

Е. Г. Галкин¹, А. С. Ерастов^{1*}, Е. М. Вырыпаев¹, И. И. Фурлей¹,
Ш. М. Салихов¹, И. Б. Абдрахманов¹, Р. Р. Зарипов¹

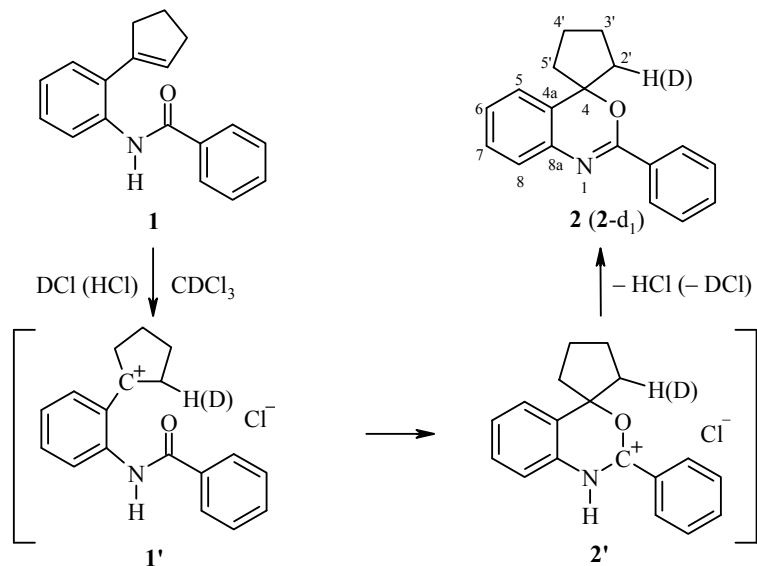
**ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ
N-[2-(ЦИКЛОПЕНТ-1-ЕН-1-ИЛ)ФЕНИЛ]БЕНЗАМИДА
С УЧАСТИЕМ ДЕЙТЕРОХЛОРИДА**

В присутствии DCl проведена перегруппировка *N*-[2-(циклопент-1-ен-1-ил)-фенил]бензамида в 2-фениларилспиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентан]. На основании анализа масс-спектров с ионизацией электронным ударом бензоксазина и его дейтерированных аналогов установлено, что в первоначальный момент реакции образуется монодейтерированный продукт. По мере её протекания возрастают вклады полидейтерированных бензоксазинов.

Ключевые слова: 2-арилспиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентаны], дейтеро-хлорид, *N*-[2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил]бензамиды, внутримолекулярная циклизация, ионная масс-фрагментография, масс-спектрометрия с ионизацией электронным ударом, спектроскопия ЯМР.

N-[2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил]ариламида в присутствии паров соляной кислоты претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию с образованием соответствующих 2-арилспиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентанов] [1, 2].

Ключевым этапом реакции является образование карбениевого иона бензильного типа **1'** и его превращение в гетероциклический интермедиат **2'** — предшественник нейтрального продукта **2**.



Природа внутримолекулярной перегруппировки изучалась с помощью изотопа ²H, который при барботировании газообразного DCl через раствор бензамида **1** вводился в положение 2 цикlopентенильного заместителя [1, 2]. Интерпретацию механизмов переноса дейтерия осуществляли, опираясь на результаты сравнительного анализа масс-спектрометрического эксперимента,

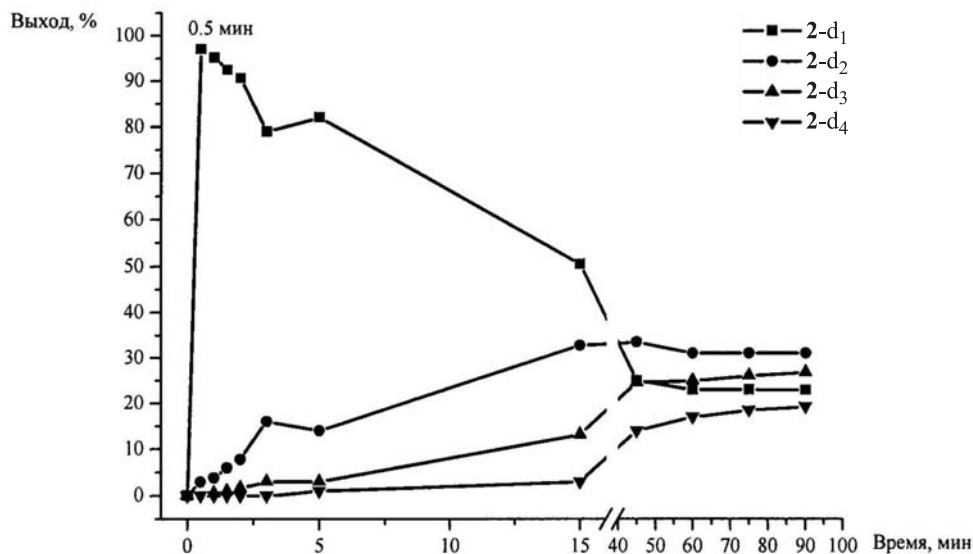


Рис. 1. Временная зависимость выхода дейтеробензоксазинов 2-d₁–2-d₄ в реакции бензамид 1 с DCl

проведённого в настоящей работе для соединений **2**, 2-d₁ и смеси соединений разной степени изотопного замещения 2-d₁–2-d₄, а также используя данные спектроскопии ЯМР для смеси соединений 2-d₁–2-d₄.

Мы провели сопоставительный анализ масс-спектров с ионизацией электронным ударом (ЭУ) 2-фенилспиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентана] (**2**) и его дейтерированных аналогов, отобранных по мере протекания реакции.

Из анализа хроматограмм и масс-спектров (методика ионной масс-фрагментографии) следует, что через 0.5 мин после начала реакции смесь содержала бензоксазины 2-d₁ состава C₁₈H₁₆DNO (m/z 264.1372 [M]⁺, вычислено: 264.137291, вклад в хроматографический пик 97.1%) и 2-d₂ состава C₁₈H₁₅D₂NO (m/z 265.1456 [M]⁺, вычислено: 265.143568, вклад 2.9%). Следовательно, через 0.5 мин процесс H/D-обмена уже практически завершился.

В спектрах дейтеробензоксазинов, отобранных в последующие промежутки времени, зарегистрировано по четыре пика [M]⁺ с числом атомов D от 1 до 4, состава C₁₈H₁₆DNO, C₁₈H₁₅D₂NO, C₁₈H₁₄D₃NO, C₁₈H₁₃D₄NO (таблица).

Выход бензоксазина 2-d₁ со временем понижается и через 45 мин после начала реакции достигает постоянного в дальнейшем значения около 23% (рис. 1). Одновременно вклады ди-, три- и тетрадейтерированных бензоксазинов возрастают, а ещё через 45 мин становятся практически постоянными. Через 90 мин образовались бензоксазины 2-d₁, 2-d₂, 2-d₃ и 2-d₄ с числом атомов дейтерия от одного до четырёх, высокой изотопной чистотой и близкими вкладами в хроматографический пик (таблица, рис. 2).

Массовые числа (m/z , а. е. м.) с относительными погрешностями (Δ) молекулярных ионов дейтерированных 2-фенилспиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентанов]

Элементный состав иона [M] ⁺	Вычислено	Найдено	Δ
C ₁₈ H ₁₆ DNO	264.137291	264.1372	0.0001
C ₁₈ H ₁₅ D ₂ NO	265.143568	265.1456	0.0020
C ₁₈ H ₁₄ D ₃ NO	266.149845	266.1501	0.0003
C ₁₈ H ₁₃ D ₄ NO	267.156122	267.1583	0.0022

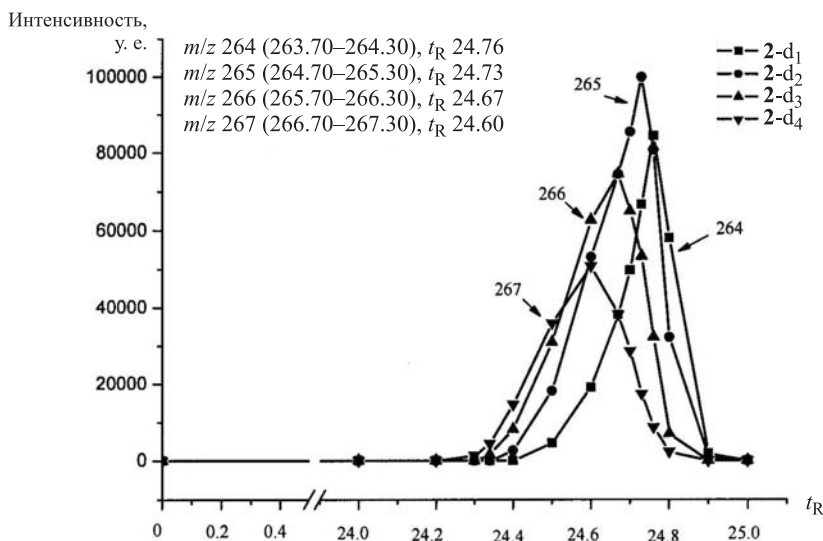
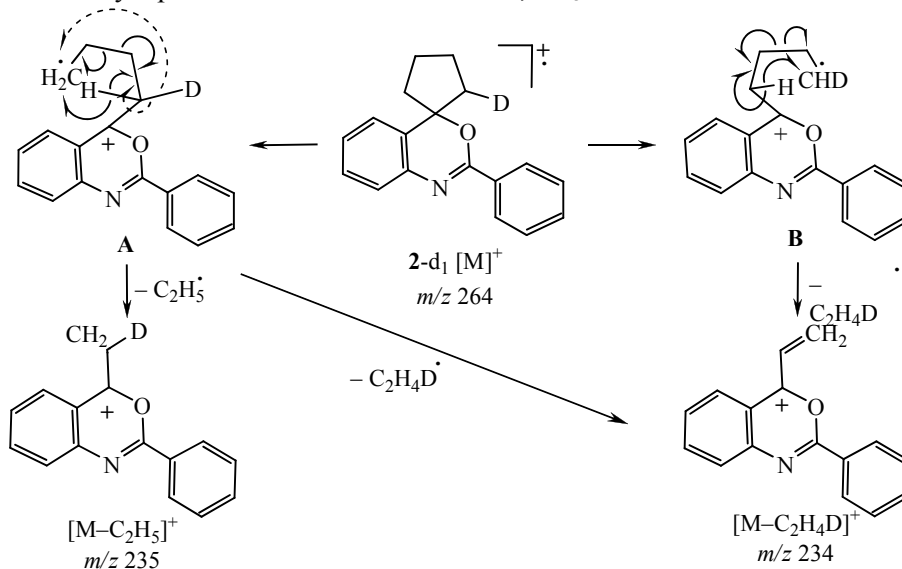


Рис. 2. Масс-фрагментограммы выхода дейтерированных имолекулярных ионов бензоксазинов **2** (m/z 264–267) после 90 мин взаимодействия бензамида **1** с DCl (t_R – время удерживания, мин)

В спектре бензоксазина **2** зарегистрированы пики ионов с m/z 179.0730 $[M-C_5H_8O]^+$, отвечающие отщеплению молекулы циклопентанона [2]. Пики ионов с m/z 179.0730 ($C_{13}H_9N$, вычислено: 179.0745) наблюдаются также в спектрах дейтеробензоксазинов **2-d**₁, **2-d**₂, **2-d**₃ и **2-d**₄, что свидетельствует о присутствии всех атомов D в пятичленном цикле.

Установлено, что диагностический процесс распада молекулярных ионов бензоксазинов **2** при ЭУ обусловлен распадом циклопентанового ядра [3]. Регистрация фрагментов $[M-C_2H_5]^+$ в спектре соединения **2** – следствие такого процесса. Анализ масс-спектров соединения **2** и его дейтероаналога **2-d**₁ позволяет выяснить происхождение обоих ионов $[M-C_2H_5]^+$ и $[M-C_2H_4D]^+$ в случае соединения **2-d**₁, предполагая "ациклические" структуры **A** и **B**, ответственные за отщепление алкильных радикалов C_2H_5 , C_2H_4D .

Аналогичные схемы отрыва алкильных радикалов можно предположить и для молекулярных ионов соединений **2-d**₂, **2-d**₃ и **2-d**₄.



Регистрация пиков ионов с m/z 264, 235, 234, 179 свидетельствует о реализации ожидаемого процесса дейтерообмена в первоначальный момент реакции. Перенос одного дейтерия означает, что начальные скорости дейтерирования и циклизации одного порядка, а образование карбениевого иона бензильного типа **1'** является стадией, контролирующей скорость циклизации. Следующая стадия процесса заключается в превращении первоначальной прототропной системы в солеобразный комплекс **2'**, который затем подвергается депротонированию; скорость последней реакции определяет скорость всего процесса.

По мере накопления солеобразного комплекса **2'** скорость D/H-обмена начинает превышать скорость депротонирования, поэтому появляется возможность переноса нескольких D-атомов и полидейтерирование пятичленного цикла. Для определения положения дейтерометок в молекулах **2-d₄** использовали данные спектроскопии ЯМР (таблица).

В спектре ЯМР ^{13}C , записанного в режиме широкополосной развязки протонов, сигналы атомов C-2' и C-5' регистрируются в более слабом поле, чем сигналы атомов C-3' и C-4', и, в результате расщепления сигнала $^{13}\text{C}\{^2\text{H}\}$, наблюдаются в виде синглета (группа CH_2), триплета (группа CHD) и квинтета (группа CD_2), а сигнал четвертичного атома углерода C-1' (δ_{C} 88.9 м. д.) проявляется в виде мультиплета. Это можно объяснить наличием одного или нескольких атомов дейтерия в положениях C-2' и C-5'. Сигналы атомов C-3' и C-4' проявляются в виде обычных синглетов, что является доказательством наличия при этих углеродах только атомов ^1H .

Следует отметить, что недейтерированный бензоксазин **2** не подвергается D/H-обмену при барботировании DCI .

Таким образом, внутримолекулярная циклизация *N*-[2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил]бензамида, проведенная с участием DCI , показала, что кроме ожидаемого монодейтерированного продукта, образовывались его полидейтерированные аналоги, обусловленные процессами дейтерообмена у β -углеродных атомов пятичленного цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-III (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Thermo Finnigan MAT 95 XP (ЭУ, 70 эВ). Исследованные соединения **1**, **2** синтезированы в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН [1, 2].

Гетероциклизация амида **1 под действием газообразного DCI .** Через раствор 0.055 г (0.21 ммоль) амида **1** в 20 мл в CDCl_3 барботируют газообразный DCI , полученный по методике [4]. Пробы для хромато-масс-спектрометрического анализа отбирают через 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 5.0, 15.0, 45.0, 60.0, 75.0 и 90.0 мин. После окончания реакции (контроль ТСХ) раствор перемешивают в течение 1 ч с 2 г порошка Na_2CO_3 , затем фильтруют. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, из остатка колоночной хроматографией (сорбент силикагель 0.4÷1, элюент петролейный эфир – этилацетат, 2:1) выделяют дейтерированный 2-фенилспиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентан] (**2-d₁**). Общий выход смеси соединений **2-d₁-2-d₄** (90 мин) 0.045 г (82%). Жёлтое масло. Масс-спектр соединения **2**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 (18), 263 $[\text{M}]^+$ (93), 262 (6), 235 (19), 234 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (100), 206 (15), 179 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}]^+$ (24), 178 (13), 158 (70), 105 (46), 77 (25). Масс-спектр соединения **2-d₁**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 266 (1), 265 (21), 264 $[\text{M}(\text{d}_1)]^+$ (95), 263 (6), 236 (7), 235 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (54), 234 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{D}]^+$ (100), 207 (9), 206 (15), 179 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_7\text{DO}]^+$ (35), 178 (18), 160 (40), 159 (32), 105 (60), 77 (38).

Масс-спектр смеси соединений **2-d₁-2-d₄** после 90 мин реакции бензамида **1** с DCI, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 268 (3), 267 [M(d₄)]⁺ (38), 266 [M(d₃)]⁺ (53), 265 [M(d₂)]⁺ (58), 264 [M(d₁)]⁺ (36), 263 (7), 236 (24), 235 [M(d₄)-C₂H₂D₃]⁺ (100), 234 (49), 208 (11), 207 (15), 179 [M-C₅H₄D₄O]⁺ (43), 178 (19), 162 (39), 161 (42), 160 (48), 105 (70), 77 (36). Спектр ЯМР ¹H смеси соединений **2-d₁-2-d₄**, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.87–1.92 (2H, м) и 2.06–2.11 (2H, м, 3',4'-CH₂); 1.98–2.02 (1H, м, 5'-CHD); 2.29–2.34 (1H, м, 2'-CHD); 7.12–7.18 (2H, м, H-5,6); 7.28–7.31 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.44–7.50 (3H, м, H-7,8, H-4 Ph); 8.14 (2H, д, *J* = 7.0, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C смеси соединений **2-d₁-2-d₄**, δ, м. д. (*J*, Гц): 23.7 (C-3'); 23.8 (C-4'); 39.5 (кв, *J*_{C-D} = 19.6, 2'-CD₂), 39.8 (т, *J*_{C-D} = 19.6, 2'-CHD); 40.2 (C-5'); 88.9 (C-4); 122.1; 124.9; 126.5; 127.9; 128.0; 128.2; 128.4; 128.7; 129.3; 131.2; 133.3; 139.7; 156.8 (C=N).

Авторы выражают благодарность с. н. с. С. А. Грабовскому за активное участие в обсуждении результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. А. Казарьянц, Ш. М. Салихов, И. Б. Абдрахманов, С. Р. Иванова, *Баширский хим. журн.*, **16**, № 4, 19 (2009).
2. С. А. Казарьянц, А. С. Ерастов, Е. Г. Галкин, Е. М. Вырыпаев, Ш. М. Салихов, И. Б. Абдрахманов, *XTC*, 432 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 355 (2011).]
3. Е. Г. Галкин, А. С. Ерастов, Е. М. Вырыпаев, И. Б. Абдрахманов, Ш. М. Салихов, С. А. Казарьянц, *XTC*, 1160 (2013).
4. *Руководство по неорганическому синтезу*, под ред. Г. Брауэра, Мир, Москва, 1985, т. 1, с. 165.

¹ *Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН,
пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия
e-mail: spectr@anrb.ru*

*Поступило 29.12.2011
После доработки 30.11.2012*