

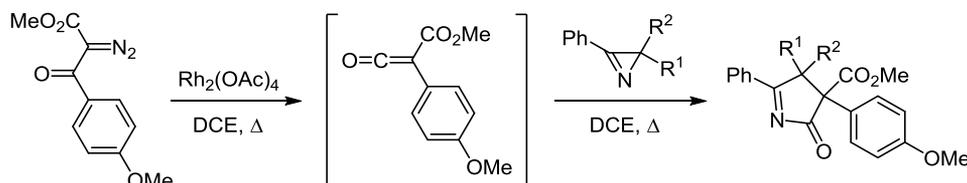
Катализируемая тетраацетатом диродия перегруппировка Вольфа метил-2-диазо-3-(4-метоксифенил)-3-оксопропаноата в реакции двухатомного расширения азиринового цикла

Николай В. Ростовский¹, Михаил С. Новиков^{1*},
Александр Ф. Хлебников¹, Дмитрий С. Юфит²

¹ Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета,
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия; e-mail: m.novikov@spbu.ru

² Даремский университет,
Саус роуд, Дарем DH1 3LE, Великобритания; e-mail: d.s.yufit@durham.ac.uk

Поступило 11.05.2017
Принято 7.06.2017



Метоксикарбонил(4-метоксифенил)кетен, генерируемый Rh₂(OAc)₄-катализируемой перегруппировкой Вольфа метил-2-диазо-3-(4-метоксифенил)-3-оксопропаноата, присоединяется к 2*H*-азиринам, вызывая раскрытие трехчленного цикла по связи N–C(2), с образованием производных 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-2-она. В зависимости от строения они могут изомеризоваться в более устойчивые производные 1*H*-пиррол-2(3*H*)-она или гидратироваться по связи C=N.

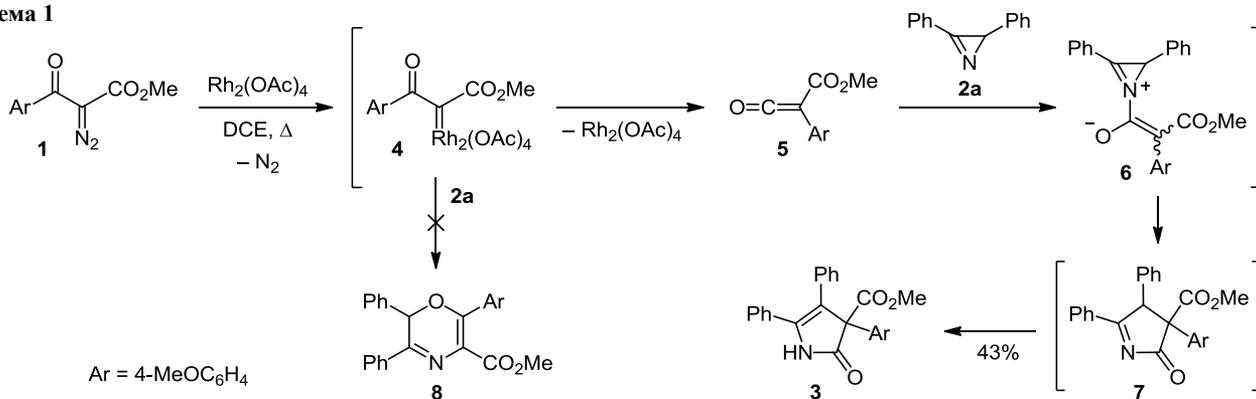
Ключевые слова: 2*H*-азирины, диазосоединения, карбеноиды, кетены, пирролиноны, катализ, перегруппировка Вольфа.

Перегруппировка Вольфа является одним из важных синтетических методов, обеспечивающих простой и эффективный доступ к кетенам.¹ Замещенные кетены широко используются в синтезе разнообразных ациклических, карбо- и гетероциклических систем, особое место среди которых занимают функционализированные β-лактамы, образующиеся по реакции (2+2)-циклоприсоединения кетенов к иминам.² Циклические аналоги иминов, 2*H*-азирины, реагируют с кетенами иначе.^{3,4} Известно, что дифенилкетен присоединяется к 2,2,3-тризамещенным 2*H*-азиринам с раскрытием трехчленного цикла, в результате чего образуются производные пирролин-2-она.⁵ Эта реакция двухатомного расширения азиринового цикла за счет фрагмента C=C кетена могла бы представлять особый интерес для синтеза 3-ацили или 3-алкоксикарбонилзамещенных пирролинонов, который подразумевает использование нестабильных карбонилзамещенных кетенов. Однако известно, что реакции 2*H*-азиринов с ацилкетенами, образующимися *in situ* при термоллизе 2-диазо-1,3-дикетонов в результате перегруппировки Вольфа, протекают иным образом.⁶ Основным направлением реакции в этом случае становится (4+2)-циклоприсоединение ацилкетена к

связи C=N азирина. Продукт двухатомного расширения азиринового цикла, замещенный пирролинон, был получен в качестве побочного продукта лишь в одной реакции бензоил(фенил)кетена с 3-фенилспиро[азири-2,9'-флуореном].⁶ 3-Арил-2*H*-азирины реагируют с ацилкетенами, генерированными термоллизом 5-арилфуран-2,3-дионов, с образованием мостиковых 5,7-диокса-1-азабицикло[4.4.1]ундека-3,8-диен-2,10-дионов и/или *орто*-конденсированных 6,6а,12,12а-тетрагидробис[1,3]-оксазино[3,2-*a*:3',2'-*d*]пиазин-4,10-дионов.⁷ Реакции азиринов с кетенами, содержащими в качестве заместителя сложноэфирную группу, неизвестны. Вместе с тем кетены такого строения описаны в литературе и могут быть генерированы термической перегруппировкой Вольфа из диазокетозэфиров, хотя и в довольно жестких условиях.^{8,9}

В данной работе нами показано, что метил-2-диазо-3-(4-метоксифенил)-3-оксопропаноат (**1**) крайне легко претерпевает перегруппировку Вольфа при катализе Rh₂(OAc)₄, превращаясь в производное кетена, которое может быть использовано для расширения цикла в 2*H*-азиринах. Это довольно неожиданный результат, поскольку известно, что подобные диазокетозэфиры при

Схема 1



катализе соединениями Rh(II) образуют металлокарбеноиды, которые легко перехватываются различными *π*- и *n*-донорными субстратами с образованием продуктов циклопропанирования^{10–12} или внедрения в различные связи.^{13–15} О продуктах реакций с участием соответствующего алкоксикарбонилкетена, продукта перегруппировки Вольфа, авторами этих работ не сообщалось.

Метил-2-диазо-3-(4-метоксифенил)-3-оксoproпаноат (1) был синтезирован из метил-3-(4-метоксифенил)-3-оксoproпаноата по стандартной методике реакцией диазопереноса.¹⁶ Его реакцию с 2,3-дифенил-2*H*-азирином¹⁷ (2a) в условиях родиевого катализа проводили путем медленного добавления раствора диазосоединения 1 в 1,2-дихлорэтане к смеси азирина 2a и 5 моль. % Rh₂(OAc)₄ в кипящем дихлорэтане. Процесс вели до полной конверсии азирина 2a. После хроматографической очистки реакционной смеси с выходом 43% был выделен пирролинон 3 (схема 1). Строение соединения 3 было установлено на основании анализа данных ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. В ИК спектре пирролинона 3 присутствует полоса валентных колебаний связи N–H (3432 см⁻¹) и две полосы, соответствующие группам C=O (1748 и 1728 см⁻¹). Присутствие сложноэфирной и лактамной карбонильных групп подтверждается наличием двух сигналов при 169.0 и 176.4 м. д. в спектре ЯМР ¹³C. В спектре ЯМР ¹H соединения 3 сигнал протона NH уширен и находится при 8.36 м. д. Эти данные полностью соответствуют опубликованным спектральным характеристикам родственных производных пирролин-2-она.¹⁸

На схеме 1 представлена наиболее вероятная последовательность превращений, приводящая к продукту 3. Образовавшийся на первой стадии родиевый карбеноид 4 претерпевает перегруппировку Вольфа, превращаясь в кетен 5. В результате присоединения к нему азирина 2a образуется бетаин 6. Последующее раскрытие азиринового цикла и 1,5-циклизация приводят к образованию пирролинона 7, который в условиях реакции изомеризуется в конечный продукт – пирролин-2-он 3. Примечательно, что в реакционной смеси не было найдено даже следов оксазина 8, продукта взаимодействия родиевого карбеноида с азирином, характерного для аналогичных Rh(II)-катализируемых

реакций 2*H*-азиринов с такими диазокетоефирами, как эфиры 2-(ацетил/трифторацетил/бензоил)-2-диазоуксусных кислот.¹⁹ Проведение реакции при более низкой температуре (60 °C), а также в более концентрированном растворе не изменило результата реакции.

Факт образования в исследуемой реакции карбеноида 4 и кетена 5 был подтвержден экспериментом по разложению диазосоединения 1 под действием Rh₂(OAc)₄ в метаноле, являющимся активной ловушкой как карбеноидов,²⁰ так и кетенов.²¹ В спектре ЯМР ¹H полученной реакционной смеси присутствовали два комплекта сигналов в соотношении 2:1, которые на основании сравнения с литературными данными^{9,22} были приписаны соответственно соединению 9 (продукту внедрения карбеноида 4 в связь O–H метанола) и соединению 10 (продукту присоединения метанола к кетену 5, схема 2). Наблюдаемое соотношение эфиров 9, 10 свидетельствует о том, что перегруппировка Вольфа карбеноида 4 успешно конкурирует с его межмолекулярной реакцией OH-внедрения в метанол, несмотря на то, что последняя реакция реализуется в большом избытке реагента. Высокая подвижность анизильного заместителя в карбеноиде 4 является причиной необычно высокой скорости перегруппировки Вольфа, которая, по-видимому, может полностью подавлять многие межмолекулярные реакции карбеноида 4, в том числе и с азиринами.

Схема 2

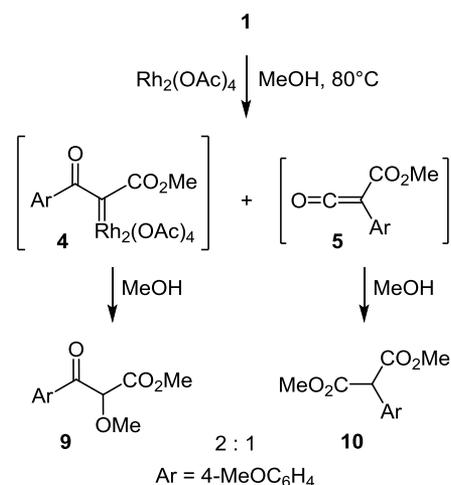
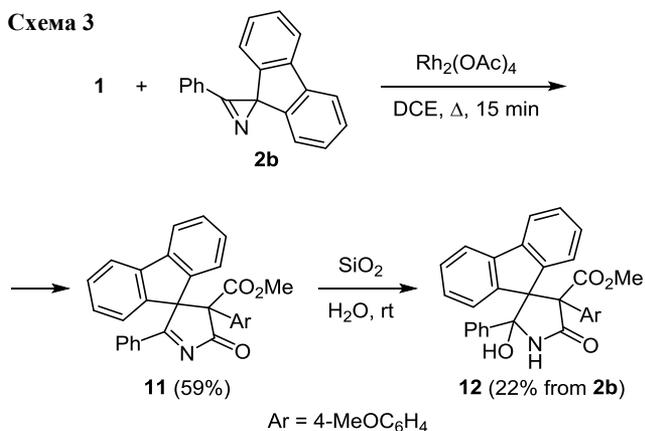


Схема 3



В соответствии с представленным на схеме 1 механизмом образования производного 1*H*-пиррол-2(3*H*)-она (Δ^2 -пирролина) **3**, аналогичные реакции 2,2-дизамещенных азиринов должны приводить к образованию производных 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-2-она (Δ^1 -пирролина). Действительно, в реакции диазо-кетозфира **1** с 3-фенилспиро[азирином-2,9'-флуореном]²³ (**2b**), проведенной в присутствии Rh₂(OAc)₄, с выходом 59% был выделен Δ^1 -пирролинон **11** (схема 3). Его структура была установлена методами ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

В этой реакции помимо пирролинона **11** методом колоночной хроматографии был выделен побочный продукт, пирролидинон **12** – ковалентный гидрат основного продукта **11** (схема 3). Это соединение, сигналы которого отсутствуют в спектре ЯМР ¹H реакционной смеси, образуется из пирролинона **11** на силикагеле в результате присоединения молекулы воды по связи C=N, что было подтверждено дополнительными экспериментами по гидратации на силикагеле чистых образцов соединения **11**. В ИК спектре соединения **12** присутствуют полосы валентных колебаний связей N–H (3400 см⁻¹) и O–H (3352 см⁻¹) и двух групп C=O при 1694 и 1722 см⁻¹. Синглетные сигналы протонов OH и NH в спектре ЯМР ¹H раствора

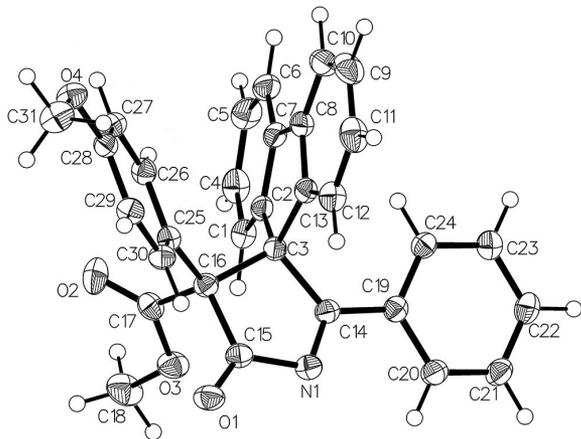


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **11** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

соединения **12** в ДМСО-*d*₆ лежат соответственно при 6.83 и 9.82 м. д. В спектре ЯМР ¹³C присутствуют три сигнала четвертичных атомов углерода при 62.1, 70.9 и 89.2 м. д., относящиеся к sp³-атомам углерода пирролидинового цикла. Спектральные характеристики соединения **12** полностью согласуются с литературными данными для родственных соединений.^{24,25}

Таким образом, метил-2-диазо-3-(4-метоксифенил)-3-оксопропанат может служить удобным источником реакционноспособного метоксикарбонил(4-метоксифенил)кетена, генерируемого в условиях катализа тетраацетата диридия. При проведении этой реакции в присутствии 2*H*-азиринов происходит раскрытие азиринового цикла по связи N–C(2) с образованием производного 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-2-она, которое в зависимости от строения может изомеризоваться в более устойчивый изомер, 1*H*-пиррол-2(3*H*)-он, или гидратироваться по связи C=N.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Specord M80 в CHCl₃, используя кювету KBr с толщиной поглощающего слоя 420 мкм. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl₃ (соединения **3**, **11**) и ДМСО-*d*₆ (соединение **12**), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения (ESI-TOF) записаны на масс-спектрометре Bruker micrOTOF. Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius и не исправлены. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинках Alugram Sil G/UV₂₅₄, элюент петролейный эфир – EtOAc, 5:1. Для разделения реакционных смесей использован силикагель Merck 60, элюент петролейный эфир – EtOAc, от 9:1 до 4:1.

Метил-3-(4-метоксифенил)-2-оксо-4,5-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (3). К кипящему раствору 60 мг (0.31 ммоль) азирина **2a** и 7 мг (16 мкмоль, 5 моль. % в расчете на азирином) Rh₂(OAc)₄ в 2 мл абс. дихлорэтана при перемешивании магнитной мешалкой в атмосфере аргона по каплям со скоростью 1 мл/ч добавляют раствор 292 мг (1.24 ммоль) диазо-соединения **1** в 2 мл абс. дихлорэтана до полного исчезновения азирина на ТСХ. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на силикагеле. Выход 53 мг (43%), бесцветные кристаллы, т. пл. 206–207 °С. ИК спектр (CHCl₃), ν, см⁻¹: 3432 (N–H), 1748 (C=O), 1728 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.74 (3H, с, OCH₃); 3.82 (3H, с, OCH₃); 6.91 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.05–7.22 (5H, м, H Ar); 7.33–7.51 (7H, м, H Ar); 8.36 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 53.0 (CH₃); 55.2 (CH₃); 68.9 (C-3); 113.9; 118.2 (C-4); 126.8 (C-5); 127.2; 128.0; 128.2; 128.9; 129.0; 129.5; 129.8; 130.3; 132.8; 138.7; 159.3; 169.0 (C=O); 176.4 (C=O). Найдено, *m/z*: 400.1545. [M+H]⁺. C₂₅H₂₂NO₄. Вычислено, *m/z*: 400.1543.

Метил-4-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-3,9'-флуорен-4-карбоксилат (11) и метил-2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-фенил-

спиро[пирролидин-3,9'-флуорен]-4-карбоксилат (12). Раствор 83 мг (0.31 ммоль) азирина **2b** и 219 мг (0.78 ммоль) диазосоединения **1** в 2 мл абс. дихлорэтана нагревают до кипения в атмосфере аргона, после чего быстро добавляют 7 мг (16 мкмоль, 5 моль. % в расчете на азирин) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Смесь кипятят при перемешивании до прекращения выделения азота (около 15 мин). Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на силикагеле. Получают 86 мг (59%) соединения **11** и 33 мг (22%) соединения **12**.

Соединение 11. Бесцветные кристаллы, т. пл. 172–173 °С (Et_2O). ИК спектр (CHCl_3), ν , cm^{-1} : 1762, 1744, 1724. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.58 (3H, с, OCH_3); 3.70 (3H, с, OCH_3); 6.33 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 6.56 (2H, д, $J = 9.5$, H Ar); 6.85 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 1.0$, H Ar); 7.02 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.11 (2H, т, $J = 7.8$, H Ar); 7.22–7.37 (4H, м, H Ar); 7.41 (2H, д, $J = 7.3$, H Ar); 7.49–7.56 (1H, м, H Ar); 7.71 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.88 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 52.7 (CH_3); 55.1 (CH_3); 70.2 (C-3); 73.8 (C-4); 112.7; 120.3; 120.9; 125.1; 126.3; 126.7; 127.4; 128.0; 128.4; 128.9; 129.6; 130.1; 130.5; 130.7; 134.0; 140.6; 141.9; 143.2; 143.6; 158.8; 168.6 (C=O); 189.0 (C=N); 196.8 (C=O). Найдено, m/z : 496.1542 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$. Вычислено, m/z : 496.1519.

Соединение 12. Бесцветные кристаллы, т. пл. 190–204 °С (с разл., EtOH). ИК спектр (CHCl_3), ν , cm^{-1} : 3400 (N–H), 3352 (O–H), 1722 (C=O), 1694 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.50 (3H, с, OCH_3); 3.72 (3H, с, OCH_3); 6.37 (2H, д, $J = 9.1$, H Ar); 6.63 (2H, д, $J = 7.3$, H Ar); 6.74–6.89 (6H, м, H Ar, OH); 7.03 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.21 (2H, д, $J = 9.1$, H Ar); 7.27 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.38–7.51 (2H, м, H Ar); 7.62 (1H, д, $J = 7.3$, H Ar); 8.08 (1H, д, $J = 7.3$, H Ar); 9.82 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 52.6 (CH_3); 54.6 (CH_3); 62.1 (C-3); 70.9 (C-4); 89.2 (C-2); 112.0; 118.8; 118.9; 125.7; 126.0 (2C); 126.2 (2C); 127.1; 127.3; 128.4; 128.6; 128.9; 131.3; 138.7; 140.1; 140.3; 142.7; 144.2; 157.4; 171.0 (C=O); 174.1 (C=O). Найдено, m/z : 514.1609 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NNaO}_5$. Вычислено, m/z : 514.1625.

Рентгеноструктурное исследование соединения 11. Кристаллы соединения **11**, пригодные для РСА, получены медленным испарением раствора в Et_2O –гексан. Исследование проведено на дифрактометре Rigaku R-Axis Spider IP (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha)$ 0.71073 Å, $2\theta_{\text{max}}$ 56.0°). Структура соединения **11** расшифрована прямым методом и уточнена полно-матричным МНК в анизотропном приближении с использованием программ Olex2²⁶ и SHELXTL.²⁷ Положения всех неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении, положения атомов водорода выявлены объективно из разностного ряда Фурье и уточнены изотропно. Полный набор кристаллографических данных соединения **11** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1544666).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 17-13-01078). Анализ синтезированных соединений выполнен с использованием ресурсов центров СПбГУ "Магнитно-резонансные методы исследования" и "Методы анализа состава вещества".

Список литературы

- Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193.
- Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7287.
- Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. In *Topics in Heterocyclic Chemistry: Synthesis of 4- to 7-Membered Heterocycles by Ring Expansion*; D'hooghe, M.; Ha, H.-J., Eds.; Springer: Geneva, 2016, vol. 41, p. 143.
- Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3363.
- Kascheres, A.; Nunes, J., Jr.; Brandão, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7089.
- Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Pakalnis, V. V.; Yufit, D. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9344.
- Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Pakalnis, V. V.; Iakovenko, R. O.; Yufit, D. S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 784.
- Pandit, R. P.; Lee, Y. R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4407.
- Zhang, Z.; Tang, M.; Zang, L.; Zou, L.-H.; Li, J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5681.
- Lindsay, V. N. G.; Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972.
- Marcoux, D.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8939.
- Sandridge, M. J.; France, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4218.
- McLarny, B. D.; Cavitt, M. A.; Donnell, T. M.; Musaev, D. G.; France, S. *Chem.–Eur. J.* **2017**, *23*, 1129.
- Lévesque, É.; Campeau, L.-C.; Gauvreau, D. *Synlett* **2010**, 3086.
- Kim, J.-A.; Seo, Y. J.; Kang, S.; Han, J.; Lee, H.-K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13706.
- Jiang, Y.; Khong, V. Z. Y.; Lourdasamy, E.; Park, C.-M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3133.
- Fowler, F. W.; Hassner, A.; Levy, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2077.
- Wang, X.; Zhang, C.-Y.; Tu, H.-Y.; Zhang, A.-D. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5243.
- Rostovskii, N. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Khlebnikov, V. A.; Korneev, S. M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4292.
- Cox, G. G.; Miller, D. J.; Moody, C. J.; Sie, E.-R. H. B.; Kulagowski, J. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3195.
- Tidwell, T. T. *Ketenes*; Wiley Interscience: Hoboken, 2006, 2nd ed., 648 p.
- Yu, J.; Tian, J.; Zhang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 531.
- Schulthess, A. H.; Hansen, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1322.
- Pawlowski, M.; Wojtasiewicz, K.; Maurin, J. K.; Leniewski, A.; Blachut, D.; Czarnocki, Z. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1743.
- Fedoseev, S. V.; Ershov, O. V.; Belikov, M. Yu.; Lipin, K. V.; Bardasov, I. N.; Nasakin, O. E.; Tafeenko, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2143.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.