

*Посвящается превосходному химику
и замечательному человеку, профессору,
заслуженному деятелю наук РФ
Леониду Исааковичу Бельенькому
в связи с его 80-летием*

**А. М. Старосотников, Д. В. Хакимов, М. А. Бастраков,
С. Ю. Печенкин, С. А. Шевелев, Т. С. Пивина***

ОСОБЕННОСТИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ N-МЕТИЛАЗОМЕТИНИЛИДА К НИТРОБЕНАЗОЛАМ

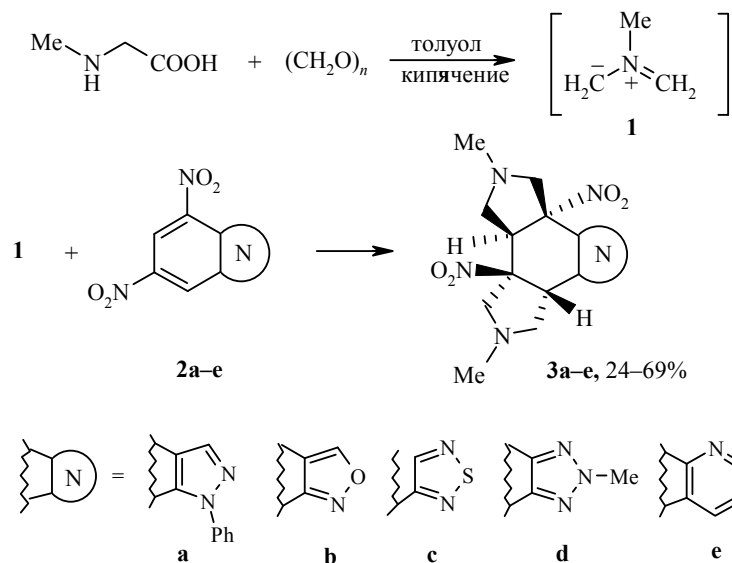
Представлены синтетические подходы к 1,3-диполярному циклоприсоединению N-метилазометинилида к моонитробензазолам. Квантово-химическими методами (HF/STO-3G и B3LYP/6-31G*) изучено геометрическое и электронное строение и оценены индексы реакционной способности соединений. Показано, что 1,3-диполярное циклоприсоединение N-метилазометинилида к диполярофилам имеет полярный характер и протекает в соответствии с нормальным (неинверсионным) электронным распределением.

Ключевые слова: ароматические нитросоединения, индексы реакционной способности, квантово-химические расчёты, методы HF/STO-3G и B3LYP/6-31G*, механизм 1,3-диполярного циклоприсоединения, [3+2]-циклоприсоединение.

1,3-Диполярное циклоприсоединение (1,3-ДЦП) азометинилидов к алкенам широко используется в современном органическом синтезе, так как является одним из наиболее эффективных методов построения пирролидинового, пирролинового и пиррольного циклов [1]. Множество разнообразных азотсодержащих гетероциклов, полициклических и природных соединений синтезировано в последнее время на основе этой методологии [2–6]. Следует отметить, что использование хиральных катализаторов позволяет получать целевые продукты с высокой стереоселективностью [7–10].

Недавно [11] мы сообщали о первом примере реакций 1,3-ДЦП азометинилидов с нитроаренами. В результате двойного циклоприсоединения нестабилизированного N-метилазометинилида **1** к *m*-динитробензазолам **2a–d**, а также к 6,8-динитрохинолину **2e** были получены производные декагидропирроло[3,4-*e*]изоиндола **3a–e** (схема 1) с хорошими выходами. Оба фрагмента C–C–NO₂ бициклических систем **2a–e** выступали в качестве диполярофилов, подобно сопряжённым нитроалкенам, которые легко дают аддукты с азометинилидами [9, 10, 12, 13].

Схема 1



В продолжение наших исследований [14] мы изучили реакции 1,3-ДЦП нестабилизированного N-метилазометинида с моонитробензазолами. В качестве диполярофилов использовали π -дефицитные бензогетероциклы с sp^2 -гибридизованным атомом азота, связанным с бензольным циклом, – моонитропроизводные бензофуразана, бензотиадиазола и бензо[*c*]-изоксазола (**4a–e**) [15–18]. Азометинилд **1** генерировали *in situ* при кипячении саркозина и параформа в толуоле в присутствии нитросоединений **4a–e** [12] (схема 2, табл. 1).

Схема 2

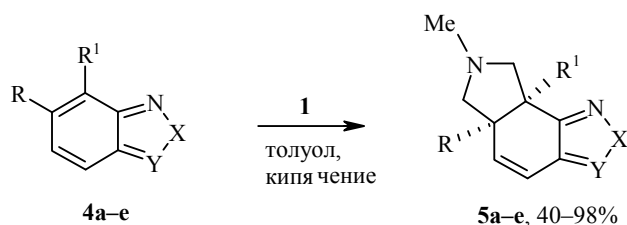


Таблица 1

1,3-Диполярное циклоприсоединение соединения 1 к моонитробензазолам 4a–e

Соединение	X	Y	R	R ¹	Длительность реакции, ч	Продукт	Выход, %
4a	O	N	H	NO ₂	0.2	5a	75
4b	S	N	H	NO ₂	12	5b	42
4c	O	CH	NO ₂	H	2	5c	40
4d	O	N	NO ₂	H	0.2	5d	98
4e	S	N	NO ₂	H	1	5e	64

Т а б л и ц а 2

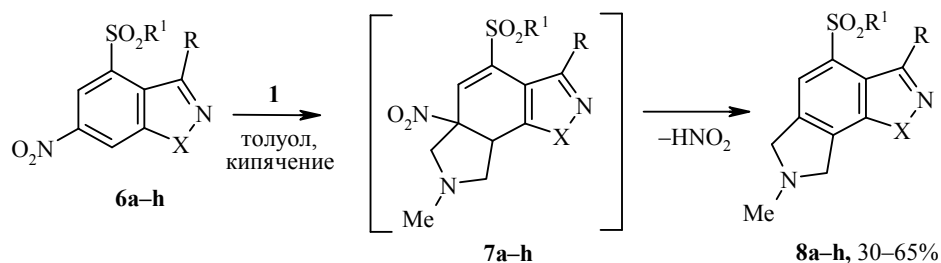
1,3-Диполярное циклоприсоединение соединения **1** к нитросульфонам **6a–h**

Сульфон	X	R	R ¹	Длительность реакции, ч	Продукт	Выход, %
6a	NPh	H	Ph	6	8a	30
6b	NPh	H	CH ₂ Ph	11	8b	32
6c	NPh	CO ₂ Et	CH ₂ Ph	16	8c	54
6d	NPh	CONHC ₆ H ₄ OMe-4	CH ₂ Ph	12	8d	61
6e	O	1,3-Диоксолан-2-ил	CH ₂ Ph	24	8e	30
6f	O	1,3-Диоксолан-2-ил	Ph	4	8f	39
6g	O	1,3-Диоксолан-2-ил	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	16	8g	65
6h	O	1,3-Диоксолан-2-ил	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	24	8h	40

В случае менее π -дефицитных 6-нитро-1-фенилиндазолов и 6-нитробензо[*d*]изоксазолов образования циклоаддуктов не наблюдалось, исходные соединения не реагировали, хотя 4,6-динитро-1-фенилиндазол (**2a**, схема 1) легко подвергался двойному циклоприсоединению под действием азометинида **1**. В то же время, введение электроноакцепторных групп в положение 4 гетероциклической системы (например, алкил- и арилсульфонильных, синтез такого рода соединений см. в [19–23]) позволяет получить соответствующие циклоаддукты (схема 3, табл. 2).

В отличие от 4,6-динитроиндазола **2a**, который образует бис-аддукты (схема 1), в случае сульфонильных производных **6** циклоприсоединение происходит исключительно по фрагменту C=C–NO₂. Кроме того, промежуточные циклоаддукты **7a–h** не могут быть выделены из-за быстрой рearоматизации с элиминированием HNO₂, но при этом образуются соединения **8a–h** [14].

Схема 3



Для подтверждения предположения о механизме реакции, характерном для полярного процесса присоединения метилазометинида к диполяро-

филам, были привлечены методы квантовой химии.

Квантово-химические расчёты электронного строения и индексов реакционной способности

Расчёты пространственного и электронного строения соединений выполнены с использованием программного комплекса Gaussian 98 [24] в Вычислительном центре ИОХ РАН. Вначале для каждого соединения (в газовой фазе) осуществлялся поиск глобального минимума поверхности потенциальной энергии (ППЭ) неэмпирическим методом Хартри–Фока с базисом STO-3G. Последующая оптимизация выполнялась на основе полученной геометрии в рамках теории функционала плотности (DFT) с гибридным обменно-корреляционным функционалом B3LYP в валентно-расщеплённом базисе 6-31G*. Положения стационарных точек фиксировались на основе матрицы Гессе по отсутствию мнимых частот.

В последнее время для оценки реакционной способности соединений, вступающих в реакции, например циклоприсоединения, используется индекс глобальной электрофильности [25]:

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

где μ – электронный химический потенциал, η – химическая жесткость. В свою очередь, индексы μ и η вычисляются через энергии граничных молекулярных орбиталей (МО):

$$\mu = 1/2(\varepsilon_H + \varepsilon_L), \quad \eta = (\varepsilon_L - \varepsilon_H), \quad (2)$$

где ε_H – энергия высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО), ε_L – энергия низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО), которые считаются [26] ответственными за реакционную способность.

Определяющим в реакции 1,3-циклоприсоединения диполя к диполярофилу предполагается [28, 29] взаимодействие ВЗМО и НСМО реактантов. Чем меньше энергетический зазор между граничными МО реактантов, тем легче реализуются перициклические реакции, в том числе, 1,3-ДЦП [30].

Результаты оценок индексов реакционной способности исследованных соединений представлены в табл. 3.

Как следует из данных табл. 3, во всех случаях 1,3-диполярное циклоприсоединение N-метилазометинида **1** к нитро- и динитробензолам осуществляется через взаимодействие ВЗМО диполя с НСМО диполярофилов, т. е. процесс протекает в соответствии с нормальным (неинверсионным) [30] электронным распределением.

Использование значений ω позволяет классифицировать соединения по следующей шкале [25]: соединения с $\omega > 1.5$ эВ относятся к сильным электрофилам, диапазон $1.5 > \omega > 0.9$ эВ соответствует средним электрофилам, а соединения с $\omega < 0.9$ эВ следует отнести к слабым электрофилам (нуклеофилы).

Характеристики электронного строения и индексы реакционной способности исследованных соединений

№*	Соединение	$E_{\text{ВЗМО}}$, эВ	$E_{\text{НСМО}}$, эВ	μ , эВ	η , эВ	ω , эВ	$\Delta N_{\text{max}}^{**}$	ΔE , эВ***	$\Delta\omega$, эВ
–	N-Метилазометинилд (1)	-3.94	0.35	-1.80	4.29	0.38	0.42	–	–
–	6-Нитро-1-фенилиндазол	-6.28	-2.53	-4.41	3.76	2.59	1.17	1.41	2.21
1	6-Нитро-1-фенил-4-(фенилсульфонил)-индазол (6a)	-6.41	-2.68	-4.55	3.73	2.77	1.22	1.26	2.40
2	6-Нитробензо[с]изоксазол (4c)	-6.83	-2.98	-4.92	3.85	3.13	1.28	0.95	2.75
3	4-Нитробензотиадиазол (4b)	-7.41	-3.28	-5.35	4.13	3.46	1.29	0.66	3.08
4	2-Метил-4,6-динитро-2Н-бензотриазол (2d)	-7.66	-3.32	-5.49	4.34	3.47	1.27	0.62	3.10
5	5-Нитробензотиадиазол (4e)	-7.37	-3.30	-5.34	4.08	3.49	1.31	0.64	3.12
6	4,6-Динитро-1-фенилиндазол (2a)	-6.79	-3.23	-5.01	3.56	3.53	1.41	0.70	3.16
–	5,7-Динитрохинолин	-7.71	-3.43	-5.57	4.29	3.62	1.30	0.51	3.24
7	6,8-Динитрохинолин (2e)	-6.88	-3.37	-5.13	3.51	3.74	1.46	0.57	3.36
8	4-Нитробензофуразан (4a)	-7.64	-3.52	-5.58	4.13	3.77	1.35	0.42	3.39
9	5-Нитробензофуразан (4d)	-7.64	-3.52	-5.58	4.13	3.77	1.35	0.42	3.40
10	4,6-Динитробензо[с]изоксазол (2b)	-7.54	-3.84	-5.69	3.70	4.38	1.54	0.10	4.00
11	4,6-Динитробензотиадиазол (2c)	-8.07	-3.98	-6.02	4.09	4.43	1.47	-0.04	4.06

* Номера соответствуют цифрам на графике рисунка.

** $\Delta N_{\text{max}} = -\mu/\eta$ [27] – максимальное количество электронов, которое может принять электрофильный партнер.*** ΔE – разность энергий НСМО диполярфила и ВЗМО диполя.

Результаты анализа рассчитанных индексов реакционной способности μ , η , ω , ΔN_{\max} и энергий граничных орбиталей свидетельствуют о том, что диполь N-метилазометинида с $\omega = 0.38$ эВ имеет нуклеофильный характер, а исследуемые диполярофилы – выраженный электрофильный. О том же свидетельствует и положительный знак в энергии НСМО в N-метилазометинида и отрицательный – в диполярофилах.

Разность электрофильностей диполя и диполярофила ($\Delta\omega$) и значение ΔE характеризуют полярность процесса. Реакции с большими значениями $\Delta\omega$ строго полярны, а с малыми – прототипы неполярного процесса [30].

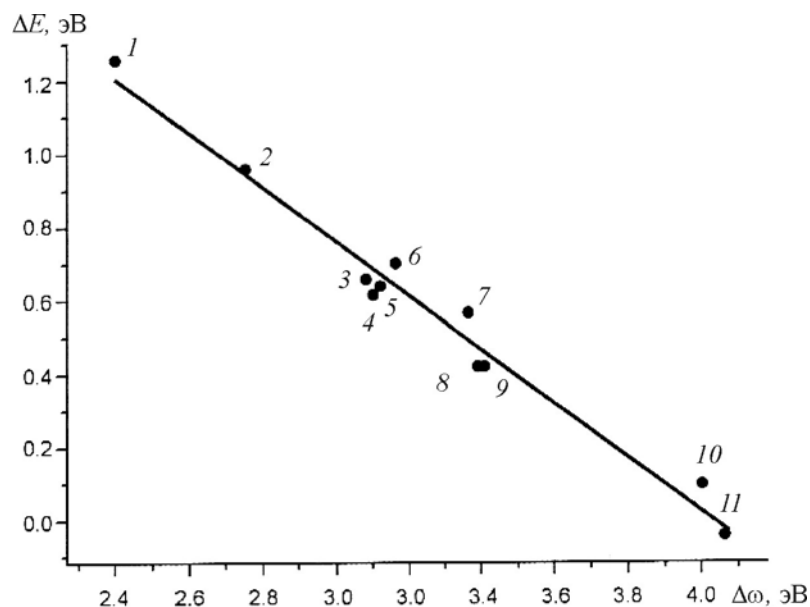
Введение электроноакцепторных заместителей в молекулу диполярофила понижает энергию его НСМО [30]. Сравнение энергий НСМО 6-нитро-1-фенилиндазола и его 4-PhSO₂-замещенного аналога с разностью энергий НСМО и ВЗМО N-метилазометинида позволяет заключить, что для реакций с нормальным электронным распределением такое замещение способствует протеканию 1,3-ДЦП диполя к диполярофилу из-за уменьшения энергетической щели между граничными орбиталями реактантов.

Нами обнаружена прямая зависимость между значениями ΔE и $\Delta\omega$ (рисунок).

Эта зависимость в рамках метода наименьших квадратов описывается уравнением:

$$\Delta E = -0.73632 \cdot (\Delta\omega) + 2.97042, R^2 = 0.97$$

Таким образом, результаты квантово-химических расчетов подтверждают то, что 1,3-ДЦП N-метилазометинида к изученным диполярофилам имеет строго полярный характер и протекает в соответствии с нормальным (неинверсионным) [30] электронным распределением в молекулах.



Зависимость разности энергий НСМО и ВЗМО (ΔE) реактантов от разности их электрофильностей ($\Delta\omega$)

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда

фундаментальных исследований (гранты 10-03-91162-ГФЕН-а и 10-03-00185-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Wiley, New York, 2002, p. 169.
2. S. Roy, T. L. S. Kishbaugh, J. P. Jasinski, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 1313 (2007).
3. R. Grigg, M. A. B. Sarker, *Tetrahedron*, **62**, 10332 (2006).
4. B. F. Bonini, F. Boschi, M. C. Franchini, M. Fochi, F. Fini, A. Mazzanti, A. Ricci, *Synlett*, 543 (2006).
5. C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.*, **7**, 1105 (2003).
6. M. Ghandi, A. Taheri, A. Abbasi, *J. Heterocycl. Chem.*, **47**, 611 (2010).
7. J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13400 (2002).
8. C. Alemparte, G. Blay, K. A. Jorgensen, *Org. Lett.*, **7**, 4569 (2005).
9. J. Xie, K. Yoshida, K. Takasu, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6910 (2008).
10. M.-X. Xue, X.-M. Zhang, L.-Z. Gong, *Synlett*, 691 (2008).
11. M. A. Bastrakov, A. M. Starosotnikov, S. Yu. Pechenkin, V. V. Kachala, I. V. Glukhov, S. A. Shevelev, *J. Heterocycl. Chem.*, **47**, 893 (2010).
12. O. Tsuge, S. Kanemasa, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **45**, 231 (1989).
13. A. Viranyi, G. Marth, A. Dancso, G. Blasko, L. Toke, M. Nyerges, *Tetrahedron*, **62**, 8720 (2006).
14. A. M. Starosotnikov, M. A. Bastrakov, S. Yu. Pechenkin, M. A. Leontieva, V. V. Kachala, S. A. Shevelev, *J. Heterocycl. Chem.*, 2011, принято к печати (DOI 10.1002/jhet.599).
15. P. B. Ghosh, M. W. Whitehouse, *J. Med. Chem.*, **11**, 305 (1968).
16. T. Murashima, D. Shiga, K. Nishi, H. Uno, N. Ono, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 2671 (2000).
17. H. G. Garg, *J. Org. Chem.*, **27**, 3683 (1962).
18. T. Murashima, K. Fujita, K. Ono, T. Ogawa, H. Uno, N. Ono, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **12**, 1403 (1996).
19. А. М. Старосотников, С. А. Шевелев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1703 (2003).
20. V. M. Vinogradov, A. M. Starosotnikov, S. A. Shevelev, *Mendeleev Commun.*, 198 (2002).
21. А. М. Старосотников, А. В. Лобач, Ю. А. Хомутова, С. А. Шевелев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 523 (2006).
22. А. М. Старосотников, В. В. Качала, А. В. Лобач, В. М. Виноградов, С. А. Шевелев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1690 (2003).
23. В. М. Виноградов, И. Л. Далингер, А. М. Старосотников, С. А. Шевелев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 445 (2001).
24. M. J. Frish, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komazomi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson,

- W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzales, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *GAUSSIAN 98. Revision A.9*, Gaussian Inc., Pittsburgh (PA), 1998.
25. R. G. Parr, L. V. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1922 (1999).
26. R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford Univ. Press, New York, 1989.
27. L. R. Domingo, M. Arno, R. Contreras, P. Perez, *J. Phys. Chem., A*, **106**, 952 (2002).
28. R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.*, **12**, 2717 (1971).
29. R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.*, **40**, 569 (1974).
30. М. Л. Кузнецов, *Успехи химии*, **75**, 1045 (2006).

*Институт органической химии РАН
им. Н. Д. Зелинского,
Ленинский проспект, 47, Москва 119991, Россия
e-mail: tsp@ioc.ac.ru*

Поступило 22.11.2010