

А. В. Варламов, Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова,  
А. И. Чернышев, А. Н. Левов

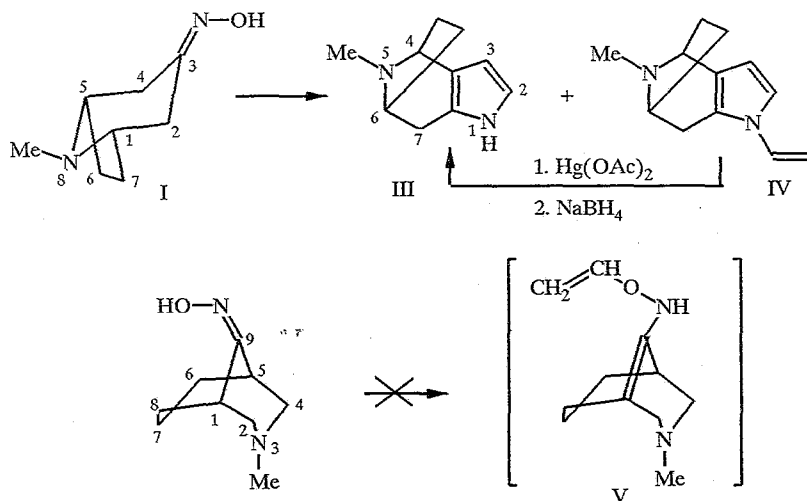
**ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ОКСИМОВ ТРОПИНОНА  
И 3-МЕТИЛ-3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНА  
С АЦЕТИЛЕНОМ В СУПЕРОСНОВНОЙ СРЕДЕ**

Оксим тропинона при взаимодействии с ацетиленом в суперосновной среде образует обычные продукты гетероциклизации. Оксим 3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она в реакцию гетероциклизации не вступает, что связано с невозможностью [3,3]-сигматропной перегруппировки его винилового эфира.

Гетероциклизация кетоксимов с ацетиленом в суперосновной среде в присутствии гидроксидов металлов является препаративным методом получения замещенных и конденсированных N—H и N-винилпирролов [1]. Использование в этой реакции оксимов пиперидин-4-онов позволило получить замещенные по пиридиновому кольцу тетрагидропирроло[3,2-с]пиридину [2] и тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидину [3].

Показано, что наиболее вероятный механизм гетероциклизации кетоксимов с ацетиленом включает образование винилового эфира оксима, [3,3]-сигматропную перегруппировку его енольной формы в аминокальдегид и циклизацию последнего в пиррол. Промежуточные в этом превращении виниловые эфиры и гидроксизамещенные дигидропирролы были выделены в индивидуальном виде и превращены затем в пирролы [1].

С целью экспериментального подтверждения [3,3]-сигматропной перегруппировки винилового эфира оксима, а также для определения границ применимости реакции Трофимова в ряду циклических кетонов нами изучена гетероциклизация оксимов бициклических кетонов — тропинона (I) и 3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (II). Реакцию проводили при 95...100 °С в ДМСО в присутствии 100 мол. % едкого кали.

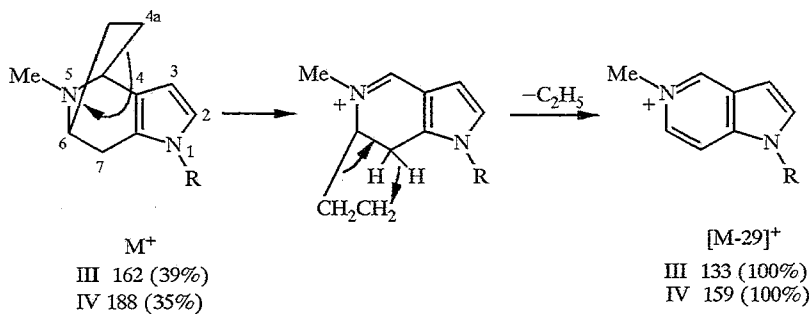


С помощью ТСХ установлено, что при гетероциклизации оксима I образуется NH- и N-винилтетрагидропирроло [3,2-с] пиридины III и IV. Для облегчения выделения продуктов гетероциклизации реакцию вели до количественного превращения NH-тетрагидропирролопиридина III в N-винильное производное IV, которое было получено с выходом 42%.

Соединение IV по обычной методике было девинилировано в пирролопиридин III [6].

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (таблица) пирролопиридинов III и IV наблюдаются сигналы всех протонов, имеющих в молекулах с соответствующими химическими сдвигами, мультиплетностями и КССВ (табл. 1). Так, протоны пиррольных колец регистрируются в виде триплетов (соединение III) или дублетов (соединение IV) с характерными для пиррольных циклов КССВ  $J_{12} \sim J_{23} \sim J_{13} = 2,7 \dots 2,8$  Гц. Сигнал протона 4-Н в спектрах соединений III и IV расщепляется в дублет за счет КССВ  $^3J_{\text{NH}} \sim 5$  Гц с одним из протонов мостиковой метиленовой группы. Метиленовые протоны 7-Н магнитно неэквивалентны, химические сдвиги протонов 7А-Н и 7В-Н отличаются на  $\sim 0,8$  м. д. Наряду с близкими вицинальными КССВ этих протонов с 6-Н,  $J_{67\text{A}} \sim J_{67\text{B}} \sim 4,5 \dots 4,7$  Гц, они имеют геминальную константу  $J_{7\text{A}7\text{B}} \sim 15,6 \dots 15,8$  Гц. Протоны винильной группы в спектре пирролопиридина IV регистрируются в виде трех мультиплетов с характерными вицинальными ( $^3J_{\text{цис}} = 9,2$  Гц;  $^3J_{\text{транс}} = 15,9$  Гц) и геминальной ( $^2J = 1,2$  Гц) константами.

В масс-спектрах соединений III и IV имеются интенсивные пики молекулярных ионов, соответствующие их brutto-формулам.



В отличие от тетрагидропирроло [3,2-с] пиридинов, где основное направление фрагментации молекулярного иона обусловлено ретродиеновым распадом [4], фрагментация соединений III и IV связана с первичным расщеплением бициклического фрагмента, сдвигом атома водорода и выбросом этильного радикала. Пики ионов [M-29] имеют в масс-спектрах максимальную интенсивность. Преимущественное расщепление связи C(4)—C(4a) обусловлено образованием промежуточного катион-радикала с сопряженной системой двойных связей. В масс-спектрах соединений III и IV наблюдаются двузарядные ионы с  $m/z$  66,5 и 79,5 соответственно.

В случае оксима II выделить продукты гетероциклизации и зафиксировать их с помощью хромато-масс-спектрометрии не удалось. Из реакционной смеси с выходом 25% был выделен только 3-метил-3-азабицикло [3.3.1]нонан-9-он, образующийся в результате ретрооксимного распада. Отсутствие гетероциклизации в случае оксима II, вероятно, связано с тем, что для протекания [3,3]-сигматропной перегруппировки необходимо образование енаминной формы винилового эфира оксима, в котором двойная связь находилась бы в голове моста в малом цикле (структура V). А согласно правилу Бредта, такое бициклическое соединение образоваться не может.

Химические сдвиги протонов ( $\delta$ , м. д.), (мультиплетности) и константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ , Гц) в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений I—IV

Соединение	1-Н	2-Н	3-Н	4-Н	6-Н	7-Н	8-Н	N—CH <sub>3</sub>	H <sub>c</sub> C=C(H <sub>a</sub> )H <sub>b</sub>	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>
I*	3,30 (м)	2 $\alpha$ -Н 2,97 (д, д) $J_{2a2c} = 14,9$ $J_{2a1e} = 3,7$ 2 $e$ -Н 3,28 (д) $J_{2a2c} = 14,9$	—	4 $\alpha$ -Н 2,21 (д, д) $J_{4a4e} = 15,6$ $J_{4a5e} = 3,7$ 4 $e$ -Н 2,11 (д) $J_{4a4e} = 15,6$	1,46 (1-Н), 1,57 (1-Н), 1,99 (2-Н) (м)	—	—	2,35 с	—	1,46 (1H) (м) 1,57 (1H) (м) 1,99 (2H) (м)
II* <sup>2</sup>	1 $e$ -Н 3,43 (м)	2 $\alpha$ -Н 2,29 (м) $J_{2a2e} = 11,4$ 2 $e$ -Н 2,94 (м) $J_{2a2e} = 11,4$	—	4 $\alpha$ -Н 2,33 (м) $J_{4a4e} = 11,4$ 4 $e$ -Н 2,11 (д) $J_{4a4e} = 11,4$	6 $\alpha$ -Н 1,81 (м) $J_{6a6e} =$ $J_{6a7a} = 12,8$ $J_{6a7c} = J_{6a5e} =$ 6,4 6 $e$ -Н 2,00 (м) $J_{6a6e} = 12,8$ $J_{6e7a} = 12,8$	7 $\alpha$ -Н 2,67 (м) $J_{7a7e} = J_{7a6a} =$ $J_{7a8a} = 12,8$ $J_{7a8c} = J_{7a6c} = 6,4$ 7 $e$ -Н 1,46 (м) $J_{7a7e} = 12,8$ $J_{7e8a} = J_{7e6a} = 6,4$	8 $\alpha$ -Н 1,83 (м) $J_{8a8e} = J_{8a7a} = 12,8$ $J_{8a7c} = J_{8a1} = 6,4$ 8 $e$ -Н 1,96 (м) $J_{8a8e} = 12,8$ $J_{8e7a} = 6,4$	2,16 с	—	—
III	8,37 (уш.)	6,60 (т) $J_{12} = J_{23} = 2,7$	5,95 (т) $J_{13} = J_{23} =$ 2,7	4,0 (д) $J_{4 4'} = 5,2$	3,62 (т) $J_{67A} =$ $J_{67B} = 4,7$	7A-Н 3,07 (д, д) $J_{7A7B} = 15,8$ $J_{67A} = 4,7$ 7B-Н 2,29 $J_{7A7B} = 15,8$ $J_{67B} = 4,7$ $J_{bc} =$ 9,2	—	2,40 с	—	1,60 (1H) (м) 1,90 (1H) (м) 2,28 (2H) (м)
IV	—	6,81 (д) $J_{23} = 2,8$	5,98 (д) $J_{23} = 2,8$	3,81 (д) $J_{4 4'} = 4,9$	3,53 (т) $J_{67A} = J_{67B} =$ 4,5	7A-Н 3,01 (д, д) $J_{7A7B} = 15,6$ $J_{67A} = 4,7$ 7B-Н 2,22 $J_{7A7B} = 15,6$ $J_{67B} = 4,7$	—	2,4 с	а-Н 5,01 (д, д) b-Н 4,58 (д, д) с-Н 6,07 (д, д) $J_{ab} = 1,2$ $J_{ac} = 15,9$ $J_{bc} = 9,2$	1,52 (1H) (м) 1,83 (1H) (м) 2,20 (2H) (м)

\* 5-Н 3,26 м. д. (м).  
\*<sup>2</sup> 5-Н 2,42 м. д. (м) N—OH 8,75 м. д. (уш.).

Таким образом, нами экспериментально показано, что [3,3]-сигматропная перегруппировка енаминной формы винилового эфира кетоксимов является ключевой стадией гетероциклизации оксимов кетонов в реакции Трофимова.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в таблетках КВг. Масс-спектры получены на приборе KRATOS MS-2 SFR, снабженном прямым вводом образца в источник ионов при ионизирующем напряжении 70 эВ. Хромато-масс-спектры записаны на приборе HP MS 5988 (колонка  $l = 30$  м,  $d = 0,25$  мм, фаза RSL-150). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали для 2% растворов синтезированных веществ в  $\text{CDCl}_3$  на спектрометре Bruker WM-400 при 20 °С. Химические сдвиги измерены относительно внутреннего эталона ТМС.

Для колоночной хроматографии использовали силикагель 100 × 160 мк (Хемапол), для ТСХ — пластины с закрепленным слоем оксида алюминия марки Alufol и силикагеля марки Silufol, проявление парами иода. В работе использовался тропинон фирмы Lancaster. 3-Метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он получен по методике, описанной в работе [5]. Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений приведены в таблице.

**Оксим тропинона (I).** Раствор 8 г (0,057 моль) тропинона, 8 г (0,13 моль) гидрохлорида гидроксилamina и 22,3 г (0,171 моль) трехводного ацетата натрия в 250 мл этанола кипятят 4,5 ч. Контроль по ТСХ. Этанол отгоняют, остаток подщелачивают 20% раствором КОН до pH 9...10, экстрагируют хлороформом (3 × 100 мл). Экстракт сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки растворителя кристаллизуют из смеси гептана с этилацетатом. Выделяют 5,2 г (56%) соединения I, белые кристаллы.  $T_{\text{пл}} 125...127$  °С,  $R_f 0,5$  (Silufol, этанол—водный аммиак, 20 : 1) Найдено, %: N 18,66.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: N 18,18.

**Оксим 3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (II).** Раствор 1,9 г (0,013 моль) 3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она, 1,8 г (0,026 моль) гидрохлорида гидроксилamina и 5,07 г (0,039 моль) трехводного ацетата натрия в 100 мл этанола кипятят 2 ч (контроль по ТСХ). Этанол отгоняют, остаток подщелачивают 20% раствором КОН до pH 9...10 и экстрагируют хлороформом (3 × 50 мл), сушат сульфатом магния. Хлороформ отгоняют, остаток кристаллизуют из смеси гептана с этилацетатом. Выделяют 1 г (49%) соединения II — белые кристаллы.  $T_{\text{пл}} 104...105$  °С,  $R_f 0,5$  (Silufol, этанол—водный аммиак, 20 : 1). Найдено, %: N 17,86.  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: N 17,94.

**1-Винил-4,5,6,7-тетрагидро-5-метил-4,6-этанопирроло[3,2-с]пиридин (IV).** Через раствор 4,2 г (0,027 моль) соединения II и 1,52 г (0,027 моль) КОН в 50 мл ДМСО при 95 °С пропускают ацетилен до исчезновения по ТСХ (Silufol, этанол—водный аммиак, 20 : 1) оксима. Выливают на лед и экстрагируют эфиром (5 × 100 мл). Эфирный экстракт сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки растворителя (3,2 г) хроматографируют на колонке (2,5 см × 25 см), элюент смесь этилацетат—гексан, 1 : 2. Получают 2,1 г (41%) соединения IV — желтое масло, кристаллизующееся при стоянии,  $R_f 0,65$  (Silufol, этанол—водный аммиак, 20 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 188(33,8), 187(2,12), 159(100), 158(6,22), 144(8,4), 132(17,5), 131(10,4), 130(11,4), 117(16,5), 91(8,59), 77(9,71), 42(14,8). Найдено, %: C 77,01; H 8,31; N 15,02.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 76,59; H 8,51; N 14,89.

**4,5,6,7-Тетрагидро-5-метил-4,6-этанопирроло[3,2-с]пиридин (III).** К раствору 0,15 г (0,8 ммоль) соединения IV в 30 мл ТГФ при перемешивании добавляют 0,5 г (1,6 ммоль) ацетата ртути. Кипятят 2 ч (контроль по ТСХ). Добавляют раствор 0,09 г (2,4 ммоль) боргидрида натрия в 10 мл 2 н. NaOH. Нагревают при 60...70 °С 2 ч. Тетрагидрофуран отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 30 мл воды, фильтруют. Продукты реакции экстрагируют эфиром (3 × 100 мл). Сушат сульфатом магния. После отгонки эфира получают 0,06 г (49%) соединения III — светло-желтое масло,  $R_f 0,35$  (Silufol, этанол—водный аммиак, 20 : 1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 162(38,9), 161(4,65), 147(8,99), 133(100), 132(14,8), 120(11,14), 118(29,14), 117(12,48), 105(17,2), 91(14,52), 77(19,4), 63(12,9), 42(25,2). Найдено, %: C 74,23; H 8,57; N 17,34.  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 74,07; H 8,64; N 17,28.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трофимов Б. А., Михалева А. И. N-Винилпирролы. — Новосибирск: Наука, 1984. — 271 с.
2. Борисова Т. Н., Варламов А. В., Сергеева Н. Д., Солдатенков А. Т., Зволинский О. В., Астахов А. А., Простаков Н. С. // ХГС. — 1987. — № 7. — С. 973.
3. Простаков Н. С., Варламов А. В., Борисова Т. Н., Сергеева Н. Д. // ХГС. — 1987. — № 9. — С. 1286.
4. Сташенко Е. Е., Захаров П. И., Борисова Т. Н., Варламов А. В., Субботин Б. С., Простаков Н. С. // ХГС. — 1988. — № 2. — С. 212.
5. House H. O., Wickham P. P., Muller H. C. // J. Amer. Chem. Soc. — 1962. — Vol. 84. — P. 3139.
6. Gonzalez C., Greenhouse R., Tallabs R., Muchowski J. M. // Can. J. Chem. — 1983. — Vol. 61. — P. 1697.

Российский университет дружбы народов,  
Москва 117923  
e-mail: avarlamov@sci.pfu.edu.ru

Поступило в редакцию 17.03.98