

А. В. Варламов, Н. В. Сидоренко, Ф. И. Зубков, А. И. Чернышев,  
К. Ф. Турчин<sup>а</sup>

ЗАМЕЩЕННЫЕ И СПИРОАННЕЛИРОВАННЫЕ  
ПЕРГИДРО-1,2,3-ОКСАТИАЗИНДИОКСИДЫ-2,2  
И 1-БЕНЗИЛ-4-МЕТИЛАЗЕТИДИНЫ

Пергидро-1,2,3-оксатиазиндиоксиды-2,2 получены циклизацией 4-N-бензиламино-4-тетраметил(фенил-, метилфенил-, диметил)бут-1-енов в конц.  $H_2SO_4$  при 25 °С. Действием спиртового раствора щелочи оксатиазины превращены в 2-замещенные и спироаннелированные 1-бензил-4-метилазетидины.

**Ключевые слова:** азетидины, гомоаллиламины, 1,2,3-оксатиазиндиоксиды-2,2.

Химия полностью гидрированных 1,2,3-оксатиазиндиоксидов-2,2 практически не изучена [1, 2]. Это обусловлено отсутствием простых методов синтеза таких гетероциклических систем, трудностями их выделения, а также их высокой химической лабильностью.

Ранее циклизацией *гем*-бензиламиноаллилциклогексана и -циклооктана под действием конц.  $H_2SO_4$  в кипящем хлороформе были получены спиро[1,2,3-оксатиазин-4,1'-циклогексан(-циклооктан)] и осуществлено их последующее расщепление до соответствующих спиро[азетидин-2,1'-циклоалканов] [3, 4].

С целью изучения границ применимости метода и стереохимии процесса мы исследовали циклизацию ряда гомоаллиламинов **1a–d** под действием серной кислоты. Исходные аллиламины **1a–d** легко образуются при взаимодействии соответствующих шиффовых оснований с аллилмагнибромидом [5, 6].

При обработке аминов **1a–d** избытком конц.  $H_2SO_4$  при 25 °С с выходом 43–83% образуются 1,2,3-оксатиазиндиоксиды-2,2 **2a–d**. По-видимому, образование оксатиазинов **2** протекает через циклическую аммонийную соль, последующая дегидратация которой под действием избытка  $H_2SO_4$  дает целевые соединения.

Оксатиазины **2** представляют собой белые, высокоплавкие, трудно растворимые в большинстве органических растворителей мелкокристаллические порошки. Их строение доказано совокупностью спектральных данных (табл. 1 и 2). ИК спектры соединений **2a–d** характеризуются наличием интенсивных полос валентных колебаний группы  $SO_2$  при 1370–1190  $cm^{-1}$ . В масс-спектрах соединений **2** отсутствуют пики молекулярных ионов, однако наблюдаются пики фрагментных ионов  $[M-80]^+$ , отвечающих выбросу из  $M^+$  молекулы  $SO_3$ . Как и следовало ожидать, максимальную интенсивность во всех случаях имеют ионы с  $m/z$  91, обусловленные элиминированием бензильного радикала от атома азота.

Т а б л и ц а 1

## Физико-химические и спектральные характеристики оксатиазинов 2a–d и азетидинов 3a–d

Соединение*	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			M		Т. пл., °C	R <sub>f</sub> **	ИК спектр, см <sup>-1</sup> , ν <sub>SO2</sub>	Выход, %
		C	H	N	Найдено [M] <sup>+</sup>	Вычислено				
<b>2a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	<u>60.89</u> 60.81	<u>7.23</u> 7.09	<u>4.98</u> 4.73	215 [M–SO <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	295	214–215.5	–	1298, 1190	43
<b>2b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> S	<u>        </u> 64.35	<u>        </u> 5.99	<u>4.09</u> 4.42	237 [M–SO <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	317	87–100 (с разл.)	–	1282, 1231	83
<b>2c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	<u>        </u> 65.26	<u>        </u> 6.34	<u>4.03</u> 4.23	–	331	185–190 (с разл.)	–	1370, 1215	69
<b>2d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> S	<u>        </u> 57.99	<u>        </u> 7.06	<u>5.12</u> 5.20	189 [M–SO <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	296	225–227	–	1233, 1187	51
<b>3a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N	<u>83.89</u> 83.72	<u>10.01</u> 9.77	<u>6.48</u> 6.51	215	215	–	0.50	–	31
<b>3b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N	<u>        </u> 86.08	<u>        </u> 8.02	<u>5.70</u> 5.91	237	237	–	0.30	–	40
<b>3c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N	<u>        </u> 86.06	<u>        </u> 8.37	<u>5.55</u> 5.56	251	251	–	0.47 0.55	–	30
<b>3d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N	<u>        </u> 82.54	<u>        </u> 10.05	<u>7.21</u> 7.41	189	189	–	0.62	–	48

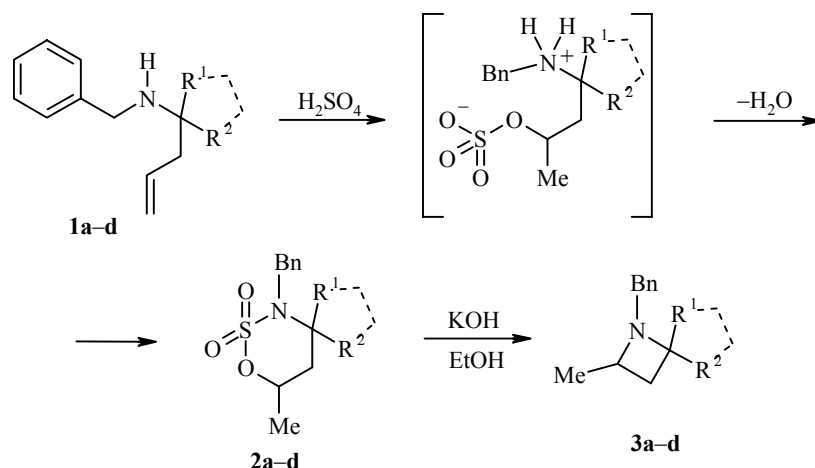
\* Для соединений **2b,c** и **3b,c** приведены данные для смесей изомеров.\*\* Значения R<sub>f</sub> получены в смеси этилацетат–гексан, 1:3 (соединения **3a,d**), 1:4 (соединение **3b**) и 1:5 (соединение **3c**).

Таблица 2

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  1,2,3-оксазиндиоксидов-2,2 2a-d

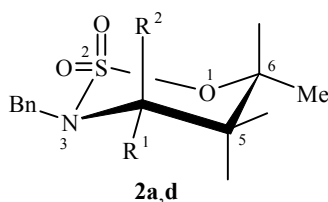
Соединение*	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.								КССВ, J, Гц						
	4 д. д	5a	5e	6	6-CH <sub>3</sub> д	NCH <sub>2</sub> AB	H-Ar м	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	4, 5a	4, 5e	5a, 5e	5a, 6	5e, 6	6, CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> N AB
<b>2a</b>	–	2.20 д. д	1.67 д. д	4.59 д. д. к	1.27	4.35 3.97	7.67–7.27	2.00–1.51 м	–	–	16.2	10.7	1.2	6.1	12.2
<b>2b</b> maj	4.11	2.71–2.48 м		4.64 д. к	1.26	3.98 3.63	7.46–7.09 м		10.4	3.1	12.0	9.5	0	6.4	13.7
<b>2b</b> min	4.42	2.47 д. д. д	2.04 д. д. д	4.93 д. д. к	1.31	3.79 3.64			11.0	4.0	15.0	11.8	3.1	6.1	–
<b>2c</b> maj	–	2.75 д. д	1.75 д	4.85 д. к	1.36	3.95 3.47	7.75–7.15	1.49 с	–	–	15.8	10.4	0	5.2	13.1
<b>2c</b> min	–	2.45 д. д	1.84 д	4.70 д. к	0.97	4.04 3.83			–	–	15.6	10.1	0	5.8	–
<b>2d</b>	–	2.11 д. д	1.65 д. д	4.59 м	1.24	4.21 4.04	7.65–7.35	1.46 с 1.39 с	–	–	15.6	10.7	1.2	6.4	12.8

\* Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  снимали в ДМСO-d<sub>6</sub> (соединение **2a**) и CDCl<sub>3</sub> (соединения **2b–d**).



**1, 2 a**  $R^1+R^2 = (\text{CH}_2)_4$ ; **b**  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ; **c**  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ; **d**  $R^1 = R^2 = \text{Me}$

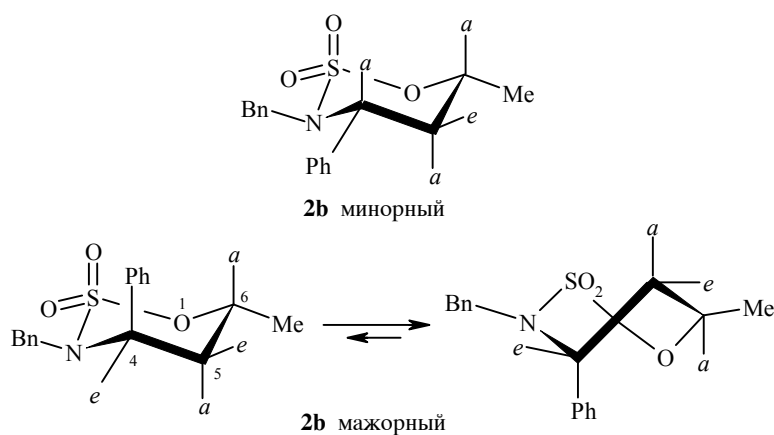
По данным ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2), симметрично замещенные по  $\text{C}_{(4)}$  оксатиазины **2a** и **2d** образуются в виде одного геометрического изомера, который существует в конформации *кресло* с экваториальной группой 6-Ме. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  этих соединений характеризуются наличием при 4.59 м. д. мультиплета протона Н-6. Значение КССВ  $J_{5a6a} = 10.7$  Гц однозначно свидетельствует об аксиальном расположении протона Н-6.



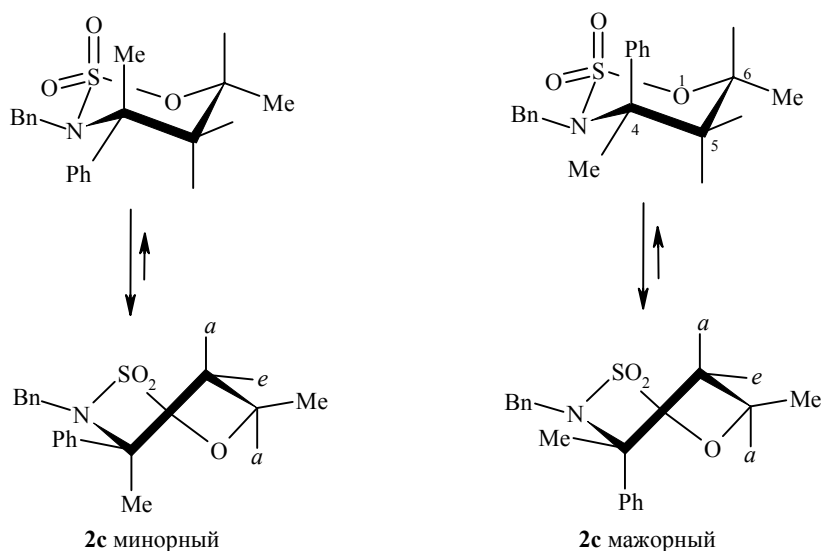
Циклизация несимметрично замещенных по положению 4 гомоаллиламинов **1b** и **1c** протекает стереоселективно. Соединения **2b** и **2c** образуются в виде смесей двух изомеров по расположению заместителей при  $\text{C}_{(4)}$  и метильной группы при  $\text{C}_{(6)}$  оксатиазинового цикла в соотношении  $\sim 1:1.7$  и  $1:1.8$  соответственно. На это указывает наличие в их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  двойного набора сигналов для каждой группы протонов (см. табл. 2). Детальный анализ спектров смесей изомеров **2b** и **2c** позволил сделать вывод об их строении. Спектр минорного изомера **2b** характеризуется наличием больших (11.0 и 11.8 Гц) и малых (4.0 и 3.1 Гц) вицинальных КССВ для протонов Н-4 и Н-6 с химическими сдвигами 4.42 и 4.93 м. д. соответственно. Следовательно, для этого изомера можно предположить конформацию *кресло* с аксиальным расположением протонов Н-4 и Н-6 и экваториальным – групп 4-Ph и 6-Ме.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  мажорного изомера **2b** для протона Н-6 с химическим сдвигом 4.64 м. д. наблюдается только одна большая КССВ  $J_{56} = 9.5$  Гц, вторая константа равна нулю. Для протона Н-4 с химическим сдвигом 4.11 м. д.

наблюдаются две КССВ  $J_{45} = 10.4$  и  $3.1$  Гц. Значения этих констант позволяют предположить для мажорного изомера *твист*-конформацию. Таким образом, по аналогии с циклизацией 4-N-фениламино- и 4-N-бензиламино-1-бутенов в 2-замещенные 4-метилтетрагидрохинолины и 3-замещенные 5-метилтетрагидробенз-2-азепины [5–8] можно предположить, что изомеры, образующиеся при циклизации гомоаллиламина **1b**, имеют экваториальное расположение групп 6-Me и различаются лишь ориентацией заместителя 4-Ph.



Минорный изомер с экваториальным расположением заместителей при  $C_{(4)}$  и  $C_{(6)}$  энергетически выгоден, а мажорный из-за стерического 1,3-диаксиального взаимодействия переходит в *твист*-конформацию, где эти взаимодействия меньше. В пользу высказанных предположений говорят результаты циклизации гомоаллиламина **1c** в оксатиазин **2c**. В этом случае можно было бы также ожидать образования двух изомеров с экваториальной группой 6-Me и, соответственно, с экваториальным и аксиальным фенильным заместителем при  $C_{(4)}$ .



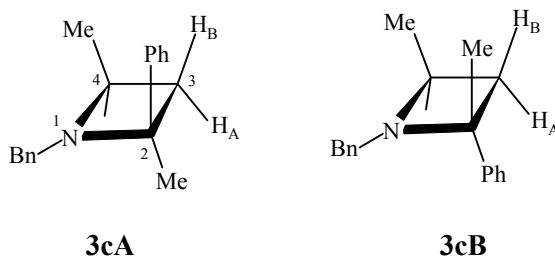
В обоих изомерах 1,3-диаксиальное взаимодействие заместителей при  $C_{(4)}$  обуславливает их существование в *twist*-форме. В спектрах ЯМР  $^1H$  изомеров **2c** (табл. 2) наблюдается лишь одна КССВ  $J_{56} = 10.1$  для минорного и 10.4 Гц – для мажорного изомера. Вторая КССВ  $J_{56} = 0$ .

Пергидрооксатиазиндиоксиды-2,2 **2a–d** под действием 15% спиртового раствора гидроксида калия с выходом 30–61% превращаются в азетидины **3a–d** – подвижные масла. На основании литературных данных [9] можно полагать, что на первой стадии в результате атаки атома серы этоксид-анионом происходит расщепление связи N–S оксатиазинового цикла. Последующая нуклеофильная атака образовавшегося амид-аниона по атому углерода, несущему сульфогруппу, приводит к конечному азетидину.

Строение азетидинов **3a–d** доказано спектральными методами. В их ИК спектрах отсутствуют полосы поглощения связей NH и OH. В масс-спектрах присутствуют пики молекулярных ионов средней интенсивности, соответствующие их брутто-формулам. Основное направление распада молекулярного иона связано с отрывом бензильного радикала. В масс-спектрах также наблюдаются характерные для фрагментации азетидинов ионы, обусловленные разрывом цикла "пополам" по связям  $C_{(1)}-C_{(4)}$  и  $C_{(2)}-C_{(3)}$ .

Несимметрично замещенные по положению 2 азетидины **3b** и **3c** образуются в виде смесей изомеров по расположению заместителей при  $C_{(2)}$  и  $C_{(4)}$  в соотношении ~1:1. В исходных оксатиазинах **2b** и **2c** соотношение изомеров составляло 1:1.7 и 1:1.8, следовательно, реакция не стереоселективна.

В отличие от изомеров **3b** пространственные изомеры азетидина **3c** имеют различную хроматографическую подвижность и были разделены с помощью колоночной хроматографии.



Их стереохимия установлена с помощью протон-протонного ЯЭО (табл. 3). Наиболее четко ЯЭО проявляется на протонах метильных групп при  $C_{(2)}$  и  $C_{(4)}$ . Так, в спектре хроматографически более подвижного изомера **3a** ( $R_f$  0.55) ЯЭО для протонов метильных групп отсутствует, а в спектре менее подвижного **3b** ( $R_f$  0.47) – наблюдается. Таким образом, в изомере **3a** метильные группы имеют *транс*-, а в **3b** – *цис*-расположение.

Оценка ЯЭО по спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3сА** и **3сВ**

Соединение	ЯЭО на протонах*	Облучаемые протоны				
		{2-Me}	{3A-H}	{3B-H}	{4-H}	{4-Me}
<b>3сА</b>	2-Me		+			
	3A-H	+		+	+	
	3B-H		+			+
	4-H	+	+			+
	4-Me			+	+	
<b>3сВ</b>	2-Me					+
	3A-H			+		
	3B-H	+	+			+
	4-H		+			+
	4-Me	+		+	+	

\* Знаком + отмечены ЯЭО, превышающие 3%.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  азетидинов **3а–д** (табл. 4) характеризуются наличием дублетного сигнала протонов группы 4-Me при 1.1–0.9 м. д. ( $J_{4\text{Me}} = 5.8\text{--}6.2$  Гц), двух дублет-дублетных сигналов от метиленовых протонов при  $C_{(3)}$  с химическим сдвигом 2.7–1.6 м. д. и мультиплета от протона Н-4 при 3.6–3.2 м. д. Метиленовые протоны N-бензильной группы химически неэквивалентны и регистрируются при 3.9–3.2 м. д. (АВ-система,  $J_{\text{AB}} = 12.8\text{--}14.0$  Гц).

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  (табл. 4) изомеров **3сА** и **3сВ** наблюдаются сигналы от всех атомов углерода в молекуле, их мультиплетность и значения КССВ также хорошо коррелируют со структурой. В частности, при 53.44–65.09 м. д. расположены сигналы атомов углерода N-CH<sub>2</sub>, C<sub>(2)</sub> и C<sub>(4)</sub>, связанных с электроотрицательным атомом азота.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометрах UR-20 или Specord IR-75 в таблетках KBr (для кристаллических веществ) или в пленке (для масел). Масс-спектры записывали на масс-спектрометрах Finnigan MAT 95 XL и HP MS 5988 с прямым вводом образца в источник ионов. Ионизирующее напряжение 70 эВ. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  получали при 20 °С на приборах Bruker WP-200 (200 МГц) или Bruker WH-400 (400 и 100 МГц для  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соответственно), внутренний стандарт TMS. Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254 (проявление парами иода).

Физико-химические и спектральные характеристики приведены в таблице 1, 2, 4.

**3-Бензил-6-метил-3,4,5,6-тетрагидроспиро[1,2,3-оксазидин-2,2-диоксид-4,1'-циклопентан]** (**2а**), **6-метил-3,4,5,6-тетрагидро-4-фенил-** (**2б**), **[-4,6-диметил-4-фенил-** (**2с**), **-4,4,6-триметил-** (**2д**)]-**3-бензил-1,2,3-оксазидин-2,2-диоксиды** (общая методика). К 25 мл охлажденной до ~0 °С 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> осторожно добавляют 0.015 моль гомоаллил-амина **1а–д**, перемешивают до полной гомогенизации реакционной смеси и оставляют при комнатной температуре на 1 сут. На следующий день реакционную массу выливают на ~100 см<sup>3</sup> льда, нейтрализуют 25% водным раствором аммиака при охлаждении ледяной

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  азетидинов **3a-d**\*

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.								КССВ, $J$ , Гц						
	2 д. д	3А	3В	4	4-Ме д	NCH <sub>2</sub> АВ	H-Ar м	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	2,3А	2,3В	3А,3В	3А,4	3В,4	4,Ме	CH <sub>2</sub> N АВ
<b>3a</b>	–	1.96 д. д	1.64 д. д	3.19 д. д. к	0.90	3.69 3.46	7.45– 7.10	1.25– 2.00 м	–	–	9.8	7.3	8.2	6.1	12.8
<b>3bA</b>	3.23	1.83 м	2.21 м	3.40 м	0.85	3.87 3.51	7.50– 7.10	–	8.2	6.9	10.0	8.2	7.3	6.1	12.8
<b>3bB</b>	3.00	~1.90** м	2.80 м	~3.50** м	1.05	3.48 3.15	7.50– 7.10	–	7.0	8.0	10.0	7.2	7.2	6.1	12.8
<b>3cA</b>	–	1.81 д. д	2.23 д. д	3.37 м	0.83	3.91 3.53	7.50– 7.10	1.60 с	–	–	10.1	8.2	7.3	5.8	13.1
<b>3cB</b>	–	1.92 д. д	2.75 д. д	3.56 м	1.09	3.44 3.21	7.50– 7.10	1.64 с	–	–	11.0	7.0	7.6	6.1	14.0
<b>3d</b>	–	1.90 д. д	2.20 д. д	3.22 д. д. к	0.90	3.70 3.40	7.45– 7.15	0.85 с 0.89 с	–	–	9.7	7.0	8.0	6.1	13.0

\* Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  измерены относительно сигнала растворителя  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  77.0 м. д.; спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д., соединения **3cA**: 150.31 и 140.17 (с, четв.-Ph), 128.93, 127.89, 127.88, 124.67 (д, м, *o*-Ph), 126.57 и 125.81 (д, *p*-Ph), 63.65 (с, C<sub>(2)</sub>), 57.64 (д, C<sub>(4)</sub>), 55.49 (т, CH<sub>2</sub>N), 41.96 (т, C<sub>(3)</sub>), 20.43 (к, 2-Me), 22.85 (к, 4-Me); соединения **3cB**: 144.27 и 140.27 (с, четв.-Ph), 128.53, 127.85, 127.78, 126.53 (д, м, *o*-Ph), 126.49 и 126.32 (д, *p*-Ph), 63.09 (с, C<sub>(2)</sub>), 55.99 (д, C<sub>(4)</sub>), 53.44 (т, CH<sub>2</sub>N), 40.41 (т, C<sub>(3)</sub>), 29.14 (к, 2-Me), 21.74 (к, 4-Me).

\*\* Точное определение затруднено из-за взаимного перекрытия сигналов протонов.



водой и доводят до pH ~8–9. Продукты реакции экстрагируют хлороформом (5 × 40 мл), экстракт сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя выпавшие кристаллы многократно промывают этилацетатом. Получают оксатиазины **2** в виде белых мелкокристаллических порошков.

**1-Бензил-4-метилспиро[азетидин-2,1'-циклопентан]** (**3a**), **1-бензил-4-метил-2-фенилазетидин** (**3b**), **2,4-диметил-2-фенил-** (**3c**), **1-бензил[2,2,4-триметил-** (**3d**)]азетидины (общая методика). Кипятят 7.00 ммоль оксатиазина **3a–d** в 25 мл 15% этанольного раствора КОН в течение 20 ч. Затем реакционную массу выливают в воду (100 мл), экстрагируют эфиром (3 × 50 мл), экстракт сушат MgSO<sub>4</sub>. После отгонки растворителя остаток очищают на оксиде алюминия (2 × 2 см), элюент эфир. Получают азетидины **3a–d** в виде желтых подвижных масел. Смесь изомеров соединения **3c** хроматографируют на колонке (25 × 0.7 см) с оксидом алюминия, элюент этилацетат–гексан, 1:30. Выделяют в индивидуальном виде азетидины **3cA** (11%, *R<sub>f</sub>* 0.55) и **3cB** (7%, *R<sub>f</sub>* 0.47).

Выходы, физико-химические характеристики и данные элементного анализа азетидинов **3a–d** представлены в табл. 1, данные спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C – в табл. 4.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 99-03-32942a и 01-03-32844).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. K. Andersen, M. G. Kocioler, *J. Org. Chem.*, **60**, 2003 (1995).
2. D. Alker, K. J. Doyle, L. M. Harwood, A. McGregor, *Tetrahedron Asymmetry*, **1**, 877 (1990).
3. А. В. Варламов, Ф. И. Зубков, А. И. Чернышев, В. В. Кузнецов, А. П. Пальма, *ХГС*, 223 (1999).
4. L. M. Vargas, W. Roza, V. V. Kouznetsov, *Heterocycles*, **53**, 785 (2000).
5. В. В. Кузнецов, С. В. Ланцетов, А. Э. Алиев, А. В. Варламов, Н. С. Простаков, *ЖОрХ*, **28**, 74 (1992).
6. A. V. Varlamov, V. V. Kouznetsov, F. I. Zubkov, A. I. Chernyshev, G. G. Alexandrov, A. Palma, L. Vargas, S. Salas, *Synthesis*, 849 (2001).
7. В. В. Кузнецов, А. Э. Алиев, Н. С. Простаков, *ХГС*, 73 (1994).
8. L. Y. Vargas, V. Kouznetsov, *Heterocycl. Commun.*, **4**, 341 (1998).
9. B. J. Littler, T. Gallagher, I. K. Boddy, P. D. Riordan, *Synlett*, 22 (1997).

*Российский университет дружбы народов,  
Москва 117198  
e-mail: avarlamov@sci.pfu.edu.ru*

*Поступило в редакцию 23.11.2001*

*<sup>a</sup>Центр по химии лекарственных средств –  
Всероссийский научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт,  
Москва 119815  
e-mail: turchin@drug.org.ru*