

А. В. Варламов, Ф. И. Зубков, Е. В. Лазарева,
А. И. Чернышев, Д. Г. Грудинин

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 4,5-ДИГИДРО-3Н-СПИРО[БЕНЗ-2-АЗЕПИН-3,1'- ЦИКЛОГЕКСАНОВ]

При окислении замещенных 1,2,4,5-тетрагидро-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексанов] перманганатом калия в условиях межфазного катализа с количественным выходом образуются соответствующие 4,5-дигидропроизводные. 4,5-Дигидро-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] действием аллил- и бензилмагнийгалогенидов превращен в 1,2,4,5-тетрагидро-5-метил-1-аллил(бензил)-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан], а взаимодействием с феноксикетеном и дихлоркарбеном в соответствующие 2-оксоазетидино[4,1-*a*]- и 1,1-дихлоразиридино[3,1-*a*]бенз-2-азепины.

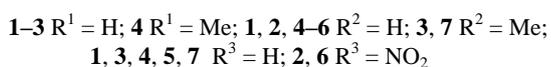
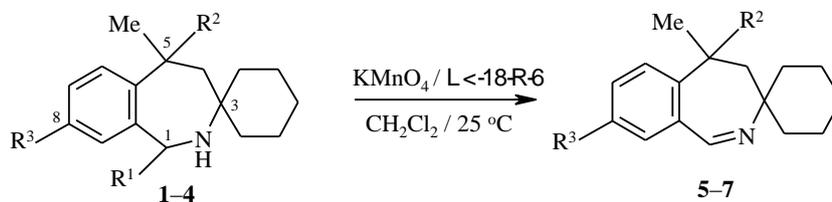
Ключевые слова: бенз-2-азепины, циклические имины, межфазный катализ, окисление, циклоприсоединение.

Циклические основания Шиффа пирролидинового и пиперидинового рядов, являясь относительно легкодоступными, находят широкое применение в синтезе полициклических азотсодержащих систем [1, 2]. Реакция Бишлера–Напиральского позволяет получать простейшие конденсированные имины ряда 3,4-дигидроизохинолина [3, 4]. Взаимодействием последних с нуклеофильными реагентами получено большое число биологически активных соединений, в том числе алкалоиды апоморфин, криптаустолин и берберин.

Синтез и химия азометинов, содержащих азепиновое кольцо, изучена существенно меньше, а о синтезе циклических иминов бенз-2-азепинового ряда в литературе приводится весьма ограниченная информация [5–7]. Между тем, эти труднодоступные соединения интересны в плане получения аналогов алкалоидов тетрагидроизохинолинового и гомоберберинового рядов.

Недавно было опубликовано сообщение о возможности окисления 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов в соответствующие 3,4-дигидропроизводные в условиях межфазного катализа [8]. Этот метод использован в настоящей работе для получения иминов бенз-2-азепинового ряда – замещенных 4,5-дигидро-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексанов]. В реакции окисления были изучены синтезированные нами ранее 5-метил- (1), 5-метил-8-нитро- (2), 5,5-диметил- (3) и 1,5-диметил- (4) 1,2,4,5-тетрагидро-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексаны] [9–11].

Окисление соединений **1–3** проводили 1.5–2-кратным мольным избытком KMnO_4 ; в качестве катализатора межфазного переноса использовался ДБ-18-К-6 (5–10 мол. %). При этом азометины **5–7** образуются с выходом 90–95%. Они представляют собой вязкие светло-желтые масла (**5, 7**) или желтые кристаллы (**6**), весьма устойчивые при хранении.



Окисление азепина **3**, имеющего две метильные группы при $\text{C}_{(5)}$, происходит в 3–4 раза быстрее его монозамещенных аналогов **1** и **2**. Видимо, это связано с уплощением бензиламинного фрагмента молекулы, что облегчает подход к нему перманганат-аниона.

Одним из распространенных методов получения *N*-бензилиденаминов является расщепление соответствующих *N*-тозилбензиламинов под действием оснований [12]. Однако нам не удалось осуществить аналогичное превращение тозилата (**8**) бензазепина **1** в альдимин **5**: при кипячении сульфида **8** в *o*-ксилоле с избытком этилата натрия из реакционной смеси наряду с небольшим количеством смолообразных продуктов было выделено лишь исходное соединение **8**.

В отличие от 5,5-диметилзамещенного бенз-2-азепина **3** окисление его 1,5-дизамещенного аналога **4** проходит значительно труднее (требуется ~20-кратный избыток перманганата калия) и неоднозначно. При этом образуется сложная смесь кристаллических продуктов. Мы связываем трудности окисления как со стерической затрудненностью протона при $\text{C}_{(1)}$, так и с возможностью побочного окисления активной группы 1- CH_3 первоначально образующегося 4,5-дигидро-1,5-диметилбенз-2-азепина.

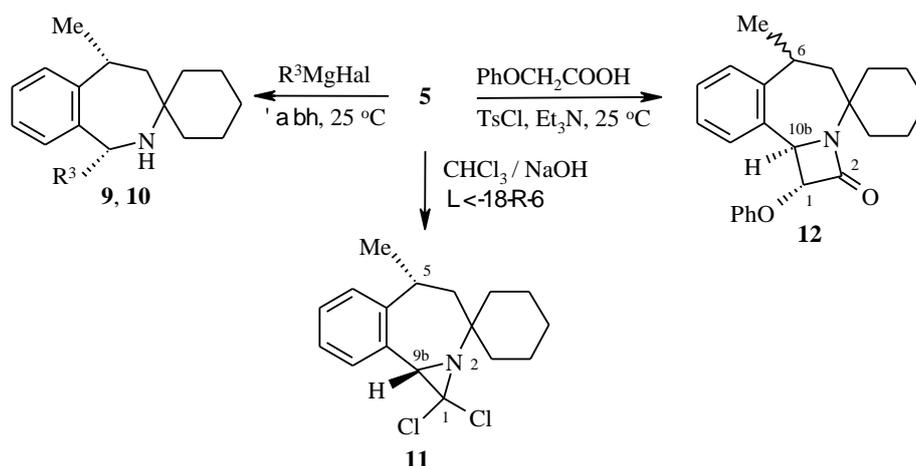
Структура синтезированных оснований Шиффа **5–7** доказана совокупностью спектральных данных, а также химически. В ИК спектрах альдиминов **5–7** наблюдается узкая полоса валентных колебаний связи $\text{C}=\text{N}$ в области 1630–1640 cm^{-1} и исчезает полоса валентных колебаний группы NH в интервале 3320–3350 cm^{-1} , характерная для исходных аминов. Масс-спектры характеризуются наличием пиков молекулярных ионов средней интенсивности, соответствующих брутто-формулам дигидроазепинов **5–7**. Основное направление распада их молекулярных ионов связано с выбросом в результате расщепления циклогексанового фрагмента метильного, этильного и пропильного радикалов с образованием фрагментных ионов с m/z [$\text{M}^+ - 15$], [$\text{M}^+ - 29$] и [$\text{M}^+ - 43$] соответственно.

В отличие от спектров ЯМР ^1H бенз-2-азепинов **1–3** [9, 10] в спектрах циклических оснований Шиффа **5–7** отсутствуют характерные дублетные сигналы протонов 1- $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ в области 3.65–4.20 м. д. с геминальной КССВ

$^2J_{AB} = 15.1$ Гц (**1**, **2**) и синглет группы 1-CH_2 с химическим сдвигом 4.01 м. д. (**3**). В слабом поле спектров альдеминов **5–7** наблюдается узкий синглетный сигнал протона $\text{HC}=\text{N}$ со сдвигом 8.31–8.41 м. д. Попарное сопоставление химических сдвигов сигналов однотипных протонов в спектрах бенз-2-азепинов **1–3** и полученных из них соединений **5–7** показывает, что наличие двойной эндоциклической азометиновой связи проявляется в смещении сигналов протонов $4a$ -, $4e$ -H в слабое поле на 0.3–0.5 м. д. Сигналы протонов $5a$ -H в спектрах соединений **5** и **6** смещаются в сильное поле, но в меньшей мере: $\Delta = -0.16$ – -0.17 м. д.

На примере наиболее доступного 4,5-дигидро-5-метил-3H-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана] (**5**) с псевдоэкваториальным расположением группы 5-CH_3 нами изучены некоторые химические превращения циклических иминов бенз-2-азеинового ряда.

Присоединение аллилмагнийбромида и бензилмагнийхлорида к азометину **5** протекает стереоселективно с образованием одного геометрического изомера. Выходы соединений **9** и **10** составляют при этом 78 и 68% соответственно. Строение 1-замещенных бенз-2-азепинов **9** и **10** было установлено с помощью спектроскопии ЯМР ^1H . Анализ спектров, измеренных ранее для 1,5-диметил-1,2,4,5-тетрагидро-3H-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклопентана] и 1,5-диметил-1,2,4,5-тетрагидро-3H-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана] (**4**) с псевдоэкваториально-экваториальным и экваториально-аксиальным расположением метильных групп 5-CH_3 и 1-CH_3 [9], показывает стереоспецифичность вицинальных КССВ $^3J_{4e,5a}$. Так, для изомеров с аксиально-аксиальным расположением протонов $5a$ -H и $1a$ -H эта константа равна 1.1 и 1.0 Гц, а для соединений с аксиально-экваториальными протонами $5a$ -H и $1e$ -H она существенно больше – 4.6 и 4.8 Гц. В спектрах соединений **9** и **10** КССВ $^3J_{4e,5a}$ равны 1.5 и 0 Гц соответственно, что позволяет предположить псевдоэкваториальную ориентацию объемных заместителей при $\text{C}_{(1)}$ в этих производных.



Отметим, что вследствие легкого элиминирования аллильного и бензильного радикалов из молекулярных ионов масс-спектры аминов **9**, **10** малоинформативны.

Интересными с точки зрения как стереохимии процесса, так и практической значимости образующихся гетероциклов (конденсированные азиридины и β -лактамы) являются реакции циклоприсоединения по связи C=N циклических оснований Шиффа. 4,5-Дигидробенз-2-азепины в подобных реакциях еще не изучались.

Взаимодействие азометина **5** с дихлоркарбеном в условиях реакции Макоши [13] приводит к бициклическому продукту **11** с низким выходом (19%). Наличие атомов хлора в молекуле качественно подтверждается положительной пробой Бельштейна на галоген, а количественно – данными масс-спектрометрии. Так, кластер пиков молекулярного иона полицикла **11** с m/z 309, 311 и 313 имеет типичное для дихлорзамещенных соединений распределение интенсивностей – 9 : 6 : 1 соответственно.

Реакция присоединения дихлоркарбена стереоселективна. Это следует из наличия в спектре ЯМР ^1H азиридина **11** одного набора сигналов, относящихся к протонам 9b-H, 4a-H, 4e-H, 5a-H и 5e-CH₃, что свидетельствует об образовании единственного геометрического изомера по расположению заместителей при C₍₅₎ и C_(9b). Применяя рассуждения, аналогичные сделанным выше при анализе спектров ЯМР ^1H соединений **9** и **10** в отношении азиридина **11**, можно сделать предположение об экваториально-экваториальном сочленении азиридинового и азепинового циклов (КССВ $J_{4e,5a} = 0$ Гц).

Реакция [2+2]-циклоприсоединения азометина **5** к генерируемому *in situ* феноксикетену (реакция Штаудингера) [14] приводит к новой гетероциклической системе – азетидино[4,1-*a*]бенз-2-азепину (**12**) с хорошим выходом (68%). Строение бициклического азетидинона **12** доказано на основании спектральных методов анализа. Так, в ИК спектре наблюдается интенсивная полоса валентных колебаний связи C=O при 1737 см⁻¹, характерная для β -лактамного фрагмента. Масс-спектр соединения **12** характеризуется наличием интенсивного пика молекулярного иона с m/z 361 (100%), а также присутствием пиков осколочных ионов с m/z 268 [$\text{M}^+ - \text{PhO}$] (22%) и 256 [$\text{M}^+ - \text{PhCO}$] (6%). Стереохимия азетидино[4,1-*a*]бензазепина (**12**) установлена с помощью спектроскопии ЯМР ^1H .

Спектр ЯМР ^1H β -лактама **12** содержит двойной набор сигналов однотипных протонов, что свидетельствует об образовании смеси двух геометрических изомеров в ходе реакции. Соотношение изомеров, измеренное по отношениям интегральных интенсивностей сигналов однотипных протонов, составляет 52 : 48. В области 4.85–5.41 м. д. спектра регистрируются две пары дублетных сигналов с химическими сдвигами 5.41, 5.07 и 5.15, 4.85 м. д. и КССВ $^3J = 2.1$ и 1.8 Гц соответственно. Эти сигналы относятся к протонам 1-H и 10b-H β -лактамного цикла. В литературе имеется большое количество данных по спектрам ЯМР ^1H различных классов соединений, содержащих β -лактамный фрагмент. Можно привести примеры соединений с N-метильными, N-бензильными [15] и N-фенильными [16]

заместителями; метильными, фенильными заместителями [15, 16] и атомами брома у α -атома углерода по отношению к азоту; алкильными, фенильными группами у β -атома углерода [15, 16], а также β -лактамов, аннелированных различными гетероциклами [17, 18]. Анализ значений вицинальных КССВ между α - и β -протонами β -лактама показывает их высокую стереоспецифичность. Так, КССВ 3J между протонами, занимающими *цис*-ориентацию, составляет 4.4–6.0, а между *транс*-протонами – 1.3–2.8 Гц. Значения КССВ $^3J_{1,10b} = 2.1$ и 1.8 Гц в спектре смеси изомеров соединения **12** свидетельствуют о *транс*-расположении протонов 1-Н и 10b-Н в обоих изомерах. Следовательно, изомеры должны отличаться ориентацией β -лактамового цикла относительно азепинового кольца. Прямое измерение стереоспецифичных КССВ $^3J_{5e,6a}$ затруднено, так как сигналы 6a-Н обоих изомеров являются сложными мультиплетами, а протоны 5e-Н маскируются сложными мультиплетами протонов циклогексанового кольца. Тем не менее, если расстояния между крайними компонентами мультиплетов протонов 6a-Н равны сумме КССВ $^3J_{6a,Me} + ^3J_{5a,6a} + ^3J_{5e,6a}$, то большее значение суммы констант будет у мультиплета сигнала изомера с псевдоаксиальной ориентацией и меньшее – с экваториальной ориентацией β -лактамового цикла (константы $^3J_{6a,Me}$ и $^3J_{5a,6a}$ имеют близкие значения для обоих изомеров, а $^3J_{5e,6a}$ отличаются на 3.5–3.8 Гц, о чем упоминалось выше).

Измерения показали, что расстояние между крайними компонентами мультиплета 6a-Н с химическим сдвигом 3.35 м. д. (35.4 Гц) на 5.4 Гц больше, чем в мультиплете при 3.19 м. д. (30.0 Гц). Следовательно, первый мультиплет относится к изомеру с псевдоаксиально-экваториальным, а второй с псевдоэкваториально-экваториальным сочленением β -лактамового и азепинового колец.

Таким образом, нами предложен удобный способ получения замещенных 4,5-дигидро-3Н-бенз-2-азепинов, а также изучены некоторые превращения по связи C=N синтезированных альдиминов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в таблетках KBr (для кристаллических веществ) или в пленке (для жидкостей). Масс-спектры регистрировали на приборе Varian MAT-112 с прямым вводом образца в источник ионов при ионизирующем напряжении 70 эВ. Спектры ЯМР 1H ~3% растворов синтезированных веществ в $CDCl_3$ регистрировали при 30 °С на приборе Bruker WP-200 (рабочая частота 200 МГц). Химические сдвиги измерены относительно внутреннего стандарта ТМС. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Silufol UV-254 (проявление парами иода), для колоночной хроматографии – Al_2O_3 нулевой степени активности по Брокману.

4,5-Дигидро-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] (5) и 4,5-дигидро-5-метил-8-нитро-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] (6). К раствору 0.042 моль амина **1** или **2** в 100 мл дихлорметана при 25 °С добавляют 0.14 г (0.42 ммоль) ДБ-18-К-6 и 6.64 г (0.042 моль) перманганата калия порциями по 1/3 через каждые 30 мин. Перемешивают 6 ч и оставляют на ночь. На следующий день добавляют также порциями еще 0.042 моль $KMnO_4$ и перемешивают 8 ч (контроль ТСХ). Отфильтровывают оксид марганца, промывают его дихлорметаном (500 мл). Остаток после отгонки растворителя растворяют в 20 мл смеси эфир–гексан, 1 : 1. Краун-эфир отфильтровывают и промывают гексаном (2 × 10 мл). Фильтрат упаривают в вакууме, получают имины **5** и **6** в чистом виде.

Соединение **5**: желтое вязкое масло, R_f 0.35 (этилацетат–гексан, 1 : 1). ИК спектр: 1633 см^{-1} (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 227 (M^+ , 20), 212 (13), 198 (24), 186 (36), 184 (100), 131 (50), 117 (12), 115 (9), 98 (17), 91 (56), 77 (22). Спектр ЯМР ^1H : δ , м. д., J (Гц): 8.31 (1H, с, 1-H); 7.35–7.20 (4H, м, C_6H_4); 3.12 (1H, м, 5a-H, $^3J_{5a,\text{Me}} = 6.7$, $^3J_{5a,4a} = 11.1$, $^3J_{5a,4e} = 3.7$); 2.07 (1H, д, д, 4e-H, $^2J_{4a,4e} = 14.4$, $^3J_{4e,5a} = 3.7$); 1.73 (1H, д, д, 4e-H, $^2J_{4a,4e} = 14.4$, $^3J_{4a,5} = 11.1$); 1.80–1.30 (10H, м, C_6H_{10}); 1.34 (3H, д, 5-Me, $^3J_{5a,\text{Me}} = 6.7$). Найдено, %: C 84.33; H 9.38; N 9.36. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}$. Вычислено, %: C 84.58; H 9.69; N 6.17. Выход 95%.

Соединение **6**: желтые кристаллы, т. пл. 78–80 °C (из смеси гексан–этилацетат), R_f 0.59 (этилацетат–гексан, 1 : 1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1636 (C=N), 1352 (NO_2 сим.), 1519 (NO_2 ас.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 272 (M^+ , 9), 267 (90), 253 (48), 239 (65), 228 (35), 217 (52), 203 (100), 200 (78). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 8.41 (1H, с, 1-H); 8.26 (1H, д, 9-H, $^4J_{9,7} = 2.4$); 8.16 (1H, д, 7-H, $^4J_{7,9} = 2.4$, $^3J_{7,6} = 8.5$); 7.47 (1H, д, 6-H, $^3J_{7,6} = 8.5$); 3.17 (1H, м, 5-H, $^3J_{5,\text{Me}} = 7.0$, $^3J_{4e,5a} = 3.4$, $^3J_{4e,5a} = 10.7$); 2.13 (1H, д, д, 4e-H, $^2J_{4a,4e} = 14.7$, $^3J_{4e,5a} = 3.4$); 1.76 (1H, д, д, 4a-H, $^2J_{4a,4e} = 14.7$, $^3J_{4a,5a} = 10.7$); 1.41 (3H, д, 5-Me, $^3J_{5,\text{Me}} = 7.0$); 1.30–1.80 (10H, м, C_6H_{10}). Найдено, %: C 70.61; H 7.33; N 9.97. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.59; H 7.35; N 10.29. Выход 91%.

4,5-Дигидро-5,5-диметил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] (7). К раствору 2.43 г (0.01 моль) соединения **3** в 50 мл дихлорметана при 25 °C добавляют 0.18 г (0.50 ммоль) ДБ-18-К-6 и затем 1.58 г (0.01 моль) перманганата калия порциями по 1/3 через каждые 30 мин. Перемешивают 6 ч (контроль ТСХ). Отфильтровывают оксид марганца, промывают 200 мл дихлорметана. Краун-эфир отделяют, как описано выше. После отгонки растворителя получают 2.16 г (90%) соединения **7** в виде желтого вязкого масла, R_f 0.55 (этилацетат–гексан, 1 : 1). ИК спектр, ν : 1638 см^{-1} (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 241 (M^+ , 70), 226 (36), 212 (20), 198 (30), 186 (36), 145 (100), 129 (54), 117 (20), 115 (38), 105 (2), 102 (12), 98 (10), 91 (36), 77 (26). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.41 (1H, с, 1-H); 7.45–7.15 (4H, м, C_6H_4); 2.08 (2H, с, 4- CH_2); 1.37 (6H, с, 5- Me_2); 1.80–1.15 (10H, м, C_6H_{10}). Найдено, %: C 84.47; H 9.29; N 5.62. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}$. Вычислено, %: C 84.65; H 9.54; N 5.81.

1,2,4,5-Тетрагидро-5-метил-2-тозил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] (8). К раствору 3.03 г (13.23 ммоль) амина **1** в 50 мл дихлорметана добавляют 4.75 г (24.90 ммоль) TsCl , 3.95 г (37.26 ммоль) Na_2CO_3 и 20 мл воды. Кипятят 6 ч. Добавляют еще 2.50 г (12.00 ммоль) TsCl и 1.00 г (25.00 ммоль) едкого натра и кипятят 24 ч (контроль ТСХ). Выливают в воду, экстрагируют дихлорметаном (4×50 мл), экстракт промывают насыщенным раствором карбоната натрия (2×100 мл), сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки дихлорметана дважды перекристаллизовывают из гексана, получают 2.62 г (57%) соединения **8**, белые кристаллы, т. пл. 126–128 °C, R_f 0.58 (этилацетат–гексан, 1 : 1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1161 (SO_2 сим.), 1334 (SO_2 ас.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273 (19), 240 (35), 228 (36), 202 (100). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 7.27 (2H, AA', α -H); 7.25–7.10 (4H, м, C_6H_4); 7.05 (2H, BB', β -H); 4.82 (2H, с, 1- CH_2); 2.96 (1H, м, 5a-H, $^3J_{\text{Me},5a} = 7.0$, $^3J_{4e,5a} = 2.4$, $^3J_{4a,5a} = 11.0$); 2.33 (3H, с, Me–Ts); 2.24 (1H, д, д, 4e-H, $^2J_{4a,4e} = 15.3$, $^3J_{4e,5a} = 2.4$); 1.76 (1H, д, д, 4a-H, $^2J_{4e,4a} = 15.3$, $J_{4a,5a} = 11.0$); 1.34 (3H, д, 5-Me, $^3J_{\text{Me},5a} = 7.0$); 2.30–1.20 (10H, м, C_6H_{10}). Найдено, %: C 71.85; H 7.68; N 3.94. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 72.06; H 7.57; N 3.66.

1,2,4,5-Тетрагидро-1-аллил-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] (9). К аллилмагнийбромиду, полученному из 1.28 г (52.67 ммоль) магниевой стружки и 2.30 мл (26.49 ммоль) аллилбромида в 40 мл абсолютного эфира, при перемешивании добавляют раствор 4.04 г (17.66 ммоль) имина **5** в 10 мл абсолютного эфира. Кипятят 1 ч. Охлаждают, выливают на 20 см^3 колотого льда. Образующуюся эмульсию разлагают насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагируют эфиром (5×20 мл), сушат сульфатом магния. После удаления растворителя остаток очищают на оксиде алюминия (2×3 см), элюент эфир. Эфир отгоняют. Остаток, вязкое желтое масло, растворяют в абсолютном эфире и действием диоксангидрохлорида переводят в гидрохлорид. Гидрохлорид отфильтровывают и промывают этилацетатом (3 × 50 мл). Получают 4.04 г гидрохлорида соединения **9**, белые кристаллы, т. пл. 162–169 °C. При разложении гидрохлорида 5% раствором аммиака получают 3.70 г (78%) амина **9**, бесцветное масло, R_f 0.69 (этилацетат–гексан, 1 : 3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1634 (C=C), 3331 (N–H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 228 (100), 211 (2), 200 (5), 129 (18), 115 (18), 105 (16), 99 (27), 91 (32), 81 (18), 77 (38). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 7.30–7.05 (4H, м, C_6H_4); 5.98 (1H, м, 2'-H, $^3J_{2',1'A} = 5.8$, $^3J_{2',1'B} = 7.9$, $^3J_{2',3'\text{-транс}} = 15.9$, $^3J_{2',3'\text{-цис}} = 10.1$); 5.20 (1H, д, 3'-транс-H, $^3J_{2',3'\text{-транс}} = 15.9$); 5.13 (1H, д, 3'-цис-H, $^3J_{2',3'\text{-цис}} = 10.1$); 4.07 (1H, д, д, 1a-H, $^3J_{1a,1'A} = 4.9$, $^3J_{1a,1'B} = 9.2$); 3.33 (1H, м, 5a-H, $^3J_{5a,\text{Me}} = 7.0$, $^3J_{5a,4e} = 1.5$, $^3J_{5a,4a} = 11.0$); 2.75 (1H, м, 1'A-H, $^3J_{2',1'A} = 5.8$, $^3J_{1a,1'A} = 4.9$, $^2J_{1'A,1'B} = 13.7$); 2.54

(1H, м, 1'В-Н, $^3J_{2,1'В} = 7.9$, $^3J_{1a,1'В} = 9.2$, $^2J_{1'A,1'В} = 13.7$); 1.64 (1H, д. д, 4e-Н, $^3J_{5a,4e} = 1.5$, $^2J_{4e,4a} = 13.7$); 1.35 (3H, д, 5-Ме, $^3J_{5a,Me} = 7.0$); 1.11 (1H, д. д, 4a-Н, $^3J_{5a,4a} = 11.0$, $^2J_{4a,4e} = 13.7$); 2.00–1.20 (10H, м, C₆H₁₀). Найдено, %: С 84.44; Н 9.90; N 5.38. C₁₉H₂₇N. Вычислено, %: С 84.76; Н 10.04; N 5.20.

1,2,4,5-Тетрагидро-1-бензил-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан]

(10). К бензилмагнийхлориду, полученному из 2.14 г (88.00 ммоль) магниевой стружки и 4.92 мл (44.00 ммоль) бензилхлорида в 70 мл абсолютного эфира, добавляют при перемешивании 5.00 г (22.03 ммоль) имида **5**, растворенного в 10 мл абсолютного эфира, кипятят 1 ч. Охлаждают и выливают на 40 см³ колотого льда, образующуюся эмульсию разлагают насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагируют эфиром (4×50 мл), сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки эфира перекристаллизовывают из смеси гексан-этилацетат. Получают 4.77 г (68%) амина **10**, белые кристаллы, т. пл. 122–125 °С, R_f 0.49 (этилацетат–гексан, 1 : 3). ИК спектр, ν : 3355 см⁻¹ (N–H). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 228 (4), 227 (15), 213 (7), 212 (5), 207 (4), 194 (41), 180 (16), 128 (14), 107 (100), 94 (50), 91 (34), 77 (89). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. J (Гц): 7.40–7.10 (9H, м, Н аром.); 4.22 (1H, д. д, 1a-Н, $^3J_{1a,1'A} = 3.7$, $^3J_{1a,1'В} = 10.7$); 3.35 (1H, д. д, 1'A-Н, $^2J_{1'A,1'В} = 13.1$, $^3J_{1a,1'A} = 3.7$); 3.35 (1H, м, 5a-Н, $^3J_{5a,Me} = 7.0$, $^3J_{5a,4a} = 10.7$); 2.99 (1H, д. д, 1'В-Н, $^2J_{1'A,1'В} = 13.1$, $^3J_{1a,1'В} = 10.7$); 1.48 (1H, д, 4e-Н, $^2J_{4a,4e} = 13.7$, $^3J_{5a,4e} = 0.0$); 1.34 (3H, д, 5-Ме, $^3J_{5a,Me} = 7.0$); 1.14 (1H, д. д, 4a-Н, $^2J_{4a,4e} = 13.7$, $^3J_{5a,4a} = 10.7$); 1.70–0.80 (10H, м, C₆H₁₀). Найдено, %: С 86.41; Н 9.29; N 4.18. C₂₃H₂₉N. Вычислено, %: С 86.52; Н 9.09; N 4.39.

2,4,5,9b-Тетрагидро-5-метил-1,1-дихлор-3Н-спиро[азиридино[3,1-а]бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] (**11**). К раствору 0.50 г (2.20 ммоль) имида **5** и 0.039 г (0.11 ммоль) ДБ-18-К-6 в 10 мл хлороформа при интенсивном перемешивании добавляют 0.88 г (22.00 ммоль) порошка едкого натра. Кипятят 30 ч (контроль ТСХ). Осадок неорганических солей отфильтровывают, промывают хлороформом (2×25 мл). Остаток после отгонки хлороформа хроматографируют на оксиде алюминия (1×30 см), элюент этилацетат–гексан, 1 : 30. Выделяют 0.13 г (19%) соединения **11** в виде светло-желтого масла, R_f 0.53 (этилацетат–гексан, 1 : 3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 313 (7), 311 (59), 309 (M⁺, 77), 229 (71), 228 (100), 208 (83), 179 (80), 131 (95), 129 (77), 115 (76), 103 (44), 91 (55), 81 (70), 77 (36). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., J (Гц): 7.25–7.15 (4H, м, C₆H₄); 4.90 (1H, с, 9b(акс.)-Н); 3.30 (1H, м, 5a-Н, $^3J_{5a,Me} = 7.0$, $^3J_{5a,4a} = 11.0$, $^3J_{5a,4e} = 0.0$); 1.65 (1H, д, 4e-Н, $^2J_{4a,4e} = 13.7$, $^3J_{5a,4e} = 0.0$); 1.37 (3H, д, 5-Ме, $^3J_{5a,Me} = 7.0$); 1.16 (1H, д. д, 4a-Н, $^2J_{4a,4e} = 13.7$, $^3J_{5a,4a} = 11.0$); 2.20–1.20 (10H, м, C₆H₁₀). Найдено, %: С 65.88; Н 6.55; N 4.80. C₁₇H₂₁Cl₂N. Вычислено, %: С 66.02; Н 6.79; N 4.53.

3,5,6,10b-Тетрагидро-6-метил-1-фенокси-2-оксо-4Н-спиро[азетидино[4,1-а]бенз-2-азепин-4,1'-циклогексан] (**12**). К раствору 0.35 г (1.85 ммоль) TsCl в 10 мл дихлорметана последовательно добавляют 0.28 г (1.85 ммоль) феноксиуксусной кислоты, 0.44 мл (3.20 ммоль) триэтиламина и через 10 мин 0.42 г (1.85 ммоль) имида **5**, растворенного в 2 мл дихлорметана. Перемешивают 3 ч (контроль ТСХ). Затем добавляют приготовленный как указано выше раствор 0.35 г (1.85 ммоль) TsCl, 0.28 г (1.85 ммоль) феноксиуксусной кислоты и 0.44 мл (3.20 ммоль) триэтиламина в 10 мл дихлорметана. Перемешивают еще 4 ч. Дихлорметан отгоняют, остаток очищают на короткой колонке с оксидом алюминия (1.5×4 см), элюент этилацетат–гексан, 1 : 10. Получают 0.44 г (68%) смеси изомеров (соотношение 52 : 48) соединения **12**. Желтое масло, R_f 0.56 и 0.62 (этилацетат–гексан, 1 : 10). ИК спектр, ν : 1737 см⁻¹ (C=O). Масс спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 362 (84), 361 (M⁺, 100), 270 (8), 268 (22), 256 (6), 243 (9), 226 (18), 225 (21), 211 (28), 200 (26), 196 (9), 183 (13), 172 (88), 169 (15), 155 (33), 144 (61), 143 (95), 142 (34), 131 (72), 130 (89), 129 (94), 128 (88), 124 (68), 115 (83), 105 (27), 94 (42), 91 (44), 81 (79), 77 (41), 69 (13), 65 (29). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., J (Гц): а) преобладающий изомер: 7.40–6.90 (9H, м, Н аром.); 5.15 (1H, д, 1-Н, $^3J_{10b,1} = 1.8$); 4.85 (1H, д, 10b-Н, $^3J_{10b,1} = 1.8$); 3.35 (1H, м, 6-Н); 1.38 (3H, д, 6-Ме, $^3J_{6,Me} = 6.7$); 2.00–1.20 (10H, м, C₆H₁₀); б) минорный изомер: 7.40–6.90 (9H, м, Н аром.); 5.41 (1H, д, 1-Н, $^3J_{10b,1} = 2.1$); 5.07 (1H, д, 10b-Н, $^3J_{10b,1} = 2.1$); 3.19 (1H, м, 6-Н); 1.45 (3H, д, 6-Ме, $^3J_{6,Me} = 7.3$); 2.00–1.20 (10H, м, C₆H₁₀). Найдено, %: С 83.40; Н 8.03; N 4.13. C₂₄H₂₇NO₂. Вычислено, %: С 83.48; Н 7.82; N 4.06.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант 99-03-32942а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Blaha, O. Cervinka, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **6**, 147 (1966).
2. A. Giovannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, **54**, 228 (1989).
3. N. Itoh, S. Sugasawa, *Tetrahedron*, **1**, 45 (1957).
4. W. M. Whaley, W. H. Hartung, *J. Org. Chem.*, **14**, 650 (1949).
5. R. C. Bernotas, G. Adams, A. A. Carr, *Tetrahedron*, **52**, 6519 (1996).
6. R. Alonso, K. Takahashi, B. Schönenberger, A. Brossi, *Heterocycles*, **26**, 1595 (1987).
7. S. Kasperek, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **17**, 45 (1974).
8. A. P. Venkov, S. M. Statkova-Abeghe, *Tetrahedron*, **52**, 1451 (1996).
9. В. В. Кузнецов, С. В. Ланцетов, А. Э. Алиев, А. В. Варламов, Н. С. Простаков, *ЖОрХ*, **28**, 74 (1992).
10. V. Kouznetsov, A. Palma, S. Salas, L. Y. Vargas, F. Zubkov, A. Varlamov, I. R. Martinez, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1591 (1997).
11. В. В. Кузнецов, С. В. Ланцетов, А. Э. Алиев, А. В. Варламов, Н. С. Простаков, *ХГС*, 1528(1991).
12. G. Simson, H. G. Pollie, *J. Chem. Soc. (London)*, 487 (1965).
13. A. F. Khlebnikov, T. Yu. Nikiforova, M. S. Novikov, R. R. Kostikov, *Synthesis*, 677 (1997).
14. M. Miyake, N. Tokutake, M. Kirisawa, *Synthesis*, 833 (1983).
15. K. D. Barrow, T. M. Spotswood, *Tetrah. Lett.*, 3325 (1965).
16. H. V. Kagan, J.-J. Basselier, J.-L. Luche, *Tetrah. Lett.*, 941 (1964).
17. Г. Ф. Леляк, Е. А. Поваляева, А. А. Филатова, А. С. Мезенцев, А. И. Чернышев, М. Г. Коротков, О. Г. Кесарев, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, 76 (1989).
18. T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, K. Wakisaka, H. Sugi, K. Tanigawa, *Heterocycles*, **12**, 795 (1979).

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

Поступило в редакцию 17.11.99