

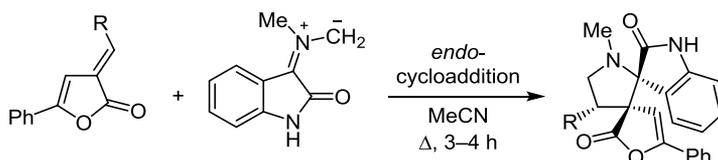
Взаимодействие арилметиленовых производных 3H-фуран-2-онов с азометин-илидом

Александр А. Аниськов^{1*}, Ирина Е. Камнева¹,
Мария А. Железнова², Алевтина Ю. Егорова¹

¹ Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского,
ул. Астраханская, 83, Саратов 410012, Россия; e-mail: aniskovalvis@gmail.com

² Пермская государственная сельскохозяйственная академия
им. академика Д. Н. Прянишникова,
ул. Петропавловская, 23, Пермь 614990, Россия; e-mail: macha.1234@mail.ru

Поступило 2.07.2015
Принято 11.08.2015



Реакцией 1,3-дипольного циклоприсоединения азометин-илида к 3-арилметилен-3H-фуран-2-онам синтезированы неизвестные ранее диспирропирролидины. Показано, что реакция протекает диастереоселективно, через *эндо*-переходное состояние. Обсуждаются альтернативные переходные состояния реакции.

Ключевые слова: азометин-илид, 3-арилметилен-3H-фуран-2-оны, 1,3-дипольное циклоприсоединение.

Циклоприсоединение азометин-илидов к электродефицитным алкенам представляет собой удобный способ получения пирролидинов и пирролизидинов.^{1–7} В частности, спиро- и диспирропирролидины – важные фрагменты многочисленных алкалоидов и биологически активных субстанций,^{8,9} многие из которых являются потенциальными противовирусными, противораковыми и антиконвульсантными агентами.^{10,11} В качестве доступных и перспективных субстратов в реакциях 1,3-дипольного циклоприсоединения могут использоваться 5-R-3-арилметилен-3H-фуран-2-оны.^{12,13} Ранее эти малоизученные соединения были введены в реакцию циклоприсоединения с неустойчивыми азометин-имидами, генерированными *in situ* из гидразонов.¹⁴ На основе рассматриваемых субстратов возможно построение диспироциклических систем, содержащих оксоиндольный фрагмент, в одну стадию при условии применения соответствующих 1,3-диполей. Удобными диполями для конструирования пирролидин(пирролизидин)оксоиндольных соединений являются нестабилизированные азометин-илиды, генерированные из изатинов.^{15,16} Учитывая возможность варьирования заместителей при двойной связи арилметиленовых производных фуран-2-онов, можно полагать, что рассматриваемый подход может быть весьма успешным в плане создания неизвестных ранее ансамблей

гетероциклов, содержащих диспирропирролидиновый фрагмент.

Исходные дипольрофилы – 3-арилметилен-5-фенил-3H-фуран-2-оны **1a–f**, получены по известной методике.¹² Азометин-илид генерировался *in situ* из изатина и саркозина в результате декарбоксиирования циклического интермедиата.¹⁶ При этом возможно образование двух диполей,^{16,17} различающихся конфигурацией илидов **A** и **B**² (схема 1). Следует отметить, что наиболее вероятная конфигурация диполя, генерированного декарбоксиированием, в том числе из изатинов, соответствует структуре **A**.^{2,18–21} При этом нельзя полностью исключить процесс взаимной изомеризации илидов **A** и **B**.²

Циклоприсоединение азометин-илида к 3-арилметилен-5-фенил-3H-фуран-2-онам **1a–f** может протекать нерегиоселективно с образованием двух структурных изомеров **2a–f** и **3a–f** (схема 2).

Однако, по данным спектроскопии ЯМР ¹H и ТСХ, реакция протекает именно региоселективно с образованием диспирропирролидинов **2a–f**, а не соединений **3a–f**. В спектре ЯМР ¹H продуктов присутствуют сигналы, соответствующие паре диастереотопных протонов 5-CH₂ при 3.61–3.69 м. д. (д. д., *J* = 8.1–8.8, *J* = 8.8–9.1) и 4.19–4.22 м. д. (т, *J* = 9.2–9.3), а также принадлежащие протону 4-CH при 4.38–4.54 м. д. (д. д.,

Схема 1

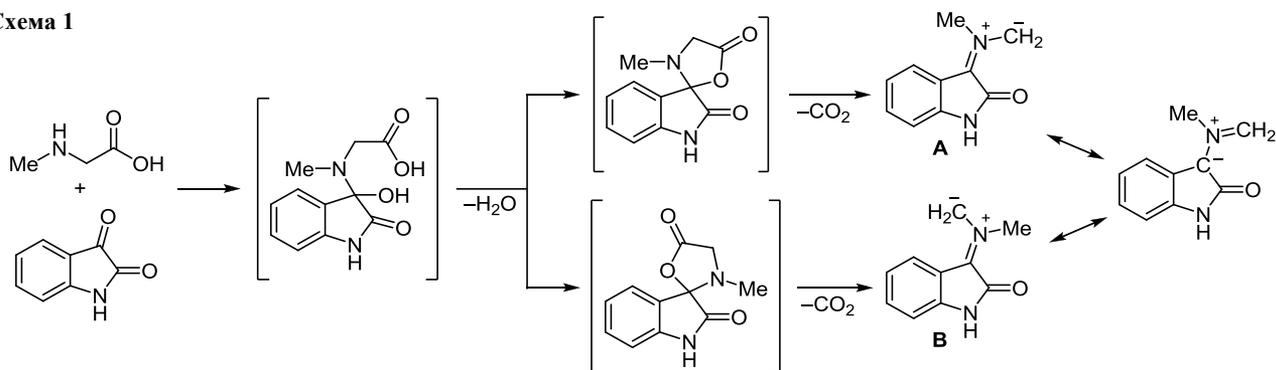


Схема 2

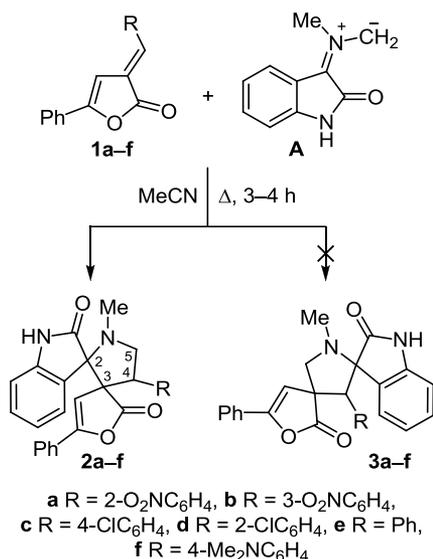
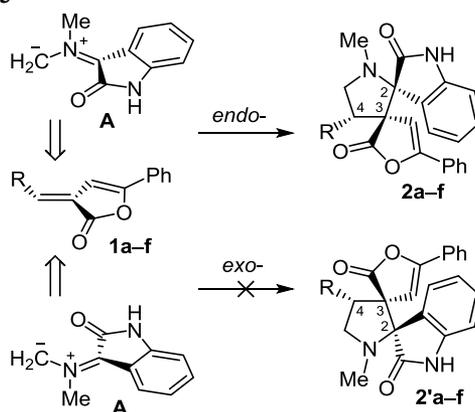


Схема 3



$J = 8.0\text{--}8.1$, $J = 9.2\text{--}10.0$). В спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются сигналы *sp*³-гибризованных атомов углерода пирролидинового фрагмента при 45.8–53.0 м. д. (C-4) и 58.6–59.0 м. д. (C-5), а также спироциклических атомов углерода C-3 и C-2 при 65.5–65.8 и 77.0–77.7 м. д. соответственно.

В ходе реакции происходит образование трех новых связей, а синтезированные пирролидиноспирооксиндолы содержат три асимметрических центра, включая два спироузла, что обуславливает возможность существования четырех пар диастереомеров (схема 3).

Относительная конфигурация стереоцентра C-4 и спироузлов C-2,3 установлена на основе данных экспериментов 1D и 2D NOESY. Так, при селективном насыщении винильного протона фуранонового цикла соединения **2a** наблюдается усиление ЯЭО сигналов протонов в *орто*-положениях нитрофенильного и оксоиндольного фрагментов (рис. 1). Полученные данные позволяют констатировать, что конфигурация синтезированных диспирооксиндолпирролидинов соответствует структуре **2**, а не **2'** (схема 3).

Известно,^{2,21,22} что в случае согласованного присоединения диполя **A** относительная конфигурация образующихся стереоцентров C-3,4 определяется стерео-

химией соответствующих положений реагирующего диполярфила, а структура переходного состояния и конфигурация вступающего во взаимодействие диполя влияет на относительную конфигурацию спироузла C-2, а также на положение заместителей при атоме C-5 (в рассматриваемых пирролидинах атом углерода C-5 прохиральный). Из опубликованных ранее работ известно²³ о *транс*-конфигурации заместителей при экзоциклической кратной связи диполярфилов, что в совокупности с данными стереохимии спироузла C-2, позволяет говорить о согласованном *эндо*-циклоприсоединении²¹ (схема 3).

С учетом опубликованных ранее данных,^{18,25–28} касающихся аналогичных диполей, генерированных на основе других аминокислот, можно считать наше предположение об *эндо*-циклоприсоединении сочлененного диполя **A** верным, что также исключает возможность изомеризации илидов **A** и **B** в данных условиях.

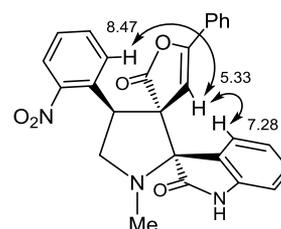


Рисунок 1. Корреляция ЯЭО протона Н-4' соединения **2a**.

Таким образом, нами впервые проведена реакция 3-арилметилиден-5-фенил-3*H*-фуран-2-онов с азометинидами. Установлено, что процесс протекает диастереоселективно как *эндо*-циклоприсоединение с образованием неизвестных ранее диспиропирролидинов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC ^1H - ^{13}C , ASAPHMQC ^1H - ^{13}C , 1D и 2D NOESY зарегистрированы на спектрометре Varian 400 (400 и 100 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно). Растворители: CD_3COCD_3 (соединения **2b,d**) и CDCl_3 (остальные соединения), внутренний стандарт TMS. Время смещения в экспериментах 1D и 2D NOESY 0.5 и 0.25 с соответственно. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Elementar varioMICROcube. Температуры плавления определены на столике Voetius. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Alumogram Sil G – UV 254, элюент гексан–EtOAc, 4:1.

Синтез диспиропирролидинов 2a–f (общая методика). Раствор 5 ммоль фуран-2-она **1a–f**, 0.88 г (5 ммоль) изатина и 0.45 г (5 ммоль) саркозина в 35 мл MeCN кипятят в течение 3–4 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, твердый остаток промывают гексаном. Соединения **2a–f** перекристаллизовывают из 2-PrOH.

11-Метил-13-(2-нитрофенил)-2-оксо-3-фенил-8,11-диазодиспиро-9,10-бензо[4.0.4.3]тридека-3-ен-1,7-дион (2a). Выход 1.75 г (75%), бежевые кристаллы, т. пл. 132–134 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.28 (3H, с, NCH₃); 3.61 (1H, д, *J* = 8.8, *J* = 8.1) и 4.22 (1H, т, *J* = 9.3, 5-CH₂); 4.54 (1H, д, *J* = 8.1, *J* = 9.2, 4-CH); 5.33 (1H, с, 4'-CH); 6.71 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 7.11 (1H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.19–7.30 (6H, м, H Ar); 7.38 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.57 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.76–7.64 (2H, м, H Ar); 8.47 (1H, д, *J* = 8.1, H Ar); 9.59 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 36.1 (NCH₃); 47.9 (C-4); 60.0 (C-5); 65.9 (C-3); 77.8 (C-2); 100.9; 109.9; 123.3; 123.9; 124.1; 124.2; 124.5; 124.8; 127.9; 128.4; 129.0; 132.1; 133.0; 130.6; 133.1; 141.8; 151.2; 154.0; 177.5; 178.6. Спектр 1D NOESY, δ , м. д. / δ , м. д.: 5.33/7.28; 5.33/8.47. Найдено, %: C 69.45; H 4.73; N 8.84. C₂₇H₂₁N₃O₅. Вычислено, %: C 69.37; H 4.53; N 8.99.

11-Метил-13-(3-нитрофенил)-2-оксо-3-фенил-8,11-диазодиспиро-9,10-бензо[4.0.4.3]тридека-3-ен-1,7-дион (2b). Выход 1.61 г (69%), бежевые кристаллы, т. пл. 138–139 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.24 (3H, с, NCH₃); 3.69 (1H, д, *J* = 9.0, *J* = 7.9) и 4.19 (1H, т, *J* = 9.5, 5-CH₂); 4.38 (1H, д, *J* = 9.8, *J* = 7.8, 4-CH); 5.46 (1H, с, 4'-CH); 6.76 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 7.11 (1H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.17–7.32 (6H, м, H Ar); 7.48 (1H, т, *J* = 7.7, H Ar); 7.53 (1H, т, *J* = 7.4, H Ar); 7.66 (1H, уш. с, NH); 7.85 (1H, д, *J* = 7.9, H Ar); 8.10 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 8.52 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 35.5 (NCH₃); 52.8 (C-4); 59.5 (C-5); 66.9 (C-3); 78.3 (C-2); 101.1; 109.8; 122.6; 123.7; 124.2; 124.5; 125.0; 127.1; 127.3; 128.5; 129.5; 130.1; 130.3; 136.1; 139.9; 141.5; 148.5; 153.3; 177.4; 178.6. Спектр HSQC ^1H - ^{13}C

(пирролидиновая часть), δ , м. д. / δ , м. д.: 3.69/59.5 (5-CH₂/C-5); 4.19/59.5 (5-CH₂/C-5); 4.38/52.8 (4-CH/C-4). Спектр 2D NOESY (ключевые корреляции) δ , м. д. / δ , м. д.: 5.46/7.11; 5.46/7.23; 5.46/7.85; 5.46/8.52. Найдено, %: C 69.56; H 4.94; N 8.79. C₂₇H₂₁N₃O₅. Вычислено, %: C 69.37; H 4.53; N 8.99.

11-Метил-2-оксо-3-фенил-13-(4-хлорфенил)-8,11-диазодиспиро-9,10-бензо[4.0.4.3]тридека-3-ен-1,7-дион (2c). Выход 1.62 г (71%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 138–139 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.29 (3H, с, NCH₃); 3.55 (1H, д, *J* = 8.4, *J* = 7.9) и 4.29 (1H, т, *J* = 9.3, 5-CH₂); 4.75 (1H, т, *J* = 9.3, 4-CH); 5.35 (1H, с, 4'-CH); 6.80 (1H, т, *J* = 10.7, H Ar); 7.03 (1H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.11–7.47 (6H, м, H Ar); 7.53 (2H, т, *J* = 7.8, H Ar); 8.04 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 8.10 (2H, д, *J* = 7.9, H Ar); 9.61 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.2 (NCH₃); 47.4 (C-4); 56.9 (C-5); 64.9 (C-3); 76.7 (C2); 101.7; 109.6; 122.3; 124.7; 126.9; 127.1; 128.1; 128.5; 128.6; 129.0; 129.9; 130.3; 130.6; 133.2; 135.8; 138.0; 143.6; 152.8; 177.1; 177.8. Найдено, %: C 71.22; H 4.95; N 5.86. C₂₇H₂₁ClN₂O₃. Вычислено, %: C 70.97; H 4.63; N 6.13.

11-Метил-2-оксо-3-фенил-13-(2-хлорфенил)-8,11-диазодиспиро-9,10-бензо[4.0.4.3]тридека-3-ен-1,7-дион (2d). Выход 1.53 г (67%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 133–135 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.25 (3H, с, NCH₃); 3.55 (1H, т, *J* = 8.3) и 4.29 (1H, т, *J* = 9.2, 5-CH₂); 4.77 (1H, т, *J* = 9.2, 4-CH); 5.35 (1H, с, 4'-CH); 6.79 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 7.09–7.23 (4H, м, H Ar); 7.25–7.55 (7H, м, H Ar); 8.10 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar); 9.60 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.2 (NCH₃); 47.4 (C-4); 56.9 (C-5); 64.8 (C-3); 77.1 (C-2); 101.7; 109.6; 122.3; 124.7; 127.0; 127.1; 127.7; 128.5; 128.6; 129.0; 129.9; 130.0; 130.6; 135.2; 135.8; 138.0; 143.5; 152.8; 163.4; 177.0; 177.7. Спектр ASAPHMQC ^1H - ^{13}C (пирролидиновая часть), δ , м. д. / δ , м. д.: 3.55/56.9 (5-CH₂/C-5); 4.29/56.9 (5-CH₂/C-5); 4.77/47.4 (4-CH/C-4). Спектр 1D NOESY, δ , м. д. / δ , м. д.: 5.35/7.27; 5.35/8.10. Найдено, %: C 71.33; H 4.81; N 5.78. C₂₇H₂₁ClN₂O₃. Вычислено, %: C 70.97; H 4.63; N 6.13.

11-Метил-2-оксо-3,13-дифенил-8,11-диазодиспиро-9,10-бензо[4.0.4.3]тридека-3-ен-1,7-дион (2e). Выход 1.53 г (66%), бежевые кристаллы, т. пл. 133–135 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.25 (3H, с, NCH₃); 3.53 (1H, т, *J* = 7.4, 5-CH_A); 4.15–4.28 (2H, м, 4-CH, 5-CH_A); 5.70 (1H, с, 4'-CH); 6.77–6.82 (1H, м, H Ar); 7.03 (1H, т, *J* = 6.7, H Ar); 7.10–7.39 (8H, м, H Ar); 7.44–7.50 (2H, м, H Ar); 7.52 (1H, т, *J* = 7.7, H Ar); 8.06 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 9.55 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.4 (NCH₃); 53.8 (C-4); 59.2 (C-5); 65.3 (C-3); 77.5 (C-2); 101.8; 109.7; 122.4; 125.2; 126.8; 127.6; 128.2; 128.3; 128.7; 129.0; 129.9; 130.4; 130.8; 132.4; 133.1; 133.4; 136.3; 138.2; 139.2; 148.1; 177.5; 178.2. Спектр HSQC ^1H - ^{13}C (пирролидиновая часть), δ , м. д. / δ , м. д.: 3.53/59.2 (5-CH₂/C-5); 4.15–4.28/59.2 (5-CH₂/C-5); 4.15–4.28/53.8 (4-CH/C-4). Найдено, %: C 77.18; H 5.39; N 6.58. C₂₇H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: C 76.76; H 5.25; N 6.63.

13-(4-*N,N*-Диметиламинофенил)-11-метил-2-оксо-3-фенил-8,11-диазодиспиро-9,10-бензо[4.0.4.3]тридека-3-ен-1,7-дион (2f). Выход 1.37 г (65%), светло-оранже-

вые кристаллы, т. пл. 148–150 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.26 (3H, с, NCH₃); 2.89 (6H, с, N(CH₃)₂); 3.56 (1H, д, *J* = 8.4, *J* = 7.2) и 4.14 (1H, т, *J* = 8.8, 5-CH₂); 4.23 (1H, д, *J* = 10.0, *J* = 7.6, 4-CH); 5.58 (1H, с, 4'-CH); 6.65 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 6.69 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar); 7.08 (1H, т, *J* = 7.0, H Ar); 7.10–7.22 (6H, м, H Ar); 7.36 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.55 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar); 7.57 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 34.9 (NCH₃); 40.6 (N(CH₃)₂); 52.8 (C-4); 59.1 (C-5); 66.2 (C-3); 77.6 (C-2); 102.8; 109.4; 112.6; 123.4; 124.9; 125.1; 127.5; 127.8; 128.3; 129.5; 129.8; 130.2; 141.5; 149.8; 152.2; 177.7; 179.3. Спектр HSQC ¹H–¹³C (пирролидиновая часть), δ, м. д. / δ, м. д.: 3.56/59.1 (5-CH₂/C-5); 4.14/59.1 (5-CH₂/C-5); 4.23/52.8 (4-CH/C-4). Найдено, %: C 74.67; H 5.58; N 9.44. C₂₉H₂₇N₃O₃. Вычислено, %: C 74.82; H 5.85; N 9.03.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 15-13-10007).

Список литературы

1. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1984, vol. 1–2.
2. Coldham, L.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765.
3. Prasanna, R.; Purushothaman, S.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4538.
4. Kumar, R. S.; Rajesh, S. M.; Perumal, S.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1315.
5. Kumar, R. R.; Perumal, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7850.
6. Naga Siva Rao, J.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2276.
7. Poomathi, N.; Mayakrishnan, S.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 721.
8. Hilton, S. T.; Ho, T. C. T.; Pljevaljcic, G.; Jones, K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2639.
9. Wang, L.; Zhang, Y.; Hu, H. Y.; Fun, H. K.; Xu, J.-H. *Org. Chem.* **2005**, 70, 3850.
10. Augustine, T.; Kanakam, C. C.; Vithiya, S. M.; Ramkumar, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5906.
11. Karthikeyan, K.; Kumar, R. S.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7175.
12. Sedavkina, V. A.; Morozova, N. A.; Egorova, A. Yu.; Ostroumov, I. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, 23, 377. [*Химия гетероцикл. соединений* **1987**, 451.]
13. Anis'kova, T. V.; Chadina, V. V.; Yegorova, A. Y. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 2315.
14. Kamneva, I. E.; Egorova, A. Yu.; Trankovsky, A. B. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 659. [*Журн. орган. химии* **2014**, 673.]
15. Shvets, A. A.; Kurbatov, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45 866. [*Химия гетероцикл. соединений* **2009**, 1087.]
16. Aly, M. F.; Grigg, R.; Thianpatanagul, S.; Sridharan, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 949.
17. Grigg, R.; Idle, J.; McMeekin, P.; Vipond, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 49.
18. Klochkova, I. N.; Shchekina, M. P.; Anis'kov, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 479. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 527.]
19. Ghandi, M.; Yari, A.; Tabatabaei Rezaei, S. J.; Taheri, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4724.
20. Ghandi, M.; Tabatabaei Rezaei, S. J.; Yari, A.; Taheri, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5899.
21. Alimohammadi, K.; Sarrafi, Y.; Tajbakhsh, M.; Yeganegi, S.; Hamzehloueian, M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1589.
22. Kuznetsov, M. L. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 75, 1045. [*Ученые химии* **2006**, 75, 935.]
23. Rossi, R.; Bellina, F.; Bechini, C.; Manninab, L.; Vergaminia, P. *Tetrahedron* **1998**, 53, 135.
24. Raj, A. A.; Raghunathan, R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2907.
25. Amal Raj, A.; Raghunathan, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10293.
26. Puerto Galvis, C. E.; Kouznetsov, V. V. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7372.
27. Dandia, A.; Jain, A. K.; Laxkar, A. K. *RSC Adv.* **2013**, 3, 8422.
28. Naga Siva Rao, J.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 854.