

УДК 547.79

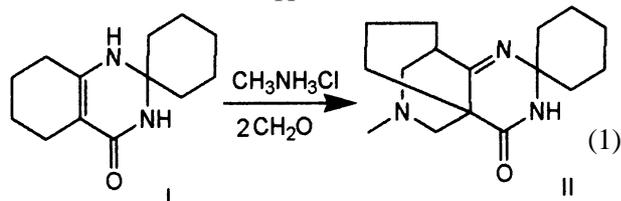
В.И.Марков, О.К.Фарат

**РЕАКЦИИ КАРКАСНЫХ ОСНОВАНИЙ МАННИХА НА ОСНОВЕ
5',6',7',8'-ТЕТРАГИДРО-1'Н-СПИРО[ЦИКЛОГЕКСАН-1,2'-ХИНАЗОЛИН]-4'(3'Н)-ОНА**

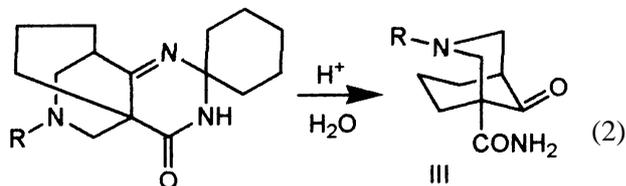
Рассмотрены реакции оснований Манниха на основе продукта конденсации циклогексанона с мочевиной, содержащих аннелированный к хиназолину 3-азабициклононановый фрагмент. Показаны возможные пути реакций функциональных групп с нуклеофильными и электрофильными реагентами.

Многие производные 3-азабицикло[3.3.1]нонанов проявляют разнообразную биологическую активность [1] — анальгетическую, противомикробную, ганглиоблокирующую и гипотензивную, а также выступают в роли седативных и жаропонижающих средств [2]. Необходимо ответить и высокую антиаритмическую активность соединений данного ряда [2].

ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. В литературе имеется сообщение австрийских исследователей о взаимодействии 5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-она (I) (продукт конденсации мочевины с циклогексаноном [3]) по реакции Манниха с метиламином и формальдегидом, которое приводит к гетероциклической системе, содержащей аннелированный к хиназолину 3-азабициклононановый фрагмент (II) [4]:

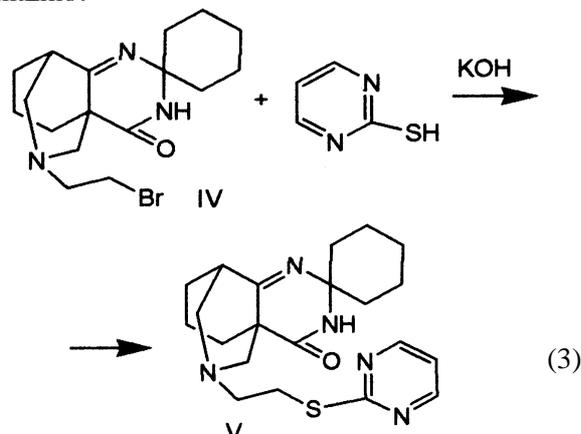


Нами подробно изучено данное взаимодействие с разнообразными аминами, при кислотном гидролизе которых получают производные 3-азабицикло[3.3.1]нонанов [5, 6]:



Подобные каркасные азотсодержащие соединения представляют интерес, поскольку являются синтетическими аналогами растительных алкалоидов.

Впервые были получены соединения с функционально-замещенными аминами [6], что дало возможность модифицировать N-алкильную функцию:

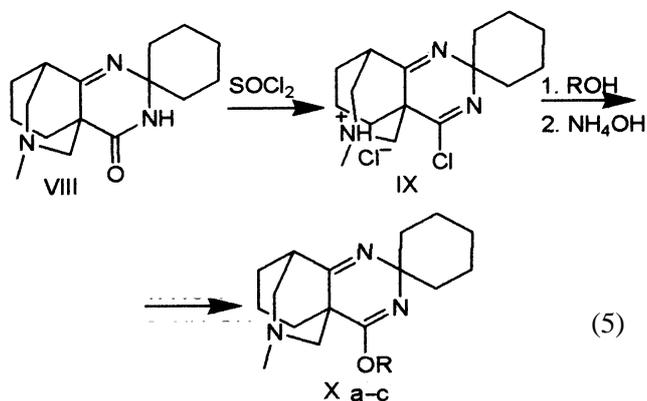
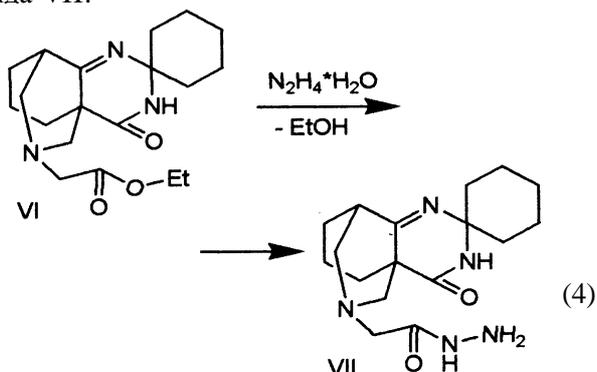


Такие вещества являются биологически активными соединениями и могут быть объектами для дальнейших преобразований.

При взаимодействии соединения IV с 2-меркаптопиримидином получается с хорошим выходом соединение V. В спектре ЯМР ^1H появляются сигналы ароматических протонов пиримидинового цикла в виде дублета при 8.4 м.д. (положение 4 и 6 пиримидинового цикла), а также триплет при 7.5 м.д. (положение 5 пиримидинового цикла). В ИК-спектре исчезает полоса поглощения C–Br при 653 см^{-1} .

Соединение VI в мягких условиях реаги-

рует с гидразингидратом с образованием гидразида VII:



R: a — Me, b — Et, c — *i*-Pr.

В ИК-спектре появляются интенсивные полосы поглощения при 3370 и 3305 см⁻¹, которые соответствуют валентным колебаниям гидразидной группы. В спектре ЯМР ¹H исчезают сигналы протонов этильной группы и появляется уширенный сигнал гидразидной группы. Наличие незамещенной гидразидной группы также установлено с помощью качественной цветной реакции с 4-(диметиламино)-бензальдегидом.

Реакцией соединения VIII с хлористым тионилом получен имидоилхлорид IX, для которого изучено взаимодействие со спиртами и получен ряд иминоэфиров

(X a–c). В отличие от обычных алкилзамещенных имидоилхлоридов соль IX довольно устойчива к гидролизу (схема (5)).

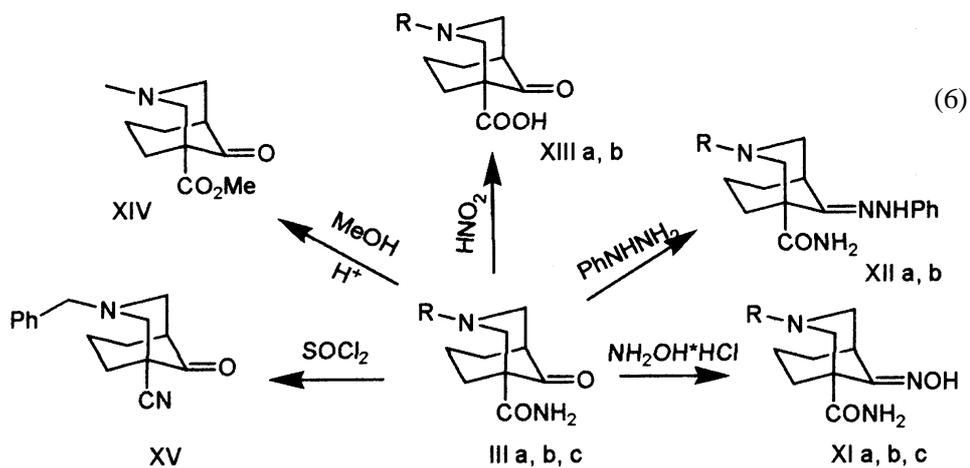
Реакцию проводили в избытке спирта (реагент и растворитель) при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученные иминоэфиры — кристаллические вещества, окрашенные в желтый цвет. На ИК-спектрах иминоэфиров X a–c наблюдаются полосы поглощения C–H алифатических связей при 2890–2805 и C=N-связей — при 1594 см⁻¹. Со временем иминоэфиры гидролизуются до исходного соединения. В виде гидроксидов они остаются неизменными длительное время.

Наличие кетонной и карбоксамидной групп в соединениях III позволило получить ряд новых производных [7] (схема (6)).

Строение данных соединений установлено с помощью спектральных методов исследования (ЯМР ¹H и ИК).

Спектры ЯМР ¹H получены на приборе Varian VXR-200 с рабочей частотой 200 МГц относительно ТМС в ДМСО-*d*₆. ИК-спектры (4000–400 см⁻¹) были сняты на приборе Spectrum VX II в таблетках КВг. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластине Silica gel Merck 60 F₂₅₄, в качестве растворителя использовали хлороформ, элюент — хлороформ–изопропиловый спирт (10:1), проявитель — пары воды.

10'-[2-(пиримидин-2-илтио)этил]-5',6',7',8'-тетрагидропиро[циклогексан-1,2'-[1,3,10]три-



R: a — Me, b — PhCH₂, c — Pr.

аза[4а,8](метаноиминометано)хиназолин]-4'-(3'Н)-он (V). В 10 мл MeOH растворили 0.11 г (2 ммоль) КОН и внесли 0.2 г (1.8 ммоль) 2-меркаптопиримидина. Затем к полученной смеси добавили 0.66 г (1.8 ммоль) соединения IV и нагревали на водяной бане в течение 3 ч. По истечении этого времени смесь охладил и выделяли добавлением воды с дальнейшим фильтрованием. Кристаллизовали из водного метанола. Выход 0.66 г (92 %), $T_{пл} = 162\text{--}165\text{ }^\circ\text{C}$.

ЯМР H^1 , δ , м.д.: 1.00—3.54 (25H, м), 7.5 (1H, т, СН-5), 8.1 (1H, с, NH), 8.4 (2H, д, СН-4 и СН-6); ИК, ν , cm^{-1} : 3030, 2937, 2862, 1650, 1598, 1520, 955.

2-[4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагидро-10'Н-спиро[циклогексан-1,2'[1,3,10]триаза[4а,8](метаноиминометано)хиназолин]-10'-ил]ацетогидразид (VII). В 10 мл MeOH растворили 0.17 г (0.5 ммоль) соединения VI и добавили 0.1 г (2 ммоль) гидразингидрата. Реакционную смесь оставили на сутки. Отфильтровали выпавшие кристаллы. Кристаллизовали из метанола. Выход 0.14 г (82 %), $T_{пл} = 212\text{--}216\text{ }^\circ\text{C}$.

ЯМР H^1 , δ , м.д.: 1.20—3.21 (11CH₂, м), 2.75 (1H, м, СН-8), 8.1 (1H, с, NH), 8.3 (3H, ушир. с, NH—NH₂); ИК, ν , cm^{-1} : 3370, 3305, 2956, 2831, 1660, 1540, 1320.

4'-хлоро-10'-метил-5',6',7',8'-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2'[1,3,10]триаза[4а,8](метаноиминометано)хиназолин] гидрохлорид (IX). К суспензии 2.75 г (1 ммоль) соединения VIII в толуоле при интенсивном перемешивании и охлаждении постепенно добавили по каплям эквивалентное количество хлористого тионила. Реакционная смесь стала гуще и окрасилась в ярко-красный цвет. Оставили на 15 ч, выделили окрашенный осадок, промыли эфиром, отфильтровали готовый продукт. Выход 3.25 г (98 %), $T_{пл} = 152\text{--}155\text{ }^\circ\text{C}$.

4'-окси-10'-метил-5',6',7',8'-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2'[1,3,10]триаза[4а,8](метаноиминометано)хиназолин] (X). Гидрохлорид IX растворили в избытке соответствующего спирта (абсолютного) и оставили на 24 ч. Затем при $-5\text{ }^\circ\text{C}$ к реакционной смеси добавили раствор аммиака и отфильтровали осадок. Перекристаллизовывали из соответствующего спирта.

R — Me (X a). Выход 56 %, $T_{пл} = 136\text{--}137\text{ }^\circ\text{C}$.

ЯМР H^1 , δ , м.д.: 1.40—2.25 (10CH₂, м), 2.15 (3H, с, Me—N), 2.75 (1H, м, СН-8), 3.9 (3H, с, MeO); ИК, ν , cm^{-1} : 2845, 1667, 1594, 1460, 1120.

R — Et (X b). Выход 51 %, $T_{пл} = 138\text{--}142\text{ }^\circ\text{C}$. ЯМР H^1 , δ , м.д.: 1.40—2.25 (10CH₂, м), 1.25 (3H, т, $J=7.45$, CH₂CH₃), 2.15 (3H, с, Me—N), 2.75 (1H, м, СН-8), 4.20 (2H, к, $J=7.45$, CH₂CH₃)

R — *i*-Pr (X c). Выход 33 %, $T_{пл} = 130\text{--}133\text{ }^\circ\text{C}$. ЯМР H^1 , δ , м.д.: 1.40—2.25 (10CH₂, м), 1.28 (6H, д, $J=6.1$, CH(CH₃)₂), 2.15 (3H, с, Me—N), 2.75 (1H, м, СН-8), 4.20 (1H, м, CH(CH₃)₂).

9-(гидроксимино)-3-метил-3-азабицикло[3,3,1]нонан-1-карбоксамид (XI a). В 15 мл воды растворили 1.40 г (20 ммоль) гидроксилamina солянокислого и добавили 1.96 г (10 ммоль) соединения III a. Приготовленную суспензию нагревали до $60\text{ }^\circ\text{C}$ при интенсивном перемешивании. Через 30 мин все растворилось, а еще через 20 мин начал выпадать осадок. Перемешивали еще полчаса. Затем осадок отфильтровали и промыли раствором аммиака. Кристаллизовали из водного ДМФА. Выход 2.05 г (97 %), $T_{пл} = 240\text{--}242\text{ }^\circ\text{C}$.

ЯМР H^1 , δ , м.д.: 1.50—2.6 (11H, м), 2.27 (3H, с, CH₃), 7.85 (2H, с, NH₂), 8.17 (1H, с, N—OH).

Аналогично получены соединения IX b и IX c. XI b. Выход 95 %, $T_{пл} = 236\text{--}237\text{ }^\circ\text{C}$.

ЯМР H^1 , δ , м.д.: 1.50—2.6 (13H, м), 7.21 (5H, м, Ph), 7.85 (2H, с, NH₂), 8.17 (1H, с, N—OH).

XI c. Выход 94 %, $T_{пл} = 190\text{--}192\text{ }^\circ\text{C}$.

ЯМР H^1 , δ , м.д.: 0.95 (3H, с, CH₃), 1.21—2.58 (17H, м), 7.85 (2H, с, NH₂), 8.14 (1H, с, N—OH).

3-метил-9-(фенилгидразоно)-3-азабицикло[3,3,1]нонан-1-карбоксамид (XII a). В 15 мл 70 %-го MeOH растворили 1.96 г (10 ммоль) соединения III a, добавили несколько капель концентрированной HCl и внесли 1.50 мл (15 ммоль) фенилгидразина. Данную смесь оставили на сутки. Отфильтровали выпавший осадок. Очищали кипящим метанолом. Выход 2.72 г (95 %), $T_{пл} = 210\text{--}212\text{ }^\circ\text{C}$.

ЯМР H^1 , δ , м.д.: 1.50—2.6 (11H, м), 2.27 (3H, с, CH₃), 7.05 (5H, м, Ph), 7.85 (2H, с, NH₂), 9.67 (1H, с, N—H).

Аналогично получено соединение XII b. Выход 93 %, $T_{пл} = 197\text{--}199\text{ }^\circ\text{C}$.

3-метил-9-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нонан-1-карбоновая кислота (XIII a). 1.96 г (10 ммоль) соединения III a растворили в уксусной кислоте и при перемешивании добавили 1.40 г (20 ммоль) нитрита натрия. Через полчаса нейтрализовали раствором соды до нейтральной среды. Перекристаллизовывали из метанола. Выход 1.28 г

(65 %), $T_{пл} = 202\text{--}205\text{ }^{\circ}\text{C}$.

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.50–2.6 (11H, м), 2.27 (3H, с, CH_3), 12.13 (1H, с, COOH).

При декарбокислировании получили 3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он, $T_{кип} = 85\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2 мм.рт.ст.). Температура плавления динитрофенилгидразона совпадает с описанной в литературе (178 $^{\circ}\text{C}$) [8, 9].

Аналогично получено соединение XIII б. Выход 33 %, $T_{пл} = 166\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$.

1-карбметокси-3-метил-9-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нонан (XIV). В 20 мл MeOH растворили 1.96 г (10 ммоль) амида III а и насытили газообразным HCl при охлаждении. Полученный раствор кипятили на водяной бане в течение 1 ч. Затем раствор охладили, отфильтровали. Фильтрат упарили досуха на роторном испарителе, сухой остаток растворили в воде и обработали 40 %-м раствором поташа. Раствор экстрагировали хлороформом с дальнейшей отгонкой последнего. Получили светло-желтое масло. Выход сырого продукта 1.54 г (73 %). Динитрофенилгидразон, $T_{пл} = 140\text{--}141\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3-бензил-9-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нонан-1-карбонитрил (XV). Растворили в 5 мл толуола 1.38 г (5 ммоль) соединения III б и при охлаждении по каплям добавили 0.50 мл (7 ммоль) SOCl_2 . Оставили на 15 ч. Отфильтровали выпавший осадок, растворили его в воде и нейтрализовали насыщенным раствором соды, экстрагировали хлористым метилом. После отгонки последнего получили темное масло, которое кристаллизуется в течение суток. Кристаллизовали из водного метанола. Выход 0.90 г (71 %), $T_{пл} = 120\text{--}125\text{ }^{\circ}\text{C}$.

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.50–2.6 (13H, м), 7.18 (5H, м, Ph); ИК, ν , cm^{-1} : 2230.

РЕЗЮМЕ. Розглянуто реакції основ Манніха на базі продукту конденсації циклогексанону з сечовиною, що містять анельований до хіназоліна 3-азабіциклононановий фрагмент. Показано можливі шляхи реакції функціональних груп з нуклеофільними та електрофільними реагентами.

SUMMARY. Reactions of the Mannich's bases are considered in the article on base of the product by condensations of cyclohexanone with an urea containing annelational to quinazoline 3-azabicyclononanes fragment. Possible ways of reaction of functional groups are shown with nucleophylic and electrophylic reagents.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jeryaraman R., Avila S. // Chem. Rev. -1981. -81 (2). -P. 149—174.
2. House H O., Wickham P.P., Muller H.C. // J. Amer. Chem. Soc. -1962. -84. -P. 31—39.
3. McKay A.F., Tarlton E.J., Podesva C.J. // Org. Chem. -1961. -26. -P. 76.
4. Zigeuner G., Gьbitz G. // Monatshefte fur Chemie. -1970. -101. -S.1547—1558.
5. Фарам О.К., Марков В.І. // Хімічні проблеми сьогодення. Тези IV Всеукр. наук. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених. -Донецьк, 2010. -С. 163.
6. Марков В.І., Фарам О.К. // Хімічні Каразінські читання -2011. Тези III Всеукр. наук. конф. студентів та аспірантів. -Харків, 2011. -С. 132.
7. Марков В.І., Фарам О.К. // Хімічні проблеми сьогодення. Тези V Всеукр. наук. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених. -Донецьк, 2011. -С. 107.
8. Rossi S., Butta W. // Ann. Chim. (Rome). -1962. -52. -P. 381.
9. Rossi S., Butta W. // Chem. Abstr. -1962. -57. -P. 98—101.