

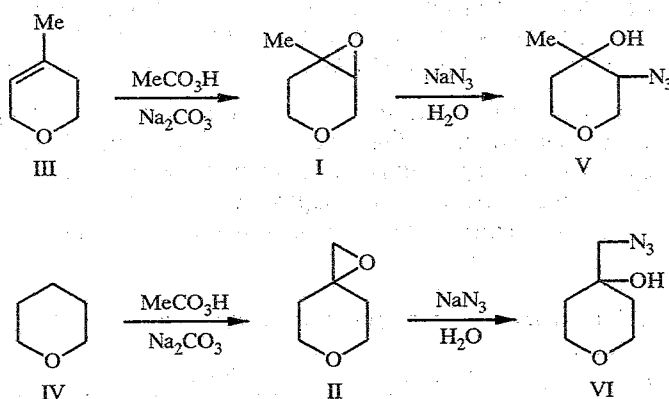
С. А. Васильева, А. З. Абзалов, М. Г. Сафаров

РЕАКЦИЯ ТЕТРАГИДРОПИРАНИЛАЗИДОВ
С 5-R-БИЦИКЛО[2.2.1]-2-ГЕПТЕНАМИ

Взаимодействие 5-R-бицикло[2.2.1]-2-гептенов с 3-азидо-4-гидрокси-4-метилтетрагидропиранином и 4-азидометил-4-гидрокситетрагидропиранином, полученными раскрытием оксиранового кольца в эпокситетрагидропиранах азидом натрия, приводит со 100% стереоселективностью к образованию N-тетрагидропиранилазидинов.

Взаимодействие нуклеофильных агентов с эпоксидами тетрагидропиранового ряда является удобным методом стереоселективного синтеза разнообразных функциональных производных этого класса, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений или синтонов для их получения [1—3].

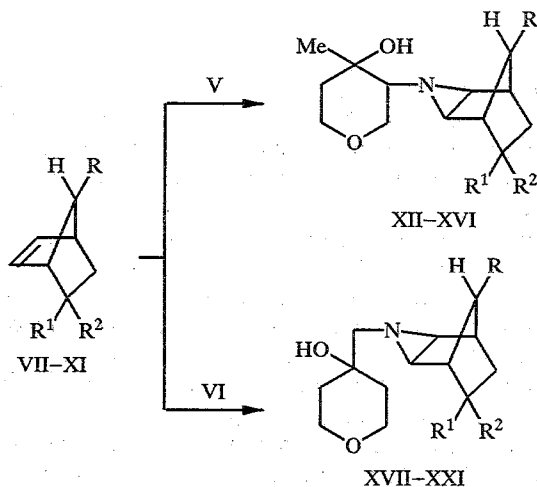
В продолжение изучения взаимодействия нуклеофилов с эпоксидами пиранового ряда [1.2.4] нами исследована реакция последних с азидом натрия. 4-Метил-3,4-эпокситетрагидропиран (I) и 1,6-диоксаспиро[2.5]октан (II) были синтезированы окислением надуксусной кислотой 4-метил-5,6-дигидро-2H-пирана (III) и 4-метилентетрагидропирана (IV) — отходов в производстве изопрена по диоксановому методу. При обработке эпоксидов I и II водным раствором азидата натрия через 3...5 сут при 20 °С образуются 3-азидо-4-гидрокси-4-метилтетрагидропиран (V) и 4-азидометил-4-гидрокситетрагидропиран (VI) с выходами 89 и 80% соответственно.



Ранее [4] на примере взаимодействия пиперидина с 2-арил-4-метил-4,5-эпокситетрагидропиранами спектральными методами (хромато-масс, ИК и ПМР спектры) доказано преимущественное образование одного из стереоизомеров — продукта *транс*-диаксиального раскрытия эпоксидного цикла. На основании этого можно было ожидать, что, как и в случае с аминами и аминокислотами [4, 5], раскрытие α -окисного кольца будет проходить *транс*-диаксиально с атакой высоконуклеофильного азид-иона на наименее замещенный атом углерода согласно правилу Красусского. Как было установлено по данным ТСХ и спектров ПМР, реакция приводит исключительно к одному тетрагидропиранилазиду. Структура тетрагидропиранилазидов V, VI доказана с помощью ИК и ПМР спектров, а также химических превращений.

Данные по 1,3-диполярному циклоприсоединению гетероциклических азидов по двойной связи олефинов в литературе отсутствуют. Между тем, изучение этого вопроса представляет, несомненно, как теоретический интерес в связи с установлением закономерностей, связывающих строение реагирующих олефинов с *экзо*- или *эндо*-направлением реакции, так и практический — с целью синтеза новых биологически активных препаратов.

В данной работе мы исследовали взаимодействие 5-*Р*-бицикло[2.2.1]-2-гептен-5-ола (VII—XI) с азидом V и VI в ацетонитриле при 60 °С в течение 50...70 ч и показали, что оно приводит со 100% стереоселективностью к образованию *эндо*-6-*Р*-4'-гидрокси-4'-метил-3'-тетрагидропиранил-*экзо*-3-азатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октанов (XII—XVI) и *эндо*-6-*Р*-4'-гидрокси-4'-метилтетрагидропиранил-*экзо*-3-азатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октанов (XVII—XXI) с выходами 72...87% (табл. 1).



VII—IX, XI—XIV, XVI—XIX, XXI R = H, X, XV, XX R = циклопропил;
VII, XII, XVII R¹ = R² = H; VIII, XIII, XVIII R¹ = H, R² = CN;
IX, XIV, XIX R¹ = CH₃, R² = COOH; X, XV, XX R¹ = R² = H; XI, XVI, XXI R¹ = H, R² = CH₃

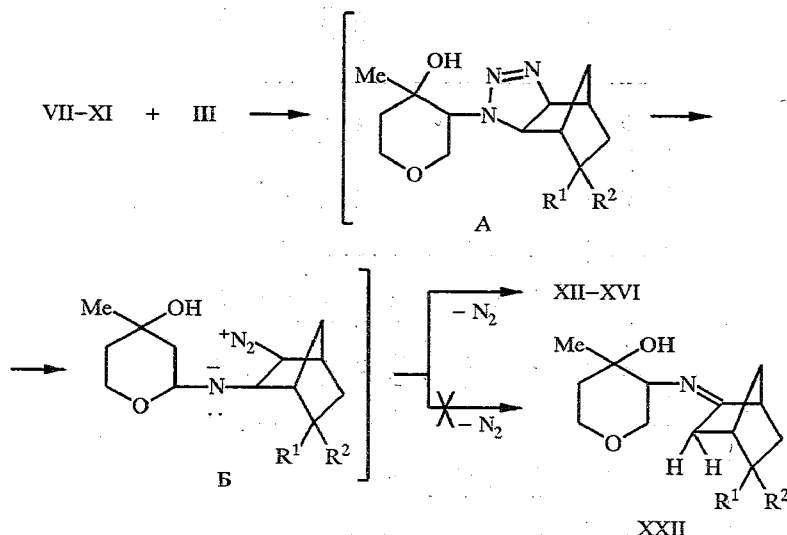
Исключительная экзоселективность циклоприсоединения диазометана к норборнену и его производным объясняется в работах [6, 7] благоприятным переходным состоянием (торсионный эффект и стерические затруднения для *эндо*-атаки). В связи с этим наиболее вероятно, что реакция присоединения азидов V, VI к циклическим олефинам ряда норборнена начинается с *экзо*-

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений XII—XXI

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %			T _{пл} , °С	Выход, %
		С	Н	N	С	Н	N		
XII	C ₁₃ H ₂₁ NO ₂	69,81	9,36	6,15	69,92	9,47	6,27	138...139	86
XIII	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	67,62	8,04	11,12	67,71	8,11	11,28	118...119	88
XIV	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄	63,92	8,14	4,82	64,03	8,24	4,97	206...207	68
XV	C ₁₅ H ₂₃ NO ₂	72,13	9,18	5,39	72,25	9,29	5,61	199...200	75
XVI	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂	70,72	9,64	5,82	70,84	9,76	5,90	172...173	85
XVII	C ₁₃ H ₂₁ NO ₂	69,78	9,35	6,12	69,92	9,47	6,27	136...137	85
XVIII	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	67,56	8,04	11,19	67,71	8,11	11,28	108...109	87
XIX	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄	63,85	8,14	4,79	64,03	8,23	4,96	208...209	69
XX	C ₁₅ H ₂₃ NO ₂	72,18	9,16	5,49	72,25	9,27	5,61	127...128	72
XXI	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂	70,68	9,62	5,79	70,84	9,76	5,51	167...168	82

атаки реагента по связи $C=C$ и приводит к нестабильному Δ^2 -триазолину (А). Распад триазолина (А) включает промежуточное образование диазониевого бетаина (Б), который в результате перегруппировки Вагнера—Мерверейна может превращаться в имин (XXII) или азиридины (XII) [8].



В отличие от активированных азидов (сульфонил-, циан-, карбонилзамещенных) присоединение тетрагидропиранилазидов к связи $C=C$ норборненов, по данным ТСХ и спектров ПМР, приводит исключительно к азиридидам XII—XVI. Структура аддуктов XII—XXI подтверждена данными спектров ПМР, не содержащих сигналов в области олефиновых протонов, и ИК спектров (отсутствие азидной группы). Для этого типа напряженных структур наиболее информативными в определении *экзо*- или *эндо*-ориентации азиридинового фрагмента молекулы оказались сигналы мостиковых углеродных атомов $C(8)$ и атомов углерода азиридинового кольца $C(2)$ и $C(4)$. Спектры ПМР аддуктов (XII—XXI) (табл. 2) подобны спектрам аддукта бензолсульфонлазида с норборненом [9] и 3,3-дихлортрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октана [10]. Во всех случаях протоны при атомах углерода $C(2)$ и $C(4)$, связанных с азотом в азиридиновом кольце, наблюдаются в области 2,10...2,40 м. д., что согласуется с данными работ [9, 10]. Головные мостиковые протоны при $C(1)$ и $C(5)$ находятся в слабом поле в области 2,35...2,60 м. д. Согласно данным работы [10], можно утверждать, что поглощение в сильном поле *анти*-8-Н (0,8 м. д.) обусловлено изгибом метанового мостика под стерическим давлением тетрагидропиранильной группы в положении 3 азиридинового кольца, так что протон *анти*-8-Н вытесняется в сторону *экзо*-протонов при $C(6)$ и $C(7)$, становясь сильно заслоненным. Сигнал *син*-8-Н находится вместе с сигналами протонов при $C(6)$ и $C(7)$ в области 1,00...1,60 м. д. Пять групп неэквивалентных протонов тетрагидропиранового кольца в аддуктах XII—XXI были идентифицированы сравнением со спектрами ПМР производных тетрагидропирана [2, 3]. Метильная, нитрильная и карбоксильная группы в *эндо*-положении при $C(5)$ молекулы бицикло[2.2.1]-2-гептена не оказывают влияния на направление реакции циклоприсоединения (табл. 1).

Не удалось осуществить циклоприсоединение азидов V, VI по связи $C=C$ простых циклических олефинов (циклогексана, цикlopentана, а также 4-метил-5,6-дигидро-2Н-пирана и 4-метилентетрагидропирана). В отличие от активированных азидов тетрагидропиранилазиды не вступают в реакцию с олефинами даже при многочасовом нагревании. По-видимому, объемный тетрагидропиранильный цикл создает дополнительные стерические затруднения для атаки азид-иона на малореакционноспособную связь $C=C$ этих олефинов [10].

Спектры ПМР синтезированных соединений XII—XXI (CDCl_3 , δ , м. д.)

Соединение	2-Н, 4-Н (азиридин. цикл) (д)	1-Н, 5-Н (головн. мостик) (д)	анти-8-Н (метан. мостик) (д)	6-Н, 7-Н, 8-Н (син) (м)	6-CH ₃ (с), ΔC_8	4'-CH ₃ (с)	5'-Н (т)	2'-Н, 6'-Н (м)	3'-Н, 5'-Н (м)	2'-Н	ОН
XII	2,35	2,60	0,80	1,0...1,65		1,85	1,75	3,45...4,00			3,20
XIII	2,20	2,40	0,80	1,10...1,70		1,30	1,75	3,45...4,10			2,95
XIV	2,35	2,60	0,75	1,15...1,75	0,85	1,35	1,75	3,35...3,95			3,50
XV	2,15	2,40	0,80	1,20...1,60	0,60	1,25	1,65	3,40...4,15			3,20
XVI	2,20	2,50	0,85	1,10...1,65	0,80	1,20	1,70	3,40...4,20			3,50
XVII	2,30	2,60	0,75	1,08...1,60	—			3,65...3,85	1,45...1,80	3,30	3,20
XVIII	2,15	2,60	0,75	1,10...1,70	—			3,50...3,80	1,50...1,75	2,80	3,15
XIX	2,15	2,40	0,80	1,15...1,75	0,90			3,55...3,90	1,45...1,80	2,85	3,40
XX	2,10	2,40	0,80	1,15...1,70	0,60			3,60...3,80	1,50...1,75	2,90	3,10
XXI	2,20	2,50	0,80	1,10...1,70	0,90			3,55...3,85	1,40...1,75	2,85	3,20

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 (в тонкой пленке или вазелиновом масле), спектры ПМР — на приборе Tesla BS-487 (80 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС.

4-Метил-3,4-эпокситетрагидропиран (I) получен по методике [2].

3-Азидо-4-гидроксид-4-метилтетрагидропиран (V). К раствору 1,0 г (0,01 моль) азидата натрия в 20 мл воды добавляют 11 мл (0,01 моль) эпоксида I. Смесь перемешивают на магнитной мешалке при 20 °C в течение 7 сут до полного растворения эпоксида (контроль за ходом реакции по ТСХ), экстрагируют хлористым метилом (3×15), сушат, отгоняют растворитель. Получают 1,4 г (89%) азидопиранола V, $T_{\text{пл}} 84$ °C/5 мм рт. ст. ИК спектр (ν , см^{-1}): 1090, 1125 (CH_2OCH_2); 2125 ($-\text{N}_3$); 3420 ($\text{N} \cdots \text{OH}$). Спектр ПМР: 1,35 (3H, с, CH_3); 1,55 (2H, т, 5- CH_2); 3,20...3,85 (5H, м, 3- CH , 2- CH_2 , 6- CH_2); 3,45 м. д. (1H, с, OH). Найдено, %: C 46,11; H 7,26; N 26,57. $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 45,85; H 7,05; N 26,73.

4-Азидо-4-гидроксид-4-метилтетрагидропиран (VI) получают аналогично из 1 г (0,01 моль) азидата натрия, 20 мл H_2O и 1,1 мл эпоксида IV с выходом 1,1 г (80%). $T_{\text{пл}} 86 \dots 87$ °C. ИК спектр (ν , см^{-1}): 1110, 1150 (CH_2OCH_2); 2100 ($-\text{N}_3$); 3350 ($\text{N} \cdots \text{HO}$). Спектр ПМР: 1,65 (4H, т, 2 H_3 , 2 H_5); 3,15 (CH_2-N_3); 3,75...3,90 (4H, т, 2 CH_2 , 6- CH_2); 2,65 м. д. (1H, с, OH). Найдено, %: C 46,29; H 6,94; N 26,49. $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 45,86; H 7,05; N 26,73.

эко-3-Аза-3-(4'-гидроксид-4'-метил-3'-тетрагидропиранил)трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан (XII). В колбу, снабженную обратным холодильником, загружают 1,78 г (0,01 моль) 3-азидо-4-гидроксид-4-метилтетрагидропирана V, 1,05 г (0,01 моль) бицикло[2.2.1]-2-гептена VII в 5 мл CH_3CN и нагревают при 60 °C и постоянном перемешивании на магнитной мешалке. Конец реакции определяют по отрицательной пробе на азид-ион (FeCl_3). После 70 ч нагрева растворитель отгоняют, остаток обрабатывают диэтиловым эфиром, выпавший осадок промывают CCl_4 . Получают 2,1 г (0,009 моль) XII (86%), $T_{\text{пл}} 138 \dots 139$ °C. ИК спектр (ν , см^{-1}): 1090, 1130 (CH_2OCH_2); 3270 (OH). В аналогичных условиях получены остальные аддукты XIII—XVII, характеристики и выходы представлены в табл. 1.

эко-3-Аза-3-(4'-гидроксид-4'-тетрагидропиранилметил)трицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан (XVII). В колбу, снабженную обратным холодильником, загружают 1,2 г (0,007 моль) 4-азидометил-4-гидрокситетрагидропирана VI и 0,7 г (0,007 моль) бицикло[2.2.1]-2-гептена VII в 5 мл CH_3CN и нагревают при 60 °C и постоянном перемешивании 50 ч. Конец реакции определяют по отрицательной пробе на азид-ион (FeCl_3). Растворитель отгоняют, остаток обрабатывают эфиром, выпавшие кристаллы промывают CCl_4 . Получают 1,4 г (0,006 моль) аддукта XVII (85%). $T_{\text{пл}} 136 \dots 137$ °C. ИК спектр (ν , см^{-1}): 1090, 1130 (CH_2OCH_2); 3250 (OH). Аналогично получены остальные аддукты XVIII—XXI. Характеристики и выходы представлены в табл. 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мочалин В. Б., Смолина З. И., Вульфсон А. Г., Унковский Б. В. // ЖОХ. — 1974. — Т. 44. — С. 2334.
2. Ибатуллин У. Г., Мухаметова Д. Я., Васильева С. А., Талипов Р. Ф., Сюрица Л. В., Сафаров М. Г., Рафиков С. Р. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1982. — № 9. — С. 2114.
3. Васильева С. А., Мухаметянова Т. Ш., Сафаров М. Г. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — Вып. 4. — С. 778.
4. Ибатуллин У. Г., Сюрица Л. В., Васильева С. А., Семенова Т. Б., Сафаров М. Г. // ХГС. — 1984. — № 11. — С. 1455.
5. Ибатуллин У. Г., Васильева С. А., Каримова З. Х., Латыпова И. З., Сафаров М. Г. // ХГС. — 1989. — № 12. — С. 1604.
6. Nefedov O. M. // Chemistry of carbenes and small sized cyclic compounds. — М.: Mir, 1989. — Р. 71.
7. Schleyer R. V. // J. Amer. Chem. Soc. — 1967. — Vol. 89. — P. 701.
8. Zalkov L. H., Oehlschlager A. C. // J. Org. Chem. — 1963. — Vol. 28. — P. 3303.
9. Tore K., Kitahonoki K., Tanaka Y. // J. Amer. Chem. Soc. — 1963. — Vol. 85. — P. 908.
10. Laszlo P., Schleyer P. // J. Amer. Chem. Soc. — 1964. — Vol. 86. — P. 1171.