

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи



КЛИМЕНКО  
Иван Петрович

**ГЕНЕРИРОВАНИЕ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ  
ПРОИЗВОДНЫХ ДИАЗОЦИКЛОПРОПАНА**

02.00.03 — Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва — 2004

Работа выполнена в лаборатории химии карбенов и малых циклов  
Института органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук  
**Томилов Юрий Васильевич**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: доктор химических наук  
**Кузнецов Михаил Анатольевич**

кандидат химических наук  
**Чураков Александр Михайлович**

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Институт органической химии  
Уфимского научного центра РАН

Защита диссертации состоится "30" июня 2004 г. в 10 часов на заседании Диссертационного совета К 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан "28" мая 2004 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
доктор химических наук



Родиновская Людмила Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: За последние 50-60 лет химия diazosоединений сделала огромный шаг вперед, и на данный момент в органическом синтезе применяются самые различные представители этого класса соединений. Однако, простейший из алициклических diazosоединений — diaзоциклопропан (ДАЦП) — до сих пор в индивидуальном состоянии не зафиксирован вследствие его высокой реакционной способности. Тем не менее, это diazosоединение, несмотря на короткое время жизни, при генерировании *in situ* в присутствии подходящих перехватчиков способно давать соответствующие продукты перехвата с препаративными выходами. Уникальность ДАЦП заключается еще и в том, что он способен вступать не только в реакции, характерные для алифатических diazosоединений, но и проявлять высокую активность в реакции азосочетания, свойственной ароматическим солям diaзония.

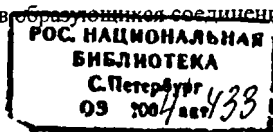
Несмотря на то, что первые аддукты, предполагающие промежуточное участие ДАЦП, были получены около 40 лет назад, до сих пор практически не было данных о перехвате замещенных diaзоциклопропанов. Соответственно, невозможно было судить о влиянии заместителей в циклопропановом кольце на стабильность diaзоциклопропанов, направление их превращений и проявляемую активность в реакциях, характерных для алифатических diazosоединений. Вопрос о том, в какой мере можно было надеяться на получение продуктов перехвата функциональнoзамещенных diaзоциклопропанов и вовлечение их в последующие химические превращения оставался открытым.

Целью диссертационной работы является:

Разработка методов синтеза замещенных N-нитрозо-N-циклопропилмочевин — источников для генерирования diaзоциклопропанов, имеющих различные по своему характеру заместители в циклопропановом кольце.

Изучение влияния заместителей в трехчленном цикле на стабильность и реакционную способность как самих N-нитрозо-N-циклопропилмочевин, так и генерируемых из них реакционноспособных интермедиатов.

Вовлечение замещенных diaзоциклопропанов в различные реакции, характерные для самого ДАЦП, и изучение химических свойств образующихся соединений



### Научная новизна.

— Получен ряд не описанных ранее N-нитрозо-N-циклопропилмочевин (НЦМ) с различным типом замещения в циклопропановом кольце, отмечены особенности нитрозирования циклопропилмочевин с электроноакцепторными заместителями.

— Показано, что при щелочном гидролизе НЦМ в присутствии подходящих перехватчиков можно получить продукты, предполагающие промежуточное участие как замещенных диазоциклопропанов, так и находящихся с ними в равновесии ионов циклопропилдiazония.

— Обнаружено существенно влияние заместителей в циклопропановом кольце как на стабильность и химическое поведение самих НЦМ, так и на реакционную способность генерируемых из них реакционноспособных интермедиатов — диазоциклопропанов и ионов циклопропилдiazония, причем электроноакцепторные группы существенно сдвигают равновесие в системе ион циклопропилдiazония— диазоциклопропан в сторону последнего.

— Впервые получены данные современных квантовохимических расчетов, объясняющие уникальную реакционную способность диазоциклопропанов тем, что фрагмент  $C=N=N$  молекулы ДАЦП лежит не в плоскости циклопропанового кольца, а расположен к ней под углом  $116^\circ$ .

### Практическая ценность.

— Разработаны препаративные методы синтеза НЦМ с различными заместителями в циклопропановом кольце. Особое внимание уделено отработке методик нитрозирования N-циклопропилмочевин и определен круг мочевины, для которых затруднено проведение селективного нитрозирования.

— Показано, что разложение НЦМ под действием оснований в присутствии различных субстратов ( $\beta$ -дикетонов, нафтолов, непредельных соединений) позволяет получить циклопропилгидразоны, циклопропилазоарены и спиро[пиразолин-циклопропаны] с различным типом замещения в малом цикле. Пиролиз последних является удобным методом синтеза спиропентанов.

— Обнаружено, что все изученные НЦМ разлагаются при выдерживании в протонных растворителях гораздо быстрее метилнитрозомочевины. При этом одним из направлений их распада является денитрозирование, что нехарактерно для боль-

шинства алкилнитрозомочевин в аналогичных условиях. Совокупность этих данных делает актуальными биологические исследования НЦМ в качестве NO-доноров.

— Проведено однозначное отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  всех впервые синтезированных соединений, а также тех производных циклопропана, которые ранее не были охарактеризованы с помощью современных физико-химических методов.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи, 3 тезиса в сборниках докладов научных конференций, 1 статья находится в печати.

Апробация работы. Отдельные части работы были удостоены медали РАН за лучшую студенческую научную работу 2000 г; первой премии на Конкурсах молодых ученых ИОХ РАН 2002 и 2003 гг. и вошли в "Отчет о деятельности РАН в 2003 году; Важнейшие итоги" (стр. 37). Результаты диссертационной работы были представлены на IV Международном симпозиуме "Актуальные проблемы химии алифатических диазосоединений" (С.-Петербург, 2000 г.), XII Европейском симпозиуме по органической химии (Гронинген, Нидерланды, 2001 г.) и VII Конференции по химии карбенов и родственных интермедиатов (Казань, 2003 г.).

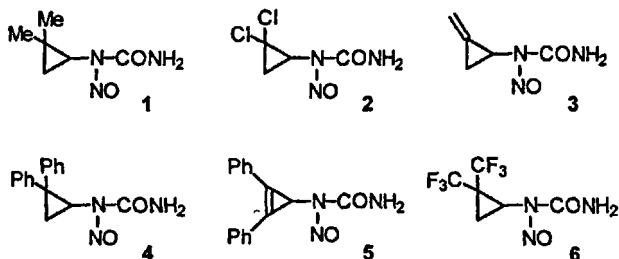
Структура и объем работы. Диссертация изложена на ~~153~~110 страницах и состоит из введения, литературного обзора на тему "Генерирование и реакции диазоциклопропанов и циклопропилдиазониевых ионов", обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и приложения. Список цитируемой литературы состоит из ~~110~~110 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез N-Нитрозо-N-циклопропилмочевин — источников для генерирования замещенных диазоциклопропанов

Диазоциклопропан (ДАЦП) является крайне нестабильным соединением, и лишь генерирование его *in situ* в присутствии активных перехватчиков при пониженных температурах позволяет получать продукты его присоединения с препаративными выходами. В этой связи N-нитрозо-N-циклопропилмочевина зарекомендовала себя в качестве лучшего источника, обеспечивающего возможность генерирования ДАЦП в мягких условиях при температуре вплоть до  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . До начала этой работы было

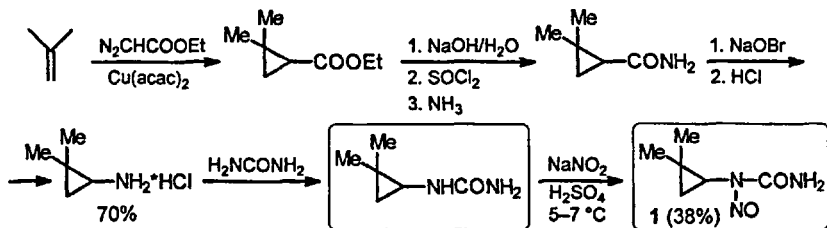
известно всего лишь два примера перехвата замещенных ДАЦП, что отчасти связано со сложностью синтеза удобных предшественников этих diaзосоединений, содержащих функциональные заместители в трехчленном цикле.



Поэтому на первом этапе работы перед нами встала задача синтеза серии нитрозоциклопропилмочевин 1-6, содержащих различные по своему характеру заместители в циклопропановом кольце, а также эндо- и экзо-циклические двойные связи в молекуле. Синтез нитрозомочевины 6, имеющей два трифторметильных заместителя, оказался наиболее трудоемким, и, к сожалению, не увенчался успехом, однако, позволил сделать некоторые важные выводы (см. раздел 1.5).

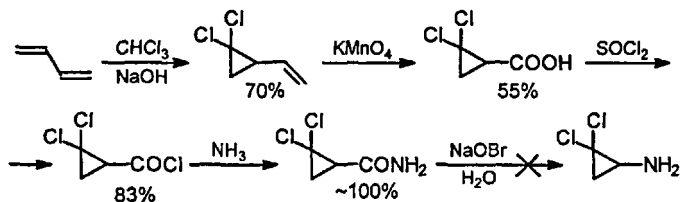
### 1.1. Синтез *N*-(2,2-диметилциклопропил)-*N*-нитрозомочевины (1)

Синтез 1 осуществили используя метод, описанный для получения незамещенной *N*-нитрозо-*N*-циклопропилмочевины. Так, нагревание водного раствора хлоргидрата 2,2-диметилциклопропиламина и мочевины приводит к *N*-(2,2-диметилциклопропил)мочевине, которую далее без выделения нитрозировали в обычных условиях ( $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}^+$ ), получая нитрозомочевину 1 в виде желтого мелкокристаллического вещества, разлагающегося при температуре выше  $85^\circ\text{C}$  (здесь и далее рамкой на схемах отмечены ранее не описанные соединения).

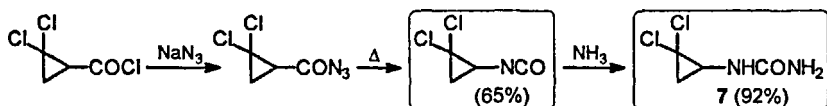


## 1.2. Синтез N-нитрозо-N-(2,2-дихлорциклопропил)мочевины (2)

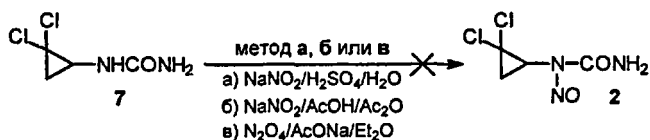
По аналогии с синтезом нитрозомочевины 1 предполагалось получить и следующую нитрозомочевину этого ряда — N-нитрозо-N-(2,2-дихлорциклопропил)-мочевину (2). Но на стадии перегруппировки Гофмана мы обнаружили, что амид 2,2-дихлорциклопропанкарбоновой кислоты при 0-15 °С не реагирует с щелочным раствором брома, а при дальнейшем повышении температуры медленно гидролизуется, превращаясь в соль 2,2-дихлорциклопропанкарбоновой кислоты.



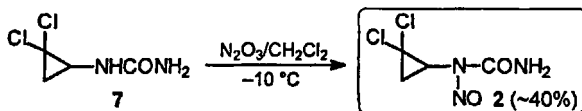
Позднее необходимая циклопропилмочевина 7 была получена из хлорангирида 2,2-дихлорциклопропанкарбоновой кислоты по более удобной схеме, предполагающей проведение перегруппировки Курциуса в качестве ключевой стадии.



Получение нитрозомочевины 2 путем нитрозирования мочевины 7 оказалось неординарной задачей. Стандартная методика (метод а), использованная ранее для синтеза диметилсодержащей НЦМ 1, в данном случае оказалась непригодной. Использование для нитрозирования мочевины 7 двух других нитрозирующих агентов (метод б или в на схеме), которые согласно литературным данным применялись для синтеза различных N-нитрозо-N-циклопропилмочевин, также не привело к успеху.



Однако, применив более мягкий нитрозирующий реагент  $N_2O_3$  (который редко использовался в подобных целях), нам все-таки удалось получить необходимую нитрозомочевину 2 с приемлемым выходом.

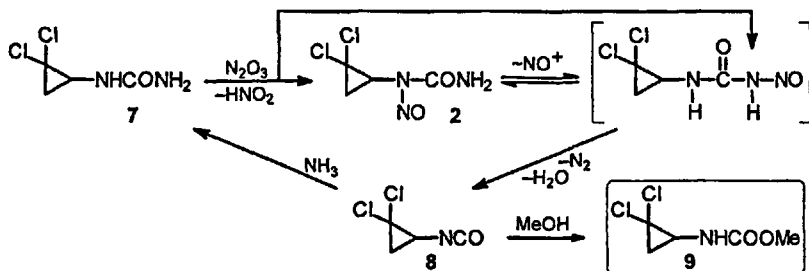


Первоначально соединение 2 было выделено в виде желтой кристаллической массы, быстро разлагающейся при температуре выше  $30^\circ\text{C}$ . Согласно спектру ЯМР  $^1\text{H}$  основным продуктом ее разложения был (2,2-дихлорциклопропил)изоцианат (8). Позднее, когда нами было обнаружено, что кислоты катализируют разложение циклопропилнитрозомочевин, методика получения нитрозосоединения 2 была улучшена.

Во-первых, нитрозирование исходной мочевины 7 проводили по-прежнему с помощью  $N_2O_3$ , но в присутствии безводного ацетата натрия, как агента для связывания выделяющейся  $\text{HNO}_2$ . Во-вторых, по окончании реакции выделение продукта проводили быстро при температуре не выше  $5^\circ\text{C}$ , освобождая его от следов кислот и примесей побочных продуктов. Таким образом удалось получить чистую нитрозомочевину 2, представляющую собой бледно-желтые кристаллы, начинающие медленно разлагаться при  $110^\circ\text{C}$  и плавящиеся при  $120\text{--}124^\circ\text{C}$ .

Как оказалось, относительно низкий выход нитрозомочевины 2 обусловлен тем, что в условиях нитрозирования не менее 25% исходной мочевины 7 превращается в изоцианат 8. Причем, последний может быть выделен из реакционной массы и переведен или обратно в мочевины 7 или в уретан 9.

Следует отметить, что выделенная из реакционной смеси и очищенная от кислых примесей нитрозомочевина 2 представляет собой вполне стабильное соединение.

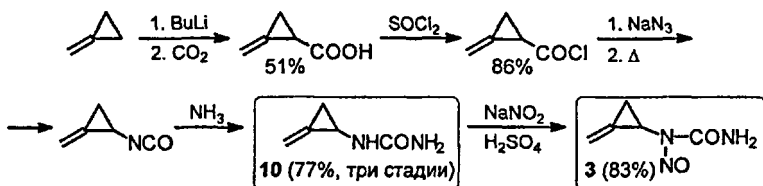




### 1.3. Синтез *N*-(2-метиленциклопропил)-*N*-нитрозомочевины (3) и *N*-нитрозо-*N*-(2,2-дифенилциклопропил)мочевины (4)

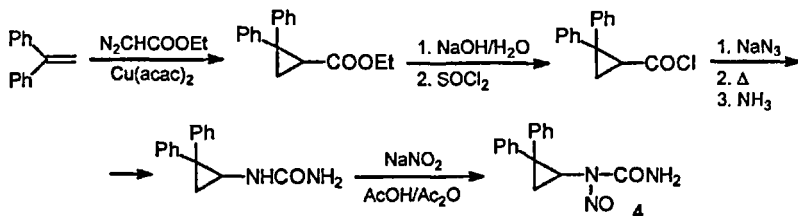
Нитрозомочевина 3 представляла интерес, как источник генерирования 1-диазо-2-метиленциклопропана, отличающегося от незамещенного ДАЦП большей напряженностью цикла и наличием еще одного реакционного центра.

Синтез нитрозомочевины 3 осуществляли, исходя из метиленциклопропана, и превращая хлорангидрид 2-метиленциклопропанкарбоновой кислоты в ацилазид и далее соответствующий изоцианат. Склонный к полимеризации метиленциклопропилизоцианат не выделяли, а сразу обрабатывали избытком аммиака, получая с хорошим выходом циклопропилмочевину 10.



Поскольку нитрозосоединение 3 оказалось менее чувствительным к кислотам, чем дихлорсодержащая НЦМ 2, последнюю стадию синтеза оказалось возможным проводить по более простой методике, прибавляя раствор NaNO<sub>2</sub> и мочевины 10 в воде к разбавленной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 5 °С. Нитрозомочевина 3 была получена в виде мелких бледно-желтых кристаллов, начинающих разлагаться при 75 °С.

Нитрозомочевина 4 была получена по аналогичной схеме, исходя из дифенилэтилена, в соответствии с литературной методикой.

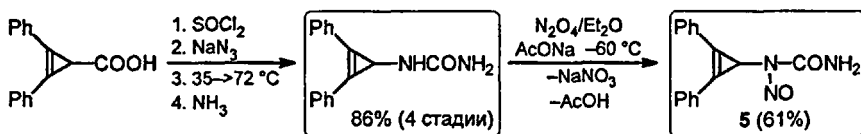


Нитрозирование нерастворимой в воде *N*-(2,2-дифенилциклопропил)мочевины проводили в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида. Мы обнаружили, что для использования в дальнейших реакциях и длительного хранения очень важно

очистить полученную нитрозомочевину от следов уксусной кислоты. Для этого сырой продукт сначала сушили в вакууме, а затем растворяли в хлороформе и осаждали из раствора добавлением двукратного количества гексана. Выпавший осадок фильтровали, промывали смесью  $\text{CHCl}_3$ -гексан (1 : 2) и переосаждали из хлороформа еще раз. Таким образом может быть получена совершенно чистая нитрозомочевина 4.

#### 1.4. Синтез *N*-нитрозо-*N*-(1,2-дифенилциклопропил)мочевины (5)

*N*-нитрозо-*N*-циклопропилмочевина 5 была синтезирована с высоким выходом из 1,2-дифенилциклопропен-3-карбоновой кислоты в 5 химических стадий.



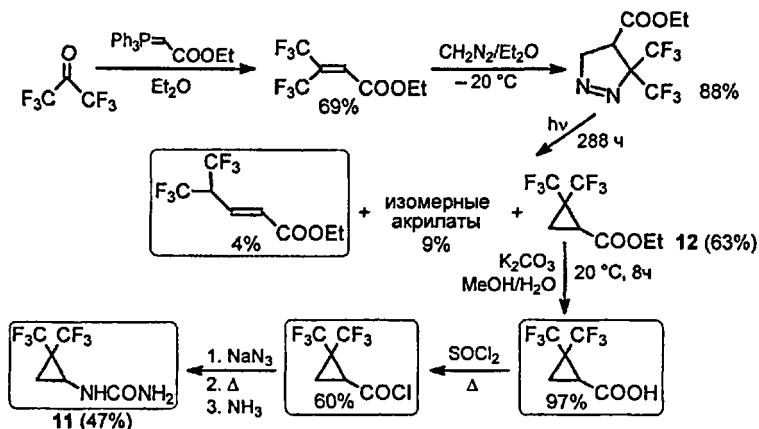
Нитрозомочевина 5 оказалась чрезвычайно лабильной в кислых условиях, поэтому нитрозирование соответствующей циклопропилмочевины проводили при  $-60^\circ\text{C}$ , а выделение продукта осуществляли по методике, примененной ранее для выделения дихлорсодержащей НЦМ 2 только при более низкой температуре. Полученная таким образом нитрозомочевина 5, не содержащая следов уксусной кислоты, является достаточно стабильным соединением (т.пл.  $104\text{--}105^\circ\text{C}$ ).

#### 1.5. Попытка синтеза *N*-нитрозо-*N*-[2,2-бис(трифторметил)циклопропил]мочевины (6)

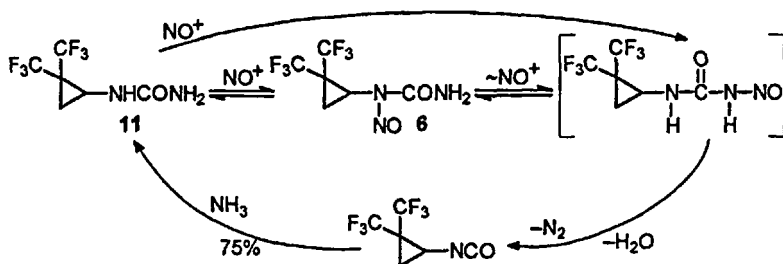
Синтез нитрозомочевины 6 — исходного соединения для генерирования 1-диазо-2,2-бис(трифторметил)циклопропана — оказался наиболее трудоемким. Планируя генерирование диазосилопропана с двумя  $\text{CF}_3$ -группами в цикле, мы надеялись, что наличие сильных электроноакцепторных заместителей позволит стабилизировать данное диазосоединение настолько, что его можно будет попытаться зафиксировать хотя бы методами низкотемпературной ЯМР-спектроскопии.

*N*-[2,2-Бис(трифторметил)циклопропил]мочевина (11) была получена по уже отработанной стратегии, исходя из эфира бис(трифторметил)циклопропанкарбоновой кислоты 12, который, в свою очередь, был получен по описанным методикам. Омыление эфира 12 проводили с использованием гомогенной системы  $\text{K}_2\text{CO}_3\text{--MeOH--H}_2\text{O}$ ,

которая хорошо себя зарекомендовала при гидролизе других циклопропанкарбоксилатов. Как это ни удивительно, применение данной методики позволяет провести реакцию быстрее (ночь, 20 °С) и с лучшим выходом (97%), чем традиционное использование системы — NaOH-MeOH-H<sub>2</sub>O, 24 ч, 60 °С (выход ~55%).



Нитрозирование полученной мочевины 11 (в условиях аналогичных получению дихлорсодержащей НЦМ 2) под действием N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в среде CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в присутствии AcONa быстро протекает уже при -40 -45 °С, при этом осадок исходной мочевины 11, нерастворимой в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, исчезает, и раствор становится голубым за счет избытка N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Однако, вслед за этим немедленно начинается выделение газа (предположительно азота), которое при -40 -45 °С заканчивается за 5-10 мин. По аналогии с нитрозированием (дихлорциклопропил)мочевины, содержащей электроноакцепторные заместители в циклопропановом кольце, мы предположили, что в случае мочевины 11 нитрозирование по NH<sub>2</sub> группе вообще может быть основным процессом, приводящим к образованию 2,2-бис(трифторметил)циклопропилизоцианата. При этом нельзя исключить и того, что продукт нитрозирования по NH<sub>2</sub> группе может получаться в результате изомеризации первоначально образующейся нитрозомочевины 6. Тем не менее, обнаружить присутствие нитрозомочевины 6 в реакционной смеси нам не удалось, а наличие изоцианата было подтверждено прибавлением к раствору избытка NH<sub>3</sub>. При этом белый осадок, выделенный из реакционной смеси с выходом 75%, соответствовал исходной мочеvine 11.



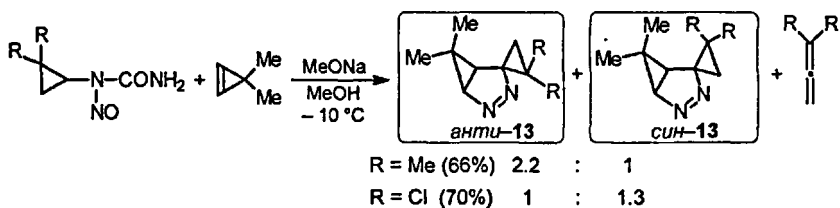
Суммируя экспериментальные данные, изложенные в разделах 1.2 и 1.5, можно предположить, что введение электроноакцепторных заместителей в циклопропановое кольцо N-циклопропилмочевин приводит к существенному падению электронной плотности на атоме азота, несущем циклопропилный заместитель, вследствие чего нитрозирование по NH-группе становится в существенной степени обратимым (особенно в кислых условиях), в то время как нитрозирование по **NH<sub>2</sub>**-группе становится более предпочтительным и в конечном итоге ведет к необратимому превращению этих циклопропилмочевин в соответствующие изоцианаты. Таким образом, возможность генерирования диазоциклопропанов с сильными акцепторными заместителями по-прежнему остается под вопросом.

## 2. Генерирование и реакции замещенных диазоциклопропанов

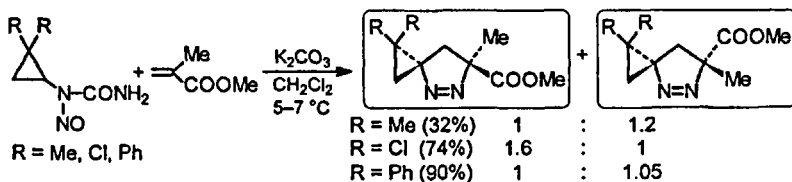
Изучение щелочного гидролиза замещенных НЦМ с целью генерирования из них различных реакционноспособных интермедиатов мы начали с реакций, направленных на перехват соответствующих диазоциклопропанов (ДАЦП). Нами было показано, что замещенные ДАЦП, действительно, также как и их незамещенный аналог, могут быть перехвачены подходящими непредельными соединениями с выходами от умеренных до высоких. В качестве субстратов были использованы олефины, хорошо зарекомендовавшие себя при перехвате самого диазоциклопропана — 3,3-диметилциклопропен, метилметакрилат и акрилонитрил.

Так, при разложении 2,2-диметил- (1) и 2,2-дихлорсодержащих (2) НЦМ метилатом натрия в присутствии 3,3-диметилциклопропена с хорошими выходами образуются трудно доступные другими методами спироциклопропансодержащие бициклические пиразолины 13 — аддукты 1,3-диполярного циклоприсоединения промежуточно генерируемых диазоциклопропанов к циклопропановой двойной связи.

При проведении реакции непосредственно в ампуле ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{ONa}$ ) помимо сигналов целевых продуктов удалось наблюдать сигналы отвечающие нескольким минорным продуктам. Так, септет при  $\delta$  4.44 м.д. и триплет при  $\delta$  1.62 м.д., возникающие при разложении нитрозомочевины 1, относятся к 1,1-диметилаллену, а синглет при  $\delta$  5.39 м.д. в случае 2 относится к 1,1-Дихлораллену. В отсутствие 3,3-диметилциклопропена интегральная интенсивность этих сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  существенно повышается, что свидетельствует о возрастающей степени дедиазотирования соответствующих диазоциклопропанов в 2,2-диметил- или 2,2-дихлорциклопропилены, изомеризующиеся в 1,1-диметил- или 1,1-дихлораллены.

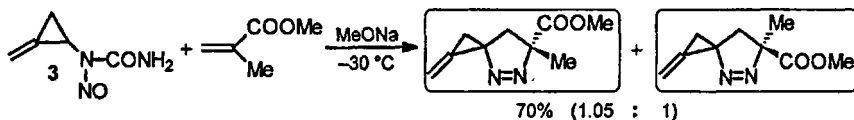


В качестве эффективного перехватчика замещенных ДАЦП может также выступать метилметакрилат. При этом использование в качестве основания влажного  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в данном случае является методологически удобным, несмотря на то, что замещенные нитрозомочевины разлагаются поташом гораздо медленнее незамещенной НЦМ, и для их полного разложения вместо 2-3 ч требуется  $\sim 12$  ч в случае 2,2-диметил- и 2,2-дихлорсодержащих НЦМ и  $\sim 2$  суток в случае 2,2-дифенил-НЦМ. В последнем случае низкая скорость реакции, однако, компенсируется хорошими выходами продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения; и это несмотря на большой стерический объем фенильных групп, которые должны были бы препятствовать эффективному перехвату диазо-2,2-дифенилциклопропана.

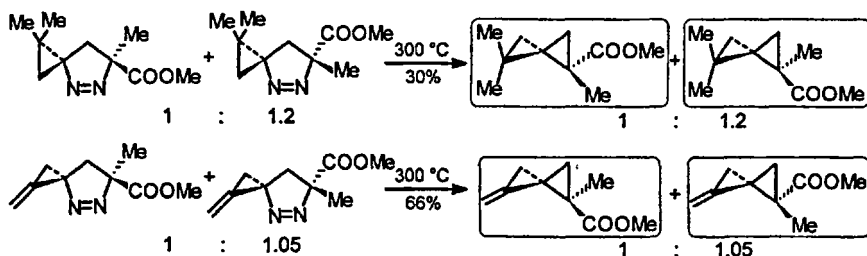


Во всех случаях региоселективность циклоприсоединения генерируемых диазоциклопропанов к метилметакрилату соответствует ожидаемому направлению.

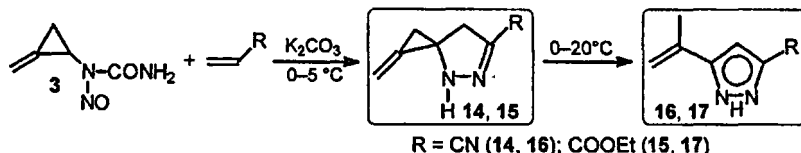
Возможность перехвата диазоциклопропана сохраняется и при увеличении напряженности цикла за счет введения экзоциклической двойной связи в молекулу. Так, при гидролизе нитрозомочевины **3** в присутствии метилметакрилата соответствующие пиразолины образуются с выходом до 70%.



Пиролиз пиразолинов, полученных при перехвате замещенных диазоциклопропанов метилметакрилатом, является удобным методом синтеза спиропентанов, причем, несмотря на высокую температуру процесса, в пиролизате практически не содержится продуктов, образующихся за счет раскрытия циклопропанового кольца.



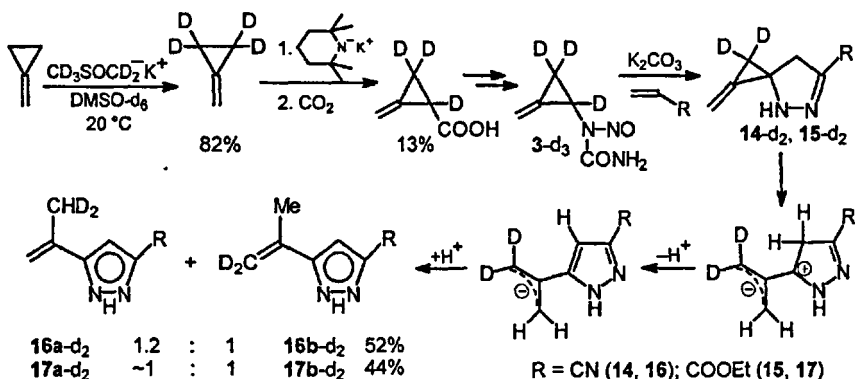
Диазо-2-метиленициклопропан эффективно перехватывается не только метилметакрилатом, но и другими производными акриловой кислоты — акрилонитрилом и этилакрилатом. Однако, образующиеся при этом 2-пиразолины **14** и **15** оказались термически нестабильными соединениями и уже в ходе реакции при 0 °C частично изомеризуются в изопропенилпиразолы **16**, **17**. Для цианпиразолина **14** изомеризация происходит в течение 36 ч при 20 °C, а для пиразолина **15** завершается за 2.5 ч.



С целью изучения механизма этой изомеризации, протекающей при необычно низкой температуре, нами была синтезирована N-(1,3,3-тридегтеро-2-метилен-

циклопропил)-N-нитрозомочевина (**3-d<sub>3</sub>**). Синтез ее потребовал отработки методик получения 2,2,3,3-тетрадейтерометиленциклопропана и его превращения в тридейтерометиленциклопропанкарбоновую кислоту (см. раздел 1.3, стр. 7). Разложение нитрозомочевины **3-d<sub>3</sub>** под действием оснований (MeO K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) протекает приблизительно в 10 раз медленнее ее недеийтерированного аналога **3**, что, по-видимому, обусловлено кинетическим изотопным эффектом. Значительная величина этого эффекта может свидетельствовать о том, что при образовании диазосоединений из нитрозомочевин отрыв протона от атома углерода, связанного с атомом азота, является лимитирующей стадией реакции.

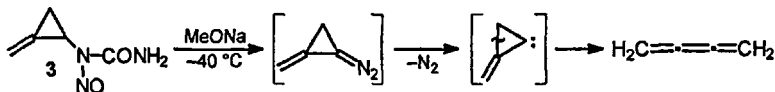
Разложение нитрозомочевины **3-d<sub>3</sub>** под действием K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в присутствии акрилонитрила или этилакрилата приводит к пиразолинам **14-d<sub>2</sub>** и **15-d<sub>2</sub>**, содержащим 2 атома дейтерия в циклопропановом кольце. При их изомеризации образуются пиразолы **16-d<sub>2</sub>** и **17-d<sub>2</sub>**, в которых два атома дейтерия практически равномерно распределены по метальной и метиленовой группам изопропенильного фрагмента.



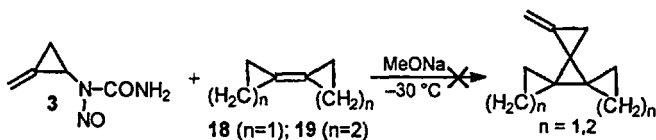
Полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод, что в данном случае мы имеем дело с примером триметиленметановой перегруппировки, протекающей при необычно низкой температуре. При этом на первой стадии происходит разрыв  $\sigma$ -связи циклопропанового кольца, противолезающей метиленовому фрагменту, с образованием бирадикала или цвиттер-иона, в котором группы CH<sub>2</sub> и CD<sub>2</sub> формирующейся изопропенильной группы становятся равнозначными.

### 3. Попытка перехвата 2-метиленциклопропилидена

Разложение нитрозомочевины 3 под действием MeONa в  $\text{CD}_3\text{OD}$  при  $-40^\circ\text{C}$  в отсутствие перехватчиков приводит исключительно к бутатриену — продукту циклопропилиден-алленовой перегруппировки промежуточно образующегося карбена.



Заметного образования продуктов присоединения метиленциклопропилидена к двойной связи исходной нитрозомочевины 3 или образующегося бутатриена в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  не наблюдалось. Не удалось перехватить этот карбен и используя активные перехватчики циклопропилиденов — напряженные алкены 18 и 19, причем, если продукты - перехвата и получаются в этих превращениях, то в количествах, не поддающихся однозначной регистрации с помощью спектров ЯМР, и основным, продуктом разложения нитрозомочевины 3 по-прежнему является бутатриен.

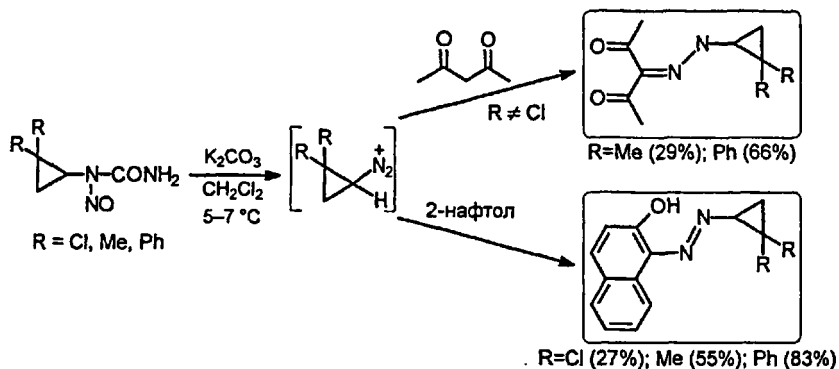


Отсутствие продуктов циклопропанирования олефинов 18 и 19 метиленциклопропилиденом связано, по-видимому, с гораздо меньшей его устойчивостью и более легкой изомеризацией в кумулен по сравнению с незамещенным циклопропилиденом.

### 4. Генерирование и перехват замещенных ионов циклопропилидазония

Недавно в нашей лаборатории было показано, что в одних и тех же условиях при щелочном разложении НЦМ может быть генерирован и перехвачен не только ДАЦП, но и ион циклопропилидазония (ЦПДА). Активными перехватчиками этого интермедиата оказались, например, ацетилацетон и  $\beta$ -нафтол, позволяющие получать продукты азосочетания с выходами 84 и 90%, соответственно. В ходе специального эксперимента мы показали, что при перехвате ЦПДА в условиях конкурентных реакций  $\beta$ -нафтол приблизительно в 6 раз активнее ацетилацетона. Это различие в активности субстратов еще нагляднее проявляется при перехвате замещенных ЦПДА.





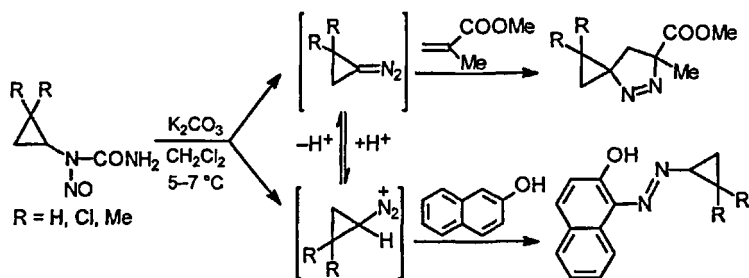
Характер заместителей в циклопропановом кольце существенно влияет на выходы образующихся азоаддуктов. Так, продукт азосочетания 2,2-дихлорциклопропилдиазония можно получить, причем с невысоким выходом, лишь при использовании наиболее активного перехватчика —  $\beta$ -нафтола. Как и в случае перехвата замещенных ДАЦП непредельными соединениями, наилучшие выходы аддуктов удалось получить именно для дифенилзамещенного ЦПДА, который в данном случае приближается по своей активности к незамещенному циклопропилдиазониевому иону.

Наблюдаемые результаты, по-видимому, обусловлены тем, что введение электроноакцепторных заместителей в циклопропановое кольцо существенно облегчает его депротонирование при генерировании ионов ЦПДА, в результате чего равновесие в системе ЦПДА-ДАЦП смещается в сторону диазосоединения (см. след. раздел). Последнее в отсутствие подходящего перехватчика легко теряет молекулу азота, превращаясь в соответствующий циклопропилиден, и далее в аллен. Наоборот, ионы ЦПДА с заместителями, не имеющими электроноакцепторного характера, могут быть перехвачены с большей вероятностью и более высокими выходами.

## 5. Одновременный перехват диазоциклопропанов и ионов циклопропилдиазония подходящими субстратами

С целью изучения реакционной способности циклопропилдиазониевых интермеdiатов нами был реализован эксперимент в котором разложение нитрозоциклопропилмочевин проводилось в условиях, когда в реакционной смеси

присутствовали одновременно и активный перехватчик ДАЦП (метилметакрилат) и активный перехватчик ЦПДА ( $\beta$ -нафтол). Для исследования были выбраны три нитрозомочевины — незамещенная НЦМ, нитрозомочевина с электронодонорными заместителями — соединение 1 и нитрозомочевина с электроноакцепторными заместителями в циклопропановом кольце — соединение 2 (мольное соотношение нитрозомочевина-метилметакрилат-нафтол равно 1:4:4).



Нитрозо- мочевина	Выход, %		Соотношение пиразолин : азоарен
	пиразолин	азоарен	
R=H	<4	86	~1 : 22
R=Cl	82	12	7 : 1
R=Me	16	48	1 : 3

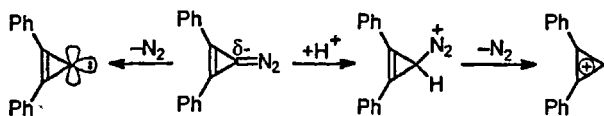
Из таблицы видно, что генерирование незамещенных или гем-диметилзамещенных диазосиклопропанов и соответствующих им ионов циклопропилдизония в присутствии метилметакрилата и  $\beta$ -нафтола приводит к преимущественному образованию продуктов азосочетания по сравнению с продуктами 1,3-диполярного циклоприсоединения. Замена двух атомов водорода на два атома хлора в циклопропановом кольце НЦМ кардинально (в 150 раз!) меняет соотношение образующихся аддуктов в сторону образования соответствующего пиразолина. Это может свидетельствовать о существенном смещении равновесия между ионом циклопропилдизония и диазосиклопропаном в сторону последнего даже при наличии таких средних по своей силе электроноакцепторных заместителей, как атомы хлора, что также подтверждается данными, приведенными в разделе 8.

По-видимому, дополнительные стерические факторы, возникающие в случае замещенных аналогов НЦМ, также могут играть некоторую роль в реакциях азосочетания и 1,3-диполярного циклоприсоединения и, соответственно, влиять на

соотношение образующихся продуктов. Не исключено, что снижение суммарного выхода продуктов перехвата диазо-2,2-диметилциклопропана и 2,2-диметилциклопропилдиазония, может быть обусловлено уменьшением реакционной способности этих интермедиатов из-за стерических эффектов двух метальных групп.

### **6. Попытка перехвата 3-диазо-1,2-дифенилциклопропена иродственных ему интермедиатов**

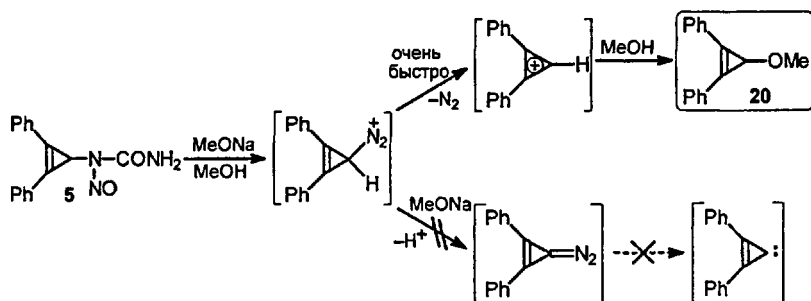
N-Нитрозо-N-(1,2-дифенилциклопропенил)мочевина (5) рассматривалась нами, как источник для генерирования нескольких уникальных интермедиатов — 3-диазо-1,2-дифенилциклопропена, соответствующего ему иона диазония и карбена.



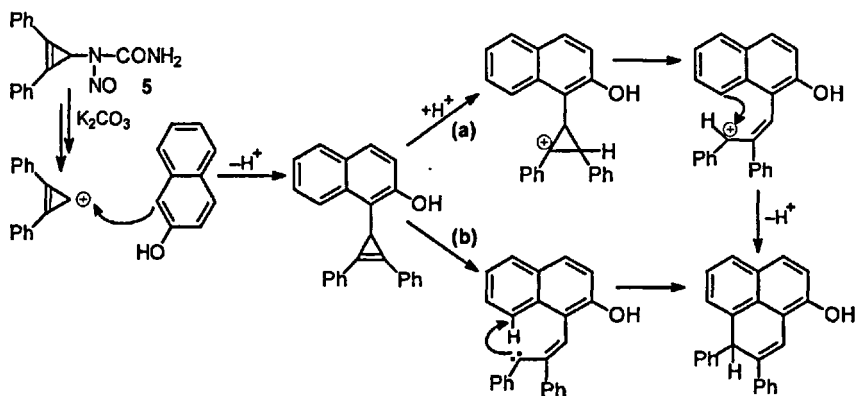
Согласно квантово-химическим расчетам диазоциклопропен должен быть менее стабильным, чем диазоциклопропан, ввиду антиароматического характера кольца, а для соответствующего катиона диазония весьма благоприятным является элиминирование молекулы азота с образованием термодинамически выгодного ароматического циклопропенилий-катиона. Продукт дediaзотирования диазоциклопропена — циклопропенилиден, наоборот должен быть достаточно устойчивым, поскольку он, также как и циклопропенилий катион, обладает замкнутой ароматической системой электронов. Нам представлялось интересным оценить возможность перехвата этих интермедиатов.

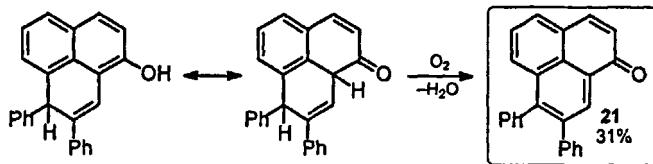
При разложении нитрозомочевины 5 метилатом натрия в метаноле в присутствии непредельных соединений, нам, к сожалению, не удалось обнаружить в реакционной смеси продуктов перехвата диазоциклопропена или циклопропенилидена. Единственным продуктом реакции в этих условиях является метоксициклопропен 20. По-видимому, при разложении нитрозомочевины 5 под действием MeONa первоначально все же должен генерироваться соответствующий ион диазония, однако его дediaзотирование происходит намного быстрее, чем отрыв метанового протона от циклопропенового кольца, необходимый для превращения иона диазония в

диазосоединение. А если в условиях реакции диазочиклопропен не генерировался, то не было и предпосылок для образования продукта его дediaзотирования — дифенилциклопропенилидена. Следует отметить, что перехватить промежуточно образующийся ион циклопропенилдиазония, используя активные азосоставляющие такие как  $\beta$ -нафтол или ацетилацетон, также не удалось.



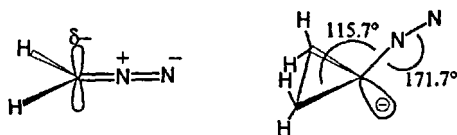
Интересно отметить, что разложение нитрозомочевины 5 под действием  $K_2CO_3$  в  $CH_2Cl_2$  в присутствии  $\beta$ -нафтола неожиданно привело к образованию дифенилфеналенена 21, который, по-видимому, является продуктом первоначального присоединения дифенилциклопропенилий-катиона к  $\beta$ -нафтолу по положению 1 с последующей изомеризацией и окислением. Механизм изомеризации, однако, остается не вполне ясен. Данное превращение может, в принципе, протекать по двум альтернативным направлениям (a или b на схеме).





### 7. Квантовохимическое исследование строения и реакционной способности диазоциклопропанов

В рамках диссертационной работы нами впервые была выдвинута гипотеза, объясняющая необычно высокую активность диазоциклопропанов как 1,3-диполей. Расчет геометрии ДАЦП, проведенный с использованием программы Gaussian 98 (метод B3LYP, базис 6-31G\*), зафиксировал неплоский характер скелета этой молекулы\*. Угол между плоскостью циклопропанового кольца и связью C=N составляет не 180, а всего лишь  $\sim 116^\circ$ , что не характерно для атома углерода, находящегося формально в  $sp^2$ -гибризованном состоянии. Более того, сам фрагмент C=N=N не является линейным. Аналогичная геометрия была получена для диазоциклопропана и при использовании метода MP2/6-31G\*, при этом диэдрический угол составил  $108^\circ$ , а угол C-N-N —  $170^\circ$ .



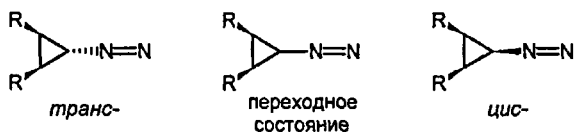
Подобная деформация скелета приводит к значительному перераспределению электронной плотности.  $\pi$ -Орбиталь атома углерода ДАЦП, несущего диазогруппу, обладает, в отличие от аналогичной орбитали диазометана, несимметричной формой. Ее большая доля экспонирована вовне, что в сочетании с нелинейной геометрией CNN-фрагмента дает ДАЦП большие преимущества в реакциях циклоприсоединения. Этот факт наглядно иллюстрируется расчетными энергиями активаций присоединения диазометана и диазоциклопропана к различным диполярофилам — этилену, акрилонитрилу и метилакрилату.

\* Расчет провели к.х.н. Баскир Э. Г. и д.х.н. Анаников В. П.

	Энергии активации реакций циклоприсоединения, $E_a$ , ккал/моль		
	этилен	акрилонитрил	метилакрилат
диазометан	16,6	12,7	12,0
диазоциклопропан	8,9	4,7	4,4

Необходимо отметить, что подобные выводы о геометрии ДАЦП оказалось возможным сделать только на основании расчетов, проведенных современными методами. Применение полуэмпирических методов (например AM1, PM3) дает для ДАЦП геометрию с плоским скелетом. При этом как длины связей CNN-фрагмента, так и заряды на атомах имеют примерно такие же величины, как и для других обычных алифатических диазосоединений.

Введение различных заместителей в циклопропановое кольцо ДАЦП оказывает влияние на распределение электронной плотности в молекуле, причем в большей степени изменяются заряды на концевых атомах CNN-фрагмента, в то время как заряд на центральном атоме азота практически не меняется. Геометрия диазоциклопропана слабо зависит от типа замещения, при этом разность энергий между плоским и неплоским диазоциклопропаном колеблется от 1,4 ккал/моль для 2-хлор-ДАЦП до 3,1 ккал/моль в случае 2,3-дициано-ДАЦП.

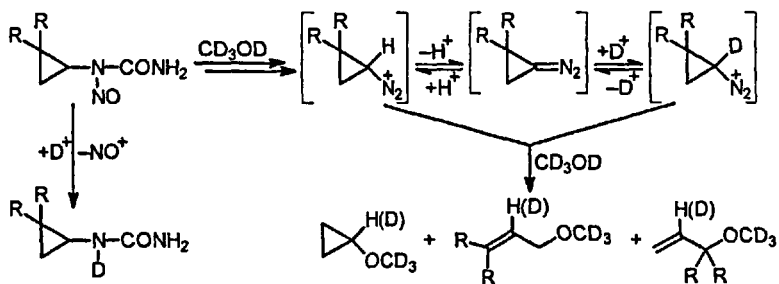


		$\Delta H$ (ккал/моль)		
$R^1$	$R^2$	<i>транс-</i>	перех. сост.	<i>цис-</i>
Me	H	0.0	2.5	0.3
CF <sub>3</sub>	H	0.0	2.5	0.3
CN	H	0.0	2.4	-0.5
H	H	0.0	2.3	0.0
OMe	H	0.0	2.1	0.0
Cl	H	0.0	1.4	0.0
CN	CN	0.0	2.4	-0.9

### 8. Изучение влияния заместителей в циклопропановом кольце на денитрозирование нитрозоциклопропилмочевин в метаноле

Работая с большим набором различных НЦМ, мы обратили внимание на способность этих нитрозосоединений разлагаться при выдерживании в протонных растворителях (метанол, вода) даже в отсутствии оснований, причем, что интересно, одним из направлений их распада является, нехарактерная для большинства N-алкил-N-нитрозомочевин, потеря нитрозогруппы с образованием соответствующих N-циклопропилмочевин. Исследование направлений распада нитрозомочевин является актуальной задачей, поскольку соединения данного класса могут выступать и как доноры NO с широким спектром биологической активности (в первую очередь как кардиостимуляторы), и как алкилирующие агенты (ионы диазония), вызывающие появление раковых клеток или, наоборот, угнетающих их развитие. Так, например, четыре нитрозомочевинны внесены в список лекарственных средств, разрешенных к применению в России, и используются в терапии рака.

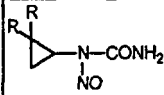
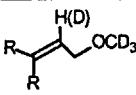
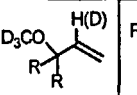
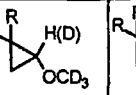
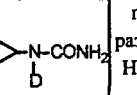
На основании данных, полученных при сольволизе серии N-нитрозо-N-циклопропилмочевин в  $CD_3OD$  методом ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  и титринга можно сказать, что все исследованные НЦМ разлагаются в метаноле существенно быстрее N-метил-N-нитрозомочевинны (см. табл. 1), которая в идентичных условиях за 40 суток разлагается не более, чем на 2%. Прибавление кислот существенно ускоряет распад нитрозоциклопропилмочевин, а процесс денитрозирования, как оказалось, проявляется в наименьшей степени для незамещенной НЦМ.



Время полного разложения нитрозоциклопропилмочевин существенно зависит от природы заместителей в циклопропановом кольце. Так, введение двух атомов

хлора ускоряет разложение соответствующей НЦМ в 2.5 раза по сравнению с незамещенной НЦМ, а введение двух металлических групп, наоборот, замедляет примерно в 4.5 раза. Увеличение напряженности цикла при переходе от диметилсодержащей НЦМ к нитрозоспиропентилмочевине, не оказывает заметного влияния на стабильность нитрозосоединений в метаноле.

Таблица 1. Выходы и степень дейтерирования продуктов сольволиза нитрозоциклопропилмочевин в  $CD_3OD$  при 18 °С

исходная НЦМ	Выходы продуктов, %, (степень дейтерирования, %)				Время полного разложения НЦМ, сут
					
R = H	84 (60) <sup>a</sup>		7 (60) <sup>b</sup>	4	47
R = Cl	27 (100)	12 <sup>c</sup> (100)	—	39	19
R = Me	15 (58)	49 (56)	—	27	более 180
(R+R) = (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	~25 <sup>d</sup> (~50)		23 (~50)	33	более 180
R = Ph	47 (15)	—	—	27	70

a) Степень дейтерирования по положению 2. б) Степень дейтерирования по положению 1.  
 c) Выход  $CH_2=CD-COOCd_3$ . d) Общий выход смеси трех метокси-производных.

Наличие дейтерия в положении 2 аллиловых и положении 1 циклопропиловых эфиров является следствием перехода иона ЦПДА в ДАЦП и обратно. Это равновесие реализуется даже в отсутствие оснований, и в случае 2,2-дихлор-ЦПДА его метановый протон успевает полностью обменяться на дейтерий до того, как ион диазония выбросит молекулу азота. В случае ЦПДА, имеющих электронодонорные заместители в циклопропановом кольце, скорости дейтерообмена и дедиазотирования становятся примерно равными.

Существенная роль денитрозирования при сольволизе замещенных НЦМ, говорит о том, что эти соединения в большей степени являются донорами N0, чем обычные алкилнитрозомочевины, и в меньшей степени алкилирующими агентами, что делает актуальным их биологические исследования и в качестве кардио-стимуляторов и в качестве канцеростатиков избирательного действия.



## ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза нескольких не описанных ранее *N*-нитрозо-*N*-циклопропилмочевин, имеющих различные по своему характеру заместители в циклопропановом кольце. Установлено, что синтез этих соединений существенно осложняется при введении электрооакцепторных групп в трехчленный цикл.
2. Показано, что щелочной гидролиз нитрозоциклопропилмочевин в присутствии непредельных соединений позволяет получать с препаративными выходами аддукты 1,3-диполярного циклоприсоединения диазоциклопропанов — соответствующие спиро[пиразолинциклопропаны], а в присутствии активных азосоставляющих (2-нафтола или ацетилацетона) — продукты азосочетания циклопропилдиазониевых ионов — циклопропилазоарены или циклопропилгидразоны.
3. Обнаружено существенное влияние электронных свойств заместителей в циклопропановом кольце на реакцию способность диазоциклопропанов и ионов циклопропилдиазония, причем введение электрооакцепторных групп приводит к существенному смещению равновесия в сторону диазоциклопропана и уменьшает возможность перехвата соответствующего иона диазония.
4. Установлен факт легкой изомеризации 2-пиразолинов, содержащих спирочлененный метиленициклопропановый фрагмент, в изопропенилпиразолы, протекающей даже при 0 °С. Методом изотопных меток показано, что этот процесс является примером триметиленметановой перегруппировки, реализующейся при необычно низкой температуре.
5. На основании современных квантовохимических расчетов выдвинута гипотеза о нешюском строении диазоциклопропана, при котором связь C-N образует с плоскостью циклопропанового кольца угол 116°, что приводит к существенному перераспределению электронной плотности в молекуле и объясняет его высокую активность в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.
6. Установлено, что все изученные нитрозоциклопропилмочевины разлагаются при выдерживании в протонных растворителях гораздо быстрее метилнитрозомочевины. При этом одним из направлений их распада является денитрозирование. Наиболее стабильными оказались нитрозоциклопропилмочевины, содержащие электронодонорные заместители в трехчленном цикле.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

1. Ю. В. Томилов, Е. В. Шулишов, И. П. Клименко, О. М. Нефедов. 1,3-Диполярное циклоприсоединение генерируемых *in situ* 2,2-диметил- и 2,2-дихлордиазоциклопропанов к 3,3-диметилциклопропену // *Изв. АН. Сер. хим.* - 1996. - № 11. - С. 2698-2701.
2. Ю. В. Томилов, И. П. Клименко, Е. В. Шулишов, О. М. Нефедов. Генерирование и 1,3-диполярное циклоприсоединение диазо-2-метиленициклопропана к акрилатам // *Изв. АН. Сер. хим.* - 2000. - № 7. - С. 1210-1214.
3. И. П. Клименко, Е. В. Шулишов, Ю. В. Томилов, О. М. Нефедов. Генерирование и реакции диазо-3,3-дидейтеро-2-метиленициклопропана и изучение изомеризации 3',3'-дидейтеро-2'-метилениспиро[4,5-дигидропиразол-5,1'-циклопропанов] в изопротенилпиразолы // *Изв. АН. Сер. хим.* - 2003. - № 3. - С. 632-637.
4. И. П. Клименко, Ю. В. Томилов, О. М. Нефедов. Образование и реакции замещенных диазоциклопропанов и ионов циклопропилдiazония // *Изв. АН. Сер. хим.* - 2004. - № 1. С. 226-231.
5. I. P. Klimenko, E. V. Shulishov, Yu. V. Tomilov, O. M. Nefedov. The first example of generation and trapping of diazo-2-methylencyclopropane by olefins // *Book of abstracts IV International symposium "Modern problems of aliphatic diazo compounds chemistry"*. - 2000. S.-Petersburg, Russia. - P. 45.
6. Yu. V. Tomilov, I. V. Kostyuchenko, I. P. Klimenko, O. M. Nefedov. A simple route to nitrogenous heterocycles containing a spiro-fused cyclopropane fragment via cycloaddition of diazo cyclopropanes to unsaturated compounds // *Book of abstracts The 12-th European symposium on organic chemistry.* - 2001. Groningen, The Netherlands. - P.2-107.
7. I. P. Klimenko, Yu. V. Tomilov. An attempt to generate and trap 1,2-diphenyl-3-diazocyclopropene and corresponding diazonium ion // *Book of abstracts VII Conference on the chemistry of carbenes and related intermediates.* - 2003. Kazan, Russia. - P. 69.
8. И. П. Клименко, Ю. В. Томилов, О. М. Нефедов. Закономерности разложения N-нитрозо-N-циклопропилмочевин в метаноле // *Изв. АН. Сер. хим.* - 2004. В печати.

Принято к исполнению 26/05/2004  
Исполнено 27/05/2004

Заказ № 236  
Тираж 110 экз

0 0 0 «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900  
Москва, Балаклавский пр-т, 20-2-93  
(095) 747-64-70  
(095)318-40-68  
[www autoreferat ru](http://www.autoreferat.ru)

10813