной конференции по органическому синтезу «ISOC-20» (Budapest, Hungary, 2014), международной конференции «Molecular Complexity in Modern Chemistry» (Москва, Россия, 2014), международной конференции «Drug Discovery Conference» (Riga, Latvia, 2015), международной конференции «European Symposium on Organic Reactivity» (Kiel, Germany, 2015), международной конференции «KOST-2015. Heterocyclic Congress» (Москва, Россия, 2015).

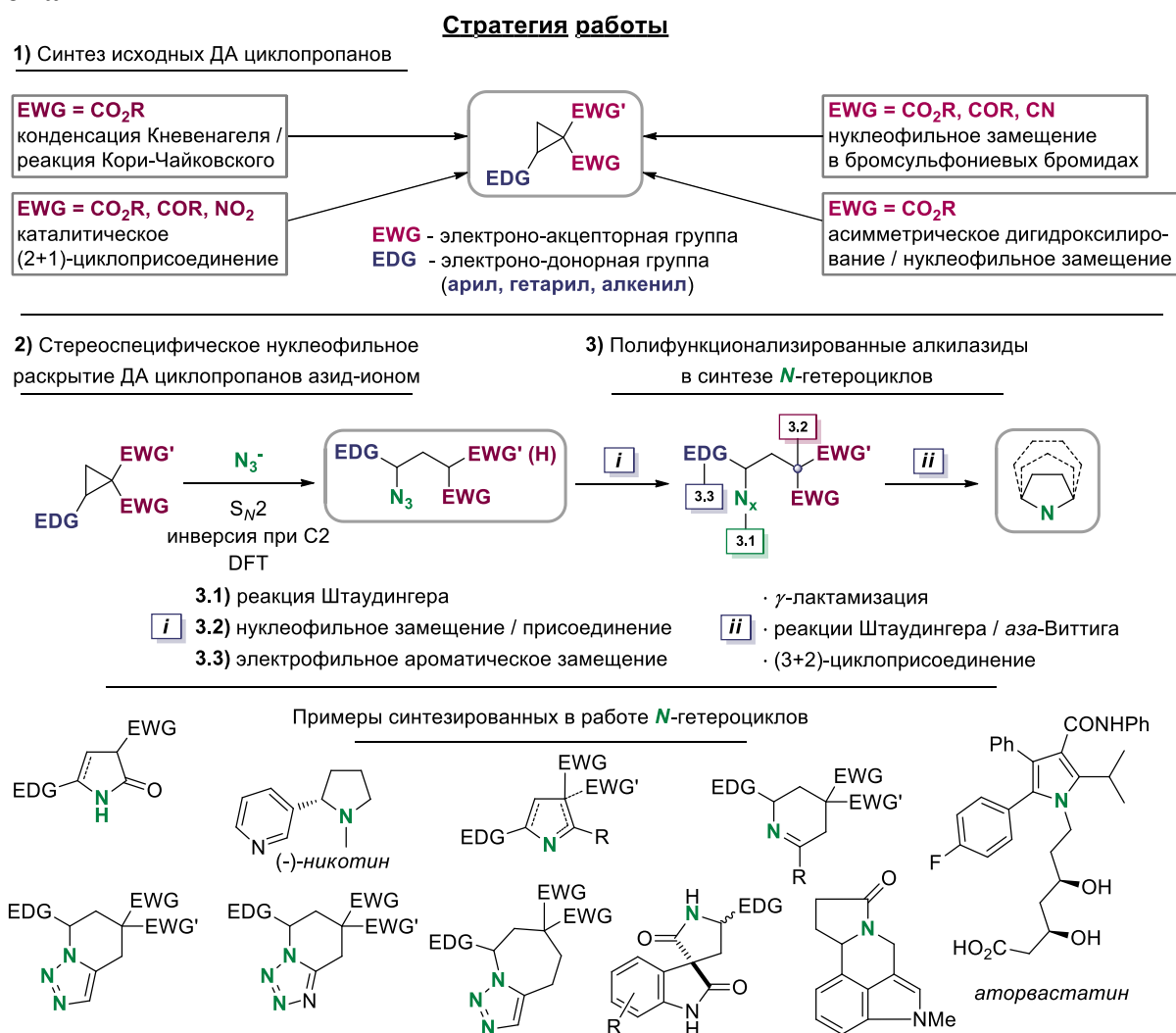
Структура и объём работы. Диссертация изложена на 175 страницах и состоит из введения, трёх глав: Обзор литературы, Обсуждение результатов,

Экспериментальная часть, основных результатов и выводов, списка литературы из 166 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты данной диссертационной работы изложены в трёх основных разделах (Схема 1). В первом разделе описываются методы синтеза ДА циклопропанов, выбранных в качестве объектов исследования. Во втором разделе представлены результаты, полученные в ходе разработки нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом, включая данные квантовохимических расчётов механизма изучаемого процесса. В третьем разделе обсуждается разработка синтетических подходов к различным *N*-гетероциклическим соединениям на основе нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом.

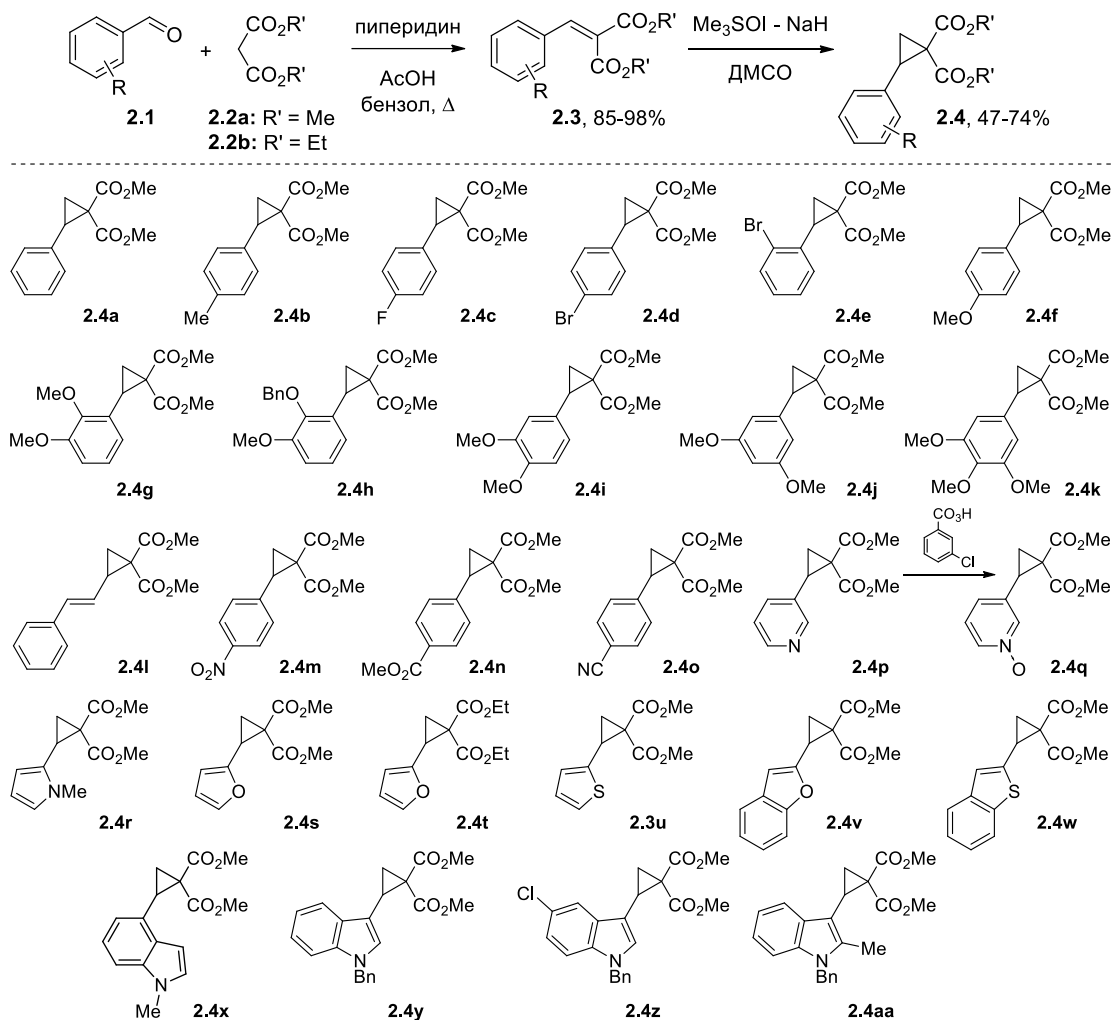
Схема 1



1. Синтез исходных донорно-акцепторных циклопропанов

Основными объектами исследования в данной работе стали диэфиры 2-(гет)арил- и 2-(алкенил)циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **2.4a-aa**, которые являются типичными представителями ДА циклопропанов. Циклопропаны **2.4a-aa** были получены по удобной двухстадийной схеме, включающей реакции Кневенагеля и Кори-Чайковского, исходя из ароматических альдегидов **2.1** и малонатов **2.2a,b** (Схема 2). Данный метод синтеза циклопропанов характеризуется простотой, эффективностью, масштабируемостью, не требует применения дорогостоящих реагентов и катализаторов, позволяет широко варьировать (гет)арильные и алкенильные заместители в целевых циклопропанах **2.4** благодаря возможности использовать разнообразные коммерчески и синтетически доступные альдегиды **2.1**.

Схема 2



Кроме того, в работе были использованы представители других типов ДА циклопропанов, содержащих в качестве акцепторных заместителей карбонильные, нитрильные, нитрогруппы. Кетоциклопропаны **2.4ac,ad**, нитроэфир **2.4ae** и тетразамещенный циклопропан-1,1-дикарбоксилат **2.4af** были синтезированы по

реакции Rh(II)-катализируемого (2+1)-циклоприсоединения с участием диазосоединений **2.5a-d** и нуклеофильных алкенов **2.6a,b** (Схема 3). Альтернативный подход, основанный на взаимодействии бромсульфониевых бромидов **2.7a,b** с соединениями **2.2g,h**, был применен в синтезе ДА циклопропанов **2.4ag,ah** (Схема 4).

Схема 3

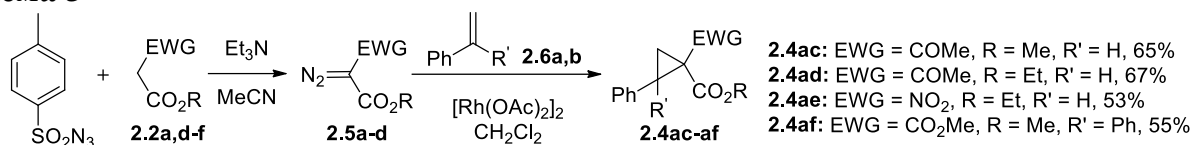
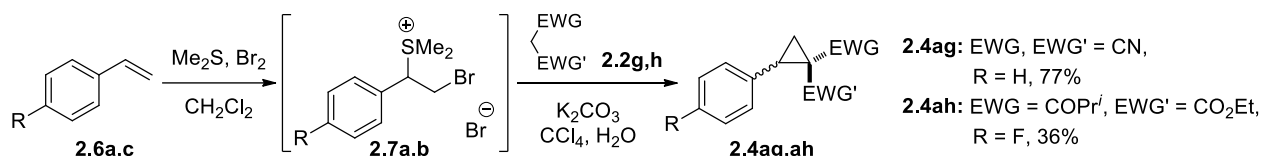


Схема 4



Синтез оптически активных циклопропанов (*S*)-**2.4a,b** включал гидролиз рацемических диэфиров (\pm)-**2.4a,b** до соответствующих дикарбоновых кислот **2.8a,b**, получение их диастереомерных солей **2.9a,b** с (*S*)-1-фенилэтиламинем и раскристаллизацию последних (Схема 5). ДА циклопропан (*S*)-**2.4p** был синтезирован из 3-винилпиридина с использованием метода каталитического асимметрического дигидроксилирования по Шарплессу (Схема 6).

Схема 5

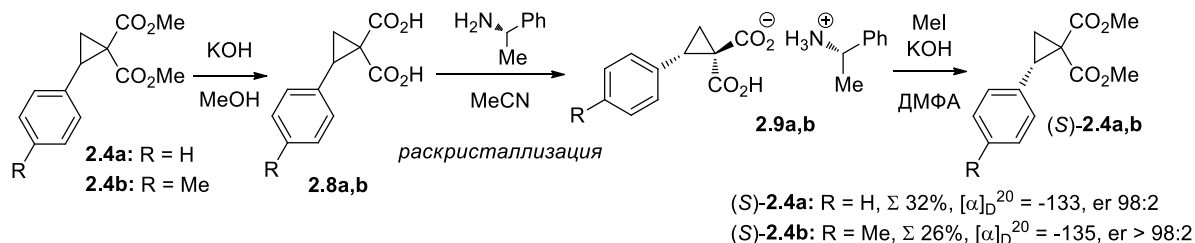
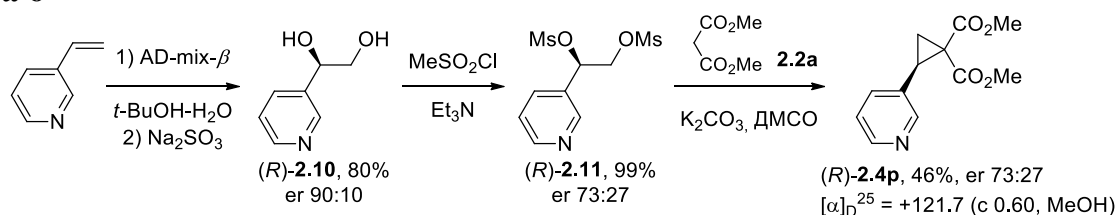


Схема 6



2. Стереоспецифическое нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом

2.1. Разработка метода нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом

При поиске оптимальных условий проведения нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом учитывалось, что, с одной стороны, в большинстве

превращений ДА циклопропанов требуется их активация кислотами Льюиса, с другой, – раскрытие активированных циклопропанов нуклеофилами рассматривается как S_N2 -подобный процесс. В связи с этим, раскрытие ДА циклопропанов **2.4** азидионом было изучено на модельном субстрате **2.4a** как при активации кислотами Льюиса, так и в условиях, типичных для S_N2 -реакций (Таблица 1).

В качестве кислоты Льюиса был использован триметилсилилазид ($TMSN_3$), способный выполнять двойную роль: активатора ДА циклопропана и источника азидиона. Тем не менее, модельный циклопропан **2.4a** оказался инертен в данном случае даже при продолжительном кипячении в хлорбензоле (опыт 1). Такой результат мог быть связан с недостаточной активностью $TMSN_3$ как кислоты Льюиса, поэтому была использована двойная система $TMSOTf$ - $TMSN_3$, которая позволила конвертировать циклопропан **2.4a** в целевой азид **2.12a** (опыты 2-4). При подборе количества и соотношения используемых реагентов было установлено, что максимальный выход азида **2.12a** в данных условиях не превышает 66% (опыт 4).

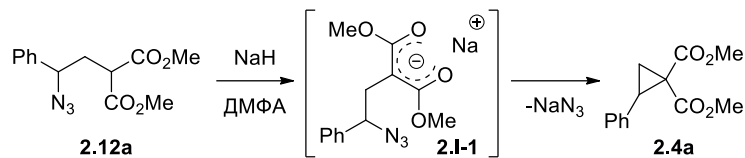
Таблица 1



Опыт	XN_3 (экв.)	Добавка (экв.)	Растворитель	T [°C]	t [ч]	Выход [%]
1	$TMSN_3$	-	PhCl	131	8	-
2	$TMSN_3$ (3)	$TMSOTf$ (1.2)	PhCl	131	8	40
3	$TMSN_3$ (3)	$TMSOTf$ (3)	PhCl	131	10	60
4	$TMSN_3$ (3)	$TMSOTf$ (3.5)	PhCl	131	10	66
5	NaN_3 (2)	-	DMF	100	4	15
6	NaN_3 (2)	$Et_3N \cdot HCl$ (2)	DMF	50	4	0
7	NaN_3 (2)	$Et_3N \cdot HCl$ (2)	DMF	100	4	96
8	NaN_3 (1)	$Et_3N \cdot HCl$ (1)	DMF	100	9	90
9	NaN_3 (2)	$Et_3N \cdot HCl$ (2)	DMSO	100	4	94
10	NaN_3 (2)	NH_4Cl (2)	DMF	100	4	86

При использовании азидата натрия в DMF – типичной системы для проведения S_N2 реакций – конверсия циклопропана **2.4a** в продукт **2.12a** составила лишь 15% (опыт 5). При этом ни избыточные количества азидата натрия, ни продолжительное нагревание не приводили к увеличению конверсии **2.4a** в **2.12a**. Данные результаты позволили предположить, что раскрытие **2.4a** азидионом в изучаемых условиях обратимо. Для проверки этой гипотезы выделенный азид **2.12a** был сконвертирован в малонат-анион **2.I-1** (Схема 7). После нагревания данной реакционной смеси и последующей обработки нами была получена смесь циклопропан **2.4a** – азид **2.12a** в соотношении 85:15, что подтверждает наличие равновесия.

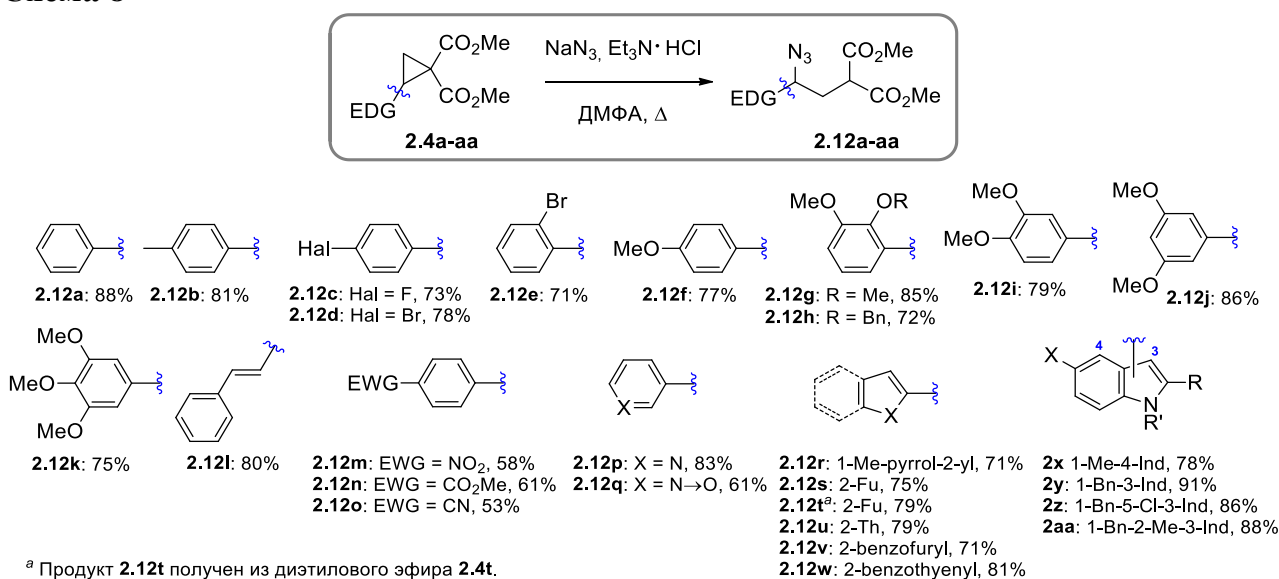
Схема 7



Проблему обратимости взаимодействия азид-иона с циклопропаном **2.4a** удалось решить, проводя реакцию в присутствии солей третичных аминов, способных протонировать промежуточно образующийся малонат-ион **2.I-1**. Максимальный выход азида **2.12a** (96%) получен при нагревании смеси: циклопропан **2.4a**-NaN₃-Et₃N·HCl в соотношении 1:2:2 в ДМФА при 100 °С в течение 4 ч (Таблица 1, опыт 7).

Подобрав оптимальные условия нуклеофильного раскрытия циклопропана **2.4a** азид-ионом, мы распространили эту реакцию на широкий круг 1,1-циклопропандикарбоксилатов **2.4b-aa** с различными (гет)арильными и алкенильными заместителями в качестве донорной группы и синтезировали серию алкилазидов **2.12b-aa** с хорошими выходами (Схема 8). Раскрытие циклопропанов **2.4b-k**, содержащих алкил, галоген и алкокси-группы в разных положениях ароматического кольца, а также пирролил-, фурил-, тиенил-, бензофурил-, бензотиенил- и индолилпроизводных **2.4r-aa** приводит к соответствующим азидам **2.12b-k,r-aa** с высокими выходами. Введение в ароматическое кольцо электроноакцепторных заместителей, NO₂, CO₂R, CN (циклопропаны **2.4m-o**), приводит к снижению выходов соответствующих азидов **2.12m-o**. Использование диэтиловых эфиров циклопропанов **2.4** вместо диметилowych эфиров (на примере фурилциклопропанов **2.4s,t**) существенно не влияет на выход целевых азидов **2.12**, но снижает скорость реакции.

Схема 8

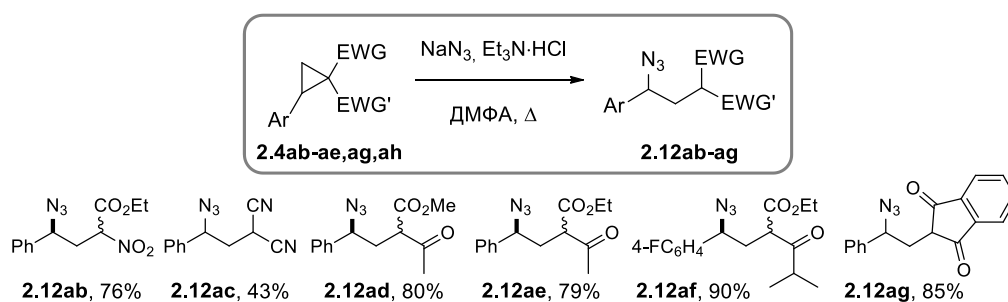


Разработанная процедура легко масштабируется без существенного снижения эффективности. Так, введение в реакцию в стандартных условиях 3.35 г (14 ммоль) циклопропана **2.4a** приводит к азиду **2.12a** с выходом 85%.

Для всех использованных циклопропанов **2.4a-aa** реакция протекает с исключительной хемоселективностью – как атака азид-иона на более замещенное C2-положение трёхчленного цикла. Продуктов атаки нуклеофила по C3-положению обнаружено не было. Нуклеофильное раскрытие стирил-производного **2.4l** может инициироваться атакой как на C2-положение циклопропана, так и на β -C-атом двойной связи. Мы нашли, что и в данном случае реакция протекает хемоселективно и приводит исключительно к азиду **2.12l**.

Проведя варьирование донорных заместителей в исходных 1,1-циклопропандикарбоксилатах **2.4a-aa**, мы изучили возможность использования ДА циклопропанов, активированных другими акцепторными заместителями. Мы нашли, что дикетон **2.4ab**, кетоэфиры **2.4ac,ad,ah**, нитроэфир **2.4ae**, динитрил **2.4ag** легко вступают в реакцию с азид-ионом в аналогичных условиях (Схема 9). Все использованные субстраты **2.4ab-ae,ag,ah** оказались более реакционноспособными в сравнении с диэфиром **2.4a**. Кетоэфиры **2.4ac,ad,ah** полностью конвертируются в соответствующие азиды **2.12ad-af** при 90 °С в течение 1–4 ч, в то время как раскрытие нитроэфира **2.4ae** в продукт **2.12ab** протекает за 2 ч при 55 °С. Дицианоциклопропан **2.4ag** и индандион **2.4ab** являются самыми реакционноспособными из изученных ДА циклопропанов и вступают в реакцию с азид-ионом уже при комнатной температуре.

Схема 9

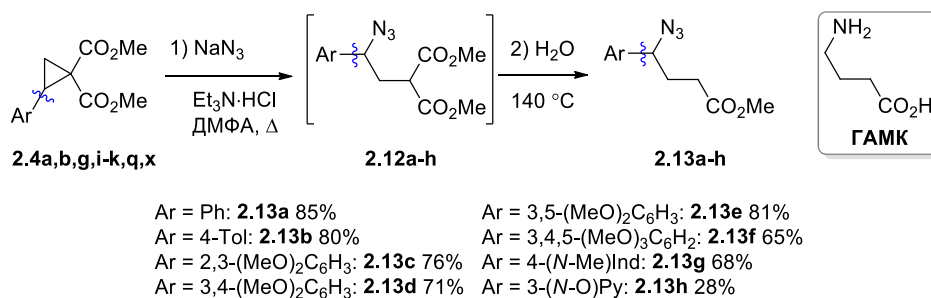


Таким образом, нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов **2.4** азид-ионом является эффективным общим подходом к различным типам труднодоступных ациклических полифункционализированных соединений **2.12** со стратегически важным 1,3-взаимным расположением N_3 -группы и заместителей CO_2R , COR , NO_2 , CN . Это позволяет рассматривать полученные азиды **2.12** как перспективные реагенты для синтеза различных гетероциклических систем.

2.2 Синтез производных γ -азидомасляной кислоты

Нами был разработан *one pot* метод синтеза γ -азидобутиратов **2.13**, основанный на последовательности реакций нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов **2.4** азид-ионом и декарбоксилированием по Крапчо. На первой стадии проводилась реакция циклопропанов **2.4a,b,g,i-k,q,x** с азидом натрия в оптимизированных условиях, после чего к реакционной смеси добавляли воду и выдерживали при 140 °С (Схема 10). Было установлено, что для циклопропанов **2.4a,b,g,i-k,x**, содержащих фенильный и более донорные ароматические заместители, выходы конечных азидоэфиров **2.13a-g** варьируются в достаточно узких пределах (65-85%). Однако аналогичный процесс с участием *N*-оксида **2.4q** приводит к азидоэфиру **2.13h** с выходом всего 28%. Попытки ввести в эту реакцию пиридилциклопропан **2.4p** оказались неудачными, поскольку в условиях реакции Крапчо происходит *N*-алкилирование пиридинского заместителя, что приводит к образованию сложной смеси продуктов.

Схема 10

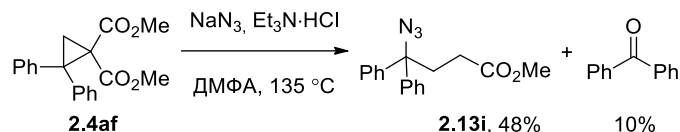


Разработанный одностадийный процесс является простым подходом к 4-азидобутиратам **2.13**, которые являются предшественниками 4-аминобутиратов, производных важнейшего нейромедиатора γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

Мы показали, что в реакции нуклеофильного раскрытия азид-ионом с успехом могут использоваться ДА циклопропаны с двумя геминальными донорными заместителями, то есть с четвертичным электрофильным центром. Принимая во внимание, что при атаке азид-иона один заместитель у реакционного центра C2 выступает в роли уходящей группы (фрагмент малоната или аналогичная анионстабилизирующая группа), S_N2-подобные реакции таких циклопропанов можно сравнить с нуклеофильным замещением в третичных галогенидах, для которых S_N2-процессы малоэффективны. Тем не менее, мы обнаружили, что реакция циклопропана **2.4af** с азид-ионом протекает хемоселективно как атака на четвертичный атом C2 трёхчленного цикла и приводит к азидоэфиру **2.13i** (Схема 11). Необходимость применения более жестких условий раскрытия в данном случае приводит к тому, что

реакция сопровождается деалкоксикарбонилированием. С основным процессом конкурирует термическая генерация нитрена и последующие перегруппировки, что приводит к образованию бензофенона и понижению выхода целевого азидоэфира **2.13i**.

Схема 11

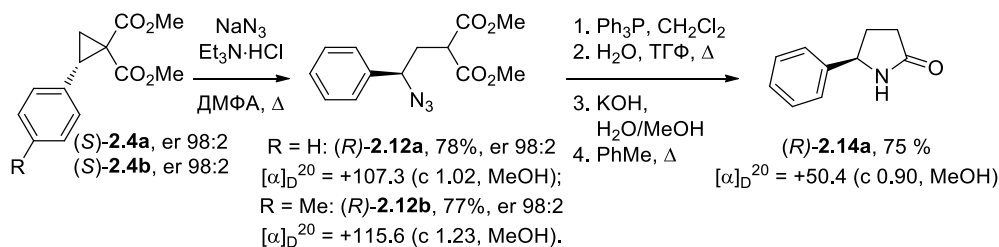


2.3 Нуклеофильное раскрытие оптически активных донорно-акцепторных циклопропанов азид-ионом

Разработка простого синтетического подхода к оптически активным азидам **2.12** является принципиально важной задачей в контексте их возможного использования как хиральных реагентов в синтезе биологически активных соединений, например, производных ГАМК. Получение таких азидов из хиральных ДА циклопропанов **2.4** возможно в случае S_N2 -подобного механизма раскрытия.

Мы установили, что взаимодействие циклопропанов (*S*)-**2.4a,b** (er 98:2) с азид-ионом (Схема 12) приводит к ациклическим азидам **2.12a,b** с энантиомерными избытками 96%, следовательно, в процессе реакции стереоинформация полностью сохраняется. Превратив продукт раскрытия **2.12a** в ранее описанный энантиомер пирролидона **2.14** и сравнив знак удельного вращения, мы сделали вывод о полном обращении абсолютной конфигурации при атоме C2 циклопропана **2.4a**. Это соответствует S_N2 -подобному механизму раскрытия ДА циклопропанов **2.4** азид-ионом.

Схема 12



2.4 Квантовохимические расчеты механизма реакции и относительная реакционная способность донорно-акцепторных циклопропанов

С целью прояснения деталей механизма изучаемой реакции мы выполнили квантовохимические расчеты активационных барьеров раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом в рамках ограниченного метода теории функционала плотности (Density Functional Theory, DFT). Мы использовали гибридный функционал B3LYP и

стандартный базисный набор SVP, включенные в программный пакет ORCA версии 2.9. Влияние растворителя учитывалось с помощью континуальной модели COSMO, в качестве растворителя использовался ДМФА.

Для всех рассматриваемых ДА циклопропанов типа **2.4** мы оптимизировали геометрии переходных состояний (ПС) S_N2 -подобного раскрытия при атаке азид-иона на атом C2 трёхчленного цикла. Геометрии полученных ПС соответствуют таковым для классического S_N2 процесса за исключением значений углов атаки нуклеофила, которые заметно отличаются от 180° , находясь в диапазоне $141\text{--}148^\circ$ (Рис. 1). Это связано с тем, что в ПС уходящая группа при атаке нуклеофила остается связанной с электрофильным центром через CH_2 -группу. Рассчитанные величины энергетических барьеров раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом (298.15 К) в сравнении с экспериментально наблюдаемой реакционной способностью, выраженной температурой и временем проведения реакции, представлены в таблице 2.

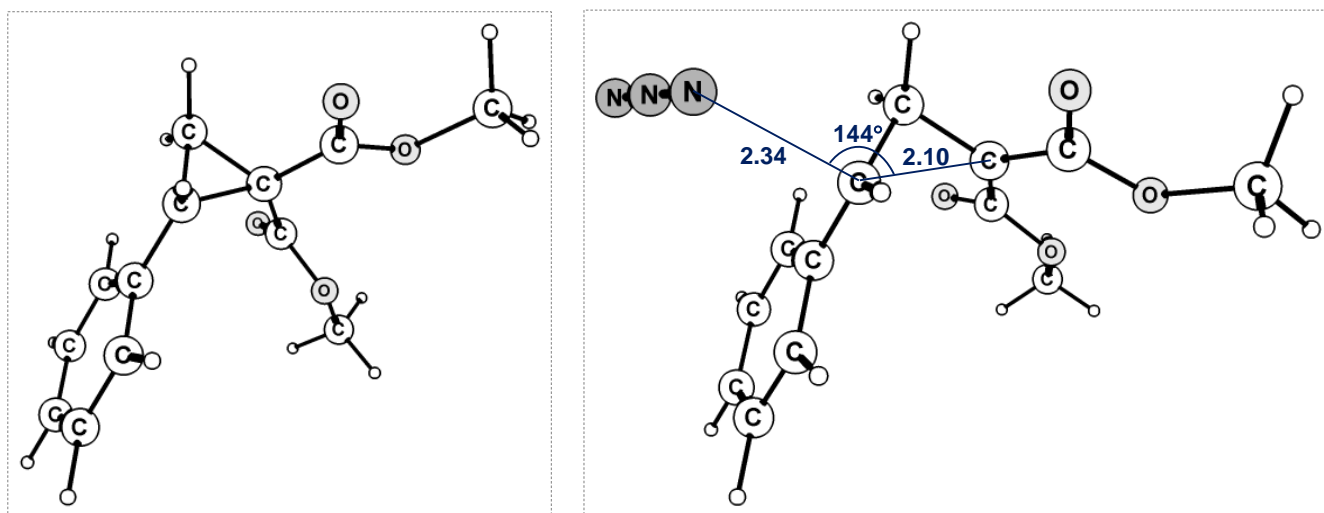
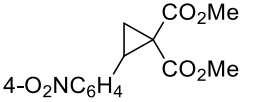
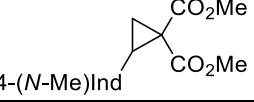
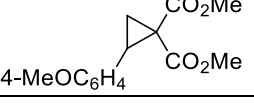
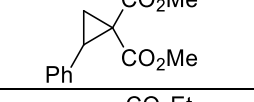
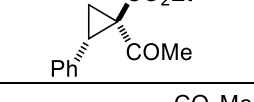
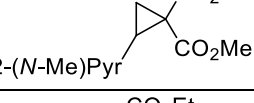
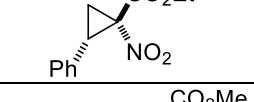
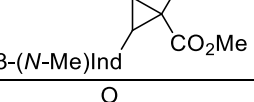
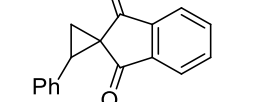
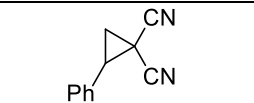


Рис. 1. Наиболее стабильная конформация циклопропана **2.4a**. ПС атаки N_3^- на атом C2 **2.4a**. Угол N-C2-C1, образованный нуклеофилом, электрофильным центром и нуклеофугом. Расстояния приведены в ангстремах.

Таблица 2

ДА циклопропан 2.4	Межатомные расстояния [Å]			Барьер [ккал/моль]		Эксперимент	
	C1-C2		C2-N	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	T [°C]	t [ч]
	2.4	ПС	ПС				
ai	1.536	2.183	2.054	28.4	38.6	-	-
af	1.561	2.295	2.572	19.5	31.2	135	12
aj	1.527	1.985	2.164	18.9	28.8	100	24

m		1.548	2.087	2.265	15.2	26.7	85	24
x		1.546	2.127	2.406	16.4	26.3	100	3
f		1.547	2.132	2.414	15.2	25.4	100	4
a		1.549	2.103	2.340	17.6	24.4	100	4
ad		1.557	2.104	2.369	14.4	23.1	90	4
r		1.553	2.126	2.713	12.0	21.4	70	3
ae		1.543	1.992	2.475	11.4	21.0	55	2
y		1.553	2.101	2.883	10.2	21.9	50	3
ab		1.563	2.044	2.413	12.0	20.8	25	6
ag		1.579	2.036	2.465	9.1	17.7	25	3

Из данных таблицы 2 следует, что тенденция изменения величин рассчитанных энергетических барьеров качественно соответствует изменениям в реакционной способности ДА циклопропанов **2.4** по отношению к азид-иону. Так, и экспериментальные, и расчётные данные указывают на существенное влияние природы акцепторных заместителей в циклопропанах **2.4** на их реакционную способность. Величина активационного барьера моноэфира **2.4ai** очень высока ($\Delta H^\ddagger = 28.4$, $\Delta G^\ddagger = 38.6$ ккал/моль). Введение второй сложноэфирной группы значительно понижает это значение (**2.4a**: $\Delta H^\ddagger = 17.6$, $\Delta G^\ddagger = 24.4$ ккал/моль). Еще больший эффект достигается в случае, если второй акцепторной функцией выступает кето- (**2.4ac**: $\Delta H^\ddagger = 14.4$, $\Delta G^\ddagger = 23.1$ ккал/моль) или нитро-группа (**2.4ae**: $\Delta H^\ddagger = 11.4$, $\Delta G^\ddagger = 21.0$ ккал/моль). Эти результаты соответствуют экспериментальным данным: моноэфир **2.4ai** не раскрывается азид-ионом даже при кипячении в ДМФА, диэфир **2.4a** конвертируется в соответствующий азид **2.12a** при 100 °С, кетоэфир **2.4ac** при 90 °С, а нитроэфир **2.4ae** уже при 55 °С. Наиболее реакционноспособными ДА

циклопропанами и в рамках эксперимента, и в рамках расчета являются индандион **2.4ab** ($\Delta H^\ddagger = 12.0$, $\Delta G^\ddagger = 20.8$ ккал/моль) и динитрил **2.4ag** ($\Delta H^\ddagger = 9.1$, $\Delta G^\ddagger = 17.7$ ккал/моль), вступающие в реакцию нуклеофильного раскрытия с азид-ионом при комнатной температуре.

Из таблицы 2 можно заключить, что ДА циклопропаны с более поляризованной связью C1-C2, разрывающейся в ходе реакции, в целом являются более реакционноспособными по отношению к азид-иону. Так, моноэфир **2.4ai** (длина связи C1-C2 1.536 Å) и C2-незамещённый диэфир **2.4aj** (1.527 Å) раскрываются в жёстких условиях или не вступают в реакцию с азид-ионом. 2-Пирролил- и 3-индолил-1,1-диэфиры **2.4r,y** (1.553 Å) достаточно легко раскрываются азид-ионом при 50–70 °С. 2-Арил-1,1-диэфиры **2.4a,f,m,x** (среднее значение длины связи C1-C2 1.547 Å) занимают промежуточное положение, в то время как индандион **2.4ab** (1.563 Å) и динитрил **2.4ag** (1.579 Å) раскрываются азид-ионом при комнатной температуре. Однако из данного ряда есть существенное исключение, связанное с поведением 2,2-дифенилпроизводного **2.4af** и не позволяющее рассматривать длину ДА связи C1-C2 в циклопропане в качестве дескриптора реакционной способности.

Введение фенильной группы в незамещённый циклопропан **2.4aj** приводит к удлинению связи C1-C2 и понижению барьера раскрытия азид-ионом по атому C2, несмотря на дополнительные стерические препятствия в ПС, проявляющиеся в большем отклонении угла нуклеофильной атаки от 180° (**2.4aj**: 159°, **2.4a**: 144°). При этом связь C1-C3, напротив, укорачивается, а барьер атаки по свободному положению C3 возрастает. Иными словами, введение арильного заместителя активирует геминальное, но дезактивирует вицинальное положение по отношению к нуклеофилу.

Подобного эффекта можно было ожидать при переходе к дифенилпроизводному **2.4af**. Действительно, связь C1-C2 существенно поляризована (1.561 Å), однако рассчитанное значение барьера раскрытия **2.4af** N₃⁻ по положению C2 ($\Delta G^\ddagger = 31.2$ ккал/моль) оказалось выше соответствующих значений как для **2.4a** ($\Delta G^\ddagger = 24.4$ ккал/моль), так и для **2.4aj** ($\Delta G^\ddagger = 28.8$ ккал/моль). Полученный результат позволяет предположить, что в субстрате **2.4af** с нуклеофильной атакой по атому C2 может конкурировать атака по незамещённому положению C3. Тем не менее, расчёт показал, что ПС раскрытия по C3 лежит выше, чем по C2, примерно на ту же величину ($\Delta G = 6.9$ ккал/моль), что и в случае **2.4a** ($\Delta G = 6.6$ ккал/моль). Основываясь на качественной корреляции между вычисленными энергетическими барьерами и реакционной способностью **2.4**, мы предположили, что раскрытие циклопропана **2.4af**

N_3^- должно происходить при более высокой температуре, чем в случае циклопропанов **2.4a,aj**, как атака по замещённому C2-положению. И действительно, мы обнаружили, что **2.4af** раскрывается в третичный азид **2.13i** только при 135 °С (Схема 13).

Таким образом, результаты квантовохимических расчётов согласуются с S_N2 -подобным механизмом нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов **2.4** азид-ионом в изученных условиях. Кроме того, расчёты дают возможность прогнозировать условия проведения реакции для новых циклопропанов типа **2.4**.

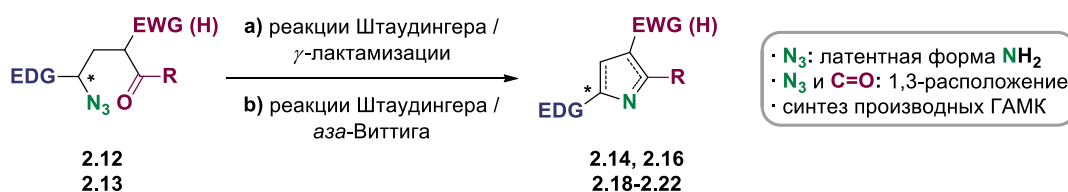
3. Полифункционализованные алкилазиды в синтезе *N*-гетероциклов

Полифункционализованные алкилазиды **2.12** и **2.13** с успехом могут быть использованы в качестве темплатов для простой и эффективной сборки целого ряда *N*-гетероциклов, востребованных при создании лекарственных препаратов. Разработанные нами для этого синтетические стратегии основаны на первоначальной дополнительной функционализации азидо-группы, донорного заместителя, активированного СН-фрагмента в молекулах **2.12** и **2.13** и последующих внутримолекулярных реакциях (Схема 1). Формирование *N*-гетероциклов: производных пиррола, пиридина, триазола, тетразола, – проводилось с использованием реакций Штаудингера / аза-Виттига, (3+2)-циклоприсоединения, γ -лактамизации. Кроме того, разработанные стратегии были использованы для получения природных соединений и синтетических лекарственных средств – никотина и предшественника аторвастатина (гиполипидемического лекарственного средства из группы статинов).

3.1. Синтез пятичленных *N*-гетероциклов с использованием реакций Штаудингера и аза-Виттига

1,3-Расположение азидной функции как латентной формы аминогруппы и карбонильной группы позволяет проводить 1,5-циклизацию соединений **2.12** и **2.13** и открывает простой путь к пятичленным *N*-гетероциклам, в том числе производным ГАМК (Схема 14).

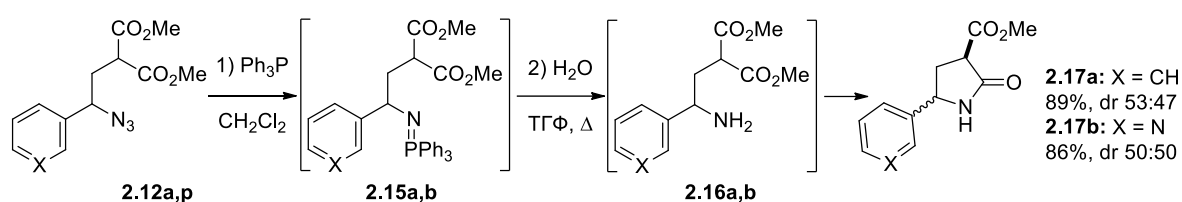
Схема 14



Для осуществления такого превращения с участием азидов **2.12** и **2.13** мы использовали последовательности реакций Штаудингера / гидролиз иминофосфорана / γ -лактамизации либо Штаудингера / аза-Виттига, приводящих к пирролидонам либо пирролинам, которые далее могут быть трансформированы в замещенные пирролы.

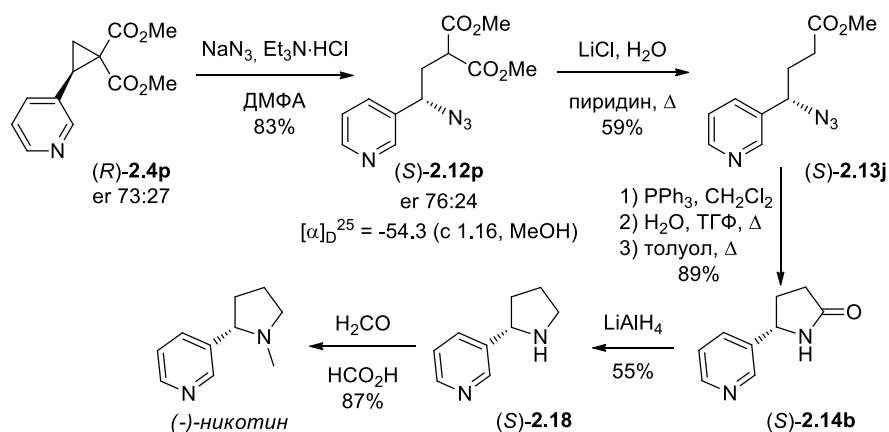
Взаимодействие трифенилфосфина с азидами **2.12** приводит к образованию иминофосфоранов **2.15**, которые могут храниться при комнатной температуре и в отсутствие влаги несколько недель. Гидролиз промежуточно образующихся иминофосфоранов **2.15a,b** при кипячении во влажном ТГФ приводит к аминомалонатам **2.16a,b**, которые в условиях реакции циклизируются в γ -лактамы **2.17a,b** с высокими выходами (Схема 15).

Схема 15



Данный подход был применен в полном синтезе (-)-никотина исходя из оптически активного циклопропана (*R*)-**2.4p** (Схема 16). Первая стадия – раскрытие (*R*)-**2.4p** азид-ионом в ациклический азид (*S*)-**2.12p** – проводилась в стандартных условиях. Реакция, как и ожидалось, протекает стереоспецифично и сопровождается инверсией хирального центра. Однако на второй стадии – декарбоксилировании диэфира (*S*)-**2.12p** по Крапчо – потребовалась оптимизация условий (проводилась на рацемическом диэфире **2.12p**).

Схема 16



Для того чтобы избежать алкилирования азота пиридинового фрагмента, мы проводили деалкоксикарбонилирование (*S*)-**2.12p** в пиридине в качестве растворителя и смогли получить целевой моноэфир (*S*)-**2.13j** с хорошим выходом (Схема 16). Обработка (*S*)-**2.13j** трифенилфосфином с последующим гидролизом

иминофосфорана и циклизацией промежуточно образующегося метилового эфира 4-амино-4-(3-пиридил)бутановой кислоты приводит к лактаму (*S*)-**2.14b**. Восстановление (*S*)-**2.14b** алюмогидридом лития и хемоселективное *N*-метилирование пирролидина (*S*)-**2.18** по Эшвайлеру-Кларку завершают синтез (-)-никотина.

Введение кетоазидов **2.12ad-af** в реакцию с фосфинами открывает простой путь к замещенным пирролинам и пирролам. Так, обработка **2.12ae** трифенилфосфином инициирует домино процесс, включающий реакции Штаудингера и аза-Виттига с последующим спонтанным окислением промежуточно образующегося пирролина **2.20a**, что приводит сразу к гидроксипирролину **2.21a** (Схема 17). Оба диастереомера **2.21a** были выделены в индивидуальном виде, причем для основного изомера (*2RS,4SR*)-**2.21a** удалось вырастить монокристалл и выполнить рентгеноструктурный анализ (Рис. 2). На основании данных РСА были сделаны отнесения спектров ЯМР ¹H и ¹³C к структурам конкретных изомеров. Двухстадийная дегидратация **2.21a** приводит к замещенному пирролу **2.22a**.

Схема 17

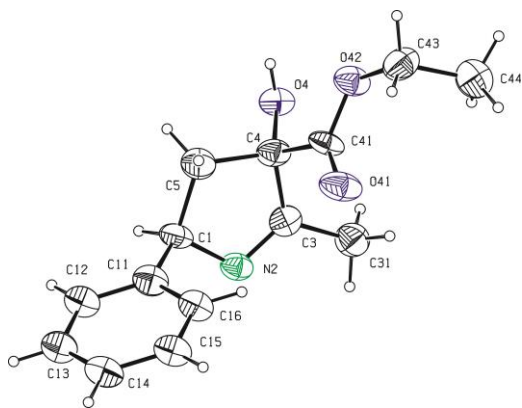
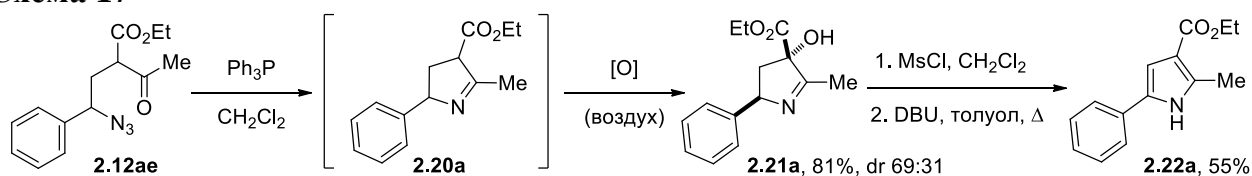


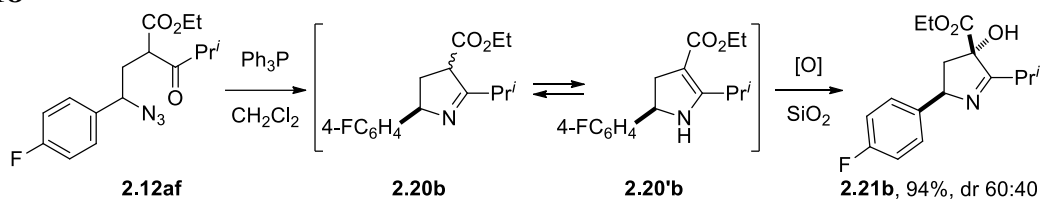
Рис. 2. Структура основного изомера (*2RS,4SR*)-**2.21a** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 1010133).

окислению кислородом воздуха, что связано, по-видимому, со стерическими препятствиями, создаваемыми изопропильным заместителем. Однако при попытке хроматографического разделения реакционной смеси на силикагеле мы обнаружили,

Взаимодействие трифенилфосфина и изопропильного производного **2.12af** приводит к смеси пирролинов **2.20b** и **2.20'b** (Схема 18). С помощью ЯМР-мониторинга данной реакции мы установили, что первоначально образующийся один из диастереомеров пирролина-1 **2.20b** со временем превращается в другой стереоизомер, а также в таутомерный пирролин-2 **2.20'b**. Интересно, что смесь пирролинов **2.20b** и **2.20'b**, в отличие от **2.20a**, устойчива к

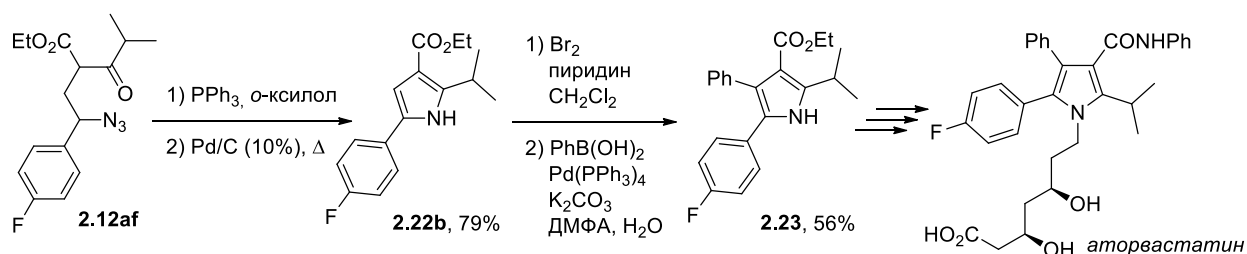
что пирролины **2.20b** и **2.20'b** полностью превращаются в диастереомерные спирты **2.21b**, которые были выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы.

Схема 18



Относительная стабильность пирролинов **2.20b** и **2.20'b** к окислению в спирт **2.21b** сыграла ключевую роль в успешном выполнении формального полного синтеза аторвастатина (Схема 19). В данном случае стадии окисления **2.20b** в **2.21b** необходимо было избежать, поскольку дегидратация спирта **2.21b**, проведённая по аналогии с **2.20a** (Схема 17), оказалась неэффективной. Нам удалось провести ароматизацию промежуточно образующихся пирролинов **2.20b** и **2.20'b** в пиррол **2.22b** с помощью дегидрирования на палладии. Для этого мы совместили все три реакции – Штаудингера, аза-Виттига и дегидрирования – в одну технологическую стадию, разработав *one pot* способ трансформации азида **2.12af** в пиррол **2.22b** (Схема 19). Бромирование **2.22b** и последующая реакция кросс-сочетания по Сузуки приводит к тетразамещенному пирролу **2.23**, структурный фрагмент которого входит в состав молекулы аторвастатина.

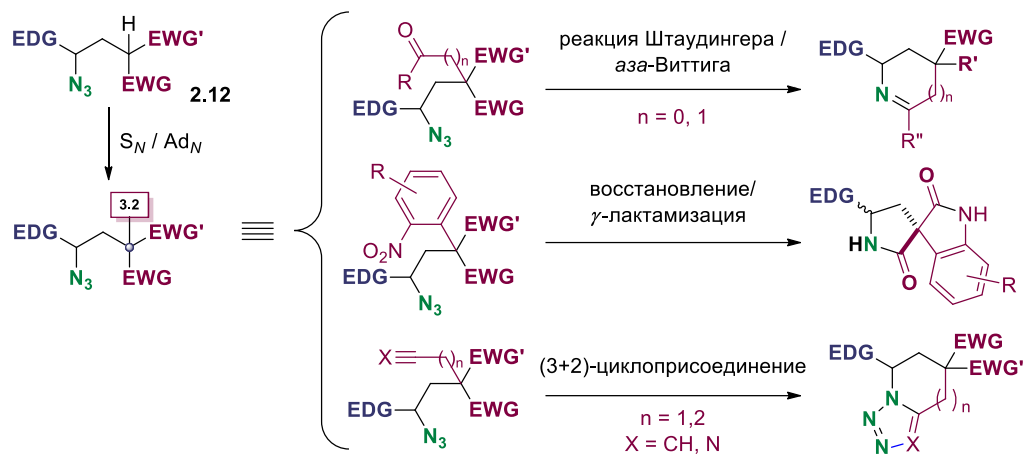
Схема 19



3.2. Синтез N-гетероциклов с предварительной СН-функционализацией алкилазидов

Наличие СН-кислотного фрагмента в азидах **2.12** позволяет проводить дополнительную модификацию алкильной цепи с помощью реакций нуклеофильного замещения и присоединения (Схема 20). Эти простые операции открывают широкие возможности для синтеза различных замещенных азот-содержащих гетероциклов.

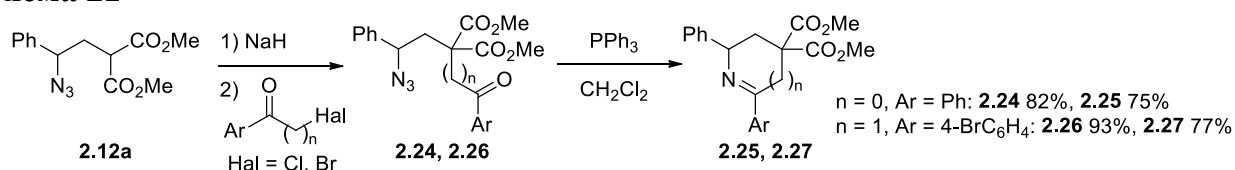
Схема 20



3.2.1. Синтез производных пиррола и пиридина

Примером дополнительной функционализации активированной СН-группы в молекулах **2.12** с помощью нуклеофильного замещения с последующим образованием пятичленного гетероцикла служит синтез пирролина **2.25** (Схема 21). На первой стадии ацилирование **2.12a** бензоилхлоридом приводит к кетопроизводному **2.24**, взаимодействие которого с трифенилфосфином инициирует последовательность реакций Штаудингера / аза-Виттига, приводящие к пирролину **2.25**.

Схема 21

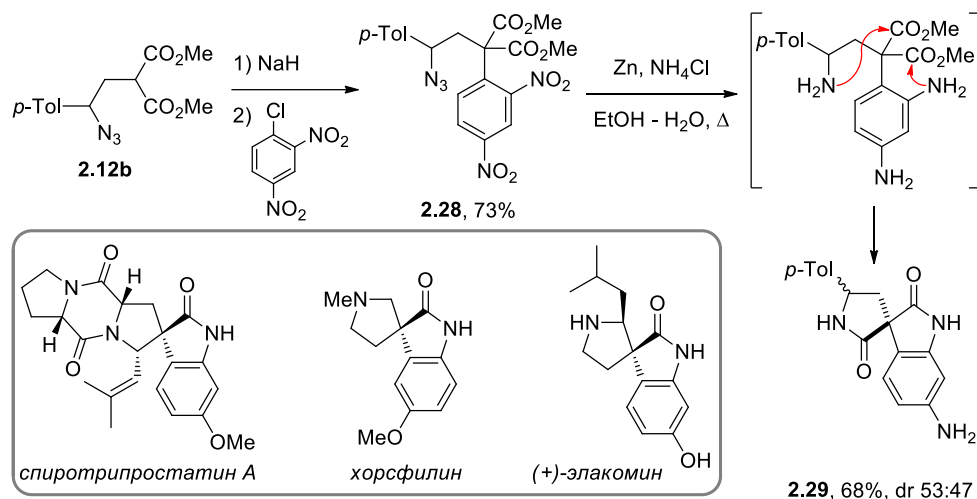


Введение двухатомного линкера с помощью алкилирования азидов **2.12** α -галогенкетонами открывает простой путь к шестичленным *N*-гетероциклам. Так, нами был разработан двухстадийный синтетический подход к тетрагидропиридину **2.27** исходя из азида **2.12a** (Схема 21). На первой стадии малонильный фрагмент в **2.12a** алкилировался 4-бромфенацилбромидом, после чего полученный ациклический продукт **2.26** вводился в реакции Штаудингера / аза-Виттига с трифенилфосфином.

Модификация азидов **2.12** по малонильному фрагменту с помощью введения *орто*-нитрофенильного заместителя открывает возможность построения оксиндол-содержащих систем. Нами был разработан простой способ синтеза производного спирооксиндол-3,3'-пирролидина **2.29** (Схема 22), центральный структурный фрагмент которого встречается во многих природных (например, спиротрипростатин А, элакомин и хорсфилин) и синтетических биологически активных соединениях. Наш подход к **2.29** основывается на первоначальном взаимодействии азида **2.12b** с 2,4-динитрохлорбензолом по реакции нуклеофильного ароматического замещения и

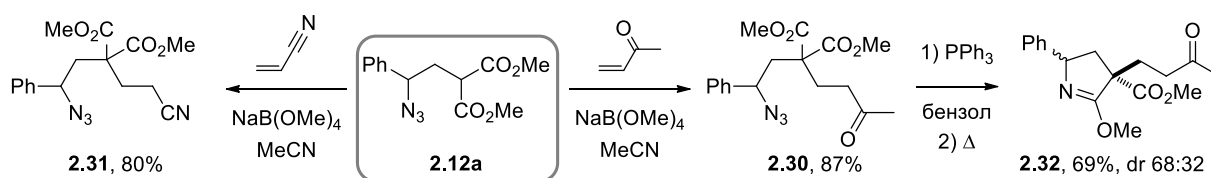
последующем восстановлении продукта арилирования **2.28** смесью цинка и хлорида аммония. Образующиеся в ходе восстановления аминогруппы взаимодействуют с обеими карбонильными функциями. Таким образом, данную реакцию можно рассматривать как тандемный процесс, который характеризуется одновременным образованием индольного и пирролидинового циклов в **2.29**, что отличает его от большинства предложенных подходов к спирооксиндол-3,3'-пирролидинам.

Схема 22



Нуклеофильное присоединение по Михаэлю также является подходящим процессом для модификации азидов **2.12** по активированной СН-группе. Данный подход позволяет получать соединения с 1,5-расположением азидной и карбонильной групп. Так, взаимодействие **2.12a** с метилвинилкетонам в присутствии тетраметоксидбората натрия в качестве катализатора приводит к кетоазиду **2.30** с высоким выходом, в то время как в результате аналогичной реакции **2.12a** с акрилонитрилом образуется цианопроизводное **2.31** (Схема 23). Для азида **2.30** возможны два пути протекания внутримолекулярной реакции аза-Виттига: взаимодействие промежуточно образующегося иминофосфорана с кетогруппой или с одной из эфирных функций, что должно привести к замыканию семи- или пятичленных гетероциклов, соответственно. Несмотря на более высокую электрофильность кето-группы, протекает исключительно 1,5-циклизация с участием сложноэфирной группы, приводящая к диастереомерным пирролинам **2.32**.

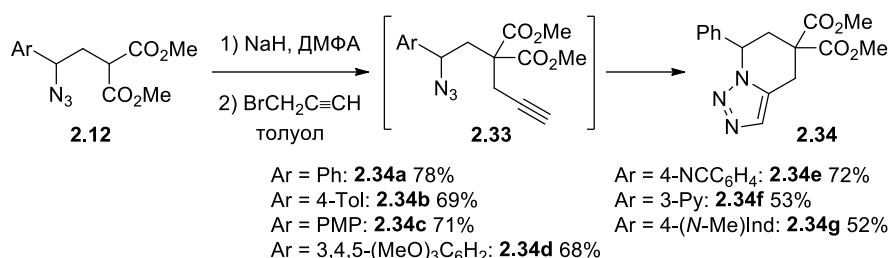
Схема 23



3.2.2. Синтез триазоло- и тетразолопиридинов и азепинов

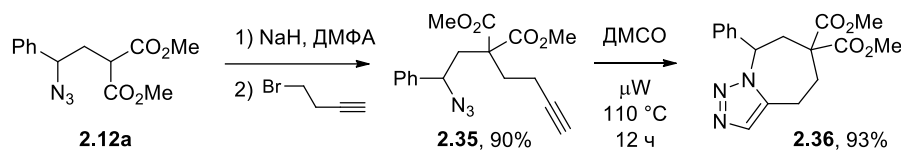
(3+2)-Циклоприсоединение к кратным связям представляет другой класс трансформаций азидов, протекающих без элиминирования азота. Мы разработали простой подход к триазоло- и тетразолопиридинам на основе внутримолекулярного (3+2)-циклоприсоединения N₃-группы и предварительно введенных в молекулы азидов **2.12** алкинильной или нитрильной функций, соответственно. Оказалось, что алкилирование пропаргилбромидом азидов **2.12** сразу приводит к образованию триазолопиридинов **2.34** (Схема 24). По-видимому, в промежуточно образующемся аддукте **2.33** сразу в условиях реакции происходит (3+2)-циклоприсоединение азидо-группы к сближенной с ней в пространстве тройной связи, что приводит к формированию бициклической системы триазолопиридина в структурах **2.34**.

Схема 24



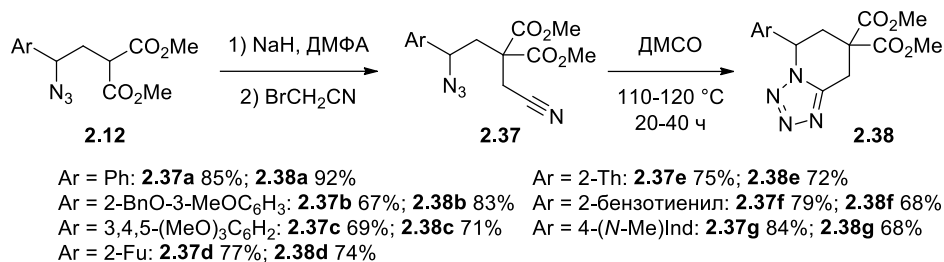
Реакция азида **2.12a** с 4-бром-1-бутином приводит к ациклическому соединению **2.35**, не вступающему в спонтанное (3+2)-циклоприсоединение (Схема 25). Трансформация **2.35** в триазолоазепин **2.36** протекает только в условиях продолжительной термической активации под воздействием микроволнового излучения.

Схема 25



В реакции алкилирования азидов **2.12** бромэтонитрилом образуются также стабильные ациклические цианопроизводные **2.37**, претерпевающие внутримолекулярное (3+2)-циклоприсоединение с образованием тетразолопиридинов **2.38** только в ходе продолжительного нагревания (Схема 26).

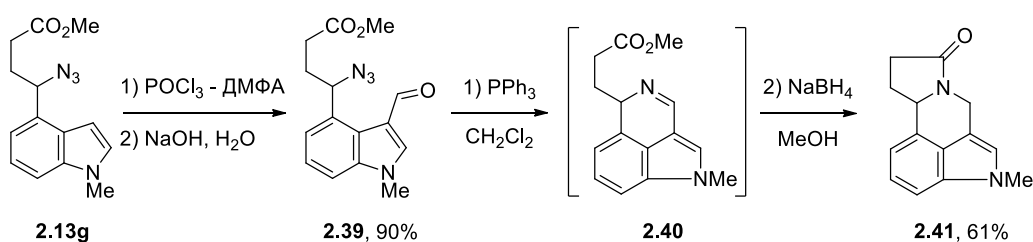
Схема 26



3.3. Синтез *N*-гетероциклов с предварительной функционализацией электроно-донорной группы

Наличие (гетеро)ароматических или алкенильных заместителей в азидах **2.12** и **2.13** открывает возможности для функционализации этих соединений с использованием реакций электрофильного ароматического замещения, кросс-сочетания, окисления и т.п. В рамках данной работы мы использовали индолзамещенный азид **2.13g** для сборки тетрацикла **2.41** (Схема 27). На первой стадии мы проводили формилирование **2.13g** по положению С3 индольного фрагмента в условиях реакции Вильсмайера. Последующее добавление трифенилфосфина к полученному индолкарбальдегиду **2.39** инициирует последовательность реакций Штаудингера / аза-Виттига, приводящих к имину **2.40**, который без выделения был введён в реакцию с борогидридом натрия в метаноле. Восстановление имида **2.40** сопровождается спонтанной γ -лактамизацией, приводящей к формированию конечной тетрациклической системы соединения **2.41**, потенциального ДНК-интеркалятора.

Схема 27



ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработан новый экспериментально простой метод синтеза полифункционализированных алкилазидов, основанный на нуклеофильном раскрытии ДА циклопропанов системой азид натрия – гидрохлорид триэтиламина. Синтетические возможности, надёжность и воспроизводимость метода продемонстрированы с использованием представительной серии субстратов, среди

которых 2-(гет)арилциклопропан-1,1-дикарбоксилаты, нитрокарбоксилаты, оксокарбоксилаты, динитрилы и diketоны.

2. Предложен *one pot* процесс, основанный на последовательности: 1) нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов азид-ионом, 2) деалкоксикарбонилирование по Крапчо – и позволяющий получать γ -азидобутираты – предшественники производных важнейшего нейромедиатора γ -аминомасляной кислоты.

3. Выявлена стереохимическая особенность нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом, а именно, полное сохранение оптической информации в сочетании с инверсией конфигурации реакционного центра ДА циклопропана. Показана принципиальная возможность синтеза оптически активных алкилазидов исходя из оптически активных ДА циклопропанов. Сделано заключение об S_N2 -подобном механизме изучаемой реакции.

4. Методом DFT локализованы переходные состояния S_N2 -подобного процесса нуклеофильного раскрытия серии изучаемых в работе ДА циклопропанов азид-ионом. Установлено, что тенденция изменения величин рассчитанных энергетических барьеров качественно коррелирует с изменением реакционной способности ДА циклопропанов по отношению к азид-иону в зависимости от акцепторных и донорных заместителей, активирующих трёхчленный цикл. Показана возможность прогнозирования условий проведения данной реакции на основании результатов квантовохимических расчётов.

5. Синтетический потенциал полифункционализированных азидов как новых мультицентровых реагентов продемонстрирован спектром их химических превращений в *N*-гетероциклические соединения. Были разработаны синтетические стратегии, основанные на реакциях Штаудингера, аза-Виттига, Михаэля, нуклеофильного алифатического и ароматического замещения, (3+2)-циклоприсоединения, и осуществлён синтез: **а)** рацемических и оптически активных γ -лактамов; **б)** производных пиррола; **в)** дигидропиридинов; **г)** спирооксиндол-3,3'-пирролидинов; **д)** триазоло- и тетразолопиридинов и азепинов; **е)** алкалоида (-)-никотина; **ж)** основного структурного фрагмента гипополидеммического препарата аторвастатина.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **Ivanov, K. L.** Ring opening of donor-acceptor cyclopropanes with the azide ion: a tool for construction of *N*-heterocycles / **K. L. Ivanov**, E. V. Villemson, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, M. Ya. Melnikov. // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – N 13. – P. 4975–4987.
2. Чагаровский, А. О. Реакция диметилового эфира (*S*)-2-(*n*-толил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты с ацетонитрилом / А. О. Чагаровский, **К. Л. Иванов**, Е. М. Будынина, О. А. Иванова., И. В. Трушков // *XTC.* – 2012. – N 5. – С. 886–888.
3. **Иванов, К. Л.** Способ получения производных 5-(гетеро)арил-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-а]пиридина / **К. Л. Иванов**, Е. В. Виллемсон, Е. М. Будынина, О. А. Иванова., И. В. Трушков // Патент РФ 2563254 рег. в Госреестре 21.08.2015 по заявке N 2013131190 от 08.07.2013.
4. E. V. Villemson, **K. L. Ivanov**, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov. Ring opening of donor-acceptor cyclopropanes with azide ion as an essential step in *N*-heterocycles construction. *20-th International Conference on Organic Synthesis (ISOC-20)*, Budapest, Hungary, June 29 – July 04, 2014, P-123.
5. **K. L. Ivanov**, E. V. Villemson, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov. Ring opening of donor-acceptor cyclopropanes with azide ion – straightforward access to aza-heterocycles. *Molecular Complexity in Modern Chemistry*, September 13–19, 2014, Book of abstracts, Moscow, Russia, p. 164.
6. I. V. Trushkov, **K. L. Ivanov**, E. V. Villemson, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, M. Ya. Melnikov. PP70. Ring Opening of Donor-Acceptro Cyclopropanes with Azide Ion: A Route to Diversity of Azaheterocycles. *Drug Discovery Conference*, Riga, Latvia, August 27–29, 2015, p. 152.
7. I. V. Trushkov, **K. L. Ivanov**, E. V. Villemson, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, M. Ya. Melnikov. Ring Opening of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Azide Ion. Experimental and Theoretical Study. *European Symposium on Organic Reactivity*, Kiel, Germany, August 30 – September 04, 2015, p. 180.
8. **K. L. Ivanov**, E. V. Villemson, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov. Straightforward Assembly of *N*-Heterocycles from Donor Acceptor Cyclopropanes. *KOST-2015. Heterocyclic Congress*, Moscow, Russia, October 18–23, 2015, p. 204.