

0-761677

На правах рукописи

АШИРОВ РОМАН ВИТАЛЬЕВИЧ



**3-МЕТИЛ-3-ЦИАНОЦИКЛОПРОПЕН В РЕАКЦИЯХ
ИЗОПРЕНИЛИРОВАНИЯ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

КАЗАНЬ -2006

Работа выполнена на кафедре общей и органической химии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Казанский государственный медицинский университет" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Племенков Виталий Владимирович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Киселев Владимир Дмитриевич
доктор химических наук,
Катаев Владимир Евгеньевич

Ведущая организация: Химический факультет Московского
Государственного Университета
им. М.В. Ломоносова

Защита диссертации состоится «25» января 2007 года в 14 часов на заседании Диссертационного совета К 212.081.04 по химическим наукам при Казанском государственном университете им. В. И. Ульянова-Ленина по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Химический институт им. А. М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского государственного университета.

Автореферат разослан « 14 » декабря 2006 г.



Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук

КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ИМ. В. И. УЛЬЯНОВА-ЛЕНИНА
Шайдарова Л. Г.

Шайдарова Л. Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Исследования в области химии соединений, содержащих в своем составе напряженный трехчленный цикл, продолжают интенсивно развиваться. Интерес к этой области химической науки стимулируется во многом тем, что циклопропановый фрагмент встречается как структурный элемент разнообразных природных соединений, которые, также как и многие синтетические производные циклопропана, обладают широким спектром биологической активности. С другой стороны, производные циклопропена являются полезными, а иногда и незаменимыми строительными блоками в органическом синтезе. В последние десятилетия появилось большое число работ, посвященных развитию новых хемо-, регио- и стереоселективных методов синтеза и превращений циклопропановых соединений.

В связи с продолжающимися исследованиями в химии пиретроидов остается актуальной проблема разработки эффективных методов синтеза хиральных молекул этого класса. А перициклические реакции, ставшие предметом изучения в настоящей работе остаются интересными с теоретической и важными с практической точки зрения, так как протекают они регио-, а зачастую и стереоселективно, что согласуется с тенденцией современной органической химии. Таким образом, в связи с большим потенциалом применения циклопропанов в перициклических реакциях, тематика данной работы представляет собой значительный интерес.

Цель работы заключается в изучении, разработке удобных и эффективных методов изопренилирования непредельных соединений с помощью 3-метил-3-цианоциклопропена в реакциях Дильса-Альдера, Альдер-енового синтеза и их сопряженном варианте протекания; изучении стереохимических аспектов данных реакций.

Научная новизна

- показана возможность 3-метил-3-цианоциклопропена вступать в реакции Альдер-енового синтеза с широким кругом непредельных соединений в качестве енофила.
- впервые для циклопропанов установлена возможность вступать в сопряженные Дильса-Альдер-еновые реакции.
- установлена высокая стереоселективность в реакциях Альдер-енового синтеза 3-метил-3-цианоциклопропена с β -пиненом (d.e.=91.7%) и (1S,4R)-1-изопропил-4-метил-2-метиленициклогексаном (d.e.=97%)
- показано, что 3-метил-3-цианоциклопропен является удобным изопренилирующим агентом непредельных соединений.
- установлено, что при взаимодействии метилового эфира кумалиновой кислоты с 3-метил-3-цианоциклопропаном интермедиатом второй стадии реакции является вещество с карадиеновым углеродным скелетом,

существующее в реакционной массе в виде изомера циклогептатриеновой структуры.

- найден пример некаталитической межмолекулярной миграции нитрильной функции.

Практическая значимость работы: разработаны удобные и эффективные методы изопренилирования непредельных соединений с помощью 3-метил-3-цианоциклопропена в реакциях Дильса-Альдера, Альдеренового синтеза и их сопряженном варианте протекания; предложены высокостереоселективные методы синтеза некоторых производных терпенов в реакциях Альдеренового синтеза с участием 3-метил-3-цианоциклопропена, что позволит внедрить в практическую химию новые хирально чистые синтоны.

Автор защищает: достоверность полученного экспериментального материала, правильность его обработки и интерпретации, установленные закономерности и сделанные выводы.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: X Всероссийской научно-практической конференции “Молодые ученые в медицине“ (Казань, 2005), II Всероссийской конференции “Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья” (Барнаул, 2005), VIII Научной школе-конференции по органической химии, (Казань, 2005), Международной конференции “Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности”, (Санкт-Петербург, 2006), VI Всероссийской конференции “Химия и технология растительных веществ”, (Сыктывкар, 2006), XI Всероссийская научно-практическая конференция “Молодые ученые в медицине“ (Казань, 2006).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 160 страницах и состоит из трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов, списка использованной литературы из 176 наименований и приложения. Работа содержит 14 таблиц, 34 рисунка. 90 схем.

В первой главе настоящей работы рассмотрен литературный материал по синтетическим возможностям циклопропенов в перициклических и некоторых других реакциях.

Во второй главе изложено основное содержание работы, представленное в виде обсуждения результатов. В первом разделе этой главы рассматривается

химическое поведение 3-метил-3-цианоциклопропена в реакциях Дильса-Альдера. Второй раздел первой главы посвящен реакциям Альдер-енового синтеза с участием данного циклопропена. В третьем разделе этой главы описана сопряженная Дильса-Альдер-еновая реакция изучаемого циклопропена с соответствующими необходимым условиям для ее протекания непредельными соединениями.

Последний раздел освещает интересный, принципиально новый, пример олигомеризации циклопропенов, а именно образование тетрамера из 3-метил-3-цианоциклопропена, для которой предложена схема каскадных реакций, включающая этапы димеризации с переносом циано-группы и двух последовательных Альдер-еновых реакций.

Структура полученных соединений доказывалась при помощи ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, ИК-спектроскопии, хромато-масс спектрометрии, состав подтвержден элементным анализом.

Автор выражает глубокую признательность научному руководителю, доктору химических наук, профессору В.В. Племенкову, а также благодарность сотрудникам ИОФХ им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, КГТУ им.С.М. Кирова, ФГУП «Антидопинговый центр», принимавших участие в проведении физико-химических измерений: д.х.н. Литвинову И.А., д.х.н. Катаевой О.Н., к.х.н. Лодочниковой О.А. (РСА), к.х.н. Шамову Г.А. (квантово-химические расчеты), Апполоновой С.А. (хромато-масс-спектрометрия), д.х.н. Латыпову Ш.К., к.х.н. Диевой С.А., к.х.н., Струнковой Е.И., аспирантам Баландиной А.А., Харламову С.В. (ЯМР-спектроскопия), к.х.н. Гурьеву Э.А. (элементный анализ) к.х.н. Диевой С.А. (ИК спектроскопия, поляриметрия).

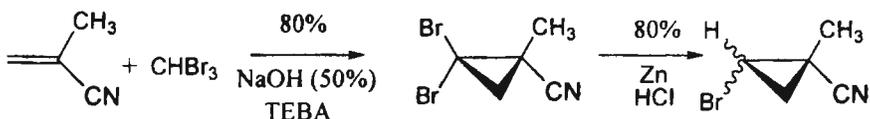
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

К началу нашей работы в литературе отсутствовали сведения о возможности 3-метил-3-цианоциклопропена участвовать в реакциях по механизму Альдер-енового синтеза. не было примеров участия производных класса циклопропена в сопряженных Дильса-Альдер-еновых реакциях.

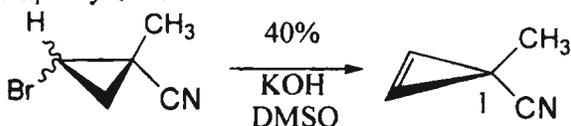
Реакции по Дильсу-Альдеру с участием этого циклопропена были освещены, как и некоторые реакции 1,3-диполярного присоединения.

1. Синтез исходных соединений.

Ключевой циклопропен **1** был получен по разработанной научной группой Племенкова В.В. методике, исходя из метакрилонитрила:

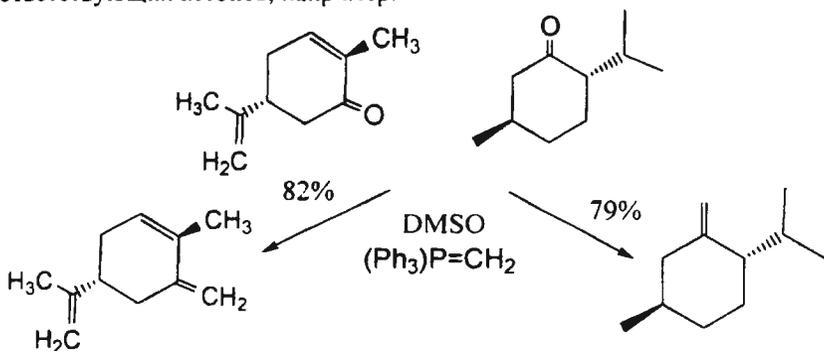


Ключевая стадия синтеза протекает с выходом 35-45%, использование в качестве дегидрогалогенирующего агента гидроксида натрия в ДМСО не показало своих преимуществ.



Метилвые эфиры кумалиновой и абиетиновой кислоты были получены при метилировании соответствующих кислот диазометаном.

Производные терпенов были получены по реакции Виттига из соответствующих кетонов, например:

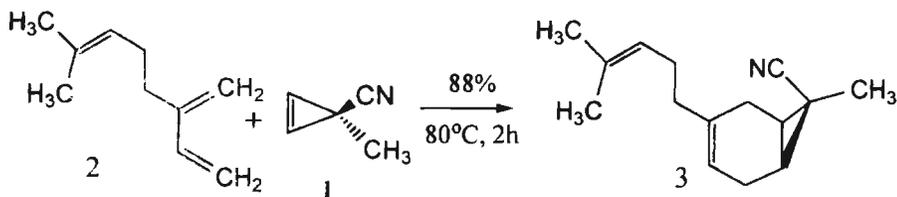


2. 3-метил-3-цианоциклопропен в реакциях Дильса-Альдера.

2.1. Реакция 3-метил-3-цианоциклопропена с β -мирценом.

β -Мирцен **2** был изучен в качестве диена в реакции Дильса-Альдера с различными веществами и показал высокую реакционную способность в мягких условиях, однако взаимодействие его с циклопропенами в литературе не описано.

Реакция 3-метил-3-цианоциклопропена с ациклическим монотерпеном β -мирценом привела с высоким выходом к ожидаемому продукту **3**.



Таким образом, было получено вещество, имеющее своим остовом карановый углеродный скелет и отвечающее изопреновому правилу, то есть его формально можно отнести к синтетическим сесквитерпеноидам.

2.2. Взаимодействие 3-метил-3-цианоциклопропена с метиловым эфиром кумалиновой кислоты.

Метиловый эфир кумалиновой кислоты **4** довольно широко исследовался в качестве диена в реакции Дильса-Альдера. Для соединений α -пиронового типа характерно образование как нормальных, так и декарбоксилированных аддуктов циклообразования, с учётом последнего момента кумалиновая кислота и её эфиры могут быть рассмотрены как изопреноиды, т.е. как реагенты, позволяющие вводить изопренильный фрагмент в продукты посредством реакции Дильса-Альдера.

В реакциях обычно были получены аддукты циклоприсоединения с соотношением диенофил/диен равном 1/1, с активными диенофилами, такими как *N*-фенилмалеинимид и малеиновый ангидрид наряду с ожидаемыми продуктами с невысоким выходом были получены продукты с двойным содержанием диенофила.

При взаимодействии эквивалентных количеств реагентов из реакционной массы был выделен кристаллический продукт **5**, строение которого было установлено методом РСА (рис.1) и жидкая компонента, идентифицированная как соединение циклогептатриеновой структуры **6**.

При проведении реакции эфира **4** с двумя эквивалентами циклопропена **1** практически количественно образовывался продукт **5**, также как и при взаимодействии его в соотношении 1/1 с соединением **6**.

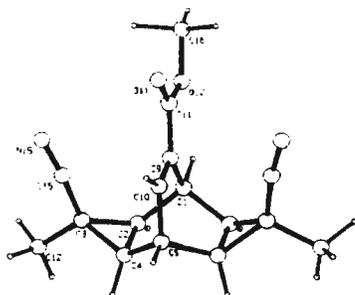
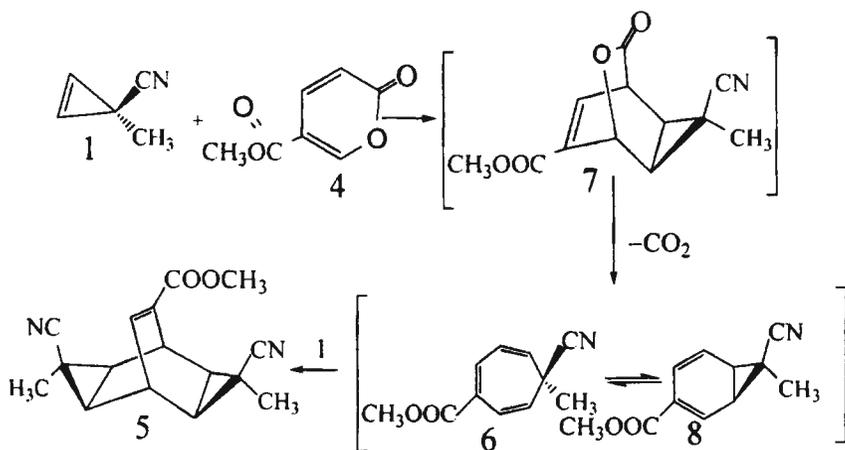


Рис. 1 Геометрия молекулы бис-аддукта **5** в кристалле.

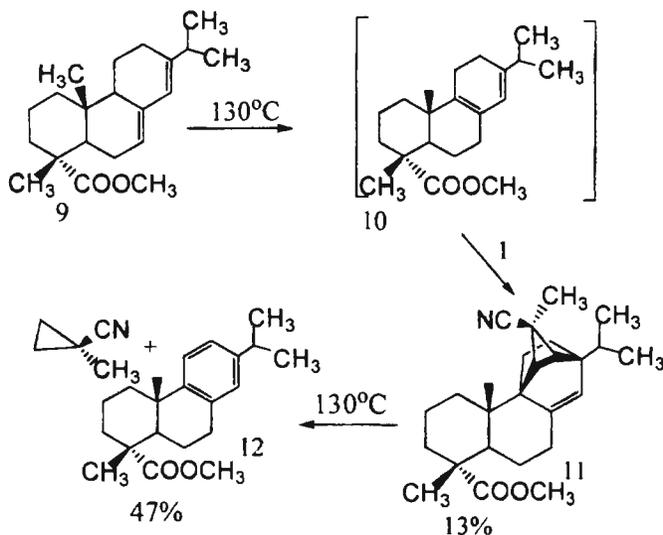
Таким образом, процесс можно представить следующей схемой:



Ни продукта первичного циклоприсоединения **7**, ни активного интермедиата карадиеновой структуры **8** зафиксировано не было. Таким образом, показано, что вещество **1** с высоким выходом образует с диеном α -пироновой структуры **4** в три этапа продукт тетрациклической структуры **5**, реакция проходит стереоселективно, образуется продукт с син-положением нитрильной группы; промежуточно образуется производное циклогептатриена **6**, которое не лежит на реакционном пути, а переходит в соответствующий карадиен **8** на этапе завершения реакции.

2.3. Взаимодействие 3-метил-3-цианоциклопропена с метиловым эфиром абиединовой кислоты.

Реакция 3-метил-3-цианоциклопропена с метиловым эфиром абиединовой кислоты **9** теоретически должна проходить через стадию изомеризации последней в левопимаровую кислоту **10**, в которой появляется благоприятная для протекания реакции Дильса-Альдера *цис*-сопряженная система двойных связей. При анализе реакционной массы методом хромато-масс спектрометрии оказалось, что наряду с небольшим количеством вещества **11** с ожидаемым пиком молекулярного иона $m/z = 395$, в качестве основного продукта образовалась дегидроабиединовая кислота **12**. Таким образом, оказалось, что в данном случае либо преобладают окислительные свойства циклопропена **1** над диенофильными, чему, впрочем, способствует структура диена **9**, либо продукт диенового синтеза претерпевает дальнейшие изменения с образованием метилового эфира дегидроабиединовой кислоты. Выделить первичный продукт **11** реакции Дильса-Альдера не удалось вследствие невысокого его содержания в реакционной смеси и схожести адсорбционных свойств продуктов и реагентов.



3. 3-метил-3-цианоциклопропен в реакциях Альдер-енового синтеза.

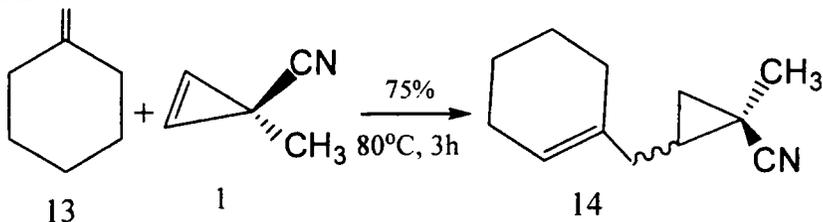
Реакция Альдер-енового присоединения является достаточно оригинальным способом образования углерод-углеродных связей и благодаря своей регио- и стереоселективности находит все большее применение в органическом синтезе. До настоящего времени реакций енового синтеза с участием

циклопропена **1** в литературе описано не было. Кроме того, примеров Альдер-енового синтеза с участием производных циклопропена немного и до последнего времени они не носили системного характера исследования, следует отметить появившиеся в печати в последнее время работы И.Г. Болесова, М.С. Бёрда [Stereocontrol in ene-dimerisation and trimerisation of 1-trimethylsilyl-3-phenylcyclopropene. / Sheshenev A.E., Baird M.S., Croft A.K. and other. // *Tetr. Lett.* – 2006. – V.47. – №16 – P.2839-2843] и китайских исследователей [Lee Gon-Ann. Novel ene trimerisation of 1-phenylcyclopropene. / Lee Gon-Ann. Chang Chin-Yi. // *J.Org.Chem.* – 2004. – V.69. – №25. – P.8949-8951].

3.1. Взаимодействие 3-метил-3-цианоциклопропена с метиленициклогексаном.

Метиленициклогексан **13** проявил высокую реакционную способность в еновом синтезе с различными енофилами, давая с высоким выходом ожидаемые продукты. Часто для проведения реакции используется катализ кислотами Льюиса, например, хлоридом диэтилалюминия.

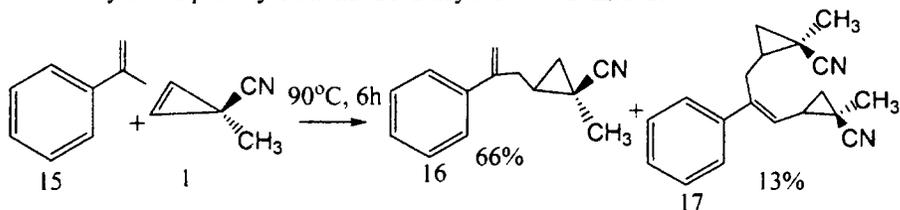
Реакция с циклопропеном **1** в запаянной ампуле без растворителя в пятикратном избытке еновой компоненты, дала продукт **14** в виде бесцветного масла.



3.2. Взаимодействие 3-метил-3-цианоциклопропена с α-метилстиролом.

α-Метилстирол **15** также может участвовать в Альдер-еновой реакции в качестве енового компонента. При взаимодействии его с эквивалентным количеством циклопропена **1**, согласно данным хромато-масс спектрометрии, кроме ожидаемого основного продукта **16** с молекулярным ионом $m/z = 197$ образовался минорный продукт **17** в количестве 13% с пиком молекулярного иона $m/z = 276$. Разработка реакционной массы проводилась путем хроматографирования на силикагеле, с выходом 66% как бесцветное вязкое масло был выделен продукт **16**. Примесь вещества с пиком молекулярного иона $m/z = 276$, которая образуется при взаимодействии эквимольных количеств реагентов и практически не образуется в условиях двукратного

избытка еновой компоненты, является, вероятно, продуктом присоединения двойного количества циклопропена **1** к α -метилстиролу, что еще раз указывает на высокую енофильную активность изучаемого вещества.

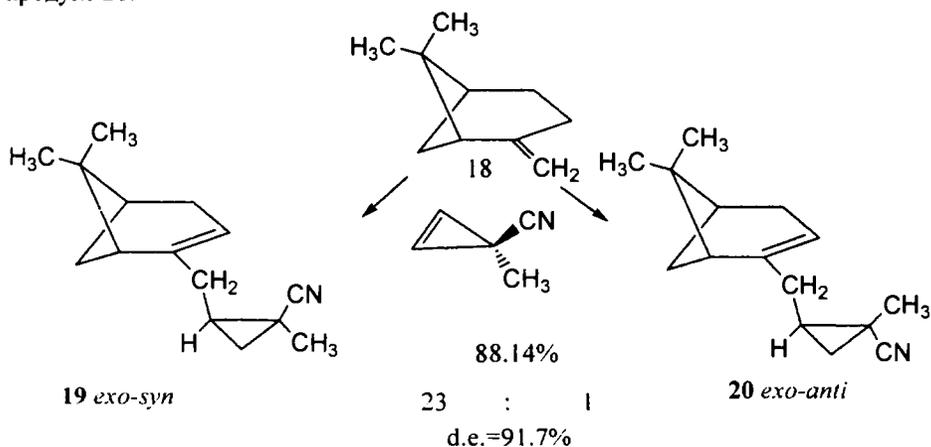


Несмотря на то, что присоединение второй молекулы будет несколько стерически затруднено уже имеющимся в первоначальном аддукте **16** гемдизамещенным циклопропановым фрагментом, процесс этот происходит уже в присутствии эквивалентного количества исходного соединения **15**. Этот факт говорит о небольшой разнице в энергии активации этих процессов и в большей степени о высокой енофильной активности 3-метил-3-цианоциклопропена.

3.3. Взаимодействие 3-метил-3-цианоциклопропена с β -пиненом.

(-)- β -Пинен **18** является характерным еновым составляющим в Альдереновом синтезе, кроме того, это природное соединение легкодоступно в энантиоиндивидуальном виде, что предопределяет его использование как стартовый материал в асимметрических синтезах и в качестве удобного объекта для изучения стереохимических аспектов разнообразных реакций.

Взаимодействие терпена **18** с циклопропаном **1** проходило в мягких условиях и с высоким выходом дало продукт присоединения **19** и минорный продукт **20**.



Так как эта реакция является ключевой для понимания тонкостей взаимодействия электрофильного циклопропена с асимметрическим терпеном, то для выяснения строения аддукта был применен полный комплекс спектральных исследований, в результате которых была доказана структура продукта и установлена доминирующая, а именно экзо-син ориентация реагирующих веществ в переходном состоянии (рис.2).

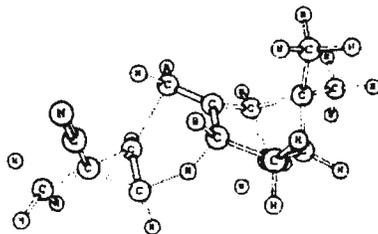


Рис.2. Наиболее стабильное (экзо-син) переходное состояние Альдер-реакции циклопропена 1 с (-)- β -пиненом.

Исследование реакционной массы методом хромато-масс-спектрометрии после проведения грубой колоночной хроматографии, при которой отделилось незначительное количество смоляных веществ, показало наличие в ней 95.83% основного продукта **19** с пиком молекулярного иона $m/z = 215$ и 4.17% минорного продукта **20** с пиком молекулярного иона m/z также 215г/моль. Очень схожие масс-спектры их, отличающиеся лишь интенсивностью осколочных ионов, еще раз подтвердили, что изучаемые вещества являются диастереомерами.

Соотнесение линий в спектрах ^1H и ^{13}C соединений **19** и **20** было проведено на основании ряда 1D и 2D ЯМР опытов: DEPT, 2D COSY, 2D HSQC, 2D HMBC. Решение вопроса абсолютной конфигурации было основано на:

а) квантово-химических расчетах ЯМР химических сдвигов (ХС) для установления пространственной структуры молекул. Расчет ХС ^1H и ^{13}C для двух диастереомеров соединений **19** и **20** был проведен на уровне GIAO B3LYP/6-31G(d)//HF6-31G.

б) анализе данных экспериментов по наблюдению ядерных эффектов Оверхаузера (язО) (рис.3).

Согласно расчетным данным, ХС изомеров должны отличаться особенно для ядер циклопропанового фрагмента: для ^1H – до 0.4 м.д. (H-2); для ^{13}C до 5.2 м.д. (СН₃-5), С-2 – 1.49 м.д. и СN – 1.63 м.д. При сопоставлении расчетных ХС с экспериментальными данными оказалось, что наблюдаемые дополнительные сигналы с малой интенсивностью в спектрах ^1H и ^{13}C соответствуют резонансу циклопропанового кольца и его заместителей. То есть сигналы ядер именно этого фрагмента значительно отличаются от резонанса остальных частей молекулы веществ **19** и **20**.

Рассчитанные ХС для обоих диастереомеров показали хорошую корреляцию с экспериментальными значениями.

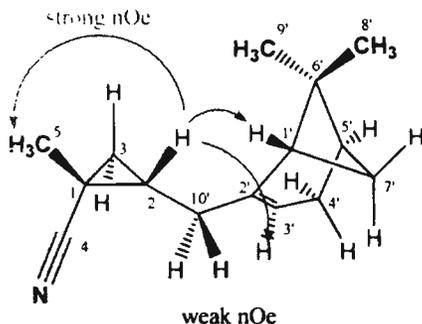


Рис.3. Принципиальные яэО и их корреляция со структурой для соединения 19.

Таким образом, диастереомерный избыток в данном процессе согласно данным хромато-масс-спектрометрии составил 91.7%, данный еновый синтез является высокостереоселективным и протекает, как и было предсказано квантово-химическими расчетами, через экзо-син- переходное состояние, давая предпочтительно соответствующий стереоизомер.

3.4. Взаимодействие 3-метил-3-цианоциклопропена с карвоном.

(R)-(-)-Карвон 21 является легкодоступным природным энантиоиндивидуальным веществом и, обладает структурой, которая также позволяет вовлечь его в Альдер-еновый синтез с циклопропеном 1 и изучить стереохимические аспекты реакции.

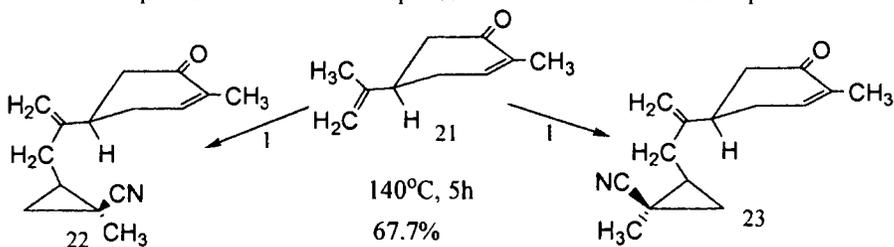
Взаимодействие терпеноида 21 с соединением 1 проходило в более жестких условиях, чем реакция с терпеном 18, и для завершения реакции потребовалось больше времени. Продукты реакции были очищены и выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Вещество 21 содержит эндо- и экзоциклическую двойную связь, большую активность в еновой реакции следует ожидать от терминальной двойной связи, так как с одной стороны она менее затруднена стерически, а с другой - более нуклеофильна, что имеет большое значение при взаимодействии с электронообедненной двойной связью диенофила 1.

Исследование продуктов реакции методом хромато-масс-спектрометрии показало наличие двух веществ в соотношении 55:45 с молекулярным ионом массой 229, имеющих очень схожие масс-спектры, отличающиеся лишь интенсивностью осколочных ионов, что было принято за подтверждение их диастереомерной природы.

Таким образом, диастереомерный избыток в данном процессе составил 10%, данная реакция Альдер-енового присоединения является намного менее стереоселективной, чем описанная выше. Это можно объяснить следующим образом: объемная гемдиметильная группа в молекуле β-пинена стерически

препятствует эндо- подходу молекулы циклопропена, так, эндо- переходного состояния для этой реакции квантово-химическими расчётами молекул методом РМ3 в программе Gaussian 98 не найдено, методом DFT вычислено, что эндо- переходные состояния термодинамически очень маловероятны.

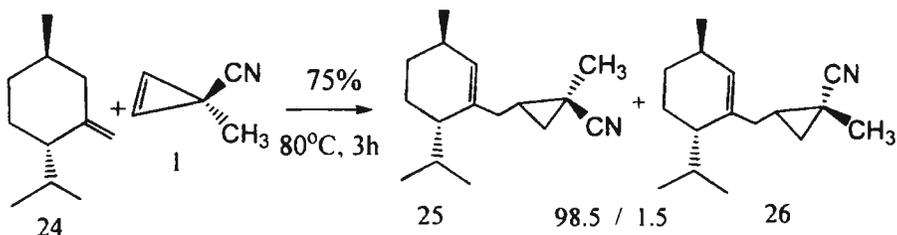


«Открытость» терминальной двойной связи терпеноида **21** обуславливает сглаживание асимметрической наводки молекулы, и в результате реакции Альдер-енового присоединения образуются два диастереомера **22** и **23** практически в равных количествах, оба они характеризуются цис-расположением -CN и -CH₂- мостиковой группы относительно циклопропанового фрагмента аддукта, что указывает на исключительную син- (по CN) ориентацию аддендов в переходном состоянии реакции, при равновероятности их эндо- и экзо- подходов.

3.5. Взаимодействие 3-метил-3-цианоциклопропена с 1-изопропил-4-метил-2-метиленциклогексаном.

(1S,4R)-1-Изопропил-4-метил-2-метиленциклогексан **24**, полученный из доступного природного (2S,5R)-(-)-ментона, на наш взгляд также является удобным реагентом для изучения стереохимических аспектов еновой реакции с участием циклопропена **1**. Если в реакции с β-пиненом асимметрической наводкой является гемдиметильный мостик, фиксирующий определенную геометрию целой молекулы, что приводит к высокой стереоселективности процесса, а в реакции с карвоном удаленность реакционного центра (экзоциклической двойной связи) от асимметрических центров практически сводит стереоселективность на нет, то в случае (1S,4R)-1-изопропил-4-метил-2-метиленциклогексана, где метиленовая группа соседствует с хиральным атомом углерода, логично также ожидать высокой стереоселективности Альдер-енового синтеза. Следует учесть и тот факт, что заместителем у первого атома углерода, который фактически и будет асимметрической наводкой взаимодействия реагентов, является довольно объемная изопропильная группа, откуда и следует ожидать ее значительное влияние в определении направления пространственного взаимодействия реагирующих молекул. В процессе взаимодействия соединения **24** с 3-метил-3-

цианоциклопропеном, согласно данным хромато-масс спектрометрии образовалось два продукта, **25** и **26** в соотношении 98.8/1.5.



Точная стереохимическая структура основного продукта не была строго доказана серией экспериментов, как в случае с веществом **19** и предполагается на том основании, что во всех ранее исследованных реакциях реализуется экзо-син- ориентация реагентов (что подтверждено серией квантово-химических расчетов и изучением ряда продуктов подобных реакций присоединения) в переходном состоянии и образуется соответствующий продукт.

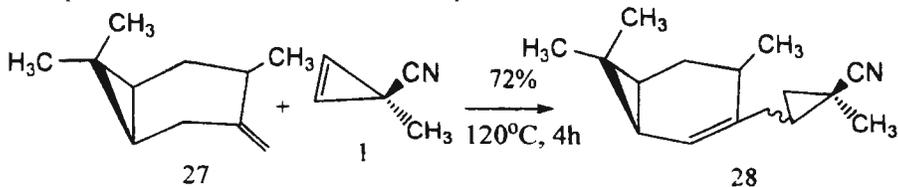
Энантиомерный избыток в данной реакции составил 97%, данный процесс является наиболее стереоселективным из всех Альдер-еновых реакций циклопропена **1**, исследованных на настоящее время.

3.6. Взаимодействие 3-метил-3-цианоциклопропена с 3,7,7-триметил-4-метиленибцикло[4.1.0]гептаном.

В литературе не было найдено никакой информации о 3,7,7-триметил-4-метиленибцикло[4.1.0]гептане **27**, новом гомотерпеноиде каранового ряда, к которому мы имели синтетический подход. Было предположено, что, имея терминальную двойную связь в своем составе, это вещество также будет активно вступать во взаимодействие с циклопропеном **1** по Альдер-еновому механизму.

Исходным веществом для синтеза углеводорода **27**, послужил 3,7,7-триметилбцикло[4.1.0]гептан-4-он, (каранон-4).

Строение гомотерпеноида **27** было доказано методом ЯМР-спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.



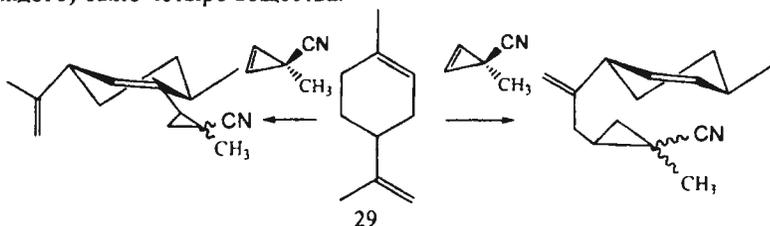
В результате прохождения реакции между циклопропеном **1** и гомотерпеноидом **27** был выделен кристаллический продукт **28**, которому согласно спектральным данным приписана соответствующая структура.

3.7. Взаимодействие 3-метил-3-цианоциклопропена с лимоненом.

Лимонен **29** теоретически может вступать в реакцию Альдер-енового синтеза как по экзо-, так и по эндоциклической двойной связи. Если в случае реакции с карвоном стереоселективность процесса во многом обусловлена выраженной нуклеофильностью эндоциклической двойной связи, соседствующей с электроноакцепторной карбонильной группой, то в молекуле лимонена этого не наблюдается. Поэтому реакция электрофильного циклопропена с карвоном идет исключительно по экзоциклической двойной связи.

Взаимодействие лимонена с енофилом **1** проходило в жестких условиях – в запаиванной ампуле при 140°C в течение 5 часов.

При исследовании продуктов реакции в нативной реакционной массе и после хроматографической очистки, методом хромато-масс-спектрометрии было обнаружено, что образовалась сложная смесь моноаддуктов с пиками молекулярных ионов $m/z = 215$, в которой в ощутимых количествах (порядка 17% каждого) было четыре вещества.



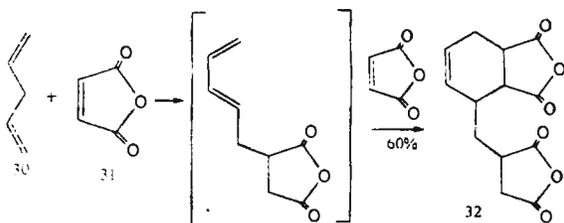
Разделить и установить их строение не удастся, но очевидно, что продукты являются изомерными веществами, образовавшимися в результате присоединения к исходному углеводороду одной молекулы енофила как по экзо-, так и по эндоциклической двойной связи, с эндо и экзо ориентациями аддендов, при условии син-ориентации нитрильной группы, которая является уже закономерной в исследуемом ряду реакций.

4. 3-Метил-3-цианоциклопропен в реакциях сопряженного

Дильса-Альдер-енового синтеза.

В литературе описано несколько примеров реакций, где диены с изолированными двойными связями последовательно вступают в реакцию Альдер-енового синтеза (в результате миграции двойной связи образуется сопряженный диен) после чего происходит стадия диенового синтеза.

Например, при длительном взаимодействии пентадиена-1,4 **30** с малеиновым ангидридом **31** с выходом 60% образуется аддукт с двойным содержанием енового компонента **32**.



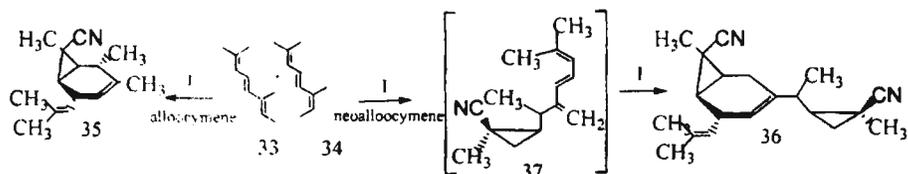
Нами было обнаружено, что такие реакции носят системный характер.

4.1. Взаимодействие 3-метил-3-цианоциклопропена с ациклическим монотерпеном неоаллооцименом.

Получаемый пиролизом пиненов аллооцимен представляет собой смесь собственно аллооцимена, то есть (4E),(6E)-2,6-диметилонкта-2,4,6-триена **33** и неоаллооцимена, (4E),(6Z)-2,6-диметилонкта-2,4,6-триена **34**.

При проведении реакций диенового синтеза с техническим аллооцименом имеющийся в нем в качестве примеси углеводород **34** изомеризуется в условиях реакции в первый **33** и также дает ожидаемый продукт.

Для выяснения хемоселективности поведения циклопропена **I** реакциях Дильса-Альдера и Альдер-енового синтеза было исследовано его взаимодействие с техническим аллооцименом, который в нашем случае представлял собой смесь, содержащую кроме основного компонента **33** еще 35% неоаллооцимена **34**.



При исследовании смеси продуктов реакции методом хромато-масс-спектрометрии было обнаружено наличие в ней двух продуктов в соотношении 9 : 7 с массовыми числами 215 и 294, соответственно, которые и были разделены на индивидуальные вещества **35** и **36** колоночной хроматографией.

Строение обоих продуктов было доказано методом РСА (рис.4).

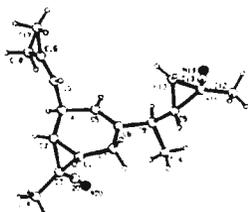


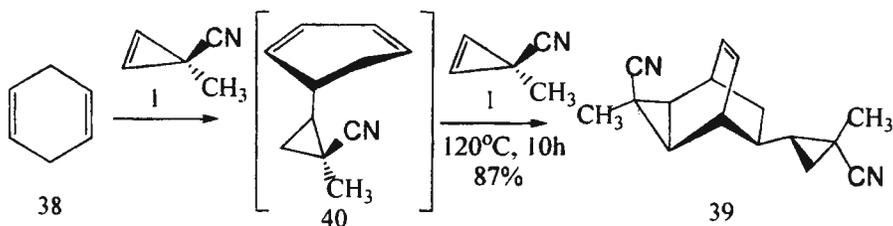
Рис. 4. Геометрия молекулы (174) в кристалле.

Пространственное строение аддукта свидетельствует, также как и в предыдущих случаях, о син-ориентации аддендов по CN-группе на обоих этапах процесса; тогда как конфигурации циклопропановых фрагментов указывают на эндо-присоединение в Альдер-еновой реакции и на экзо-присоединение в циклизации по Дильсу-Альдеру.

Обращает на себя внимание тот факт, что при различном изменении соотношения реагентов, всё также не был зафиксирован соответствующий промежуточный моноаддукт, т.е. продукт **37** только Альдер-енового присоединения.

4.2. Взаимодействие 3-метил-3-цианоциклопропена с циклогексадиеном-1,4

Альдер-еновый синтез с участием циклогексадиена-1,4 **38** и 3-метил-3-цианоциклопропена привел к единственному продукту **39** с хорошим выходом.



Даже в присутствии десятикратного избытка диена **38** в качестве единственного продукта реакции образуется соединение **39** с молекулярной массой 238, что соответствует продукту присоединения двух молекул циклопропена **1** к одной молекуле диена **38**. Следов продуктов моноприсоединения **40** которые должны были бы иметь пик молекулярного иона с $m/z = 159$, обнаружено не было.

Строение продукта **39** было доказано методом PCA (рис.5).

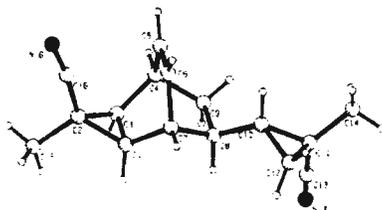
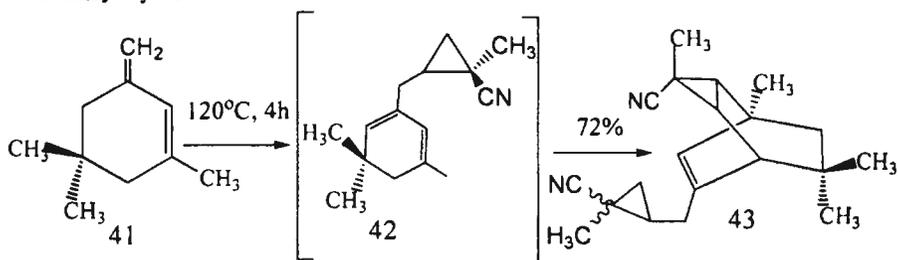


Рис. 5. Молекулярная структура продукта соединения **39**.

Пространственное строение аддукта **39** однозначно показывает выполнение эндо-правила Альдера на обоих этапах сопряжённого присоединения циклопропена **1** к диену **38** также как и син-ориентацию аддендов по CN-группе в переходных состояниях обеих реакций.

4.3. Взаимодействие 3-метил-3-цианоциклопропена с 1,5,5-триметил-3-метиленциклогексеном.

В данном случае реакция 1,5,5-триметил-3-метиленциклогексена **41** с 3-метил-3-цианоциклопропеном также должна идти в две стадии, через образование промежуточного аддукта Альдер-енового синтеза **42** и приводить к бисаддукту **43**.



Согласно данным хромато-масс спектрометрии высокого разрешения, образовалось соединение с молекулярной массой 294.2096 ($C_{20}H_{26}N_2$), соответствующее присоединению двух молекул циклопропена **1** к одной молекуле **41**. Этот продукт **43**, выделенный колоночной хроматографией в виде масла, после тщательного анализа ГЖ хроматограммы (его пик на хроматограмме имеет раздвоенную вершину с разницей во времени удерживания 0.02 мин.) и спектра ЯМР 1H (сигналы всех протонов предполагаемой структуры представлены двойным комплектом пиков практически с равными интенсивностями – наиболее характерно наличие 10-ти синглетных сигналов метильных групп, при 5-ти ожидаемых), скорее всего, является смесью диастереомеров. Согласно данным спектрометрии и учитывая результаты выше уже описанных реакций, основному продукту реакции соединения **1** с **41** может быть приписана структура **43** как результат последовательных процессов Альдер-енового присоединения и циклоприсоединения по Дильсу-Альдеру. Пространственное строение соединения **43** предложено на том основании, что все виды присоединения к 3-метил-3-цианоциклопропену, изученные до настоящего времени, включая и гетеролитические, протекают со стороны CN группы, а в реакциях с циклическими диенами выполняется эндо-правило Альдера. Предполагаемая диастереомерия аддукта **43** вероятнее всего возникает на этапе Альдер-енового присоединения за счёт равновероятных эндо- и экзо-ориентаций олефина и енофила в переходном состоянии реакции.

Обращает на себя внимание тот факт, что при изменении соотношения реагентов в пользу диенов в реакции с циклопропеном **1** не были зафиксированы соответствующие моноаддукты, а были получены продукты только Дильса-Альдер-енового присоединения. На основании чего можно сделать заключение о каскадном характере процесса образования бисаддуктов, и определить его как самостоятельную сопряжённую Дильса-Альдер-еновую реакцию, непрерывность двух этапов которой обеспечивается более высоким энергетическим барьером первого из них, Альдер-енового. Тенденцию к такому сопряжённому взаимодействию с акцепторными олефинами – такими как циклопропен **1** для данной реакции которые можно определить как енофил-диенофил, проявляют несопряжённые метилен разделённые 1,4-диены, а также сопряжённые диены с фиксированным трансoidalным расположением двойных связей и метиленовым звеном при атомах C^2 или C^3 .

5. Тетрамеризация 3-метил-3-цианоциклопропена.

При проведении реакций циклопропена **1** с веществами, которые оказались инертными в диеновом и еновом синтезе (камфен, норборнен, норборнадиен) в инертной атмосфере при температуре 130-140°C он практически количественно переходит в смесь олигомеров, из которых на долю тетрамеров приходится 97.5%, менее одного процента на димеры и 1.5% на тримеры.

Основной тетрамер **44** был выделен и строение его доказано методом РСА (рис.6).

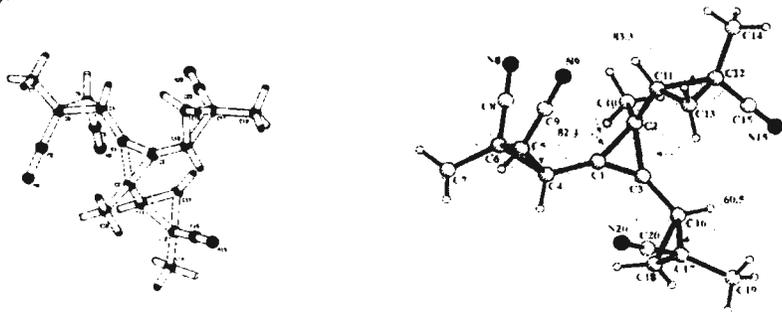


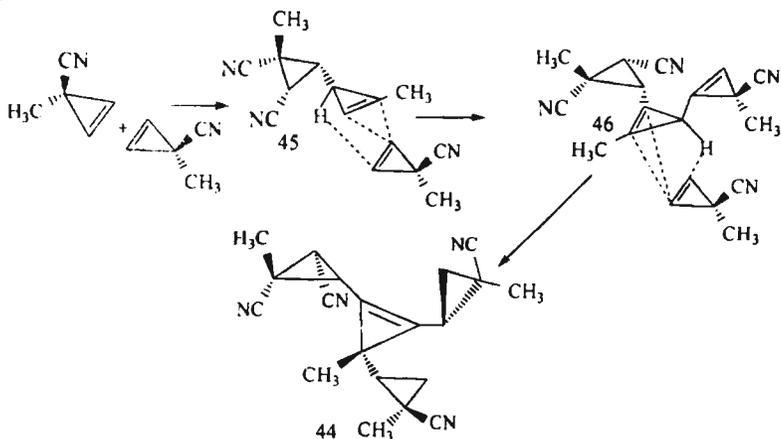
Рис. 6. Строение вещества **44**, основного продукта тетрамеризации 3-метил-3-цианоциклопропена.

Нами был рассмотрен ряд возможных механизмов образования столь необычного продукта олигомеризации производного циклопропена.

Показательным признаком структуры соединения **44** является цис-конфигурация всех циано-групп по отношению к ключевому (центральному) циклопропановому циклу, а также присутствие в одном из циклопропановых фрагментов двух нитрильных функций и отсутствие таковой в центральном ненасыщенном трёх-углеродном цикле. Отсюда следует, что процесс

образования тетраолигомера **44** включает реакции присоединения по olefinовым связям молекул циклопропена **1** между собой, одна из которых сопровождается межмолекулярным переносом CN-группы – эта последняя реакция, скорее всего, является наиболее энергоёмкой, поскольку связана с диссоциацией C – CN связи.

Так как общая схема формирования аддукта **44** включает стадии промежуточного образования димера и тримера, которые не были зафиксированы в заметных количествах, то первым этапом процесса тетрамеризации следует считать реакцию димеризации с переносом циано-группы.



Последующие этапы – тримеризации и тетрамеризации – должны протекать уже однозначно по схеме последовательных Альдер-еновых присоединений, обеспеченных электронодонорным характером димера **45** и тримера **46** с одной стороны и электроноакцепторным характером циклопропена **1**, выступающим в данном случае в качестве енофила.

ВЫВОДЫ

1. Впервые для циклопропенов установлена возможность вступать в реакции сопряженного Дильса-Альдер-енового синтеза. Найдено, что необходимым условием для диенов, вступающих в данный процесс, является фиксированная транс- конфигурация сопряженных двойных связей, что показано на примере 1,5,5-триметил-3-метиленициклогексена или наличие изолированных через один углеродный атом двух двойных связей, не исключающих своей геометрией протекания Альдер-еновой конденсации, что показано на примере циклогексадиена-1,4.
2. Впервые для 3-метил-3-цианоциклопропена была выявлена ранее неизвестная для этого вещества высокая енофильная активность, позволяющая в мягких условиях проводить реакции Альдер-еновой

конденсации с разнообразными ненасыщенными веществами. В ряде случаев установлена высокая стереоселективность протекающих процессов, так, в реакции МЦЦП с (1S)-(-)- β -пиненом диастереомерный избыток составил 91.66%, в реакции с (1S,4R)-1-изопропил-4-метил-2-метиленициклогексаном - 97%.

3. Установлено, что в перциклических реакциях с ненасыщенными веществами 3-метил-3-цианоциклопропена предпочитается экзо-присоединение в Альдер-еновой реакции и эндо-присоединение в циклизации по Дильсу-Альдеру, но всегда с син-ориентацией аддендов по CN-группе в обоих случаях реакций.
4. Установлено, что при взаимодействии метилового эфира кумалиновой кислоты с 3-метил-3-цианоциклопропеном образуется аддукт с двойным содержанием енового компонента. Интермедиатом второй стадии реакции Дильса-Альдера является вещество с карadiensким углеродным скелетом, существующее в реакционной массе в виде изомера циклогептатриеновой структуры, что доказано спектральными данными и подтверждено методом квантово-химических расчётов модельных соединений.
5. Показано, что 3-метил-3-цианоциклопропен благодаря своей широкой активности в разнообразных перциклических реакциях является удобным изопренилирующим агентом непредельных соединений, позволяющим вводить в молекулу изо- C₅-углеродный фрагмент, благодаря которому возможен, например, переход от моно- к сескви-, дитерпеноидам и далее, причем в полученных соединениях будет сохранено изопреновое правило.
6. Установлен новый тип олигомеризации вещества циклопропенового класса, протекающей с некаталитической межмолекулярной миграцией нитрильной функции, изучено строение тетрамера 3-метил-3-цианоциклопропена.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. 3-Methylcyclopropene-3-carbonitrile is a new enophile of Alder-ene reaction: experimental and DFT study. / Ashirov R.V., Appolonova S.A., Shamov G.A., Plemenkov V.V. // Mend. Comm. – 2006. – №5. - P.276 - 278.
2. Аширов Р.В. Химическая модификация монотерпенов реакцией Дильса-Альдера и Альдер-енового синтеза с участием 3-метил-3-цианоциклопропена./ Аширов Р.В., Апполонова С.А., Племенков В.В. // ХПС. – 2006. -№4. – С.350-353.
3. Племенков В.В. 1-Метил-2-циклопропен-1-карбонитрил в реакции Дильса-Альдера с метиловым эфиром кумалиновой кислоты. / Племенков В.В., Аширов Р.В., Лодочникова О.А. и др. // ЖОрХ. - 2006. – Т.42. - №7. – С.989-992.

4. Ashirov R.V. Alder-Ene Reaction of 3-Methyl-3-Cyanocyclopropene with Monoterpenes. / Ashirov R.V., Balandina A.A., Kharlamov S.V., Appolonova S.A., Figadere B., Latypov S.K., Plemenkov V.V. // Letters in Organic Chemistry. – 2006. - V.3. - N.9. - P.670-673.
5. Племенков В.В. 3-метил-3-цианоциклопропен в некоторых реакциях присоединения по Дильсу-Альдеру. / Племенков В.В., Аширов Р.В. // Материалы II Всероссийской конференции. Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья. Барнаул 2005. Книга I С.243-246
6. R.V. Ashirov. Synthesis terpenoids of Alder-ene reaction monoterpenes with 3-methyl-3-cyanocyclopropene. // International Conference "Organic chemistry since butlerov and beilstein until present", St. Petersburg, June 26-29, 2006, P.405.
7. Аширов Р.В., Племенков В.В. 3-метил-3-цианоциклопропен в некоторых реакциях Дильса-Альдера с целью получения синтетических и полусинтетических терпенов. X Всероссийская научно-практическая конференция «Молодые ученые в медицине», посвященная 1000-летию Казани и 60-летию победы в ВОВ, г. Казань, 26-27 апреля 2005 г., С.209.
8. Аширов Р.В., Апполонова С.А., Племенков В.В. Монотерпены в Альдереновой реакции – путь к новым терпеноидам. // VIII Научная школа-конференция по органической химии, г. Казань, 22-26 июня 2005 г., С.28.
9. Аширов Р.В., Племенков В.В. Альдер-еновая реакция с участием 3-метил-3-цианоциклопропена. // XI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молодые ученые в медицине», Казань, 24-25 апреля 2006г., С.32.
10. Аширов Р.В., Руль С.В., Племенков В.В. Монотерпены в реакции Дильса-Альдера с 3-метил-3-цианоциклопропеном // VI Всероссийская конференция "Химия и технология растительных веществ", Сыктывкар, 26-30 июня 2006, С.114.

Формат 60x84/16 Тираж 100. Подписано к печати 11.12.2006г.

Печать офсетная. Усл.п.л. 1,00. Заказ 184.

Издательство КГАУ/420015 г.Казань, ул.К.Маркса, д.65

Лицензия на издательскую деятельность под 221 ИД №06342 от 28.11.2001 г.

Отпечатано в типографии КГАУ

420015 г. Казань, ул.К.Маркса, д.65.

Казанский государственный аграрный университет

10~