


Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Н. П. ОГАРЁВА»

Институт физики и химии
Кафедра органической химии

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. зав.кафедрой

канд. хим. наук, доцент

 Кострюков С.Г.
(подпись)


«18» июня 2018

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА
СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
2-ПИРРОЛИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Автор дипломной работы  15.06.18 Е.Д. Глухова
(подпись) (дата)

Обозначение дипломной работы ДР-02069964-04.05.01-11-18

Специальность 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия»

Руководитель:  15.08.18 В.А. Васин
д.х.н., профессор (подпись) (дата)

Нормоконтролер:  18.06.18 С.С. Вакаева
к.х.н., доцент (подпись) (дата)

Рецензент  19.06.18 Е.П. Коновалова
к.х.н., доцент (подпись) (дата)

Саранск 2018


Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Н. П. ОГАРЁВА»

Институт физики и химии
Кафедра органической химии

«УТВЕРЖДАЮ»

Зав.кафедрой

д-р хим. наук, профессор

 Васин В.А

(подпись)

«12» февраля 2018 г.

ЗАДАНИЕ НА ВЫПУСКНУЮ КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ

(в форме дипломной работы)

Студенка Глухова Е.Д.

1 Тема: Синтез и некоторые превращения новых производных
2-пирролидинкарбоновых кислот.

Утверждена приказом № 838-С от 09.02.2018

2 Срок предоставления работы к защите: 20.06.2018

Обозначение дипломной работы ДР-02069964-04.05.01-11-18

3 Исходные данные для выпускной квалификационной работы: анализ
литературных источников.

4 Содержание выпускной квалификационной работы:

4.1 Аналитический обзор


4.2 Обсуждение результатов


4.3 Экспериментальная часть

5 Расчетно - графическая часть: отсутствует

6 Приложение: 1 приложение

Специальность 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия»

Руководитель работы:  10.02.2018 В.А. Васин
д.х.н., профессор (подпись) (дата)

Задание приняла к исполнению  10.02.18 Е.Д. Глухова
(подпись) (дата)

РЕФЕРАТ

Дипломная работа включает 54 страницы текста, 32 использованных источника, 6 рисунков, 1 приложение.

1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ, АРОМАТИЗАЦИЯ, ПИРРОЛИДИН, ПИРРОЛ, АЗОМЕНИЛИДЫ, ВИНИЛСУЛЬФОНЫ, ИК-СПЕКТРОСКОПИЯ, ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЯ, COSY, НМҚС, НМВС, NOESY, РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ.

Объект исследования: органические соединения.

Цель работы – синтез 5-арилпирролидинов с акцепторными заместителями из азометинилидов и винилсульфонов методом каталитического 1,3 - диполярного циклоприсоединения, изучение регио- и стереоселективности реакции, дальнейшая ароматизация пирролидинов до пирролов при действии оснований, идентификация и изучение строения полученных соединений с применением современных инструментальных методов.

Методы исследования: ТСХ, ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , COSY, NOESY, НМҚС, НМВС спектроскопия, РСА.

Полученные результаты: По известным литературным методикам были синтезированы исходные соединения ((*E*)-3-метилсульфонилакрилонитрил, бензилвинилсульфон, азометинилиды метилового эфира аланина и этилового эфира глицина). Осуществлен синтез производных 5-арилзамещенных пирролидинов методом 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов аминокислот и винилсульфонов, изучено строения полученных соединений методами корреляционной ЯМР-спектроскопии и РСА. Проведена ароматизация полученных пирроидинов. Синтезировано, выделено и охарактеризовано 3 новых соединения.

Степень внедрения – частичная.

Область применения – органическая химия.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
1 Обзор литературных данных	8
1.1 Синтез пирролидинов на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов аминокислот к винилсульфонам	10
1.2 Синтез пирролидинов на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов аминокислот к алкенам содержащим иные акцепторные группы	14
2 Обсуждение результатов	25
2.1 Получение исходных веществ	26
2.2 Реакции винилсульфона 2 с фенилальдиминном этилового эфира глицина 3	28
2.3 Взаимодействие бензил(винил)сульфона 1 с фенилальдоиминами сложных эфиров аланина и глицина 3, 4	35
2.4 Реакция пирролидина 5b и 6 с <i>трет</i> -бутилатом калия	37
.	37
3 Экспериментальная часть	39
3.1 Получение бензилвинилсульфона	39
3.1.1 Получение 2-гидроксиэтилбензилсульфида	39
3.1.2 Получение 2-хлорэтилбензилсульфида	40
3.1.3 Окисление 2-хлорэтилбензилсульфида	40
3.1.4 Получение бензилвинилсульфона (1)	41
3.2 Получение (<i>E</i>)-3-метилсульфонилакрилонитрила	41
3.2.1 Получение метансульфината натрия	41
.	41
3.2.2 Получение метансульфоидида	42
.	42

3.2.3 Реакции акрилонитрила с метансульфоидом	42
3.2.4 Реакция дегидроидирования аддукта	43
3.3 Получение азометинов	43
3.3.1 Получение хлористоводородных солей эфиров α -аминокислот. Общая методика	43
3.3.2 Эфиры α -бензилиденаминокислот. Общая методика	44
3.4 Реакция каталитического 1,3-диполярного циклоприсоединения альдимины (3) к (2E)-3-(метансульфонил)проп-2-еннитрилу (2)	45
3.5 Реакция каталитического 1,3-диполярного циклоприсоединения альдиминов 3 и 4 к бензилвинилсульфону (1).	46
3.6 Реакция пирролидина 6 с трет-бутилатом калия	48
.	48
ВЫВОДЫ	49
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	50
ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное)	54

ВВЕДЕНИЕ

Производные гетероциклических соединений, представляют теоретический и практический интерес, благодаря своим физическим, химическим и, особенно, физиологическим свойствам. Эти вещества широко представлены в природе, являясь основой различных индивидуальных соединений, а их фрагменты встречаются в составе более сложных молекул.

Особый интерес в представляют молекулы содержащие пятичленный гетероцикл с одним атомом азота - производные пирролидина и пиррола. Пирролидиновый фрагмент стабилизирует определенное пространственное расположение заместителей, входящих в его состав. Это происходит благодаря его конформационной жесткости и приводит к ограничению подвижности всей молекулы в целом и во многих случаях приводит к усилению взаимодействия пирролидинового лиганда с активным центром белка – мишени. Аналогичная ситуация наблюдается и для пиррольного остатка, но в его случае наблюдается плоская структура из-за ароматичности. Это приводит к проявлению повышенной биологической активности, например в качестве ингибиторов тромбина и сортазы А золотистого стафилококка.

В связи с этим, разработка методов стереонаправленного синтеза производных пирролидина, в частности 5-арилпирролидина является актуальной задачей. При её решении предлагается использовать реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к активированным акцепторами винилсульфонам, катализируемую кислотами Льюиса. Каждый элементарный акт данного процесса характеризуется высокой стерео- и региоселективностью, что является крайне важным при синтезе новых высокофункционализированных производных пирролидина.

Кроме того, полученные в данной реакции пирролидины с акцепторными группами легко могут быть превращены в замещенные пирролы при действии оснований различной силы.

1 Обзор литературных данных

Пирролидины относятся к числу широко распространенных гетероароматических соединений и их фрагменты присутствуют в большом количестве природных и биологически активных соединений. Высокозамещенные пирролидины применяются в фармации, их много среди природных алкалоидов. Также они представляют теоретический и практический интерес, благодаря своим физическим, химическим и физиологическим свойствам. В настоящее время известно значительное количество производных пирролидина.

Пирролидин-2-карбоновая кислота (пролин) в L-оптически изомерной форме является одной из двадцати незаменимых аминокислот и входит в состав подавляющего большинства белков. Особенно его много в белках соединительной ткани.

Также известно много синтетических аналогов пролина, содержащих заместители в различных положениях. Эти соединения могут быть использованы в качестве пептидомиметиков и низкомолекулярных ингибиторов роста болезнетворных микроорганизмов.

Среди множества методов получения синтетических аналогов пролина наиболее изученным и, вместе с тем, наиболее перспективным способом синтеза 2-пирролидинкарбоновых кислот являются реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к активированным алкенам. Такие производные пирролидина синтезируются с высокими показателями стерео- и региоспецифичности. Реакции могут проводиться при высоких температурах термически, или при комнатной температуре с участием катализатора, имеющего сложное строение, и сильного основания. В качестве таких катализаторов часто используют сочетание кислот Льюиса, особенно солей меди или серебра с хиральными лигандами. Вариант же термического 1,3-

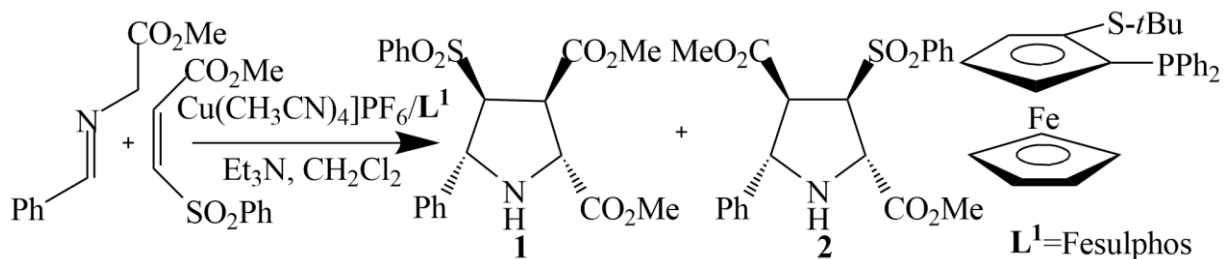
диполярного циклоприсоединения менее изучен, однако более прост в экспериментальном исполнении.

Каталитическое асимметричное 1,3-диполярное циклоприсоединение азометинилидов к активированным алкенам обеспечивает прямой доступ к синтезу производных пролина с хорошим контролем диастереоселективности и энантиоселективности. Однако катализаторы, используемые для этой реакции, как правило, труднодоступны и поэтому имеют высокую стоимость, и часто плохо регенерируются.

1.1 Синтез пирролидинов на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов аминокислот к винилсульфонам

Сульфонильная группа проявляет уникальные свойства как мощная электроноакцепторная группа и как легко уходящий заместитель. Сульфонильный заместитель влияет на региоселективность каталитической асимметричной реакции сульфонилакрилатов с азометинилидами, полученными из иминоэфиров [1]. Так для получения различных пирролидинов и их производных, содержащих в положениях 2 и 3 сложноэфирные группы, была проведена реакция метил *(E)*-3-фенилсульфонилпропеноата и метил *N*-бензилиденглицината в оптимальных условиях, катализируемая комплексными соединениями меди.

При использовании $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ (10 мол. %), лиганд *fesulphos* (3.10 мол. %) и Et_3N (18 мол. %) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре, наблюдалось образование сложной смеси изомеров. Для улучшения селективности циклоприсоединения воспользовались диастереоизомерным диполярофилом метил *(Z)*-3-фенилсульфонилпропеноатом. В тех же условиях реакции с этим диполярофилом была получена более простая по составу смесь соединений – изомерных пирролидинов **1** и **2** в соотношении 86:14.

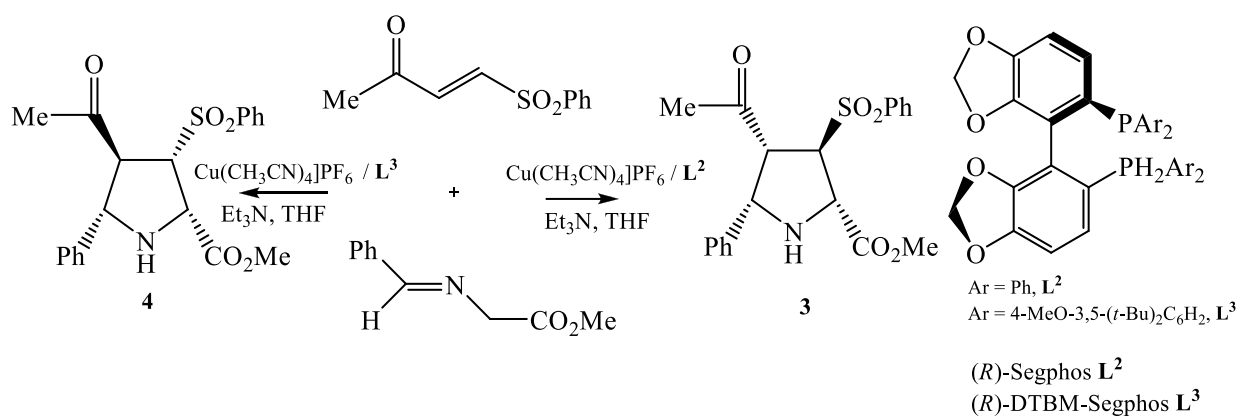


По результатам данной реакции было сделано два основных вывода. Во-первых, региоселективность циклоприсоединения контролируется сульфонильным заместителем в активированном алкене. Во-вторых, каждый из

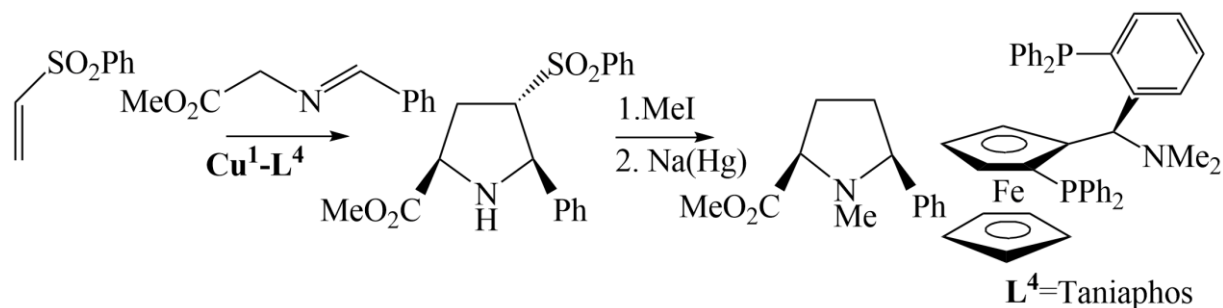
региоизомеров может получиться в виде смеси энантиомеров. Однако во всех случаях в смесях преобладают *экзо*-аддукты. В то же время, конкретно в рассматриваемой реакции оптическая чистота основного продукта **1** была очень низкой (20 %). [1] Поэтому для поиска более эффективной хиральной каталитической системы было проведено исследование других коммерчески доступных хиральных лигандов. Наиболее интересные результаты были получены с хиральными лигандами P–P в осевом направлении. Лиганд DTBM-Segphos, который имеет объемный замещенный фосфин и незначительный двугранный угол, продемонстрировал резкое усиление асимметричной индукции, приводящей к (+) -**1** с 96 % энантиомерной чистотой.

В работе [2] представлены результаты исследования медь-катализированного асимметричного 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к (β -фенилсульфонил)енонам. Реакцию проводили с метиловым эфиром бензилиденгликоля и (*E*)-4-(фенилсульфонил)бута-3-ен-2-оном. Эксперимент проводили в присутствии в качестве катализатора Cu(CH₃CN)₄PF₆ (10 мол. %), хирального лиганда (10 мол. %) и в присутствии в качестве основания Et₃N (20 мол. %) в ТГФ при комнатной температуре.

После изучения влияния различных лигандов на процесс циклоприсоединения, был сделан вывод о том, что в присутствии P–P-аксиально-хиральных лигандов Segphos наблюдалось наибольшее повышение региоселективности. С этим лигандом региоселективность в основном контролировалась карбонильной группой, что приводило к получению 4-ацетилзамещенных пирролидинов. В каждой из рассмотренной реакции наблюдалось образование менее 20 % 3-ацетилзамещенного региоизомера. Также показатели диастереоселективности (88 %) указывают на получение *эндо*-циклоаддукта, тогда как в реакции с лигандом DTBM-Segphos, который имеет громоздкие электроно-донорные заместители, образуется *экзо*-аддукт.

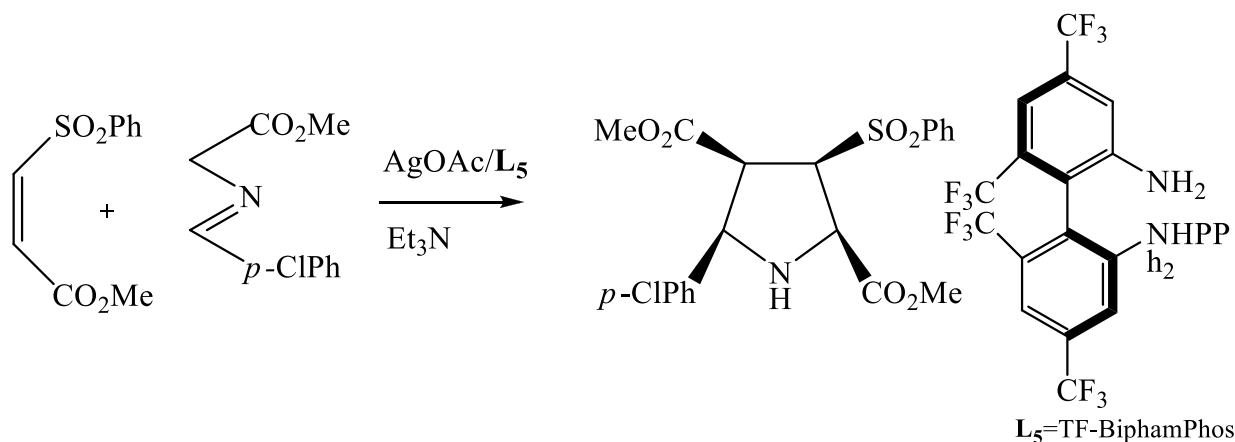


В работе [3] изучен общий метод энантиоселективного каталитического 1,3-дипольного циклоприсоединения азометинилидов к арилвинилсульфонам. Полная экзо-селективность и энантиоселективность в этой реакции может увеличиваться до 85 %. Такие результаты достигаются с помощью такого катализатора, как $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ / Taniaphos. Получаемые 3-сульфонилзамещенные циклоаддукты являются универсальными промежуточными соединениями при синтезе 2,5-дизамещенных пирролидинов.



В работе [4] изучали реакцию 1,3 дипольного циклоприсоединения (*Z*)-сульфонилакрилата и иминоэфира, используя в качестве катализатора AgOAc и лиганд TF-BiphamPhos (L_5) Et_3N в качестве основания. Реакция завершалась меньше, чем за 30 мин при комнатной температуре и в результате получался один изомер с выходом 78 % и высокой диастереоселективностью (> 98 %). Региоселективность в этом случае контролировалась сложноэфирной группой, а не сульфонильной. Эти выводы были дополнительно подтверждены

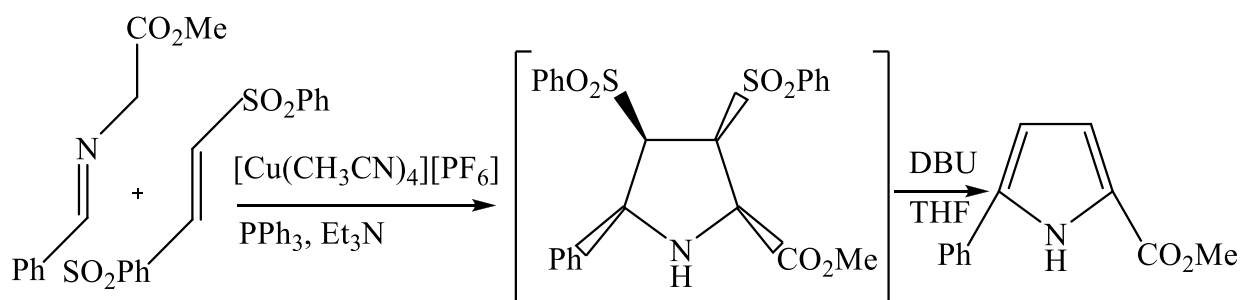
рентгеноструктурным анализом, дифракционным анализом энантимерно чистого соединения.



Одним из внутренних ограничений катализируемого металлом асимметричного 1,3-дипольное циклоприсоединения азометинилидов, полученных из R-иминоэфиров и алкенов, является то, что этот метод применим только к слабым диполярофилам, главным образом электронно-дефицитным сопряженным алкенам, таким как α , β -ненасыщенные сложные эфиры, имиды, нитрилы, сульфоны и нитросоединения, строго ограничивая замещение на пирролидиновом кольце. Например, ацетилен и простые алкины являются нереакционноспособными диполярофилами в этой реакции, что препятствует каталитическому асимметричному получению 3,4-дигидропирролов (3-пирролинов).

Однако эта гетероциклическая ненасыщенная кольцевая система является очень интересной и широко используемым промежуточным звеном при получении замещенных пирролидинов, особенно гидроксिलированных пирролидинов, которые проявляют особенно высокую биологическую активность. Чтобы преодолеть это ограничение, накладываемые низкой реакционной способностью ацетиленов, косвенным методом каталитического асимметричного синтеза 3-замещенных пирролинов может быть использование электронодефицитного алкена, действующего в качестве замаскированного аналога ацетилена.

Так в работах [5, 6, 7] описывается, что коммерчески доступный *транс*-1,2-бисфенилсульфонилэтилен может эффективно играть эту роль благодаря высокоэнантиоселективной 1,3-диполярной реакции, катализируемой солями меди (I) и железа (II). Производные 2-пирролкарбоновых кислот были получены в этом случае с достаточно с хорошим выходом (72–97 %) через соответствующие пирролидины в результате отщепления из них в ходе реакции при действии основания (триэтиламина) молекул бензолсульфиновой кислоты.

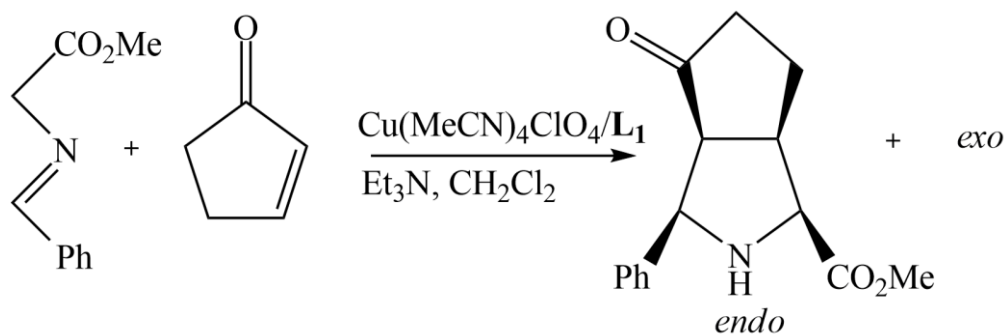


Данный подход, использующий производные 2-пирролидинкарбоновых кислот в качестве непосредственных предшественников, является весьма перспективным в синтезе замещенных пирролов.

1.2 Синтез пирролидинов на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов аминокислот к алкенам содержащим иные акцепторные группы

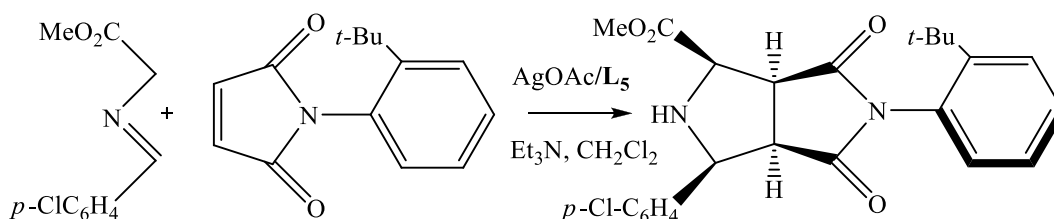
В работе [8] по высокоэнантиоселективному каталитическому азометинилиддиполярному методу циклоприсоединения к α,β -ненасыщенными кетонами были приведены результаты эксперимента, согласно которому, для данной реакции было показано превосходство медного катализатора над серебряным. В качестве медьсодержащего катализатора

использовали $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{ClO}_4$, а серебросодержащего AgOAc , лигандом для этих металлов являлся *fesulphos* (**L**₁). Для катализатора на основе солей меди характерны более высокие показатели стереоселективности (до 94 %), *эндо*-селективности (*эндо/экзо* = 90:10), смена катализатора незначительно повлияла на выход продуктов реакции.



Катализируемая одновалентным серебром реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения *N*-2-*трет*-бутилфенилмалеимида и азометинида обеспечивает доступ к синтезу ряда биологически важных энантиоселективных октагидропирроло [3,4-*c*] пиррольных производных, как правило, с высоким выходом (до 99 %) и отличным уровнем диастерео- (*dr* > 20: 1) и энантиоселективности (до 99 %), последующие превращения приводят 2*H*-пирролу и полизамещенным пиррольным соединениям без потерь стереоселективности [9].

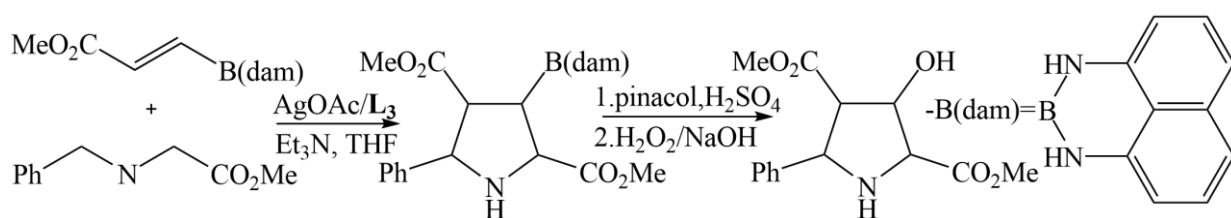
Смена катализатора AgOAc на CuBF_4 приводит к снижению энантиоселективности, на реакционной способности это отражается мало. Для повышения энантиоселективности используется TF-ViphamPhos **L**₅.



В реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинидами можно воспользоваться другими полярофилами, к примеру, 3-борилакрилатами [10]. Благодаря универсальности алкилборонатов, этот метод может привести к прямому стереоселективному синтезу производных пролина, особенно 3-гидрокси-3-борилпирролидинов. Синтез борилпирролидиновых производных сопровождается высокими выходами и полной (внутренней) эндоселективностью.

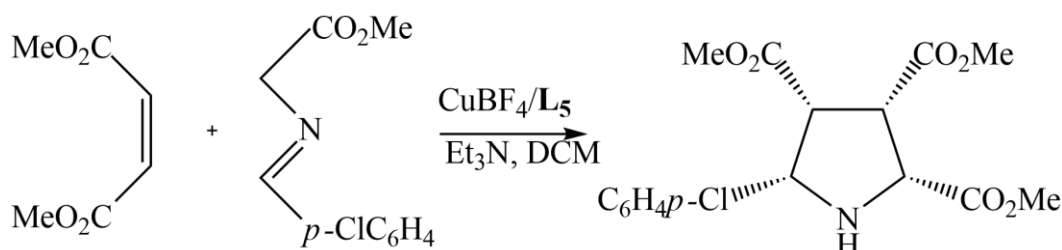
В указанной работе исследования были основаны на реакции между метиловым эфиром *N*-бензилиденглицина и активированным боронатом пинакола в присутствии различных солей меди и серебра, Et₃N в качестве основания в ТГФ при комнатной температуре. Лучшим катализатором оказался AgOAc, в качестве лиганда использовался (*R*)-DTBM-Segphos (L₃).

Все попытки, направленные на очистку борилзамещенного пирролидинового аддукта, привели к его разложению. Лучшей среди изученных оказалась реакция с 1,8-диаминонафталином, образующим пирролидин с высокой эндоселективностью и выходом 20 % после обработки стандартной колоночной хроматографией.

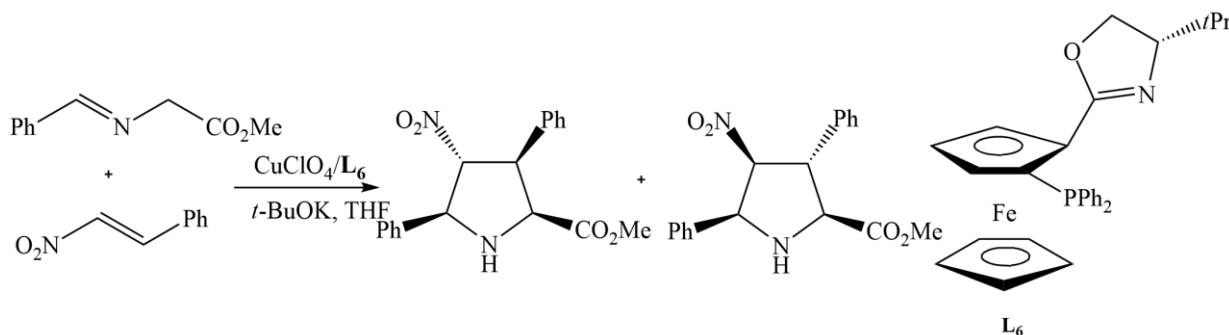


Высокоэнантиоселективное 1,3-диполярное циклоприсоединение азометинида, катализированное комплексами меди (I) / TF-BiphamPhos описано в работе [11]. В реакции циклоприсоединения реагировали *N*-(4-хлорбензилиден)-глицин метилового эфира и диметилмалеата с Cu (I) / лиганд L₅. Комплекс Cu(I) / TF-BiphamPhos служит в качестве высокоэффективного катализатора для этой реакции.. Азометиниды, полученные из ароматических альдегидов, несущих электроно-донорные,

электронно-нейтральные или электронно-дефицитные группы на фенильном кольце, подвергали взаимодействию с диметилмалеатом с получением соответствующего *эндо*-аддукта исключительно с высоким выходом (85-99 %) и превосходной энантиомерной частотой продукта (> 99 %) в течение 10 мин.



В этой работе [12] сообщается о CuI-Р, *N*-ферроцен-катализируемом 1,3-дипольном циклоприсоединении нитроалкенов до иминоэфира, полученного из глицина, и наблюдение перехода в экзо / эндо селективности из-за электронных свойств хирального лиганда.

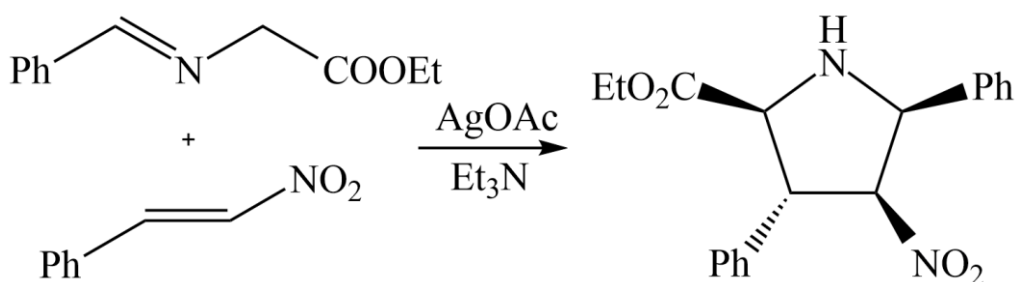


Реакцию иминоэфира с нитроалкином исследовали в присутствии CuClO_4 и различных лигандов, лучшим из лигандов себя показал \mathbf{L}_6 . В результате такой реакции получался экзо-аддукт, с выходом 58 % и энантиоселективностью 97 %.

Когда использовали серебросодержащий катализатор – AgOAc , с тем же лигандом \mathbf{L}_6 в ТГФ, отношение *экзо*- и *эндо*-изомеров составило 87:13 (91 % и 62 % э.ч. соответственно) получали данные продукты с выходом 67 %.

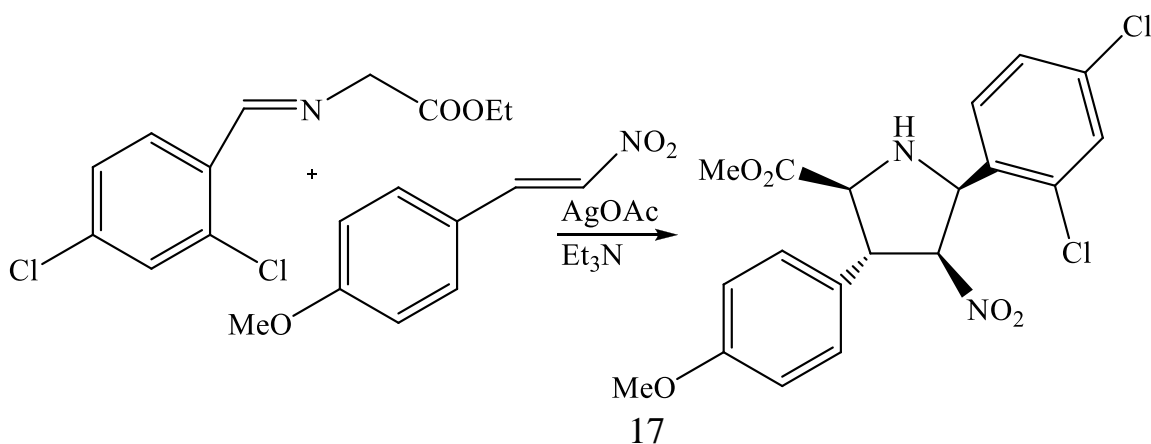
Реакция дает производные пирролидина с высокой э.ч., однако с умеренным выходом, потому что проходит побочная реакция - реакция Михаэля.

В работе [13] рассмотрен новый синтез 3,5-диарилпиррол-2-карбоновых кислот и их сложных эфиров. Высокозамещенные пирролидины в этой работе получали с высокими выходами стереоселективным 1,3-дипольным циклоприсоединением азометинилидов с фенолнитростиролами в присутствии ацетата серебра.



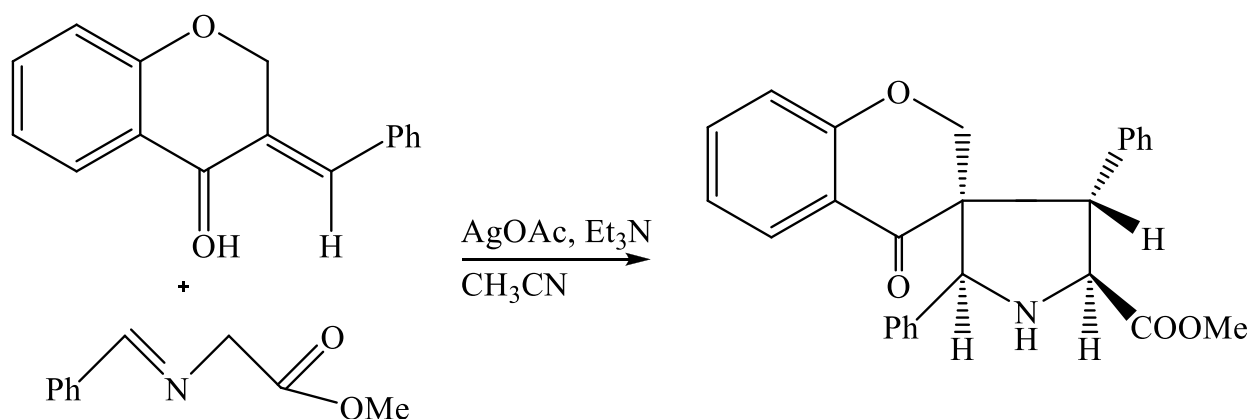
В работе [14] рассматривают новые синтезы пиррол-2-карбоновых кислот, в том числе и пути их синтеза через 1,3-дипольное циклоприсоединение азометинилидов к алкенам, с последующим ароматизацией промежуточных соединений – производных пирролина. Однако получение пирролов путем дегидрирования производных пирролидина не использовалось из-за отсутствия общих методов синтеза.

В этой работе сообщается, что ряд замещенных нитропирролидинов может быть превращен в пирролы с использованием щелочной перекиси водорода, используемой для инициирования процесса каскадного окисления.

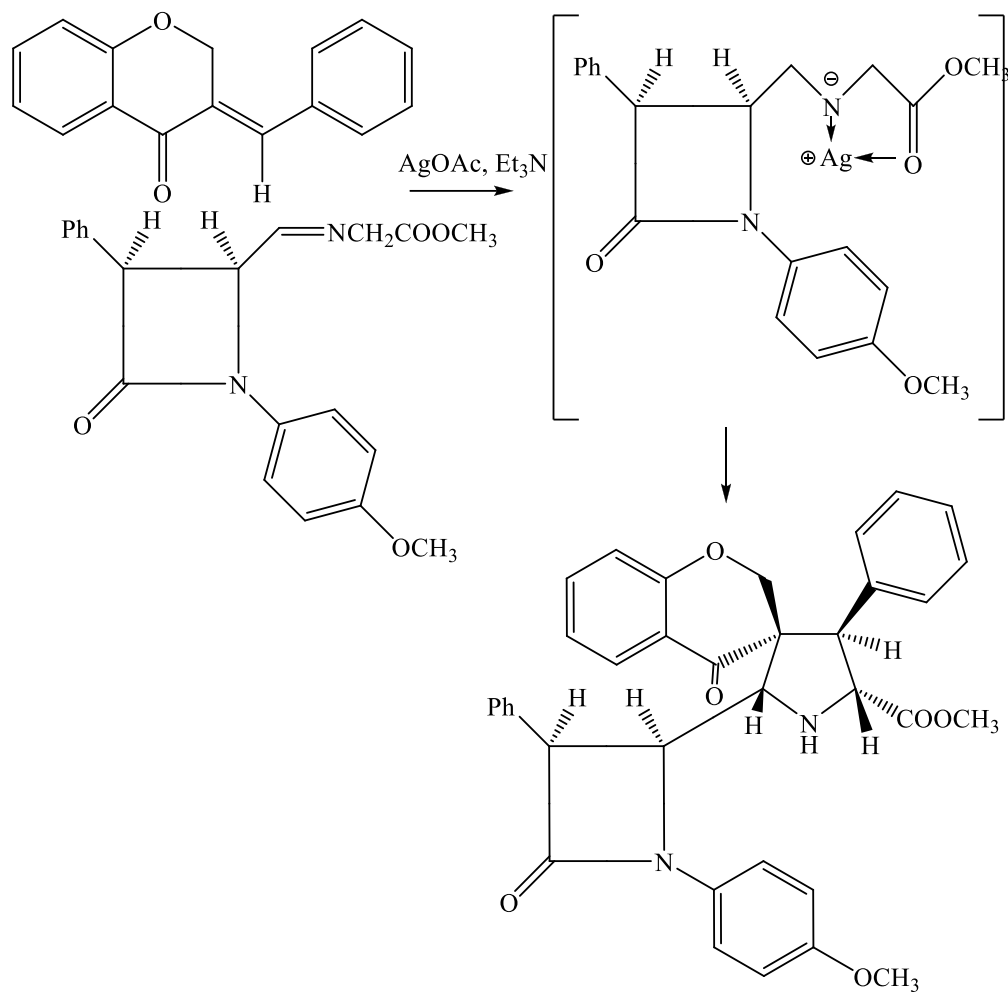


Высокозамещенные пирролидины получают с высоким выходом стереоселективным 1,3-дипольным циклоприсоединением азометинилидов (полученных из иминов) с 2-арилнитроэтиленами в присутствии ацетата серебра.

В работе [15] рассматривают синтез высокозамещенных спиропирролидинов через катализируемую металлом 1,3-диполярную реакцию циклоприсоединения *N*-азометинилидов к (*E*)-3-бензилиден-4-хроманонам. Эта реакция приводит к региоселективному образованию новых производных спиропирролидина с хорошим выходом, причем образуется один циклоаддукт, никаких следов другого региоизомера не было обнаружено.

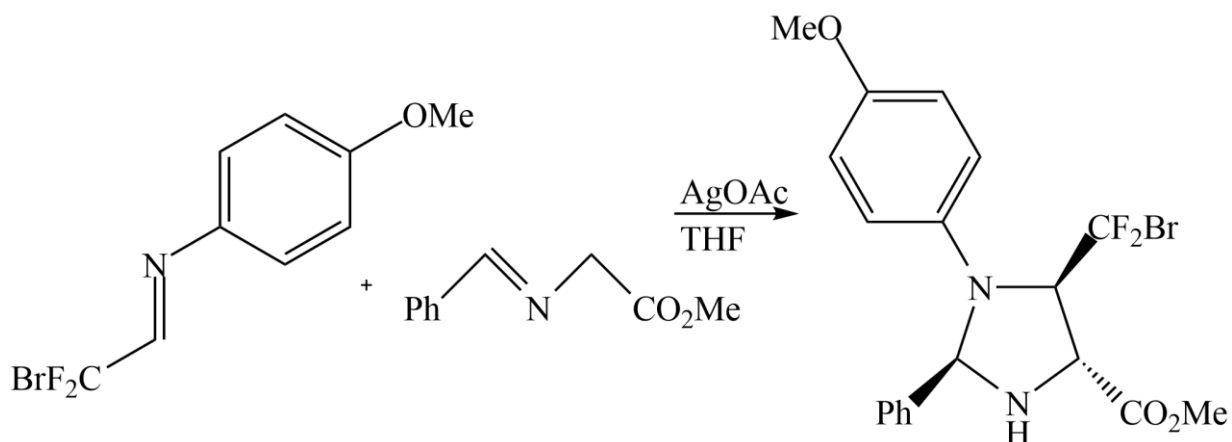


В работе [16] сообщают об упрощенном синтезе 5-(4¹-пирролидинил)- β -лактамов посредством региоселективного циклоприсоединения азометинилидов, полученных из β -лактамыминов с диполярофилом – конформационно-блокированным *S*-трансеноном, присутствующем в (*E*)-3-бензилидениден-4-хроманонах. В этом способе альдегид и первичный сложный эфир аминокислоты конденсируют с образованием иминов, которые подвергаются термическому 1,2-прототропному сдвигу для получения азометинилидов. В результате взаимодействия этих β -лактамыминов с (*E*)-3-бензилиден-4-хроманонами в присутствии ацетата серебра и триэтиламина при комнатной температуре в толуоле получались новые производные спиропирролидинов с хорошими выходами.



В работе [17] сообщают о синтезе фторированных тетрагидроимидазолов реакцией 1,3-дипольного циклоприсоединения азометинилида с фторированным имином, роль катализатора играет соль серебра. Для этой реакции в качестве фторированного имиона использовался *N*-фенилбромдифторэтилимин, который был получен путем конденсации диэтилацетала бромдифторацетальдегида с ариламином. Эта реакция использовалась в качестве модельной для оптимизации условий ее проведения. Было обнаружено, что AgOAc, AgOTf, Ag₂SO₄, AgNO₃ и Ag₂CO₃ могут катализировать 1,3-дипольное циклоприсоединение и давать желаемый фторированный тетрагидроимидазол с выходами 70 %, 60 %, 64 %, 20 % и 72 % соответственно, если использовать в качестве растворителя толуол. Однако лучшие результаты показали AgOAc и Ag₂CO₃ в ТГФ, выходы реакций при

этих условиях были 94 % и 87 %. Для этой реакции наилучшими условиями оказались: AgOAc (5 мол. %) в ТГФ при комнатной температуре.

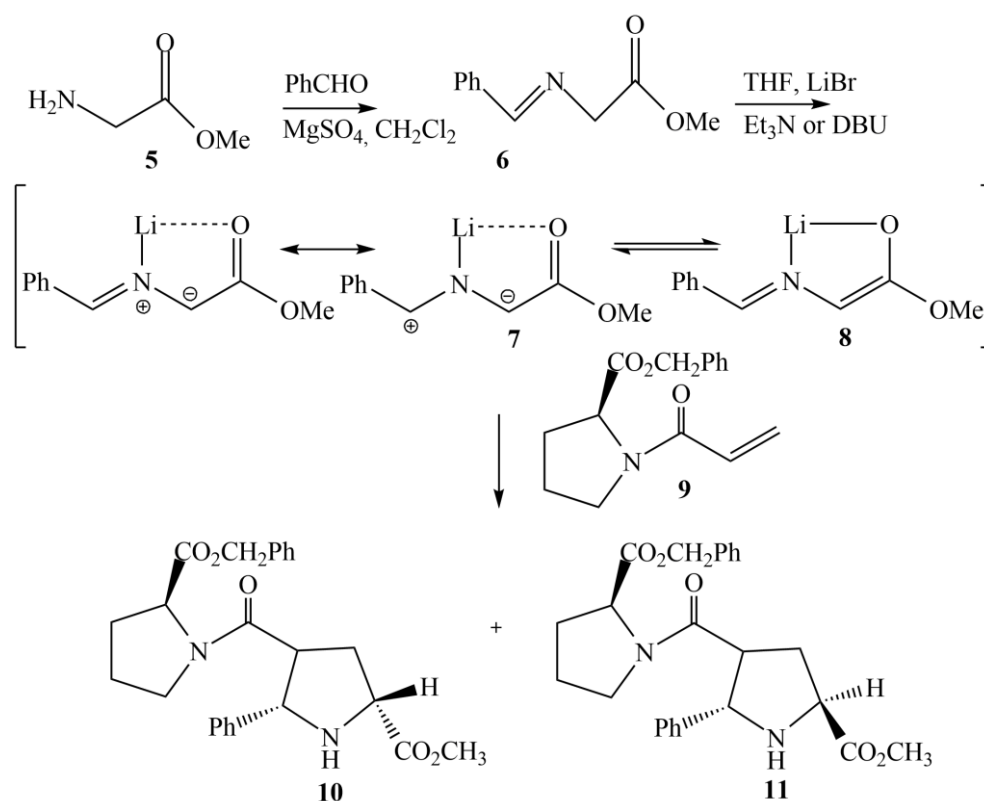


Асимметричное 1,3-диполярное циклоприсоединение азометинилидов с пролинэфирами в виде хиральных вспомогательных групп рассматривается в работе [18]. Азометинилиды для этой реакции были получены путем депротонирования иминов **6** сложных эфиров аминокислот **5**. Основания Шиффа **6** были получены простым способом путем конденсации алифатических или ароматических альдегидов и эфиров аминокислот **5** в дихлорметане в присутствии $MgSO_4$ или молекулярных сит в качестве дегидратирующих агентов. После обработки эфиры аминов аминокислот **6** с азотистым основанием в присутствии безводного LiBr образовывались металлизированные 1,3-диполи **7**. Катион лития служит кислотой Льюиса, которая, в сочетании с карбонильным кислородом и / или иминовым азотом, усиливает кислотность аминокислоты и дает возможность образования стабильных хелатов, промежуточных азометинилидов **7**. Они так же могут находиться в равновесии с соответствующими сложными эфирами энолит **8** и могут быть реакционноспособными в последующих циклоприсоединениях.

Метализированные азометинилиды **7**, которые были получены из алифатических или ароматических альдегидов и метиловых эфиров глицина, или алифатических или ароматических аминокислот, подвергались высоко стереоселективному 1,3-диполярному циклоприсоединению с акриламидом **9**

пролина бензилового эфира. Наилучшие результаты были получены, когда в качестве депротонирующего основания использовали триэтиламин или 1,8-диазобисцикло [5.4.0] ундец-7-ен (DBU), реакции проводили при -40 до -78 °С в ТГФ в качестве растворителя. В этих условиях были получены пирролидины **10** и **11** с выходом 22-70 %.

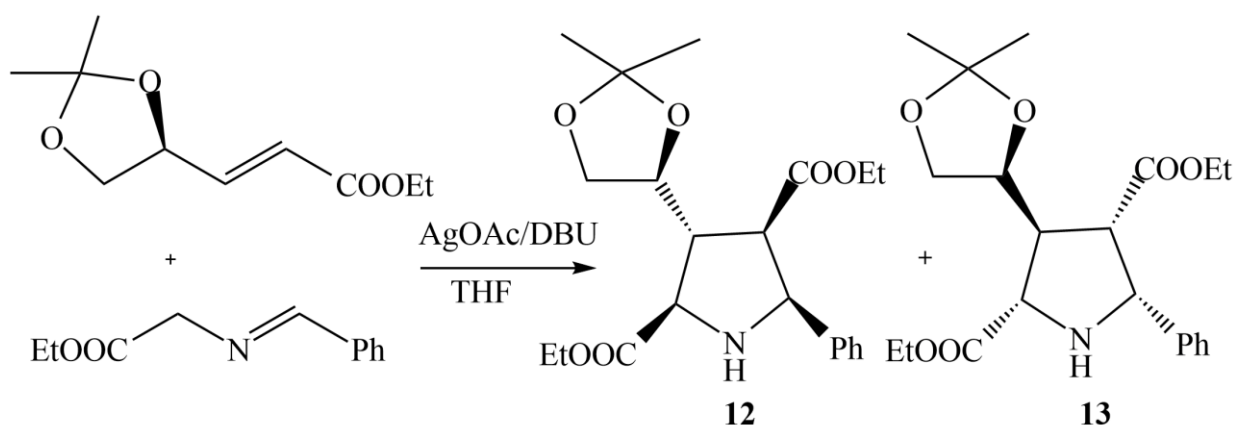
Имины, полученные из сложных эфиров алифатических аминокислот и алифатические альдегиды не вступали в реакцию циклоприсоединения в присутствии триэтиламина или диизопропилэтиламина. Во всех исследуемых циклоприсоединениях только четыре из восьми возможных диастереомеров были обнаружены, и один стереоизомер всегда образовывался в большом избытке. Почти во всех случаях образовывался циклоаддукт с *эндо*-селективностью > 99: 1.



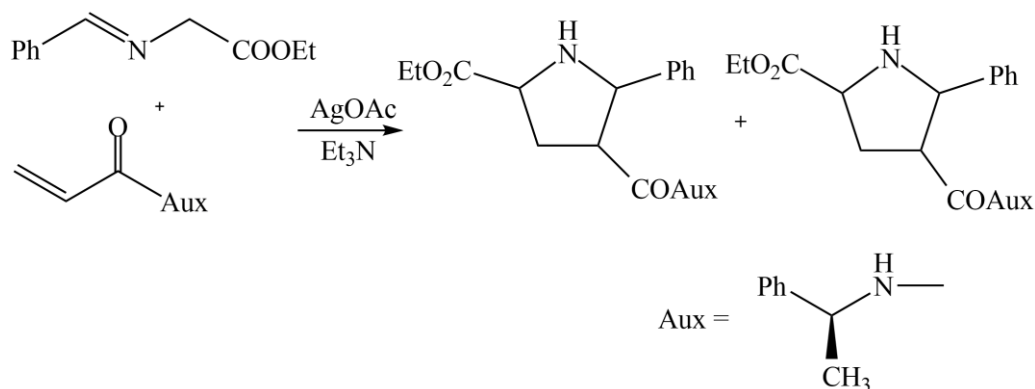
Полифункциональные пирролидины, полученные стереоселективным 1,3-диполярным циклоприсоединением азометинилидов к хиральным енонам рассмотрены в работе [19]. Хиральные α,β -ненасыщенные еноны реагировали с азометинилидами при различных условиях. Металоазометиновые илиды

активировались в ТГФ из соответствующих азометинов с DBU в присутствии соли металла (LiBr или AgOAc). В то время как LiBr давал диастереомерные смеси в большинстве случаев даже при низких температурах реакции, с AgOAc (0,15 экв., 1: 1 отношение имида **2** и диполярофила **1**) проявлялась замечательная регио- и диастереоселективность, и синтезировался только один обнаруживаемый стереоизомер **13** при комнатной температуре с хорошим выходом.

С системой AgOAc/DBU химические выходы реакций были лучше, чем с LiBr/DBU. В последнем случае, сопоставимые химические выходы могли быть достигнуты только с использованием избытка имида, что влечет дополнительное хроматографическое разделение.



В работе [20] акриламиды были получены из соответствующих аминов простым простым ацилированием с акрилоилхлоридом в дихлорметане в присутствии триэтиламина. Затем эти алкены подвергали взаимодействию с азометинимидами, полученными из бензилиденглициниминнов в присутствии AgOAc и триэтиламина при комнатной температуре, используя сухой толуол в качестве растворителя. Метадоазометинид-циклоприсоединение демонстрировало регио- и стереоспецифическое формирование ожидаемых *син-эндо*-циклоаддуктов, но диастереоселективность и выход реакции варьируются в зависимости от характера хирального лиганда и ароматических заместителей.



Акриламиды, полученные из соответствующих α -фенилэтиламинов реагируют только при умеренной диастереоселективности, но в большинстве случаев оба изомера пирролидина были легко получены в чистом виде из этих реакционных смесей после повторных перекристаллизаций.

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что производные 2-пирролидинкарбоновой кислоты оказываются вполне доступными соединениями в реакциях согласованного 1,3-диполярного циклоприсоединения активированных алкенов и азометинилидов, генерируемых из иминов сложных эфиров аминокислот в присутствии специальных катализаторов и основания. Варьирование условий проведения реакций и использование катализаторов – кислот Льюиса в виде комплексов с хиральными лигандами, позволяет получать функционализированные пирролидины с высокой регио-, стерео- и энантиоселективностью. Эти соединения перспективны для использования в качестве биологически активной компоненты в составе лекарственных средств, а также как предшественники при получении новых производных пирролидина.

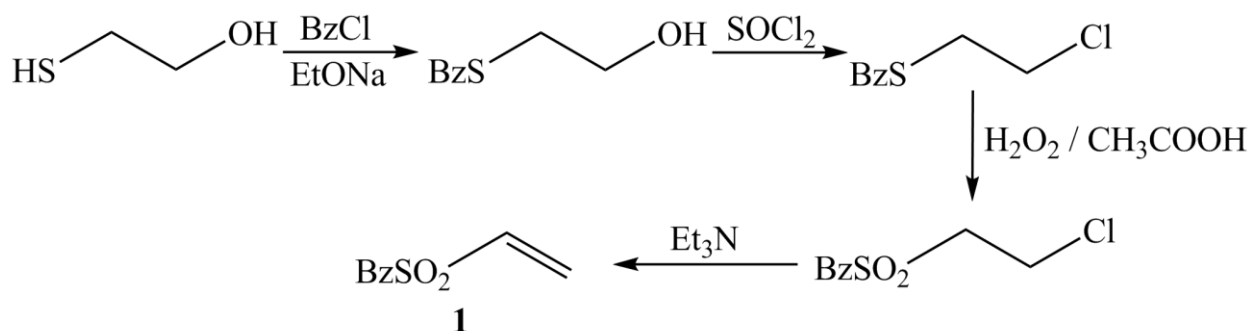
2 Обсуждение результатов

В соответствии с поставленной целью исследования при синтезе новых производных пирролидина по реакции 1,3 диполярного циклоприсоединения мы исходили из относительно доступных метиловых и этиловых эфиров *N*-бензилидензамещенных производных глицина и аланина, которые вводили во взаимодействие с различными винилсульфонами. Необходимо отметить, что ранее в нашей лаборатории такая стратегия синтеза производных 2-пирролидинкарбоновых кислот была успешно использована, когда в качестве диполярофила применяли метил- и фенил(винил)сульфоны в условиях металлокатализируемого циклоприсоединения [21].

В настоящей работе мы расширили ассортимент винилсульфонов, а именно мы выбрали в качестве исходных монозамещенный активированный алкен – бензилсульфон **1**, и дизамещенный алкен – (*E*)-3-метилсульфонилакрилонитрил **2**. Наш выбор был основан как на предсказуемой заведомо высокой реакционной способности указанных диполярофилов, так и на том, что полученные на их основе новые пирролидины могут представлять собой удобные объекты для дальнейших перефункционализаций и в качестве предшественников при получении более сложных структур, включающих пирролидиновые или пиррольные фрагменты. (Бензилвинил)сульфон **1** был получен нами по литературным методикам [22], для синтеза винилсульфона **2** была разработана оригинальная методика получения.

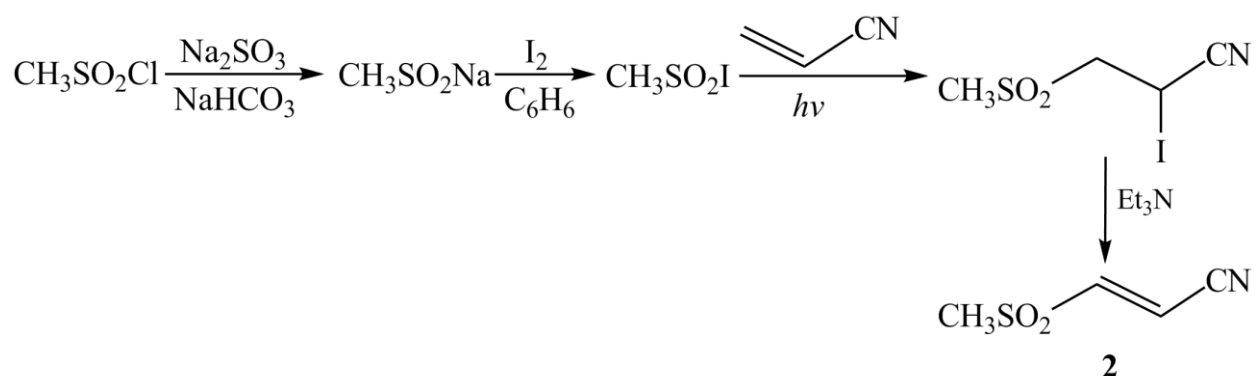
2.1 Получение исходных веществ

Синтез бензилвинилсульфона **1** был проведен в четыре стадии. Исходным веществом при этом являлся коммерчески доступный 2-меркаптоэтанол. Это соединение вводили в реакцию нуклеофильного замещения с бензилхлоридом. Взаимодействие проводили в этанольном растворе этилата натрия. В результате получили соответствующий тиоэфир. Это производное далее обрабатывали тионилхлоридом в сухом хлороформе. Полученный тиозамещенный хлорид без дополнительной очистки окислили 30 % раствором H_2O_2 в ледяной уксусной кислоте при нагревании и перемешивании в течение 3 ч. На следующем этапе полученный сульфон дегидрохлорировали путем обработки безводным триэтиламино в дихлорметане. Конечный продукт очищали кристаллизацией. Его температура плавления и спектральные характеристики совпадает с представленными для этого соединения в литературе [22].

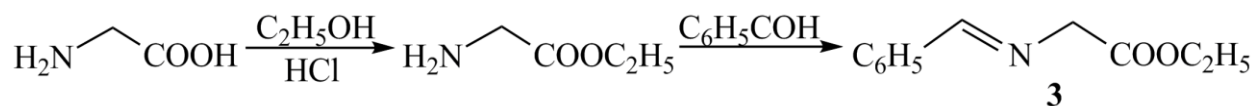


Синтез винилсульфона **2** был осуществлен также в четыре стадии. На первой стадии проводили восстановление метансульfoxлорида фирмы Aldrich сульфитом натрия в водном растворе бикарбоната натрия при нагревании. Полученный раствор метансульфината натрия обработали эквимольным количеством йода, растворенного в бензоле. Далее, бензольный раствор образовавшегося метансульфойодида смешивали с акрилонитрилом. Смесь

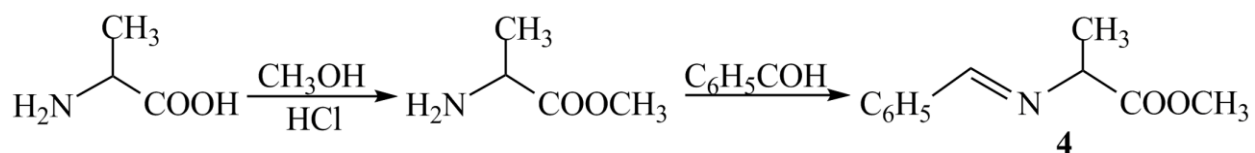
облучали при 20 °С галогенной лампой накаливания (500 Вт) в течение 40 мин. Выпавший кристаллический продукт радикального присоединения метансульфойодида к акрилонитрилу – соединение **2** отделяли фильтрованием и далее вводили в реакцию дегидройодирования. Эту реакцию проводили в сухом дихлорметане, используя в качестве основания триэтиламин. Константы и спектральные характеристики винилсульфона **2** совпадают с литературными данными [23].



Предшественник азометинида фенилальдимин этилового эфира глицина **3** получали в две стадии.



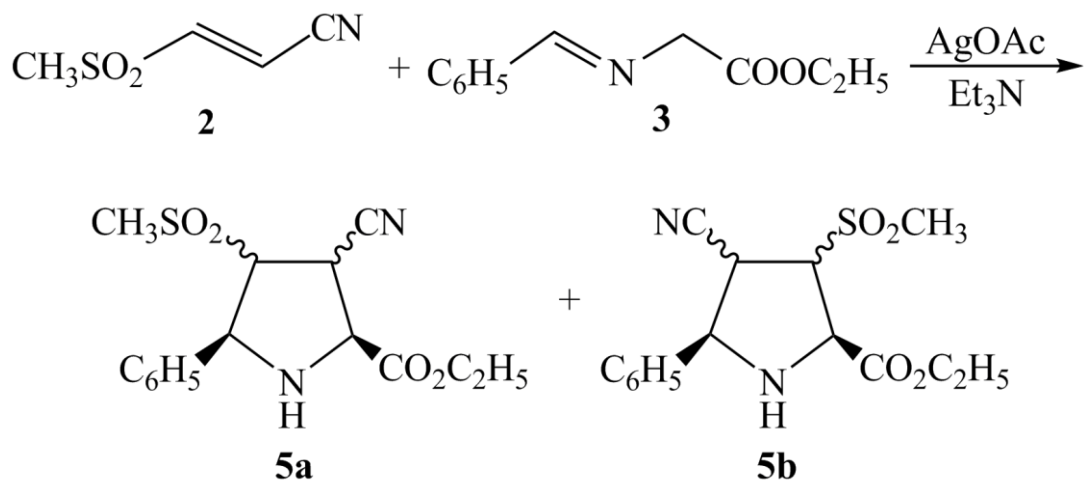
Исходным веществом служила аминокислота, её переводили в этиловый эфир при насыщении этанольного раствора безводным хлороводородом по методике [24] и далее, этот эфир в виде хлористоводородной соли вводили в реакцию с бензальдегидом по методике [25]. Реакцию проводили в дихлорметане в присутствии триэтиламина и обезвоженного сульфата натрия, необходимого для связывания выделяющейся воды. Фенилальдимин метилового эфира аланина **4** получали теми же способами, что и фенилальдимин этилового эфира глицина, в две стадии.



Полученные альдимины **3**, **4** использовали в последующих синтезах без дополнительной очистки.

2.2 Реакции винилсульфона **2** с фенилальдиминном этилового эфира глицина **3**

При осуществлении взаимодействия винилсульфона с альдиминном этилового эфира глицина мы использовали стандартную методику, описанную в литературе [21]. Это взаимодействие проводили в атмосфере сухого аргона при 20 °С при использовании эквимольного количества реагента. Реакционной средой служил толуол, катализатором – AgOAc в присутствии триэтиламина. Контроль за ходом реакции осуществляли по ТСХ, реакция закончилась за 48 часов. Для предотвращения фоторазложения катализатора все операции проводили с защитой от внешних источников света.



Была получена двухкомпонентная смесь региоизомеров тетразамещенного пирролидина. Эту смесь разделяли флеш-хроматографией на силикагеле. В индивидуальном виде смогли изолировать только один из продуктов, его строение устанавливали спектральными методами. Так в ИК спектрах присутствуют характерные полосы поглощения при 1149 и 1307 см^{-1} , отвечающие валентным колебаниям сульфонильной группы, и полоса при 2248 см^{-1} , соответствующая колебаниям циано-группы. Сложноэфирная группа обнаруживается по интенсивной полосе валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ при 1735 см^{-1} . Валентные колебания NH -группы проявляются при $\sim 3347 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C удовлетворительно согласуются со структурой сульфонилзамещенного пирролидина. Так в спектре ЯМР ^{13}C обнаруживается 4 сигнала фенильного кольца ожидаемой интенсивности и положения. В сильнополюсной части спектра обнаруживаются сигналы этокси-группы и метилсульфонильной группы, которые в спектре ЯМР ^1H дают соответственно триплетный и квадруплетный сигналы в первом случае, и синглетный сигнал во втором. Циано-группа обнаруживается по сигналу при 115 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C , еще 4 сигнала в слабополюсной части относятся к углеродным атомам пирролидинового цикла.

Из проанализированных литературных данных известно, что при воздействии мягкими кислотами Льюиса (например солями лития, серебра, меди, цинка и др.) в присутствии оснований (триэтиламин, пиридин) из альдиминов эфиров аминокислот стереоселективно образуется металлодиполь с *син,син*-конфигурацией. В случае монозамещенного диполярфила, происходящее затем присоединение идет с высокой стерео- и региоселективностью, как *эндо*-процесс, так, что заместители в положении 5 и 4, а также эфирная группа в положении 2 пирролидинового цикла расположены в *цис*-конфигурации по отношению друг к другу.

Для установления строения выделенного региоизомера, в том числе, и определения его конфигурации, применяли двумерные гомо- и

гетерокорреляционные ЯМР эксперименты (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HMBC).

В спектрах ^1H - ^{15}N HMBC соединения наблюдалось два кросс-пика. Кросс-пик **A** отвечает взаимодействию атома азота цианогруппы и водорода СН-фрагмента пирролидинового цикла, связанного с ней. Кросс-пик **B** соответствует константе первого порядка взаимодействия между ядрами ^1H и ^{15}N в группе NH, что позволяет идентифицировать сигнал водорода аминогруппы в протонном спектре (дублет дублетов), рисунок 2.2.1.

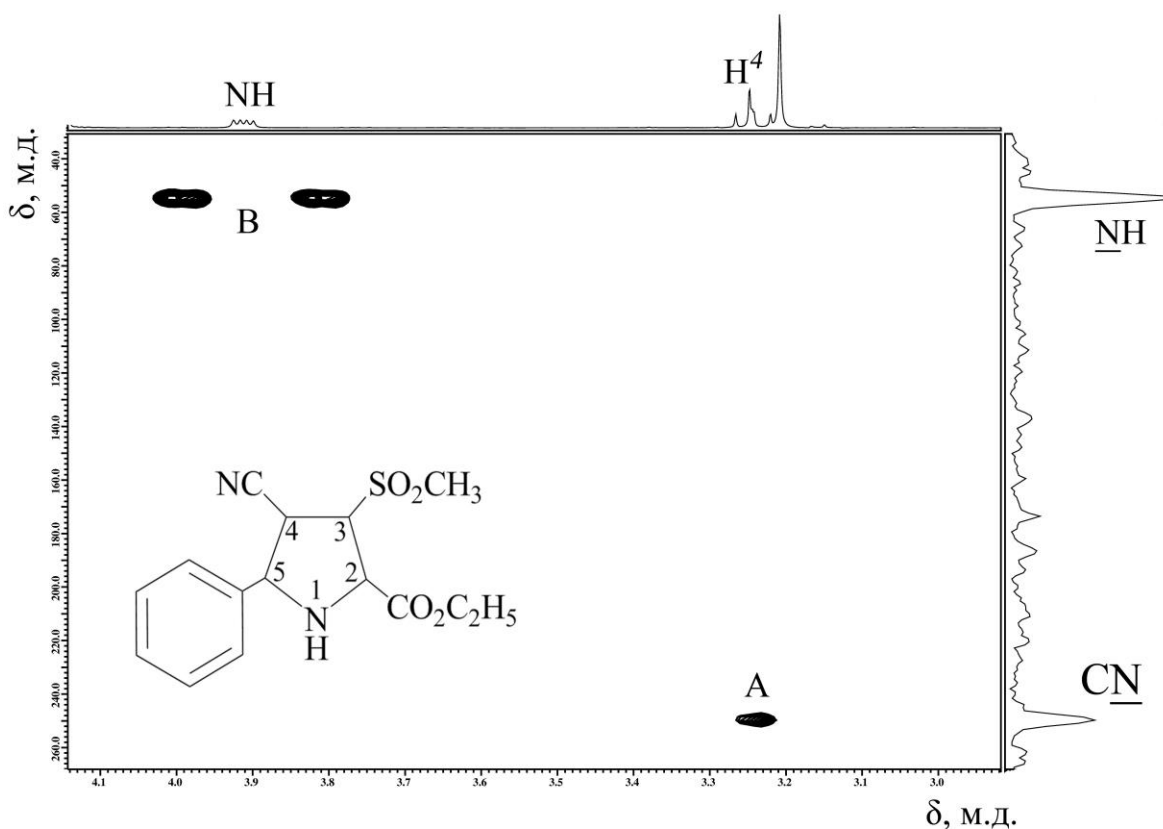


Рисунок 2.2.1 – Фрагмент спектра ^1H - ^{15}N HMBC соединения **5b**

В спектре ^1H - ^{13}C HMBC, рисунок 2.2.2, обнаруживаются кросс-пики, которые отвечают взаимодействию третьего порядка между атомом водорода СН-CN фрагмента и безводородным углеродом ароматического кольца (кросс-пик **A**) и взаимодействию второго порядка между атомом водорода СН-CN

фрагмента и углеродом циано-группы (кросс-пик **B**). Отсутствие взаимодействия этого атома водорода с карбонильным атомом углерода указывает на то, что циано-группа в обсуждаемом соединении находится в положении 4 пирролидинового цикла.

Дальнейший анализ спектра ^1H - ^{13}C НМВС позволяет провести соотнесение остальных сигналов в протонном спектре. Кросс-пик **C** позволяет определить H^5 по взаимодействию второго порядка с безводородным углеродом ароматического кольца. Кросс-пики **D** и **E** отвечают взаимодействию углерода карбонильной группы с H^2 и H^3 , соответственно. H^3 дает характерный кросс-пик **F** с углеродом циано-группы.

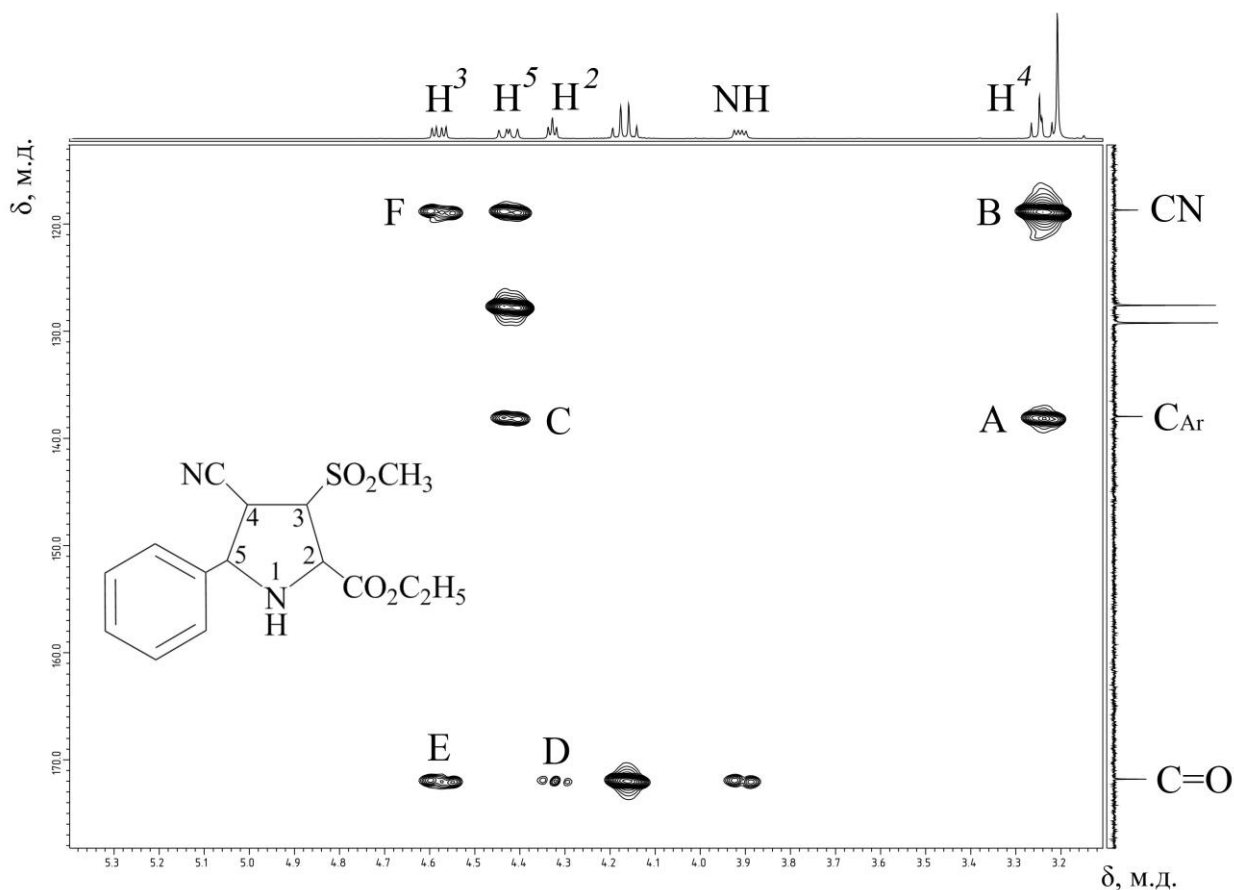


Рисунок 2.2.2 – Фрагмент спектра ^1H - ^{13}C НМВС соединения **5b**

Это отнесение сигналов подтверждается и по ^1H - ^1H COSY корреляциям. Спиновая система пирролидинового фрагмента состоит из пяти групп протонов ABCDE, которые связаны друг с другом спин-спиновым взаимодействием. Кросс-пики отвечают за спин-спиновое взаимодействие пар протонов H^5 и H^4 , H^4 и H^3 , H^3 и H^2 , H^2 и NH , соответственно, рисунок 2.2.3. По этим кросс-пикам нам удалось, с учетом химических сдвигов протонов, отнести оставшиеся сигналы.

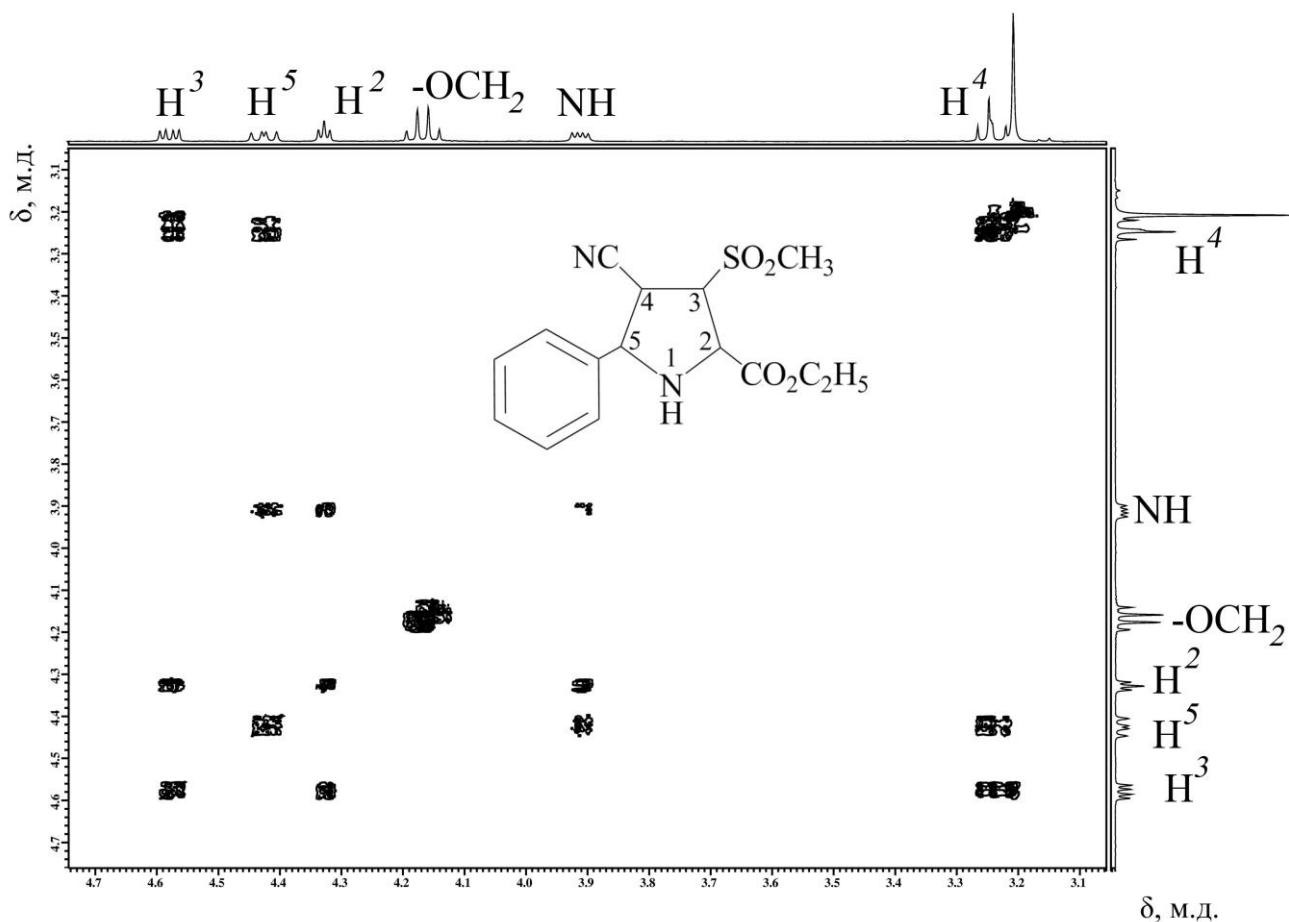


Рисунок 2.2.3 – Фрагмент спектра ^1H - ^1H COSY соединения **5b**

Отнесение сигналов в спектре ^{13}C производили при помощи ^1H - ^{13}C HMQC-корреляции, рисунок 2.2.4. Она позволяет соотнести сигналы непосредственно связанных атомов углерода и водорода и определить

четвертичные и безводородные атомы углерода, для которых кросс-пики в спектрах такого типа не проявляются.

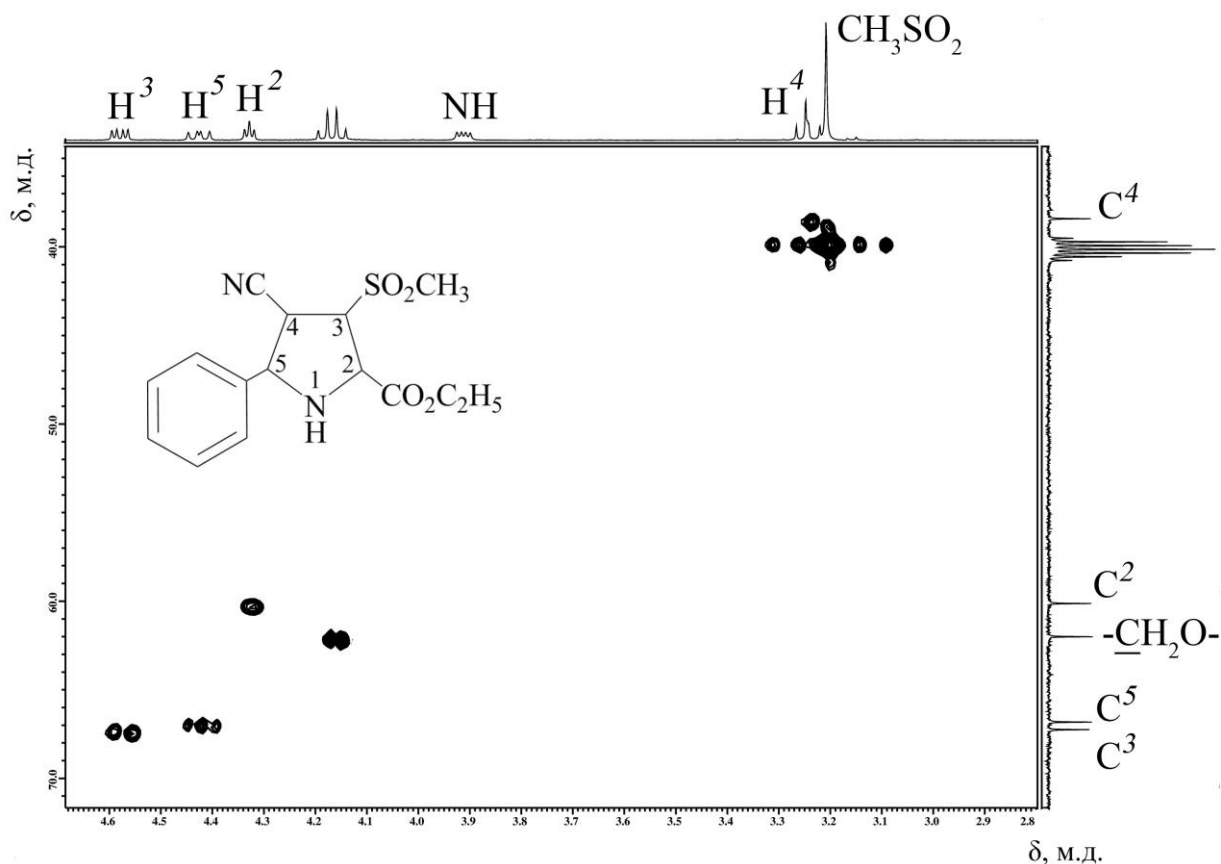


Рисунок 2.2.4 – Фрагмент спектра ^1H - ^{13}C HMQC сульфона **5b**

Пространственное строение пирролидина **5b** устанавливали по результатам ^1H - ^1H NOESY эксперимента, рисунок 2.2.5.

В данном спектре наблюдаются кросс-пики **A** и **B**, которые отвечают корреляции между парами протонов H^2 и H^3 , H^5 и H^3 , соответственно. Отсутствие кросс-пиков для пары атомов H^4 и H^3 свидетельствует о *транс*-расположении заместителей в положениях 4 и 3.

Поскольку для соединения **5b**, как и для его региоизомера **5a**, где присутствует 4 хиральных атома углерода, возможно по 16 оптических изомера в каждом случае, следующим этапом исследования было исключение маловероятных конфигураций молекулы. Важным моментом в этой процедуре

является то, что, согласно литературным данным [26], при каталитическом циклоприсоединении сложноэфирная группы у атома C² и арильный заместитель при атоме C⁵, как правило, всегда оказываются *цис*-положения. Поэтому остается только две возможных структуры, где циано-группа располагается в *цис*- или *транс*- положении относительно сложноэфирной группы. Мы выбираем последний вариант.

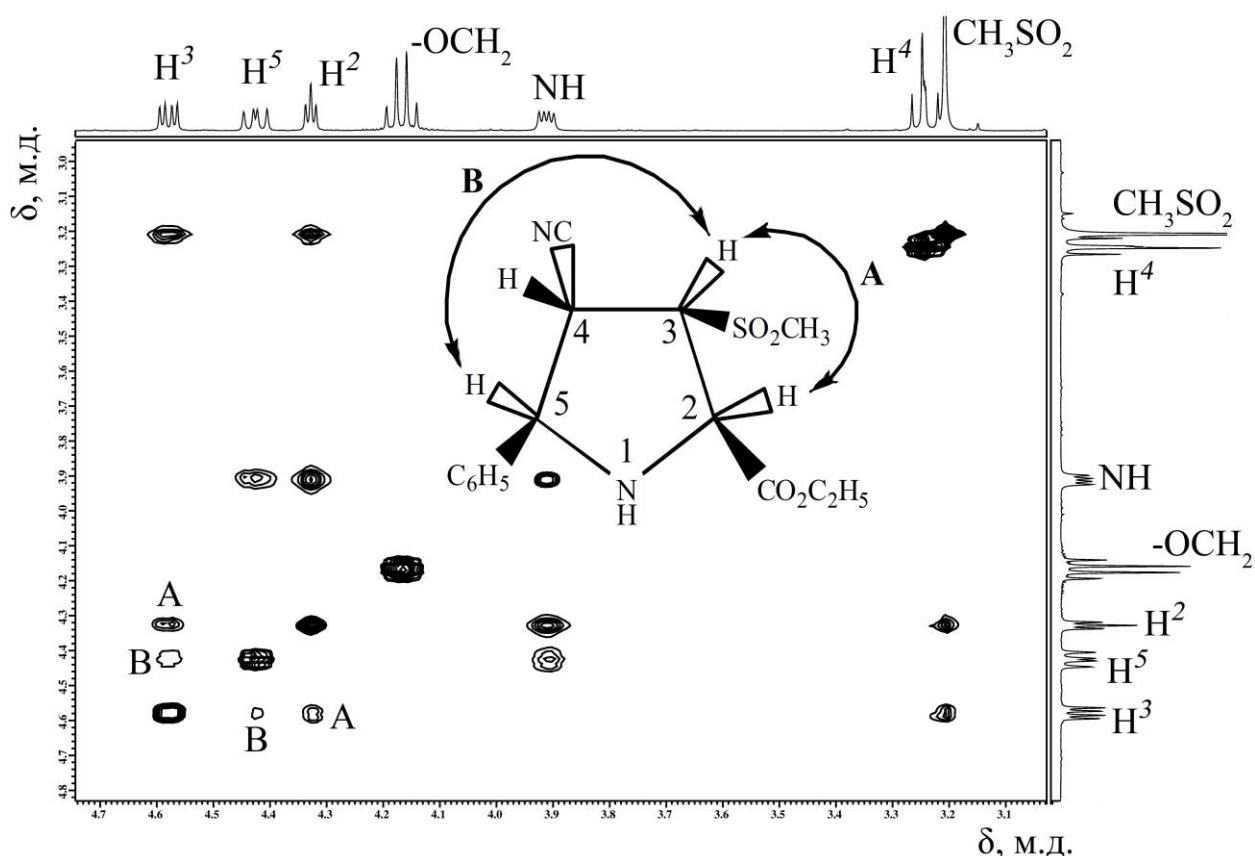
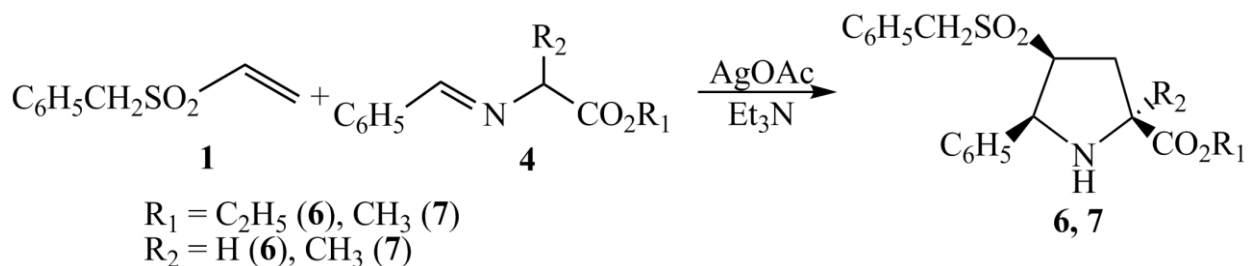


Рисунок 2.2.5 – Фрагмент спектра ¹H-¹H NOESY пирролидина **5b**

Для другого региоизомера, который нам не удалось выделить в индивидуальном виде, определение пространственного строения мы выполнить не смогли. Вместе с тем, в обогащенной этим изомером смеси обнаруживаются все ожидаемые сигналы как в углеродном, так и в протонном спектрах ЯМР.

2.3 Взаимодействие бензил(винил)сульфона **1** с фенилальдоиминами сложных эфиров аланина и глицина **3,4**

Реакции соединений бензил(винил)сульфона **1** с фенилальдоиминами **3,4** были осуществлены при небольшом избытке винилсульфона в атмосфере сухого аргона без доступа света в толуоле в присутствии триэтиламина и AgOAc (48 ч, 20°C). В этих условиях, согласно литературным данным [24], из альдиминов эфиров аминокислот стереоселективно образуется металлодиполь *син,син*-конфигурации, который с высокой стерео- и региоселективностью присоединяется к диполярфилу. Подход сореагентов друг к другу возможен с двух направлений, что приводит к смеси энантиомеров [26]. В нашем случае это были рацемические смеси пролинов **6,7**, которые выделены с удовлетворительными выходами колоночной хроматографией на силикагеле и очищены кристаллизацией.



Строение этих соединений устанавливали методами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии и РСА. Так, в их ИК спектрах присутствуют интенсивные полосы поглощения при ~ 1100 и $\sim 1300 \text{ см}^{-1}$, отвечающие валентным колебаниям сульфонильной группы. Сложноэфирная группа обнаруживается по интенсивной полосе валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ при $\sim 1725\text{--}1750 \text{ см}^{-1}$. Валентные колебания NH -группы проявляются при $\sim 3300\text{--}3400 \text{ см}^{-1}$. Масс-

спектры соединений **6,7** содержат пики молекулярных ионов и характерных фрагментов молекул.

При доказательстве строения углеродного скелета молекул использовали 1D–NOE и 2D–корреляции (^1H – ^1H COSY, ^1H – ^{13}C HMQC, ^1H – ^{13}C HMBC, ^1H – ^1H NOESY). Установление относительной конфигурации заместителей при оптически активных атомах углерода в пролинах **6,7** осуществляли с помощью ^1H – ^1H NOESY спектроскопии.

Пространственное строение сульфонов **6,7** определяли, исходя из результатов 1D–NOE эксперимента. В качестве облучаемых ядер последовательно были выбраны протоны CH_3 –группы, H^4 и H^5 . При регистрации спектра на частоте ядра H^5 наблюдались сигналы протонов H^4 , H^3 и CH_3 –группы, что говорит о близости расположения этих атомов. Аналогичная картина наблюдалась при проведении эксперимента на частотах ядер H^4 и CH_3 –группы. Полученные результаты достаточно убедительно подтверждают конфигурацию заместителей при C^2 , C^4 , и C^5 атомах пирролидинового цикла для сульфонов **6,7**.

Однозначное подтверждение строения пирролидина **7** получено нами РСА его монокристаллов, рисунок 2.2.6.

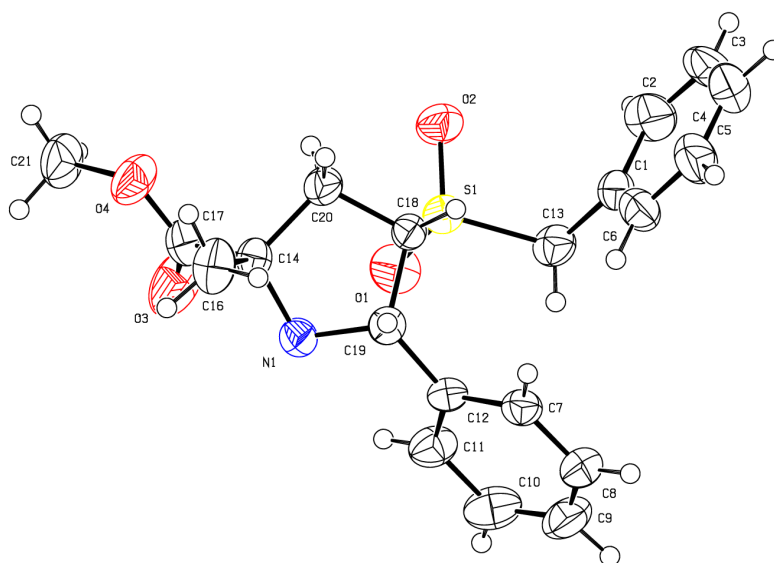


Рисунок 2.2.6. Пространственное строение соединения **7** по данным РСА.

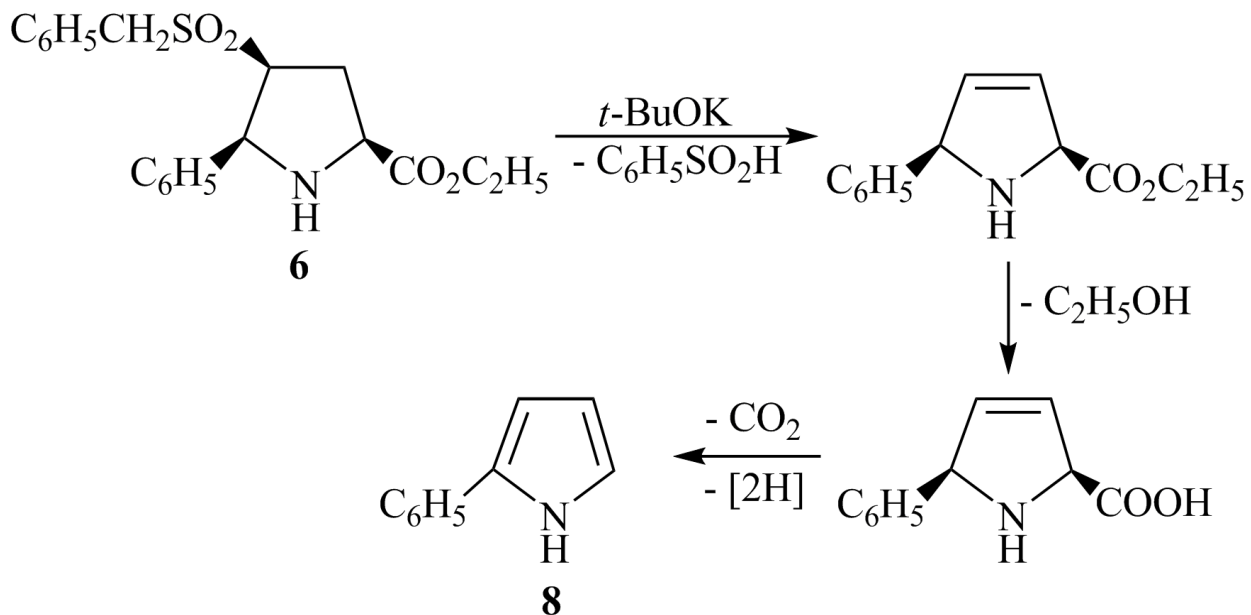
Таким образом, реакции бензил(винил)сульфона с фенилальдоиминами сложных эфиров глицина и аланина идут региоспецифично и отличаются высокой стереоселективностью, что отличает их от аналогичной металлокатализируемой реакции винилсульфона

2.4 Реакция пирролидина **5b** и **6** с *трет*-бутилатом калия

Сульфонилзамещенные пирролидины представляют интерес в качестве удобных предшественников функционально замещенных пирролов. Одним из возможных способов ароматизации пирролидинов является реакция дегидросульфонирувания при действии основания. Мы установили, что такие основания, как триэтиламин и DBU не вызывают заметных превращений в этих соединениях как при комнатной температуре, так и при кипячении в растворе *трет*-бутилового спирта. Использование гидроксидов щелочных металлов нежелательно, так как их действие может вызывать гидролиз сложноэфирной и циано-группы. По этой причине мы выбрали достаточно сильное основание, *трет*-бутилат калия в *трет*-бутиловом спирте. С соединением **5a** разобраться в сложном составе продуктов реакции нам не удалось, потому что при смешивании реагентов сразу же наблюдали потемнение реакционной смеси и её осмоление. С другим – бензилсульфонилзамещенным пирролидином **6** реакция шла при кипячении в течении 2 ч. Продуктом реакции неожиданно оказался 2-фенилпиррол **8**. Это соединение было выделено в индивидуальном виде и идентифицировано по его спектрам ЯМР, представленным в базе спектров [27].

Происхождение соединения **8** мы связываем с каскадом превращений, начало которых состоит в дегидросульфонирувании молекулы при действии

трет-бутилата калия, при этом образуется 2,3-дигидропиррол, далее следует окислительная ароматизация этого продукта с одновременным расщеплением сложноэфирной связи и термическим декарбоксилированием.



Таким образом, установлено, что *син*-аддукт бензилвинилсульфона с фенилальдиминном этилового эфира глицина при кипячении в присутствии *t*-BuOH испытывает дегидросульфонирующее и декарбоксилирующее, приводящее к образованию 2-фенилпиррола, в отличие от изученных ранее производных метилвинилсульфона.

3 Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получали на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (A) (400 и 100 МГц, соответственно) в CDCl_3 или $\text{DMCO-}d_6$. В качестве реперных точек при обработке спектров использовали сигналы остаточных протонов дейтерированных растворителей. Корреляционные эксперименты ЯМР снимали при стандартных параметрах с использованием инверсного датчика в режиме термостатирования при 22 °С.

ИК спектры регистрировали на Фурье-спектрометре ИнфраЛИОМ ФТ-02 в таблетках KBr.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Oxford Diffraction Xcalibur Gemini S, графитовый монохроматор, CCD детектор SAPHIRE III. Монокристалл соединения **7** выращен из смеси: легкий петролейный эфир – хлористый метилен (4 : 1).

Условия аналитической ТСХ: адсорбент – Sorbfil, элюент – петролейный эфир – этилацетат (3:1, 2:1), проявитель – пары йода.

Для кристаллизации использовали смесь легкого петролейного эфира и хлористого метилена в соотношении 4 : 1.

Толуол, этанол, метанол, хлористый метилен и другие растворители, очищали по описаниям, представленным в руководстве [28].

3.1 Получение бензилвинилсульфона

3.1.1 Получение 2-гидроксиэтилбензилсульфида

3 г (0.13 моль) металлического Na растворяли в 100 см³ 96 % этилового спирта и добавляли 10 г (0.128 моль) 2-меркаптоэтанола. Реакционную смесь

охлаждали, затем добавляли по каплям раствор 24.77 г (0.13 моль) бензилсульfoxлорида в 50 см³ абсолютного этанола в течение 15 минут. После добавления бензилсульfoxлорида смесь перемешивали при комнатной температуре в течение суток, затем разбавляли водой и экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические вытяжки сушили MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

2-гидроксиэтилбензилсульфид: Выход 80 %, т.кип. 161°C/5 мм. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.56 т (2H), 2.96 с (1H), 3.6 т (2H), 3.7 с (2H), 7.23 с (5H). Лит [22].

3.1.2 Получение 2-хлорэтилбензилсульфида

При интенсивном перемешивании 15 г (0.09 моль) 2-гидроксиэтилбензилсульфида растворяли в 30 см³ хлороформа; к полученному раствору по каплям добавляли 10.62 г (0.09 моль) тионилхлорида в 20 см³ хлороформа. Полученную смесь перемешивали 3 часа, растворитель упаривали, полученный продукт использовали без дополнительной очистки.

2-хлорэтилбензилсульфид: Выход 81 %, т.кип. 138°C/220 мм. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.7 т (2H), 3.5 т (2H), 3.7 с (2H), 7.23 с (5H). Лит [29].

3.1.3 Окисление 2-хлорэтилбензилсульфида

В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой и капельной воронкой помещали 12 г (0.064 моль) 2-хлорэтилбензилсульфида и 16 см³ ледяной уксусной кислоты. Затем прикапывают 15 см³ 30% H₂O₂. с такой скоростью, чтобы смесь слегка кипела

без внешнего нагревания. После прибавления перекиси нагревали еще 3 часа на водяной бане, затем разбавили равным количеством воды, дали остыть, отфильтровали на воронке Бюхнера, промыли водой, сушили на воздухе. Масса осадка составила 11.88 г. Лит [30].

3.1.4 Получение бензилвинилсульфона

В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой и капельной воронкой помещали 11.88 г. полученного 2-хлорэтилбензилсульфона в 100 см³ метилена. Затем прикапывали раствор 11 г (0.109 моль, 15.1 см³) триэтиламина в метилена (2:1) и перемешивали 18 часов. Контроль реакции проводили по ТСХ (петр. эф. : этац. = 2 : 1). Отфильтровывали осадок, фильтрат промывали раствором соли и водой, сушили MgSO₄, упаривали. Масса осадка составила 8.4 г.

Бензилвинилсульфон (1): Выход 85%, т. пл. 41 – 42 °С. Лит. 42 – 44 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 4.14 с (2H, SO₂CH₂Ph), 5.98 д (1H, CH₂), 6.18 д (1H, CH₂), 6.40 к (1H, CH), 7.25-7.29 м (5H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 60.59 (1C, SO₂CH₂Ph), 127.25 (1C, CH₂), 128.52, 128.61, 130.48, 130.68 (6C, C_{аром}), 134.71 (1C, CH). Лит [22].

3.2 Получение (*E*)-3-метилсульфонилакрилонитрила

3.2.1 Получение метансульфината натрия

В трехгорлую колбу емкостью 500 мл, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, помещали 0,16 моль (20,8 г) Na₂SO₃,

0,188 моль (15,8 г) NaHCO_3 в 200 см^3 воды. Метансульфохлорид в количестве 0,15 моль (17,1 г) добавляли небольшими порциями в течение 20 мин при интенсивном перемешивании. Перемешивание 2 ч. Затем из реакционной смеси экстрагировали бензолом (50 см^3) непрореагировавший метансульфохлорид, а оставшийся водный раствор метансульфината натрия использовали в синтезе метансульфоиодида. Лит [31]

3.2.2 Получение метансульфоиодида

К 200 см^3 полученного раствора метансульфината натрия, при интенсивном перемешивании небольшими порциями добавляли раствор 0,04 моль (10 г) иода в 200 см^3 бензола. Затем перемешивали еще 30 мин. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, отделяли верхний оранжевый органический слой, содержащий сульфоидид, и сушили MgSO_4 в течение 2 ч. Метансульфоидид не выделяли в индивидуальном виде; полученные бензольные растворы использовали в реакциях с акрилонитрилом. Лит [32].

3.2.3 Реакции акрилонитрила с метансульфоидидом

В колбе емкостью 500 см^3 смешивали 0,094 моль (5,0 г) акрилонитрила и 200 см^3 раствора метансульфоидида в бензоле. Реакционную смесь облучали лампой КГЛ-500 в течение 2 ч. После отгонки растворителя в вакууме получили кристаллические продукты, которые промывали смесью петролейный эфир : этиловый спирт (1 : 1), и сушили на воздухе.

3.2.4 Реакция дегидроиодирования аддукта

К раствору 0,023 моль (5,91 г) предыдущего соединения в 55 см³ безводного CH₂Cl₂ при – 5 °С прикапывали 0,034 моль (3,48 г) триэтиламина в 15 см³ CH₂Cl₂. Затем реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,5 ч, промывали 1М раствором HCl (для удаления избытка триэтиламина), раствором NaHCO₃. Органический слой сушили MgSO₄ в течение 1 ч. После отгонки растворителя в вакууме получили кристаллический продукт, который промывали смесью петролейный эфир: этиловый спирт (1 : 1), и сушили на воздухе.

(2E)-3-(Метансульфонил)проп-2-еннитрил (2): Выход 2.3 г (64%), т.пл. 103–104°С (103.5–104.5°С [22]). ИК спектр, ν , см⁻¹ : 3071 ср, 3009 ср, 2928 ср, 2238 ср, 1617 ср, 1412 ср, 1327 о.с, 1312 о.с, 1269 с, 1211 с, 1138 о.с, 972 с, 941 с, 829 с, 795 ср, 752 с, 544 о.с, 521 с, 490 с, 455 ср. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.05 с (3H, CH₃), 6.56 д (1H, H 2 , J 15.8 Гц), 7.34 д (1H, H 3 , J 15.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 42.4 (CH₃, 113.1 (C²), 113.3 (CN), 147.8 (C³). Лит [23].

3.3 Получение азометинов

3.3.1 Получение хлористоводородных солей эфиров α -аминокислот.

Общая методика

В круглодонную колбу, снабженную капельной воронкой и служащую генератором HCl, поместили 2.4 моль (140 г) NaCl, а в капельную воронку – концентрированную H₂SO₄. Смесь нагревали, выделяющийся при этом HCl сушили, пропуская через склянку Тищенко и предохранительную склянку на случай перетягивания реакционной смеси из колбы при изменениях давления в

системе. Трехгорлую колбу объемом 500 см³ снабдили газопроводящей трубкой и шариковым обратным холодильником, верхний конец которого соединили с хлоркальциевой трубкой. В колбу поместили 0.49 моль аминокислоты и 1.24 моль абсолютного спирта. Смесь нагревали до несильного кипения спирта и одновременно пропускали сильный ток HCl; операцию продолжали в течение 4.5 часов. После этого реакционную смесь нагревали в течении 15 минут, а затем вылили горячий раствор в стакан и оставили при комнатной температуре на 12 часов. Полученный осадок отфильтровали на воронке Бюхнера, тщательно отжимали и промывали небольшим количеством спирта. Сушили в фарфоровой чашке при нагревании на водяной бане.

Этиловый эфир глицина гидрохлорида (2): выход 76.7 %, т. пл. 175-177 °С. Лит. [24]: 175 °С.

Метилловый эфир α - аланина гидрохлорида (6): выход 76.7 %, т. пл. 108 - 110 °С. Лит. [24]: 109 – 111 °С.

3.3.2 Эфиры α -бензилиденаминокислот. Общая методика

В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и механической мешалкой, помещали 0.01 моль арилальдегида, 0.011 моль гидрохлорида эфира α -аминокислоты, 0.011 моль триэтиламина в 50 мл абсолютного дихлорметана. К полученному раствору добавляли 0.04 моль свежепрокаленного MgSO₄. Перемешивание продолжали 16-20 часов при комнатной температуре. Осадок отделяли на воронке Бюхнера, фильтрат дважды промывали насыщенным раствором KCl, органическую фазу отделяли и сушили безводным MgSO₄. Растворитель упаривали в вакууме, продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C полученных азометинов (**3**, **4**) соответствовали литературным [25].

Этиловый эфир 2-(бензилиденамино)уксусной кислоты (3) получен из гидрохлорида этилового эфира глицина и бензальдегида.. ИК спектр (см^{-1}): 698 ср , 756 ср , 1173 ср , 1204 ср , 1277 сл , 1435 ср , 1454 ср , 1493 сл , 1581 сл ., 1644 ср , 1740 оч. с.

Метилловый эфир 2-(бензилиденамино)пропионовой кислоты (4) получен из гидрохлорида метилового эфира α -аланина и бензальдегида.. ИК спектр (см^{-1}): 694 ср , 756 ср , 1049 сл ., 1127 с , 1208 ср , 1451 ср , 1644 ср , 1740 с , 2951 сл , 3406 сл , 3534 сл .

3.4 Реакция каталитического 1,3-диполярного циклоприсоединения альдимины (3) к (2E)-3-(метансульфонил)проп-2-еннитрилу (2)

В трехгорлой колбе емкостью 100 см^3 растворяли 0.0042 моль (0.8 г) *N*-арилимина этилового эфира глицина в 50 мл толуола в инертной атмосфере, затем добавляли 0.0063 моль (1.05 г) AgOAc при интенсивном перемешивании. (2E)-3-(Метансульфонил)проп-2-еннитрил в количестве 0.0046 моль (0.6 г) растворяли в 15 мл толуола и приливали в колбу. К полученной суспензии по каплям прибавляли 0.0063 моль (0.89 мл) триэтиламина. Перемешивали в инертной атмосфере без доступа света в течении 48 ч. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ. Полученную реакционную смесь разбавляли метиленом и отфильтровывали на складчатом фильтре. Фильтрат дважды промывали насыщенным раствором хлорида аммония, а затем водой; сушили MgSO_4 . Растворитель удаляли в вакууме, твердый продукт анализировали методом ЯМР спектроскопии. Индивидуальные соединения выделяли методом флеш-хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир – этилацетат 5:1 – 1:1)получали **5b**.

(2S*, 3S*, 4R*, 5S*)-Этил 3-(метилсульфонил)-4-циано-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**5b**). Выход 45 %, т. пл. 145–146 °С (гексан

: CH₂Cl₂, 4 : 1). Спектр ЯМР ¹H, ¹H, δ, м.д.: 1.27 тр (3H, CH₃, J 7.337 Гц), 3.24 с (3H, CH₃SO₂), 3.27 д.д (1H, H⁴, J 8.7 Гц, J 9.62 Гц), 3.95 д.д (1H, NH, J 3.2 Гц, J 6.9 Гц), 4.2 кв (2H, OCH₂, J 7.2 Гц), 4.37 тр (1H, H², J 3.66 Гц), 4.46 д.д (1H, H⁵, J 6.87 Гц, J 9.62 Гц), 4.61 д.д (1H, H³, J 6.66 Гц, J 8.47 Гц), 7.38–7.51 м (5H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.78 (CH₃), 37.77 (C⁴), 39.08 (CH₃SO₂), 59.49 (C²), 61.37 (OCH₂), 66.19 (C⁵), 66.61 (C³), 118.06 (CN), 126.95 (2CH_{аром}), 128.59 (2CH_{аром}), 128.6 (C_{аром}), 137.32 (C_{аром}), 171.17 (C=O). ИК спектр, ν, см⁻¹: 532 сл, 686 сл, 702 сл, 948 сл, 1022 ср, 1149 оч. с, 1176 ср, 1149 ср, 1307 ср, 1735 оч. с, 2248 сл (CN), 2950 сл, 2973 сл, 3348 ср.

3.5 Реакция каталитического 1,3-диполярного циклоприсоединения альдиминов 3 и 4 к бензилвинилсульфону

В колбе емкостью 100 см³ растворяли 1 моль-экв. азометина в 15 см³ толуола в инертной атмосфере, затем добавляли 1.5 моль-экв. AgOAc при интенсивном перемешивании. Сульфон в количестве 1.1 моль-экв. растворяли в достаточном количестве толуола и приливали в колбу. К полученной суспензии по каплям прибавляли 1.5 моль-экв. триэтиламина. Перемешивали в инертной атмосфере без доступа света в течении 48 ч. Полученную реакционную смесь разбавляли метиленом и отфильтровывали на складчатом фильтре. Фильтрат дважды промывали насыщенным раствором хлорида аммония, а затем водой; сушили MgSO₄. Большую часть растворителя отгоняли, остаток концентрировали в вакууме, продукт очищали кристаллизацией.

(2S*, 4S*, 5S*)-Этил 4-бензилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (6). Выход 60%. Т. пл. 123–124°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 796 сл, 1155 ср, 1244 ср, 1277 ср, 1312 с, 1435 сл, 1454 сл, 1745 оч. с, 3312 сл. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.32 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.3 Гц), 2.60–2.68 м (1H, H³), 2.78–2.84 м (1H,

H³); 3.31 д (1H, *J* 13.5 Гц) и 3.71 д (1H, *J* 13.5 Гц), CH₂SO₂; 3.63–3.68 м (1H, H⁴), 3.96 т (1H, H², *J* 8.3 Гц), 4.27 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 4.52 д (1H, H⁵, *J* 5.8 Гц), 7.07–7.59 м (10H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.1 (OCH₂C₃), 30.6 (C³), 58.4 (C²), 58.8 (SO₂CH₂), 61.5 (C⁴), 64.0 (OCH₂CH₃), 65.1 (C⁵); 126.9, 128.5, 128.6, 128.6, 128.7, 130.9, 135.6 C_{аром}; 172.3 (CO₂CH₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 373 (2.4) [M]⁺, 372 (1.2) [M–H], 300 (23.9), 299 (30.7), 217 (6), 191 (28.6), 190 (25.6), 144 (100), 117 (48.1), 91 (67.8), 77 (3.6), 65 (12.9). Найдено, %: С 61.56, Н 5.96, N 3.41, S 8.84. C₂₀H₂₃NO₄S. Вычислено, %: С 64.32, Н 6.21, N 3.75, S 8.59.

(2S*, 4S*, 5S*)-Метил 2-метил-4-бензилсульфонил-5-фенил-пирролидин-2-карбоксилат (7). Выход 75%. Т. пл. 129–130°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 775 сл, 786 сл, 1149 ср, 1250 ср, 1273 ср, 1300 с, 1435 сл, 1454 сл, 1732 оч. с, 3302 сл. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.53 с (3H, CH₃), 2.26 дд (1H, H³, *J* 8.5 и 15.2 Гц), 3.22 дд (1H, H³, *J* 3.9 и 15.2 Гц), 3.30 с (2H, CH₂SO₂), 3.64–3.68 м (1H, H⁴), 3.81 с (3H, OCH₃), 4.70 д (1H, H⁵, *J* 6.2 Гц), 7.05–7.58 м (10H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.4 (C²C₃), 37.7 (C³), 52.8 (OCH₃), 58.5 (SO₂CH₂), 63.8 (C⁴), 64.2 (C²), 65.1 (C⁵); 126.9, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 130.9, 135.7 C_{аром}; 175.1 (CO₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 373 (1.1) [M]⁺, 314 (1.3), 313 (2.1), 191 (1.7), 190 (1.6), 158 (24.3), 143 (7.5), 131 (6), 117 (12.9), 104 (3.8), 91 (100), 65 (16.6), 63 (2.6), 57 (2.6). Найдено, %: С 64.30, Н 6.13, N 3.69, S 8.47. C₂₀H₂₃NO₄S. Вычислено, %: С 64.32, Н 6.21, N 3.75, S 8.59.

3.6 Реакция пирролидина 6 с трет-бутилатом калия

В круглодонной колбе растворяли 0.007 моль (0.265 г) металлического калия в 10 л абсолютного *трет*-бутилового спирта. К полученному раствору

трет-бутилата калия добавляли 0.0013 моль (0.5 г) пирролидина **6**, смесь кипятили с обратным холодильником в течении 2 ч. Затем реакционную смесь нейтрализовывали раствором HCl в *трет*-бутаноле, упаривали в вакууме водоструйного насоса и растворяли в 20 мл CH₂Cl₂. Отфильтровывали неорганический осадок, сушили фильтрат Na₂SO₄. После удаления растворителя остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, продукт очищали кристаллизацией.

2-Фенилпиррол (8). Выход 60%. Т. пл. 135–136°C, лит [27] 137°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1590 ср, 1610 оч. с, 3480 сл. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 6.36 м (1H), 6.61 м (1H), 6.77 м (1H), 7.41 м (5H, H_{аром}), 8.47 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 106.4 (C³), 111.7 (C⁴), 120.8 (C⁵), 129.5 (C²); 127.9, 128.6, 129.7, 135.8 C_{аром}.

ВЫВОДЫ

1. По литературным методикам в несколько стадий получено два алкена, активированных сульфонильными заместителями: бензилсульфон и (*E*)-3-метилсульфонилакрилонитрил.

2. Осуществлено взаимодействие цианозамещенного винилсульфона с фенилальдимином этилового эфира глицина в условиях сереброкатализируемой реакции 1,3- диполярного циклоприсоединения, установлено образование двух региоизомеров тетразамещенного пирролидина. Структура одного из них установлена по спектрам ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N с применением гомо- и гетероядерных спектральных корреляций.

3. Бензилвинилсульфон реагирует с фенилальдимином этилового эфира глицина и метилового эфира 2-аланина в условиях катализа ионами серебра с образованием продуктов 1,3-диполярного *син*-циклоприсоединения. Структура аддукта на основе 2-аланина определена РСА.

4. Показано, что *син*-аддукт бензилвинилсульфона с фенилальдимином этилового эфира глицина при кипячении в присутствии *t*-BuOH испытывает дегидросульфонирующее и декарбоксилирующее, приводящее к образованию 2-фенилпиррола.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Lopez-Perez A. The Phenylsulfonyl Group as a Temporal Regiochemical Controller in the Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides / A. Lopez-Perez, J. Adrio, J. C. Carretero // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – Vol. 48. – P. 340 – 343.
- 2 Robles-Machin R. Cu-Catalyzed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with β -Phenylsulfonyl Enones. Ligand Controlled Diastereoselectivity Reversal / [R. Robles-Machin, M. Gonzalez-Esguevillas, J. Adrio et al.] // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75. – P. 233 – 236.
- 3 Llamas T. Catalytic Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Vinyl Sulfones / T. Llamas, R. Gomez Arrayas, J. C. Carretero // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8. – P. 1795 – 1798.
- 4 Tong M.C. Unusual Ester-Directed Regiochemical Control in endo-Selective Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides with β -Sulfonyl Acrylates / [M.C. Tong, J. Li, H.Y. Tao et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2011. – Vol. 17. – P. 12922 - 12927.
- 5 Lopez-Perez A. Oligopyrrole Synthesis by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Bissulfonyl Ethylenes / [A. Lopez-Perez, R. Robles-Machin, J. Adrio et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol. 46. – P. 9261 – 9264.
- 6 Robles-Machin R. Pyrrole and Oligopyrrole Synthesis by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Sulfonyl Dipolarophiles / [R. Robles-Machin, A. Lopez-Perez, M. Gonzalez-Esguevillas, et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2010. – Vol. 16. – P. 9864 – 9873.
- 7 Lopez-Perez A. Bis-Sulfonyl Ethylene as Masked Acetylene Equivalent in Catalytic Asymmetric [3 + 2] Cycloaddition of Azomethine Ylides / A. Lopez-Perez, J. Adrio, J.C. Carretero // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130. – P. 10084 – 10085.
8. Hernandez-Toribio J. Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with α,β -Unsaturated Ketones / [J. Hernandez-Toribio, R. Gomez Arrayas, B. Martin-Matute et al.] // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11. – P. 393 – 396.

9 Liu H.C. Silver(I)-Catalyzed Atroposelective Desymmetrization of *N*-Arylmaleimide via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides: Access to Octahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole Derivatives / [H.C. Liu, H.Y. Tao, H. Cong et al.] // *J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 130. – P. 172 – 175.

10 Lopez-Perez A. Silver-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with β -Boryl Acrylates / [A. Lopez-Perez, M. Segler, J. Adrio, et al.] // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 1945 – 1948.

11 Wang C.J. Highly Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides Catalyzed by Copper(I)/TF-Biphospho Complexes / [C.J. Wang, G. Liang, Z.Y. Xue et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130. – P. 17250 – 17251.

12 Yan X.X. A Highly Enantio- and Diastereoselective Cu-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Nitroalkenes / [X.X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – Vol. 45. – P. 1979 – 1983.

13 Fejes I. A New Synthesis of 3,5-Diaryl-pyrrole-2-carboxylic Acids and Esters / [I. Fejes, L. Toke, G. Blasko et al.] // *Tetrahedron.* – 2000. – Vol. 56. – P. 8545 – 8553.

14 Pak C.S. A New Synthesis of Pyrrole-2-Carboxylic Acids / C.S. Pak, M. Nyerges // *Synlett.* – 1999. – Vol. 8. – P. 1271 – 1273.

15 Subramaniyan G. Synthesis of highly substituted spiropyrrolidines via 1,3-dipolar cycloaddition reaction of *N*-metalated azomethine ylides / G. Subramaniyan, R. Raghunathan // *Tetrahedron.* – 2001. – Vol. 57. – P. 2909 – 2913.

16 Subramaniyan G. Stereoselective synthesis of 5-(41-azetidiny)-proline esters via 1,3-dipolar cycloaddition reaction of *N*-metalated azomethine ylides / G. Subramaniyan, R. Raghunathan, A.M. Martin-Castro // *Tetrahedron.* – 2003. – Vol. 59. – P. 335 – 340.

17 Xie H. Diastereoselective Silver-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Fluorinated Imine / H. Xie, J. Zhu, Z. Chen // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75. – P. 7468 – 7471.

18 Waldmann H. Asymmetric Control of 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions with Azomethine Ylides by Means of Proline Esters as Chiral Auxiliary Groups / H. Waldmann, E. Blaser, M. Jansen // Chem. Eur. J. – 1995. – Vol. 2. – P. 150 – 154.

19 Galley G. Polyfunctionalized Pyrrolidines by Stereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides to Chiral Enones / G. Galley, J. Liebscher, M. Patzel // J. Org. Chem. – 1995. – Vol. 60. – P. 5005 – 5010.

20 Nyerges M. Silver acetate-catalysed asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of imines and chiral acrylamides / [M. Nyerges, D. Bendell, A. Arany et al.] // Tetrahedron. – 2005. – Vol. 61. – P. 3745 – 3753.

21 Синтез эфиров 4-метилсульфонилзамещенных цис-5-арилпролинов – потенциальных ингибиторов сортазы а *staphylococcus aureus* и тромбина (фактора ПА) / [В.А. Калязин, П.С. Петров, В.А. Васин и др.] // Л.:Вестник ННГУ, 2013. – 94 с.

22 Guan Z.H. An Economical and Convenient Synthesis of Vinyl Sulfones [Z.H. Guan, W. Zuo, L.B. Zhao et al.] // Synthesis. – 2007. – Vol. 10. – P. 1465 – 1470.

23 Fong H.Q. The chlorosulfonyl moiety as leaving group: hydride reduction of sulfonyl chlorides / [H.Q. Fong, W.R. Hardstaff, D.G. Kay et al.] // Can. J. Chem. – 1979. – Vol. 57. – P. 1206 – 1213.

24 Голодников Г.В. Практические работы по органическому синтезу / Г.В. Голодников // – Л.: Изд-во ЛГУ, 1966. – 312 с.

25 Blaney P. Fused and bridged bi- and tricyclic lactams via sequential metallo-azomethineylide cycloaddition-lactamisation / [P. Blaney, R. Grigg, Z. Rankovic et al.] // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58. – P. 1719 – 1737.

26 Barr D.A. X-Y-ZH Systems as potential 1,3-dipoles: Part 15. Amine generated azaallylanios versus metallo-1,3-dipoles in cycloadditions of α -amino acid esters. Facile regio- and stereo-specific formation of pyrrolidines / [D. A. Barr, R. Grigg, H.Q. NimalGunaratne et al.] // Tetrahedron. – 1988. – Vol. 44. – P. 557.

27 von der Saal W. Pyrroles from 1,2-Cyclopropanediamines and Aldehydes / [W. von der Saal, R. Reinhardt, J. Stawitz et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 45. – P. 1645 – 1652.

28 Гордон А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. – М.: Мир, 1976.–541 с.

29. Grigg R. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Imines of γ – and δ – Dialdehydes: Applications to the Synthesis of Novel Polyfunctional Pyrrolizidines and Indolizidines / [R. Grigg, S. Hargreaves, J. Redpath et al.] // Synthesis – 1999. – № 3. – P. 441–446.

30. Buckley G.D. Aliphatic Nitro–compounds. Part XVII. Reaction of Nitro–paraffins with Unsaturated Sulphons / [G.D. Buckley, J.L. Charlish, J.D. Rose] // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1947. – P. 1514 – 1517.

31. Vrijland M.S.A. Sulfonyl cyanides: methanesulfonyl cyanide / [M.S.A. Vrijland] // Org. Syntheses. – 1977. – Vol. 57. – P. 88 – 89.

32. Truce W.E. Adducts of sulfonyl iodides with acetylenes / [W.E. Truce, G. C. Wolf] // J. Org. Chem. – 1971. – Vol. 36. – № 13. – P. 1727–1732.

ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное)
Спектральные характеристики соединения 5b, 8a

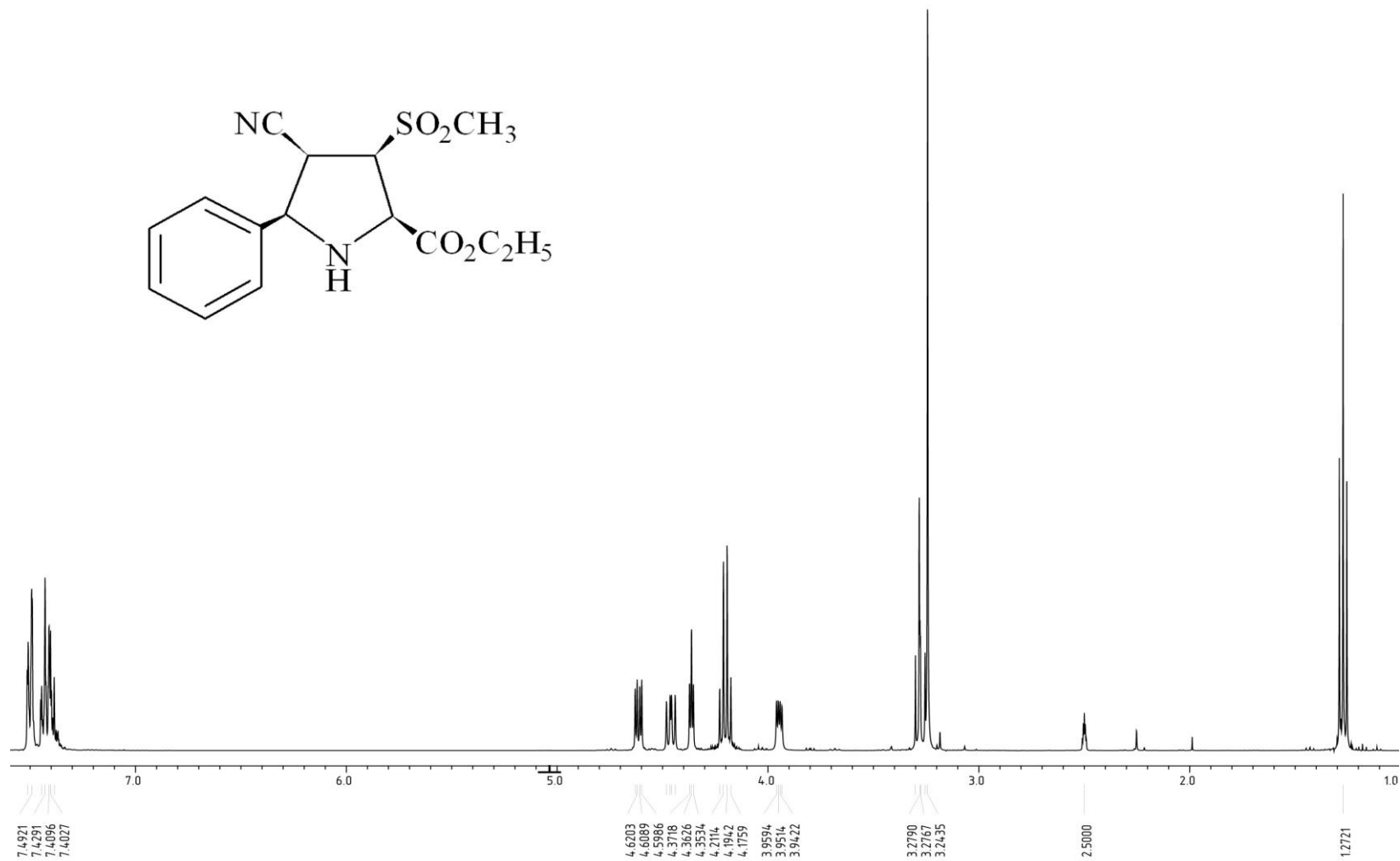


Рисунок А.1 – ЯМР ¹H спектр соединения **5b**

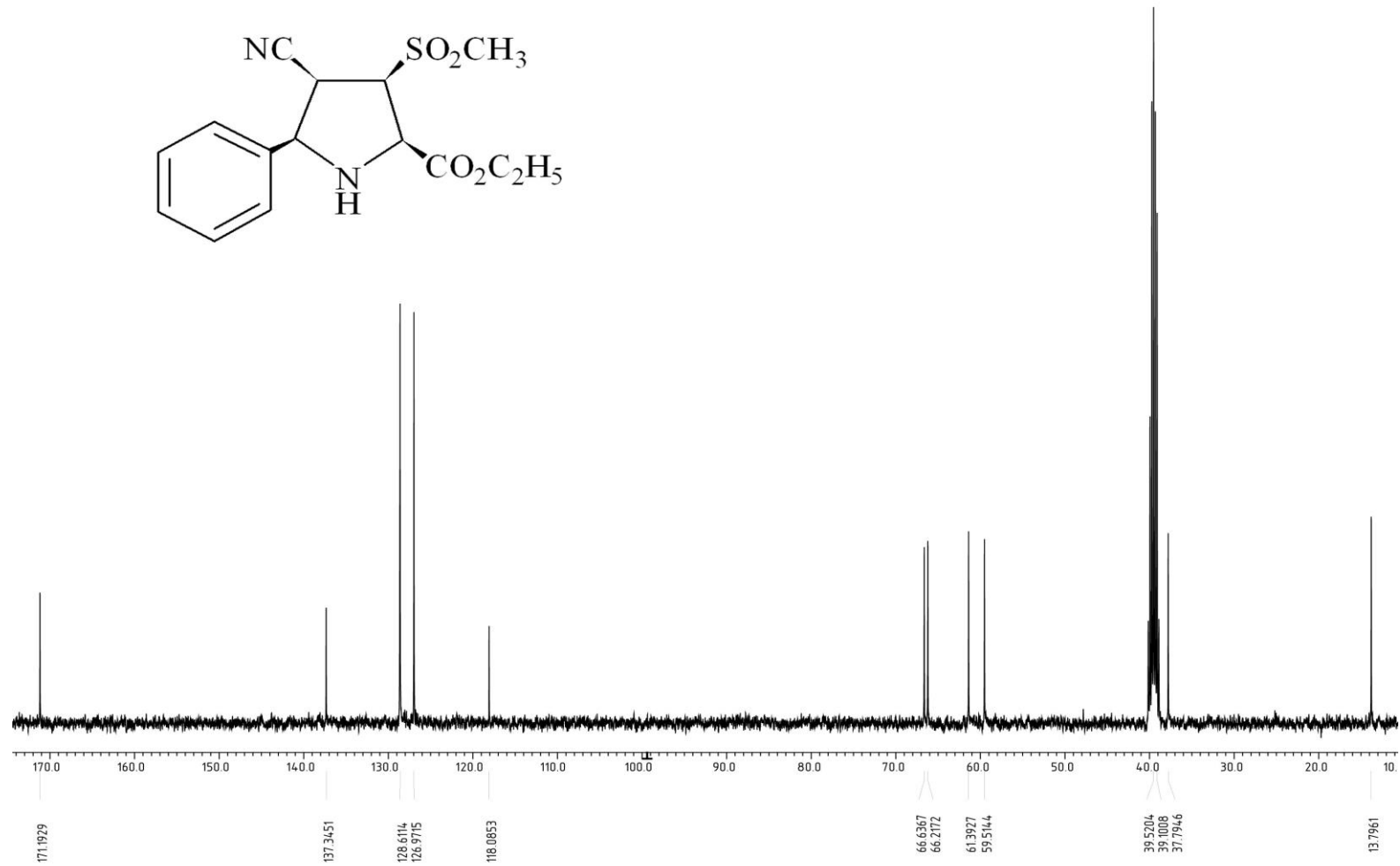
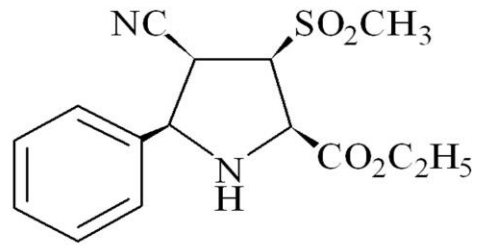


Рисунок А.2 – ЯМР ¹³С спектр соединения **5b**

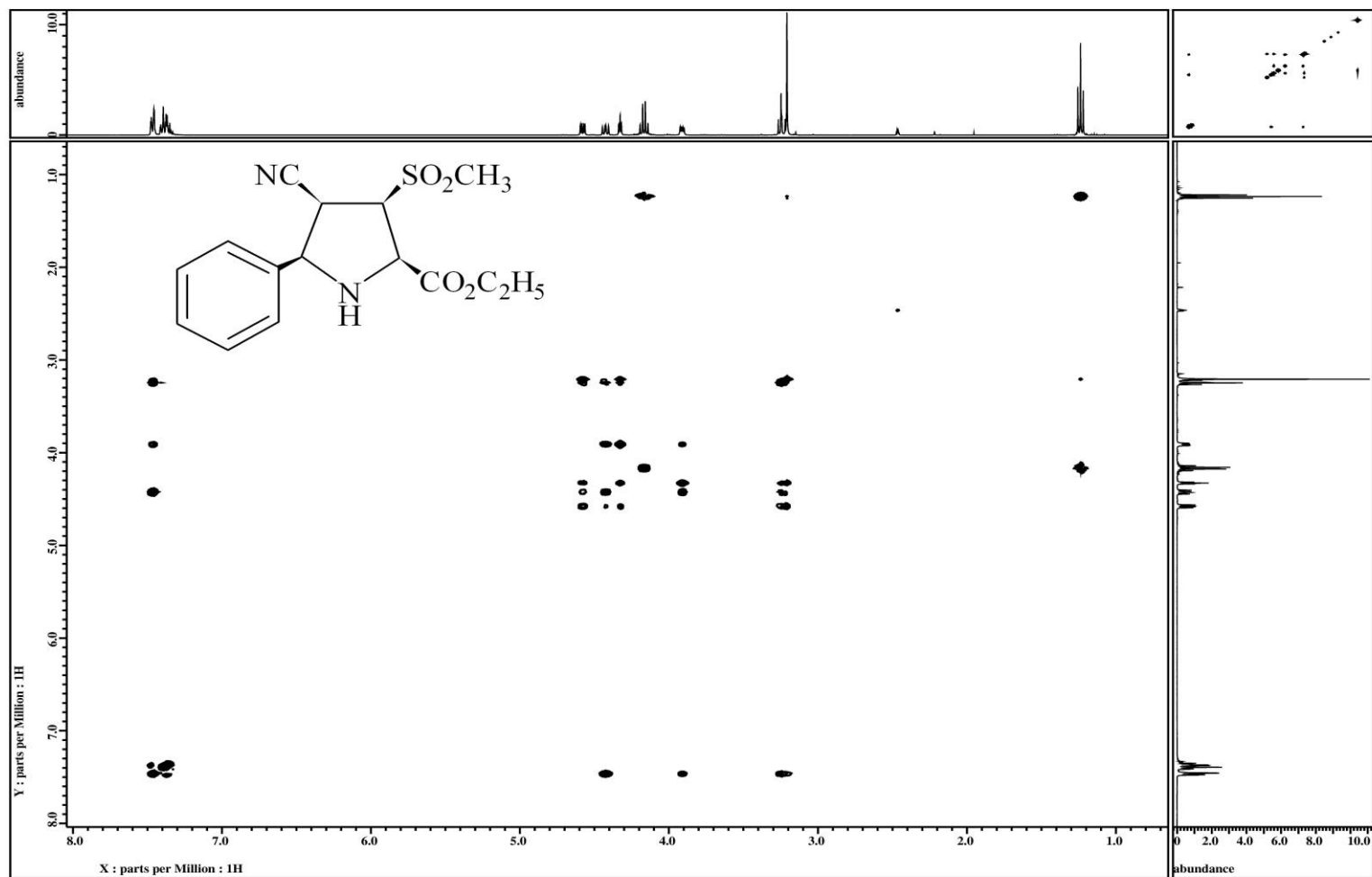


Рисунок А.3 – ^1H – ^1H NOESY спектр соединения **5b**

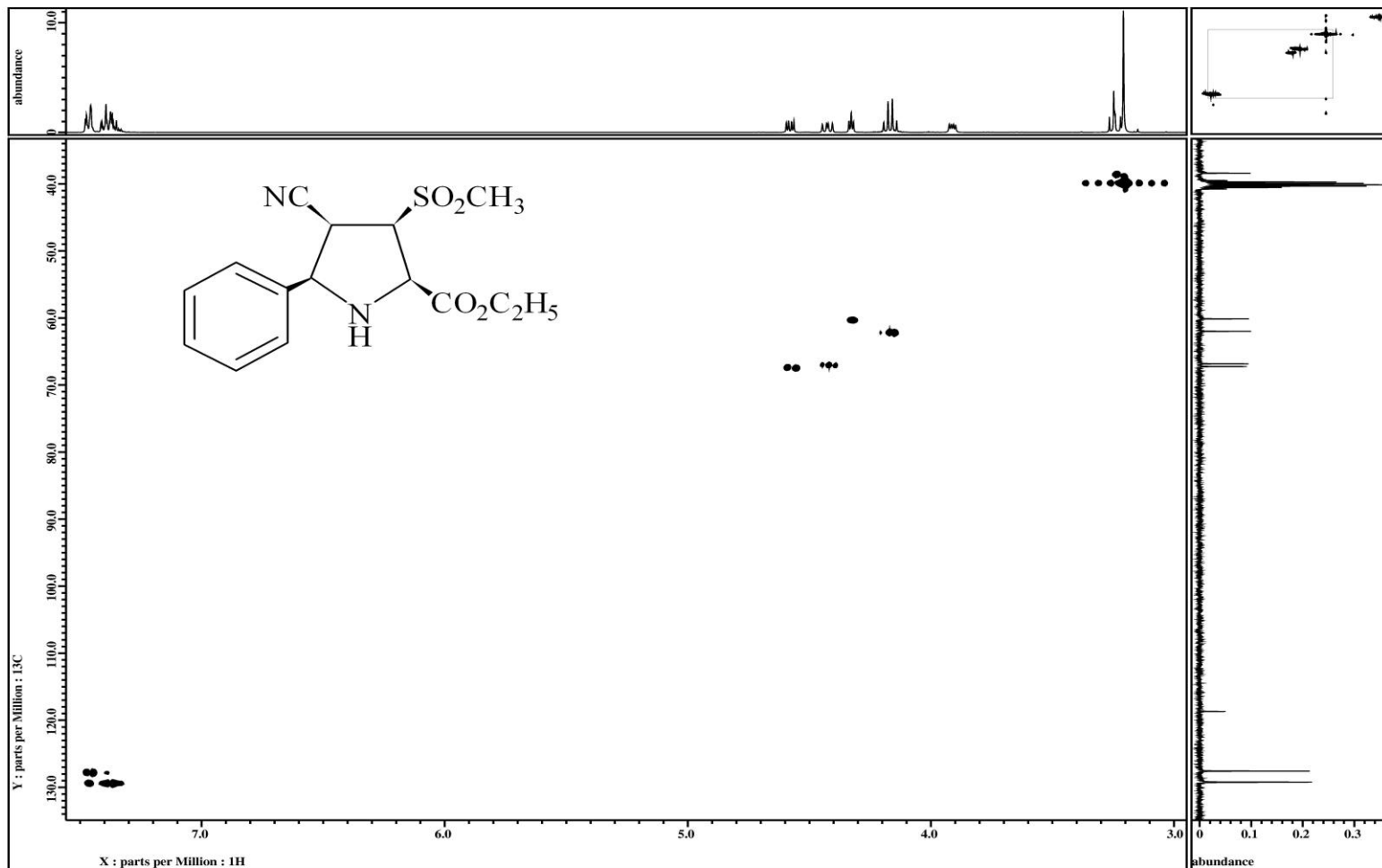


Рисунок А.4 – ^1H – ^{13}C HMQC спектр соединения **5b**

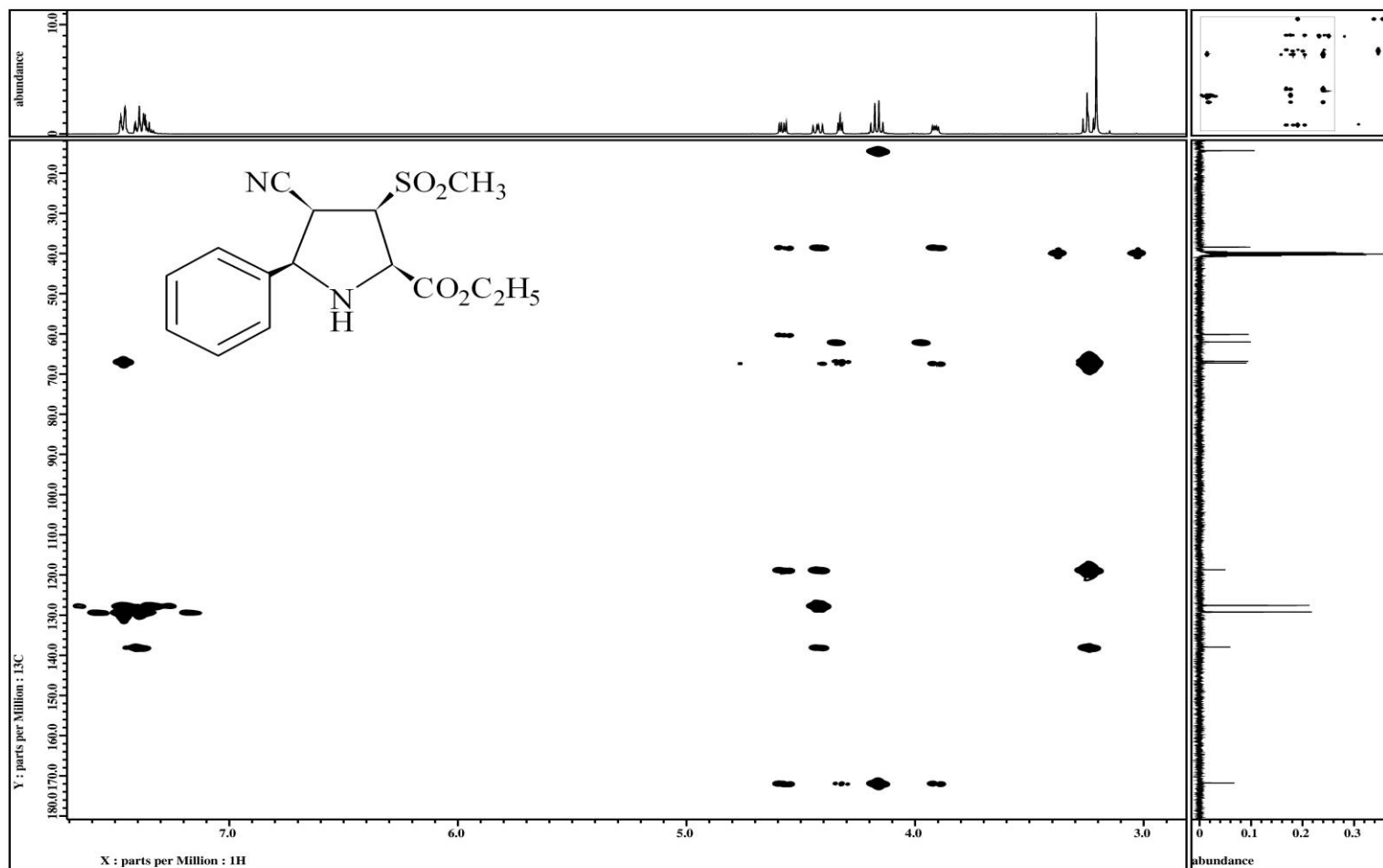


Рисунок А.5 – ^1H – ^{13}C НМВС спектр соединения **5b**

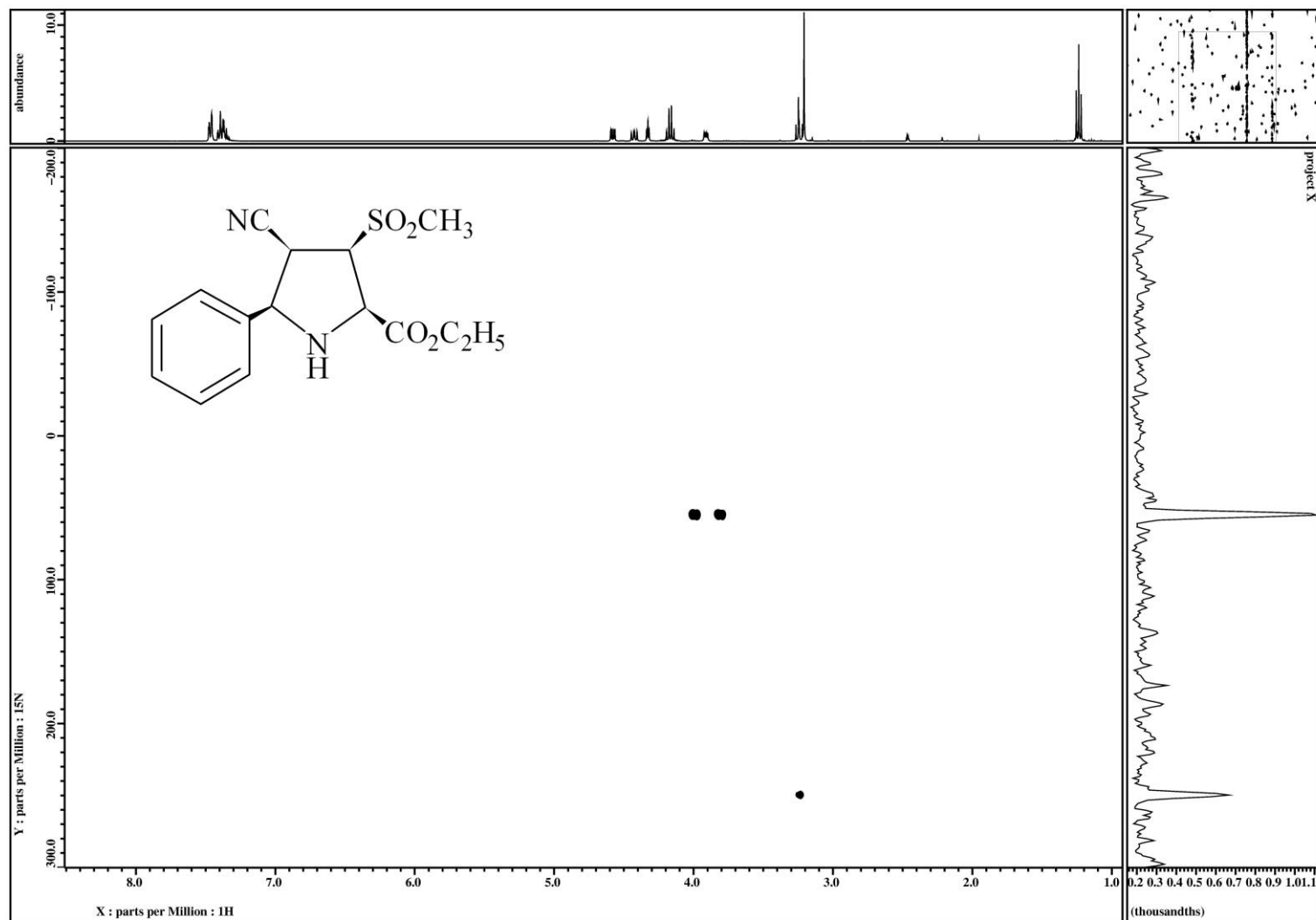


Рисунок А.6 – ^1H – ^{15}N HMQC спектр сульфона **8a**