

А. В. Варламов, А. И. Чернышев, Ф. И. Зубков, К. Ф. Турчин^а,
А. Н. Левов

**[3+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ АЦЕТИЛЕНДИКАРБОНОВОГО ЭФИРА,
МЕТИЛ- И ЭТИЛАКРИЛАТОВ К N-ОКСИДУ 4,5-ДИГИДРО-5-МЕТИЛ-
3Н-СПИРО[БЕНЗ-2-АЗЕПИН-3,1'-ЦИКЛОГЕКСАНА]**

Циклоприсоединение метил- и этилакрилатов к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана] протекает не регио- и не стереоселективно. При этом образуется восемь геометрических изомеров спиро[изоксазолидино[3,2-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексана]; некоторые из них выделены в индивидуальном виде. Циклоприсоединение диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты протекает стереоселективно, приводя к спиро[изоксазолино[3,2-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексану] с *цис*-расположением протонов при C₇ и C_{11b}.

Ключевые слова: бенз-2-азепины, монозамещенные алкены, циклические нитроны, [3+2]-циклоприсоединение.

Ранее нами был разработан простой метод синтеза 3-замещенных и 3-спироаннелированных N-оксидов 4,5-дигидробенз-2-азепинов [1, 2], что впервые позволило начать систематическое изучение закономерностей [3+2]-циклоприсоединения алкенов и алкинов к нитронам бенз-2-азепинового ряда. В частности, было показано, что акрилонитрил присоединяется к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана] (**1**) не регио- и не стереоселективно с образованием всех восьми теоретически возможных изомеров 1-циано- и 2-цианозамещенных тетрагидро-5Н-спиро[изоксазолидино[3,2-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексанов] [3]. Присоединение же стирола и триметилвинилсилана к нитрону **1** протекало региоспецифично с образованием смеси двух диастереомеров (~1:1) 2-фенил- и 2-триметилсилилзамещенных тетрагидро-5Н-спиро[изоксазолидино[3,2-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексанов] [4, 5]. В настоящей работе нами изучено присоединение к нитрону **1** ацетилендикарбонового эфира, метил- и этилакрилатов.

Ацетилендикарбоновый эфир присоединяется к нитрону **1** уже при 0 °С в дихлорметане, давая 1,2-диметоксикарбонил-7-метил-4,6,7,11b-тетрагидро-5Н-спиро[изоксазолино[3,2-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексан] (**2**). По данным ЯМР ¹H (таблица), последний образуется в виде смеси двух диастереомеров в соотношении ~13:1. На это указывает наличие в спектре двух сигналов протона H-11b и протонов метоксильных групп. Преобладающий изомер **2b** был выделен в индивидуальном виде перекристаллизацией реакционной смеси (выход 63%).

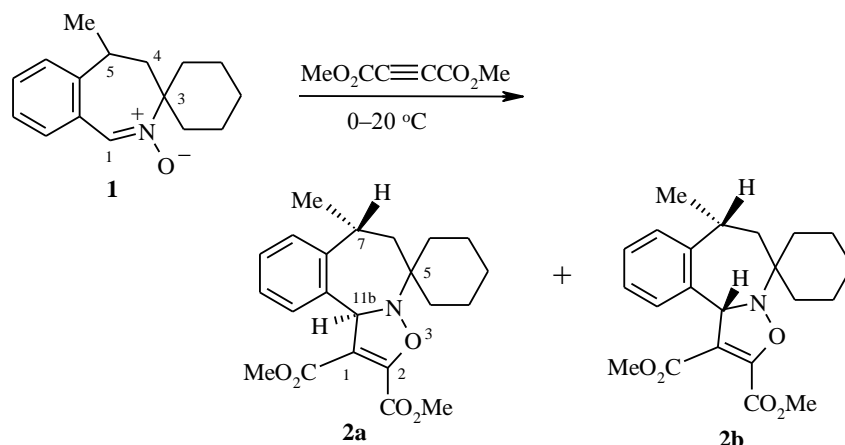
Химические сдвиги (δ , м. д.) и КССВ (J , Гц) протонов в спектрах ЯМР ^1H растворов аддуктов циклоприсоединения 2–4 в CDCl_3 (TMC)

Соединение	Протоны										
	1A	1B	2A	2B	6e	6a	7	7-Me	11b	C ₆ H ₄	другие**
2b	–	–	–	–	2.25 д	1.26 д.д	3.31 д.кв	1.40 д	6.31 с	7.50–7.21 м	3.92 с (CH ₃) 3.71 с (CH ₃)
3a <i>транс-транс</i>	3.55 кв	–	4.11 т	4.01 т	2.08 д. д	1.42 д.д	3.47 м	1.35 д	5.03 д	7.30–7.05 м, 7.28 д	3.79 с (CH ₃)
3b <i>цис-транс</i>	4.07 кв	–	4.18 д	4.18 д	2.19 д	1.25 д. д	3.30 м	1.39 д	5.09 д	7.30–7.10 м, 7.37 д	3.75 с (CH ₃)
4a <i>транс-транс</i>	3.55 кв	–	4.13 т	4.01 т	2.08 д. д	*	3.47 м	1.37 д	5.03 д	7.30-7.05 м, 7.27 м	4.26 кв (CH ₂) 1.32 т (CH ₃)
4b <i>транс-цис</i>	3.14 д. д. д	2.60 д.д.д	4.50 д. д	–	2.02 д. д	*	*	1.30 д	4.73 т	7.25–7.05 м	4.26 кв (CH ₂) 0.80 т (CH ₃)
4c <i>цис-транс</i>	4.03 д. т	–	4.20–4.10 д. д		2.18 д	*	3.30 м	1.38 д	5.09 д	7.40–7.10 м	4.15 кв (CH ₂) 1.23 т (CH ₃)
4d <i>транс-транс</i>	3.24 д. д. д	2.69 д. д. д	4.58 д. д	–	*	*	*	1.37 д	4.71 д. д	7.40–7.10 м	4.23 кв (CH ₂) 1.31 т (CH ₃)

Соединение	КССВ												
	1,1	1,2A	1,2B	2,1A	2,1B	1A,11b	1B,11b	2,2	6,6	6e,7	6a,7	7,Me	другие
2b	–	–	–	–	–	–	–	–	14.3	0	11.5	6.7	–
3a	–	7.6	7.6	–	–	7.3	–	7.6	14.3	2.1	10.4	7.3	–
3b	–	7.5	7.5	–	–	7.5	–	7.2	14.0	0	11.0	7.0	–
4a	–	7.6	7.6	–	–	7.3	–	7.6	14.4	2.2	*	7.2	7.0 (Et)
4b	12.4	–	–	2.8	9.2	8.6	8.6	–	14.0	3.0	*	7.0	7.0 (Et)
4c	–	7.0	8.0	–	–	8.0	–	11.0	15.0	0	*	7.5	7.1 (Et)
4d	12.0	–	–	2.5	8.5	6.0	10.0	–	14.7	*	*	7.3	7.1 (Et)

* Протоны маскируются сигналами других групп, химический сдвиг и КССВ определить не удалось.

** Широкий мультиплет протонов циклогексанового кольца в соединениях **2–4** наблюдается при $\delta \sim 2.0\text{--}1.2$ м. д. (^{10}H , м, C_6H_{10}).

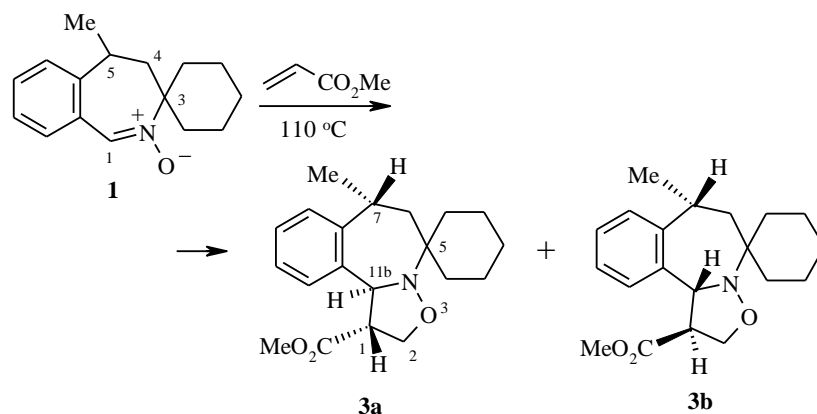


Для установления стереохимии аддуктов **2** использовали найденную нами ранее [1, 6] зависимость КССВ $J_{6e,7a}$ от взаимного расположения (*цис*- или *транс*-) протонов Н-7 и Н-11b бенз-2-азеинового фрагмента. Наличие в спектре мажорного изомера **2b** $J_{6a,7a} = 11.3$ Гц и отсутствие соответствующей $J_{6e,7a}$ позволяет сделать вывод о *цис*-расположении протонов Н-7 и Н-11b. При *транс*-расположении этих протонов значение КССВ $J_{6e,7a}$ должно было бы находиться в пределах 1.5–3.0 Гц. Очевидно, что в минорном изомере протоны Н-7 и Н-11b имеют *транс*-расположение. Таким образом, минорный и мажорный изомеры **2a** и **2b** образуются в результате подхода $\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$ к нитронному фрагменту, соответственно, из *транс*- и *цис*-положения относительно метильной группы N-оксида **1**.

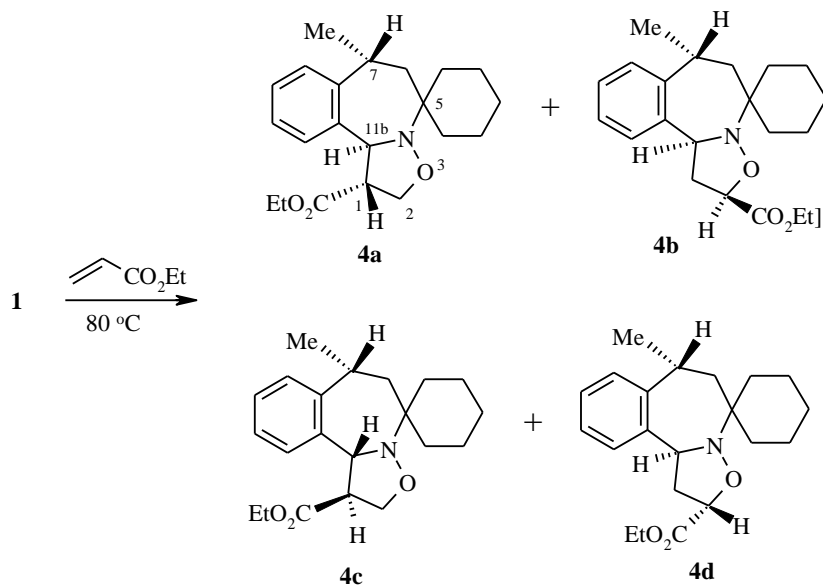
Циклоприсоединение метил- и этилакрилатов к нитрону **1** проводили в условиях термодинамического контроля, соответственно, при $110\text{ }^\circ\text{C}$ в толуоле и при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в бензоле в присутствии десятикратного избытка алкена. Выход смесей аддуктов циклоприсоединения в обоих случаях был близок к количественному.

Присоединение метил- и этилакрилатов, как и присоединение акрилонитрила [3], протекает не специфично. Анализ спектров ЯМР ^1H реакционных смесей в области 5.9–3.3 м. д., в которой расположены сигналы протонов Н-1, Н-2, Н-7 и Н-11b, показывает, что при циклоприсоединении образуются все восемь теоретически возможных изомеров 1-алкоксикарбонил- и 2-алкоксикарбонил-4,6,7,11b-тетрагидро-5H-спиро[изоксазолидино[3,2-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексанов] (**3**, **4**). Так как полное хроматографическое разделение реакционных смесей оказалось невозможным, то и оценить их количественный состав было затруднительно.

В случае циклоприсоединения метилакрилата из реакционной смеси хроматографически в индивидуальном виде было выделено два изомера 1-метоксикарбонилзамещенного изоксазолидино[3,2-*a*]бенз-2-азепина – **3a** (15%) и **3b** (16%), имеющих, соответственно, *транс-транс*- и *цис-транс*-ориентацию протонов при C_7 , C_{11b} и C_1 . Оба эти диастереомера образуются через *экзо*-переходное состояние.



Из продуктов [3+2]-циклоприсоединения этилакрилата в индивидуальном виде удалось выделить 1-этоксикарбонилзамещенный изоксазолидино[3,2-*a*]бенз-2-азепин **4a** (34%) с *транс-транс*-расположением протонов (H-7)-(H-11b)-(H-1) и 2-этоксикарбонилзамещенный изомер **4b** (7%) с *транс-цис*-расположением указанных протонов. Соединение **4a** образуется через *экзо*-, а **4b** – через *эндо*-переходное состояние. Кроме того, была выделена смесь (~55:45) аддуктов **4c** и **4d** (общий выход 23%), которые образуются через *экзо*-переходное состояние.



Пространственное строение метоксикарбонилзамещенных изомеров **3a** и **3b** установлено при помощи спектроскопии ЯМР ^1H с использованием данных по ядерному эффекту Оверхаузера на протонах Н-1, Н-7 и Н-11b. Показано, что в обоих изомерах протоны Н-1 и Н-11b имеют *транс*-ориентацию, а протоны Н-7 и Н-11b имеют *транс*-расположение в аддукте **3a** и *цис*- в **3b**. Следует также отметить близость значений химических сдвигов протонов в спектрах ЯМР ^1H изомеров **3a** и **3b** (см. таблицу) со сдвигами их цианозамещенных аналогов [3]. Максимальное различие химических сдвигов наблюдается для протонов Н-11b: $\Delta\delta = 0.15$ – для изомера **3a** и 0.13 м. д. – для **3b**. Для остальных протонов эти различия не превышают 0.08 м. д.

Относительное расположение протонов Н-7, Н-11b и Н-1 в 1-этоксикарбонилзамещенных аддуктах **4a** и **4c** было установлено попарным сопоставлением значений химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия, а также мультиплетностей сигналов в спектрах ЯМР ^1H этих соединений с их метоксикарбонил- (**3a** и **3b**) и нитрилзамещенными [3] аналогами. Для изомеров **3a** и **4a** максимальная разность химических сдвигов $\Delta\delta = 0.07$ м. д. наблюдается для протона Н-1, для остальных протонов она не превышает 0.04 м. д. Разности химических сдвигов в спектрах аналогов **3b** и **4c** также не превышают 0.04 м. д. Аналогичным образом было установлено взаимное расположение протонов Н-7, Н-11b и Н-2 в изомерах **4b** и **4d**. Поскольку метоксильные аналоги этих изомеров не были выделены, то сопоставление данных спектров ЯМР ^1H **4b** и **4d** проводили с их нитрильными аналогами [3]. В данном случае расхождения значений химических сдвигов были значительно больше и для Н-1 достигали 0.3 м. д.

Во всех случаях при установлении взаимного расположения протонов Н-7 и Н-11b учитывали и значения КССВ $J_{\text{6e,7a}}$. При *транс*-расположении указанных протонов величина этой константы колеблется в пределах 1.6–3.0 Гц, а при *цис*-расположении она равна нулю (см. таблицу).

Таким образом, полученные данные о регио- и стереоселективности [3+2]-циклоприсоединения производных акриловой кислоты к нитрону бенз-2-азепинового ряда **1** не противоречат данным, полученным в случае других циклических нитронов [7, 8].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в таблетках KBr (для кристаллических веществ) или в пленке (для масел), масс-спектры – на приборе Varian MAT-112 с прямым вводом образца в источник ионов или на хромато-масс-спектрометре HP MS 5988 при ионизирующем напряжении 70 эВ. Спектры ЯМР ^1H получены на приборах Bruker WP-200 (с рабочей частотой 200 МГц) или Bruker WH-400 (с рабочей частотой 400 МГц) в растворах CDCl_3 при 25 °С, внутренний стандарт TMS. Химические сдвиги измерены в м. д. (δ -шкала). Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Silufol UV-254, проявление парами иода, для колоночной хроматографии – окись алюминия 0 ст. акт. по Брокману.

1,2-Диметоксикарбонил-7-метил-4,6,7,11b-тетрагидро-5H-спиро[изоксазолино[3,2-a]-бенз-2-азепин-5,1'-циклогексан] (2). К охлажденному до 0° С раствору 3.00 г (12.34 ммоль) нитрона **1** в 50 мл дихлорметана прибавляют раствор 1.50 мл (12.34 моль) диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты в 5 мл дихлорметана. Реакционную

смесь выдерживают 0.5 ч при 0 °С и оставляют на ночь при 20 °С. Дихлорметан отгоняют. Остаток дважды перекристаллизовывают из смеси пентан–эфир. Получают 3.00 г (63%) соединения **2**. Белые кристаллы, быстро желтеющие на воздухе, т. пл. 115–119 °С (с разложением), R_f 0.64 (этилацетат–гексан, 1:2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1221 ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 1645 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1713 и 1759 ($\nu_{\text{C=O}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 385 (M^+ , 15), 326 (100), 298 (39), 294 (29), 266 (13), 238 (8), 226 (36), 211 (21), 198 (22), 172 (23), 155 (19), 143 (24), 130 (40), 115 (38), 91 (18), 81 (22), 77 (19). Найдено, %: С 68.67; Н 7.25; N 3.85. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 68.57; Н 7.01; N 3.64. M^+ 385.

1-Метоксикарбонил-7-метил-4,6,7,11b-тетрагидро-5H-спиро[изоксазолидино[3,2-a]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексаны] (**3**). Смесь 2.00 г (8.20 ммоль) нитрона **1** и 7.5 мл (82 ммоль) метилового эфира акриловой кислоты кипятят в 70 мл толуола 20 ч (контроль ТСХ). Толуол и избыток метилакрилата отгоняют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке (55 × 1.5 см) с оксидом алюминия, элюент этилацетат–гексан, 1:30. Выделяют следующие индивидуальные вещества.

Соединение 3a – 0.40 г (14.8 %), желтое масло, R_f 0.55 (этилацетат–гексан, 1:4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1735 ($\nu_{\text{C=O}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 329 (M^+ , 86), 314 (25), 300 (15), 286 (100), 273 (6), 270 (30), 256 (6), 240 (11), 226 (36), 218 (21), 202 (15), 172 (9), 156 (9), 143 (59), 129 (41), 115 (20), 97 (53), 82 (30), 54 (33), 40 (32). Найдено, %: С 73.12; Н 8.49; N 4.10. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 72.94; Н 8.26; N 4.25. M^+ 329.

Соединение 3b – 0.44 г (16.3 %), белые кристаллы, т. пл. 84–86 °С (из гексана), R_f 0.38 (этилацетат–гексан, 1:4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1738 ($\nu_{\text{C=O}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 329 (M^+ , 73), 314 (13), 300 (43), 286 (100), 273 (8), 256 (2), 240 (4), 226 (15), 172 (5), 143 (14), 129 (17), 115 (9), 97 (8), 82 (9), 54 (13), 40 (12). Найдено, %: С 73.19; Н 8.33; N 4.15. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 72.94; Н 8.26; N 4.25. M^+ 329.

Общий выход всех аддуктов циклоприсоединения **3** после колоночной хроматографии составил 80 %.

1- и 2-Этоксикарбонил-7-метил-4,6,7,11b-тетрагидро-5H-спиро[изоксазолидино[3,2-a]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексаны] (**4**). Кипятят 10 ч (контроль ТСХ) смесь 0.50 г (2.00 ммоль) нитрона **1** и 2.00 г (20 ммоль) этилового эфира акриловой кислоты в 10 мл бензола. Бензол и избыток этилакрилата удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют на оксиде алюминия (40 × 1.5 см), элюент этилацетат–петролейный эфир, 1:5. Выделяют следующие соединения.

Соединение 4a – 0.23 г (34%), белые кристаллы, т. пл. 90–91 °С (из гексана), R_f 0.75 (этилацетат–петролейный эфир, 1:4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1731 ($\nu_{\text{C=O}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 (M^+ , 79), 328 (26), 314 (16), 300 (100), 287 (4), 270 (16), 240 (4), 232 (25), 226 (42), 216 (10), 196 (5), 184 (7), 172 (9), 156 (8), 143 (51), 129 (34), 115 (16), 98 (38), 91 (12), 77 (11), 55 (46). Найдено, %: С 73.22; Н 8.61; N 4.00. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 73.47; Н 8.45; N 4.08. M^+ 343.

Соединение 4b – 0.05 г (7%), слабо-желтое масло, R_f 0.60 (этилацетат–петролейный эфир, 1:4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1733 ($\nu_{\text{C=O}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 (M^+ , 70), 328 (26), 314 (10), 300 (100), 287 (6), 270 (16), 271 (7), 232 (38), 226 (50), 224 (12), 216 (7), 172 (9), 156 (8), 143 (39), 129 (39), 115 (18), 113 (12), 98 (31), 91 (19), 77 (11), 55 (40).

Смесь изомеров 4c и 4d в соотношении ~55:45–0.16 г (23%). Белые кристаллы, т. пл. 73–75 °С (из гексана), R_f 0.42–0.45 (этилацетат–петролейный эфир, 1:4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1730 ($\nu_{\text{C=O}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 (M^+ , 36), 328 (7), 314 (6), 300 (36), 270 (24), 243 (26), 226 (100), 211 (10), 184 (11), 172 (5), 143 (30), 132 (61), 115 (18), 98 (28), 91 (15), 77 (18), 67 (8), 55 (59). Найдено, %: N 4.05. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3$. Вычислено, %: N 4.08. M^+ 343.

Общий выход всех аддуктов циклоприсоединения **4** после колоночной хроматографии составил 78 %.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 99-03-32942a).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Varlamov, V. Kouznetsov, F. Zubkov, A. Chernyshev, G. Alexandrov, A. Palma, L. Vargas, S. Salas, *Synthesis*, **6**, 849 (2001).
2. V. Kouznetsov, A. R. Palma, S. Salas, L. Y. Vargas, F. I. Zubkov, A. V. Varlamov, J. R. Martinez, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1591 (1997).
3. А. В. Варламов, Ф. И. Зубков, К. Ф. Турчин, А. И. Чернышев, Р. С. Борисов, *ХГС*, 1360 (2001).
4. А. В. Варламов, К. Ф. Турчин, А. И. Чернышев, Ф. И. Зубков, Т. Н. Борисова, *ХГС*, 703 (2000).
5. А. В. Варламов, Ф. И. Зубков, К. Ф. Турчин, А. И. Чернышев, А. Н. Левов, *ХГС*, 1144 (2000).
6. В. В. Кузнецов, С. В. Ланцетов, А. Э. Алиев, А. В. Варламов, Н. С. Простаков, *ЖОрХ*, **28**, 74 (1992).
7. P. N. Confalone, E. M. Huie, *Organic Reactions*, **36**, 1 (1988).
8. М.-Г. А. Швехгеймер, *ХГС*, 435 (1998).

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

Поступило в редакцию 26.06.2001

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