

А. В. Варламов, Ф. И. Зубков, К. Ф. Турчин^а,
А. И. Чернышев, Р. С. Борисов

СТЕРЕОХИМИЯ
[3+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ АКРИЛОНИТРИЛА
К N-ОКСИДУ 4,5-ДИГИДРО-5-МЕТИЛ-3Н-СПИРО[БЕНЗ-
2-АЗЕПИН-3,1'-ЦИКЛОГЕКСАНА]

[3+2]-Циклоприсоединение акрилонитрила к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана] в условиях как кинетического, так и термодинамического контроля протекает не регио- и не стереоселективно с образованием 8 изомерных 1-циано- и 2-циано-1,2,4,6,7,11b-гексагидро-7-метил-5Н-спиро[изоксазолидино[3,2-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексанов], шесть из которых выделены в индивидуальном виде. Их строение и стереохимия установлены методом ЯМР.

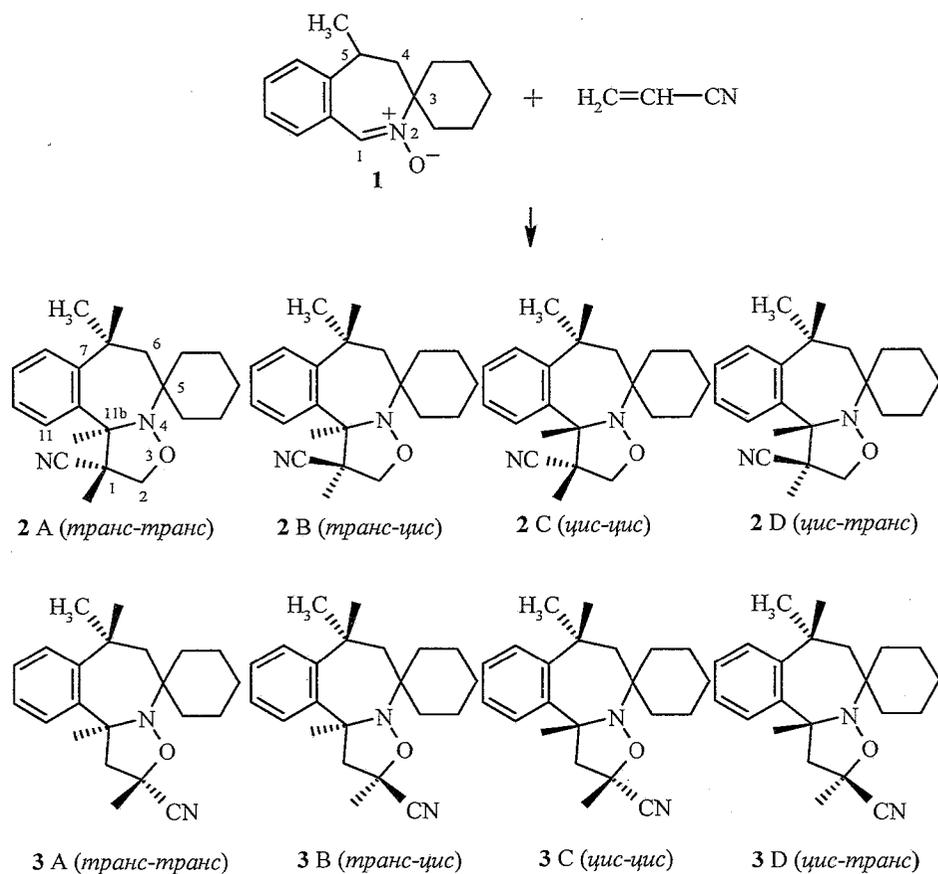
Ключевые слова: алкены, бенз-2-азепины, спиросоединения, циклические нитроны, [3+2]-циклоприсоединение.

Реакции [3+2]-циклоприсоединения – наиболее изученный раздел химии нитронов [1–3]. Интерес к этим реакциям обусловлен легкостью расщепления связи N–O в образующихся изоксазолинах и изоксазолидинах, что используется для построения сложных органических молекул. Как правило, межмолекулярное циклоприсоединение протекает с высокой степенью региоселективности, а состав аддуктов циклоприсоединения в зависимости от условий проведения реакции может определяться как кинетическим, так и термодинамическим контролем. Стереохимия [3+2]-циклоприсоединения к циклическим нитронам изучена меньше [4–6], а нитроны бенз-2-азепинового ряда не изучались вовсе. Регио- и стереоселективность циклоприсоединения к циклическим нитронам зависит от условий проведения реакции, величины электронной плотности на двойной связи диполярфила, стерических эффектов заместителей, а также от эффекта вторичного взаимодействия граничной орбитали атома азота нитрона с орбиталями заместителей диполярфила [4, 7]. Так, со 100% регио- и стереоселективностью протекает циклоприсоединение алкенов к циклическим нитронам, образующимся *in situ* из гидросиламинов в присутствии палладиевого катализатора [8]. Циклоприсоединение к 2-оксо-3-(этоксикарбонил)-3,4-дигидро-β-карболину в зависимости от строения алкена протекает с полной или высокой регио- и стереоселективностью. При этом из-за стерических препятствий происходит только *транс*-присоединение алкена относительно этоксикарбонильной группы в положении 3 [7].

Нами изучено циклоприсоединение акрилонитрила к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3H-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана] (**1**) [9]. Реакцию для препаративных целей проводили в толуоле с 3-кратным избытком акрилонитрила при 105 °С (сутки), для определения соотношения продуктов на разных стадиях реакции – в бензоле-d₆ с 10% избытком акрилонитрила при 20 °С в ампуле спектрометра ЯМР (7 дней).

В зависимости от ориентации акрилонитрила в процессе циклоприсоединения могут образовываться два региоизомера: 1-циано- и 2-циано-1,2,4,6,7,11b-гексагидро-7-метил-5H-спиро[изоксазолидино[3,2-α]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексаны] (**2** и **3** соответственно). Для каждого региоизомера возможно существование четырех геометрических изомеров, поскольку акрилонитрил может присоединяться как в *цис*-, так и *транс*-положение относительно группы 5-CH₃ соединения **1**, а циклоприсоединение протекает как через *экзо*-, так *эндо*-переходное состояние. Таким образом, аддукт циклоприсоединения может находиться в виде восьми изомеров – **2A-D** и **3A-D**, конфигурация которых может быть охарактеризована взаимным расположением атомов водорода 7-Н, 11b-Н и 1-Н (в ряду **2A-D**) или 2-Н (в ряду **3A-D**).

В нитроне **1** группа 5-CH₃ занимает псевдоэкваториальную ориентацию.



Реакционная смесь, полученная при проведении синтеза в толуоле, была подвергнута хроматографическому разделению. При этом изомеры **2A-D**, **3A** и **3C** были выделены в индивидуальном виде, а изомеры **3B** и **3D** получены в виде смесей с содержанием основного компонента 60–70%. Составы реакционных смесей приведены в табл. 1.

Таблица 1

Состав реакционных смесей, тип переходного состояния и направление атаки акрилонитрила при циклоприсоединении к нитрону 1

Соединение	Содержание в реакционных смесях, % *		Тип переходного состояния	Направление атаки акрилонитрила по отношению к 7-СН ₃	Взаимное расположение протонов 7-Н, 11b-Н, 1-Н (2) и 2-Н (3)
	при 20 °С* ²	при 105 °С* ³			
2A	16	34	экзо	транс	транс-транс
2B	15	6	эндо	транс	транс-цис
2C	5	2	эндо	цис	цис-цис
2D	17	25	экзо	цис	цис-транс
3A	16	7	экзо	транс	транс-транс
3B	3	7	эндо	транс	транс-цис
3C	17	7	экзо	цис	цис-цис
3D	11	12	эндо	цис	цис-транс

* Определено по спектрам ЯМР ¹H.

*² После 7 дней выдерживания в ампуле спектрометра ЯМР ¹H при 20 °С, соотношение 2/3 ~1:1.

*³ После 24 ч кипячения в толуоле, соотношение 2/3 ~1:2.

Содержание изомеров **2A-D** и **3A-D** в реакционных смесях определяли по интегральным интенсивностям сигналов в спектрах ЯМР ¹H в области 2.3–4.9 м. д. Параметры характерных сигналов в спектрах ЯМР ¹H изомеров **2** и **3** приведены в табл. 2. Строение всех изомеров **2** и **3** установлено по спектрам ЯМР ¹H и ¹³C с использованием методов гомоядерной (¹H–¹H) и гетероядерной (¹H–¹³C) корреляционной спектроскопии, а также измерением ядерных протон-протонных эффектов Оверхаузера (об установлении стереохимии изомеров **2** и **3** будет сообщено в отдельной публикации).

Как видно из данных табл. 1, в условиях кинетического контроля (20 °С) реакция циклоприсоединения протекает не регио- и не стереоселективно. Соотношение региоизомеров 2/3 ~1:1. Все стереоизомеры, кроме **2C** и **3B**, образуются с близкими выходами. Переходное состояние для соединений **2C** и **3B** затруднено, вероятно, по стерическим причинам. При 20 °С через 30 мин степень превращения **1** в **2** и **3** составляла 9%; после 7 сут реакция практически завершилась, конверсия составляла 93%. Соотношение изомеров в реакционной смеси по мере протекания реакции практически не менялось. При 105 °С циклоприсоединение становится регионаправленным. В реакционной смеси преобладает региоизомер **2** (соотношение 2/3 ~2:1), соответствующий поляризации двойной связи в акрилонитриле. Для изомера **2** возрастает также и стереоселективность. Все отмеченные особенности могут быть удовлетворительно объяснены в рамках понятий обратимости циклоприсоединения, кинетического и термодинамического

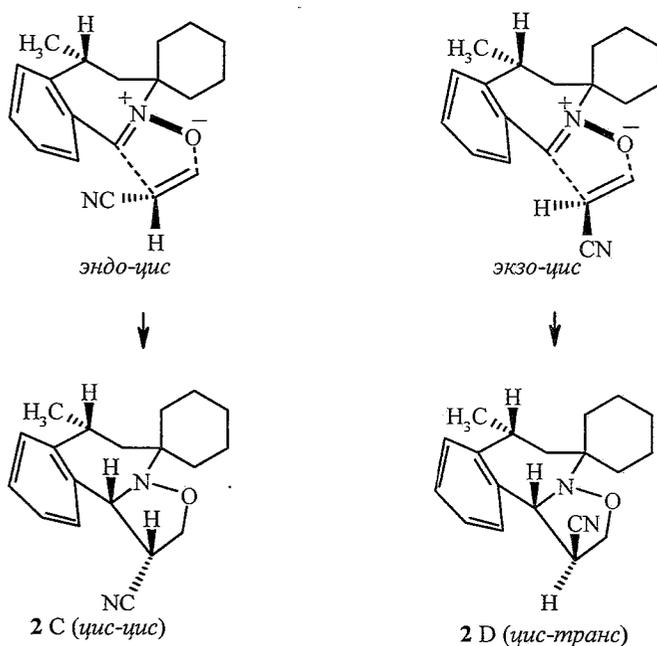
Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H изомеров 2А-D, 3А-D в C_6D_6

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (мультиплетность)						КССВ, J , Гц					
	1А-Н	1В-Н	2А-Н	2В-Н	7-Н	11b-Н	1, 1	1, 2А или 2, 1А	1, 2В или 2, 1В	1А, 11b	1В, 11b	2, 2
2А	2.67 (д. д. д)		3.52 (д. д)	3.33 (т)	3.32 (м)	4.64 (д)	—	5.2	8.2	7.2		8.2
2В	2.87 (д. т)		3.71 (д. д)	3.32 (д. д)	3.74 (м)	4.21 (д)	—	3.6	7.2	7.2		8.4
2С	2.78 (д. т)		3.71 (д. д)	3.29 (д. д)	2.79 (м)	4.11 (д)	—	3.6	6.0	6.0		8.0
2D	3.24 (д. д. д)		3.66 (д. д)	3.48 (д. д)	2.65 (м)	4.65 (д)	—	4.8	6.4	6.8		8.0
3А	2.34 (д. д. д)	~1.87 (уш. м)	3.88 (д. д)		3.34 (м)	4.58 (т)	12.8	2.0	8.2	8.4	8.4	—
3В	2.24 (д. д. д)	2.20 (д. д. д)	3.88 (д. д)		3.51 (м)	4.11 (т)	12.2	8.4	5.6	8.4	8.4	—
3С	2.62 (д. д. д)	1.80 (д. д. д)	3.95 (д. д)		2.83 (м)	4.11 (д. д)	12.8	4.4	7.6	7.0	8.8	—
3D	2.52 (д. д. д)	1.86 (д. д. д)	4.05 (д. д)		2.77 (м)	4.52 (д. д)	12.2	7.6	1.6	11.2	5.2	—

контроля [2, 10]. Содержание стереоизомеров **2A-D** и **3A-D** в реакционных смесях определяется как направлением подхода акрилонитрила к нитронному фрагменту соединения **1** (*цис*- или *транс*-присоединение относительно группы 5-CH₃), так и типом переходного состояния (*экзо*- или *эндо*-). При 20 °C *цис*- и *транс*-присоединение акрилонитрила протекает с равной вероятностью (соотношение аддуктов *цис*- и *транс*-присоединения: $\Sigma(2C, 2D, 3C, 3D)/\Sigma(2A, 2B, 3A, 3B) \sim 1:1$), при 105 °C несколько преобладает *транс*-присоединение (соотношение $\sim 1:1.2$). Однако для каждого из региоизомеров **2** и **3** можно отметить свои особенности в направлении присоединения акрилонитрила к нитрону **1**, обусловленные, вероятно, стерическими факторами. Так, при образовании региоизомера **2** и при 20 °C $\Sigma(2C, 2D)/\Sigma(2A, 2B)$, и при 105 °C предпочтительнее *транс*-присоединение акрилонитрила (при 20 °C $\sim 1:1.3$, при 105 °C $\sim 1:1.5$), а при образовании региоизомера **3** – *цис*-присоединение (при 20 и 105 °C *цис/транс* $\sim 1.4:1$).

Как уже отмечалось, акрилонитрил может присоединяться к нитрону **1** двумя диастереоселективными путями, через *эндо*- и *экзо*-переходные состояния. В случае циклоприсоединения сопряженных алкенов к циклическим нитронам в условиях кинетического контроля обычно преобладают аддукты *экзо*-присоединения [4, 7, 11]. На схеме в качестве примера показаны *эндо*- и *экзо*-переходные состояния для присоединения акрилонитрила при образовании региоизомера **2**.



Анализ *эндо/экзо*-селективности для нашего случая показывает, что при 20 °C циклоприсоединение также протекает преимущественно через *экзо*-переходное состояние. Для региоизомера **2** соотношение $\Sigma(2A, 2D)/\Sigma(2B, 2C) \sim 1.6:1$, для региоизомера **3** *экзо/эндо* $\sim 2.3:1$. При 105 °C при

образовании стереоизомеров соединения **2** доля *экзо*-аддуктов возрастает до 7.9:1. При образовании изомеров **3** начинает преобладать *эндо*-присоединение (*экзо/эндо* ~1:1.4), что, вероятно, обусловлено вторичным орбитальным взаимодействием граничных орбиталей атомов азота нитрона и углерода нитрильной группы акрилонитрила [12]. В случае региоизомера **3** при *транс*-присоединении акрилонитрила соотношение *экзо*- и *эндо*-аддуктов (**3A/3B**) изменяется от 4.9:1 при 20 °C до 1:1 при 105 °C, а при *цис*-присоединении (**3C/3D**) соответственно от 1.5:1 до 1:1.7. Отмеченные закономерности регио- и стереоселективности циклоприсоединения акрилонитрила к нитрону **1** удовлетворительно объясняются с учетом стерических и вторичных орбитальных взаимодействий, а также обратимостью реакции циклоприсоединения.

Изучение масс-спектрометрического поведения выделенных в индивидуальном виде региоизомеров **2A-D** и **3A, 3C** (табл. 3) под действием электронного удара показало, что в масс-спектрах всех соединений наблюдается пик молекулярного иона с m/z 296, соответствующий их брутто-формуле. Наибольшую интенсивность в спектрах имеют пики с m/z 226 и 253. Образование осколочных ионов с m/z 281, 267 и 253 связано с расщеплением циклогексанового кольца (распады 1–3) и выбросом соответственно метильного, этильного и пропильного радикалов.

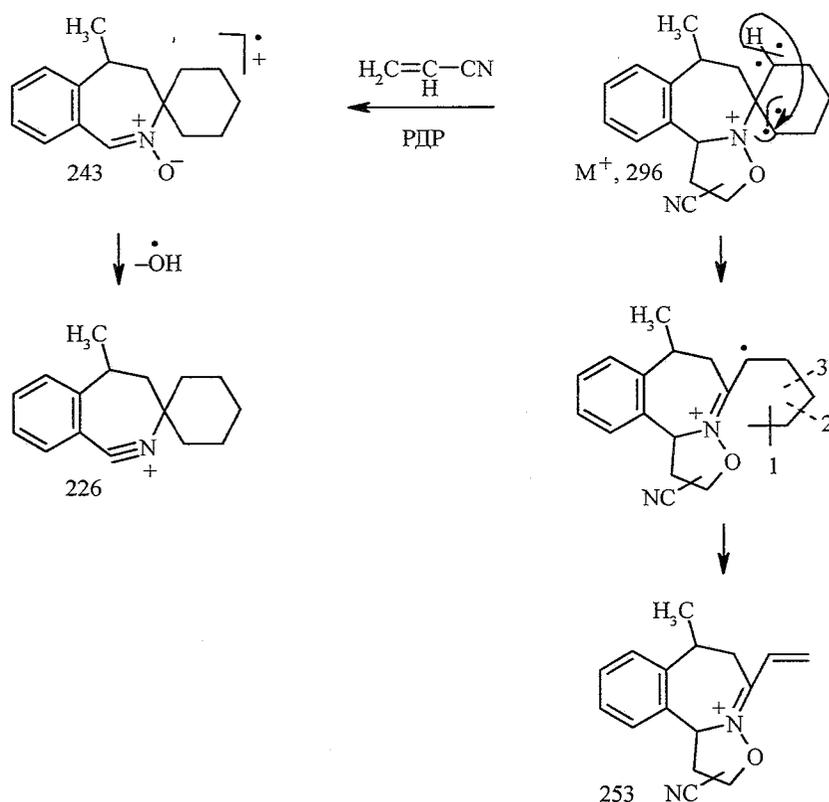


Таблица 3

Интенсивность ($I_{отн}$, %) основных фрагментных ионов
в масс-спектрах электронного удара цианозамещенных
спиро[изоксазоло[3,2-*a*]-5H-бенз-2-азепин-5,1'-циклогексанов] 2 и 3

Соединение	Ионы, m/z											
	296 M^+	281	267	253	243	226	211	201	185	184	170	169
2A	28	14	9	68	11	100	19	10	16	—	—	52
2B	15	4	4	16	14	100	13	11	13	—	35	—
2C	14	2	4	22	16	100	13	10	—	12	—	10
2D	42	13	28	100	11	75	17	10	—	13	—	18
3A	13	20	7	82	13	85	12	14	—	15	10	—
3C	37	11	16	100	15	73	12	12	—	15	10	—

Высокая интенсивность иона с m/z 253 обусловлена образованием относительно стабильной сопряженной системы [13]. Второе направление фрагментации ионов M^+ связано с элиминированием молекулы акрилонитрила в результате ретродиенового распада (РДР). Образующийся при этом ион исходного нитрона 1 с m/z 243 отщепляет радикал HO^{\bullet} , давая фрагментный ион с m/z 226. Указанные выше характеристические фрагментные ионы подтверждают структуру соединений 2 и 3, однако не позволяют делать какие-либо предположения об их стереохимии.

Таблица 4

Характеристики выделенных в индивидуальном виде
спиро[изоксазолидинобенз-2-азепин-5,1'-циклогексанов] 2A-2D и 3A, 3C

Соединение	Найдено, % * Вычислено, %			Г. пл., °C (из гексана)	ИК спектр, cm^{-1} ν_{CN}	R_f *3	Выход, % *4
	C	H	N				
2A	<u>76.82</u>	<u>7.85</u>	<u>9.46</u>	104.0–106.5	2244	0.60	7.7
	77.00	7.70	9.46				
2B	<u>76.90</u>	<u>7.50</u>	<u>9.32</u>	133.0–133.5	2246	0.28	8.9
	77.00	7.70	9.46				
2C	<u>77.21</u>	<u>7.43</u>	<u>9.58</u>	126.0–127.0	2256	0.26	6.1
	77.00	7.70	9.46				
2D	—	—	—	*2	2248	0.25	>1.0
	77.00	7.70	9.46				
3A	<u>76.80</u>	<u>7.81</u>	<u>9.42</u>	105.5–106.5	2248	0.43	7.2
	77.00	7.70	9.46				
3C	<u>76.71</u>	<u>7.71</u>	<u>9.68</u>	128.0–129.0	2245	0.36	7.4
	77.00	7.70	9.46				

* Брутто-формула всех синтезированных соединений $C_{19}H_{24}N_2O$.

*2 Из-за малого выхода соединение характеризовалось с помощью ИК, ЯМР 1H спектроскопии и масс-спектропии.

*3 Этилацетат–гексан, 1:4.

*4 Выход индивидуальных изомеров после хроматографического разделения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-20 в таблетках КВт. Масс-спектры измерены на приборе Varian MAT 112 с прямым вводом образца в источник ионов при ионизирующем напряжении 70 эВ. Спектры ЯМР ^1H ~7% растворов изомеров **2A-D**, **3A**, **3C**, смесей **3B** и **3D**, а также реакционных смесей в C_6D_6 регистрировали при 20 °С на спектрометре UNITY plus 400 с рабочей частотой 400 МГц. Химические сдвиги измерены относительно сигнала остаточных протонов растворителя (C_6HD_5 7.15 м. д.). Для колоночной хроматографии использовали нейтральный оксид алюминия нулевой степени активности по Брокману, для ТСХ – пластины Silufol UV-254, проявление парами иода.

1-Циано- и 2-циано-1,2,4,6,7,11b-гексагидро-7-метил-5H-спиро[изоксазолидино-[3,2-a]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексаны] (2A-D и 3A-D). Раствор 1.70 г (7.00 ммоль) нитрона **1** и 1.12 г (21.00 ммоль) акрилонитрила в 30 мл толуола кипятят 24 ч. Толуол и остаток акрилонитрила удаляют в вакууме. Полученную стеклообразную массу хроматографируют на колонке с оксидом алюминия (60 × 1.5 см), элюент этилацетат–гексан, 1:50. Разделенные на узкие фракции смеси изомеров хроматографируют дополнительно. Суммарный выход всех выделенных фракций 85% (табл. 4).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 99-03-3942a).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. St. Black, R. F. Crosier, V. Ch. Davis, *Synthesis*, 205 (1975).
2. J. J. Tufariello, *Nitrones in 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa A., Wiley Intersci., N. Y., Vol. 2, 1984.
3. P. N. Confalon, E. M. Huie, *The [3+2]-Nitron Olefine Cycloaddition Reaction, Organic Reactions*, J. Wiley a. Sons, N. Y., 1988, 36, 1.
4. M. Burdisso, R. Gandolfi, P. Grünanger, A. Rastelli, *J. Org. Chem.*, **55**, 3427 (1990).
5. М. Г. А. Швехгеймер, *XTC*, 435 (1998).
6. K. Torssell, *Nitrile Oxides and Nitronate in Organic Synthesis. Novel Strategies in Synthesis*, Ed. H. Feuer, VCH Publ. Inc., 1988.
7. R. Plate, P. Hermkens, J. Smits, H. Ottenheijm, *J. Org. Chem.*, **51**, 309 (1986).
8. S. I. Murahashi, H. Mitsui, T. Watanabe, S. I. Zenki, *Tetrah. Lett.*, **24**, 1049 (1983).
9. V. Kouznetsov, A. Palma, S. Salas, L. Vargas, F. Zubkov, A. Varlamov, J. Martinez, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1591 (1997).
10. G. Bianchi, C. De Micheli, R. Gandolfi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 721 (1979).
11. J. J. Tufariello, Sk. A. Ali, *Tetrah. Lett.*, 4647 (1978).
12. M. Joucla, F. Tonnard, D. Gme, J. Hamelin, *J. Chem. Res.*, 240 (1978).
13. П. Б. Терентьев, П. П. Станкявичус, *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс, 1987.

Российский университет дружбы народов,
Москва 117927
e-mail: avarlamov@sci.pfu.edu.ru

Поступило в редакцию 20.10.99

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