

УДК 547.024, 547.7

DOI: 10.15372/KhUR2024579

EDN: WBYIVE

Синтез альдонитронов ряда 1-пирролин-1-оксида с помощью трехкомпонентной домино-реакции эфиров глицина, кетонов и активированных олефинов

С. А. ДОБРЫНИН, И. А. КИРИЛЮК

*Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск, Россия**E-mail: s.a.dobrynin@gmail.com*

(Поступила 31.05.2024; после доработки 09.07.2024; принята к печати 22.07.2024)

Аннотация

Альдонитроны пирролинового ряда находят широкое применение в органическом синтезе, в том числе в синтезе алкалоидов и других биологически активных соединений, а также в качестве спиновых ловушек для регистрации короткоживущих радикалов. Для получения альдонитронов пирролинового ряда 1-пирролин-1-оксида использован трехкомпонентный домино-процесс с участием бензильного эфира глицина, кетонов (циклогексанон и диэтилкетон) и эфиров фумаровой кислоты. Синтезированные на первой стадии бензильные эфиры 3,4,5-замещенных пролинов селективно расщепляли гидрогенолизом. Окисление полученных циклических аминокислот в системе “вольфраматы – пероксид водорода” сопровождается декарбоксилированием и приводит к образованию 3,4,5-замещенных 1-пирролин-1-оксидов. Показано, что сложноэфирные группы в этих соединениях могут быть восстановлены в гидроксиметильные избытком алюмогидрида лития, а последующая обработка диоксидом марганца позволяет регенерировать альдонитронную группу.

Ключевые слова: диполярное циклоприсоединение, азометиновые илиды, альдонитроны, синтез

ВВЕДЕНИЕ

Альдонитроны – азометин-N-оксиды, содержащие не более одного заместителя при атоме углерода, – многие десятилетия притягивают неослабевающий интерес химиков-органиков благодаря огромному многообразию возможных химических превращений этой группы [1, 2]. В зависимости от условий, по атому углерода нитронной группы могут присоединяться нуклеофильные [1, 2], электрофильные реагенты [3, 4], а также свободные радикалы [1, 2, 5], либо могут проходить реакции сочетания [2, 6–8]. Большое синтетическое значение имеет реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов [1, 9, 10] с образованием 5-членных циклов, однако в определенных условиях воз-

можны и циклоприсоединения с образованием 4-, 6- и 7-членных циклов [2, 11]. Такое разнообразие открывает широчайшие перспективы для эффективного синтеза сложных структур, включая биологически активные, природные алкалоиды и их аналоги, а также блок-сополимеры [2, 9–12]. Помимо органического синтеза, альдонитроны пирролинового ряда часто применяют в качестве спиновых ловушек при изучении короткоживущих радикалов [13].

Ранее мы успешно использовали синтетические возможности циклических альдонитронов пирролинового ряда (1-пирролин-1-оксидов) для синтеза нитроксильных радикалов путем нуклеофильного присоединения металлоорганических соединений и 1,3-диполярного циклоприсоединения [14]. 1-Пирролин-1-оксиды могут

быть получены, например, окислением пирролидинов [15–17].

1,3-Диполярное циклоприсоединение азометиновых илидов является мощным инструментом в современном гетероциклическом синтезе и позволяет конструировать широкий спектр различных производных пирролидина. Азометиновые илиды можно синтезировать разными методами [18]. Наиболее интересны, по нашему мнению, методы их получения *in situ* из α -аминокислот и карбонильных соединений. Преимущество этих методов заключается в доступности исходных соединений и простоте процедуры циклоприсоединения. Глицин является родоначальником ряда α -аминокислот и не имеет заместителей при α -атоме углерода и при атоме азота. Однако выбор глицина в качестве модельной аминокислоты является не лучшим вариантом, так как, по литературным данным, выходы целевых пирролидинов резко снижаются при переходе от формальдегида (параформа) к другим карбонильным соединениям [19–21]. Эфиры глицина, напротив, хорошо вступают в трехкомпонентную домино-реакцию с участием олефинов и кетонов, и при этом 5,5-дизамещенные производные пирролидина с карбоксильной группой в положении 2 гетероцикла образуются с высоким выходом [22].

Цель настоящей работы – синтез новых алдонитронов ряда 1-пирролин-1-оксида с использованием 3,4,5-замещенных пролинов, полученных через трехкомпонентные домино-реакции доступных эфиров глицина, кетонов (циклогексанон и диэтилкетон) и активированных олефинов (N-фенилмалеимид и эфиры фумаровой кислоты).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы

ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Varian 640-IR (США) в тонком слое или в KBr при концентрации 1 : 150. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах Bruker AV 300 (300.130 МГц), Bruker AV 400 (400.134 МГц) или Bruker DRX 500 (500.132 МГц) в 5–10 % растворах в CDCl_3 или CD_3OD при 300 К. В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал растворителя. Элементный анализ был выполнен на автоматическом CHN-анализаторе EURO EA (Италия). Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на силикагеле

на пластинках Macherey-Nagel (элюент – этилацетат, гексан и их смеси). Для очистки полученных веществ использовали метод колоночной хроматографии (силикагель для колоночной хроматографии MN Kieselgel 60, 0.062–0.2 мм). Используемые проявители для ТСХ: реактив Драгендорфа, фосфорномолибденовая кислота, УФ-лампа с длиной волны 254 нм.

Материалы

В работе использованы толуол (C_7H_8 , квалификация “ч. д. а.”, НПП “ГАММА”, Россия); этилацетат ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$, квалификация “ч.”, НПП “ГАММА”, Россия); гексан (C_6H_{14} , квалификация “ч.”, Реахим, Россия).

Методики синтеза

Бензилового эфира глицина метансульфонат. В колбу на 500 мл помещали глицин (37.5 г, 500 ммоль), 200 мл бензинового спирта, 100 мл бензола. При перемешивании к реакционной массе прибавляли метансульфоновую кислоту (50.5 г, 525 ммоль). Реакционную массу кипятили с насадкой Дина–Старка до окончания выделения воды (около 12 мл), разбавляли 500 мл диэтилового эфира, выпавший осадок отфильтровывали и промывали тремя порциями диэтилового эфира по 100 мл. Полученный бензиловый эфир глицина метансульфонат (127 г, 97 %) использовали без дополнительной очистки.

Общая методика трехкомпонентной реакции с участием эфиров глицина (общий метод синтеза аминов 1a,b, 3a–c). В колбу на 50 мл помещали соль эфира глицина (3 ммоль), диполярофил (3 ммоль) и кетон (3 ммоль). К смеси прибавляли раствор триэтиламина (3 ммоль) в 5 мл дихлорметана и перемешивали до полного растворения. Затем к реакционной смеси добавляли 30 мл толуола и кипятили образовавшуюся суспензию с насадкой Дина–Старка до исчезновения из реакционной смеси диполярофила. Контроль полноты реакции проводили методом ТСХ (силикагель, гексан/диэтиловый эфир = 1 : 1). По окончании реакции реакционную массу упаривали, остаток растворяли в гексане. Органическую фазу промывали водой и экстрагировали раствором гидросульфата натрия (рН ~ 2, 3×10 мл). Водную фазу отделяли, промывали гексаном, нейтрализовали карбонатом натрия до рН ~ 9 и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили карбонатом натрия, смесь фильтровали, фильтрат упаривали при по-

ниженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, гексан/диэтиловый эфир = 1 : 1).

Этил 4',6'-диоксо-5'-фенилгексагидро-2'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирроло[3,4-с]пиррол]-3'-карбоксилат (1a). Выход 35 %; бесцветные кристаллы; т. пл. 116–117 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 2933, 2924, 2852, 1745, 1707, 1497, 1446, 1387, 1340, 1321, 1190, 1107, 1026, 762, 742, 694. Элементный анализ. Найдено, %: С 67.55, Н 6.69, N 7.87. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, %: С 67.40, Н 6.79, N 7.68. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 1.31 (т, $J_{\text{T}} = 7.2$ Гц, 3H), 1.27–1.80 (м, 9H), 1.92–2.04 (м, 1H), 2.11–2.21 (уш с, 1H), 3.12 (д, $J_{\text{д}} = 7.8$ Гц, 1H), 3.67 (дд, $J_{\text{д1}} = 7.8$ Гц, $J_{\text{д2}} = 7.7$ Гц, 1H), 4.14 (уш с, д, $J_{\text{д}} = 7.7$ Гц, 1H), 4.26 (дд, $J_{\text{д1}} = 10.8$ Гц, $J_{\text{д2}} = 7.2$ Гц, 1H), 4.28 (дд, $J_{\text{д1}} = 10.8$ Гц, $J_{\text{д2}} = 7.2$ Гц, 1H), 7.20–7.24 (м, 2H), 7.31–7.46 (м, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 13.97, 22.34, 23.07, 25.41, 34.81, 37.22, 50.43, 55.21, 61.09, 61.70, 66.09, 126.35, 128.56, 129.01, 131.51, 170.50, 174.72, 175.04.

3,4-Бис(метоксикарбонил)-2-(этоксикарбонил)-1-азаспиро[4.5]декан (1b). Выход 80 %; бесцветное масло. ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 2983, 2935, 2856, 1738, 1437, 1371, 1223, 1171, 1124, 1022. Элементный анализ. Найдено, %: С 58.94, Н 7.84, N 4.40. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, %: С 58.70, Н 7.70, N 4.28. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 1.27 (т, $J_{\text{T}} = 7.0$ Гц, 3H), 1.14–1.29 (м, 2H), 1.41–1.47 (м, 1H), 1.50–1.65 (м, 7H), 2.30–2.42 (уш, 1H), 3.00 (д, $J_{\text{д}} = 8.4$ Гц, 1H), 3.59 (дд, $J_{\text{д1}} = 8.4$ Гц, $J_{\text{д2}} = 8.0$ Гц, 1H), 3.70 (с, 3H), 3.71 (с, 3H), 4.05 (д, $J_{\text{д}} = 8.0$ Гц, 1H), 4.16–4.27 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 13.97, 22.08, 22.72, 25.31, 33.23, 37.51, 51.00, 51.74, 52.19, 58.64, 61.30, 61.54, 65.52, 171.99, 172.60, 172.79.

2-(Бензилоксикарбонил)-3,4-бис(метоксикарбонил)-1-азаспиро[4.5]декан (3a). Выход 80 %. Бесцветное масло. ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 2936, 2857, 1736, 1452, 1437, 1379, 1348, 1323, 1254, 1215, 1194, 1173, 1125, 1018, 752, 698. Элементный анализ. Найдено, %: С 64.77, Н 6.68, N 3.54. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6$, %: С 64.77, Н 6.99, N 3.60. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 1.12–1.25 (м, 2H), 1.37–1.44 (м, 1H), 1.45–1.64 (м, 7H), 2.29–2.37 (уш, 1H), 2.99 (д, $J_{\text{д}} = 8.4$ Гц, 1H), 3.58 (с, 3H), 3.66 (с, 3H), 3.60 (дд, $J_{\text{д1}} = 8.4$ Гц, $J_{\text{д2}} = 8.1$ Гц, 1H), 4.09 (д, $J_{\text{д}} = 8.1$ Гц, 1H), 5.13 (д, $J_{\text{д}} = 12.2$ Гц, 1H), 5.20 (д, $J_{\text{д}} = 12.2$ Гц, 1H), 7.27–7.33 (м, 5H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 22.01, 22.69, 25.27, 33.23, 37.47, 50.89, 51.75, 52.16, 58.57, 61.51, 65.47, 66.98, 128.07, 128.15, 128.34, 135.24, 171.90, 172.50, 172.70.

2-(Бензилоксикарбонил)-3,4-бис(метоксикарбонил)-5,5-диэтилпирролидин (3b). Выход 60 %. Бесцветное масло. ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 2976, 2939, 1734, 1458, 1379, 1254, 1217, 1178, 1032, 750, 698. Элементный анализ. Найдено, %: С 65.21, Н 7.80, N 3.51. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_6$, %: С 65.17, Н 7.71, N 3.45. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 0.81 (т, $J_{\text{T}} = 7.5$ Гц, 3H), 0.87 (т, $J_{\text{T}} = 7.4$ Гц, 3H), 1.09 (т, $J_{\text{T}} = 7.1$ Гц, 3H), 1.19 (т, $J_{\text{T}} = 7.1$ Гц, 3H), 1.32–1.40 (м, 2H), 1.48–1.55 (м, 2H), 2.34–2.42 (ушс, 1H), 3.13 (д, $J_{\text{д}} = 8.6$ Гц, 1H), 3.53 (дд, $J_{\text{д1}} = 8.6$ Гц, $J_{\text{д2}} = 8.4$ Гц, 1H), 4.02 (д, $J_{\text{д}} = 8.4$ Гц, 1H), 3.97–4.14 (м, 4H), 5.09–5.17 (м, 2H), 7.23–7.32 (м, 5H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 7.72, 7.75, 13.69, 13.79, 27.47, 29.26, 51.58, 55.16, 60.50, 60.89, 61.39, 66.76, 68.25, 127.88, 127.98, 128.18, 135.11, 171.51, 172.00, 172.21.

Общая методика получения нитронов 2a,b. В колбу на 50 мл поместили амин **1a** или **1b** (3 ммоль), метанол (30 мл), диоксид селена (16 мг, 0.15 ммоль) и 30%-й раствор пероксида водорода (1 мл, 9 ммоль). Реакционную массу перемешивали, контроль полноты реакции проводили методом ТСХ (силикагель, диэтиловый эфир). Если реакция не завершалась полностью за 24 ч, то добавляли еще пероксида водорода (1 мл, 9 ммоль). По окончании реакции реакционную массу упаривали, остаток хроматографировали (силикагель, диэтиловый эфир).

3'-(Этоксикарбонил)-4',6'-диоксо-5'-фенил-4',5',6',6a'-тетрагидро-3a'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирроло[3,4-с]пиррол]-2'-оксид (2a). Выход 97 %. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 203–204 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3009, 2960, 2850, 1743, 1730, 1614, 1450, 1439, 1360, 1325, 1298, 1275, 1221, 1176, 1151, 1022, 995, 899, 762, 729, 496. Элементный анализ. Найдено, %: С 64.77, Н 5.81, N 7.55. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$, %: С 64.85, Н 5.99, N 7.56. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 1.27–1.37 (м, 1H), 1.50–1.60 (м, 1H), 1.61–1.75 (м, 2H), 1.76–1.86 (м, 2H), 1.87–2.00 (м, 2H), 2.11–2.19 (м, 1H), 2.22–2.30 (м, 1H), 3.68 (д, $J_{\text{д}} = 8.7$ Гц, 1H), 4.33 (дкв, $J_{\text{д}} = 11.2$ Гц, $J_{\text{кв}} = 7.1$ Гц, 1H), 4.39 (дкв, $J_{\text{д}} = 11.2$ Гц, $J_{\text{кв}} = 7.1$ Гц, 1H), 4.56 (д, $J_{\text{д}} = 8.7$ Гц, 1H), 7.17–7.21 (м, 2H), 7.35–7.40 (м, 1H), 7.42–7.47 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 13.92, 21.94, 22.12, 23.92, 30.18, 37.33, 45.66, 45.78, 61.83, 84.14, 126.10, 126.61, 128.94, 129.15, 130.95, 158.60, 170.62, 172.17.

2-(Этоксикарбонил)-3,4-бис(метоксикарбонил)-1-азаспиро[4.5]децен-1-N-оксид (2b). Выход 98 %. Бесцветное масло. ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 2951, 2866, 1740, 1697, 1554, 1437, 1358, 1205, 1171, 1095, 1018.

Элементный анализ. Найдено, %: С 54.51, Н 6.80, N 4.51. Вычислено для $C_{15}H_{23}NO_7$, %: С 54.70, Н 7.04, N 4.25. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д.): 1.20 (т, $J_T = 7.1$ Гц, 3H), 1.06–1.28 (м, 2H), 1.29–1.71 (м, 5H), 1.72–1.83 (м, 1H), 1.91–2.06 (м, 2H), 3.24 (д, $J_d = 4.6$ Гц, 1H), 3.64 (с, 3H), 3.67 (с, 3H), 4.09–4.27 (с, 2H), 4.22 (д, $J_d = 4.6$ Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д.): 13.51, 21.17, 21.52, 23.65, 35.19, 47.05, 49.04, 52.09, 52.41, 60.85, 82.63, 127.92, 158.40, 170.17, 170.44.

Общая методика гидрогенолиза бензиловых эфиров (общий метод синтеза аминокислот 4a,b). В колбу на 50 мл помещали бензиловый эфир (3 ммоль) и разбавляли минимальным количеством метанола до образования подвижного раствора (примерно 1–2 мл). К раствору прибавляли катализатор гидрирования 4%Pd/C (~100 мг). Колбу для гидрирования продували водородом, и гидрировали при атмосферном давлении, интенсивно перемешивая реакционную массу до прекращения поглощения водорода. По окончании реакции, реакционную массу разбавляли метанолом, катализатор отфильтровывали, остаток упаривали.

3,4-Бис(метоксикарбонил)-1-азаспиро[4.5]-декан-2-карбоновая кислота (4a). Выход 90 %. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 184–186 °С. ИК-Спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3009, 2960, 2850, 1743, 1730, 1614, 1450, 1439, 1360, 1325, 1298, 1275, 1221, 1176, 1151, 1022, 995, 899, 762, 720, 496. Элементный анализ. Найдено, %: С 55.85, Н 6.99, N 4.73. Вычислено для $C_{14}H_{21}NO_6$, %: С 56.18, Н 7.07, N 4.68. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м. д.): 1.30–1.47 (м, 2H), 1.62–1.86 (м, 6H), 1.91–2.05 (м, 2H), 3.31 (д, $J_d = 9.5$ Гц, 1H), 3.80 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.92 (дд, $J_{d1} = 9.5$ Гц, $J_{d2} = 7.3$ Гц, 1H), 4.44 (д, $J_d = 7.3$ Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD , δ , м. д.): 21.29, 22.14, 24.48, 29.66, 34.15, 48.18, 52.21, 52.47, 57.12, 60.81, 69.17, 169.41, 171.35, 172.26.

3,4-Бис(этоксикарбонил)-5,5-диэтилпирролидин-2-карбоновая кислота (4b). Выход 92 %. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 95–97 °С. ИК-Спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2982, 1738, 1635, 1460, 1375, 1304, 1269, 1223, 1032, 860, 716. Элементный анализ. Найдено, %: С 57.55, Н 8.16, N 4.54. Вычислено для $C_{15}H_{25}NO_6$, %: С 57.13, Н 7.99, N 4.44. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м. д.): 0.97 (т, $J_T = 7.7$ Гц, 3H), 0.98 (т, $J_T = 7.7$ Гц, 3H), 1.24 (т, $J_T = 7.0$ Гц, 3H), 1.25 (т, $J_T = 7.0$ Гц, 3H), 1.57–1.71 (м, 2H), 1.80–1.99 (м, 2H), 3.36 (д, $J_d = 9.0$ Гц, 1H), 3.70 (дд, $J_{d1} = 9.0$ Гц, $J_{d2} = 8.3$ Гц, 1H), 4.10–4.22 (м, 4H), 4.38 (д, $J_d = 8.3$ Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD , δ , м. д.): 7.49, 7.68, 13.83, 13.86,

25.28, 27.55, 49.06, 54.84, 60.23, 61.25, 61.58, 70.68, 169.59, 171.19, 171.20.

Общая методика окисления аминокислот (общий метод синтеза нитронов 5a,b и 6). В колбу на 500 мл помещали аминокислоту (30 ммоль), воду (100 мл), гидроксид натрия (1.2 г, 30 ммоль), вольфрамат натрия (3 ммоль). Смесь перемешивали до растворения, затем добавляли 100 мл хлороформа. К смеси прибавляли 30%-й раствор пероксида водорода (~5 мл, 45 ммоль) и перемешивали в течение 1ч, после чего органическую фазу отделяли. К водной фазе добавляли 50 мл хлороформа, новую порцию 30%-го раствора пероксида водорода (~3 мл, 30 ммоль) и продолжали перемешивание. Через 30 мин органическую фазу отделяли и повторяли процедуры гетерофазного окисления с новой порцией хлороформа и пероксида водорода до завершения протекания реакции. Органические фазы объединяли, сушили сульфатом натрия, и упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат).

3,4-Бис(метоксикарбонил)-1-азаспиро[4.5]-децен-1-N-оксид (5a,b, смесь изомеров). Выход 77 %. Бесцветный порошок. Т. пл. 104–105 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3043, 2948, 2856, 1747, 1733, 1578, 1431, 1358, 1287, 1209, 1188, 1173, 1166, 1012, 981, 677, 590. Элементный анализ. Найдено, %: С 57.64, Н 6.81, N 5.19. Вычислено для $C_{13}H_{19}NO_5$, %: С 57.98, Н 7.11, N 5.20.

Изомер (5a). Выход 91 %. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д.): 1.11–2.29 (м, 10H), 3.53 (д, $J_d = 6.0$ Гц, 1H), 3.73 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 4.09 (дд, $J_{d1} = 6.0$ Гц, $J_{d2} = 3.0$ Гц, 1H), 6.82 (д, $J_d = 3.0$ Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д.): 21.62, 21.73, 24.04, 29.07, 35.63, 46.14, 50.76, 52.34, 52.84, 78.92, 126.89, 169.38, 171.04.

Изомер (5b). Выход 9 %. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д.): 1.11–2.29 (м, 10H), 3.68 (д, $J_d = 8.0$ Гц, 1H), 3.64 (с, 3H), 3.71 (с, 3H), 3.99 (дд, $J_{d1} = 8.0$ Гц, $J_{d2} = 2.6$ Гц, 1H), 6.99 (д, $J_d = 2.6$ Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д.): 21.73, 23.24, 24.33, 29.20, 32.57, 45.31, 49.46, 51.80, 52.50, 79.47, 127.70, 169.38, 169.93.

3,4-Бис(этоксикарбонил)-2,2-диэтил-3,4-дигидро-2Н-пиррол-1-оксид (6). Выход 73 %. Бесцветное масло. ИК-спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 2978, 2939, 2885, 1738, 1579, 1466, 1371, 1300, 1257, 1230, 1186, 1099, 1032, 960, 860, 729. Элементный анализ. Найдено, %: С 58.80, Н 8.12, N 4.54. Вычислено для $C_{14}H_{23}NO_5$, %: С 58.93, Н 8.12, N 4.91. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м. д.): 0.77 (т, $J_T = 7.5$ Гц, 3H), 0.90 (т, $J_T = 7.4$ Гц, 3H), 1.24 (т, $J_T = 7.1$ Гц, 3H), 1.26 (т, $J_T = 7.1$ Гц,

3H), 1.44–1.85 (м, 3H), 1.97–2.07 (м, 1H), 3.68 (д, $J_d = 8.6$ Гц, 1H), 4.18 (дд, $J_{пл} = 8.6$ Гц, $J_{д2} = 2.8$ Гц, 1H), 4.14–4.25 (м, 4H), 6.89 (д, $J_d = 2.8$ Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 7.13, 7.73, 13.88, 13.88, 28.21, 29.36, 45.40, 45.56, 61.56, 61.97, 82.19, 129.23, 168.89, 169.38.

Общий метод синтеза нитронов (7 и 8).

В колбу на 250 мл помещали алюмогидрид лития (1.9 г, 50 ммоль) и 100 мл диэтилового эфира и прибавляли по каплям раствор нитрона **5a,b** или **6** (25 ммоль) в 50 мл диэтилового эфира. Смесь перемешивали 1 ч, затем избыток алюмогидрида лития разлагали водой. Органическую фазу декантировали, осадок промывали диэтиловым эфиром 3×50 мл. Объединенную органическую фазу сушили сульфатом натрия, осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлороформе (200 мл) и окисляли диоксидом марганца (44 г, 0.5 моля). Осадок отфильтровывали, раствор упаривали, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат/метанол = 10 : 1).

3,4-Бис(гидроксиметил)-1-азаспиро[4.5]децен-1-N-оксид (7). Выход 30 %. Бесцветное масло. ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3331, 2931, 2862, 1591, 1450, 1373, 1348, 1215, 1167, 1066, 1041, 608. Элементный анализ. Найдено, %: С 61.98, Н 9.04, N 5.81. Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, %: С 61.95, Н 8.98, N 6.57. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 1.18–1.47 (м, 3H), 1.50–1.77 (м, 2H), 1.76–2.10 (м, 5H), 2.17–2.25 (м, 1H), 2.88–2.96 (м, 1H), 3.55–3.74 (м, 3H), 3.86–3.95 (м, 1H), 4.71–5.40 (уш с, 2H), 6.85 (д, $J_d = 2.0$ Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 22.19, 22.68, 24.31, 28.65, 36.39, 46.27, 48.63, 62.46, 63.17, 78.16, 136.23.

2,2-Диэтил-3,4-бис(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пиррол-1-оксид (8). Выход 35 %. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 81–84 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3342, 3255, 2970, 2906, 1599, 1342, 1221, 1201, 1095, 1078, 1045, 937, 852, 812, 723, 665, 652. Элементный анализ. Найдено, %: С 59.82, Н 9.20, N 6.95. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, %: С 59.68, Н 9.52, N 6.96. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц,

CDCl_3 , δ , м. д.): 0.84 (т, $J_t = 7.4$ Гц, 3H), 0.88 (т, $J_t = 7.3$ Гц, 3H), 1.52–1.72 (м, 3H), 1.80–1.89 (м, 1H), 2.35–2.42 (м, 1H), 2.78–2.84 (м, 1H), 3.48–3.53 (м, 1H), 3.65–3.76 (м, 3H), 4.96–4.99 (м, 1H), 5.34–5.38 (м, 1H), 6.84 (д, $J_d = 2.1$ Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 7.41, 9.14, 27.15, 29.74, 46.27, 47.49, 60.86, 63.02, 81.79, 136.48.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нагревание смеси этилового эфира глицина гидрохлорида, N-фенилмалеимида и циклогексанона с добавлением триэтиламина для нейтрализации солянокислой соли в толуоле в течение 48 ч приводит к образованию соответствующего производного пирролидина **1a** (схема 1). Выход в реакции составил 35 %. При использовании диметилфумарата в качестве диполярофила выход пирролидина **1b** оказался значительно выше. Спектры ЯМР соединений **1a,b** показывают, что оба соединения образуются в качестве единственного диастереомера. Ранее было показано, что реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов, образованных эфирами глицина, и олефинов чувствительна к стерическим взаимодействиям и может протекать с высокой степенью диастереоселективности [22]. При этом относительная конфигурация метоксикарбонильных групп в положениях 3 и 4 определяется конфигурацией олефина и сохраняется в процессе циклоприсоединения (*цис*- для N-фенилмалеимида и *транс*- для диметилфумаратов). Относительная конфигурация по положению 2 гетероцикла не определялась ввиду последующего исчезновения ассиметрического центра в процессе окисления аминогруппы в нитронную группу. В спектрах ЯМР ^1H для полученных соединений наблюдается характерная изолированная трехспиновая система, отнесенная к атомам водорода в положениях 2, 3 и 4 пирролидинового цикла (табл. 1).

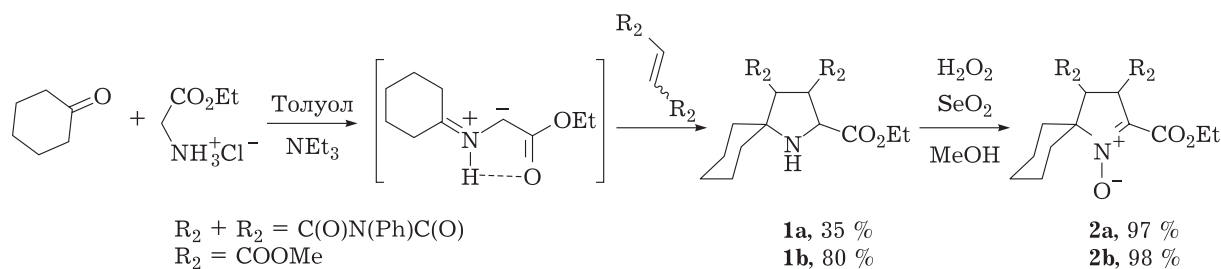


Схема 1.

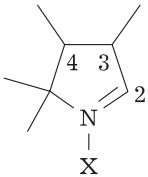
Полученные пирролидины **1a,b** подвергали окислению пероксидом водорода в присутствии диоксида селена, были получены с высокими выходами соответствующие нитроны **2a,b** (см. схему 1). Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H этих соединений является изолированная двухспиновая система: при 4.56 и 3.68 м. д. с константой расщепления 8.7 Гц для **2a** и при 4.22 и 3.24 м. д. с константой расщепления 4.6 Гц для **2b**. Эти сигналы были отнесены к атомам водорода в положениях 3 и 4 пирролинового цикла. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2a** и **2b** наблюдаются сигналы при 126.6 и 127.9 соответственно, отнесенные к атомам углерода нитронных групп.

Однако нам не удалось селективно провести щелочной гидролиз сложноэфирной группы в положении 2 гетероцикла в соединениях **2a,b**, в результате образовалась трудноразделимая смесь частично декарбоксилированных продуктов. Решить эту проблему удалось, используя в качестве исходного соединения бензиловый эфир глицина. Синтез пирролидинов из него позволяет осуществить селективный гидрогенолиз бензилового эфира с последующим мягким окислением аминокислоты в нитрон (по аналогии с литературной методикой [23], используя пероксид водорода с вольфрамом натрия в двухфазной системе “вода – хлороформ”).

Бензиловый эфир глицина был получен в виде метансульфонатной соли по аналогии с методикой, описанной в работе [24], и использовался без дополнительной очистки. В трехкомпонентной реакции, помимо циклогексанона, использовались диэтил- и диизопропилкетон. Диметилфумарат применялся как диполярнофил для циклогексанона и диизопропилкетона, а диэтилфумарат – для диэтилкетона. Нагревание в течение 48 ч смеси бензилового эфира глицина метансульфоната, метилового или этилового эфира фумаровой кислоты и соответствующего ке-

ТАБЛИЦА 1

 Параметры спектров ЯМР ^1H трехспиновой системы гетероциклического остова

	δ , м. д. / J, Гц		
	^2CH	^3CH	^4CH
			
1a	4.14 / 7.7 (уширен)	3.67 / 7.7, 7.8	3.12 / 7.8
1b	4.05 / 8.0	3.59 / 8.4, 8.0	3.00 / 8.4
3a	4.09 / 8.1	3.60 / 8.4, 8.1	2.99 / 8.4
3b	4.02 / 8.4	3.53 / 8.6, 8.4	3.13 / 8.6
4a*	4.44 / 7.3	3.92 / 9.5, 7.3	3.31 / 9.5
4b*	4.38 / 8.3	3.70 / 9.0, 8.3	3.36 / 9.0
5a	6.82 / 3.0	4.09 / 6.0, 3.0	3.53 / 6.0
5b	6.99 / 2.6	3.99 / 8.0, 2.6	3.68 / 8.0
6	6.89 / 2.8	4.18 / 8.6, 2.8	3.68 / 8.6

 * Спектры ЯМР записаны в CD_3OD .

тона с добавлением триэтиламина для нейтрализации соли в толуоле приводит к образованию производных пирролидина **3a,b** с высокими выходами только в случае циклогексанона и диэтилкетона (схема 2). Как было указано выше при описании строения соединения **2b**, относительная конфигурация карбоксильных групп в положениях 3 и 4 определяется конфигурацией олефина. При получении пирролидинов **3a,b** из эфиров фумаровой кислоты также сохраняется транс-конфигурация карбоксильных групп в 3 и 4 положении гетероцикла. В реакции с диизопропилкетонном образования соответствующего пирролидина не наблюдалось. Последующий гидрогенолиз бензиловых эфиров **3a,b** в метаноле в присутствии катализатора 4%Pd/C позволил получить соответствующие аминокислоты с высоким выходом. В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **4a,b** наблюдаются изолирован-

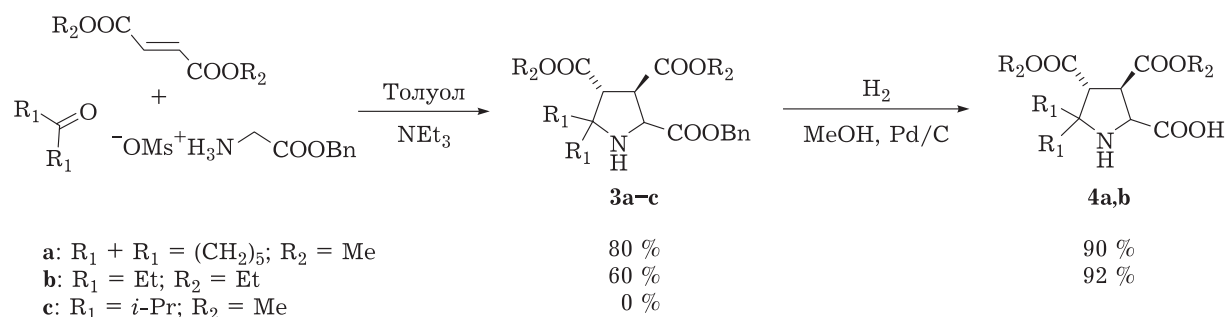


Схема 2.

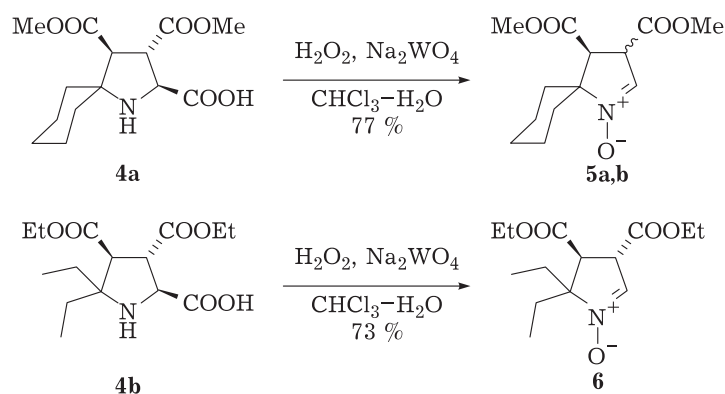


Схема 3.

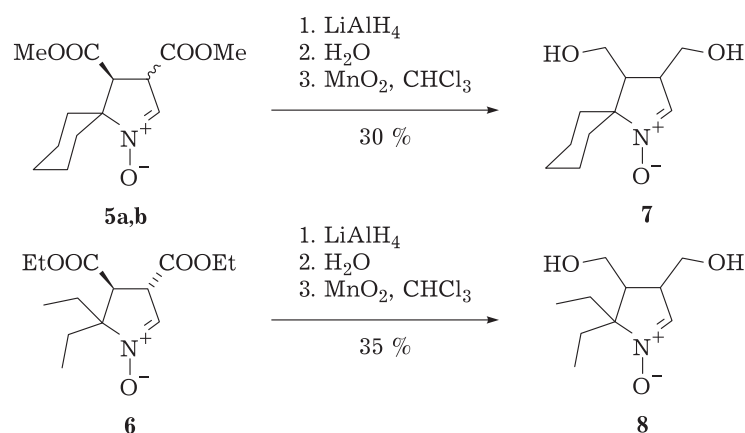


Схема 4.

ные трехспиновые системы (см. табл. 1). Данные их элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

По аналогии с методикой [23], при окислении аминокислот **4a,b** пероксидом водорода в двухфазной системе “вода – хлороформ” в присутствии вольфрамата натрия из реакционной массы были выделены соединения **5** и **6** (схема 3). Несмотря на узкий интервал точки плавления альдонитрона **5** и адекватные ожидаемой структуре данные элементного анализа, в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C его образцов наблюдался двойной набор сигналов в соотношении **5a** : **5b** = 10 : 1. Это позволяет предположить, что полученное соединение является смесью изомеров **5a** и **5b**, по-видимому, различающихся относительной конфигурацией карбоксильных групп. На это указывает различие констант спин-спинового взаимодействия между сигналами, отнесенными к атомам водорода в положениях 3 и 4 гетероцикла: $J = 6$ и 8 Гц для разных изомеров (см. табл. 1). Образование второго изомера в процессе окисления и декарбоксилирования очевидно связано с подвижностью метинового протона в поло-

жении 3. Альдонитрон **6** тем не менее получен в виде единственного изомера.

Сложноэфирные группы в соединениях **5** и **6** склонны к гидролизу с последующим частичным декарбоксилированием [25]. Устойчивые альдонитроны удалось получить после восстановления карбоксильных групп по аналогии с [26]. Соединения **5** и **6** обрабатывали избытком алюминогидрида лития, что приводило к исчерпывающему восстановлению сложноэфирных и нитронной групп, а затем окисляли образовавшиеся гидроксилламины диоксидом марганца. В результате были получены альдонитроны **7** и **8**. Стоит отметить, что такая обработка смеси изомерных соединений **5a,b** привела к образованию единственного продукта – альдонитрона **7** (схема 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрирована возможность получения альдонитронов ряда 1-пирролин-1-оксида с помощью трехкомпонентной домино-реакции из бензильного эфира глицина, кетонов и эфиров

фумаровой кислоты. Гидрогенолиз бензиловых эфиров образующихся пирролидино-2-карбоновых кислот позволяет селективно расщепить только одну сложноэфирную группу, и последующее окислительное декарбоксилирование с высокими выходами дает соответствующие альдонитроны. Таким образом, замещенные 1-пирролин-1-оксиды можно получать в три стадии из доступных соединений. Предложенная схема позволяет интегрировать богатый синтетический потенциал реакции 1,3-диполярного присоединения азометиновых илидов с широкими возможностями химии альдонитронов. Предполагается, что полученные соединения могут быть использованы в синтезе полифункциональных нитроксильных радикалов, отличающихся высокой устойчивостью к действию биогенных восстановителей.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Химического исследовательского центра коллективного пользования СО РАН за регистрацию спектров и выполнение элементных анализов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Grigor'ev I. A. Nitrones: novel strategies in synthesis // Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis / H. Feuer (Ed.). 2nd ed. New York: Wiley Sons, 2008. P. 129–434.
- Murahashi S.-I., Imada Y. Synthesis and transformations of nitrones for organic synthesis // Chem. Rev. 2019. Vol. 119, No. 7. P. 4684–4716.
- Voinov M. A., Grigor'ev I. A. A route to the synthesis of previously unknown α -heteroatom substituted nitrones // Tetrahedron Lett. 2002. Vol. 43, No. 13. P. 2445–2447.
- Voinov M. A., Grigor'ev I. A., Volodarsky L. B. Dipole-stabilized carbanions in series of cyclic aldonitrones. Part 2: Reactions of the metalated aldonitrones – derivatives of 3-imidazoline 3-oxide and 2H-imidazole 1-oxide with aldehydes and ketones // Tetrahedron. 2000. Vol. 56, No. 24. P. 4071–4077.
- Wong E. H. H., Junkers T., Barner-Kowollick C. Nitrones in synthetic polymer chemistry // Polym. Chem. 2011. Vol. 2, No. 5. P. 1008–1017.
- Nikiforov E. A., Vaskina N. F., Moseev T. D., Varaksin M. V., Butorin I. I., Melekhin V. V., Tokhtueva M. D., Mazhukin D. G., Tikhonov A. Y., Charushin V. N., Chupakhin O. N. Indolyl-derived 4H-imidazoles: PASE synthesis, molecular docking and in vitro cytotoxicity assay // Processes. 2023. Vol. 11, No. 3. Art. 846.
- Akulov A. A., Varaksin M. V., Nelyubina A. A., Tsmokalak A. N., Mazhukin D. G., Tikhonov A. Y., Charushin V. N., Chupakhin O. N. Iodine-catalyzed radical C–H amination of nonaromatic imidazole oxides: access to cyclic α -aminonitrones // J. Org. Chem. 2024. Vol. 89, No. 1. P. 463–473.
- Demory E., Farran D., Baptiste B., Chavant P. Y., Blandin V. Fast Pd- and Pd/Cu-catalyzed direct C–H arylation of cyclic nitrones. Application to the synthesis of enantiopure quaternary α -amino esters // J. Org. Chem. 2012. Vol. 77, No. 18. P. 7901–7912.
- Thakur S., Das A., Das T. 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones: synthesis of multisubstituted, diverse range of heterocyclic compounds // New J. Chem. 2021. Vol. 45, No. 26. P. 11420–11456.
- Jones R. C. F. Nitrones // Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products / A. Padwa, W. H. Pearson (Eds.). New York: Wiley Sons, 2002. P. 1–81. (Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series of Monographs; Vol. 59).
- Brandi A., Cardona F., Cicchi F., Cordero F. M., Goti A. Stereocontrolled cyclic nitrone cycloaddition strategy for the synthesis of pyrrolizidine and indolizidine alkaloids // Chem. Eur. J. 2009. Vol. 15, No. 32. P. 7808–7821.
- Anderson L. L. Diverse applications of nitrones for the synthesis of heterocyclic compounds // Asian J. Org. Chem. 2016. Vol. 5. P. 9–30.
- Bačić G., Spasojević I., Šećerov B., Mojović M. Spin-trapping of oxygen free radicals in chemical and biological systems: new traps, radicals and possibilities // Spectrochim. Acta, Part A. 2008. Vol. 69, No. 5. P. 1354–1366.
- Khoroshunova Yu. V., Morozov D. A., Kuznetsov D. A., Rybalova T. V., Glazachev Yu. I., Bagryanskaya E. G., Kirilyuk I. A. Synthesis and properties of (1R(S), 5R(S), 7R(S), 8R(S))-1,8-bis(hydroxymethyl)-6-azadispiro[4.1.4.2]tridecane-6-oxyl: reduction-resistant spin labels with high spin relaxation times // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, No. 14. Art. 11498.
- Burchak O. N., Philouze C., Chavant P. Y., Py S. A direct and versatile access to α,α -disubstituted 2-pyrrolidinylmethanols by SmI_2 -mediated reductive coupling // Org. Lett. 2008. Vol. 10, No. 14. P. 3021–3023.
- Murahashi S.-I., Shiota T. Selenium oxide catalyzed oxidation of secondary amines with hydrogen peroxide. Simple synthesis of nitrones from secondary amines // Tetrahedron Lett. 1987. Vol. 28, No. 21. P. 2383–2386.
- Dehnell A., Griller D., Kanabus-Kaminska J. M. Designer spin traps with a cyclic nitrone structure // J. Org. Chem. 1988. Vol. 53, No. 7. P. 1566–1567.
- Tsuge O., Kanemasa S. Recent advances in azomethine ylide chemistry // Adv. Heterocycl. Chem. 1989. Vol. 45. P. 231–349.
- Tsuge O., Kanemasa S., Ohe M., Takenaka S. Simple generation of nonstabilized azomethine ylides through decarboxylative condensation of α -amino acids with carbonyl compounds via 5-oxazolidinone intermediates // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987. Vol. 60, No. 11. P. 4079–4089.
- Tsuge O., Kanemasa S., Ohe M., Takenaka S. Amino acid approach as a general route to nonstabilized azomethine ylides. Facile generation of parent methaniminium methyllide and its 1-mono- and 1,1-disubstituted derivatives // Chem. Lett. 1986. Vol. 15, No. 6. P. 973–976.
- Rehn S., Bergman J., Stensland B. The three-component reaction between isatin, α -amino acids, and dipolarophiles // Eur. J. Org. Chem. 2004. Vol. 2004, No. 2. P. 413–418.
- Tsuge O., Kanemasa S., Ohe M., Yorozu K., Takenaka S., Ueno K. Simple generation of ester-stabilized azomethine ylides from 2-amino esters and carbonyl compounds. Stereochemistry of their cycloadditions // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987. Vol. 60, No. 11. P. 4067–4078.
- Ohtake H., Imada Y., Murahashi S.-I. Regioselective synthesis of nitrones by decarboxylative oxidation of N-alkyl- α -amino acids and application to the synthesis of 1-azabicyclic alkaloids // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1999. Vol. 72, No. 12. P. 2737–2754.

- 24 Гринштейн Дж., Виноц М. Химия аминокислот и пептидов. М.: Мир, 1965. С. 436–439.
- 25 Dobrynin S. A., Usatov M. S., Zhurko I. F., Morozov D. A., Polienko Yu. F., Glazachev Yu. I., Parkhomenko D. A., Tyumentsev M. A., Gatilov Yu. V., Chernyak E. I., Bagryanskaya E. G., Kirilyuk I. A. A simple method of synthesis of 3-carboxy-2,2,5,5-tetraethylpyrrolidine-1-oxyl and preparation of reduction-resistant spin labels and probes of pyrrolidine series // *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 19. Art. 5761.
- 26 Dobrynin S. A., Glazachev Yu. I., Gatilov Yu. V., Chernyak E. I., Salnikov G. E., Kirilyuk I. A. Synthesis of 3,4-bis-(hydroxymethyl)-2,2,5,5-tetraethylpyrrolidin-1-oxyl via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide to activated alkene // *J. Org. Chem.* 2018. Vol. 83, No. 10. P. 5392–5397.