

На правах рукописи

РГБ ОД

4 ДЕК 2000

ЗУБКОВ ФЁДОР ИВАНОВИЧ

Синтез замещённых и спироаннелированных бенз-2-азепинов, 1,2,3-оксатиазин-2,2-диоксидов, азетидинов, 7-окса-1-азабицикло[2.2.1]гептанов и 6-фенилпиперидин-4-олов на основе гомоаллиламинов и их нитронов.

Изучение [3+2] циклоприсоединения алкенов к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3H-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана]

(02.00.03. – органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени кандидата химических наук

Москва, 2000 г.

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов.

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор Варламов А.В.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор Юровская М.А.

доктор химических наук, профессор Мочалин В.Б.

Ведущая организация:

Центр фотохимии РАН

Защита диссертации состоится 26 декабря 2000 г. в 15 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 053.22.07. в Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан 25 ноября 2000 г.

Учёный секретарь диссертационного
совета, кандидат химических наук, доцент:



Курилкин В.В.

Г 26-4, 0
2001 11 10

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Разработка методов синтеза гетероциклических соединений на основе легкодоступных синтонов является актуальной задачей органической химии. В этом плане большой интерес представляют гомоаллиламины, которые легко могут быть получены из оснований Шиффа и аллилмагнийгалогенидов. Окисление гомоаллиламинов до соответствующих нитронов значительно расширяет их синтетические возможности. Однако, несмотря на синтетические перспективы, гомоаллиламины остаются сравнительно мало изученными объектами.

На основе реакции внутримолекулярной циклизации гомоаллиламинов на кафедре органической химии РУДН разработаны трёхстадийные методы синтеза 2-замещённых и 2-спироаннелированных 4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов, 3-спироаннелированных 5-метил- и 1,5-диметил-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-бенз-2-азепинов, что позволило начать систематическое изучение их реакционной способности.

Изыскание возможностей синтеза на основе гомоаллиламинов интересных в биологическом плане азетидинов, пиперидолов с заданным расположением заместителей, новых замещённых и конденсированных бенз-2-азепинов определяет новизну и актуальность настоящей работы.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Российского университета дружбы народов (шифр темы 906612, номер гос. регистрации 01.960.006350), НТП МВПО "Общая и техническая химия" (гранты ФТ-15 и 01.0203Ф) и РФФИ (грант 99-03-32942).

Цель работы.

1. Оптимизировать метод синтеза 3-замещённых и спироаннелированных бенз-2-азепинов. На основе гомоаллиламинов осуществить синтез 1,2,3-оксатиазин-2,2-диоксидов и изучить их превращения в кислой и основной средах.

2. Установить направление нитрования в бенз-2-азепинах, а также возможность их окисления до N-оксидов.
3. Осуществить окисление гомоаллиламинов до соответствующих нитронов и изучить закономерности их превращения в 7-окса-1-азабицикло[2.2.1]гептаны и пиперидин-4-олы (разработка стереоселективного метода синтеза).
4. Изучить закономерности [3+2] циклоприсоединения некоторых олефинов и АДКЭ к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3H-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана].

Научная новизна. Синтезирован ряд новых по характеру замещения тетрагидробенз-2-азепинов. Осуществлено их региоспецифичное нитрование по положению C₈ и окисление в соответствующие нитроны. Найдены условия циклизации гомоаллиламинов в 1,2,3-оксаиазин-2,2-диоксиды и расщепления последних до 2-замещённых и 2-спироаннелированных 1-бензил-4-метилазетидинов и 1,3-аминоспиртов.

Впервые изучены закономерности [3+2] циклоприсоединения олефинов к нитрому бенз-2-азепинового ряда. Установлено, что акрилонитрил, метил- и этилакрилаты присоединятся не регио- и не стереоспецифично с образованием всех восьми теоретически возможных изомерных спиро[изоксазолинобенз-2-азепинциклогексанов], а триметилвинилсилан и стирол - региоспецифично, но не стереоселективно. Строение изомерных спиро[изоксазолинобенз-2-азепинциклогексанов] установлено с помощью ЯМР и подтверждено РСА.

Осуществлён синтез N-оксидов N-бензилзамещённых гомоаллиламинов и изучена стереохимия их внутримолекулярной циклизации в замещённые 7-окса-1-азабицикло[2.2.1]гептаны. Восстановительное расщепление последних явилось основой для разработки стереоселективного метода синтеза 2-замещённых и 2-спироаннелированных 6-фенилпиперидин-4-олов с экваториальным расположением всех заместителей.

Практическая значимость работы. Оптимизирован метод синтеза 3-замещённых 5-метил(5,5-диметил)-1,2,4,5-тетрагидробенз-2-азепинов, позволивший получать их с выходами 50-85%. Разработан стереоселективный метод синтеза 2-замещённых и 2-спироаннелированных 6-фенилпиперидин-4-олов с *цис*-расположением всех заместителей. Найден новый метод синтеза 2-замещённых и 2-спироаннелированных 1-бензил-4-метилазетидинов.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на III Всероссийском конгрессе "Человек и лекарство" (1996 г., Москва), 36 конгрессе IUPAC (1997 г., Швейцария), 12-Международном конгрессе по органическому синтезу (1998 г., Италия), Международной научной конференции "Органический синтез и комбинаторная химия" (1999 г., Звенигород), 1-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти Коста А.Н. (2000 г., Суздаль), XXXII-XXXVI Научных конференциях факультета физико-математических и естественных наук.

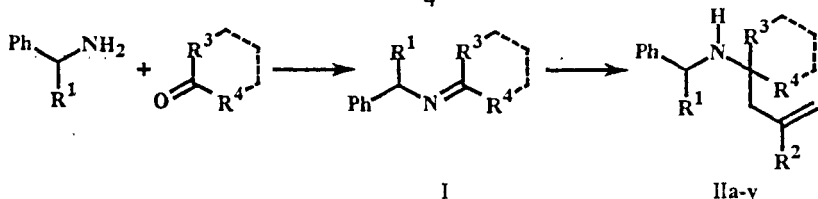
Публикации. По материалам диссертации опубликовано 14 работ.

Структура и объём диссертации: Диссертация объёмом 145 страниц, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов работы, экспериментальной части и выводов. Работа содержит 29 таблиц, библиография содержит 108 названий.

Основное содержание работы

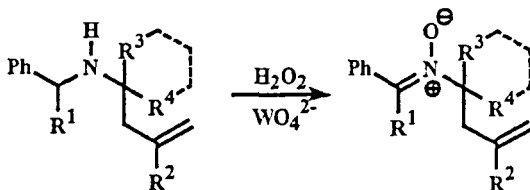
1. Синтез 4-замещённых 4-N-бензиламинобутенов-1 и соответствующих нитронов

Необходимые для выполнения настоящего исследования 4-замещённые 4-N-бензиламинобутены-1 Па-у получали взаимодействием азометинов I с аллил- или метилмагнийгалогенидами с выходами 40-89% считая на исходный амин.



R^1 а-н,р,с-Н, R^1 о,п,т,у-Ме; R^2 а-п-Н, R^2 р-у-Ме; R^3+R^4 а-(СН₂)₄, R^3+R^4 б,о,р,т-(СН₂)₅, R^3+R^4 в-(СН₂)₆, R^3+R^4 г-(СН₂)₇; R^3 д-н-Н, R^3 к-м,п,с,у-Ме, R^3 н-Ph; R^4 д-С₉Н₁₉, R^4 е,м,н-Ph, R^4 ж-С₆Н₄ОМе(п), R^4 з-фурил-2, R^4 и-пиридил-4, R^4 к,п,с,у-Ме, R^4 л-С₇Н₁₅

1-*N*-Бензиламино-1-(пропенил-1)циклогексан **II**ф получен изомеризацией бутениламина **II**б в 85% серной кислоте.



IIa-и,л,о,р,ф

IIIa-о

III: R^1 а-н-Н, R^1 о-Ме; R^2 а-м,о-Н, R^2 н-Ме; R^3+R^4 а-(СН₂)₄, R^3+R^4 б,н,о-(СН₂)₅, R^3+R^4 в-(СН₂)₆, R^3+R^4 г-(СН₂)₇; R^3 д-н-Н, R^3 к,л-Ме, R^3 м-Ph; R^4 д-С₉Н₁₉, R^4 е,л,м-Ph, R^4 ж-С₆Н₄ОМе(п), R^4 з-фурил-2, R^4 и-пиридил-4, R^4 к-С₇Н₁₅

Бутениламины **II**а-и,л,о,р,ф окислены пероксидом водорода в присутствии вольфрамата натрия до соответствующих нитронов **III**а-п (выход 34-81%). Во всех случаях окисление проходило селективно по *N*-бензильному фрагменту.

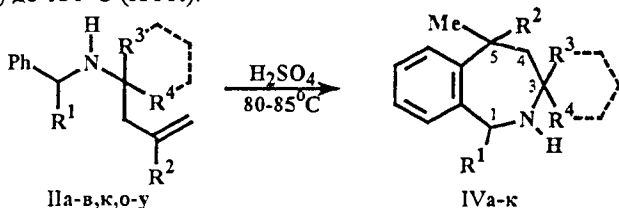
Гем-бензиламинопропенилциклогексан **II**ф в аналогичных условиях окислен в соответствующий нитрон **III**ф.

2. Синтез бенз-2-азепинов, 1,2,3-оксатиазин-2,2-диоксидов и азетидинов

Ранее 1,2,4,5-тетрагидро-5-метил(1,5-диметил)-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексаны(пентаны)] **IV**а,б,г были получены в РУДН внутримолекулярной циклизацией соответствующих 1-аллил-1-

бензиламиноциклоалканов IIa,б,о в конц. H_2SO_4 при 70-80°C. Однако, даже в лучших экспериментах выход целевых продуктов не превышал 35%.

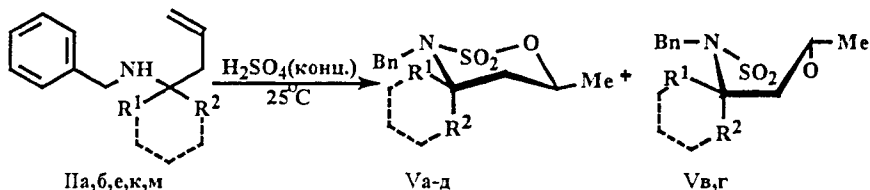
Приступая к систематическому изучению реакционной способности 3-замещённых бенз-2-азепинов, с целью повышения выхода, нами изучена циклизация соединения IIб под действием эфирата трёхфтористого бора, хлорида алюминия, фосфорной, полифосфорной кислот и серной кислоты различной концентрации. Температура реакции варьировалась от 25°C ($BF_3 \cdot OEt_2$) до 130°C (ПФК).



IV: R^1 а-в, д, е, з-Н, г, ж, и, к-Ме; R^2 а-д, ж-Н, е, з-к-Ме; R^3+R^4 а-(CH_2)₄, б, г, е, и-(CH_2)₅, в-(CH_2)₆; $R^3=R^4$ д, ж, з, к-Ме

Наиболее эффективным реагентом для внутримолекулярной циклизации оказалась 85% серная кислота, взятая в 15-25 кратном мольном избытке при 80-85°C. Выход азепина IVб в этих условиях составлял 45-50%. Такими же хорошими были выхода и других спиросоединений IVа, в, д, ж. При $R^2=Me$ выхода IVе, з-к составили 80-85%.

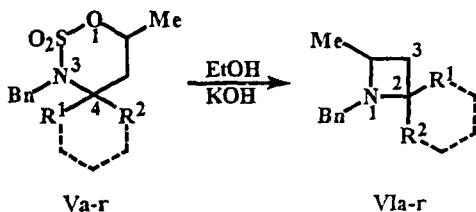
Как уже отмечалось выше, при циклизации IIб имеет место изомеризация алильного фрагмента в пропенильный с образованием соединения IIф. Выход соединения IIф при увеличении времени циклизации от 30 мин до 90 мин уменьшается с 13% до 3%.



V: R^1+R^2 а-(CH_2)₄, б-(CH_2)₅; R^1 в-Н, г, д-Ме; R^2 в, г-Ph, д-Ме

При взаимодействии соединений Па,б,е,к,м с 94-96% H_2SO_4 при $25^\circ C$ в течение суток образовывались оксатиазины Va-д, выход которых составлял 35-85%. По данным ТСХ бенз-2-азепины IV при $25^\circ C$ не образуются. По-видимому, на первой стадии H_2SO_4 присоединяется по двойной связи аллильного радикала, образовавшаяся при этом внутримолекулярная аммонийная соль, под действием избытка серной кислоты в дальнейшем отщепляет воду, превращаясь в оксатиазины V. Строение последних подтверждено комплексом спектральных данных. В ИК спектре наблюдаются полосы колебаний SO_2 при 1215 и 1270 cm^{-1} . Полосы поглощения в области 2700-2250 cm^{-1} (NH_2^+) отсутствуют. В масс-спектрах N-бензилзамещённых Va-д имеются мало интенсивные пики ионов M^+ (1-3%) соответствующие их брутто-формулам, а также фрагментные ионы $[M-SO_3]^+$ и с m/z 91 ($PhCH_2$).

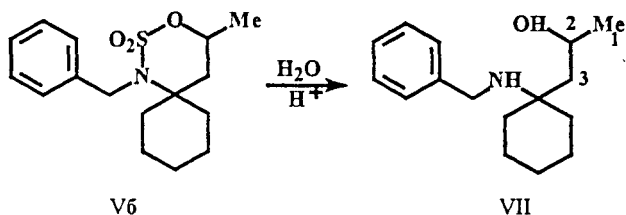
Оксатиазины Va,б,д существуют в виде одного изомера в конформации "кресло" с экваториальной 6-Me группой, на что указывает наличие одного набора сигналов от каждого из протонов молекулы в их спектрах ЯМР 1H . Соединения Vв,г образуются в виде смеси двух изомеров. Один из них существует в конформации "кресло", а другой конформационно не однороден и, видимо, предпочтительно находится в конформации "ванна" с псевдоэкваториальными 4-Ph и 6-Me группами. Величины КССВ $J_{5,6}$ и $J_{4,5}$ подтверждают это предположение.



V, VI: R^1+R^2 a-(CH_2)₄, б-(CH_2)₅; R^1 в-Н, г-Me; R^2 в,г-Ph

При взаимодействии оксатиозинов Va-г с кипящим 15%-ым спиртовым раствором едкого кали с умеренным выходом (30-61%) образуются азетидины VIa-г. Предполагаемый механизм реакции включает

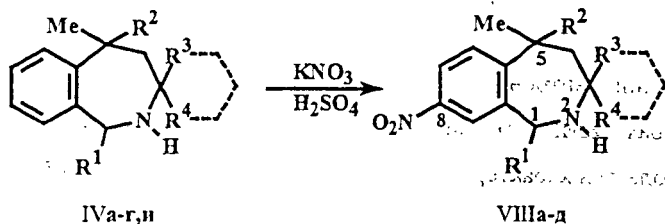
разрыв под действием основания связи S-N с последующей внутримолекулярной атакой образовавшимся амид-анионом атома углерода C₆.



Гидролиз оксатиазина V6 в кислой среде приводит к образованию аминоспирта VII.

3. Изучение нитрования и окисления тетрагидробенз-2-азепинов

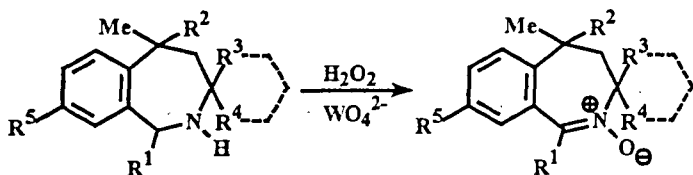
1,2,4,5-Тетрагидро-3Н-бенз-2-азепины остаются мало изученными соединениями. На единичных примерах осуществлено их электрофильное нитрование, бромирование, ацилирование и окисление до нитронов. В большинстве случаев электрофильное замещение протекало региоселективно по C₈, однако положение заместителя в ароматическом ядре бенз-2-азепинового цикла строго не определялось. Нами на большом числе соединений изучены регионаправленность нитрования спиро[бенз-2-азепинциклоалканов] IV и окисление их до нитронов.



VIII: R¹ а-в-Н, г,д-Ме; R² а-г-Н, д-Ме; R³+R⁴ а-(CH₂)₄, б,г,д-(CH₂)₅, в-(CH₂)₆

Нитрование спиро[бензазепинциклоалканов] IVa-г,и нитратом калия в конц. H₂SO₄ при 40-45°C протекает региоспецифично с образованием 8-

нитрозамещённых VIIa-д с выходом 53-72%. Положение нитрогруппы однозначно установлено на основании данных ЯМР и РСА. Ранее было показано, что бензазепин IVг существует в виде смеси двух изомеров по расположению 1-Me и 5-Me групп. Однако после нитрования из реакционной смеси было выделено нитропроизводное VIIIг с *транс*-дизкваториальным расположением этих групп, что подтверждено с помощью РСА. Сопоставление данных РСА и ЯМР показывает, что и в кристаллическом состоянии и в растворе бензазепиновый цикл соединений IV и VIII имеет конформацию "кресло".



IVa-г,е-и; VIIa,б

IXa-к

IX: R¹ а-в,е,ж,и,к-Н, г,з,д-Ме; R² а-д,и,к-Н, е-з-Ме; R³+R⁴ а,и-(СН₂)₄, б,г,е,з,к-(СН₂)₅, в-(СН₂)₆; R³=R⁴ д,ж-Ме; R⁵ а-з-Н, и,к-NO₂

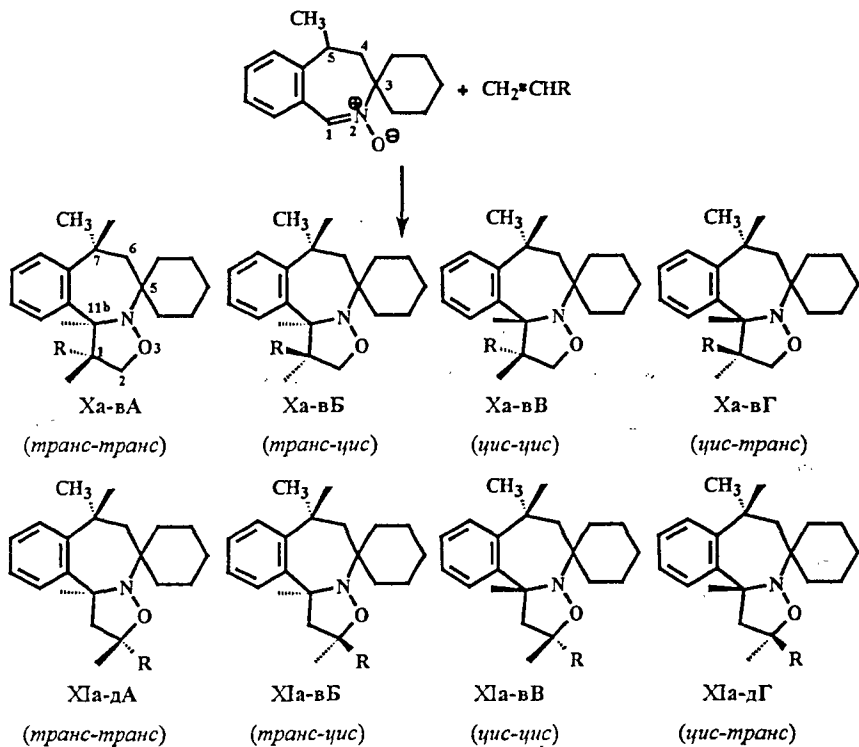
С целью получения новых эффективных антиоксидантов бензазепины IVa-г,е-и и нитропроизводные VIIa,б окислены пероксидом водорода в смеси ацетон-вода в присутствии Na₂WO₄ до соответствующих нитронов IXa-к. Выхода составили 65-92%.

Строение нитронов IXa-к подтверждено с помощью ИК и ЯМР спектроскопии. В их ИК спектрах имеются интенсивные полосы колебаний нитронного фрагмента при 1172-1243 и 1550-1651 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹Н нитронов IXa-в,е,ж,и,к в области 7.95-7.98 м.д. наблюдается характеристичный синглетный сигнал протона 1-Н.

4. [3+2] Циклоприсоединение алкенов и АДКЭ к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана] (IXб)

Хотя реакция [3+2] циклоприсоединения к нитронам широко используется в органическом синтезе, нитроны бенз-2-азепинового ряда, являясь относительно трудно доступными соединениями, в этой реакции не изучались. С нашей точки зрения, установление закономерностей протекания реакции циклоприсоединения алкенов и алкинов к нитронам бенз-2-азепинового ряда необходимо для построения теоретических обобщений.

В качестве модельного нитрона выбран IXб, а в качестве диполярфилов: акрилонитрил, этил- и метилакрилат, стирол, триметилвинилсилан, АДКЭ.



R а-CN, б-CO₂Me, в-CO₂Et, г-Ph, д-SiMe₃

Реакцию циклоприсоединения проводили в бензоле или толуоле при 20°С или при кипении растворителя. Установлено, что

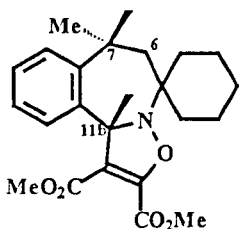
циклоприсоединение производных акриловой кислоты протекает не регио- и не стереоспецифично с образованием смеси восьми изомерных 1-R- и 2-R-замещённых 1,2,4,6,7,11b-гексагидро-7-метил-5H-спиро[изоксазолино [3,2-а]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексанов] Ха-в и XIa-в.

Стирол и триметилвинилсилан присоединяются к IXб региоспецифично, с образованием только XIг,д, которые образуются в виде двух стереоизомеров.

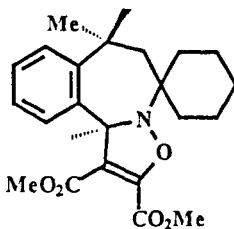
В случае акрилонитрила шесть изомеров Ха и XIa были выделены в индивидуальном виде, а два - в виде обогащённых смесей. Строение всех изомеров установлено по спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием методов гомоядерной ($^1\text{H}-^1\text{H}$) и гетероядерной ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$) корреляционной спектроскопии, а также измерением ЯЭО. Строение одного из региоизомеров - ХаА, установленное с помощью ЯМР, оказалось идентичным установленному при помощи РСА. По данным РСА азепиновый цикл в кристалле имеет конформацию "кресло". Анализ региоселективности циклоприсоединения акрилонитрила показывает, что при 20°C (кинетический контроль) образуется смесь Ха и XIa $\sim 1/1$, а при 105°C (термодинамический контроль) $\sim 2/1$. При 20°C циклоприсоединение протекает преимущественно через экзо-переходное состояние (экзо-/эндо- для Ха $\sim 1.6/1$, для XIa $\sim 2.3/1$). В условиях термодинамического контроля доля экзо-аддуктов для региоизомера Ха возрастает до $7.9/1$, а для региоизомера XIa уменьшается до $1/1.4$, что, вероятно, обусловлено наличием вторичного орбитального взаимодействия граничных орбиталей азота нитрона и углерода нитрильной группы.

Циклоприсоединение метил- и этилакрилата также протекает не регио- и не стереоспецифично. В первом случае в индивидуальном виде выделено два стереоизомера аддукта Хб, во втором четыре стереоизомера аддуктов Хв и XIв.

Присоединение триметилвинилсилана и стирола к IXб протекает региоспецифично. Региоизомеры XIг,д по данным ЯМР являются смесями стереоизомеров (~1/1) и образуются через экзо-переходное состояние при *цис*- и *транс*-атаке олефином молекулы нитрона, относительно 5-CH₃ группы, протекающей с равной степенью вероятности.



XII maj



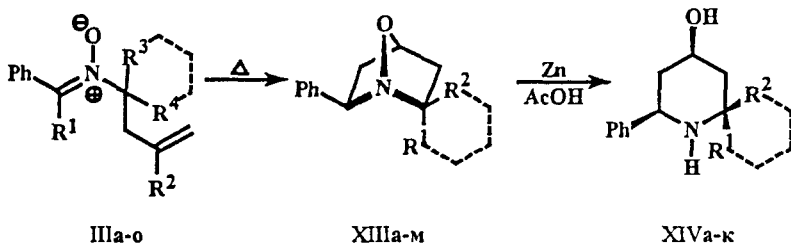
XII min

АДКЭ более активен, чем олефины в реакции циклоприсоединения к нитрону IXб и реагирует уже при 0°C. По данным хромато-масс-спектрометрии и ЯМР аддукт XII представляет собой смесь двух стереоизомеров (~13.3/1) по расположению заместителей при C₇ и C_{11b}, образующихся в результате присоединения АДКЭ в *цис*- и *транс*-положение к 5-CH₃ группе IXб. Преобладающий изомер выделен в индивидуальном виде кристаллизацией реакционной массы из гексана. По аналогии с литературными данными, наличие в мажорном изомере соединения XII только одной константы ³J_{6,7} позволяет делать заключение о *цис*-расположении протонов 11b-Н и 7-Н. Следовательно, этот изомер образуется в результате атаки АДКЭ из *цис*-положения относительно метильной группы исходного нитрона IXб.

5. Циклизация нитронов 4-замещённых 4-N-бензиламинобут-1-енов в 7-окса-1-азабицикло[2.2.1]гептаны. Стереоселективный синтез 2-замещённых бе-фенил-4e-гидроксипиперидинов.

Внутримолекулярное [3+2] циклоприсоединение нитронов к алкеновой связи протекает, как правило, с высокой регио- и стереоселективностью. Высокая стереоселективность и лёгкость расщепления связи N-O в образующемся изоксазолидиновом фрагменте позволяет использовать реакцию циклоприсоединения в синтезе сложных молекул, например, алкалоидов. В литературе описан синтез 2-фенил-7-окса-1-азабицикло[2.2.1]гептана и его трансформация в *cis*-N-метил-2-фенилпиперидин-4-ол. Эта стратегия использована нами для разработки стереоселективного метода синтеза 2-замещённых и спироаннелированных 6-фенилпиперидин-4-олов.

Нитроны IIIa-м при кипячении в толуоле или гептане превращаются в оксазабициклогептаны XIIIa-м. Реакция циклизации нитронов IIIa-ж,л,м протекает с высокой степенью стереоселективности, что позволяет выделять индивидуальные изомеры XIIIa-ж,к,л с *экзо*-расположением заместителей при C₂ и C₆ (у XIIIк 2-Ме имеет *эндо*-расположение) с выходом 36-83%.



XIII, XIV: R¹+R² a-(CH₂)₄, б-(CH₂)₅, в-(CH₂)₆, г-(CH₂)₇; R¹ д-з,м-Н, и-Ме, к,л-Ph; R² д-С₂H₁₉, е,л-Ph, ж-С₆H₄ОМе(п), з-фурил-2, и-С₇H₁₅, к-Ме, м-пиридил-4

Стереоселективность циклизации нитронов IIIз,к значительно ниже и бициклические соединения XIIIз,и представляют собой смеси изомеров по расположению заместителей при C₂. Нитроны IIIн-п в реакцию внутримолекулярной циклизации не вступают, что обусловлено, по-видимому, стерическими препятствиями и электронными эффектами метильных заместителей. Ориентацию заместителей в положениях 2 и 6

оксаазабициклогептанов XIII устанавливали по величинам вицинальных КССВ $J_{5,6}$ и $J_{2,3}$ в их спектрах ЯМР ^1H .

Восстановительное расщепление бициклогептанов XIII по связи N-O цинком в AcOH протекает легко, давая с высоким выходом 6*e*-фенил-2*e*-R-4*e*-гидроксипиперидины XIVа-ж,к. Получить соответствующий пиперидол восстановлением XIIIм не удалось вследствие образования сложной смеси продуктов. Это, по-видимому, связано с протеканием восстановительных процессов и реакции расщепления пиридинового цикла. Поскольку бициклогептаны XIIIз,и являлись смесями изомеров по C_2 , то и при их восстановительном расщеплении образовывались смеси изомерных по C_2 пиперидин-4-олов XIVз,и. Отметим, что при восстановительном расщеплении бициклогептана XIIIк получен пиперидин-4-ол XIVк с аксиальной фенильной группой при C_2 .

Таким образом, нами разработан препаративный стереоспецифичный метод синтеза 2,6-дизамещённых и 2-спироаннелированных пиперидин-4-олов с экваториальным расположением всех заместителей. Стереохимия пиперидолов XIVа-л установлена с помощью ЯМР ^1H на основании величин КССВ $^3J_{2,3}$, $^3J_{5,6}$ и $^3J_{4,3(5)}$.

Выводы

1. На основе 4-замещённых 4-N-бензиламино-1-бутенов и их нитронов разработаны методы синтеза замещённых и спироаннелированных бенз-2-азепинов, 1,2,3-оксатиазин-2,2-диоксидов, азетидинов, 6-фенилпиперидин-4-олов.
2. Оптимизирован процесс циклизации 4-замещённых 4-N-бензиламино-1-бутенов в бенз-2-азепины. Показано, что в зависимости от условий циклизация может приводить к 1,2,3-оксатиазин-2,2-диоксидам. Найдены условия расщепления последних до азетидинов и 1,3-аминоспиртов.

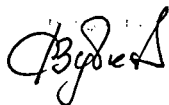
3. Установлено, что нитрование 3-спироаннелированных бенз-2-азепинов протекает региоспецифично по положению C₈.
4. Впервые изучено циклоприсоединение алкенов и алкинов к нитрону бенз-2-азепинового ряда - N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3H-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана]. Установлено, что присоединение акрилонитрила, метил- и этилакрилата протекает не регио- и не стереоспецифично с образованием всех восьми возможных изомеров, а присоединение триметилвинилсилана и стирола региоспецифично, но не стереоселективно. Стереохимия выделенных в индивидуальном виде аддуктов установлена с помощью ЯМР и РСА.
5. Изучены закономерности внутримолекулярной циклизации N-оксидов 4-замещённых 4-N-бензиламино-1-бутенов в 7-окса-1-азабицикло[2.2.1]гептаны. Разработан стереоселективный метод синтеза 2-замещённых 6-фенилпиперидин-4-олов с экваториальным расположением всех заместителей пиперидинового цикла.

Основное содержание диссертации изложено в работах:

1. Kouznetsov V.V., Palma A.R., Salas S., Vargas L.Y., Zubkov F.I., Varlamov A.V., Martinez I.R. Chemistry of Functionalized Benzazepines. 5. Synthesis and Chemical Transformation of the 1,2,4,5- tetrahydrospiro[3H-2-benzazepin-3,1'-cycloalkanes].// J. Heterocyclic Chem.- 1997.- Vol.34.- №5.- P.1591-1595.
2. Zubkov F.I., Varlamov A.V., Chernyshev A.I., Kouznetsov V.V., Stashenko E.E., Vargas L.Y., Palma A.R. New Common Method for Construction of 1-Azasp[3.5]nonane and [3.7]undecane Bicycles.// Book of abstracts.- 36-th IUPAC Congress.- Switzerland.- Geneva.- 1997.- P.459 (CS-059).

3. Varlamov A.V., Zubkov F.I., Kouznetsov V.V., Chernyshev A.I. Stereoselective Synthesis of *cis*-4-hydroxi-6-phenylspiro[piperidine-2-cycloalkanes].// там же (CS-060).
4. Kouznetsov V., Ocal N., Turgut Z., Zubkov F., Kaban S., Varlamov A. Allylation and Heterocycloaddition Reactions of Aldimines Derived Furan and Quinolinecarboxaldehydes.// Monatshefte fur Chemie/ Chemical Monthly.- 1998. -Vol.129. -P.671-677.
5. Варламов А.В., Зубков Ф.И., Кузнецов В.В., Чернышёв А.И., Кузнецов В.В., Пальма А.Р. Стереоселективный синтез 2*e*-фенил-4*e*-гидрокси-1-азаспиро[5,5]ундекана.// ХГС.- 1998.- №1.- С.77-80.
6. Varlamov A.V., Zubkov F.I., Chernyshev A.I., Kouznetsov V.V. Stereochemistry of [3+2] cycloaddition of electron-poor alkenes to 4,5-dihydro-5-methyl-3H-spiro[benz-2-azepine-3,1'-cyclohexan] N-oxide.// Book of Abstracts.- ICOS-12.- Italy.-1998.- P.211.
7. Варламов А.В., Чернышёв А.И., Зубков Ф.И., Грудинин Д.Г. Синтез нитронов бенз-2-азепинового ряда. Потенциальные ловушки радикалов.// Тезисы докладов международной научной конференции "Органический синтез и комбинаторная химия".- Москва-Звенигород.- 1999 (П-30).
8. Варламов А.В., Зубков Ф.И., Чернышёв А.И., Александров Г.Г. Региоселективное нитрование замещённых спиро[бенз-2-азепин-3-циклоалканов].// там же (П-63).
9. Варламов А.В., Зубков Ф.И., Чернышёв А.И., Кузнецов В.В., Пальма А.П. Изучение внутримолекулярной циклизации гем-бензиламиноаллилциклогексана под действием серной кислоты. 3,4,5,6-Тетрагидро-3-бензил-6-метилспиро[1,2,3-оксазидин-2-циклогексан].// ХГС.- 1999.- № 2.- С.223-227.
10. Варламов А.В., Турчин К.Ф., Чернышёв А.И., Зубков Ф.И., Борисова Т.Н. Региоселективное присоединение стирола к N-оксиду 4,5-дигидро-

- 5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана]// ХГС.- 2000.- №5. -С.703-704.
11. Варламов А.В., Зубков Ф.И., Турчин К.Ф., Чернышёв А.И., Левов А.Н. Региоселективное присоединение триметилвинилсилана к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана]. // ХГС.- 2000. -№8. -С.1144-1145.
12. Варламов А.В., Зубков Ф.И., Турчин К.Ф., Чернышёв А.И., Борисов Р.С. Стереохимия [3+2] циклоприсоединения акрилонитрила к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана]// ХГС. -2000. -№11.- в печати.
13. Зубков Ф.И., Чернышёв А.И., Варламов А.В. Синтез 1,2,3-оксатиазин-2,2-диоксидов и их превращение в азетидины и пропаноламины.// Тезисы докладов 1-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста. -Суздаль. -2000. -С.186-187.
14. Oxidation of Tetrahydrospiro[3Н-2-benzazepines] Under Mild Conditions. New and Efficient Route to Dihydroderivatives. Varlamov A.V., Zubkov F.I., Chernyshev A.I., Lazareva E.V.// Mendeleev Commun.- 2000. - Vol.10. -№5. -P.200-201.



Зубков Фёдор Иванович (Россия)

Синтез замещённых и спироанелированных бенз-2-азепинов, 1,2,3-оксатиазин-2,2-диоксидов, азетидинов, 7-окса-1-азабицикло[2.2.1]гептанов и 6-фенилпиперидин-4-олов на основе гомааллиламинов и их нитронов. Изучение реакции [3+2] циклоприсоединения алкенов с N-оксидом 4,5-дигидро-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана]

Исходя из 4-замещённых 4-N-бензил(α-метилбензил)аминобутенов-1 синтезирован ряд 1,2,4,5-тетрагидробенз-2-азепинов и 1,2,3-оксатиазин-2,2-диоксидов. Найдены условия расщепления последних до азетидинов и аминок спиртов. Установлено, что нитрование бенз-2-азепинов протекает региоселективно по положению C₈. Изучена стереохимия

внутримолекулярной [3+2] циклизации N-оксидов N-бензилиденбут-1-ен-4-иламинов в 7-окса-1-азабицикло[2.2.1]гептаны. На основе раскрытия связи N-O в последних разработан стереоселективный метод синтеза 2-замещённых 6*e*-фенил-4*e*-гидроксипиперидинов. Впервые изучены реакции [3+2] циклоприсоединения алкенов и АДКЭ к нитрону бенз-2-азепинового ряда – N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3H-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана]. Установлено, что циклоприсоединение производных акриловой кислоты протекает не регио- и не стереоселективно, а присоединение стирола и триметилвинилсилана – региоселективно.

Fedor I. Zubkov (Russia)

Synthesis of substituted and spiroannulated 3H-2-benzazepines, 1,2,3-oxathiazine-2,2-dioxides, azetidines, 7-oxa-1-azabicyclo[2.2.1]heptanes and

6-phenyl-4-hydroxypiperidines based of homoallylamines and its nitrones.

Investigation of [3+2] cycloaddition of alkenes with N-oxide of 4,5-dihydro-5-methyl-3H-spiro[benz-2-azepine-3,1'-cyclohexane].

A series of 1,2,4,5-tetrahydro-3H-benz-2-azepines and 1,2,3-oxathiazine-2,2-dioxides was synthesized starting from 4-substituted 4-N-benzyl(α -methylbenzyl)aminobutenes-1. The oxathiazines were converted to azetidines and 1,3-aminopropanols. The nitration of benz-2-azepines was proved to proceed regioselectively at C₈-position. The stereochemistry of intramolecular [3+2] cyclization of N-oxides of 4-N-benzylidenebut-1-ene amines to 1-aza-7-oxabicyclo[2.2.1]heptanes was studied. A stereoselective method of synthesis of 2-substituted 6*e*-phenyl-4*e*-hydroxypiperidines based on the N-O bond cleavage of the latter compounds was developed. The cycloaddition of alkenes and DMA with N-oxide of 4,5-dihydro-5-methyl-3H-spiro[benz-2-azepine-3,1'-cyclohexane] was studied for the first time. It was shown, that the addition of styrene and trimethylvinylsilane proceeds regioselectively while acrylic acid derivatives give neither regio-, nor stereospecific adducts.