

В. А. Андреев, В. Б. Нигматова, С. Н. Анфилогова,
А. А. Бобылева, Т. И. Пехк, Н. А. Беликова

ПОЛУЧЕНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРКАСНЫХ СТРУКТУР ПРИ ЦИКЛИЗАЦИИ 1,2,4-ТРИМЕТИЛ-4-ИЗОПРОПЕНИЛЦИКЛОГЕКСЕНА

При взаимодействии 1,2,4-триметил-4-изопропенилциклогексена (димера 2,3-диметилбута-1,3-диена) с CH_3CN в присутствии H_2SO_4 , которое сопровождается внутримолекулярной циклизацией, получены карбо- и гетероциклические соединения ряда бицикло[2.2.1]гептана, 6-оксабицикло[3.2.1]октана и 3-азабицикло[3.3.1]нонена.

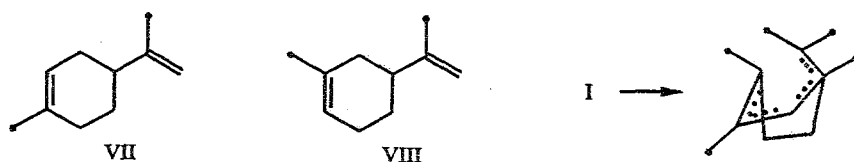
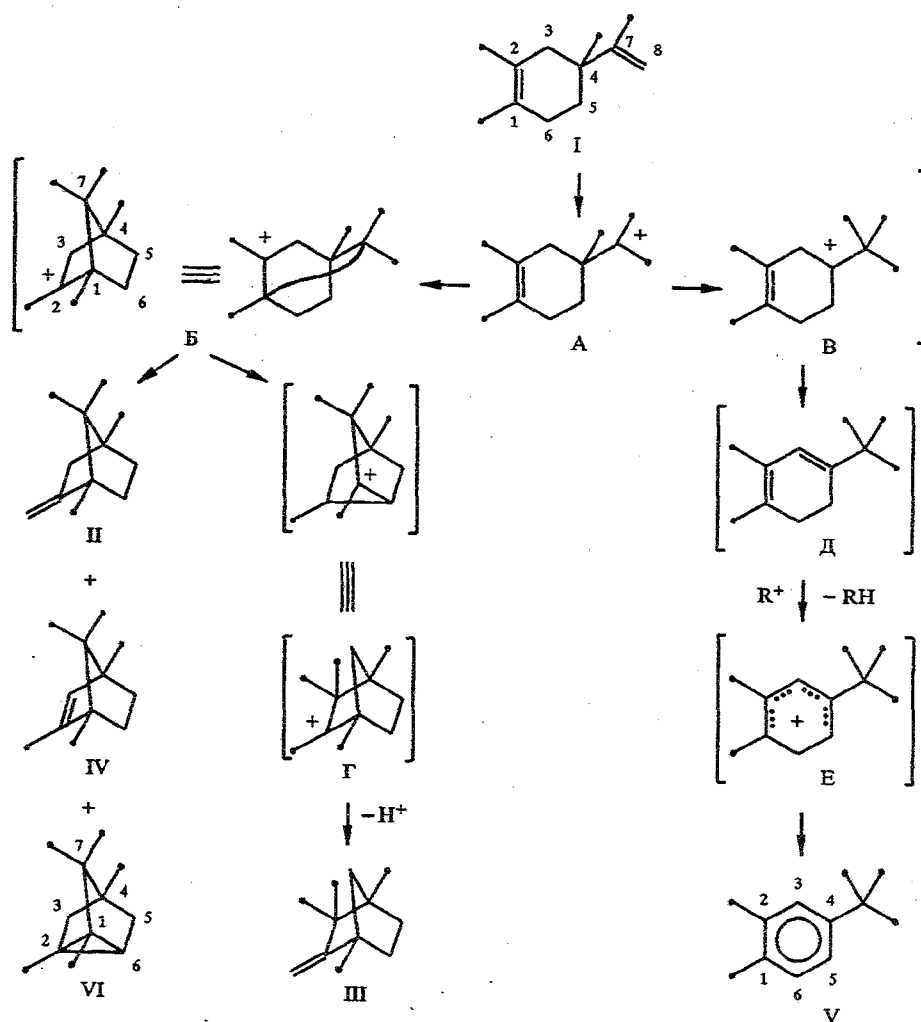
Реакции электрофильного присоединения к 1,5-диеновым углеводородам нередко сопровождаются внутримолекулярной $\text{C}^+ - \pi$ -циклизацией. При этом важную роль в определении направления реакции играют различия в нуклеофильности двойных связей.

Ранее мы показали [1], что при взаимодействии 1,2,4-триметил-4-изопропенилциклогексена (I) с HCOOH при 25°C более 90% смеси получаемых соединений (выход 55%) имеют структуру бицикло[2.2.1]гептана (II 70%, III 12%, IV 1%) и трицикло[2.2.1.0^{2,6}]гептана (VI 10%). Побочно образовывался также ароматический углеводород (V 10%), содержание которого повышалось до 40% при проведении опыта при 75°C , т. е. преимущественным направлением превращения диена I была внутримолекулярная $\text{C}^+ - \pi$ -циклизация (схема 1).

Вместе с тем при кислотной изомеризации дипентена VII и силвестрена VIII продукты циклизации обнаружены не были [2], а основное направление превращения этих диенов заключалось в миграции экзоциклической двойной связи, которое в диене I из-за наличия группы CH_3 в положении 4 невозможно. По-видимому, для диена I протеканию циклизации способствует возможность аксиального расположения изопропенильной группы в переходном состоянии (схема 2).

Представляло интерес изучить поведение диена I в условиях реакции Риттера с участием ацетонитрила, присоединение которого к непредельному углеводороду катализируется серной кислотой. Взаимодействие диена I с CH_3CN было осуществлено при 25°C при различных мольных соотношениях диена и кислоты, а также в присутствии нуклеофильных растворителей, способных подавлять протекающие перегруппировки [3].

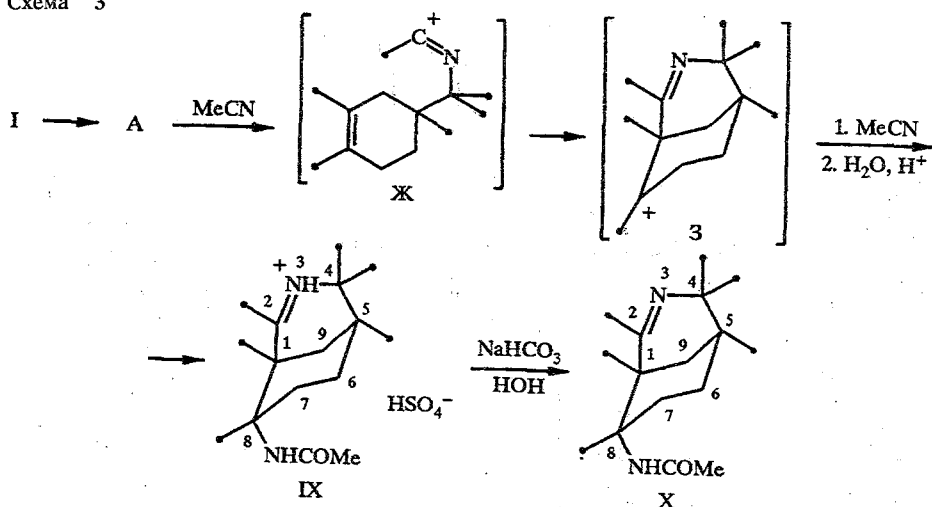
При реакции диена I с H_2SO_4 (в отсутствие CH_3CN) происходит протонирование более нуклеофильной экзоциклической двойной связи и образуется карбокатион А, в котором осуществляется замыкание связи $\text{C}_{(1)} - \text{C}_{(7)}$. Возникающий при этом катион Б претерпевает либо перегруппировку Вагнера—Меервейна (ион Г) с последующим образованием углеводорода III, либо стабилизируется за счет выброса протона с образованием углеводородов II, IV, VI. Наряду с этими превращениями из катиона А путем сдвига группы CH_3 может получаться катион В, который через стадии неустойчивого в условиях опыта диена Д и катиона Е приводит к ароматическому углеводороду V. Последние превращения характерны для поведения шестичленных углеводородов с двумя двойными связями и описаны в литературе [2].



При реакции диена I с H_2SO_4 в присутствии CH_3CN (мольное соотношение реагентов 1 : 1 : 90) с выходом 84% образуется исключительно гидросульфат экзо-8-ацетамидогексаметил-3-азабицикло[3.3.1]нонена (IX). Вероятный механизм реакции представлен на схеме 3.

Присоединение CH_3CN к катиону A приводит к нитрилевому иону Ж, внутримолекулярное замыкание связи в котором дает катион З. Стабилизация последнего осуществляется путем захвата второй молекулы CH_3CN с образованием гидросульфата IX. При гидролизе этой соли водным раствором NaHCO_3 образуется циклический азометин X.

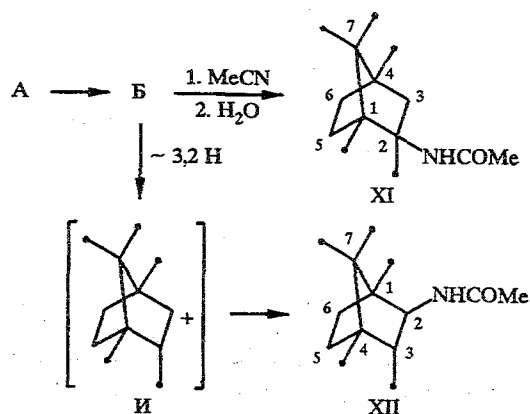
Схема 3



При реакции диена I с H₂SO₄ в присутствии CH₃CN, но при более высокой концентрации кислоты (соотношение реагентов 1 : 5 : 90) образуются в основном амиды со структурой бицикло[2.2.1]гептана, количество которых, по данным ГЖХ и ЯМР ¹³C, достигает 10. В спектре ЯМР ¹³C этой смеси отсутствуют сигналы *sp*² углеродных атомов, а хромато-масс-спектр дает пики молекулярных ионов (M⁺ 223), соответствующие присоединению одной молекулы ацетонитрила. Эти факты подтверждают бициклическое строение образовавшихся амидов. И хотя их разделение представляет достаточно сложную задачу в связи с близкими значениями *R_f*, удалось выделить с выходом 25% *экзо*-2-ацетиламино-1,2,4,7,7-пентаметилбицикло[2.2.1]гептан (XI) и с выходом 7% — *экзо*-2-ацетиламино-1-*эндо*-3,4,7,7-пентаметилбицикло[2.2.1]гептан (XII).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в выбранных условиях происходит C⁺—π-циклизация первоначально образующегося катиона А в катион Б, а затем его стабилизация ацетонитрилом. Наряду с этим карбокатион А может претерпевать перегруппировки Вагнера—Меервейна и гидридные сдвиги с образованием изомерных ацетиламинов. В частности, *эндо*-3,2-гидридный сдвиг приводит к катиону И, стабилизация которого дает амид XII (схема 4).

Схема 4

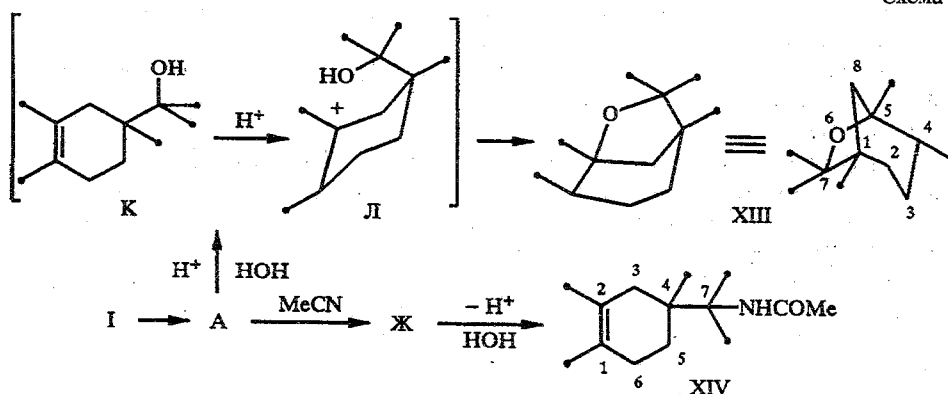


Поскольку мы ранее показали, что в условиях реакции Риттера нуклеофильные растворители (например, вода) способны подавлять перегруппировки [3], было изучено также поведение диена I с H₂SO₄ в присутствии CH₃CN и воды (соотношение реагентов 1 : 5 : 90 : 12).

Оказалось, что в этом случае с выходом 30% была получена смесь ацетиламинов, в которой содержание соединений XI и XII достигало 80%, т. е. C^+ — π -циклизация происходила, но дальнейшие перегруппировки были практически подавлены.

При еще большем содержании воды в реакционной смеси (соотношение реагентов 1 : 5 : 90 : 25) подавляется и C^+ — π -циклизация в катионе А и образуются лишь продукты стабилизации последнего за счет внешних нуклеофилов. Так, при стабилизации катиона А водой образуется спирт К, который, очевидно, протонируется по двойной связи и через стадию катиона Л превращается в 1-эндо-4,5,7,7-пентаметил-6-оксабицикло[3.2.1]октан (XIII). Если же катион А присоединяет молекулу CH_3CN с образованием катиона Ж, а затем воды, то образуется ацетиламин XIV (схема 5).

Схема 5



Строение и соотношение компонентов реакционных смесей доказано методами масс-, ЯМР 1H и ^{13}C спектроскопии. Значения химических сдвигов ядер ^{13}C соединений, полученные экспериментально, совпали с расчетными значениями. Расчеты проводили на основании данных ЯМР ^{13}C для 2,7,7-триметил-6-оксабицикло[3.2.1]октана, 1,5-диметилбицикло[3.2.1]октана и бицикло[3.2.1]октана [4, 5] с учетом винильных взаимодействий.

Низкая концентрация углеводорода IV в полученной смеси не позволила выделить в спектре ЯМР ^{13}C все его сигналы и заключение о его наличии в смеси было сделано на основании данных работы [6] и присутствия в спектре ЯМР ^{13}C дублета при 129,4 м. д. Строение соли X не противоречит данным, имеющимся в литературе для перхлората азометина X [7].

Таким образом, в зависимости от условий реакции, кислотности среды и количества растворителя превращения диена I в присутствии CH_3CN и серной кислоты приводят к различным соединениям. По-видимому, решающее значение в определении направления реакции имеет изменение сольватационных свойств растворителя, влияющих на способность к перегруппировке возникающих карбокатионов.

В случае малых концентраций серной кислоты сольватация моноциклического иона А препятствует взаимодействию карбокатионного центра с циклогексеновой двойной связью и образуется соединение со структурой азабицикло[3.3.1]нона.

В присутствии большого количества серной кислоты реакция протекает иначе и в составе продуктов превращения преобладают соединения со структурой бицикло[2.2.1]гептана.

При введении в реакционную смесь воды наблюдается перегруппировка моноциклического карбокатиона А в ион Б, тогда как дальнейшие превращения карбокатиона Б подавляются. И в этом случае основными продуктами реакции являются ацетамиды со структурой бицикло[2.2.1]гептана.

При еще большем содержании воды в реакционной смеси C^+ — π -цикли-зация в карбокатионе А подавляется практически полностью и реакция приводит к продуктам стабилизации последнего только за счет внешних нуклеофилов — амиду циклогексеновой структуры и соединению с оксабицикло[3.2.1]октановой структурой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЖХ анализ исходных соединений и продуктов реакции проводили на хроматографах Цвет 1, ЛХМ-8 МД, Хром-5 с пламенно-ионизационным детектором на капиллярных колонках $50000 \times 0,25$ мм со скваланом, ПЭГ, OV-101 (на стеклянной колонке с модифицированной поверхностью) в качестве неподвижной фазы, газ-носитель — азот. Спектры ЯМР получены на спектрометре АМ-500 фирмы Bruker при частотах 500,17 (1H) и 125,77 (^{13}C) МГц. Стандарт — $CDCl_3$. ИК спектры получали в пленке или вазелиновом масле на приборе UR-20. Хромато-масс-спектрометрический анализ проведен на приборе Finnigan MAT 112S в режиме электронного удара при ионизирующей энергии 70 эВ, температура источника $220^\circ C$, со стеклянной капиллярной колонкой, SE-54 в качестве неподвижной фазы.

Все реакции проводили при $25^\circ C$.

1,2,4-Триметил-4-изопропенилциклогексен (I). Получение и очистка диена I описаны в работе [1]. $T_{кип}$ $98...99^\circ C$ (24 мм рт. ст.). Масс-спектр, m/z (I , %): 164 [M^+] (44), 149 (21), 135 (32), 121 (87), 109 (33), 108 (21), 107 (74), 106 (20), 93 (19), 91 (23), 82 (92), 67 (100). Спектр ПМР: 1,00 (3H, с, 4- CH_3); 1,58 и 1,61 (2 по 3H, 2с, 1- CH_3 и 2- CH_3); 1,73 (3H, с, 7- CH_3); 1,48 и 1,62 (2H, м, 5-H); 1,76 и 2,09 (2H, д, 3-H); 1,91 (2H, м, 6-H); 4,65 и 4,72 м. д. (2H, д, 8-H).

Спектр ЯМР ^{13}C : 123,56 и 123,78 ($C_{(1)}$ и $C_{(2)}$); 18,41 и 19,01 (1- CH_3 , 2- CH_3); 42,89 ($C_{(3)}$); 37,70 ($C_{(4)}$); 32,70 ($C_{(5)}$); 29,59 ($C_{(6)}$); 25,05 (4- CH_3); 18,93 (7- CH_3); 108,78 ($CH_2=$); 151,06 м. д. ($C_{(7)}$).

1,4,7,7-Тетраметил-2-метиленбицикло[2.2.1]гептан (II), 1,2,2,4-тетраметил-3-метиленбицикло[2.2.1]гептан (III), 1,2,4,7,7-пентаметилтрицикло[2.2.1.0^{2,6}]гептан (VI) и 1,2-диметил-4-трет-бутилбензол (V) охарактеризованы ранее [1].

Гидросульфат экзо-8-ацетиламино-1,2,4,4,5,8-гексаметил-3-азабицикло[3.3.1]нон-2-ена (IX). К 2 г (0,012 моль) диена I добавляют 1,2 г 96% H_2SO_4 , 58 мл ацетонитрила и перемешивают 7 сут. Выпавший осадок соединения IX промывают сухим эфиром, перекристаллизовывают из этанола, $T_{пл}$ $223...225^\circ C$ (выход 85%). Масс-спектр, m/z (I , %): 205 ($M^+ - HSO_4 - CH_3CONH_2$) (16), 190 (7), 164 (6), 150 (38), 121 (32), 109 (14), 108 (25), 107 (61), 106 (24), 105 (9), 93 (12), 91 (19), 83 (11), 79 (11), 55 (12), 43 (14), 42 (42), 41 (100). Спектр ПМР ($CDCl_3 - CD_3OD$): 0,96 (3H, с, 5- CH_3); 1,33 и 1,36 (2 по 3H, 2с, 4,4-(CH_3)₂); 1,41 (3H, с, 8- CH_3); 1,53 (3H, с, 1- CH_3); 2,00 (3H, с, CH_3CO); 2,50 (3H, с, 2- CH_3); 1,18 и 2,38 (2H, м, 7-H); 1,58 и 1,78 (2H, м, 6-H); 1,36 и 1,40 (2H, м, 9-H); 5,34 (1H, уш. с, NH); 7,52 м. д. (1 H, с, NH). ИК спектр (KBr): 590, 855, 1040 (HSO_4), 1520, 1550 (NH, CN), 1620 ($C=N$), 1675 ($C=O$), 2700, 3000 ($=CH$), 3320 cm^{-1} (NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 46,43 ($C_{(1)}$); 22,41 (1- CH_3); 191,98 ($C_{(2)}$); 22,97 (2- CH_3); 64,89 ($C_{(4)}$); 18,18 и 25,85 (4,4-(CH_3)₂); 31,13 ($C_{(5)}$); 24,11 (5- CH_3); 33,66 ($C_{(6)}$); 31,20 ($C_{(7)}$); 57,69 ($C_{(8)}$); 19,43 (8- CH_3); 35,40 ($C_{(9)}$); 23,13 (CH_3CONH); 171,46 м. д. ($C=O$). Найдено, %: C 52,97; H 8,51; N 7,41; S 8,70. $C_{16}H_{30}O_5N_2S$. Вычислено, %: C 53,00; H 8,36; N 7,73; S 8,84.

экзо-8-Ацетиламино-1,2,4,4,5,8-гексаметил-3-азабицикло[3.3.1]нон-2-ен (X). К 0,6 г (0,002 моль) соли IX добавляют насыщенный раствор $NaHCO_3$ до щелочной реакции. Хлороформенный экстракт отмывают водой, сушат $MgSO_4$. Выход 94%. Масс-спектр, m/z (I , %): 264 (M^+) (34), 249 (9), 205 (16), 190 (15), 178 (13), 164 (25), 152 (26), 151 (39), 150 (67), 148 (17), 136 (20), 129 (45), 127 (18), 126 (15), 110 (22), 109 (32), 108 (19), 84 (13), 83 (30), 70 (22), 68 (18), 58 (27), 57 (21), 55 (27), 43 (60), 42 (100). Спектр ПМР ($CDCl_3$, 90 МГц): 0,75 (3H, с, 5- CH_3); 0,98 (3H, с, 1- CH_3); 1,09 и 1,12 (2 по 3H, 2с, 4,4-(CH_3)₂); 1,37 (3H, с, 8- CH_3); 1,90 (3H, с, 2- CH_3); 2,00 (3H, с, CH_3CO); 5,21 (1H, уш. с, NH), 1,12 и 2,29 (2H, м, 7-H); 1,13 и 1,57 (2H, м, 6-H); 1,35 и 1,36 м. д. (2H, м, 9-H). Спектр ЯМР ^{13}C : 44,23 ($C_{(1)}$), 27,21 (1- CH_3); 169,35 ($C_{(2)}$); 61,13 ($C_{(4)}$); 19,17 и 21,68 (4,4-(CH_3)₂); 33,76 ($C_{(5)}$); 25,95 (5- CH_3); 30,33 ($C_{(7)}$); 32,45 ($C_{(6)}$); 57,28 ($C_{(8)}$); 21,68 (8- CH_3); 37,75 ($C_{(9)}$); 24,10 (CH_3CONH); 169,50 м. д. ($C=O$).

экзо-2-Ацетиламино-1-эндо-3,4,7,7-пентаметилбицикло[2.2.1]гептан (XII). К 1 г (0,006 моль) диена I прибавляют 3 г 96% H_2SO_4 и 29 мл ацетонитрила. Смесь перемешивают 6 ч. После соответствующей обработки остаток делят на силикагеле (40...100 μ , элюент гек-

сан—этилацетат, 5 : 1). Одна из фракций (выход 7%) представляет собой индивидуальное соединение XII. Спектр ЯМР ^{13}C : 49,4 ($\text{C}_{(1)}$); 64,2 ($\text{C}_{(2)}$); 47,4 ($\text{C}_{(3)}$); 40,7 ($\text{C}_{(4)}$); 26,6 ($\text{C}_{(5)}$); 35,6 ($\text{C}_{(6)}$); 49,9 ($\text{C}_{(7)}$); 14,2, 13,5, 12,4, 18,5, 17,5 (1-, 3-, 4-, 7-, 7- CH_3), 23,5 (CH_3CO), 169,6 м. д. ($\text{C}=\text{O}$).

экзо-2-Ацетиламино-1,2,4,7,7-пентаметилбисцикло[2.2.1]гептан (XI). К 1 г (0,006 моль) диена I добавляют 3 г 96% H_2SO_4 , 29 мл ацетонитрила и 1,3 мл воды. Реакционную смесь перемешивают 3,5 сут, выливают в воду, экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой, сушат MgSO_4 . Растворитель отгоняют, остаток возгоняют. Выход соединения XI 35%, чистота 85%. Масс-спектр, m/z (I , %): 223 (M^+) (2), 165 (18), 150 (12), 136 (14), 121 (18), 109 (100), 58 (19). Спектр ПМР (CDCl_3): 0,75 (*син*) и 0,90 (*анти*) (2 по 3H, 2с, 7,7-(CH_3)₂); 0,83 (3H, с, 4- CH_3); 0,92 (3H, с, 1- CH_3); 1,34 (3H, с, 2- CH_3); 1,16 (*эндо*) и 1,40 (*экзо*) (2H, 2м, 5-H); 1,34 и 1,64 (2H, 2м, 6-H); 1,50 (*эндо*) и 2,29 (*экзо*) (2H, 2м, 3-H); 1,90 м. д. (3H, с, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C : 52,73 ($\text{C}_{(1)}$); 59,74 ($\text{C}_{(2)}$); 51,41 ($\text{C}_{(3)}$); 46,87 ($\text{C}_{(4)}$); 33,46 ($\text{C}_{(5)}$); 30,44 ($\text{C}_{(6)}$); 49,54 ($\text{C}_{(7)}$); 10,96 (1- CH_3); 22,23 (2- CH_3); 15,68 (4- CH_3); 18,61 и 18,30 (7,7-(CH_3)₂); 23,94 (CH_3CONH), 167,49 м. д. ($\text{C}=\text{O}$).

1-эндо-4,5,7,7-Пентаметилоксабицикло[3.2.1]октан (XIII) и 4-(ацетиламиноизопропил)-1,2,4-триметилциклогексен (XIV). К 1 г (0,006 моль) диена I прибавляют 3 г 96% H_2SO_4 в 24 мл ацетонитрила и 2,7 мл воды. Смесь перемешивают 4 сут. После соответствующей обработки остаток делят на силикагеле (40...100 μ , элюент хлороформ—этилацетат, 1 : 1). Первая фракция отвечает соединению XIII (выход 27%). Масс-спектр, m/z (I , %): 182 (M^+) (4), 157 (5), 125 (100), 124 (12), 109 (12), 95 (5), 83 (10), 82 (18), 69 (5), 67 (10), 55 (15), 43 (55), 41 (23). Спектр ЯМР ^{13}C : 43,58 ($\text{C}_{(1)}$); 35,59 ($\text{C}_{(2)}$); 29,23 ($\text{C}_{(3)}$); 39,17 ($\text{C}_{(4)}$); 79,41 ($\text{C}_{(5)}$); 83,13 ($\text{C}_{(7)}$); 50,33 ($\text{C}_{(8)}$); 15,33 (4- CH_3); 19,77 (7-эндо- CH_3); 20,49 (1- CH_3); 23,96 (5- CH_3); 27,41 м. д. (7-экзо- CH_3). Вторая фракция — смесь амидов XIV и XI в соотношении 5 : 1 (выход 15%). Спектр ЯМР ^{13}C соединения XIV: 123,76 и 123,66 ($\text{C}_{(1)}$ и $\text{C}_{(2)}$); 38,03 ($\text{C}_{(3)}$); 39,04 ($\text{C}_{(4)}$); 27,79 ($\text{C}_{(5)}$); 28,78 ($\text{C}_{(6)}$); 59,44 ($\text{C}_{(7)}$); 18,14 и 19,06 (1- CH_3 и 2- CH_3); 17,69 (4- CH_3); 21,33 и 21,62 (7,7-(CH_3)₂); 24,18 и 169,42 м. д. (CH_3CO).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев В. А., Нигматова В. Б., Анфилогова С. Н., Пехк Т. И., Беликова Н. А. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28. — С. 1313.
2. Попова Л. А., Бардышев И. И., Корчагина Д. В., Дубовенко Ж. В., Гатилов Ю. В., Бархаш В. А. // ЖОрХ. — 1982. — Т. 18. — С. 815.
3. Нигматова В. Б., Андреев В. А., Пехк Т. И., Беликова Н. А., Бобылева А. А., Анфилогова С. Н., Дубицкая Н. Ф., Кароза Г. А. // ЖОрХ. — 1990. — Т. 26. — С. 2552.
4. Carman R. M., Fletcher M. T., Lambert E. K. // Magn. Reson. Chem. — 1988. — Vol. 26. — P. 271.
5. Kleinpeter E., Haufe G., Wolf A., Schulze K. // Tetrahedron. — 1987. — Vol. 43. — P. 559.
6. Haseltine R. P., Sorensen T. S. // Can. J. Chem. — 1975. — Vol. 53. — P. 1067.
7. Caram J., Martins M. E., Marschoff C. M., Cafferata L. F. R., Gros E. G. // Z. Naturforsch. — 1984. — Bd 39 (B). — S. 972.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 11.04.96

Институт химической и биологической
физики АН Эстонии, Таллинн ЕЕ 0001