

Л. Г. Воскресенский*, Т. Н. Борисова, Е. А. Сорокина, Л. Н. Куликова,
А. В. Клейменов, С. В. Толкунов^а, А. В. Варламов

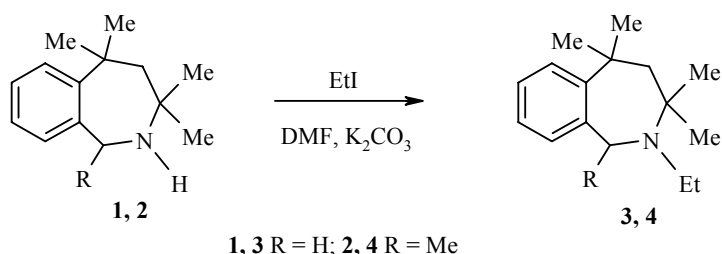
ПРЕВРАЩЕНИЯ 3,3,5,5-ТЕТРАМЕТИЛ-
И 1,3,3,5,5-ПЕНТАМЕТИЛ-2-ЭТИЛ-1,2,4,5-ТЕТРАГИДРО-3Н-БЕНЗ-
2-АЗЕПИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЭТИЛПРОПИОЛАТА

Показано, что при взаимодействии 3,3,5,5-тетраметил- и 1,3,3,5,5-пентаметил-2-этил-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-бенз-2-азепинов с этилпропиолатом в метаноле происходит расщепление азепинового кольца по связи C(1)–N(2) с участием молекулы растворителя. С АДКЭ в этих условиях указанные азепины не реагируют.

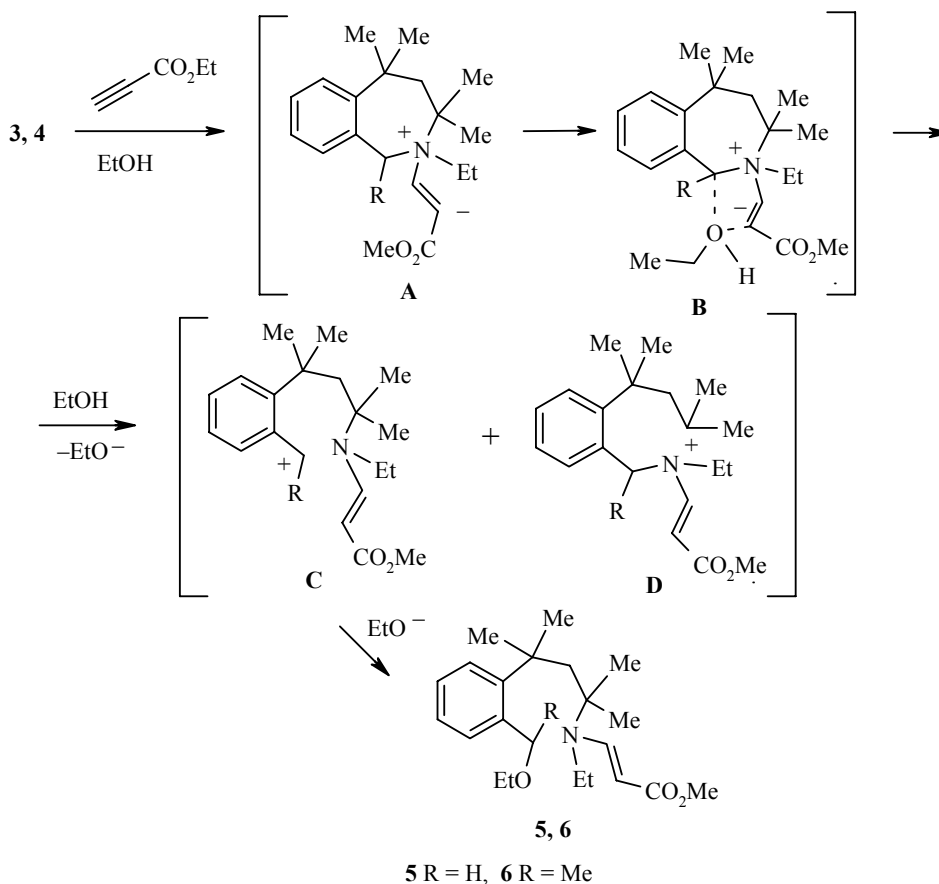
Ключевые слова: активированные алкины, тетрагидробенз-2-азепины, расщепление.

Реакция тандемного расширения тетрагидропиридинового кольца, конденсированного с гетероциклическим фрагментом под действием активированных алкинов, впервые описанная нами, была использована для разработки нового препаративного метода синтеза тетрагидро-азоцинов, конденсированных с пиррольным, индольным, тиофеновым и пиримидиновым кольцами [1–4]. Недавно было показано, что тандемному расщеплению в этих условиях подвергается и гидрированное азепиновое кольцо в гексагидроазепино[4,3-*b*]- и -[3,4-*b*]индолах, в результате чего образуются гексагидроазонино[5,6-*b*]индолы [5]. При этом реакция одинаково легко идет как в ацетонитриле, так и в метаноле. Чтобы установить влияние ароматического фрагмента и заместителей в азепиновом кольце мы изучили взаимодействие 3,3,5,5-тетраметил- и 1,3,3,5,5-пентаметил-2-этил-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-бенз-2-азепинов **3** и **4** с ацетилендикарбонным эфиром (АДКЭ) в метаноле и этилпропиолатом в этаноле.

Азепины **3** и **4** получены этилированием этилиодидом бензазепинов **1** и **2**, синтезированных по методике, описанной в работе [6].



В отличие от азепиноиндолов [5], бензазепины **3**, **4** не реагируют с АДКЭ, а для реакции с этилпропиолатом в этаноле необходимо кипячение в течение 48 ч.



Это, по-видимому, обусловлено стерическими препятствиями для подхода алкина к атому азота азепинового цикла. При реакции с этилпропиолатом образовывались многокомпонентные смеси, из которых хроматографически с выходом 19–22% были выделены продукты расщепления азепинового кольца с участием молекулы этанола – аминокрилаты **5**, **6**.

Реакция начинается с образования аммонийного цвиттер-иона **A**, который через переходное состояние **B** превращается в аминокрилаты **5**, **6**. Наличие в α -положении к аммонийному атому азота вторичного и третичного атомов углерода, по-видимому, обуславливает расщепление связей $C(1)-N^+$ и $C(3)-N^+$ с образованием стабильных катионов типа **C** и **D**. Эти катионы, кроме реакции с этанолом, претерпевают процессы изомеризации и перегруппировки, свойственные карбкатионам, что и обуславливает образование многокомпонентных смесей.

В масс-спектрах соединений **5** и **6** имеются пики молекулярных ионов, соответствующие их брутто-формулам. В спектрах ЯМР 1H характерным является наличие двух дублетов при 5.62–5.65 и 7.55–7.60 м. д. протонов N-акрилоильной группы с $J = 13.1$ Гц, что указывает на *транс*-конфигурацию этого фрагмента.

ЭСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Bruker WP-400 (400 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на фурье-спектрометре ИНФРАЛЮМ ФТ-801 в таблетках KBr. Масс-спектры ESI зарегистрированы на масс-спектрометре Agilent 1100 Series LC/MSD Trap System VL. Для ТСХ использованы пластины Silufol UV-254 (проявление парами иода), для колоночной хроматографии – нейтральный Al_2O_3 марки Fluka 507с (зернистость 0.05–0.15 мм).

3,3,5,5-Тетраметил-2-этил-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-бенз-2-азепин (3) и 1,3,3,5,5-пентаметил-2-этил-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-бенз-2-азепин (4) (общая методика). К раствору 48 ммоль азепинов **1** и **2** в 25 мл ДМФА прибавляют 10 г (72 ммоль) безводного поташа и за 15 мин прибавляют по каплям 10.92 г (5.6 мл; 70 ммоль) этилиодида. Нагревают при 60 °С до исчезновения исходного (контроль ТСХ). Выливают в 100 мл воды, экстрагируют эфиром, сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки растворителей (ДМФА в вакууме) хроматографируют, элюент смесь этилацетат–гексан, 1:20. Выделяют 6.8 г (68%) азепина **3** и 4.5 г (38.3%) азепина **4**.

Соединение 3. Желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.08 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 1.15 (3H, с, CH_3); 1.17 (3H, с, CH_3); 1.31 (1H, д, $J = 13.8$, H-1); 1.35 (3H, с, CH_3); 1.3 (3H, с, CH_3); 1.42 (3H, с, CH_3); 1.61 (1H, д, $J = 13.8$, H-4); 2.67 (2H, к, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 3.67 (1H, д, $J = 15.1$, H-1); 4.18 (1H, д, $J = 15.1$, H-1); 7.13–7.32 (4H, м, H Ar). Найдено, %: C 83.29; H 11.00; N 6.26. M^+ 231. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}$. Вычислено, %: C 82.91; H 10.82; N 6.01. M 231.

Соединение 4. Желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.03 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 1.05 (3H, с, CH_3); 1.26 (3H, с, CH_3); 1.42 (3H, с, CH_3); 1.51 (3H, с, CH_3); 1.53 (3H, д, $J = 6.9$, 1- CH_3); 1.61 (1H, д, $J = 15.0$, H-4); 2.14 (1H, д, $J = 15.0$, H-4); 2.70 (2H, к, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 4.48 (1H, к, $J = 6.9$, H-1); 7.12–7.38 (4H, м, H Ar). Найдено, %: C 83.00; H 10.83; N 5.87. M^+ 245. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}$. Вычислено, %: C 83.37; H 11.02; N 5.71. M 245.

E-Метил-3-[[1,1,3-триметил-3-[2-(этоксиметил)фенил]бутил](этил)амино]-акрилат (5). Смесь 1 г (4.3 ммоль) бензазепина **3** и 0.52 г (5.3 ммоль) этилпропиолата кипятят 48 ч (контроль ТСХ). Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток хроматографируют (элюент этилацетат–гексан, 1:40–1:10). Выделяют 0.32 г (20%) соединения **5**, масло желтого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (CO), 1645 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (3H, с, CH_3); 1.17 (3H, т, $J = 6.8$, NCH_2CH_3); 1.25 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$); 1.42 (3H, с, CH_3); 1.44 (3H, с, CH_3); 1.51 (3H, с, CH_3); 1.69 (2H, с, CH_2); 3.20 (2H, м, N- CH_2CH_3); 4.12 (2H, к, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.40 (2H, с, CH_2O); 4.42 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$); 5.62 (1H, д, $J = 13.1$, CH=); 7.55 (1H, д, $J = 13.1$, CH=). Найдено, %: C 73.21; H 10.01; N 3.91. M^+ 375. $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 73.60; H 9.87; N 3.73. M 375.

E-Метил-3-[[1,1,3-триметил-3-[2-(1-этоксиэтил)фенил]бутил](этил)амино]-акрилат (6) получают по описанной выше методике из 1 г (4 ммоль) бензазепина **4** с выходом 0.35 г (22%). Масло светло-желтого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1740 (CO), 1638 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, с, CH_3); 1.19 (3H, т, $J = 6.9$, NCH_2CH_3); 1.26 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.29 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$); 1.43 (3H, с, CH_3); 1.45 (3H, с, CH_3); 1.53 (3H, с, CH_3); 1.62 (3H, д, $J = 6.9$, CH_3CH); 1.70 (2H, с, CH_2); 3.32 (2H, м, N- CH_2CH_3); 4.12 (2H, к, $J = 6.9$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.32 (1H, к, $J = 6.9$, CH_3CH); 4.43 (2H, к, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$); 5.70 (1H, д, $J = 13.5$, CH=); 7.60 (1H, д, $J = 13.5$, CH=). Найдено, %: C 74.25; H 10.41; N 3.91. M^+ 375. $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 73.60; H 10.02; N 3.60. M 375.

Исследования выполнены в рамках совместного проекта РФФИ (грант

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова, Т. А. Воробьева, А. И. Чернышев, А. В. Варламов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2513 (2005).
2. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, M. Catto, C. Altomare, A. Carotti, *Eur. J. Org. Chem.*, 3128 (2004).
3. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, I. S. Kostenev, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 999 (2006).
4. L. G. Voskressensky, A. V. Listratova, T. N. Borisova, S. A. Kovaleva, R. S. Borisov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **64**, 10443 (2008).
5. L. G. Voskressensky, S. V. Akbulatov, T. N. Borisova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **62**, 12392 (2006).
6. V. Kouznetsov, A. Palma, S. Salas, L. Y. Vargas, F. Zubkov, A. Varlamov, J. R. Martinez, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1591 (1997).

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

Поступило 18.11.2008

^aИнститут физико-органической химии
и углеродов им. Л. М. Литвиненко
НАН Украины, Донецк 83114, Украина
e-mail: tolkunov@uvika.dn.ua