

А. П. Молчанов^{1*}, Т. К. Чан²

РЕГИО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ
ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ С-КАРБАМОИЛНИТРОНОВ
К 1-БЕНЗИЛИДЕН-2,2-ДИМЕТИЛ-3,3-ДИХЛОРЦИКЛОПРОПАНОУ

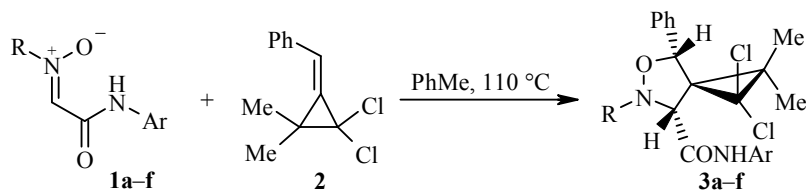
С-Карбамоилнитроны регио- и стереоселективно присоединяются к 1-бензилиден-2,2-диметил-3,3-дихлорциклопропану с образованием одного диастереомера 4-спироциклопропанизоксазолидина.

Ключевые слова: изоксазолидины, метиленициклопропаны, нитроны, 1,3-диполярное циклоприсоединение, стереоселективность.

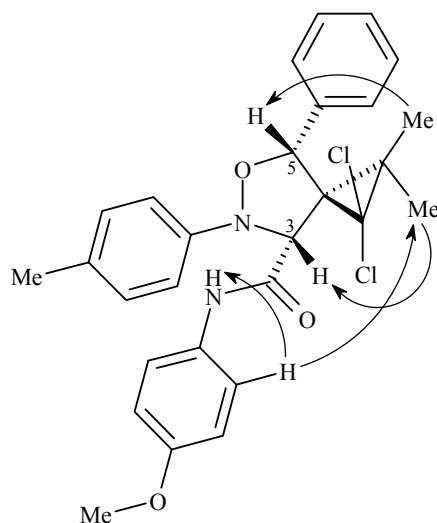
1,3-Диполярное циклоприсоединение нитронов к углерод-углеродной кратной связи является широко распространённым методом построения изоксазолидинового цикла [1, 2]. Эти соединения привлекают особое внимание благодаря потенциальной биологической активности, а также возможности использования их для получения аминоспиртов, являющихся предшественниками таких природных соединений как β-лактамы и алкалоиды [3]. В отличие от ациклических непредельных соединений метиленициклопропаны вследствие значительной энергии напряжения достаточно легко вступают в реакции циклоприсоединения с нитронами. В результате образуются смеси 4- и 5-спироциклопропанизоксазолидинов, соотношение которых зависит от заместителей как в нитроне, так и в метиленициклопропане [4].

Ранее нами установлено, что при взаимодействии *C,N*-диарил- и *N*-арил-*S*-карбамоилнитронов с эфирами метиленициклопропандикарбоновых кислот образуются только 4-спироциклопропанизоксазолидины [5–8]. В то же время образование азето- и пирролохинолинов, наблюдающееся при взаимодействии *S,S*-дизамещённых нитронов с теми же эфирами, происходит через образование 5-спироциклопропанизоксазолидинов [9].

С целью расширения круга метиленициклопропанов, вовлекаемых в реакцию с нитронами, в данной работе нами изучено взаимодействие *S*-карбамоилнитронов **1a–f** с 1-бензилиден-2,2-диметил-3,3-дихлорциклопропаном (**2**). Установлено, что при нагревании нитронов **1a–e** с дихлорциклопропаном **2** в толуоле в течение 4–5 ч образуются только 4-спироциклопропанизоксазолидины **3a–e** в виде одного диастереомера, выделенные с выходами 58–70%. Взаимодействие с *N*-метилнитроном **1f** требует более продолжительного нагревания (25 ч).



a R = Ar = Ph; **b** R = Ph, Ar = 4-MeC₆H₄; **c** R = Ph, Ar = 4-ClC₆H₄; **d** R = 4-MeC₆H₄, Ar = Ph;
e R = 4-MeC₆H₄, Ar = 4-MeOC₆H₄; **f** R = Me, Ar = Ph



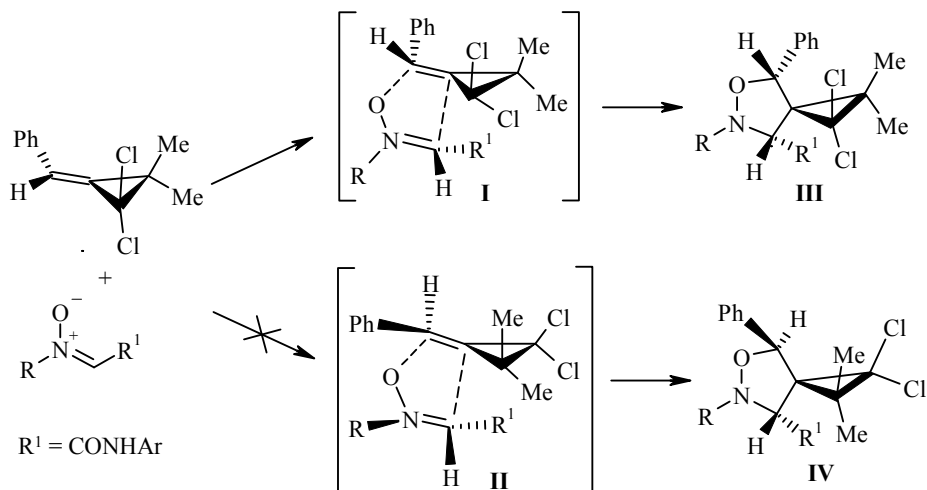
Основные взаимодействия протонов в спектре ^1H - ^1H NOESY соединения **3e**

Строение циклоаддуктов **3a–f** установлено на основании спектральных данных. В спектрах ЯМР ^1H имеются синглетные сигналы протонов двух метиновых групп в области 4.18–4.90 и 5.41–5.64 м. д. и синглетный сигнал NH-амидной группы в области 9.25–9.45 м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3a–f** имеются три сигнала четвертичных атомов углерода циклопропанового кольца при 32.3–33.4, 49.0–49.9 и 74.6–76.3 м. д., сигнал метинового атома углерода изоксазолидинового кольца, связанного с атомом азота, при 74.2–74.7 м. д. и сигнал метинового атома углерода, связанного с атомом кислорода, при 84.0–84.9 м. д. В ИК спектрах соединений **3a–f** имеются полосы поглощения амидных карбонильных групп в области 1700–1688 cm^{-1} и групп NH в области 3370–3340 cm^{-1} . Данные элементного анализа подтверждают состав полученных продуктов.

Стереохимия аддукта **3e** установлена с помощью двумерной спектроскопии ЯМР. На рисунке приведены основные взаимодействия между протонами, найденные в спектре ^1H - ^1H NOESY соединения **3e**, в котором присутствуют кросс-пики, соответствующие взаимодействию протонов H-3 и H-5 изоксазолидинового цикла с протонами метильных групп, также наблюдается взаимодействие ароматических протонов арилкарбамоильной группы с NH-протоном и протонами метильной группы циклопропанового кольца, в то время как для *транс*-изомера следовало бы ожидать взаимодействия только одного из протонов изоксазолидинового цикла с протонами метильной группы. Следует отметить, что в спектре ЯМР ^1H реакционных смесей не наблюдается сигналов, которые можно приписать другому диастереомеру.

Таким образом, стереоселективность присоединения C-карбамоилнитронов **1a–f** к бензилиденциклопропану **2** аналогична стереоселективности, наблюдавшейся ранее при взаимодействии тех же нитронов и метиленциклопропанов, имеющих при трёхчленном цикле акцепторные сложноэфирные группы. Циклоприсоединение нитронов к метиленциклопропану **2** может проходить по двум направлениям: через переходное состояние **I**, приводящее к полученному диастереомеру **III**, или через переходное состояние **II**, которое должно приводить к диастереомеру **IV**. Второй путь,

по-видимому, менее выгоден, поскольку при этом, кроме стерического отталкивания между *син*-ориентированными атомом хлора и арильной группой, наблюдается также стерическое отталкивание между фенильной группой бензилиденциклопропана и заместителем R нитрона.



Таким образом, установлено, что присоединение *C*-карбамоилнитронов к 1-бензилиден-2,2-диметил-3,3-дихлорциклопропану протекает регио- и стереоселективно с образованием одного диастереомера 4-спироциклопропанизоксазолидина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре Bruker Tensor 27. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl₃, стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер ¹H, 77.2 м. д. для ядер ¹³C). Элементный анализ выполнен на C,H,N-анализаторе Hewlett-Packard 185B. Температуры плавления определены на приборе Voetius. *C*-Карбамоилнитроны **1a–f** получены в соответствии с методиками [6, 10, 11], 1-бензилиден-2,2-диметил-3,3-дихлорциклопропан (**2**) – по методике [12].

Взаимодействие *C*-карбамоилнитронов 1a–f с метиленициклопропаном 2 (общая методика). Раствор 272 мг (1.2 ммоль) метиленициклопропана **2** и 1.0 ммоль нитрона **1a–f** в 10 мл безводного толуола нагревают при 110 °С (время реакции указано в описаниях продуктов **3a–f**). Тoluол испаряют в вакууме, остаток разделяют на колонке с силикагелем. Элюент EtOAc–гексан. Растворитель испаряют и остаток перекристаллизовывают из EtOH.

7-(*N*-Фенилкарбамоил)-2,2-диметил-4,6-дифенил-1,1-дихлор-5-окса-6-азаспиро-[2.4]гептан (3a). Время нагревания 5 ч. Выход 275 мг (59%), белый порошок, т. пл. 218–220 °С. *R*_f 0.43 (EtOAc–гексан, 1:7). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3370 (NH), 1700 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.80 (3H, с, CH₃); 1.65 (3H, с, CH₃); 4.90 (1H, с, 7-CH); 5.64 (1H, с, 4-CH); 7.17 (2H, т, *J* = 7.3, H Ar); 7.27–7.47 (11H, м, H Ar); 7.55 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 9.34 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.0 (CH₃); 25.9 (CH₃); 33.4 (C-2); 49.9 (C-3); 74.6 (C-1); 74.7 (C-7); 84.8 (C-4); 116.2; 120.8; 124.3; 125.2; 129.2; 129.4; 129.5; 129.6; 129.7; 136.7; 137.6; 148.2; 167.5. Найдено, %: C 66.94; H 5.18; N 5.92. C₂₆H₂₄Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: C 66.81; H 5.18; N 5.99.

7-[N-(4-Толил)карбамоил]-2,2-диметил-4,6-дифенил-1,1-дихлор-5-окса-6-аза-спиро[2.4]гептан (3b). Время нагревания 5 ч. Выход 336 мг (70%), белый порошок, т. пл. 217–218 °С. R_f 0.60 (EtOAc–гексан, 1:4). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3358 (NH), 1693 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.79 (3H, с, CH_3); 1.64 (3H, с, CH_3); 2.35 (3H, с, CH_3); 4.88 (1H, с, 7-CH); 5.63 (1H, с, 4-CH); 7.08–7.47 (14H, м, H Ar); 9.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.3 (CH_3); 23.0 (CH_3); 25.9 (CH_3); 33.4 (C-2); 49.9 (C-3); 74.7 (C-1); 74.8 (C-7); 84.8 (C-4); 116.2; 120.9; 124.2; 128.8; 129.1; 129.3; 129.5; 129.7; 134.8; 135.1; 136.8; 148.3; 167.4. Найдено, %: C 66.98; H 5.28; N 5.95. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.36; H 5.44; N 5.82.

7-[N-(4-Хлорфенил)карбамоил]-2,2-диметил-4,6-дифенил-1,1-дихлор-5-окса-6-аза-спиро[2.4]гептан (3c). Время нагревания 5 ч. Выход 335 мг (67%), белый порошок, т. пл. 208–210 °С. R_f 0.55 (EtOAc–гексан, 1:4). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3359 (NH), 1699 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.80 (3H, с, CH_3); 1.64 (3H, с, CH_3); 4.87 (1H, с, 7-CH); 5.64 (1H, с, 4-CH); 7.12–7.52 (14H, м, H Ar); 9.34 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.0 (CH_3); 25.8 (CH_3); 33.5 (C-2); 49.8 (C-3); 74.7 (C-1); 74.8 (C-7); 84.8 (C-4); 116.2; 121.9; 124.4; 129.2; 129.4; 129.6; 129.6; 130.2; 136.2; 136.6; 148.1; 167.6 (C=O). Найдено, %: C 61.97; H 4.78; N 5.85. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 62.23; H 4.62; N 5.58.

7-(N-Фенилкарбамоил)-2,2-диметил-6-(4-толил)-4-фенил-1,1-дихлор-5-окса-6-аза-спиро[2.4]гептан (3d). Время нагревания 4 ч. Выход 318 мг (66%), белый порошок, т. пл. 193–194 °С. R_f 0.44 (EtOAc–гексан, 1:7). ИК спектр (CHCl_3), ν , см^{-1} : 3370 (NH), 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.79 (3H, с, CH_3); 1.64 (3H, с, CH_3); 2.39 (3H, с, CH_3); 4.85 (1H, с, 7-CH); 5.63 (1H, с, 4-CH); 7.15–7.24 (5H, м, H Ar); 7.30–7.39 (5H, м, H Ar); 7.43–7.45 (2H, м, H Ar); 7.54 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 9.36 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.2 (CH_3); 23.0 (CH_3); 25.9 (CH_3); 33.3 (C-2); 49.8 (C-3); 74.7 (C-7); 74.8 (C-1); 84.9 (C-4); 116.1; 120.8; 125.1; 129.2; 129.4; 129.5; 129.7; 129.9; 133.7; 136.8; 137.6; 145.8; 167.6 (C=O). Найдено, %: C 67.49; H 5.38; N 5.87. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.36; H 5.44; N 5.82.

7-[N-(4-Метоксифенил)карбамоил]-2,2-диметил-6-(4-толил)-4-фенил-1,1-дихлор-5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан (3e). Время нагревания 4.5 ч. Выход 296 мг (58%), белый порошок, т. пл. 171–172 °С. R_f 0.30 (EtOAc–гексан 1:7). ИК спектр (CDCl_3), ν , см^{-1} : 3340 (NH), 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.79 (3H, с, CH_3); 1.63 (3H, с, CH_3); 2.38 (3H, с, CH_3); 3.82 (3H, с, CH_3); 4.84 (1H, с, 7-CH); 5.62 (1H, с, 4-CH); 6.89 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.16 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.22 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.31–7.33 (3H, м, H Ar); 7.41–7.46 (4H, м, H Ar); 9.25 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.8 (CH_3); 22.7 (CH_3); 25.5 (CH_3); 32.9 (C-2); 49.4 (C-3); 55.4 (CH_3); 74.3 (C-7); 74.4 (C-1); 84.4 (C-4); 114.2; 115.7; 122.3; 128.7; 129.1; 129.3; 129.5; 130.3; 133.2; 136.5; 145.5; 156.7; 167.1 (C=O). Найдено, %: C 65.48; H 5.50; N 5.42. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 65.76; H 5.52; N 5.48.

7-(N-Фенилкарбамоил)-2,2,6-триметил-4-фенил-1,1-дихлор-5-окса-6-азаспиро[2.4]гептан (3f). Время нагревания 25 ч. Выход 240 мг (59%), белый порошок, т. пл. 116–117 °С. R_f 0.34 (EtOAc–гексан, 1:7). ИК спектр (CHCl_3), ν , см^{-1} : 3342 (NH), 1703 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.78 (3H, с, CH_3); 1.65 (3H, с, CH_3); 2.99 (3H, с, CH_3); 4.18 (1H, с, 7-CH); 5.41 (1H, с, 4-CH); 7.14 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 7.26–7.28 (3H, м, H Ar); 7.32–7.38 (4H, м, H Ar); 7.55 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 9.45 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.7 (CH_3); 26.3 (CH_3); 32.3 (C-2); 43.6 (CH_3); 49.0 (C-3); 74.2 (C-7); 76.3 (C-1); 84.0 (C-4); 120.7; 124.9; 129.1; 129.3; 129.4; 129.7; 136.9; 137.8; 167.6 (C=O). Найдено, %: C 62.34; H 5.40; N 6.84. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 62.23; H 5.47; N 6.91.

Авторы благодарны Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую помощь (проект 12-03-01008-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. J. Tufariello, in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa (Ed.), Wiley, New York, 1984, vol. 2, p. 83–168.
2. R. C. F. Jones, J. N. Martin, in *Synthetic Application of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, A. Padwa, W. H. Pearson (Eds.), Wiley, New York, 2002, p. 1–81.
3. I. A. Grigor'ev, in *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, H. Feuer (Ed.), Wiley, Hoboken, 2007, p. 129–424.
4. A. Brandi, C. Cicchi, F. M. Cordero, A. Goti, *Chem. Rev.*, **103**, 1213 (2003).
5. V. V. Diev, T. Q. Tran, A. P. Molchanov, *Eur. J. Org. Chem.*, 525 (2009).
6. А. П. Молчанов, Т. Q. Тран, Р. Р. Костиков, *Журн. орган. химии*, **47**, 277 (2011). [*Russ. J. Org. Chem.*, **47**, 269 (2011).]
7. T. Q. Tran, V. V. Diev, A. P. Molchanov, *Tetrahedron*, **67**, 2391 (2011).
8. А. П. Молчанов, К. Т. Чан, Р. Р. Костиков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2253 (2011).
9. T. Q. Tran, V. V. Diev, G. L. Starova, V. V. Gurzhiy, A. P. Molchanov, *Eur. J. Org. Chem.*, 2054 (2012).
10. Н. А. Акманова, Х. Ф. Сагитдинова, Е. С. Баленкова, *ХГС*, 1192 (1982). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **28**, 910 (1982).]
11. M. M. Andrade, M. T. Barros, R. C. Pinto, *Tetrahedron*, **64**, 10521 (2008).
12. А. П. Молчанов, Р. Р. Костиков, *Журн. орган. химии*, **24**, 949 (1988). [*Russ. J. Org. Chem.*, **24**, 857 (1988).]

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
 Университетский пр., 26, Санкт-Петербург 198504, Россия
 e-mail: amolcha@yandex.ru

Поступило 26.08.2012

² Ханойский университет науки и технологии,
 ул. Дай Ко Виет, 1, Ханой, Вьетнам
 e-mail: quantung@yahoo.com