

А. Бараньски

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АЗОЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

45*. РЕГИО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИИ
[2+3]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ *E*- β -НИТРОСТИРОЛА
К *Z*-*C*-ФЕНИЛ-*N*-АРИЛНИТРОНАМ

С помощью спектральных методов показано, что [2+3]-циклоприсоединение *Z*-*C*-фенил-*N*-арилнитронов к *E*- β -нитростиролу является региоспецифичным и приводит к смеси соответствующих (3*SR*, 4*SR*, 5*SR*)- и (3*SR*, 4*RS*, 5*RS*)-2-арил-4-нитро-3,5-дифенилизоксазолидинов. Региохимия реакции объяснена с позиций теории жестких и мягких кислот и оснований.

Ключевые слова: [2+3]-циклоприсоединение, нитроалкены, нитроны, нитроизоксазолидины, региоселективность, стереоселективность, индексы реакционной способности.

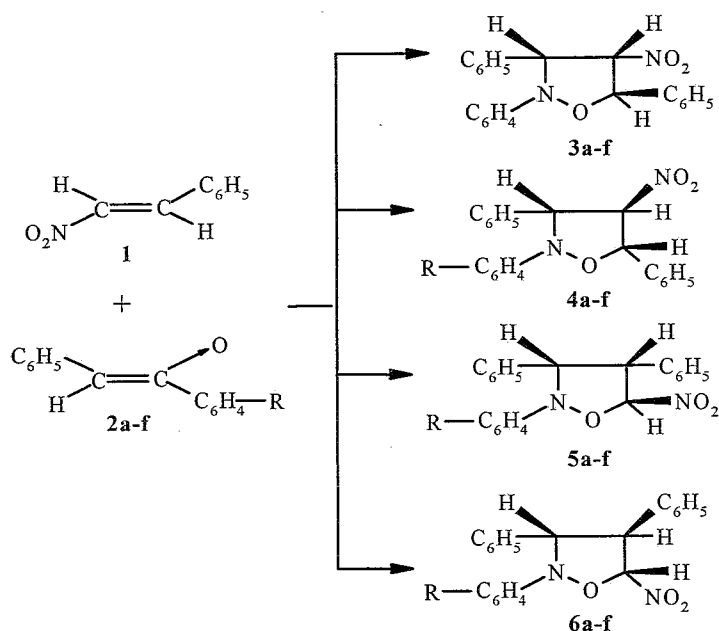
В предыдущих работах этой серии [2, 3] мы изучили [2+3]-циклоприсоединение *E*- β -нитростирола к *para*- и *meta*-замещенным производным *N*-оксида бензонитрила. Было установлено, что реакция не является региоспецифичной и приводит к смесям соответствующих 3-арил-4-нитро-5-фенил- и 3-арил-5-нитро-4-фенилизоксазолинов.

Нитроны в реакциях с непредельными нитросоединениями изучены недостаточно полно [4–9]. В литературе практически отсутствуют данные относительно влияния структурных факторов на регио- и стереоселективность процесса. Учитывая это, нам казалось целесообразным изучить взаимодействие *E*- β -нитростирола (1) с серией *Z*-*C*-фенил-*N*-арилнитронов (2*a*–*f*) с целью выяснения регио- и стереохимии конечных продуктов в зависимости от характера заместителя в *N*-фенильном кольце нитрона.

Полагая, что реакция протекает по согласованному механизму, в ее продуктах можно было ожидать энантиомерных пар регио- и стереоизомерных дифениларилнитроизоксазолидинов 3–6. Соединения эти могут представлять интерес как перспективные полупродукты синтеза β -лактамов [7, 10], Δ^4 -изоксазолинов [10, 11] и других соединений с практически ценными свойствами [12].

Циклоприсоединение указанных субстратов проводили в сухом толуоле при 75–80 °С, применяя 1.5–2-кратный мольный избыток алкена. За ходом реакции следили с помощью ВЭЖХ. Оказалось, что в этих условиях после 20–24 ч нагревания конверсия нитронов достигает 90–95%, а полученная в результате масса кроме избытка нитростирола и непрореагировавшего нитрона содержит только два продукта с различающимися временами удерживания (*R_f*). Эти соединения выделяли в чистом виде с

* Сообщение 44 см. [1].



2-6 а R = *n*-NO₂; б R = *n*-COOCH₃; в R = *m*-Br; д R = *n*-Br; е R = *n*-Cl; ф R = *n*-CH₃

помощью жидкостного хроматографа, снабженного полупрепаративной колонкой, содержащей Lichrospher 100 RP-18 в качестве сорбента, после чего изучали их строение стандартными физико-химическими методами (табл. 1, 2).

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных
2-арил-3,5-дифенил-4-нитроизоксазолидинов 3а-ф и 4а-ф

Со-единение	R	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	R _f мин	Выход, %
			C	H	N			
3а	<i>n</i> -NO ₂	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₅	<u>64.19</u>	<u>4.08</u>	<u>11.03</u>	132-134	5.66	22
			64.45	4.35	10.74			
3б	<i>n</i> -COOMe	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>68.02</u>	<u>5.21</u>	<u>7.22</u>	Жидкость	6.39	18
			68.32	4.95	6.93			
3с	<i>m</i> -Br	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₃ Br	<u>59.60</u>	<u>3.72</u>	<u>6.88</u>	Жидкость	10.48	12
			59.29	4.00	6.50			
3д	<i>n</i> -Br	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₃ Br	<u>59.64</u>	<u>3.94</u>	<u>6.74</u>	Жидкость	10.90	15
			59.29	4.00	6.59			
3е	<i>n</i> -Cl	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₃ Cl	<u>66.50</u>	<u>4.38</u>	<u>7.16</u>	Жидкость	9.73	16
			66.23	4.47	7.36			
3ф	<i>n</i> -Me	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>73.00</u>	<u>5.18</u>	<u>8.08</u>	Жидкость	7.61	15
			73.33	5.55	7.77			
4а	<i>n</i> -NO ₂	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₅	<u>64.08</u>	<u>4.14</u>	<u>11.00</u>	167-169	7.06	64
			64.45	4.35	10.74			
4б	<i>n</i> -COOMe	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>68.30</u>	<u>4.82</u>	<u>6.93</u>	134-136	8.26	68
			68.32	4.95	7.20			
4с	<i>m</i> -Br	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₃ Br	<u>59.64</u>	<u>3.84</u>	<u>6.84</u>	144-145	14.93	72
			59.29	4.00	6.59			
4д	<i>n</i> -Br	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₃ Br	<u>59.51</u>	<u>3.82</u>	<u>6.74</u>	132-133	14.59	68
			59.29	4.00	6.59			
4е	<i>n</i> -Cl	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₃ Cl	<u>66.40</u>	<u>4.36</u>	<u>7.66</u>	117-120	12.48	70
			66.23	4.47	7.36			
4ф	<i>n</i> -Me	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>73.01</u>	<u>5.80</u>	<u>8.12</u>	106-108	14.93	68
			73.33	5.55	7.77			

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	УФ, λ , нм (lg ϵ)	ИК, cm^{-1}			Спектр ЯМР ^1H					M^+ , %
		ν_{NO_2}	$\nu_{\text{изокс}}$	$\nu_{\text{аром}}$	$\delta_{\text{H-3}}$ (д)	$\delta_{\text{H-4}}$ (д,д)	$\delta_{\text{H-5}}$ (д)	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	
3a	—	1335 1555	1265 1115	700 850	5.25	5.62	6.27	9.4	7.1	391 (100)
3b	—	1370 1555	1280 1110	700 850	5.12	5.51	6.07	9.5	7.4	404 (76)
3c	212 (4.55) 251 (4.04)	1375 1560	1280 1050	700 775	5.00	5.47	6.06	9.5	7.5	—
3d	209 (4.51) 255 (4.19)	1370 1545	1260 1075	700 825	4.94	5.47	6.06	9.3	7.3	—
3e	209 (4.39) 252 (4.03)	1370 1545	1265 1095	700 825	4.94	5.47	6.06	9.4	7.2	—
3f	212 (4.44) 245 (4.09)	1370 1555	1260 1050	700 810	4.94	5.45	6.06	9.3	7.1	—
4a	207 (4.39) 340 (4.10)	1335 1555	1275 1110	700 845	5.71	5.36	5.73	3.7	6.1	391 (100)
4b	208 (4.39) 270 (4.23)	1370 1555	1270 1105	700 850	5.73	5.33	5.74	3.8	6.2	404 (85)
4c	212 (4.60) 244 (4.08)	1360 1555	1285 1045	700 780	5.56	5.31	5.74	4.2	5.9	424 (95)
4d	208 (4.52) 248 (4.22)	1360 1555	1265 1055	700 830	5.52	5.31	5.72	4.2	5.9	424 (78)
4e	207 (4.46) 246 (4.19)	1360 1555	1265 1095	700 830	5.51	5.32	5.75	4.3	5.6	380 (57)
4f	207 (4.47) 241 (4.10)	1360 1555	1260 1055	700 810	5.53	5.30	5.78	4.3	5.5	360 (55)

По данным элементного анализа и масс-спектров, в каждом изученном случае оба выделенные соединения имеют молекулярную формулу, соответствующую брутто-формуле ожидаемых нитроизоксазолидинов 3–6. В их ИК спектрах присутствуют полосы поглощения, характерные для изоксазолидинового кольца [12], нитрогруппы, а также для моно- и ди-замещенных фенильных остатков. Однако полосы эти не позволяют дифференцировать регио- и стереоизомеры. Спектры УФ оказались также непригодными для этой цели, так как содержат лишь интенсивные полосы, характерные для $\pi \rightarrow \pi^*$ -электронных переходов в ароматических кольцах. Полученные соединения удалось успешно идентифицировать только с помощью спектроскопии ЯМР ^1H . В частности, в спектрах веществ с меньшими значениями R_f кроме мультиплетов протонов бензольных колец и синглетов метильных групп обнаруживается присутствие трех протонов, которые образуют спиновую систему AMX. Компьютерный анализ констант спин-спиновой взаимодействия с использованием программы PCMODEL-4 свидетельствует в пользу цикло-

Результаты квантово-химических расчетов реакции [2+3]-циклоприсоединения нитростирола 1 с нитронами 2a–f

Соединение	IE , эВ	EA , эВ	Атом k	$q_k[N-1]$, e	$q_k[N]$, e	$q_k[N+1]$, e	$10^3 \cdot s_k^-$	$10^3 \cdot s_k^+$	$10^6 \cdot \Delta^{CO}_{\alpha\beta}$	$10^6 \cdot \Delta^{CO}_{\beta\alpha}$
1	9.56	1.65	C_α	-0.0753	-0.0106	-0.1424	-5.76	-11.73	—	—
			C_β	-0.0144	-0.2184	-0.3201	-18.16	-9.05	—	—
2a	8.36	2.15	C	-0.0833	-0.1834	-0.3132	-9.51	-12.99	134.9	76.2
			O	-0.2269	-0.4422	-0.4888	-20.45	-4.42	—	—
2b	8.11	1.65	C	-0.0824	-0.1967	-0.3197	-11.66	-12.55	156.3	103.2
			O	-0.2317	-0.4427	-0.5000	21.55	-5.84	—	—
2c	8.06	1.33	C	-0.0838	-0.2023	-0.3140	-12.56	-11.84	172.0	120.7
			O	-0.2333	-0.4422	-0.5200	-22.14	-8.25	—	—
2d	8.08	1.43	C	-0.8140	-0.2006	-0.3184	-12.52	-12.37	150.4	103.4
			O	-0.2411	-0.4439	-0.5169	-21.29	-7.66	—	—
2e	8.06	1.35	C	-0.0816	-0.2028	-0.3176	-12.85	-12.16	151.3	106.0
			O	-0.2434	-0.4443	-0.5200	-21.30	-8.02	—	—
2f	7.92	1.10	C	-0.0813	-0.2106	-0.3144	-14.35	-11.52	173.8	132.9
			O	-0.2474	-0.4453	-0.5268	-21.97	-9.05	—	—

аддуктов, в которых нитрогруппа при атоме С(4) и фенильный остаток при атоме С(3) находятся по одну сторону условной плоскости азолидинового кольца, что соответствует структурам (3SR, 4SR, 5SR)-2-арил-4-нитро-3,5-дифенилизоксазолидинов (3a-f). Подобную спиновую систему образуют протоны изоксазолидинового кольца циклоаддуктов с большими значениями R_f . Однако в этом случае анализ констант спин-спинового взаимодействия свидетельствует в пользу структур, у которых фенильный остаток при атоме С(3) и нитрогруппа при атоме С(4) находятся по противоположные стороны условной плоскости кольца, что отвечает строению (3SR, 4RS, 5RS)-2-арил-3,5-дифенил-4-нитроизоксазолидинов (4a-f).

Таким образом, реакция *E*-β-нитростирола (1) с *Z*-С-фенил-*N*-арилнитронами (2a-f), в отличие от реакции с замещенными *N*-оксидами бензонитрила, независимо от характера заместителя в *N*-фенильном кольце исходного нитрона, является полностью региоспецифичной, но не стереоспецифичной. Следует отметить, что подобные результаты были нами получены также для реакции *E*-β-нитростирола с *Z*-С-арил-*N*-фенилнитронами, содержащими разные по характеру заместители в С-фенильном кольце [13].

В последнее время для выяснения региохимических аспектов реакций циклоприсоединения все чаще применяют приемы теории жестких и мягких кислот и оснований [14], получая при этом хорошее совпадение с экспериментом [15-17]. Поэтому в настоящей работе мы применили этот подход для объяснения региоселективности изученных нами реакций. В частности, из анализа значений потенциалов ионизации (*IE*) и электронного сродства (*EA*), рассчитанных полуэмпирическим методом AM1, становится ясно, что во всех случаях взаимодействие ВЗМО 1,3-диполя с НВМО диполярфила является доминирующим, поскольку энергетическая щель между ними меньше энергетической щели между НЗМО диполярфила и НВМО 1,3-диполя (табл. 3). Степень этих взаимодействий можно оценить с помощью нуклеофильных (s_k^+) и электрофильных (s_k^-) локальных индексов мягкости [14]:

$$s_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)]/(IE-EA); \quad s_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)]/(IE-EA),$$

где $q_k(N)$ обозначает заряд k атома молекулы, содержащей N электронов, а $q_k(N-1)$ и $q_k(N+1)$ заряды того же атома в анионе и катионе рассматриваемых молекул. В изученных реакциях нитроны 2a-f обладают нуклеофильными, а нитростирол 1 электрофильными свойствами. Поэтому регионаправленность реакции должны определять индексы s_k^+ , рассчитанные для α и β атомов углерода нитровинильного остатка алкена, и индексы s_k^- , рассчитанные для атомов углерода и кислорода С=N→O фрагмента 1,3-диполя.

В общем случае, если атомы i и j нуклеофильного реагента в процессе циклоприсоединения образуют σ-связи соответственно с атомами k и l электрофильного реагента, то, по предложению Чандра [17], мерой региоселективности процесса является индекс в виде:

$$\Delta_{ij}^{kl} = (s_i^- - s_k^+)^2 + (s_j^- - s_l^+)^2$$

Реакция следует по тому пути, для которого Δ меньше. Как видно из таблицы 3, для каждой пары субстратов $\Delta_{\alpha\beta}^{\text{CO}} > \Delta_{\beta\alpha}^{\text{CO}}$. Это означает, что реакция должна следовать по такому пути, когда β и α атомы углерода винильного остатка стирола образуют σ -связи соответственно с атомами С и О фрагмента $\text{C}=\text{N} \rightarrow \text{O}$ нитронов, т. е. к изоксазолидинам, содержащим нитрогруппу у атома С(4) гетероцикла. К аналогичным выводам можно прийти, рассматривая реакцию с позиции теории граничных молекулярных орбиталей [18].

Тот факт, что изученные реакции приводят к смеси двух стереоизомеров, может быть объяснен стерическими факторами. Из АМ-1 расчетов переходных состояний реакции *Z*-С,N-дифенилнитрона с *E*- β -нитростиролом следует, что приближение 1,3-диполя к двойной связи диполярофила в случае образования (3*SR*, 4*SR*, 5*SR*)-4-нитро-2,3,5-трифенилизоксазолидинов более стерически затруднено, чем в случае образования диастереомерных (3*SR*, 4*RS*, 5*RS*)-4-нитро-2,3,5-трифенилизоксазолидинов [1]. Можно предположить, что и в реакциях [2+3]-циклоприсоединения с участием нитронов 2а–f наблюдается аналогичная картина, поэтому изомеры 4 преобладают в реакционной смеси.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Точки плавления определены на микронагревательном столике Voetius. ИК спектры записаны на приборе Bio-Rad FTS 175C в таблетках KBr или в виде пленки. УФ спектры записаны на спектрофотометре Specord в растворе метанола. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Tesla BS-487C (80 МГц) в CDCl_3 при комнатной температуре с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Элементный анализ на С, Н, N проводили на приборе Perkin-Elmer. Анализы ВЭЖХ проводили на приборе Knauer при следующих условиях: колонка стальная размером 4×240 мм, сорбент Lichrospher 100 RP-18 с зернением 10 мкм, эффективность не ниже 11000 т.т. по антрацену, детектор ультрафиолетовый, аналитическая длина волны для субстратов — 320 нм, для продуктов — 254 нм. В качестве элюента применяли систему, состоящую из метанола и воды в соотношении 4:1 по объему, которую подавали со скоростью 1 мл/мин. Раздел послереакционных масс осуществляли на том же приборе, снабженном стальной полупрепаративной колонкой размером 250×16 мм с Lichrospher 100 RP-18 зернением 10 мкм в качестве сорбента. Скорость подачи элюента (метанол—вода, 4:1) составляла 12.5 мл/мин.

Расчеты методом АМ1 из пакета программ MOPAC 93 [19] проведены на компьютере CONVEX 3220. Расчеты по программе PCMODEL-4 выполнены на компьютере Pentium II (400 МГц). Для расчета потенциалов ионизации (*IE*) субстратов использовали вычисленные значения теплот образования нейтральных молекул и их катионов в стандартных условиях, а для расчетов сродства к электрону (*EA*) — теплоты образования нейтральных молекул и соответствующих анионов в стандартных условиях. Заряды на реакционных центрах (q_k) получали в результате анализа распределения электронной плотности по Малликену [19].

Нитростирол 1 и нитроны 2а–f синтезировали по методикам, описанным в литературе [20, 21].

Общая методика [2+3]-циклоприсоединения *E*- β -нитростирола (1) к *Z*-С-фенил-N-арилнитронам (2а–f). Раствор 3.0 г (0.02 моль) *E*- β -нитростирола и 0.01 моль соответствующего *Z*-С-фенил-N-арилнитрона в 25 мл сухого толуола нагревают при 75–80 °С в течение 20–24 ч. Растворитель упаривают досуха, остаток анализируют на содержание стереоизомеров с помощью ВЭЖХ, затем смесь подвергают разделению с использованием полупрепаративной ВЭЖХ. После удаления элюента в вакууме получают нитроизоксазолидины 3 и 4, которые изучают спектральными методами. Их физико-химические константы приведены в табл. 2.

Автор выражает благодарность Польскому комитету по научным исследованиям за финансовую поддержку данной работы (гранты: С-2/239/DS/97 и KBN/SPP/PK/076/1997).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Baranski, M. Olszanska, K. Baranska, *J. Phys. Org. Chem.* (in press).
2. A. Baranski, E. Cholewka, *Polish J. Chem.*, **65**, 2061 (1991).
3. A. Baranski, E. Cholewka, *Polish J. Chem.*, **63**, 483 (1989).
4. А. Бараньски, В. И. Келарев, *ХТС*, № 4, 435 (1990).
5. A. Baranski, *Polish J. Chem.*, **73**, 1711 (1999).
6. P. Borrachero, F. Cabrera, M. J. Dianeze, M. D. Estrada, M. G. Guillen, A. Castro, J. M. Moreno, J. L. Paz, S. P. Garrida, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 77 (1999).
7. A. Ranaka, T. Mori, K. Mitsuchashi, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **66**, 263 (1993).
8. T. Yakura, T. Nakazawa, M. Takino, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2014 (1992).
9. M. Burdisso, R. Gandolfi, P. Grunanger, *Tetrahedron*, **45**, 5579 (1989).
10. A. Padwa, L. Fisera, K. F. Koehler, A. Rodriguez, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.*, **49**, 276 (1984).
11. A. Padwa, K. F. Koehler, A. Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **49**, 282 (1984).
12. P. Grunanger, P. Vita-Finzi, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Ed. A. Padwa, Acad. Press, New York etc., 1992, **49**, part 1, 649.
13. A. Baranski, *Polish J. Chem.*, **74**, N 6 (2000) (in press).
14. R. G. Pearson, *Chemical Hardness. Applications From Molecules to Solids*, Wiley-VCH, Weinheim etc., 1997.
15. D. Sengupta, A. K. Chandra, M. T. Nguyen, *J. Org. Chem.*, **62**, 6004 (1997).
16. K. Chandra, T. Uchimaru, M. T. Nguyen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2117 (1999).
17. A. K. Chandra, M. T. Nguyen, *J. Comput. Chem.*, **19**, 195 (1999).
18. I. Fleming, *Hranicni Orbitaly a Reakcie v Organickoi Chemii*, NTL, Praha, 1983, p. 46.
19. J. J. P. Stewart, *МОРАС 93.00 Manual*, Fujitsu Limited, Tokyo, 1993.
20. A. I. Vogel, *Preparatyka Organiczna*, PWN, Warszawa, 1984, p. 680.
21. W. Rundel, *Houben-Weyl. Methoden der Organischen Chemie*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, X, Teil 4, 374.

*Instytut Chemii i Technologii Organicznej,
Politechnika Krakowska im. T. Kosciuszki
31-155 Kraków, Poland
e-mail: pccbarans@usk.pk.edu.pl*

Поступило в редакцию 02.03.2000