

На правах рукописи



Жуланов Владимир Евгеньевич

**СИНТЕЗ И ТЕРМОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
1-[(ДИАРИЛМЕТИЛИДЕН)АМИНО]-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2018

Работа выполнена на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
Масливец Андрей Николаевич

Официальные оппоненты: **Горбунова Татьяна Ивановна**, доктор химических наук, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург), старший научный сотрудник лаборатории фторорганических соединений;

Мошкин Владимир Сергеевич, кандидат химических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», г. Екатеринбург, доцент кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики

Ведущая организация: ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Защита состоится «21» мая 2018 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=276203>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного
совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Реакции, в которых происходит образование связи углерод-гетероатом, имеют особое значение в органической химии, поскольку они предлагают эффективные способы построения труднодоступных гетероциклических систем. Среди многообразия методов, доступных для образования связи углерод-гетероатом, реакции диполярного циклоприсоединения представляют особый интерес. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения являются уникальным инструментом синтеза пятичленных гетероциклов, сопоставимым по своей универсальности с реакцией Дильса-Альдера. В то же время, реакции 1,4-диполярного циклоприсоединения изучены не так широко, как реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, и все больше привлекают внимание синтетиков как способ синтеза шестичленных гетероциклов. Простота генерации 1,4-диполей термолизом легкодоступных 1-[(диарилметилен)амино]замещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов, а также высокая регио- и стереоселективность процесса делают реакции диполярного [4+2]-циклоприсоединения удобным инструментом синтеза. Использование этого метода позволяет получать в одну стадию замещенные оксазины, диоксазины и оксадиазины, структурные фрагменты которых встречаются в синтетических и природных биологически активных соединениях, что определяло актуальность темы исследования.

Степень разработанности темы исследования. Ранее проведенные исследования в рамках обозначенной темы были направлены на изучение способов синтеза 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, их взаимодействия с моноклеофилами и диенофилами, а также термолиза в отсутствие партнера по реакции. Термолиз 1*H*-пиррол-2,3-дионов в условиях перехвата промежуточно образующихся интермедиатов различными диполярофилами, приводящим к гетероциклическим системам пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина, пирано[3,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина и пиразоло[5,1-*b*]оксазола, ранее не изучался.

Цель работы. Исследование термолиза 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в отсутствие партнеров по взаимодействию, а также в присутствии различных C=C, C=N и C=O диполярофилов ациклического и циклического строения.

Задачи исследования:

1. Исследование термолиза 1-[(диарилметилен)амино] 1*H*-пиррол-2,3-дионов в отсутствие партнеров по взаимодействию.
2. Изучение термолиза 1-[(диарилметилен)амино] 1*H*-пиррол-2,3-дионов в условиях «перехвата» промежуточно образующихся интермедиатов.
3. Установление структуры новых полученных соединений.

Научная новизна

Впервые обнаружено, что термолиз замещенных 1-[(дифенилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионов приводит к генерированию гидразоноилкетенов, претерпевающих внутримолекулярную циклизацию с

образованием 1,4-диполей *CNCO*-типа – замещенных 1*H*-пиразол-1-иум-5-олатов, которые в отсутствие партнеров по взаимодействию вступают в реакцию диполярного [4+4]-циклоприсоединения с образованием замещенных дипиразоло[5,1-*b*:5',1'-*f*][1,5,3,7]диоксадиазоцинов.

Впервые показано, что замещенные 1*H*-пиразол-1-иум-5-олаты, генерируемые термолизом 1-[(диарилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионон, реагируют с алкенами, альдегидами, кетонами и нитрилами как 1,4-диполи *CNCO*-типа с образованием продуктов [4+2]-диполярного, а с изоцианидами – продуктов [4+1]-диполярного циклоприсоединения.

Показано, что «димеры» генерируемых диполей – дипиразоло[5,1-*b*:5',1'-*f*][1,5,3,7]диоксадиазоцины и дипиразоло[1,2-*a*:1',2'-*d*][1,2,4,5]тетразины и могут выступать в качестве «скрытых» источников 1,4-диполей *CNCO*-типа.

Теоретическая значимость. Установлены закономерности термолиза 1-[(диарилметилен)амино]-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионон в отсутствие партнеров по взаимодействию, а также в условиях перехвата промежуточно образующихся интермедиатов.

Практическая значимость

На основе легкодоступных 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионон разработаны препаративные методы синтеза новых гетероциклических систем дипиразоло[5,1-*b*:5',1'-*f*][1,5,3,7]диоксадиазоцина и дипиразоло[1,2-*a*:1',2'-*d*][1,2,4,5]тетразина, пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазина, спиро[циклоалкан[пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазина]], пиразоло[5,1-*b*][1,3,5]оксадиазина, пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина, пирано[3,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина, пиразоло[5,1-*b*]оксазола.

Предлагаемые методы просты в исполнении, позволяют получать продукты, содержащие варьируемые функциональные заместители, и могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии.

Объекты исследования. 1-[(Диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионон.

Методологию и методы исследования составляют общенаучные (поиск и анализ литературных данных, постановка экспериментов и синтезов, сравнение и описание полученной в ходе исследования информации) и частнонаучные (физико-химические) методы познания объекта изучения. При разработке методик синтеза соединений произведен поиск оптимального соотношения реагентов, полярности используемого растворителя, температуры и времени реакций. В процессе выполнения работы использовались классические методы органического синтеза, выделения и очистки продуктов реакций. Контроль и оптимизацию условий протекания реакций проводили методами спектроскопии ЯМР ¹H, ультра-высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии, тонкослойной хроматографии. Для анализа реакционной способности в некоторых случаях использовались квантово-химические расчеты. Для установления структуры полученных соединений использовался стандартный набор современных методов физико-химического

анализа: ИК- и ЯМР-спектроскопия, хромато-масс и масс-спектрометрия, элементный и рентгеноструктурный анализы.

Достоверность полученных данных. Строение и чистота полученных соединений подтверждается современными методами ^1H , ^{13}C ЯМР и ИК спектроскопии, а также результатами масс-спектропии высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализа. Все эксперименты проводились на современных сертифицированных приборах на кафедре органической химии ПГНИУ.

На защиту выносятся следующие результаты исследований:

1. Синтез исходных 1-[(диарилметилен)амино]-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов.
2. Синтез тетразинов и диоксадиазоцинов термолизом 1-[(диарилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионов.
3. Однореакторный метод синтеза замещенных пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазинов, спиро[пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазинов], пиразоло[5,1-*b*][1,3,5]оксадиазин, пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазинов, пирано[3,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазинов, пиразоло[5,1-*b*]оксазолов.
4. Анализ строения синтезированных рядов соединений с использованием современных физико-химических методов.

Личный вклад автора. Диссертант принимал непосредственное участие в сборе, систематизации и анализе литературных данных, проведении синтезов, а также в обработке и анализе полученных результатов исследования, написании публикаций по результатам исследования.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 4 тезиса и материала доклада на международных и российских конференциях.

Апробация. Результаты проведенных исследований представлены на Всероссийской юбилейной конференции с международным участием «Современные достижения химических наук», (Пермь, 2016), IV молодежной школе-конференции «Современные аспекты химии» (Пермь, 2017), V Всероссийской конференции с международным участием «Енамины в органическом синтезе» (Пермь, 2017), Всероссийской конференции молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений» (Уфа, 2017).

Финансирование диссертационной работы проводилось *при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проекты № 4.6774.2017/8.9, 4.5894.2017/7.8) и РФФИ (проект № 16-43-590613).*

Структура диссертации. Диссертационная работа выполнена на 131 страницах машинописного текста. Включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы. Диссертация содержит 59 схем, 15 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 122 наименований.

Благодарность. Автор выражает благодарность к.х.н. Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, к.х.н.

Мокрушину И.Г. и Галееву А.Р. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение исследований соединений методом спектроскопии ЯМР, к.х.н. Степановой Е.Е. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение исследований соединений методом ВЭЖХ-МС, Шавриной Т.В. (ПГНИУ, г. Пермь) за выполнение ИК спектроскопических исследований, д.х.н., профессору Шурову С.Н. за выполнение квантово-химических расчетов молекул, а также всем сотрудникам кафедры органической химии ПГНИУ за помощь в работе.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** кратко сформулированы актуальность, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы. **Первая глава** представляет собой обзор литературы по способам генерирования ацил(имидоил)кетенов термоллизом моноциклических и конденсированных пирролдионов, а также реакциям 1,4-диполярного [4+2]-циклоприсоединения. Во **второй главе** обсуждаются результаты проведенных исследований, приводятся и анализируются результаты данных ЯМР спектров и РСА синтезированных веществ. **Третья глава** содержит описания экспериментальных методик, физические и спектральные характеристики синтезированных соединений.

Глава 2. Синтез и термолитические превращения 1-[(диарилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионов (обсуждение полученных результатов)

2.1. Постановка задачи

В настоящее время имеется большое количество публикаций, посвященных исследованию термоллиза пиррол-2,3-дионов самого различного строения. В результате термоллиза пиррол-2,3-дионов генерируются кетены, реакционная способность которых в большей степени определяется природой заместителя у имидоильного атома азота. Дополнительная функционализация атома азота кратной N=C связью увеличивает препаративные возможности образующихся при термоллизе пиррол-2,3-дионов ацил(гидразоноил)кетенов. Генерирование кетенов такого типа может привести к реализации совершенно новых направлений их внутри и межмолекулярной стабилизации. В связи с этим в качестве объектов исследования были выбраны 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы. Таким образом, целью работы являлось исследование термоллиза 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов.

2.2. Синтез 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов

Конденсацией Кляйзена ацетофенонов и 3,3-диметилбутан-2-она с диметилноксалатом в присутствии метилата натрия получены метиловые эфиры ароилпировиноградных кислот **1а-в**, и пивалоилпировиноградной кислоты **1г**, взаимодействием которых с гидразонами бензофенона и флуоренона получены соответствующие энгидразины – метил (*Z*)-2-(2-(диарилметилен)гидразинил)-4-оксо-4-фенилбут-2-еноаты **2а-в**, **д**, **е** и метил (*Z*)-2-(2-(дифенилметилен)гидразинил)-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еноат **2г**. Взаимодействием этилового эфира бензоилуксусной кислоты **1д** с гидразоном бензофенона получен этил (*Z*)-3-(2-(дифенилметилен)гидразинил)-3-фенилакрилат **2ж** (Схема 1). При взаимодействии метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с гидразоном флуоренона в реакционной массе наряду с соединениями **2д**, **е** содержался рубицен **3**.

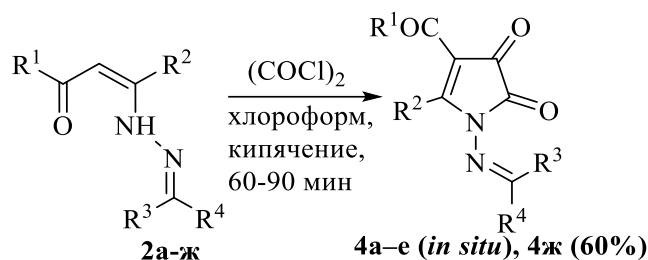


1: R¹ = Ph (**а**), C₆H₄Me-4 (**б**), C₆H₄Cl-4 (**в**), Me₃C (**г**); **2:** R¹ = R³ = R⁴ = Ph, R² = COOMe (**а**), R¹ = C₆H₄Me-4, R² = COOMe, R³ = R⁴ = Ph (**б**), R¹ = C₆H₄Cl-4, R² = COOMe, R³ = R⁴ = Ph (**в**), R¹ = Me₃C, R² = COOMe, R³ = R⁴ = Ph (**г**), R¹ = Ph, R² = COOMe, R³ + R⁴ = C₁₂H₈ (**д**), R¹ = C₆H₄Me-4, R² = COOMe, R³ + R⁴ = C₁₂H₈ (**е**), R¹ = EtO, R² = R³ = R⁴ = Ph (**ж**)

Схема 1 – Синтез энгидразинов взаимодействием метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот и этилового эфира бензоилуксусной кислоты с гидразонами бензофенона и флуоренона

Взаимодействием энгидразинов **2а-ж** с оксалилхлоридом получены 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы **4а-е** и 1-[(дифенилметилен)амино]-5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дион **4ж** (Схема 2).

Попытки выделить пирролдионы **4а-е** в индивидуальном виде не привели к успеху. Поэтому, с целью экономии времени эксперимента, во всех дальнейших реакциях был использован одnoreакторный метод синтеза, исключая стадию выделения пирролдионов в индивидуальном виде.

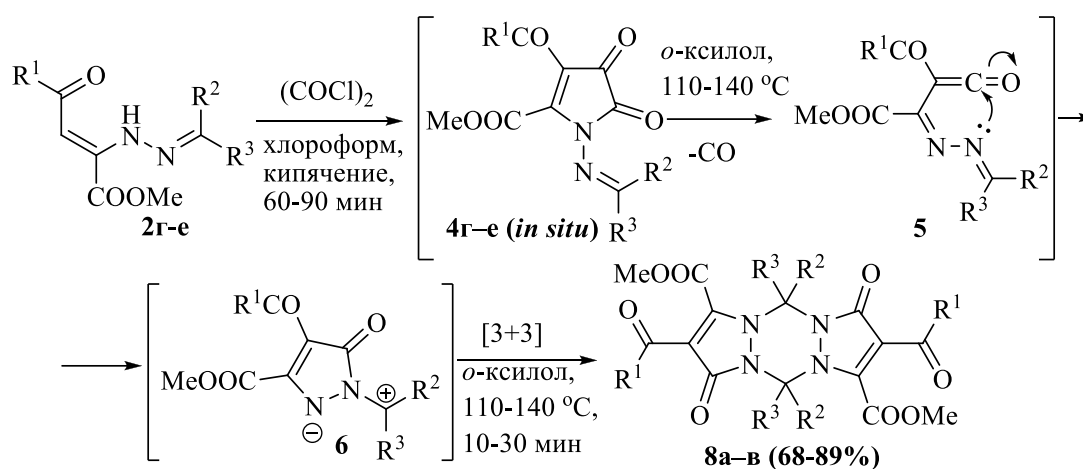


2 и 4: $R^1 = R^3 = R^4 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{COOMe}$ (**а**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $R^2 = \text{COOMe}$, $R^3 = R^4 = \text{Ph}$ (**б**),
 $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, $R^2 = \text{COOMe}$, $R^3 = R^4 = \text{Ph}$ (**в**), $R^1 = \text{Me}_3\text{C}$, $R^2 = \text{COOMe}$, $R^3 = R^4 = \text{Ph}$ (**г**),
 $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{COOMe}$, $R^3 + R^4 = \text{C}_{12}\text{H}_8$ (**д**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $R^2 = \text{COOMe}$, $R^3 + R^4 = \text{C}_{12}\text{H}_8$ (**е**),
 $R^1 = \text{EtO}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{Ph}$ (**ж**)

Схема 2 – Синтез замещенных 1-[(диарилметилен)амино]-1H-пиррол-2,3-дионов

2.3. Термолиз 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1H-пиррол-2,3-дионов в отсутствие партнера по реакции

Выдерживание 1H-пиррол-2,3-дионов **4г-е**, полученных *in situ*, в безводном *o*-ксилоле при температуре 110-140°C в течение 10-15 мин приводит к образованию диметил 2,8-диацил-1,7-диоксо-1H,5H,7H,11H-дипиразоло[1,2-а:1',2'-d][1,2,4,5]тетразин-3,9-дикарбоксилатов **8а-в** (**Схема 3**). Структура соединений **8а-в** подтверждена методом РСА на примере соединения **8б**.



2 и 4: $R^1 = \text{Me}_3\text{C}$, $R^2 = R^3 = \text{Ph}$ (**г**), $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 + R^3 = \text{C}_{12}\text{H}_8$ (**д**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $R^2 + R^3 = \text{C}_{12}\text{H}_8$ (**е**); **8:** $R^1 = \text{Me}_3\text{C}$, $R^2 = R^3 = \text{Ph}$ (**а**), $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 + R^3 = \text{C}_{12}\text{H}_8$ (**б**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $R^2 + R^3 = \text{C}_{12}\text{H}_8$ (**в**)

Схема 3 – Схема образования диметил 2,8-диацил-1,7-диоксо-1H,5H,7H,11H-дипиразоло[1,2-а:1',2'-d][1,2,4,5]тетразин-3,9-дикарбоксилатов

Выдерживание 1H-пиррол-2,3-дионов **4а, б** в безводном *o*-ксилоле при температуре 110-140°C в течение 10-15 мин приводит к образованию диметил 3,9-диароил-5,5,11,11-тетрафенил-5H,11H-дипиразоло[5,1-*b*:5',1'-*f*][1,5,3,7]диоксадиазоцин-2,8-дикарбоксилатов **9а, б** (**Схема 4**). Структура соединений **9а, б** подтверждена методом РСА на примере соединения **9а**.

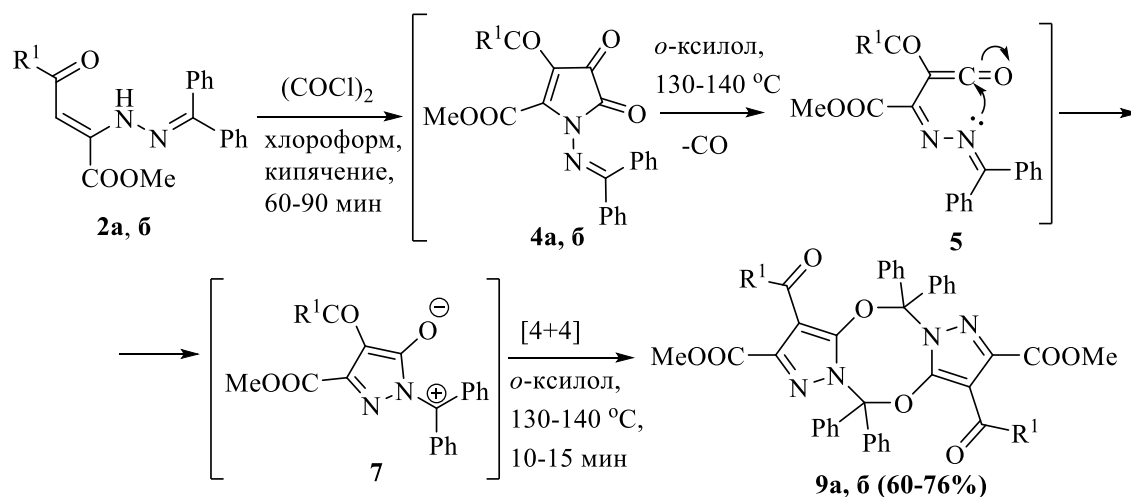


Схема 4 – Схема образования диметил 3,9-диаройл-5,5,11,11-тетрафенил-5H,11H-дипиразоло[5,1-*b*:5',1'-*f*][1,5,3,7]диоксадиазоцин-2,8-дикарбоксилатов

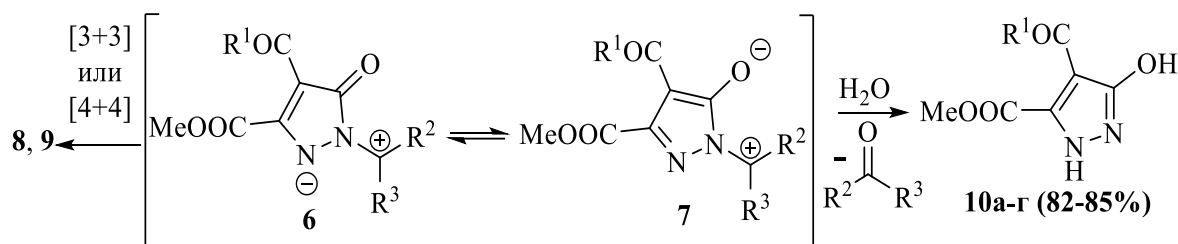
Диоксадиазоцины **9a, б** образовывались лишь после охлаждения реакционной массы до комнатной температуры и добавления в нее более полярного, чем *o*-ксилол, растворителя, например, диэтилового эфира. Возможно, более полярный растворитель стабилизирует диполь **7** и сдвигает равновесие в сторону образования его димера. Однако, попытки заменить растворитель, в котором проводится термолит пирролдионов (*o*-ксилол), на более полярный – нитробензол или ДМСО не привели ни к образованию тетразинов **8**, ни к образованию диоксадиазоцинов **9**. Изменение заместителей в 1, 4 и 5 положениях пирролдионного цикла и полярности растворителя не позволило однозначно судить о направлении реакции димеризации диполей **6** и **7**: экспериментально наблюдалось образование только тетразинов **8a-в** термолитом пирролдионов **4г-е** и только диоксадиазоцинов **9a, б** термолитом пирролдионов **4a, б**.

Поэтому, с целью подтверждения экспериментально найденной зависимости образования димеров, в рамках настоящего исследования в программном пакете GAMESS/Firefly методом теории функционала плотности [функционал B3LYP, базис 6-31 G(d)] проведены квантово-химические расчеты по оптимизации геометрии и расчетам полных энергий образования соединений **8a** и **9a**, полученных в ходе реакции, а также альтернативных им димеров **8a'** и **9a'**, синтезировать которые не удалось (**Схема 5**).

Из расчета полных энергий образования соединений следует, что димер **9a** стабильнее альтернативного ему димера **9a'** на 14.2 кДж/моль, а димер **8a** стабильнее димера **8a'** на 9.2 кДж/моль. Таким образом, проведенные расчеты полностью согласуются с экспериментальными данными.

типа, (см. главу 2.8. Термолиз 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии 1-изоцианоадамантана в основном тексте диссертации).

С реакцией димеризации диполей **6** и **7** конкурирует их гидролиз с участием влаги воздуха и следов воды в растворителях, при котором происходит отщепление диарилкетона и образование метил 4-(4-ацил)-3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-карбоксилатов **10а-г** (Схема 7).



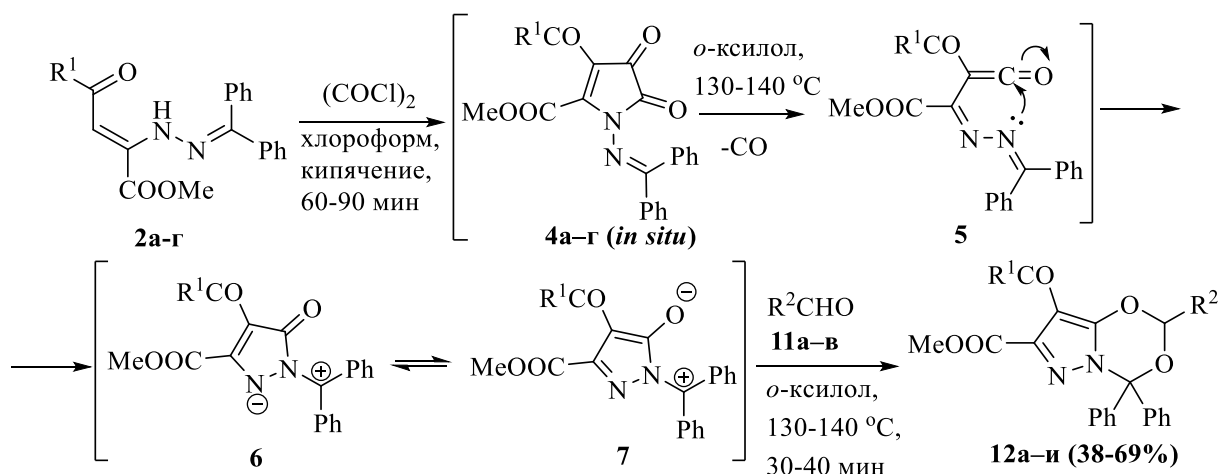
10: R¹ = Ph (**а**), C₆H₄Me-4 (**б**), C₆H₄Cl-4 (**в**), Me₃C (**г**)

Схема 7 – Схема образования метил 4-(4-ацил)-3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-карбоксилатов

Использование свежеперегнанных, сухих растворителей позволяет свести выход соединений **10а-г** практически к нулю. Структура соединений **10а-г** подтверждена РСА на примере соединения **10б**.

2.4. Термолиз 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии ароматических альдегидов

При взаимодействии 1*H*-пиррол-2,3-дионов **4а-г**, с ароматическими альдегидами **11а-в** в соотношении 1:1, проводимом кипячением раствора реагентов при температуре 130-140°C в безводном *о*-ксилоле в течение 30-40 мин с хорошими выходами получены метил 2-арил-8-ацил-4,4-дифенил-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазин-7-карбоксилаты **12а-и** (Схема 8). Структура соединений **12а-и** подтверждена РСА на примере соединений **12а, г**.



2 и 4: R¹ = Ph (**а**), R¹ = C₆H₄Me-4 (**б**), R¹ = C₆H₄Cl-4 (**в**), R¹ = Me₃C (**г**); **11:** R² = C₆H₄Br-4 (**а**), R² = C₆H₃Cl₂-2,4 (**б**), R² = Ph (**в**); **12:** R¹ = Ph, R² = C₆H₄Br-4 (**а**), R¹ = C₆H₄Me-4, R² = C₆H₄Br-4 (**б**), R¹ = C₆H₄Cl-4, R² = C₆H₄Br-4 (**в**), R¹ = Ph, R² = C₆H₄Cl₂-2,4 (**г**), R¹ = C₆H₄Me-4,

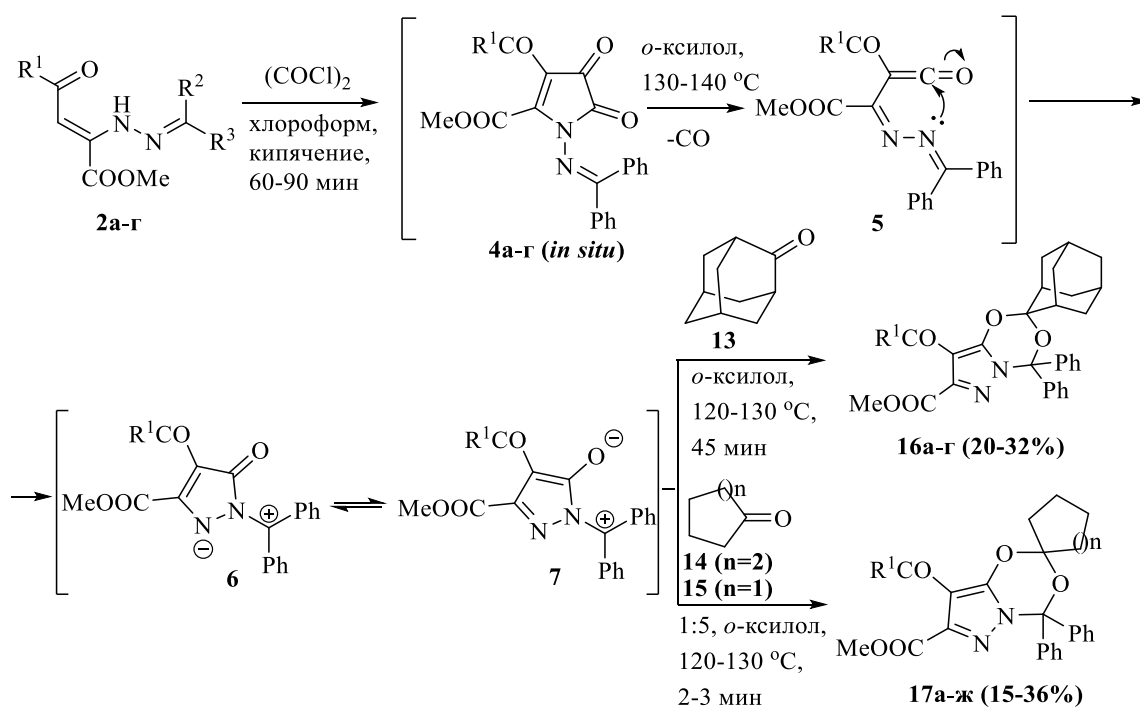
$R^2 = C_6H_4Cl_2-2,4$ (д), $R^1 = C_6H_4Cl-4$, $R^2 = C_6H_4Cl_2-2,4$ (е), $R^1 = Me_3C$, $R^2 = C_6H_4Cl_2-2,4$ (ж),
 $R^1 = R^2 = Ph$ (з), $R^1 = C_6H_4Me-4$, $R^2 = Ph$ (и)

Схема 8 – Схема взаимодействия замещенных 1-[(дифенилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионов с ароматическими альдегидами

Образование соединений **12а-и** происходит, по-видимому, вследствие термического декарбонилирования пирролдионов **4а-г**, приводящего к генерированию гидразоноилкетенов **5**, претерпевающих внутримолекулярную циклизацию с образованием азометиниминов **6**, которые в енолят-иминиевой форме **7** вступают в реакцию диполярного [4+2]-циклоприсоединения с ароматическими альдегидами.

2.5. Термолиз 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии кетонов

При взаимодействии 1*H*-пиррол-2,3-дионов **4а-г** с адамантаном **13** (в соотношении 1:1), циклогексаном **14** и циклопентаном **15** (в соотношении 1:5), проводимом нагреванием раствора реагентов в безводном *o*-ксилоле при температуре 115-120°C в течение 3-40 мин получены продукты реакции диполярного [4+2]-циклоприсоединения – метил 8'-ацил-4',4'-дифенил-4'*H*-спиро[адамантан-2,2'-пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазин]-7'-карбоксилаты **16а-г** и метил 8'-ацил-4',4'-дифенил-4'*H*-спиро[циклоалкан-1,2'-пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазин]-7'-карбоксилаты **17а-ж**, а также, в качестве минорных продуктов, пиразолы **10а-г** (Схема 9). Структура соединений **16а-г** подтверждена РСА на примере соединения **16а**.



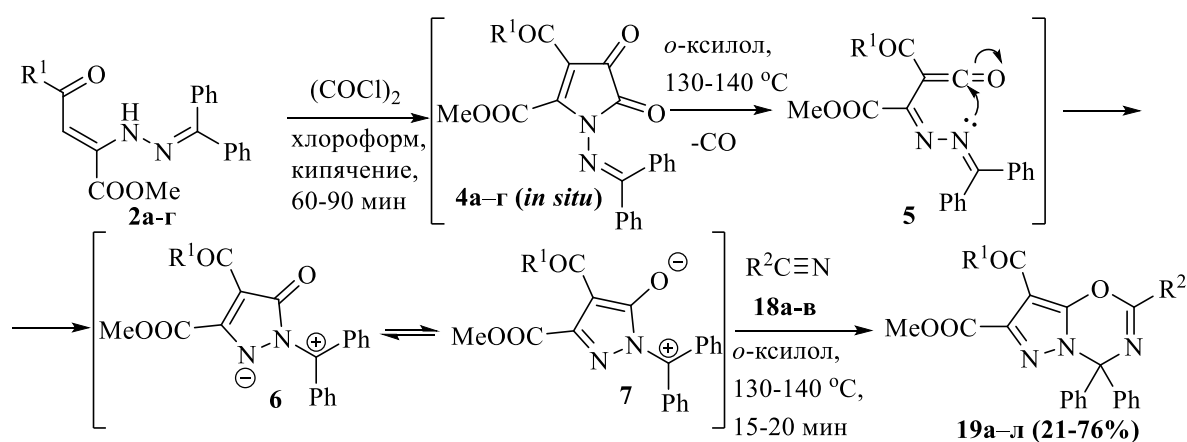
2, 4, 10 и **16**: $R^1 = Ph$ (а), $R^1 = C_6H_4Me-4$ (б), $R^1 = C_6H_4Cl-4$ (в), $R^1 = Me_3C$ (г); **17**: $R^1 = Ph$,
 $n = 2$ (а), $R^1 = C_6H_4Me-4$, $n = 2$ (б), $R^1 = C_6H_4Cl-4$, $n = 2$ (в), $R^1 = Me_3C$, $n = 2$ (г), $R^1 = Ph$,

$n = 1$ (д), $R^1 = C_6H_4Cl-4$, $n = 1$ (е), $R^1 = Me_3C$, $n = 1$ (ж)

Схема 9 – Схема взаимодействия 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с циклическими кетонами

2.6. Термолиз 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии ароматических нитрилов

При взаимодействии 1*H*-пиррол-2,3-дионов **4а-г** с ароматическими нитрилами **18а-в** получены продукты реакции диполярного [4+2]-циклоприсоединения – метил 8-ацил-2-арил-4,4-дифенил-4*H*-пиразоло[5,1-*b*][1,3,5]оксадиазин-7-карбоксилаты **19а-л** (**Схема 10**). Структура соединений **19а-л** подтверждена РСА на примере соединения **19а**.

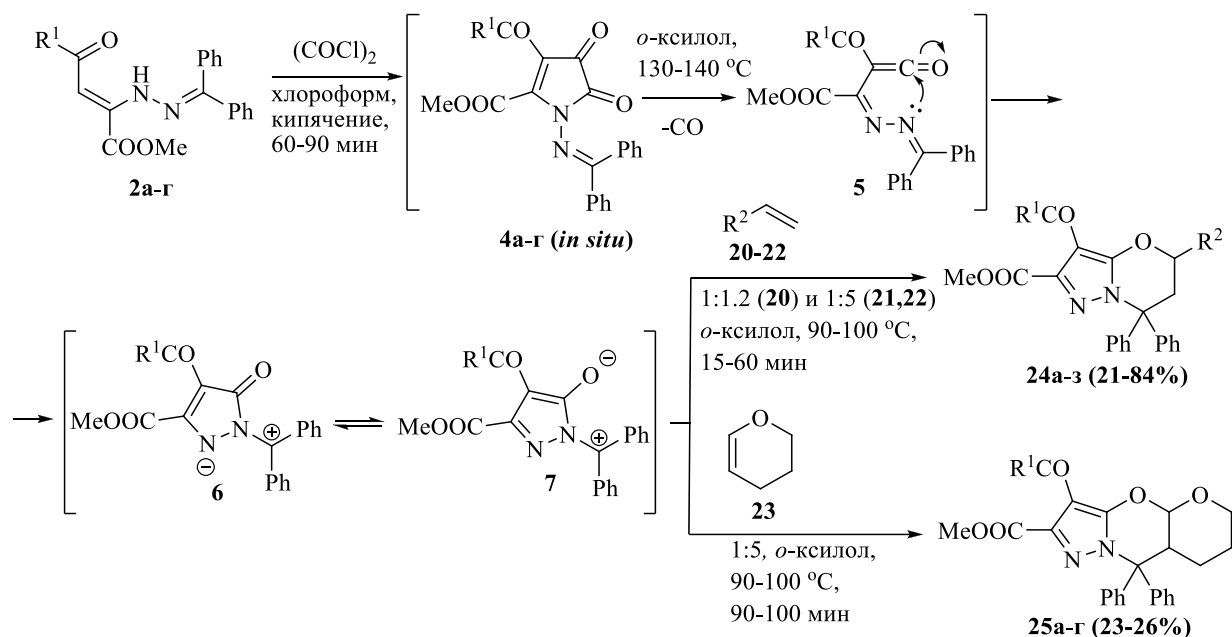


2 и 4: $R^1 = Ph$ (**а**), $R^1 = C_6H_4Me-4$ (**б**), $R^1 = C_6H_4Cl-4$ (**в**), $R^1 = Me_3C$ (**г**); **18:** $R^1 = C_6H_4Br-4$ (**а**), $R^1 = C_6H_4Me-4$ (**б**), $R^1 = Ph$ (**в**); **19:** $R^1 = Ph$, $R^2 = C_6H_4Br-4$ (**а**), $R^1 = C_6H_4Me-4$, $R^2 = C_6H_4Br-4$ (**б**), $R^1 = C_6H_4Cl-4$, $R^2 = C_6H_4Br-4$ (**в**), $R^1 = Me_3C$, $R^2 = C_6H_4Br-4$ (**г**), $R^1 = Ph$, $R^2 = C_6H_4Me-4$ (**д**), $R^1 = R^2 = C_6H_4Me-4$ (**е**), $R^1 = C_6H_4Cl-4$, $R^2 = C_6H_4Me-4$ (**ж**), $R^1 = Me_3C$, $R^2 = C_6H_4Me-4$ (**з**), $R^1 = C_6H_4Me-4$, $R^2 = Ph$ (**и**), $R^1 = C_6H_4Cl-4$, $R^2 = Ph$ (**к**), $R^1 = Me_3C$, $R^2 = Ph$ (**л**)

Схема 10 – Схема взаимодействия 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с ароматическими нитрилами

2.7. Термолиз 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии алкенов

При взаимодействии 1*H*-пиррол-2,3-дионов **2а-г** с винилбутиловым эфиром **20** (в соотношении 1:1.2), винилэтиловым эфиром **21**, стиролом **22** и 3,4-дигидро-2*H*-пираном **23** (в соотношении 1:5), проводимом нагреванием раствора реагентов в безводном *o*-ксилоле при температуре 90-130 °С в течение 10-90 мин, получены метил 5-алкокси-3-ацил-7,7-дифенил-6,7-дигидро-5*H*-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-2-карбоксилаты **24а-д**, 3-ароил-5,7,7-трифенил-6,7-дигидро-5*H*-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-2-карбоксилаты **24е, ж** и метил 3-ацил-9,9-дифенил-4а,7,8,8а-тетрагидро-6*H*,9*H*-пирано[3,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-2-карбоксилаты **25а-г**, а также, в качестве минорных продуктов, пиразолы **10а-г** (**Схема 11**). Структура соединений **25а-г** подтверждена РСА на примере соединения **25в**.



2

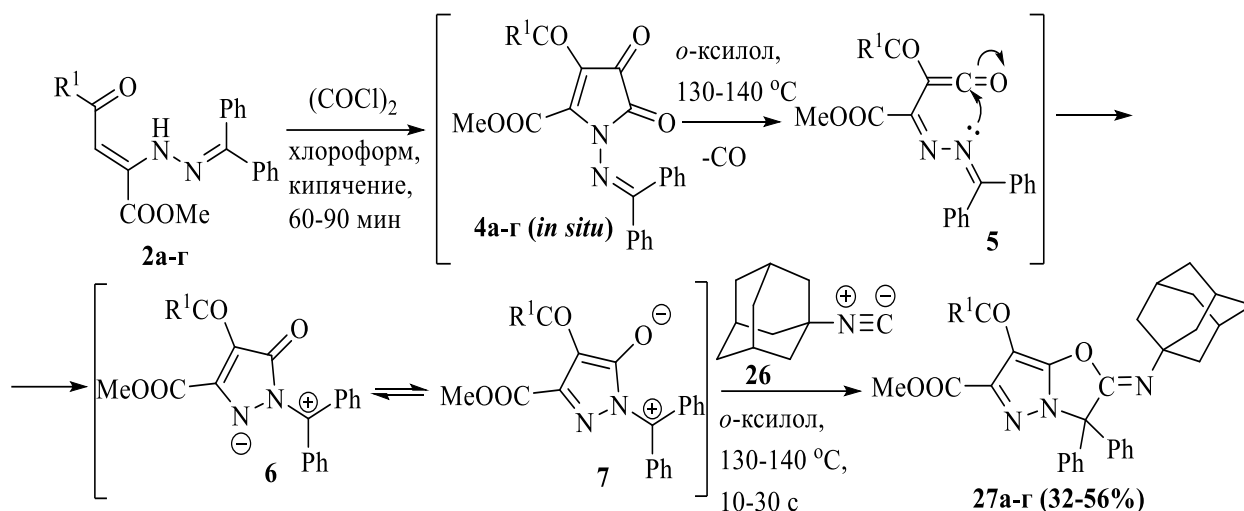
, 4, 10: R¹ = Ph (а), R¹ = C₆H₄Me-4 (б), R¹ = C₆H₄Cl-4 (в), R¹ = Me₃C (г); 20: R² = OBU;
 21: R² = OEt; 22: R² = Ph; 24: R¹ = Ph, R² = OBU (а), R¹ = C₆H₄Me-4, R² = OBU (б), R¹ = Me₃C,
 R² = OBU (в), R¹ = C₆H₄Me-4, R² = OEt, (г), R¹ = Me₃C, R² = OEt, (д), R¹ = C₆H₄Me-4, R² = Ph,
 (е), R¹ = C₆H₄Cl-4, R² = Ph, (ж); 25: R¹ = Ph (а), R¹ = C₆H₄Me-4 (б), R¹ = C₆H₄Cl-4 (в), R¹ =
 Me₃C (г)

Схема 11 – Схема взаимодействия 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с алкенами

2.8. Термолиз 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии 1-изоцианоадамантана

При взаимодействии 1*H*-пиррол-2,3-дионов 4а-г, полученных *in situ*, с 1-изоцианоадамантаном 26 в соотношении 1:1, проводимом нагреванием раствора реагентов в безводном *o*-ксилоле при температуре 130-140 °C в течение 10-30 сек, получены метил (*Z*)-2-(((3*s*,5*s*,7*s*)-адамантан-1-ил)имино)-7-(4-ацил)-3,3-дифенил-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]оксазол-6-карбоксилаты 27а-г (Схема 12). Структура соединений 27а-г подтверждена РСА на примере соединения 27г.

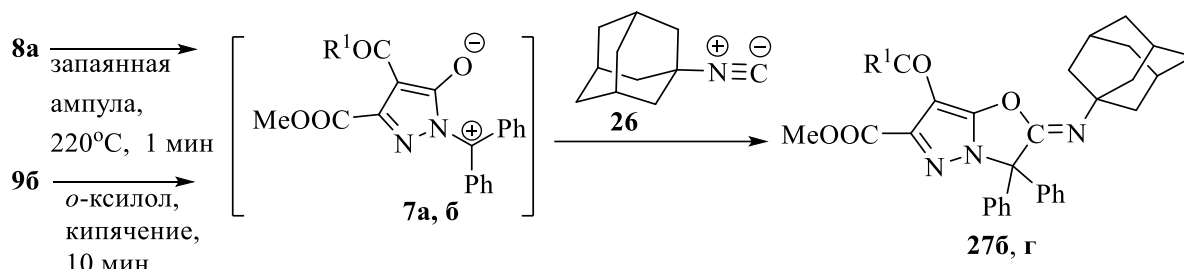
Образование соединений 27а-г происходит, по-видимому, вследствие термического декарбонилирования пирролдионов 4а-г, приводящего к генерированию гидразоноилкетенов 5, претерпевающих внутримолекулярную циклизацию с образованием азометиниминов 6. В присутствии изоцианоадамантана 26, выступающего в роли дипольрофила, азометинимины 6 в енолят-иминиевой форме 7 вступают с ними в реакцию дипольного [4+1] циклоприсоединения.



$2, 4$ и 27 : $R^1 = \text{Ph}$ (**a**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$ (**б**), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**в**), $R^1 = \text{Me}_3\text{C}$ (**г**)

Схема 12 – Схема взаимодействия 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1-изоцианоадамантаном

Соединения **27б, г** синтезированы также путем «перехвата» изоцианоадамантаном **26** 1,4-диполей **7а, б**, полученных термическим разложением тетразина **8а** и диоксадиазоцина **9б**. Таким образом, это подтверждает обратимость димеризации диполей, а также позволяет использовать тетразины **8** и диоксадиазоцины **9** в качестве «скрытых» источников 1,4-диполей *CNCO*-типа (**Схема 13**).



7 : $R^1 = \text{Me}_3\text{C}$ (**а**), $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$ (**б**); 27 : $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$ (**б**), $R^1 = \text{Me}_3\text{C}$ (**г**)

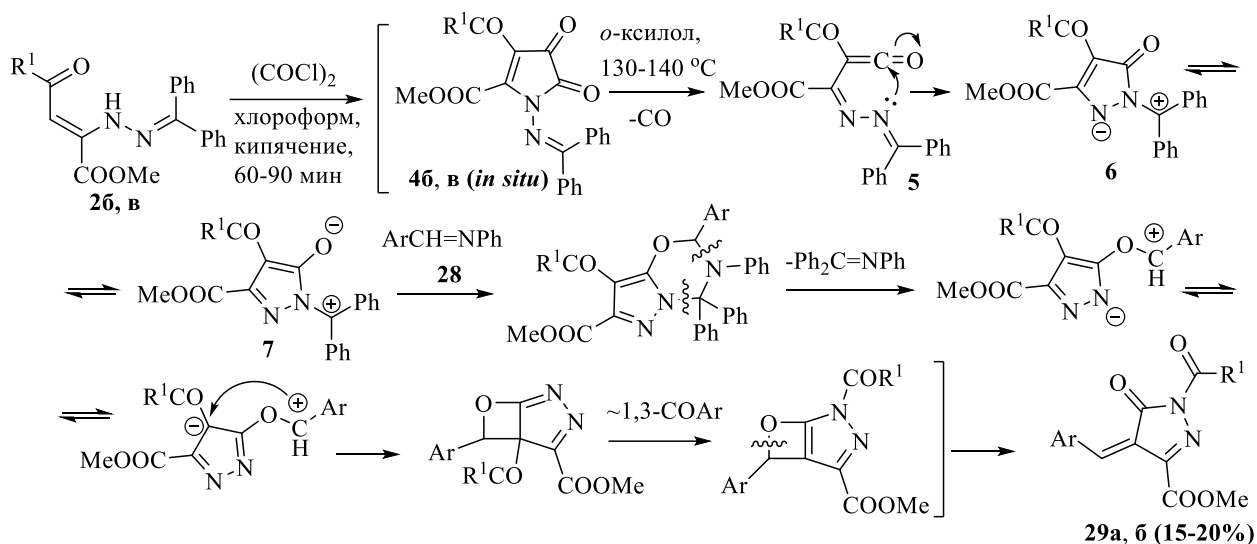
Схема 13 – Схема альтернативного пути синтеза соединений **27** путем термического разложения димеров

2.9. Термолит 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии основания Шиффа

При взаимодействии 1*H*-пиррол-2,3-дионов **4б, в** с (*Z*)-1-(3,4-диметокси-фенил)-*N*-фенилметанимином **28** в соотношении 1:1, проводимом кипячением раствора реагентов при температуре 130-140°C в безводном *o*-ксилоле в течение 15-20 мин, получены метил (*Z*)-1-(4-ароил)-4-(3,4-диметоксибензилиден)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирозол-3-карбоксилаты **29а, б** (**Схема 14**), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **29б**.

Образование соединений **29а, б** происходит, по-видимому, вследствие термического декарбонилирования пирролдионов **4б, в**, генерирования

гидразоноилкетенов **5**, претерпевающих внутримолекулярную циклизацию с образованием азометиниминов **6**. В присутствии основания Шиффа азометинимины **6** в енолят-иминиевой форме **7** вступают в реакцию диполярного [4+2] циклоприсоединения с образованием ожидаемых пиразоло[2,3-*e*][1,3,5]оксадиазинов, которые претерпевают отщепление имида бензофенона с дальнейшей перегруппировкой (Схема 14).



2, 4: $R^1 = C_6H_4Me-4$ (**6**), $R^1 = C_6H_4Cl-4$ (**в**); **28:** $Ar = 3,4-(MeO)_2C_6H_3$;

29: $Ar = 3,4-(MeO)_2C_6H_3$, $R^1 = C_6H_4Me-4$ (**а**), $Ar = 3,4-(MeO)_2C_6H_3$, $R^1 = C_6H_4Cl-4$ (**б**)

Схема 14 – Схема образования метил (*Z*)-1-(4-ароил)-4-(3,4-диметоксибензиден)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоксилатов

2.10. Термолиз 1-[(дифенилметилиден)амино]-5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона

Нами были предприняты попытки расширения круга используемых замещенных 1-метилиденамино-1*H*-пиррол-2,3-дионов с целью исследования границ применимости методологии генерирования 1,4-диполей *CNCO*-типа.

Выдерживание 1*H*-пиррол-2,3-диона **4ж** в безводном псевдокумоле при температуре 160-170°C в течение 15-20 мин приводит к образованию диэтил 2,5,5,8,11,11-гексафенил-5*H*,11*H*-дипиразоло[5,1-*b*:5',1'-*f*][1,5,3,7]диоксадиазоцин-3,9-дикарбоксилата **30** (Схема 15).

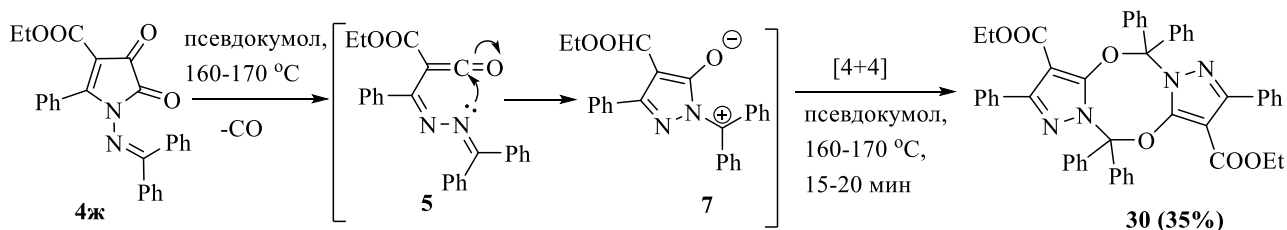


Схема 15 – Схема образования диэтил 2,5,5,8,11,11-гексафенил-5*H*,11*H*-дипиразоло[5,1-*b*:5',1'-*f*][1,5,3,7]диоксадиазоцин-3,9-дикарбоксилата

При взаимодействии 1*H*-пиррол-2,3-диона **4ж** с *n*-бромбензальдегидом в соотношении 1:1, проводимом кипячением раствора реагентов при температуре 160-170°C в безводном *o*-ксилоле в течение 15-20 мин, получен этил 2-(4-бромфенил)-4,4,7-трифенил-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазин-8-карбоксилат **31** (Схема 16).

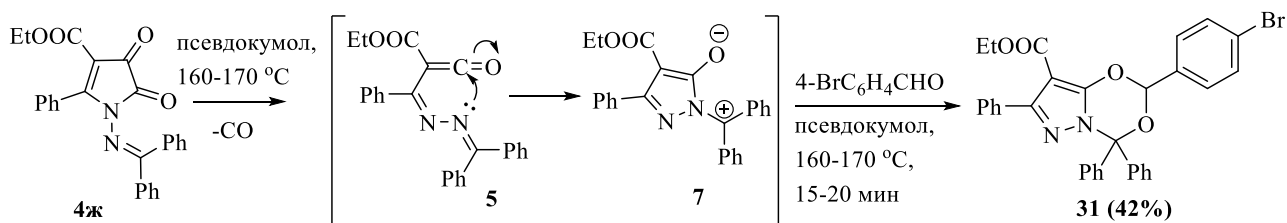
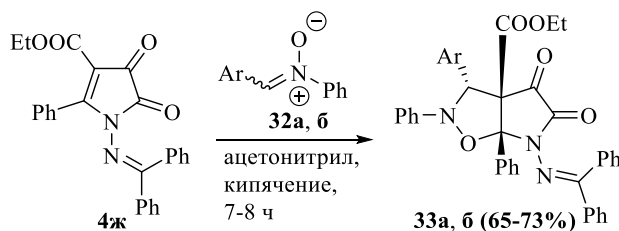


Схема 16 – Схема образования этил 2-(4-бромфенил)-4,4,7-трифенил-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазин-8-карбоксилата

Таким образом, термолиз 1-[(дифенилметилен)амино]-5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона **4ж** в инертных условиях приводит к генерированию 1,4-диполя *CNCO*-типа, который в отсутствии партнера по реакции подвергается димеризации путем [4+4]-циклоприсоединения, а в присутствии *n*-бромбензальдегида – к образованию продукта [4+2]-диполярного циклоприсоединения.

2.11. Взаимодействие 1-[(дифенилметилен)амино]-5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с нитронами

Все попытки перехватить образующиеся в результате термолиза 1-[(дифенилметилен)аминозамещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов 1,4-диполи с помощью нитронов не привели к успеху. В реакцию [3+2]-диполярного циклоприсоединения с нитронами пирролдионы **4а-г** также не вступали. При взаимодействии пирролдиона **4ж** с нитронами **32а, б** в соотношении 1:1 и 1:2, в кипящем безводном ацетонитриле в течение 7–8 ч с хорошим выходом образуются замещенные этил 6-[(дифенилметилен)амино]-4,5-диоксо-2,6а-дифенилгексагидро-3*H*-пирроло[3,2-*d*]изоксазол-3*a*-карбоксилаты **33а, б** (Схема 17). Анализ реакционных масс методом ЯМР ¹H спектроскопии и ВЭЖХ показал отсутствие изомеров соединений **33а, б**, а также продуктов реакции в соотношении 1:2.



32 и **33**: R¹ = C₆H₄Cl-4 (**а**), R¹ = Ph (**б**)

Схема 17 – Схема образования замещенных этил 6-[(дифенилметилен)амино]-4,5-диоксо-2,6а-дифенилгексагидро-3*H*-пирроло[3,2-*d*]изоксазол-3*a*-карбоксилатов.

Образование соединений **33а, б** происходит, по-видимому, вследствие

регио- и диастереоселективного [3+2]-циклоприсоединения нитронов **32а, б** к эндоциклической кратной связи $C^4=C^5$ пирролдiona **4ж**.

Заключение

1. Термолиз 1-[(диарилметилен)амино]замещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов в инертных условиях приводит к генерированию гидразоноилкетенов, претерпевающих внутримолекулярную циклизацию с образованием цвиттерионов, которые можно представить в виде 1,3-*CNN* и 1,4-*CNCO* диполей, способных в отсутствие реагента-перехватчика димеризоваться по типу [3+3] или [4+4]. Процесс димеризации является термически обратимым. Нагревание димеров приводит к их диссоциации с образованием исходных диполей.
2. Термолиз 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии диполярофилов, в качестве которых могут выступать карбальдегиды, циклические кетоны, алкены, содержащие электронодонорные группы, ароматические нитрилы, приводит к образованию гетероциклических систем пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазина, спиро[циклоалкан[пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазина]], пиразоло[5,1-*b*][1,3,5]оксадиазина, пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина, пирано[3,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина, пиразоло[5,1-*b*]оксазола.
3. Алкены, содержащие электроноакцепторные группы не взаимодействуют с 1-[(дифенилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионами в условиях термолиза.
4. Термолиз 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии 1-изоцианоадамантана приводит к образованию гетероциклической системы пиразоло[5,1-*b*]оксазола.
5. Термолиз 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии оснований Шиффа, в результате перегруппировки, приводит к образованию замещенных 4-бензилиденпиразол-5-онов.

Анализируя результаты проведенных исследований, можно выделить пять основных направлений термолитических превращений 1-[(диарилметилен)амино]замещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов (**Схема 18**).

Термолиз 1-[(диарилметилен)амино]замещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов в отсутствие партнера по реакции приводит к образованию двух типов диполей: 1,3-*CNN* типа и 1,4-*CNCO* типа, которые димеризуются по типу «голова к хвосту» с образованием соответствующих продуктов [3+3] и [4+4] циклоприсоединения (**пути А и Б**).

Термолиз 1-[(диарилметилен)амино]замещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов в условиях перехвата промежуточно образующихся диполей алкенами, содержащими электронодонорные группы, ароматическими альдегидами, циклическими кетонами и ароматическими нитрилами приводит к образованию продуктов диполярного [4+2]-циклоприсоединения (**путь В**). При использовании в качестве реагента-перехватчика изоцианида происходит образование продуктов диполярного [4+1]-циклоприсоединения (**путь Г**).

Использование основания Шиффа в качестве реагента-перехватчика приводит к продуктам диполярного [4+2]-циклоприсоединения с последующей перегруппировкой с образованием замещенных пиразолонов (путь Д).

Осуществление одного из этих направлений определяется особенностями используемого диполярофила.

Описанные реакции представляют собой удобные методы синтеза, позволяющие получать труднодоступные замещенные пиразолооксазины, пиразолодиоксазины и пиразолооксадиазины, структурные фрагменты которых встречаются в ряде синтетических и природных биологически активных соединений.

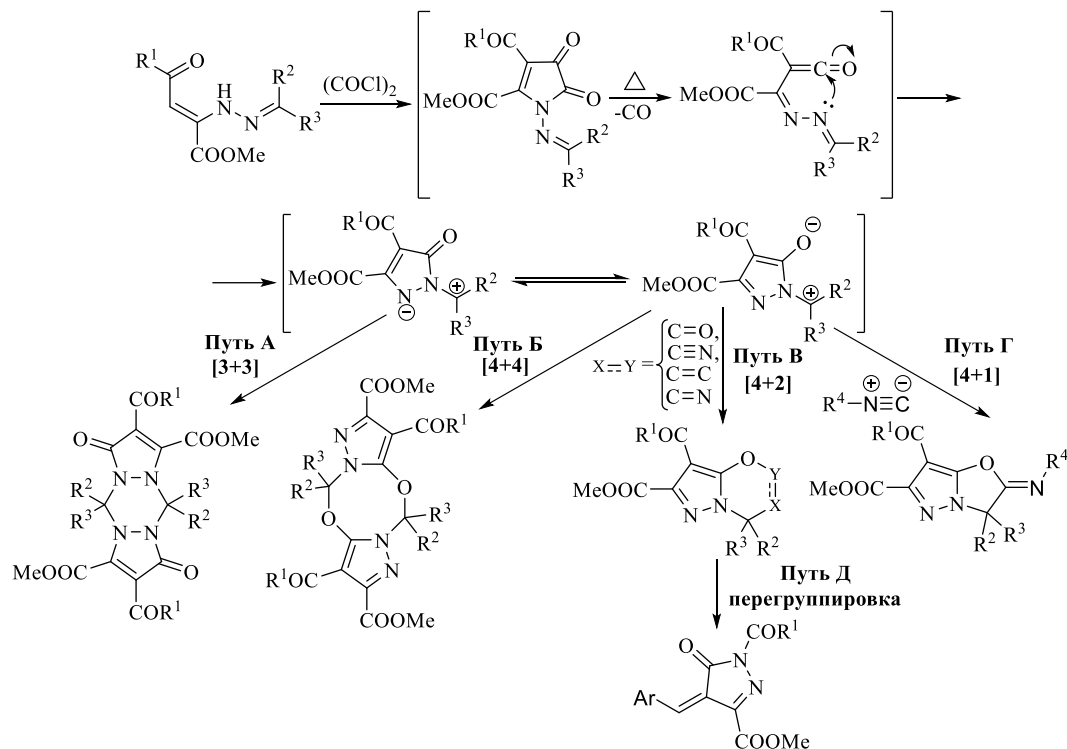


Схема 18

Планируется продолжить исследование термоллиза исходных 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с использованием в качестве реагентов-перехватчиков других диполярофилов, не использованных в данной работе (азосоединений, нитрозосоединений, сероуглерода, и др.), в том числе и генерируемых *in situ* (карбенов, аринов), а также с различными нуклеофильными реагентами с целью провести реакции с образованием новых гетероциклических молекул. Полученные соединения являются перспективными в биологических испытаниях на выявление различного рода активностей.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. Zhulanov, V. E. New method for in situ generation of enolate-iminium 1,4-dipoles for [4+2] and [4+1] dipolar heterocycloaddition reactions / V.E.

- Zhulanov, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets, Rubin M. // RSC Advances. – 2016. – Vol. 6. – № 93. – P. 90239–90247. DOI: 10.1039/C6RA21981K (1.1 п.л./ 0.25 п.л.).
- 2. Жуланов, В. Е.** Регио- и диастереоселективное 1,3-диполярное циклоприсоединение нитронов к 1-(метилиденамино)-1*H*-пиррол-2,3-диону / В.Е. Жуланов, М.В. Дмитриев, А.А. Мороз, Д.Н. Бабенцев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52. – Вып. 10. – С. 1536–1537 (0.1 п.л./ 0.02 п.л.).
 - 3. Жуланов, В. Е.** Термолиз 1-(метилиденамино)-1*H*-пиррол-2,3-дионов. Образование пиразолодиоксазинов при [4+2]-циклоприсоединении азометиниминов к арилкарбальдегидам / В.Е. Жуланов, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2017. – Т.53. – Вып.5. – С.719–722 (0.4 п.л./ 0.14 п.л.).
 - 4. Жуланов, В. Е.** Термолиз 1-(метилиденамино)-1*H*-пиррол-2,3-дионов. Синтез пиразолооксазинов путем [4+2]-циклоприсоединения азометиниминов к алкенам / В.Е. Жуланов, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2017. – Т.53. – Вып.10. – С.1504–1508 (0.48 п.л./ 0.16 п.л.).

Тезисы докладов и материалы конференций

- 5. Жуланов, В. Е.** Термолиз 1-дифенилметиленамино-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии альдегидов и кетонов / В.Е. Жуланов, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Тезисы докладов Всероссийской юбилейной конференции с международным участием «Современные достижения химических наук», Пермь. – 2016. – С. 83–85 (0.07 п.л./ 0.02 п.л.).
- 6. Жуланов, В. Е.** Новое направление реакции термолиза 1-(метилиденамино)-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии оснований Шиффа / В.Е. Жуланов, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Тезисы докладов IV молодежной школы – конференции «Современные аспекты химии», Пермь. – 2017. – С. 105–106 (0.1 п.л./ 0.03 п.л.).
- 7. Жуланов, В. Е.** Синтез и термолитические превращения 1-[(диарилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионов / В.Е. Жуланов, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Тезисы докладов V Всероссийской конференции с международным участием «Енамины в органическом синтезе», Пермь. – 2017. – С. 40 (0.03 п.л./ 0.01 п.л.).
- 8. Жуланов, В. Е.** Синтез и термолитические превращения 1-[(диарилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионов / В.Е. Жуланов, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Тезисы докладов Всероссийской конференции молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений» Уфа. – 2017. – С. 101–102 (0.05 п.л./ 0.02 п.л.).