

К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КАРБАМОИЛИМИНЫ МЕТИЛТРИФТОРПИРУВАТА
В АЗАРЕАКЦИИ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА С ЦИКЛОПЕНТАДИЕНОМ

А.Ю. Аксиненко*, И.П. Калашикова, В.Б. Соколов

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; *эл. почта: alaks@ipac.ac.ru

Карбамоилимины метилтрифторпирувата реагируют с циклопентадиеном, образуя трифторметил-содержащие азабицикло[2.2.1]гептены и тетрагидроциклопента[е][1,3]оксазины. ЯМР экспериментами, включающими гомоядерный двойной резонанс, DEPT и гетероядерный двойной резонанс $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$, определена структура синтезированных гетероциклов, выполнено отнесение сигналов в ЯМР спектрах и установлено *exo*-положение CF_3 -группы в азабицикло[2.2.1]гептенах.

Ключевые слова: карбамоилимины; метилтрифторпируват; циклопентадиен; [2+4]-циклоприсоединение; азанорборнены; азабицикло[2.2.1]гептены; тетрагидроциклопента[е][1,3]оксазины

DOI: 10.18097/BMCRM00016

ВВЕДЕНИЕ

Соединения с азанорборненовым остовом представляют перспективный класс биологически активных веществ, проявляющих в зависимости от природы заместителей антиоксидантную [1], антимикробную [2], зооцидную [3] и пестицидную [4] активности. Одним из путей синтеза представителей гетероатомных бициклических соединений, а именно азабицикло[2.2.1]гепт(ен)анов (азанорборн(ен)анов), является реакция [2+4]-циклоприсоединения иминов к циклопентадиену. Обычно в реакцию Дильса-Альдера вступают нуклеофильные диены и электрофильные диенофилы, и с этой точки зрения взаимодействие электронодефицитных диенофилов – N-замещенных иминов гексафторацетона и метилтрифторпируватов с электроноизбыточными диенами – производными циклопентадиена – следует рассматривать как реакцию с “обратными электронными требованиями” [5]. Ранее на большом числе примеров изучено поведение N-замещенных иминов гексафторацетона и метилтрифторпируватов в реакции [2+4]-циклоприсоединения с циклопентадиеном и его производными, приводящей к образованию азанорборненов [6-8].

Цель настоящего исследования заключалась в установлении особенностей поведения N-карбамоилиминов метилтрифторпирувата в реакции с циклопентадиеном и доказательном декларировании строения как мажорных, так и минорных продуктов этой реакции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F записывали на спектрометре Bruker DPX-200 (“Bruker Daltonics”, США) при частотах 200.13, 50 и 188 МГц соответственно относительно SiMe_4 (внутренний эталон) и CFCl_3 (внутренний эталон). Элементный анализ выполнен на CHNS/O элементном анализаторе Vario Micro cube (“Elementar GmbH”, Германия).

Общая методика синтеза метил 2-карбамоил-3-(трифторметил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ене-3-карбоксилатов 2a,b и метил 2-замещенных-4-(трифторметил)-4,4a,5,7a-тетрагидроциклопента[е][1,3]оксазин-4-карбоксилатов 3a,b

Раствор 2 ммоль циклопентадиена, 2 ммоль имина **1a** или **1b** в 10 мл CH_2Cl_2 нагревали 20 ч при 80-90°C в запаянной ампуле. Ампулу вскрывали, растворитель упаривали. Соединения **2a,b** и **3a,b** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – гексан/ CH_2Cl_2 (1/1)).

Метил 2-(диметилкарбамоил)-3-(трифторметил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилат **2a**. Выход 54%; бесцветное масло. ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3 , δ): 2.39 (ддт, 1H, $^2J_{7a/7b}=7.7$ Гц, $^3J_{7b/4}=7.6$ Гц, $^3J_{7b/1}=^4J_{7b/2}=2.4$ Гц, CH₂), 2.69 (ддт, 1H, $^2J_{7a/7b}=17.7$ Гц, $^3J_{7a/4}=7.6$ Гц, $^3J_{7a/1}=^4J_{7a/2}=2.4$ Гц, CH₂), 2.86 (с, 6H, CH₃N), 3.34 (квартет, 1H, $^3J_{4/7a}=^3J_{4/7b}=^3J_{4/1}=7.6$ Гц, C(4)H), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 5.13 (дт, 1H, $^4J_{1/4}=7.3$ Гц, $^3J_{1/7a}=^3J_{1/7b}=2.4$ Гц, C(1)H), 5.80 (дт, 1H, $^3J_{2/3}=5.6$ Гц, $^3J_{2/1}=^4J_{2/4}=2.4$ Гц, C(2)H=), 6.16 (дт, 1H, $^3J_{3/2}=5.6$ Гц, $^3J_{3/4}=^4J_{3/4}=2.4$ Гц, C(3)H=). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3 , δ): 32.8 (квартет, $^3J_{\text{CF}}=2.2$ Гц, CHCCF_3), 36.6 (CC₂H₅C), 39.7 (CH₃N), 53.4 (CH₃O), 67.4 (квартет, $^2J_{\text{CF}}=28$ Гц, CHCCF_3), 82.8 (CHN), 124.7 (квартет, $^1J_{\text{CF}}=283$ Гц, CF₃), 128.9 (CH=), 139.9 (CH=), 157.2 (NC=O), 170.8 (CC=O). ^{19}F ЯМР (188.29 МГц, CDCl_3 , δ): -72.9 с. $R_f=0.45$, гексан/ CH_2Cl_2 (1/4). Вычислено, %: C, 49.32, H, 5.17, N, 9.59. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, %: C, 49.46, H, 5.36, N, 9.36.

Метил 2-(морфонил-4-илкарбонил)-3-(трифторметил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилат **2b**. Выход 48%; бесцветное масло. ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3 , δ): 2.40 (дддд, 1H, $^2J_{7a/7b}=17.3$ Гц, $^3J_{7b/4}=7.9$ Гц, $^3J_{7b/1}=2.5$ Гц, $^4J_{7b/2}=1.6$ Гц, CH₂), 2.40 (дддд, 1H, $^2J_{7a/7b}=17.3$ Гц, $^3J_{7b/4}=7.5$ Гц, $^3J_{7b/1}=2.5$ Гц, $^4J_{7b/2}=1.7$ Гц, CH₂), 3.33 (квартет, 1H, $^3J_{4/7a}=^3J_{4/7b}=^3J_{4/1}=7.5$ Гц, C(4)H), 3.34 – 3.42 (м, 4H, CH₂N), 3.59 – 3.67 (м, 4H, CH₂O), 3.82 (с, 3H, CH₃O), 5.13 (дт, 1H, $^4J_{1/4}=7.5$ Гц, $^3J_{1/7a}=^3J_{1/7b}=2.1$ Гц, C(1)H), 5.80 (дт, 1H, $^3J_{2/3}=5.8$ Гц,



$^3J_{2/1}=^4J_{2/4}=2.4$ Гц, C(2H=), 6.16 (дт, 1H, $^3J_{3/2}=5.8$ Гц, $^3J_{3/4}=^4J_{3/4}=2.4$ Гц, C(3)H=). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3 , δ): 32.7 (квартет, $^3J_{\text{CF}}=2.2$ Гц, CHCCF_3), 39.7 (CCH_2C), 44.8 (CH_2N), 53.4 (CH_3O), 66.5 (CH_2O), 67.0 (квартет, $^2J_{\text{CF}}=28$ Гц, CHCCF_3), 82.8 (CHN), 124.5 (квартет, $^1J_{\text{CF}}=283$ Гц, CF_3), 128.7 (CH=), 139.9 (CH=), 156.5 (NC=O), 170.0 (CC=O). ^{19}F NMR (188.29 МГц, CDCl_3 , δ): -74.9 с. $R_f=0.32$. Вычислено, %: С, 50.30, Н, 5.13, N, 8.38. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Найдено, %: С, 50.44, Н, 5.32, N, 8.18. $R_f=0.35$, гексан/ CH_2Cl_2 (1/4).

Метил 2-(диметиламино)-4-(трифторметил)-4,4а,5,7а-тетрагидроциклопента[е][1,3]оксазин-4-карбоксилат **3a** (смесь изомеров). Выход 20%; бесцветное масло. ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3 , δ): 1.56 – 1.70 (м, 1 H, CH_2), 2.09 (дт, 0.54 H, $^2J_{\text{HH}}=8.8$ Гц, $^2J_{\text{CH}}=1.5$ Гц, CH_2), 2.27 (дт, 0.46 H, $^2J_{\text{HH}}=8.8$ Гц, $^2J_{\text{HH}}=1.5$ Гц, CH_2), 2.81 (с, 2.7 H, CH_3N), 2.84 (с, 3.0 H, CH_3N), 2.86 – 2.96 (м, 1 H, CH), 3.53 – 3.59 (уш. с, 0.5 H, CH), 3.75 (с, 1.6 H, CH_3O), 3.77 – 3.81 (уш. с, 0.5 H, CH), 3.87 (с, 1.4 H, CH_3O), 4.65 – 4.77 (м, 1 H, CH), 6.19 – 6.28 (м, 0.54 H, =CH), 6.32 – 6.43 (м, 0.46 H, =CH), 6.69 – 6.80 (м, 1 H, =CH). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3 , δ): меньший изомер: 38.7 (CH_3N), 47.2 (квартет, $^4J_{\text{CF}}=1$ Гц, CH_2), 51.6 (квартет, $^3J_{\text{CF}}=3$ Гц, CHCCF_3), 53.3 (CHO), 65.5 (CH_3O), 70.6 (квартет, $^2J_{\text{CF}}=29$ Гц, CCF_3), 123.9 (квартет, $^1J_{\text{CF}}=286$ Гц, CF_3), 135.1 (CH=), 139.7 (CH=), 159.7 (C=N), 168.3 (C=O); больший изомер: 38.8, 47.6 (квартет, $^4J_{\text{CF}}=1.0$ Гц, CH_2), 53.0 (CHO), 53.1 (квартет, $^3J_{\text{CF}}=1.0$ Гц, CHCCF_3), 64.8 (CH_3O), 71.6 (к, $^2J_{\text{CF}}=30$ Гц, CCF_3), 124.4 (квартет, $^1J_{\text{CF}}=287$ Гц, CF_3), 136.3 (CH=), 140.7 (CH=), 159.9 (C=N), 167.0 (квартет, $^3J_{\text{CF}}=1.5$ Гц, (C=O)). ^{19}F ЯМР (188.29 МГц, CDCl_3 , δ): -62.7 (с, 0.46 CF_3), -64.0 (с, 0.54 CF_3). $R_f=0.18$, гексан/ CH_2Cl_2 (1/4).

Метил 2-(морфолин-4-ил)-4-(трифторметил)-4,4а,5,7а-тетрагидроциклопента[е][1,3]оксазин-4-карбоксилат **3b** (смесь изомеров). Выход 16%; бесцветное масло. ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3 , δ): 1.51 – 1.66 (м, 1 H, CH_2), 2.01 (уш. д, 0.7 H, $^2J_{\text{HH}}=9.0$ Гц, CH_2), 2.08 (уш. д, 0.3 H, $^2J_{\text{CH}}=8.8$ Гц, CH_2), 2.97 – 3.20 (м, 2.2 H, CH_2N), 3.22 – 3.41 (м, 2.4 H, CH_2N), 3.49 – 3.85 (м, 7.4 H, $\text{CH}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{O}$), 4.56 – 4.66 (м, 1 H, CH), 6.15 – 6.24 (м, 0.7 H, =CH), 6.29 – 6.39 (м, 0.3 H, =CH), 6.58 – 6.73 (м, 1 H, =CH). ^{19}F ЯМР (188.29 МГц, CDCl_3 , δ): -61.9 (с, 0.3 CF_3), -63.3 (с, 0.7 CF_3). $R_f=0.15$, гексан/ CH_2Cl_2 (1/4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей последней работе была представлена реакция N-диметил- **1a** и N-морфолинил- **1b** иминов метилтрифторпирувата с циклопентадиеном, в которой в качестве основных продуктов образуются азанорборнены **2a,b** [9]. Однако пониженная по сравнению с другими ацилиминами реакционная способность карбамоилиминов **1a,b** в реакции с циклопентадиеном потребовала длительного нагревания реакционной смеси при 80–90 °С в замкнутом объёме. В этих условиях кроме образования азанорборненов протекала конкурентная реакция, в которой имины **1a,b** реагировали как гетеродиены, а циклопентадиен как диенофил, образуя при этом тетрагидроциклопента[е][1,3]оксазины **3a,b** (рис. 1). Так, ^{19}F ЯМР спектры реакционной смеси иминов **1** с циклопентадиеном после 20 ч нагревания в запаянной ампуле показали сигналы азанорборнена **2a** (58%), оксазинов **3aA** (11%), **3aB** (9%) и непрореагировавшего имина **1a** (15%), в первом случае, и азанорборнена **2b** (54%), оксазинов **3bA** (12%), **3bB** (10%) и непрореагировавшего имина **1b** (13%), во втором случае.

После обработки реакционной смеси и последующей хроматографии на силикагеле были выделены норборнены **2a,b** в индивидуальном виде, а также оксазины **3a,b** в виде смеси диастереомеров. Для определения структуры соединений **2** и **3** был выполнен ряд ЯМР экспериментов, включающих двойной резонанс на ядрах ^1H , DEPT и регистрация спектров ЯМР $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ с подавлением взаимодействия протонов с атомами фтора.

Стереохимическое отнесение сигналов атомов азанорборненов **2a,b** и тетрагидроциклопента[е][1,3]оксазинов **3a,b** было выполнено сравнением полученных данных со схожими замещёнными норборненами [10]. Ранее были синтезированы и полностью охарактеризованы все диастереомеры норборнена со сходной структурой (на рисунке 2 показаны структуры **C** и **D** – два из четырёх диастереомеров), структура которых определена на основе NOE-взаимодействия между атомами фтора в трифторметильной группе и H(3), H(4), и/или H(7a) [8]. При этом только для одного диастереомера **C**, имеющего CF_3 -группу в *exo*-положении, было определено ^1H - ^{19}F взаимодействие между атомами

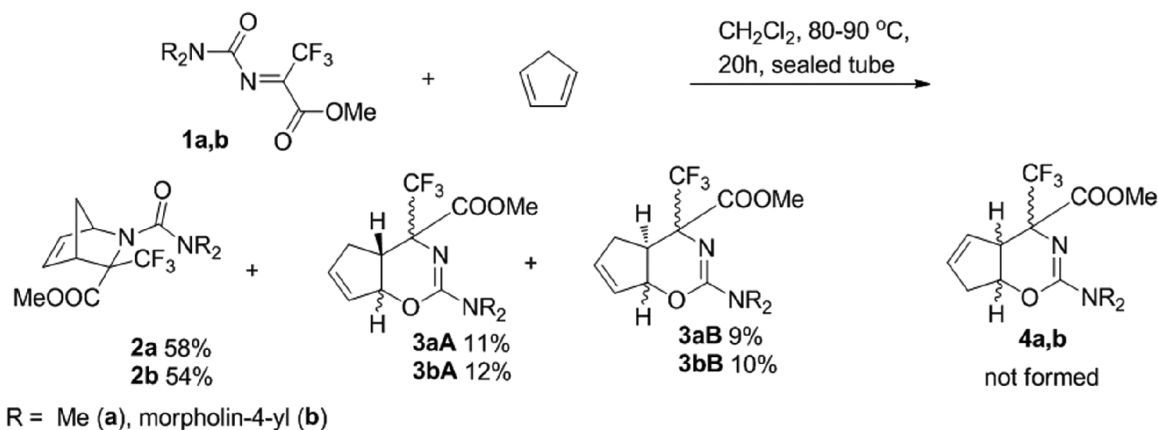


Рисунок 1. Схема реакции N-диметил- и N-морфолинил- иминов метилтрифторпирувата с циклопентадиеном.

фтора CF_3 -группы и атомами водорода метиленового мостика. В нашем случае регистрация спектров $\{^1\text{H}\}^{19}\text{F}$ с подавлением взаимодействия протонов с атомами фтора показала очень маленькую константу спин-спинового взаимодействия (КССВ) $^5J_{\text{HF}}$ для атомов водорода H(7a) и H(7b) со значением не более 0.1 Гц, и, как следствие, стало возможным проявление структуры ранее уширенных сигналов протонов мостика и измерение дальней КССВ $^4J_{\text{HN}}$. На основании этих данных можно заключить, что в реакции иминов **1a,b** с циклопентадиеном образуются только изомеры **2a,b**, имеющие CF_3 -группу в *exo*-положении.

Строение тетрагидроциклопента[е][1,3]оксазинов **3a,b** определяли на основании их ^{13}C ЯМР спектров. Так, сигналы атома углерода метиленовой группы цикlopентенового кольца соединений **3** со значениями 47.2 и 47.6 м.д. проявляются как квартеты с КССВ $^4J_{\text{CF}}=1.0$ Гц принадлежат к метиленовым атомам одного типа и указывают на то, что альтернативную структуру тетрагидроциклопента[е][1,3]оксазинов **4a,b**, которая могла бы образоваться, следует исключить на основании того, что: 1) разница химических сдвигов этих атомов углерода в гетероциклах **3** и **4** должна была бы быть больше, чем 0.4 м.д.; 2) в этом положении метилена цикlopентенового кольца КССВ $^5J_{\text{CF}}$ должна была бы быть меньше 1.0 Гц или отсутствовать. Представленные на рисунке 1 изомеры **3A** и **3B** различаются положением атомов водорода у атомов углерода C(4a) и C(7a), при этом точное определение стереоконфигурации тетрагидроциклопента[е][1,3]оксазинов в настоящее время затруднено. Следует отметить, что структура тетрагидроциклопента[е][1,3]оксазина **4** (CF_3 -группа вместо заместителя NR_2) была представлена в работе [11], но сведения о свойствах и её спектральные данные отсутствуют.

Остальные спектральные характеристики соединений **2** и **3** соответствуют предложенным структурам. Сигналы атомов в спектрах ^1H и ^{19}F ЯМР регистрируются в обычных областях, присущих представленным группам. В спектрах ^{13}C ЯМР наблюдаются характерные квартеты CF_3 -атомов с химическими сдвигами 124 м.д. и КССВ $^1J_{\text{CF}}=283\text{--}287$ Гц для соединений **2a,b** и 67-71 м.д. с КССВ $^2J_{\text{CF}}=28\text{--}30$ Гц для для соединений **3a,b**.

Сигналы остальных атомов углерода азанорборненов **2a,b** были отнесены следующим образом: сигналы при 32 м.д. принадлежат узловым атомам углерода CHCCF_3 , поскольку имеют КССВ $\text{CSSC } ^3J_{\text{CF}}=2.2$ Гц, сигналы других узловых атомов углерода CHN наблюдаются при 82.8 м.д.; сигналы атомов метиленового мостика наблюдаются в области 36-40 м.д.; сигналы атомов при двойной связи цикла отнесены к $\text{NCCH}=-128.9$ м.д. и $\text{CCCH}=-139.9$ м.д.

Таким образом, в данном сообщении представлен синтез и анализ структуры азанорборненов и новых, не представленных ранее в литературе, бициклических гетероциклов – тетрагидроциклопента[е][1,3]оксазинов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-03-00696) и Государственного задания 2018 года (тема № 0090-2017-0023).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

К данной статье приложены дополнительные материалы, свободно доступные в электронной версии (<http://dx.doi.org/10.18097/BMCRM00016>) на сайте журнала.

ЛИТЕРАТУРА

- Gorbunova, M.N., Anikina, L.V. (2013) Polysulfones of new structural types as perspective antioxidant agents, Eur. J. Med. Chem., 63, 655-661. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.03.007
- Gorbunova, M.N., Anikina, L.V. (2011) Synthesis and antimicrobial activity of copolymers of new structural types, Pharmaceut. Chem. J., 45(4), 220-223. DOI: 10.1007/s11094-011-0599-6
- Krolevets, A.A. (2010) Preparation of 2-fluorophosphonyl-3,3-dialkyl-2-aza-5-norbornene zocides by phosphorylation of O-silylcyclic hydroxylamines, Pat. Russ. RU 2394830 C1 20100720.
- Kasper, F., Boettger, H. (1986) 2-Acyl-3-(trichloromethyl)-4-azanorborn-5-enes Pat. Ger. (East), DD 234676 A1 19860409

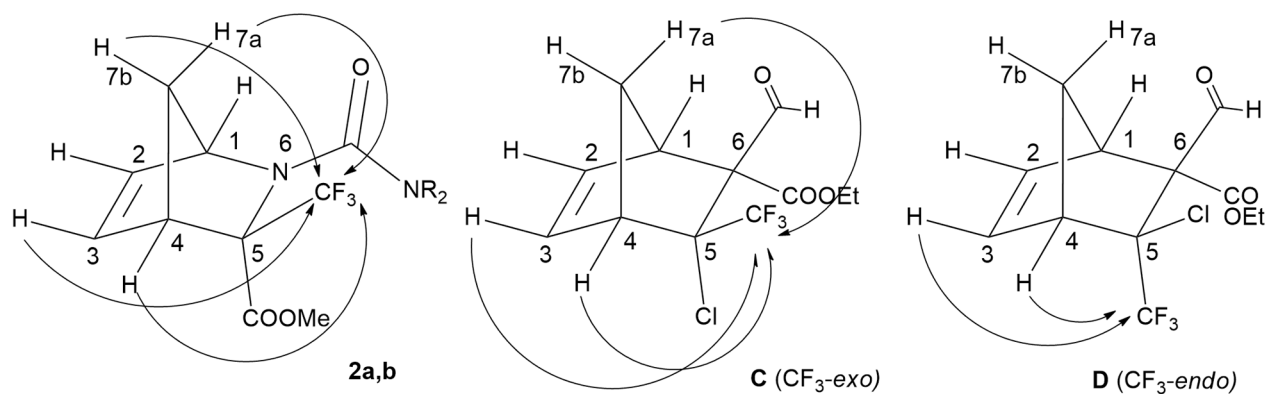


Рисунок 2. ^1H - ^{19}F корреляции сигналов соединений **2a,b** и норборненов **C** и **D** [8].

5. Gilchrist T.L. (2008) Heterocyclic Chemistry, 3rd Edition, Pearson Education.
6. Sokolov, V.B., Aksinenko, A.Yu., Epishina, T.A., Goreva, T.V., Martynov I.V. (2005) Benzamidines in cyclocondensation with hexafluoroacetone and methyl trifluoropyruvate acyl- and ethoxycarbonylimines, Russ. Chem. Bull., 54(2), 472-475. DOI: 10.1007/s11172-005-0281-9
7. Korenchenko O.V., Aksinenko A.Yu., Sokolov V.B., Pushin A.N., Martynov I.V. (1995) Alkoxy carbonylimines of hexafluoroacetone in reaction of [2+4]-cycloaddition. Russ. Chem. Bull., 44(9), 1740-1744. DOI: 10.1007/BF01151302
8. Gruetzmacher, H., Roesky, H.W. (1987) Synthesis of five-membered heterocycles. Reactions of functional formamidines with alkenes, alkynes, and heterocumulenes, Chem. Ber., 120(6), 995-998. DOI: 10.1002/cber.19871200618
9. Aksinenko, A.Yu., Goreva, T.V., Epishina, T.A., Trepalin, S.V., Sokolov, V.B. (2017) Carbamoyl imines of methyl trifluoropyruvate in cyclocondensation and cycloaddition reactions, J. Fluor. Chem., 201, 19. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2017.07.015
10. Barhoumi-Slimi, T.M., Essalah, K., Sanhoury, M.A.K., Ourévitch, M., El Gaid, M.M. (2014) Diels–Alder reaction of β -chloro- α,β -unsaturated aldehydes with cyclopentadiene: an experimental and theoretical study, Struct. Chem., 25(3), 799-808. DOI: 10.1007/s11224-013-0339-5
11. Osipov, S.N., Kolomiets, A.F., Fokin, A.V. (1991) [4+2]-Cycloaddition reactions of methyl trifluoropyruvate trifluoroacetylamine, Russ. Chem. Bull., 40(5), 1011-1014. DOI: 10.1007/BF00961364

Поступила: 15. 05. 2018.
Принята к публикации: 28. 08. 2018.

CARBAMOYLIMINES OF METHYLTRIFLUOROPYRUVATE IN THE DIELS-ALDER'S AZAREACTION WITH CYCLOPENTADIENE

A.Yu. Aksinenko, I.P. Kalashnikova, V.B. Sokolov*

Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; *e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Carbamoylimines of methyl trifluoropyruvate react with cyclopentadiene with the formation of trifluoromethyl-containing azabicyclo[2.2.1]heptenes and tetrahydrocyclopenta[*e*][1,3]oxazines. NMR experiments involving DEPT and $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ determined the structure of the synthesized heterocycles and assignment of the signals in NMR spectra and established the *exo*-position of the CF_3 -group in azabicyclo[2.2.1]heptenes.

Key words: carbamoylimines; methyltrifluoropyruvate; cyclopentadiene; [2+4]-cycloaddition; azanorbornenes; azabicyclo[2.2.1]heptenes; tetrahydrocyclopenta[*e*][1,3]oxazines

ACKNOWLEDGMENTS

This research was performed within the framework the government task of 2018 (Theme No. 0090-2017-0023) and was supported by the Russian Fond of Basic Research (Grants No. 16-03-00696-a).

SUPPLEMENTARY

Supplementary materials are available at <http://dx.doi.org/10.18097/BMCRM00016>