

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. Ломоносова

На правах рукописи

Солодовникова Татьяна Александровна

Азабициклоалкены в синтезе новых гетероциклических соединений

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2024

Диссертация подготовлена на кафедре органической химии Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель

Гаврилова Анна Юрьевна

кандидат химических наук

Официальные оппоненты

Газиева Галина Анатольевна

доктор химических наук, ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», лаборатория азотсодержащих соединений, ведущий научный сотрудник

Грачев Михаил Константинович

доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский Педагогический Государственный Университет», Институт биологии и химии, кафедра органической химии, заведующий кафедрой органической химии

Ковалев Владимир Васильевич

доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет, кафедра химии нефти и органического катализа, главный научный сотрудник

Защита состоится «05» июня 2024 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

E-mail: maloshitskaya@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д.27 и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/2991>.

Автореферат разослан «__» апреля 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

О.А. Малошицкая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одной из фундаментальных задач органической химии является разработка удобных методов синтеза новых гетероциклических систем. Особый интерес представляют соединения, содержащие гетероциклический фрагмент, который, с одной стороны, обладает потенциальной биологической активностью, а, с другой стороны, является скрытым эквивалентом функциональных групп, что позволяет использовать его в качестве полупродукта в синтезе новых соединений. Именно такими гетероциклическими фрагментами являются изоксазолины, изоксазолы, пиразолины, оксазины и тетрагидропиридазины.

В то же время, в последнее время возрос интерес к производным азабицикло[2.2.1]гептена, что связано с тремя факторами: во-первых, стерео- и региохимические особенности модификации С=C-связи в результате реакций электрофильного присоединения или циклоприсоединения легко однозначно установить исходя из данных спектроскопии ЯМР ^1H (аналогично производным норборнена), во-вторых, введение гетероатома (в отличие от норборнена) позволяет получать продукты раскрытия бициклической структуры, и, наконец, азабициклический каркас входит в состав лекарственных средств и искусственного, и природного происхождения.

Таким образом, создание соединений, содержащих одновременно азабициклический каркас и гетероциклический фрагмент, за счёт модификации С=C-связи азабициклогептенов, является перспективным направлением как с точки зрения тонкого органического синтеза, так и медицинской химии.

Степень разработанности темы. Несмотря на то, что норборнен и его производные являются модельными соединениями для изучения стерео- и регионаправленности реакций 1,3-диполярного присоединения, систематические исследования взаимодействия азот-содержащих аналогов норборнена - производных 2-аза- и 7-азабицикло[2.2.1]гептенов и гептадиенов с 1,3-диполями не проводились.

Целью работы является разработка методов синтеза новых изоксазолинов, пиразолинов, изоксазолов, тетрагидропиридазинов, конденсированных с азабициклическим каркасом, а также исследование стерео- и региохимических особенностей изучаемых реакций.

Задачами исследования были: 1) изучение возможности синтеза изоксазолинов, связанных с азабициклогептеном, путём нитрозирования циклопропанов, конденсированных с азабициклическим каркасом, 2) изучение регио-, стерео- и хемоселективности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов и нитрилиминов к производным 2-азабицикло[2.2.1]гептена, 7-азабицикло[2.2.1]гептена и 3-аза-2-оксабицикло[2.2.1]гептена; 3) разработка методов синтеза производных изоксазолов, конденсированных с азабициклическим

каркасом; 4) изучение реакции аза-Дильса-Альдера на примере циклоприсоединения 1,2-диаза-1,3-диенов к норборнену и 7-азабензборборнадиену.

Объекты исследования: 2-азабицикло[2.2.1]гептены, 7-азабицикло[2.2.1]гептадиены, 7-азабензборборнадиены и 3-аза-2-оксабицикло[2.2.1]гептены.

Предмет исследования: методы модификации 2-азабициклоалкенов, 7-азабициклоалкенов и 3-аза-2-оксабициклогептенов с использованием реакций электрофильного присоединения, 1,3-диполярного циклоприсоединения и [4+2]-циклоприсоединения.

Научная новизна работы: 1) разработан синтетический подход к синтезу азабициклических производных изоксазолинов; 2) впервые разработан подход к получению изоксазолов, конденсированных с азабициклическим каркасом; 3) впервые изучены регио- и стереохимические особенности взаимодействия 2-азанорборненов, 3-окса-2-азанорборненов и 7-азабензборборнадиенов с нитрилиминами; 4) изучена хемоселективность взаимодействия 7-аза-2,3-диметоксикарбонилнорборнадиенов с нитрилоксидами и нитрилиминами; 5) разработан синтетический подход к получению 7-азабициклических производных, содержащих шестичленный конденсированный гетероциклический фрагмент; 6) изучены факторы, влияющие на выход изоксазолинов при взаимодействии циклопропанов с тетрафторборатом нитрозония; 7) найдены условия синтеза неперегрупированных продуктов бромселененирования 2-азанорборненов с целью синтеза изоксазолов, конденсированных с 2-азабициклическим каркасом.

Теоретическая и практическая значимость работы: 1) продемонстрирована возможность модификации 2-азабициклоалкенов, 7-азабициклоалкенов и 3-аза-2-оксабициклогептенов нитрилоксидами и нитрилиминами в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения; 2) разработан новый метод, который позволяет получать конденсированный с азабициклическим каркасом изоксазол; 3) предложен метод введения шестичленного гетероциклического фрагмента в структуры 7-азабензборборнадиена и норборнена по реакции [4+2]-циклоприсоединения 1,2-диаза-1,3-диенов.

Методология диссертационного исследования. Целевые соединения были получены с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения и аза-Дильса-Альдера. Очистка полученных соединений проводилась методами колоночной хроматографии, перекристаллизации, экстракции. Структура, состав и чистота полученных соединений определялась методами ЯМР, в том числе с использованием двумерных корреляционных методик, масс-спектрометрии высокого разрешения, тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Положения, выносимые на защиту:

1) 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов и нитрилиминов к производным 2-азабицикло[2.2.1]гептена и 3-аза-2-окса-бицикло[2.2.1]гептена с электроноакцепторными

заместителями у атома азота протекает нерегиоселективно с образованием продуктов с экзо-расположением изоксазолинового и пиразолинового кольца независимо от типа защитной группы у атома азота.

2) 1,3-Циклоприсоединение нитрилоксидов и нитрилиминов к производным 7-азабензборборнадиена протекает стереоспецифично с экзо-стороны. Образующиеся пиразолины подвержены ретро-реакции Дильса-Альдера.

3) 1,3-Циклоприсоединение нитрилоксидов и нитрилиминов к 2,3-диалкоксихарбонил-7-азабицикло[2.2.1]гепт-2,5-диенам протекает преимущественно по связи, содержащей электроноакцепторные заместители. Присоединение сопровождается реакцией ретро-Дильса-Альдера, приводит к образованию моноциклических изоксазолов/пиразолов и пирролов.

4) Последовательное присоединение нитрилоксидов к непредельному бициклическому винилселениду с последующим элиминированием фенилселеновой кислоты позволяет синтезировать изоксазолы, содержащие азабициклический фрагмент.

5) Циклоприсоединение 1,2-диаза-1,3-диенов, генерируемых *in situ* из соответствующих α -бромгидразонов, к производным норборнена сопровождается образованием продуктов с экзо-расположением тетрагидропиридазинового цикла.

6) Выход изоксазолинов в реакциях электрофильного нитрозирования циклопропанов снижается при введении в молекулу объёмных заместителей, способных участвовать в превращениях образующегося на первом этапе карбокатиона.

7) Образование перегруппированных продукты и продуктов 1,2-*цис*-присоединения при бромселенировании производных 2-азанорборнена вызвано участием атома азота в стабилизации карбокатиона и зависит от нуклеофильности азота и полярности растворителя.

Личный вклад автора состоял в сборе и анализе литературных данных по тематике исследования. Автор принимал участие в составлении плана исследований. Автором осуществлен синтез целевых соединений, анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка материалов исследования к публикации в научных изданиях.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3 – органическая химия.

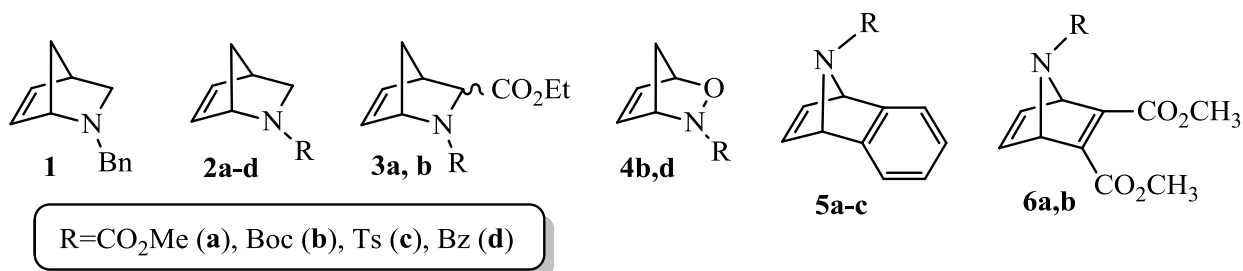
Апробация результатов. Основные результаты диссертационной работы были представлены на международных и российских конференциях: XII Международная конференция молодых ученых «Менделеев 2021», «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (WSOC-2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021», «Марковниковские чтения. Органическая химия:

от Марковникова до наших дней» (WSOC-2022), VIII Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (МОБИ-ХимФарма2023).

Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 200 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (194 наименования) и приложения. Содержит 37 таблиц, 14 схем и 10 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В качестве модельных азабициклоалкенов в работе изучались 2-бензил-2-азабицикло[2.2.1]гептен **1**, 2-азанорборнены **2,3**, содержащие электроноакцепторный заместитель во втором положении, 3-аза-2-оксабицикло[2.2.1]гептены **4**, производные 7-азабензборнадиена **5** и 7-азанорборнадиена **6**:



1.1. Синтез изоксазолинов, конденсированных с 2-азабицикло[2.2.1]гептаном

Введение изоксазолинового кольца в производные азанорборнена интересно как с точки зрения синтеза потенциально биологически активных соединений, так и перспективно с точки зрения органического синтеза: изоксазолиновое кольцо является скрытым эквивалентом некоторых функциональных групп, что может быть использовано на соответствующей стадии синтеза.

Существует два основных подхода к синтезу изоксазолинов: нитрозирование производных циклопропанов и 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенам (схема 1).

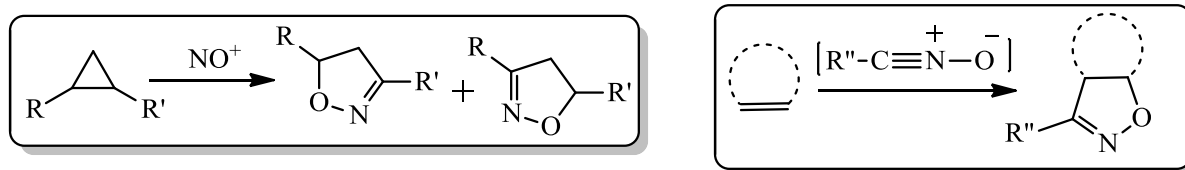


Схема 1.

На первом этапе работы мы предполагали реализовать первый подход – раскрытие циклопропанов. Разработанные ранее в нашей лаборатории системы NOCl – SOn (n = 2,3) и

EtONO – SO₃ в некоторых случаях приводят к образованию побочных продуктов, что связано с образованием сильной кислоты на стадии выделения изоксазолинов. Так как производные азанорборненов часто оказываются чувствительными к действию кислот, мы предварительно изучили особенности нитрозиования легко доступных 1-алкил-2-фенилциклопропанов таким реагентом как тетрафторборат нитрозония. В качестве растворителя использовали нитрометан.

Было найдено, что в случае 1-метил-2-фенилциклопропана **7a** основным направлением реакции является путь «А», то есть происходит разрыв наиболее напряжённой связи с образованием бензильного карбокатиона (схема 2), и последующая гетероциклизация с участием кислорода нитрозо-группы приводит к изоксазолину **8a**.

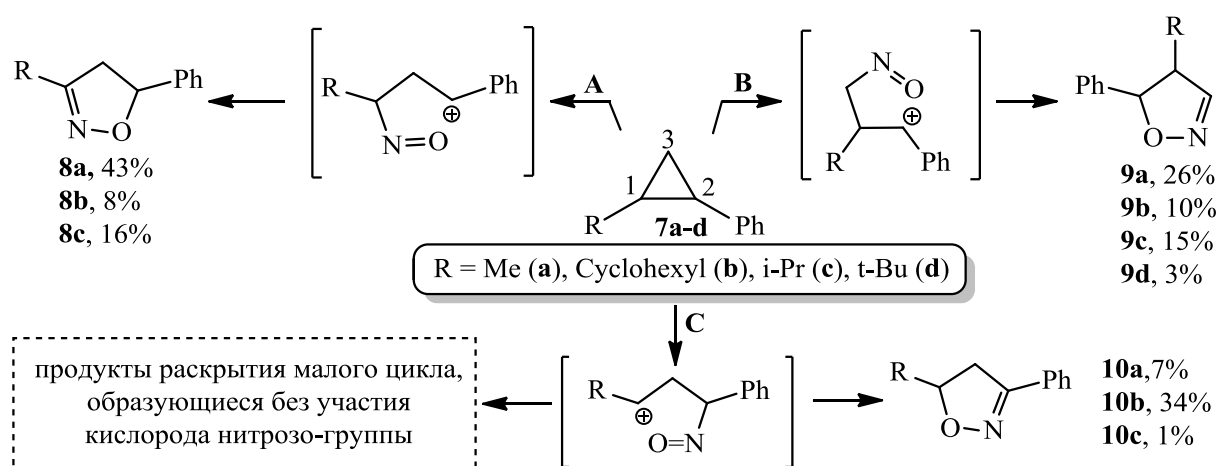


Схема 2.

Принципиально иная региоселективность реакции проявляется при использовании в качестве субстрата 1-фенил-2-циклогексилциклопропана **7b**: в реакции с тетрафторборатом нитрозония в нитрометане изоксазолина **10b** выделено в два раза больше, чем суммарно изоксазолинов **8b** и **9b**. Очевидно, что изменение региоселективности нитрозиования циклопропана **7b** по сравнению с циклопропаном **7a** вызвано стерическим фактором.

При нитрозиовании циклопропана **7c** в нитрометане все три пути оказываются равновероятны, а циклопропан **7d** на 95% раскрывается через образование катиона **11**, но в обоих случаях при реализации пути **С** циклизации предшествует миграция гидрид-иона или метильной группы с образованием карбокатионов **12** и **13** соответственно (схема 3). Карбокатионы **12** и **13** стабилизируются за счет внутримолекулярного алкилирования ароматического кольца (кетон **14**) и гетероциклизации с участием кислорода или азота нитрозо-группы (соединения **15c,d**, **16**). Образование гидроксикетонов **18c,d** можно объяснить гидратацией двойной связи оксима **17** на стадии гидролиза реакционных смесей.

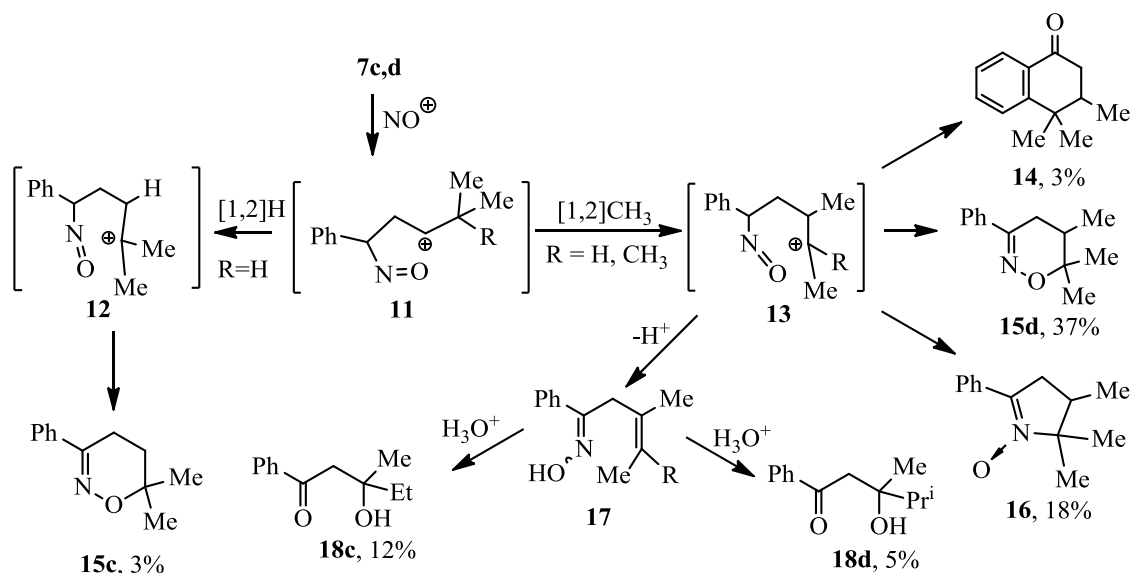


Схема 3.

Известно, что в реакциях электрофильного присоединения к 2-азанорборненам, атом азота может участвовать в стабилизации карбокатиона. Поэтому мы предполагали, что атака катиона нитрозония 6-азатрицикло[3.2.1.0^{5,7}]октана **19** пройдет по атому углерода C-3 с образованием карбокатиона **20** с последующей гетероциклизацией и образованием изоксазолина **21** (схема 4). Не исключалось образование продуктов **22,23**. Однако при нитрозировании азатрициклооктана **19** тетрафторборатом нитрозония была получена сложная смесь продуктов. Целевой изоксазолин **21** выделить не удалось.

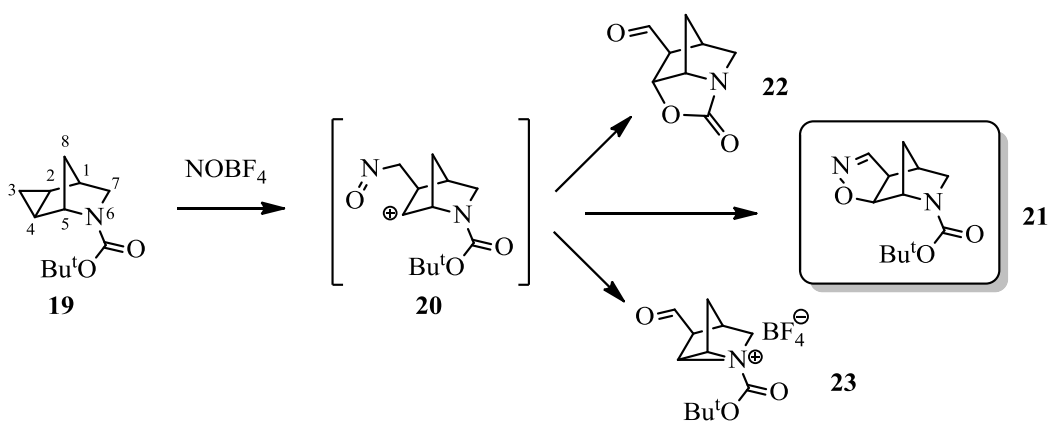
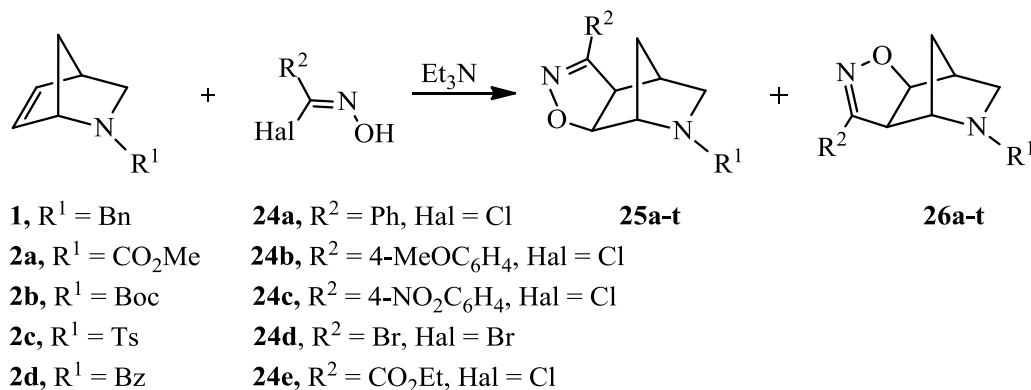


Схема 4.

В связи с этим был осуществлён второй подход к синтезу изоксазолинов: 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}\rightarrow\text{O}$) к азабициклоалкенам. Незамещенный карбоциклический аналог 2-азабицикло[2.2.1]гептена - норборнен - широко использовался ранее в качестве модельного субстрата при изучении реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов. Независимо от природы и способа генерирования диполя присоединение протекает исключительно с *экзо*-стороны.

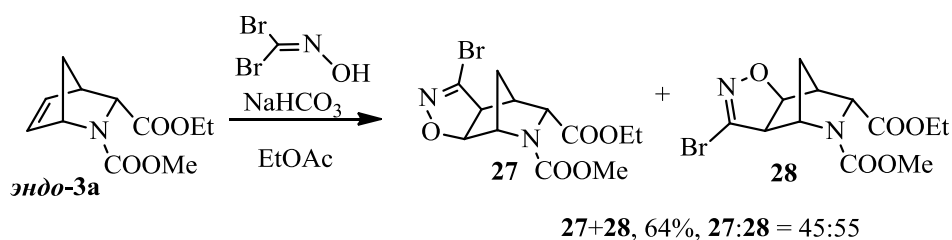
Нами было изучено влияние на регио- и стереохимические особенности протекания реакции заместителей как в ароматическом кольце 1,3-диполей **24a-c**, так и защитной группы у атома азота в 2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ене. Нитрилоксиды генерировались *in situ* элиминированием гидрохлорида из гидроксамоилгалогенидов под действием триэтиламина. Найдено, что присоединение арилнитрилоксидов к N-замещенным-2-азанорборненам **1**, **2a-d**, протекает при комнатной температуре с образованием двух региоизомеров с экзо-расположением изоксазолинового цикла (таблица 1).



Преобладание одного из региоизомеров несущественно и может незначительно меняться в зависимости от используемого растворителя. Полная конверсия алкена наблюдалась при соотношении нитрилоксид : алкен = 1 : 1 только для 4-метоксифенилнитрилоксида, для всех других нитрилоксидов наилучшие результаты были получены при соотношении реагентов нитрилоксид : алкен = 3 : 2. Выходы реакций составляли 29-87 % и зависели как от строения диполярофила, так и 1,3-диполя. Низкие выходы в ряде случаев можно объяснить двумя причинами: образованием фуроксанов в качестве побочных продуктов и снижением выхода при хроматографическом разделении смеси изомеров.

Введение в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения к алкенам бром- **24d** и этоксикарбонил- **24e** замещённых нитрилоксидов позволяет получать изоксазолины с легко модифицируемыми группами. Полная конверсия алкенов достигалась при соотношении нитрилоксид:алкен = 2:1.

Введение этоксикарбонильной группы в третье положение N-метоксикарбонил-2-азанорборнена *эндо*-**3a** не изменяет ни направление реакции, ни соотношение региоизомеров по сравнению с незамещённым алкеном **2a**. Тем не менее, повышается выход целевого продукта.



Повышение выхода можно объяснить увеличением реакционной способности диполярофила, что приводит к увеличению скорости реакции с алкеном. В этом случае уменьшается вклад побочной реакции – димеризации нитрилоксида с образованием фуроксана.

Таблица 1. Выходы продуктов взаимодействия нитрилоксидов с 2-азанорборненами **1,2**

№	Алкен	Гидроксамоил-галогенид	R ¹	R ²	Продукт	Выход ^a , %	Соотношение ^б 25:26
1	1	24a	Bn	Ph	25a+26a	63	41:59
2	2a	24a	CO ₂ Me	Ph	25b+26b	41	49:51
3	2b	24a	Boc	Ph	25c+26c	87	52:48
4	2c	24a	Ts	Ph	25d+26d	71	48:52
5	2d	24a	Bz	Ph	25e+26e	45	40:60
6	1	24b	Bn	4-MeOC ₆ H ₄	25f+26f	24	63:37
7	2a	24b	CO ₂ Me	4-MeOC ₆ H ₄	25g+26g	54	49:51
8	2b	24b	Boc	4-MeOC ₆ H ₄	25h+26h	57	35:65
9	2c	24b	Ts	4-MeOC ₆ H ₄	25i+26i	55	45:55
10	2d	24b	Bz	4-MeOC ₆ H ₄	25j+26j	37	42:58
11	1	24c	Bn	4-NO ₂ C ₆ H ₄	25k+26k	24	71:29
12	2a	24c	CO ₂ Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	25l+26l	29	49:51
13	2b	24c	Boc	4-NO ₂ C ₆ H ₄	25m+26m	33	33:67
14	2c	24c	Ts	4-NO ₂ C ₆ H ₄	25n+26n	46	46:54
15	2d	24c	Bz	4-NO ₂ C ₆ H ₄	25o+26o	54	34:66
16	1	24d	Bn	Br	25p+26p	20	53:47
17	2a	24d	CO ₂ Me	Br	25q+26q	20	53:47
18	2b	24d	Boc	Br	25r+26r	29	50:50
19	1	24e	Bn	CO ₂ Et	25s+26s	66	55:45
20	2c	24e	Ts	CO ₂ Et	25t+26t	74	49:51

Примечание: ^a Выходы указаны после хроматографического разделения. ^б Соотношение изомеров определяли по данным спектроскопии ЯМР ¹H реакционных смесей.

Таким образом, 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к 2-азабицикло[2.2.1]гептенам с электроноакцепторными заместителями у атома азота протекает нерегиоселективно с образованием продуктов с *экзо*-расположением изоксазолинового кольца независимо от типа защитной группы у атома азота.

1.2. Синтез пиразолинов, конденсированных с 2-азабицикло[2.2.1]гептаном

Производные пиразолина проявляют широкий спектр биологической активности, обладая противовоспалительным, противомикробным, противоопухолевым и нейротропным действиями. Один из основных методов синтеза пиразолинов – 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилиминов ($R-C\equiv N^+-N^--R'$) к алкенам.

Было найдено, что взаимодействие 2-азанорборненов **1** и **2c** с гидразоноилхлоридами **29a-d** в присутствии триэтиламина (соотношение алкен: гидразоноилхлорид:триэтиламин = 1:3:3) проходит гладко при комнатной температуре. В результате образуется смесь региоизомеров **30a-h** и **31a-h** (таблица 2).

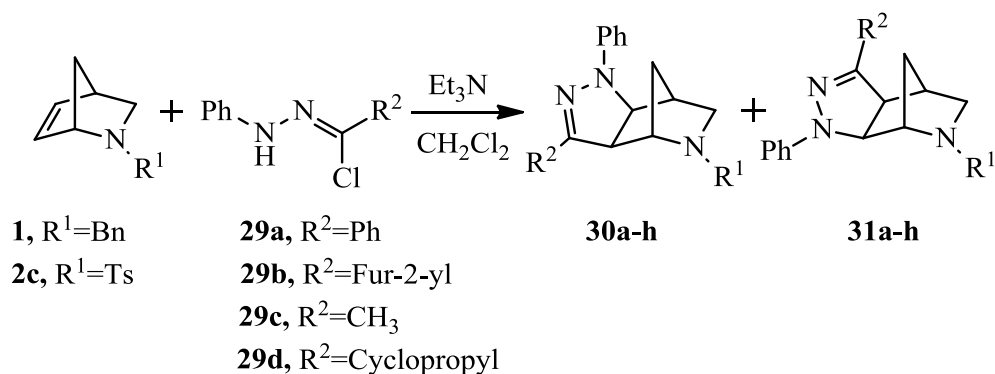


Таблица 2. Выходы продуктов взаимодействия нитрилиминов с 2-азанорборненами **1** и **2c**

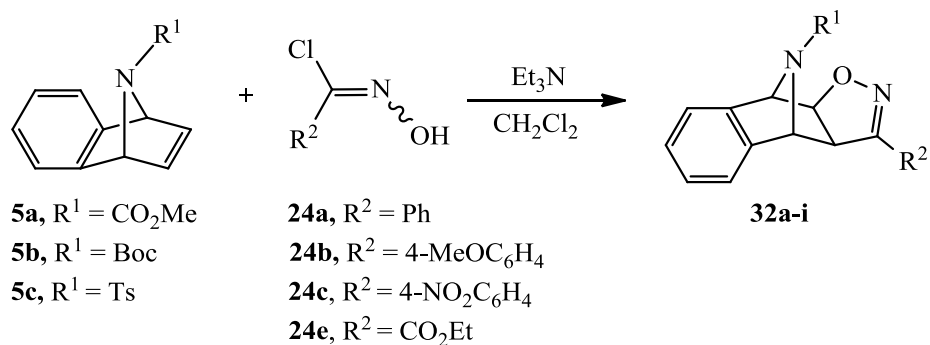
№	Алкен	Гидразоноил-хлорид	R ¹	R ²	Продукт	Выход ^a , %	Соотношение ^b 30:31
1	1	29a	Bn	Ph	30a+31a	94	58:42
2	1	29b	Bn	Fur-2-yl	30b+31b	36	50:50
3	1	29c	Bn	CH ₃	30c+31c	70	53:47
4	1	29d	Bn	Cyclopropyl	30d+31d	40	50:50
5	2c	29a	Ts	Ph	30e+31e	68	56:44
6	2c	29b	Ts	Fur-2-yl	30f+31f	73	52:48
7	2c	29c	Ts	CH ₃	30g+31g	61	57:43
8	2c	29d	Ts	Cyclopropyl	30h+31h	93	55:45

Примечание: ^a Выходы указаны после хроматографического разделения. ^b Соотношение изомеров определяли по данным спектроскопии ЯМР ¹H реакционных смесей.

Присоединение нитрилиминов к 2-азабициклогептенам протекает нерегиоселективно, но стереоспецифично, что приводит к образованию продуктов с экзо-расположением пиразолинового кольца.

2. Синтез изоксазолинов и пиразолинов, конденсированных с азабензборборнадиеном

Найдено, что в результате взаимодействия 7-азабензборборнадиенов **5a-c** с гидроксамоилхлоридами в присутствии триэтиламина образуются устойчивые аддукты **32a-i** с экзо-расположением изоксазолинового кольца (таблица 3).



Увеличение объема заместителя у атома азота 7-азанорборборнадиена не оказывает влияния на протекание реакции (сравнить, например, строки 2 и 3 таблицы 3). Тем не менее, при введении тозилъного заместителя отмечается понижение выхода (строки 4, 7, 9 таблицы 3).

Таблица 3. Выходы продуктов взаимодействия нитрилоксидов с 7-азабензборборнадиенами **5a-c**

№	Алкен	Гидроксамоил-галогенид	R ¹	R ²	Продукт	Выход ^a , %
1	5b	24a	Boc	Ph	32a	95
2	5a	24b	CO ₂ Me	4-MeOC ₆ H ₄	32b	80
3	5b	24b	Boc	4-MeOC ₆ H ₄	32c	85
4	5c	24b	Ts	4-MeOC ₆ H ₄	32d	64
5	5a	24c	CO ₂ Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	32e	57
6	5b	24c	Boc	4-NO ₂ C ₆ H ₄	32f	82
7	5c	24c	Ts	4-NO ₂ C ₆ H ₄	32g	26
8	5a	24e	CO ₂ Me	CO ₂ Et	32h	55
9	5c	24e	Ts	CO ₂ Et	32i	46

Примечание: ^a Выходы указаны после хроматографического разделения.

Необходимо отметить, что снижение выходов в данных случаях вызвано потерями на стадии выделения продуктов методом колоночной хроматографии, так как спектры ПМР реакционных смесей не содержали значительного количества побочных продуктов. Таким

образом, при планировании многостадийных синтезов, где тозил-замещенные изоксазолины используются в качестве полупродуктов, следует избегать их хроматографической очистки.

Возможность синтеза пиразолинов путём 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилимидов к 7-азабензборборнадиенам была изучена на примере соединения **5b**. Найдено, что реакция протекает гладко, с образованием единственного изомера с *экзо*-расположением пиразолинового кольца (таблица 4). Наилучшие выходы достигаются в случае, когда соотношение алкен : гидразоноилхлорид : триэтиламин составляет 1:2:2, а время проведения реакции – 24 часа.

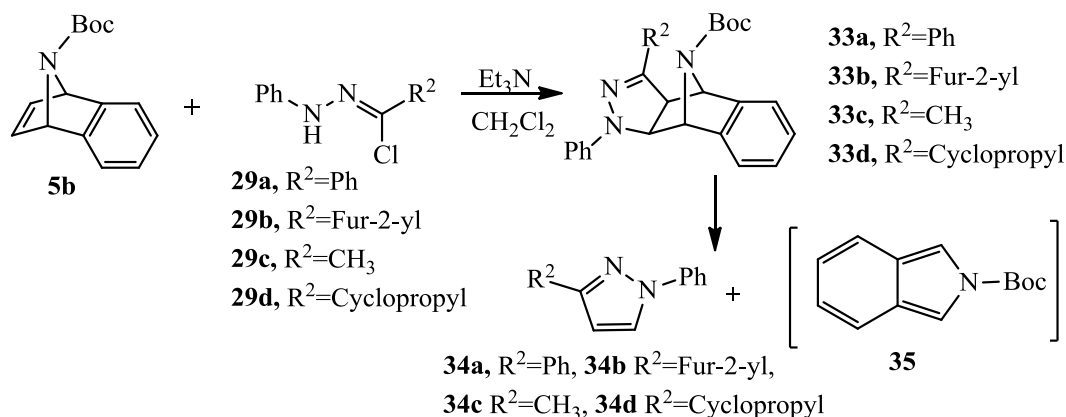


Таблица 4. Выходы продуктов взаимодействия нитрилимидов с 7-азабензборборнадиеном **5b**.

Гидразоноил-хлорид	R^2	Пиразолин	Выход, %	Пиразол	Выход, %
29a	Ph	33a	52	34a	11
29b	Fur-2-yl	33b	44	34b	15
29c	CH_3	33c	54	34c	46
29d	Cyclopropyl	33d	70	34d	30

Следует отметить, что, в отличие от изоксазолинов **32**, пиразолины **33a-d** подвержены ретро-реакции Дильса-Альдера: в спектрах ЯМР ^1H реакционных смесей было зафиксировано наличие пиразолов **34a-d** (~ 10 %), причем их выход растёт с увеличением времени реакции (изоиндол **35** зафиксировать не удалось). Также образование значительных количеств пиразолов **34a-d** фиксируется в образцах пиразолинов **33a-d**, выделенных в индивидуальном виде в результате хроматографического разделения реакционных смесей, уже через неделю, а спустя 2 месяца распад пиразолинов проходит полностью.

3. Хемоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения на примере взаимодействия с 7-азабцикло[2.2.1]норборнадиенами

Хемоселективность присоединения нитрилоксидов изучалась на примере производных 7-азанорборнадиена **6a,b**. Было найдено, что при взаимодействии этоксикарбонилнитрилоксида и метоксифенилоксида с азанорборнадиенами вместо изоксазолинов **36** и **37** были выделены четыре продукта: два пиррола **39,41** и два изоксазола **38, 40**. Такой набор продуктов говорит о том, что образующиеся в ходе реакции аддукты неустойчивы и быстро подвергаются ретро-реакции Дильса-Альдера.

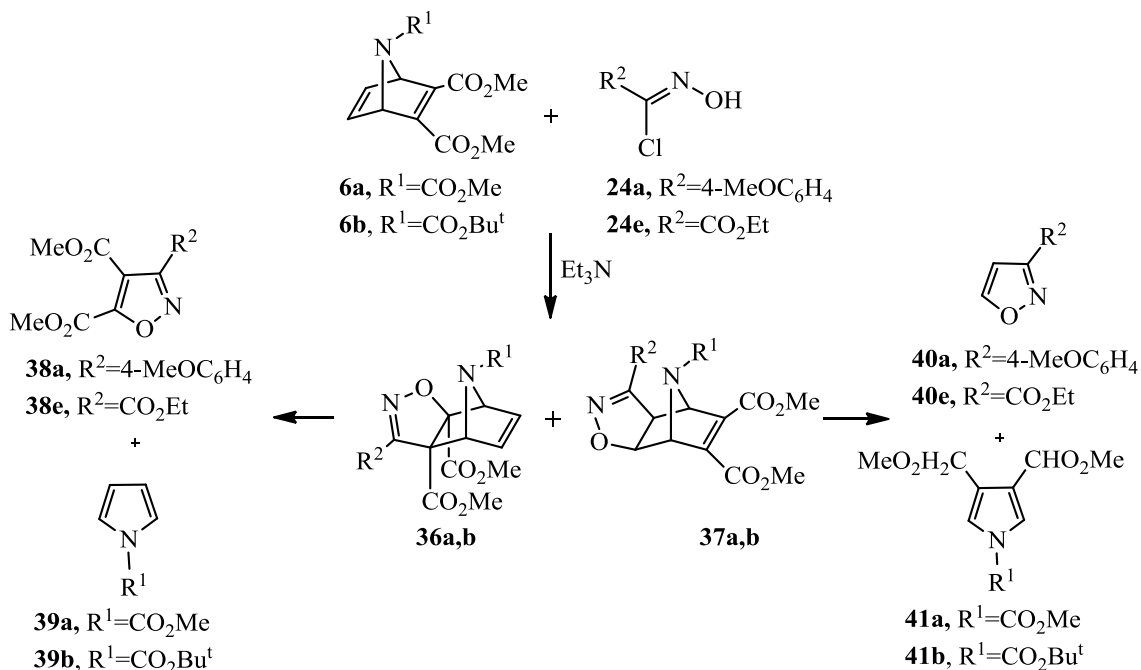


Таблица 5. Выходы продуктов взаимодействия нитрилоксидов с 7-азанорборнадиенами **6a,b**

№	Алкен	Нитрил оксид	R ¹	R ²	Соотношение продуктов ^a			
					38, %	39, %	40, %	41, %
1	6a	24b	CO ₂ Me	4-MeOC ₆ H ₄	38a , 50%	39a , 36%	40a , 7%	41a , 7%
2	6b	24b	CO ₂ Bu ^t	4-MeOC ₆ H ₄	38a , 45%	39a , 45%	40a , 5%	41b , 5%
4	6a	24e	CO ₂ Me	CO ₂ Et	38e , 26%	39e , 18%	40e , 28%	41a , 28%
5	6b	24e	CO ₂ Bu ^t	CO ₂ Et	38e , 20%	39e , 20%	40e , 30%	41d , 30%

Примечание: ^a Соотношение изомеров определяли по данным спектроскопии ЯМР ¹H реакционных смесей.

Объём заместителя у атома азота 7-азанорборнадиена не влияет на ход присоединения. Существенным фактором, влияющим на хемоселективность реакции, является природа нитрилоксида: при уменьшении электроноакцепторных свойств заместителя в нитрилоксиде

основным направлением становится атака по двойной связи, содержащей электроноакцепторные группы. В случае этоксикарбонилнитрилоксида реализуются оба направления реакции, но доминирует взаимодействие с незамещенной C=C-связью.

Образующиеся в результате циклоприсоединения нитрилиминов к 7-азанорборнадиенам **6b,c** пиразолины **42** и **43** также неустойчивы и быстро вступают в ретро-реакцию Дильса-Альдера. При этом 1,3-циклоприсоединение нитрилиминов к 7-азанорборнадиенам проходит преимущественно по C=C-связи, содержащей электроноакцепторные заместители, поэтому основными продуктами реакции являются пиразолы **44a-d** и пиррол **45**, а пиразолы **46a-d** и пирролы **47a,b** были зафиксированы в ПМР – спектре реакционной смеси лишь в следовых количествах (таблица 6).

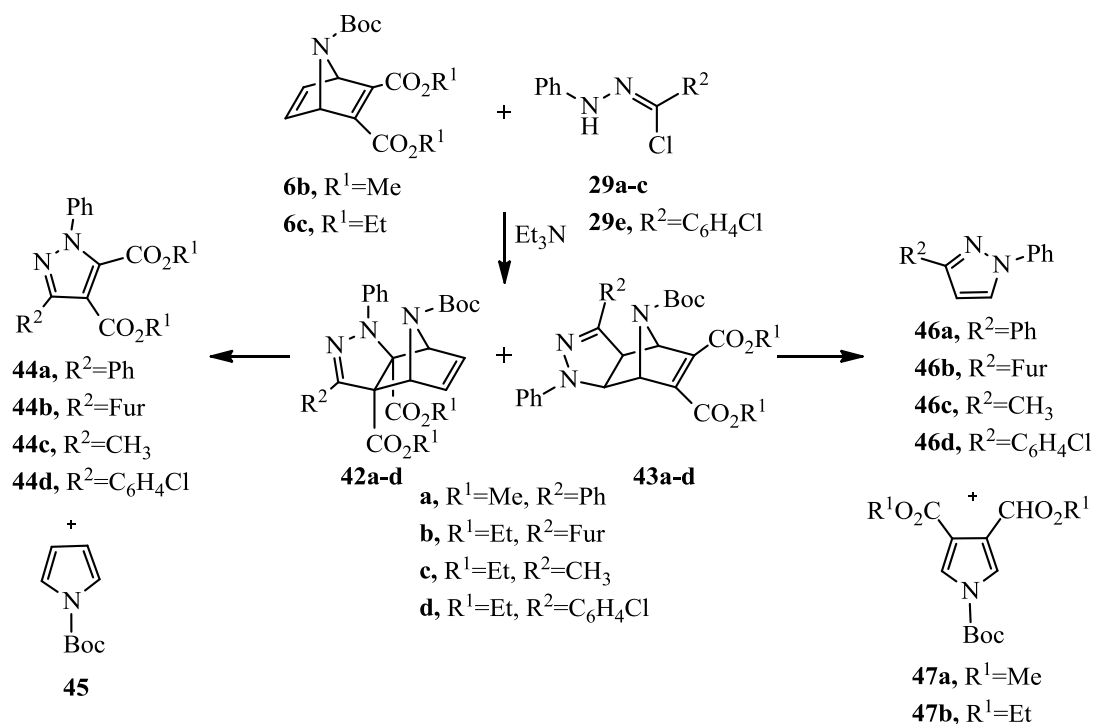


Таблица 6. Выходы продуктов взаимодействия нитрилиминов с 7-азанорборнадиенами **6b,c** по данным ПМР реакционных смесей

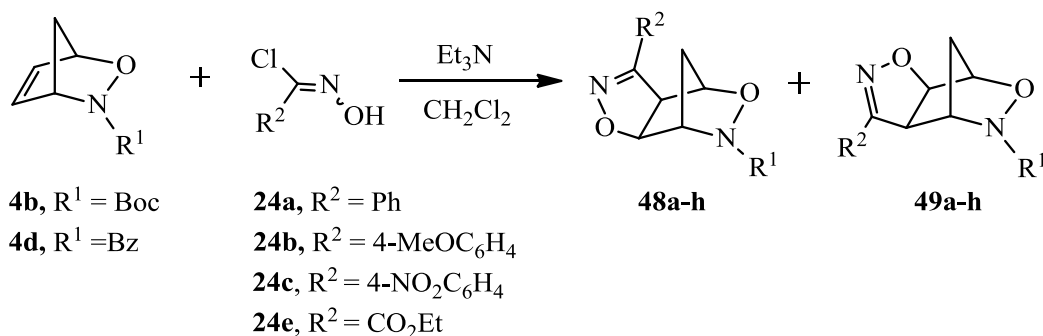
№	Алкен	Нитрил имин	R	R ¹	R ²	Конверсия алкена, %	Соотношение пиразолов ^a	
							44 , %	46 , %
1	6b	34a	Boc	C ₂ H ₅	Ph	6b , 65%	44a , 94%	46a , 6%
2	6b	34b	Boc	C ₂ H ₅	Fur	6b , 50%	44b , 90%	46b , 10%
3	6b	34c	Boc	C ₂ H ₅	CH ₃	6b , 79%	44c , 96%	46c , 4%
4	6c	34e	CO ₂ Me	CH ₃	<i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl	6c , 50%	44d , 95%	46d , 5%

Примечание: ^a Соотношение изомеров определяли по данным спектроскопии ЯМР ¹H реакционных смесей.

4. 3-Аза-2-окса-бицикло[2.2.1]гептены в синтезе изоксазолинов и пиразолинов

Введение кислорода в третье положение 2-азанорборненов открывает дополнительные синтетические возможности: связь С-О легко раскрывается под действием нуклеофильных реагентов, а восстановление связи N-О приводит к образованию аминолов.

С целью систематизации данных по возможному влиянию заместителей как у атома азота в 3-аза-2-оксанорборненах, так и в нитрилоксидах на региоселективность реакции, было изучено взаимодействие алкенов **4b,d** с гидроксамоилхлоридами **24a-c,e** в присутствии Et₃N.



Выходы изоксазолинов **48a-h**, **49a-h** (таблица 7) в среднем выше, чем в случае производных соответствующих 2-азанорборненов **2b** и **2d** (таблица 1). При этом присутствие атома кислорода в бициклической системе, замена бензоильной группы на трет-бутоксикарбонильную, а также введение донорных или акцепторных заместителей в ароматическое кольцо арилнитрилоксидов не влияет на регио- и стереохимический результат реакции: образуются два региоизомера в соотношении 1:1 с экзо-расположением изоксазолинового кольца.

Таблица 7. Выходы продуктов взаимодействия нитрилоксидов с 3-аза-2-оксабицикло[2.2.1]гептенами **4b,d**

№	Алкен	Гидроксамоил-хлорид	R ¹	R ²	Продукт	Выход ^a , %
1	4b	24a	Boc	Ph	48a+49a	86
2	4d	24a	Bz	Ph	48b+49b	40
3	4b	24b	Boc	4-MeOC ₆ H ₄	48c+49c	87
4	4d	24b	Bz	4-MeOC ₆ H ₄	48d+49d	88
5	4b	24c	Boc	4-NO ₂ C ₆ H ₄	48e+49e	90
6	4d	24c	Bz	4-NO ₂ C ₆ H ₄	48f+49f	65
7	4b	24e	Boc	CO ₂ Et	48g+49g	70
8	4d	24e	Bz	CO ₂ Et	48h+49h	73

Примечание: ^a Выходы указаны после хроматографического разделения. Соотношение изомеров, согласно данным ПМР реакционных смесей, составляет 1:1.

Взаимодействие 3-аза-2-оксабицикло[2.2.1]норборнена **4b** с гидразоноилхлоридами **29a-d** в присутствии триэтиламина (соотношение алкен: гидразоноилхлорид:триэтиламин = 1:3:3) также проходит гладко при комнатной температуре с образованием смеси региоизомеров **50a-d** и **51a-d** в соотношении 1:1 (таблица 8).

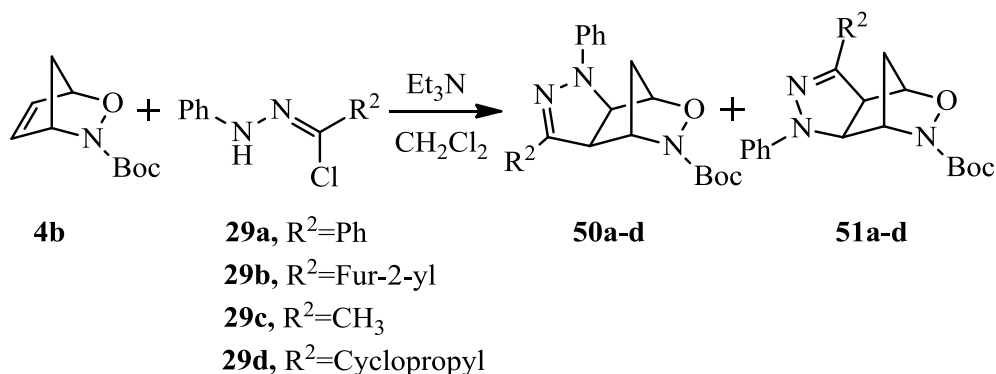


Таблица 8. Выходы продуктов взаимодействия нитрилиминов с 2-азанорборненом **4b**

№	Гидразоноилхлорид	R ²	Продукт	Выход ^a , %
1	34a	Ph	50i+51i	78
2	34b	Fur-2-yl	50j+51j	54
3	34c	CH ₃	50k+51k	74
4	34d	Cyclopropyl	50l+51l	50

Примечание: ^a Выходы указаны после хроматографического разделения.

Полученные изоксазолы и пиразолины устойчивы и не подвергаются ретро-реакции Дильса-Альдера в нормальных условиях.

5. Синтез изоксазолов, конденсированных с азабициклическим каркасом

Было изучено три возможных пути синтеза изоксазолов, конденсированных с 7-азанорборнадиенами и 7-азабензборнадиенами: окисление, дегидробромирование и деселенирование (схема 5).

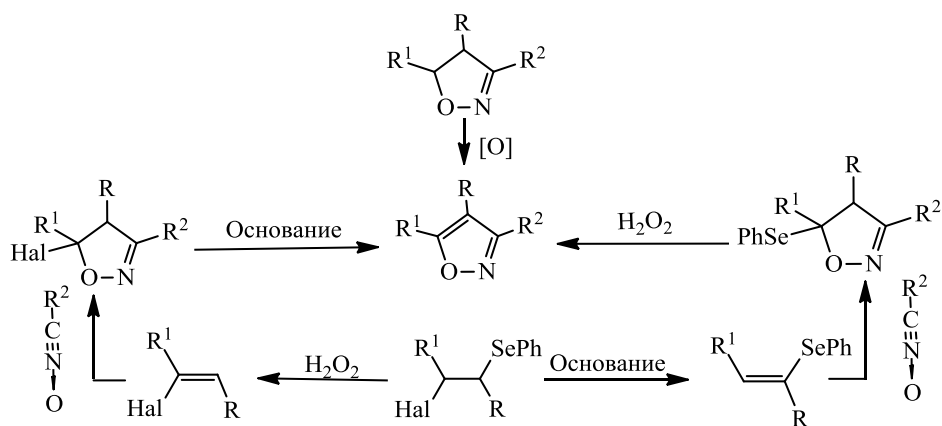
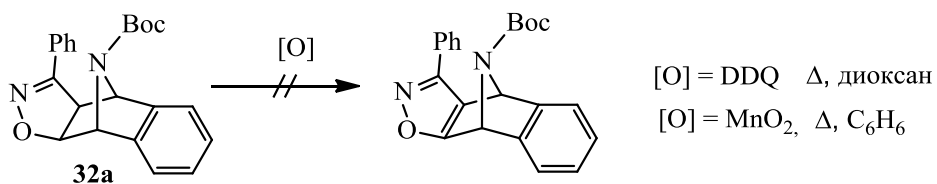
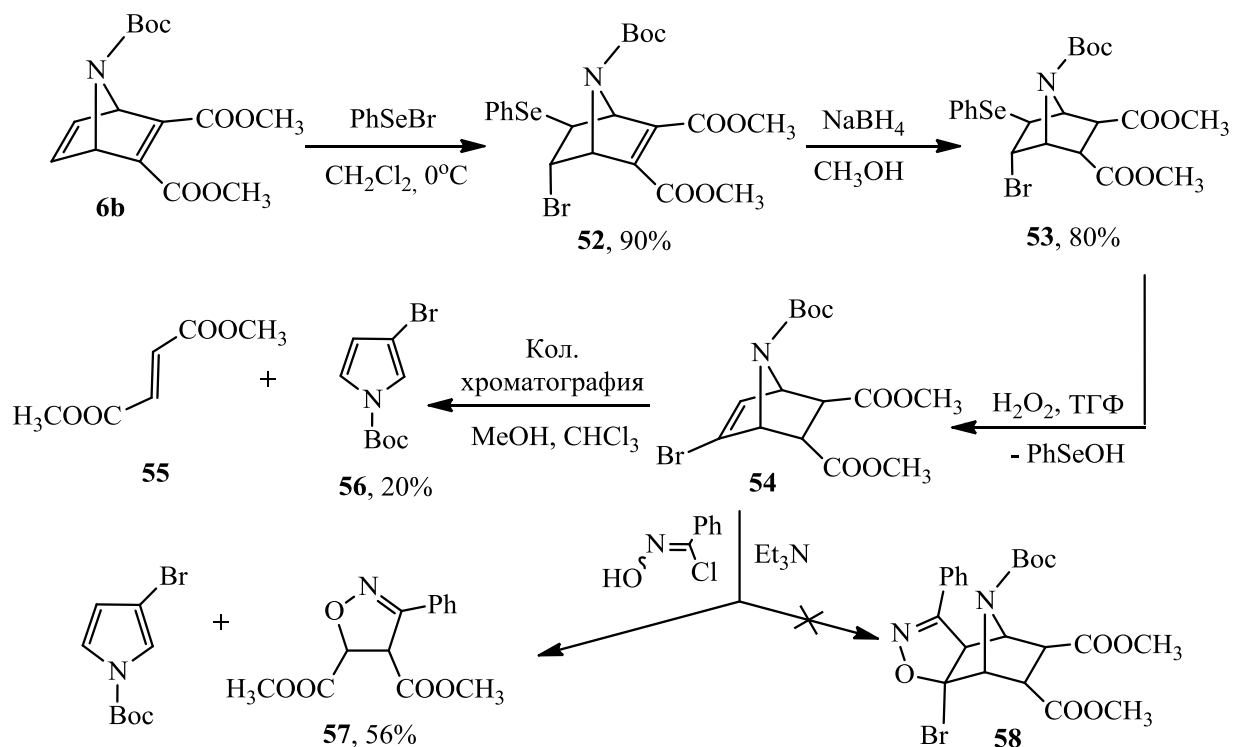


Схема 5.

Изоксазолин **32a** оказался устойчивым к окислению DDQ и MnO_2 :

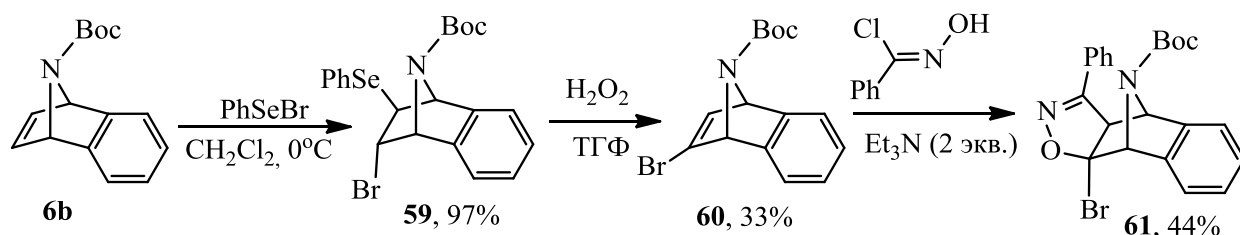


Поэтому нами была изучена возможность реализации двух других направлений синтеза изоксазола. Ранее в нашей лаборатории было показано, что взаимодействие фенилселенилбромидом с 7-азанорборнадиенами проходит с высокими выходами с образованием продуктов 1,2-*транс*-присоединения. Действительно, в результате селенирования диена **6b** был выделен продукт **52**, который использовался далее без дополнительной очистки. Так как нами было найдено, что изоксазолины, образующиеся в результате присоединения к азабензборборнадиенам легко подвергаются ретро-реакции Дильса-Альдера с образованием устойчивых ароматических изоксазолов и пирролов, а также исходя из предположения, что реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения к диену **52** будет не хемоселективной, двойная $C=C$ связь в соединении **52** была восстановлена. Последующее элиминирование $PhSeOH$ должно было привести к образованию соединения **54**.

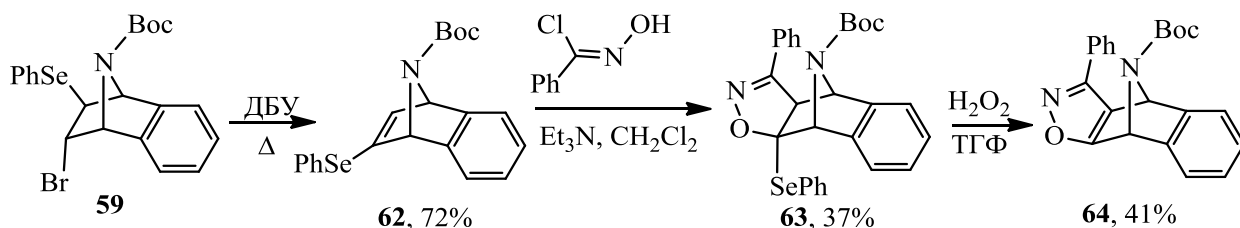


Введение соединения **54** без дополнительной очистки в реакцию с фенилнитрилоксидом привело к образованию бромпиррола **56** и изоксазолина **57** (продукта взаимодействия фенилнитрилоксида с диметилфумаратом). Ожидаемый бромизоксазолин **58** не был выделен, так как разложение бромалкена **54** протекает быстрее реакции циклоприсоединения нитрилоксида.

Подход, апробированный на примере 7-Вос-азанорборнадиена **6b**, был реализован для азабензборборнадиена **5b**. Бромселененирование азабензборборнадиена **5b** с последующей обработкой перекисью водорода приводит к устойчивому алкену **60**.

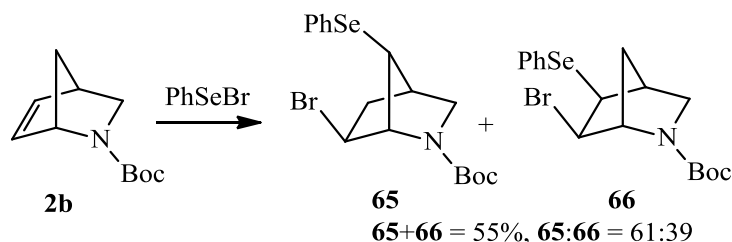


Циклоприсоединение фенилнитрилоксида к бром-замещённой С=C-связи проходит регио- и стереоселективно с образованием изоксазолина **61**. Однако соединение **61** устойчиво к дегидробромированию, что легко объясняется предпочтительностью *анти*-элиминирования в случае дегидрогалогенирования, а в случае конформационно-жесткого изоксазолина **61** должно проходить *син*-элиминирование. Именно такой процесс реализуется при элиминировании PhSeOH. Действительно, дегидробромирование селенида **59** под действием ДБУ с последующим циклоприсоединением нитрилоксида и деселененированием приводит к образованию единственного продукта – изоксазола **64**:

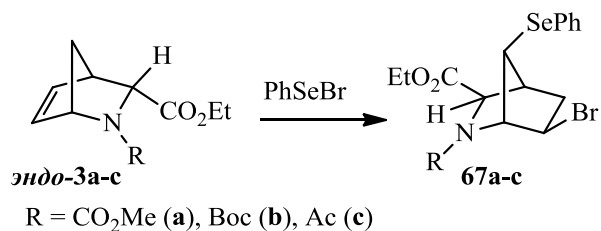


Предложенная последовательность превращения алкена в изоксазол не требует выделения промежуточно образующихся продуктов и может рассматриваться как одnoreакторный синтез новых изоксазолов, содержащих азабициклический фрагмент.

Для распространения предложенного нами метода синтеза изоксазолов из 7-азабензборборнадиена на 2-азанорборнены были изучены стерео- и регио-химические особенности реакции бромселененирования 2-азанорборненов. Найдено, что в результате взаимодействия N-Вос-2-азанорборнена **2b** с фенилселенилбромидом образуется перегруппированный селенид **65** и продукт 1,2-*цис*-присоединения **66**.



Образование перегруппированных продуктов **67a,b** становится единственным направлением реакции, если в третьем положении 2-азанорборнена имеется *эндо*-этоксикарбонильная группа (таблица 9).



В случае *экзо*-изомеров **3a-c** наряду с продуктами перегруппировки **68a,b** были выделены продукты *цис*-диэкзо-присоединения **69a-c** и *транс*-присоединения **70a,c**, **71a-c** (таблица 9).

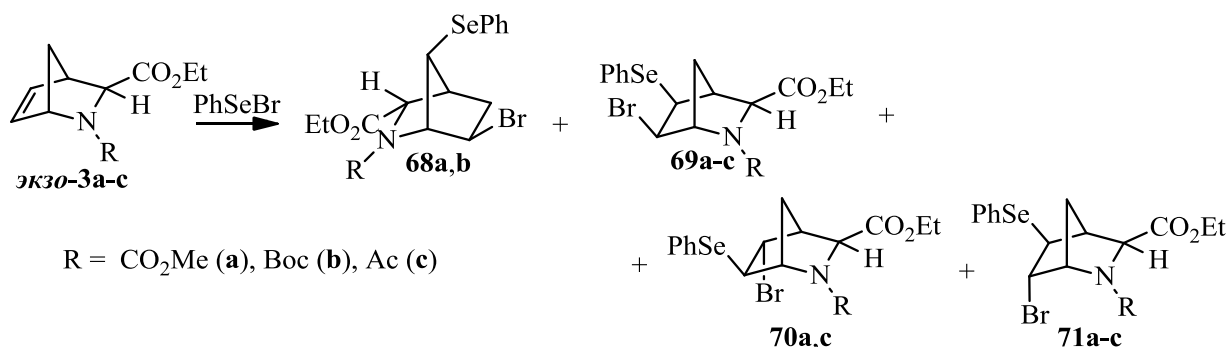


Таблица 9. Выходы продуктов сульфенилирования и селененирования алкенов **3a-c**

	Алкен	R	Общий выход, %	Соотношение изомеров, % (изомер)			
				Перегруппировка	1,2- <i>цис</i>	1,2- <i>транс</i>	1,2- <i>транс</i>
1	<i>эндо</i> - 3a ^a	CO ₂ Me	39	100 (67a)	-	-	-
2	<i>эндо</i> - 3b ^a	CO ₂ Bu ^t	42	100 (67b)	-	-	-
3	<i>эндо</i> - 3c ^a	Ac ^б	60	100 (67c)	-	-	-
4	<i>экзо</i> - 3a ^a	CO ₂ Me	54	5 (68a) ^в	17 (69a)	50 (70a)	28 (71a)
5	<i>экзо</i> - 3b ^a	CO ₂ Bu ^t	51	27 (68b)	57 (69b)	-	16 (71b)
6	<i>экзо</i> - 3c ^a	Ac ^г	71	-	8 (69c)	75 (70c)	17 (71c)
7	<i>экзо</i> - 3c ^д	Ac	86	-	40 (69c)	44 (70c)	16 (71c)

Примечание: ^a Растворитель – хлороформ или хлористый метилен. ^б Данные работы [Hursthouse M.V. et al.// J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1995.P. 2419–2425]. ^в Зафиксировано в спектре ЯМР ¹H реакционной смеси, в индивидуальном виде выделить не удалось. ^г Данные работы [Нечаев М. А.// Дисс....канд.хим.наук, М. 2016. С. 217.]. ^д Растворитель – нитрометан.

Таким образом, при селененировании производных 2-азанорборнена велика доля перегруппированных продуктов, а также продуктов 1,2-*цис*-присоединения, которые образуются из-за участия атома азота в стабилизации карбокатиона (схема 6).

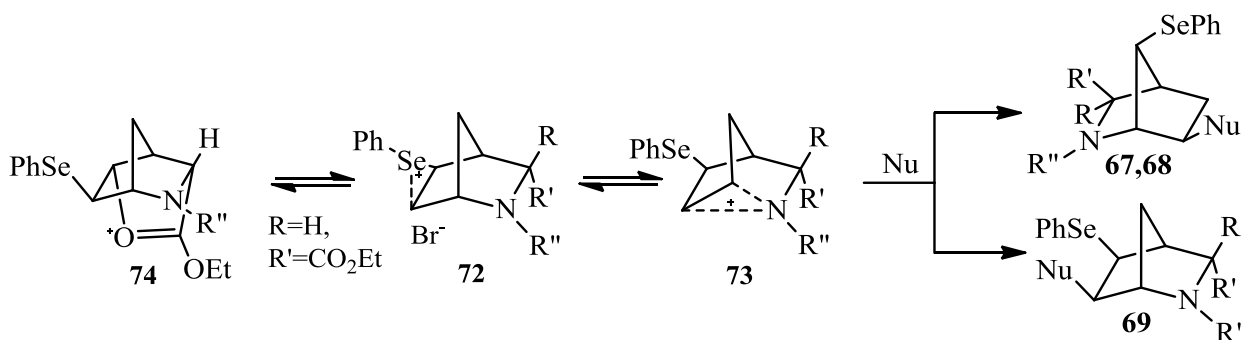


Схема 6.

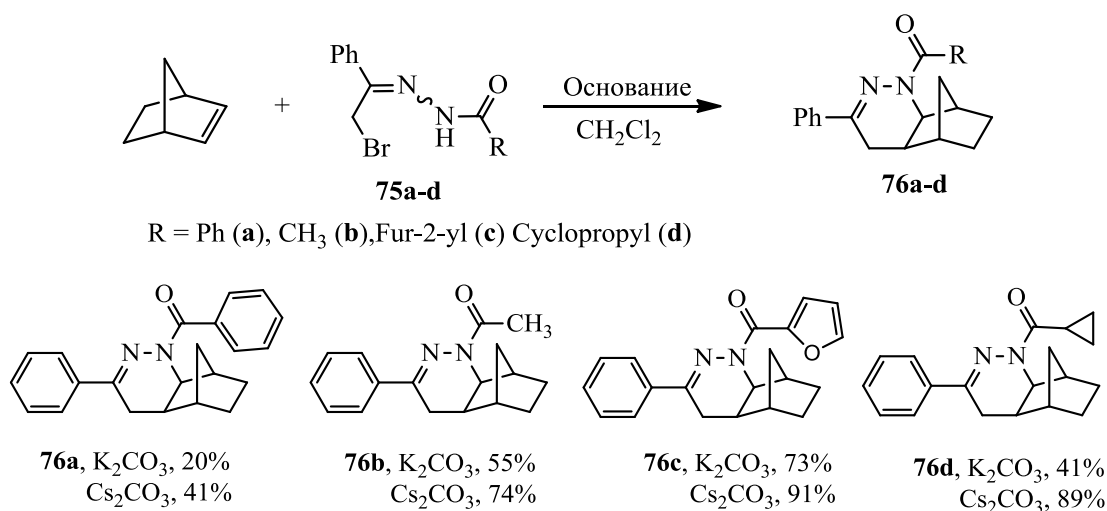
Образование карбокатиона азиридинового типа **73** зависит от полярности растворителя (её увеличение приводит к образованию сольватно-разделённых ионных пар, что способствует участию азота в стабилизации карбокатиона (строки 6 и 7 таблицы 9)) и от увеличения нуклеофильности азота (доля продуктов с участием азота растёт при переходе от ацетамида к карбамату (строки 5 и 6 таблицы 9)). Различие в поведении *экзо*- и *эндо*-изомеров **3а-с** обусловлено участием в стабилизации карбокатиона этоксикарбонильной группы (катион **74**) в случае *эндо*-изомеров **3а-с**. Это не приводит к лактонизации, так как равновесие смещено в сторону образования азиридинового иона **73**, но способствует образованию сольватно-разделённых ионных пар (при переходе от катиона **72** к катиону **74**), что позволяет азоту эффективно конкурировать с нуклеофилом (схема 6).

Использование предложенного нами метода синтеза изоксазолов, конденсированных с азабициклогептанами, ограничено субстратами, не склонными к участию атома азота в стабилизации карбокатиона, поэтому производные 2-азанорборнена должны содержать в положениях 2 и 3 электроноакцепторные группы, понижающие нуклеофильные свойства азота. Так, например, перспективным является присоединение фенилселенилбромиды к ацетильному производному *экзо*-**3с** в хлористом метиле, так как в этом случае перегруппированный продукт не образуется, а выход продукта 1,2-*цис*-присоединения минимален.

6. Синтез тетрагидропиридазинов, конденсированных с азабициклическим каркасом

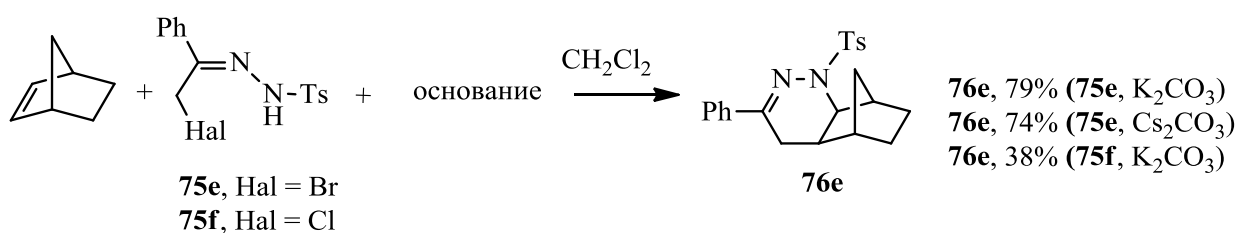
В литературе описаны ингибиторы нейротрансмиттеров, ингибиторы нейраминазы вирусов гриппа и регуляторы прогестероновых рецепторов, которые являются производными тетрагидропиридазина. С целью разработки и оптимизации условий метода синтеза этих соединений нами изучено взаимодействие пяти производных 1,2-диаза-1,3-диена ($R-N=N-CH=CH-R'$) с норборненом, а также с производными 2-азанорборнена и 7-азабензнорборнадиена. Ранее сообщалось, что тетрагидропиридазины, конденсированные с бициклическим каркасом, были получены в реакции 1-бензоил-3-фенил-1,2-диаза-1,3-диена **75а** с норборненом и норборнадиеном с выходами 94% и 80% соответственно. Диен синтезировали *in situ* путём обработки α -бромгидразона основанием – карбонатом калия. Однако при

воспроизведении данной методики было найдено, что выход аддукта **76a** составил всего 20%. В связи с этим были оптимизированы условия проведения реакции: варьировали основание (карбонаты калия и цезия), растворитель (дихлорметан, ТГФ, ацетонитрил, бензол), время. Наилучшие результаты были получены при использовании в качестве основания карбоната цезия, проведении реакции в хлористом метиле в течение суток и соотношении реагентов: α -бромгидразон : основание : норборнен = 1:3:2. Во всех случаях использование в качестве основания карбоната цезия приводило к росту выходов аддуктов.

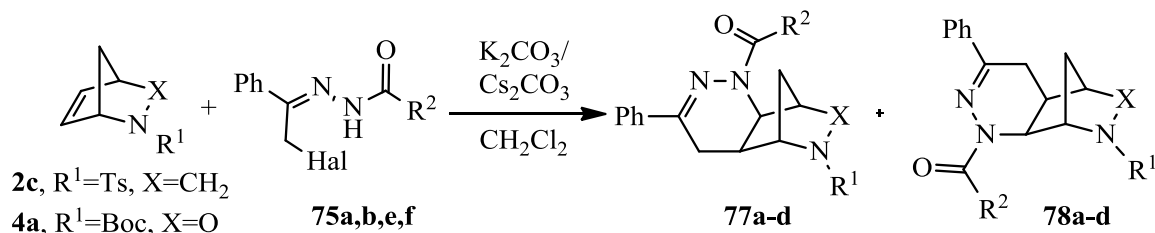


Можно также отметить увеличение выходов с ростом электроно-донорных свойств заместителя в гидразоне.

Разница между карбонатом калия и цезия нивелируется при использовании тозилгидразона **75e**, однако попытка использовать вместо карбонатов триэтиламин не увенчалась успехом: аддукт выделен не был. Существенной оказалась замена бромгидразона **75e** на хлоргидразон **75f**: выход упал в два раза.



Взаимодействие 1,2-диаза-1,3-диенов с 2-азанорборненами изучалось на примере 2-тозил-2-азабицикло[2.2.1]гептена **2c**. Также в качестве субстрата при взаимодействии с бромгидразоном **75b** был использован 3-бутоксикарбонил-3-аза-2-оксанорборнен **4a**.



Аддукт 2-азанорборнена и 1,2-диаза-1,3-диена был выделен только в случае алкена **2c** и гидразона **75b** с выходом 30%. Реакция проходит не региоселективно, с образованием двух изомеров в соотношении 1:1. Тетрагидропиридазиновое кольцо имеет *экзо*-расположение.

В случае [4+2]-циклоприсоединения 1,2-диаза-1,3-диенов к 7-азабензборборнадиену **5b** варьировались соотношение реагентов и время проведения реакции. Оптимальные условия приведены в таблице 10.

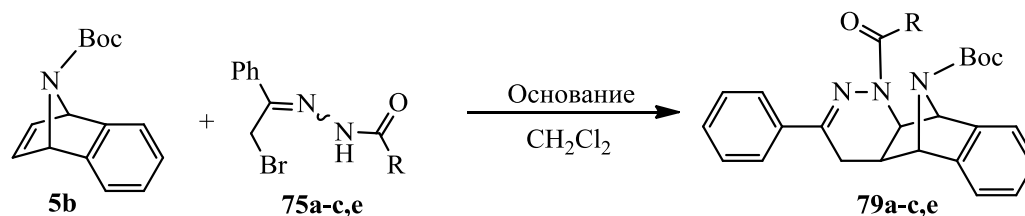


Таблица 10. Условия реакции [4+2] циклоприсоединения к азабензборборнадиену **5b**

№	аддукт	R	Основание	Соотношение 5b:75 :основание	Время	Выход, %
1	79a	Ph	K ₂ CO ₃	1:3:3	5 дней	75
2			Cs ₂ CO ₃	1:3:3	3 дня	70
3	79b	Me	K ₂ CO ₃	1:3:3	3 дня	52
4			Cs ₂ CO ₃	1:2:2	2 дня	67
5	79c		K ₂ CO ₃	1:3:3	4 дня	70
6				1:3:3	7 дней	72
7				Cs ₂ CO ₃	1:3:3	7 дней
8	79e	Ts	K ₂ CO ₃	1:3:3	4 дня	73

Экзо-расположение тетрагидропиридазинового кольца в соединениях **79a-c,e** подтверждено данными рентгено-структурного анализа производного **79b**.

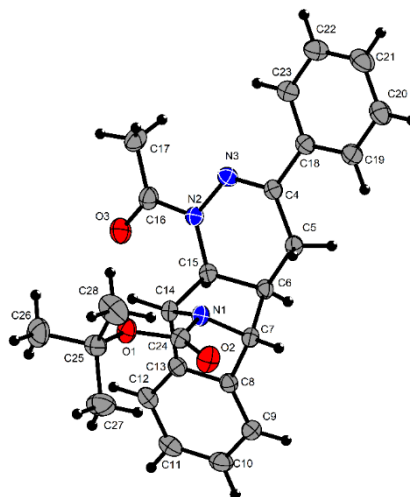


Рис. 5. Молекулярная структура тетрагидропиридазина **79b**.

Таким образом, нами впервые получены тетрагидропиридазины, конденсированные с азабициклическим каркасом. Реакция проходит стереоселективно с образованием аддуктов с экзо-расположением гетероциклического фрагмента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в работе результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов и нитрилиминов к производным 2-азабицикло[2.2.1]гептена и 3-аза-2-окса-бицикло[2.2.1]гептена с электроноакцепторными заместителями у атома азота. Показано, что реакция протекает нерегиоселективно с образованием продуктов с экзо-расположением изоксазолинового и пиразолинового кольца независимо от типа защитной группы у атома азота.

2. Найдено, что 1,3-циклоприсоединение нитрилоксидов и нитрилиминов к производным 7-азабензборборнадиена протекает стереоспецифично с экзо-стороны. Показано, что образующиеся пиразолины медленно разлагаются с образованием пиразолов.

3. Найдено, что 1,3-циклоприсоединение нитрилоксидов и нитрилиминов к 2,3-диалкоксикарбонил-7-азабицикло[2.2.1]гепт-2,5-диенам протекает преимущественно по связи, содержащей электроноакцепторные заместители. При этом присоединение сопровождается реакцией ретро-Дильса-Альдера, что приводит к образованию моноциклических пиразолов и пирролов.

4. Изучены возможные пути и разработан метод синтеза новых конденсированных изоксазолов, содержащих азабициклический фрагмент.

5. Найдены оптимальные условия проведения реакции циклоприсоединения 1,2-диаза-1,3-диенов, генерируемых *in situ* из соответствующих α -бромо гидразонов, к производным норборнена. Впервые синтезированы тетрагидропиридазины, конденсированные с азабициклическим каркасом

6. Показано, что выход изоксазолинов в реакциях электрофильного нитрозирования циклопропанов снижается при введении в молекулу объёмных заместителей, способных участвовать в превращениях образующегося на первом этапе карбокатиона.

7. Найдено, что образование перегруппированных продуктов и продуктов 1,2-*цис*-присоединения при бромселенировании производных 2-азанорборнена вызвано участием атома азота в стабилизации карбокатиона и зависит от нуклеофильности азота и полярности растворителя.

**Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:
публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в
диссертационном совете МГУ**

1. Гаврилова А.Ю., Бондаренко О.Б., Тиханушкина В.Н., Солодовникова Т.А., Зык Н.В. Изучение особенностей взаимодействия арилциклопропанов с этилсульфатом нитрозония и тетрафторборатом нитрозония //Журнал органической химии - 2020. - Т.56. -№ 5. - С. 693-704. **IF = 0.619 (РИНЦ)**. [Gavrilova A.Yu., Bondarenko O.B., Tikhhanushkina V.N., Solodovnikova T.A., Zyk N.V. Study of the Features of the Reaction of Arylcyclopropanes with Nitrozonium Ethyl Sulfate or Nitrozonium Tetrafluoroborate // Russian Journal of Organic Chemistry – 2020.-V.56.- № 5. - P. 753-762. **IF = 0.8 (Web of Science)**]. Объем 0.85 п.л. Личный вклад автора 30%.
2. Solodovnikova T.A., Zyk N.V., Gavrilova A.Yu. Reaction of 2-azabicyclo[2.2.1]heptenes with nitrile oxides //Mendeleev Communications - 2022. - V. - 32. - P. 549-550. **IF = 1.9 (Web of Science)**. Объем 0.3 п.л. Личный вклад автора 45%.
3. Гаврилова А.Ю., Кукушкина А.В., Нечаев М.А., Солодовникова Т.А., Худякова Е.Ю., Антипин Р.Л., Зык Н.В. Регио- и стереохимические закономерности электрофильного галогенирования и халькогенирования изомеров этил-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилата // Известия Академии наук. Серия химическая - 2024. Т. 73. № 3. С. 588-605. **IF = 1.714 (РИНЦ)**. [Gavrilova A.Yu., Kukushkina A.V., Nechaev M.A., Solodovnikova T.A., Khudyakova E.Yu., Antipin R.L., Zyk N.V. Regio- and stereochemical regularities of electrophilic halogenation and chalcogenation of ethyl 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-3-carboxylate isomers // Russian Chemical Bulletin – 2024. –V.73.-№3.- P. 588-605. **IF = 1.7 (Web of Science)**]. Объем 2 п.л. Личный вклад автора 30%.