

Г. З. Стасевич, М. В. Кудреватых, О. Н. Бубель

ОКСИРАНИЛ- β -АМИНОВИНИЛКЕТОНЫ

6*. СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ *цис*-10-ГИДРОКСИ- $\Delta^{2,3}$ -ОКТАГИДРОХИНОЛИН-4-ОНОВ

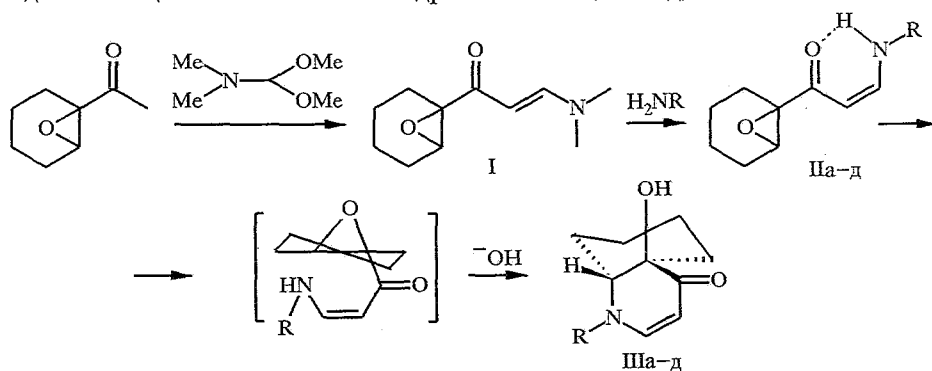
Разработан метод синтеза *цис*-10-гидрокси-1-метил(арил)- $\Delta^{2,3}$ -октагидрохинолин-4-онов циклизацией 1-[*цис*-3-N-метил(арил)аминоакрилоил]-1,2-эпоксидциклогексанов.

Окта- и декагидрохинолин-4-оны являются структурной основой ряда нейролептиков и алкалоидов, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ [2, 3].

Декагидрохинолин-4-оны синтезируют конденсацией ароматических альдегидов с 1-ацетилциклогексаном с последующим взаимодействием образующихся дивинилкетонс с первичными аминами [4]. При этом получаются смеси *цис*- и *транс*-сочлененных декагидрохинолин-4-онов. Описан метод синтеза *цис*-10-гидрокси-1-метил(арил)- $\Delta^{2,3}$ -октагидрохинолин-4-она путем циклизации метиламином 1-(*транс*-3-фенилакрилоил)-1,2-эпоксидциклогексана [5]. *цис*-Сочленение али- и гетероцикла реализуется в результате *транс*-раскрытия эпоксидцикла амином.

В настоящей работе изучена возможность применения указанного способа замыкания цикла для построения гидрированной хинолиновой системы *цис*- $\Delta^{2,3}$ -октагидрохинолин-4-онов из соответствующих эпоксиаминоенонов.

Для получения исходных эпоксиаминоенонов 1-ацетил-1,2-эпоксидциклогексан введен в реакцию с диметилацеталем ДМФА, в результате чего с выходом 71% синтезирован диметиламиноэпоксид (I), переаминирование которого метиламином, анилином, *n*-толуидином, *n*-анизидином и *n*-броманилином привело с выходами 63...92% к соответствующим, содержащим вторичную аминогруппу эпоксиаминовинилкетонам (IIa—д). Последние действием гидроокиси тетрабутиламмония в диоксане циклизованы в октагидрохинолоны (IIIa—д).



II, III a R = Me; б R = Ph; в R = *p*-MeC₆H₄; г R = *p*-MeOC₆H₄; д R = *p*-BrC₆H₄

* Сообщение 5 см. [1].

В аминovinилкетоне I, согласно КССВ протонов двойной связи (табл. 2), равной 12,5 Гц, аминокеноновый фрагмент имеет *транс*-конфигурацию, а в случае соединений Па—д КССВ составляет 8,5 Гц, что характерно для *цис*-аминокенонов [6]. Еноны Па—д находятся в *s-цис*-конформации, о чем свидетельствует присутствие в их ИК спектрах очень широкой полосы поглощения при 3133...3147 см⁻¹ связи N—H, участвующей во внутримолекулярном взаимодействии с карбонильной группой.

Циклизация аминovinилкетонов Па—д протекает в соответствии с правилом Фюрста—Платнера [7] через диаксиальное раскрытие эпоксицикла, при котором гидроксильная группа в хинолонах Па—д должна занимать аксиальное положение в циклогексановом фрагменте, а атом водорода в положении 9 — экваториальное.

Сигнал протона 9-Н хинолонов Па—д имеет вид триплета или почти слившихся двух дублетов с КССВ 3,2...4,4 Гц и находится в интервале 3,22...4,08 м. д., что характерно для протонов, находящихся в *цис*-сочлененной бициклической системе.

Правильность установленной конфигурации хинолонов Па—д подтверждается также КССВ, вычисленными по уравнению Карплуса [8] из двугранных углов между атомами водорода в положениях 8 и 9. Углы

Т а б л и ц а 1

Спектральные данные для соединений I, Па—д, Ша—д

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Спектр ПМР, δ , м. д., КССВ (J), Гц
I	1647, 1553, 1416, 1367, 1100, 920, 867	1,00...2,43 (9H, м, 4CH ₂ и 2-H); 2,90 [6H, с, 3'-N(CH ₃) ₂]; 5,13 (1H, д, $J = 12,5$, 2'-H); 7,50 (1H, д, $J_{3'2'} = 12,5$, 3'-H)
Па	3145, 1644, 1595, 1560, 1220, 927, 860	0,90...2,20 (8H, м, 4CH ₂); 2,90 (3H, д, $J = 7,0$, 3'-NCH ₃); 3,07 (1H, м, 2-H); 5,17 (1H, д, $J_{2'3'} = 7,0$, 2'-H); 6,7 (1H, д, $J_{3'2'} = 7,0$, $J_{3'NH} = 13,0$, 3'-H); 9,80 (1H, шир. с, NH)
Пб	3406, 3247, 1632, 1595, 1557, 1275, 1117, 999, 819, 680	1,00...2,80 (8H, м, 4CH ₂); 3,06 (1H, м, 2-H); 3,11 (1H, д, $J_{2'3'} = 7,6$, 2'-H); 6,90...7,60 (6H, м, C ₆ H ₅ и 3'-H); 11,68 (1H, д, $J_{3'NH} = 11,4$, NH)
Пв	3147, 1640, 1593, 1553, 1477, 1280, 1220, 1120, 1000, 927, 867, 809, 727	1,02...2,01 (8H, м, 4CH ₂); 2,27 (3H, с, CH ₃ —C ₆ H ₄); 3,02 (1H, уш. с, 2-H); 5,40 (1H, д, $J_{2'3'} = 8,40$, 2'-H); 6,67...7,07 (4H, м, C ₆ H ₄); 7,07 (1H, д, $J_{3'2'} = 8,4$, $J_{3'NH} = 11,4$, 3'-H); 11,71 (1H, д, $J_{NH3'} = 12,0$, NH)
Пг	3107, 1632, 1593, 1560, 1480, 1280, 1200, 1120, 1033, 1000, 927, 867, 837, 717	0,98...2,00 (8H, м, 4CH ₂); 2,91 (1H, уш. с, 2-H); 3,65 (3H, с, CH ₃ O); 5,30 (1H, д, $J_{2'3'} = 2'$ -H); 6,50...6,97 (4H, м, C ₆ H ₄); 7,07 (1H, д, $J_{2'3'} = 7,1$, $J_{3'NH} = 12,0$, 3'-H); 11,6 (1H, д, $J_{NH3'} = 12,0$, NH)
Пд	3120, 1636, 1593, 1553, 1473, 1280, 1227, 1120, 1073, 1000, 927, 867, 817	0,90...2,12 (8H, м, 4CH ₂); 3,00 (1H, м, 2-H); 5,45 (1H, д, $J_{2'3'} = 8,6$, 2'-H); 6,60...7,60 (5H, м, C ₆ H ₄ и 3'-H); 11,60 (1H, д, $J_{NH3'} = 12,0$, NH)
Ша	3553, 3435, 1640, 1587, 1233, 1147, 1068	1,00...2,12 (8H, м, 4CH ₂); 3,02 (4H, с, 1-CH ₃ и 10-OH); 3,23 (1H, д, $J_{98} = 3,4$, $J_{98'} = 3,2$, 9-H); 4,95 (1H, д, $J_{32} = 7,2$, 3-H); 6,99 (1H, д, $J_{23} = 7,2$, 2-H)
Шб	3560, 3435, 1637, 1573, 1488, 1234, 1164, 1035, 793, 688	1,13...2,16 (8H, м, 4CH ₂); 3,28 (1H, уш. с, 10-OH); 3,90 (1H, д, $J_{98} = 4,1$, $J_{98'} = 4,4$, 9-H); 5,13 (1H, д, $J_{32} = 7,1$, 3-H); 7,00...7,50 (6H, м, C ₆ H ₅ , 2-H)
Шв	3567, 3427, 1640, 1582, 1516, 1240, 1173, 1040, 827	1,20...2,14 (8H, м, 4CH ₂); 2,31 (3H, с, CH ₃ C ₆ H ₄); 3,35 (1H, уш. с, 10-OH); 3,87 (1H, д, $J_{98} = 4,0$, $J_{98'} = 4,2$, 9-H); 5,08 (1H, д, $J_{32} = 7,5$, 3-H); 7,00...7,34 (5H, м, C ₆ H ₄ и 2-H)
Шг	3566, 3440, 1640, 1580, 1514, 1220, 1040, 833	1,10...2,20 (8H, м, 4CH ₂); 3,51 (1H, уш. с, 10-OH); 3,73 (3H, с, CH ₃ O); 3,79 (1H, т, $J_{98} = 4,0$, 9-H); 5,07 (1H, д, $J_{32} = 7,3$, 3-H); 6,80...7,30 (5H, м, C ₆ H ₄ и 2-H)
Шд	3551, 3420, 1635, 1505, 1240, 1160, 1026, 828	0,90...2,00 (8H, м, 4CH ₂); 2,77 (1H, уш. с, 10-OH); 4,08 (1H, т, $J_{98} = 5,6$, 9-H); 6,82...7,60 (5H, м, C ₆ H ₄ , 2-H)

Характеристики соединений I, Па—д, Ша—д

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т _{пл.} °С	Выход, %
		С	Н	N		
I	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂	<u>67,41</u>	<u>8,56</u>	<u>7,29</u>	36...37	71
		67,66	8,78	7,17		
Па	C ₁₀ H ₁₅ NO ₂	<u>66,34</u>	<u>8,09</u>	<u>7,91</u>	75...76	63
		66,27	8,34	7,73		
Пб	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	<u>74,27</u>	<u>7,23</u>	<u>5,92</u>	88...89	78
		74,05	7,04	5,76		
Пв	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂	<u>74,45</u>	<u>7,55</u>	<u>5,68</u>	86...87	85
		74,68	7,44	5,44		
Пг	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃	<u>70,19</u>	<u>7,26</u>	<u>5,24</u>	70...71	92
		70,31	7,01	5,12		
Пд	C ₁₅ H ₁₆ BrNO ₂ *	<u>56,12</u>	<u>5,24</u>	<u>4,56</u>	110...111	90
		55,91	5,00	4,35		
Ша	C ₁₀ H ₁₅ NO ₂	<u>66,52</u>	<u>8,24</u>	<u>7,85</u>	150...151	72
		66,27	8,34	7,73		
Шб	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	<u>74,29</u>	<u>6,93</u>	<u>5,87</u>	146...147	84
		74,05	7,04	5,76		
Шв	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂	<u>74,41</u>	<u>7,57</u>	<u>5,68</u>	150...152	85
		74,68	7,44	5,44		
Шг	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃	<u>70,09</u>	<u>7,26</u>	<u>5,40</u>	148...149	70
		70,31	7,01	5,12		
Шд	C ₁₅ H ₁₆ BrNO ₂ * ²	<u>56,27</u>	<u>5,23</u>	<u>4,55</u>	205...206	81
		55,91	5,00	4,35		

* Найдено, %: Br 24,62. Вычислено, %: Br 24,81.

*² Найдено, %: Br 24,56. Вычислено, %: Br 24,81.

определены в результате расчета геометрии соединений Ша—д методом молекулярной механики. Вицинальные КССВ между экваториальными протонами составляют 3,01...3,20, а между аксиальными и экваториальными протонами — 3,88...3,59 Гц. Полученные расчетные значения КССВ близки экспериментальным. Для сопоставления с найденными КССВ для хинолонов Ша—д рассчитаны аналогичные константы стереоизомеров хинолона Ша, у которых протон при С(9) занимает аксиальное положение, а гидроксильная группа либо аксиальна, либо экваториальна. При этом найдено, что КССВ для диаксиального взаимодействия протонов составляют 11,64 и 11,77, а в случае аксиально-экваториального — 3,68 и 3,87 Гц соответственно.

При расчете структур хинолонов Ша—д с аксиальной гидроксильной группой и экваториальным протоном 9-Н была установлена возможность образования сильной внутримолекулярной водородной связи между гидроксильной и карбонильной группами. Исследование ИК спектров разбавленных растворов хинолонов Ша—д показало наличие в спектрах интенсивной, сравнительно узкой полосы поглощения в виде гауссовой кривой в области 3440...3450 см⁻¹, характерной для колебаний связи О—Н, участвующей в сильной ВМВС.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры 0,15-молярных растворов соединений П—Ша—д и миллимолярных растворов хинолонов Ша—д при толщине поглощающего слоя 0,15 мм и 10,0 мм соответственно записаны на спектрофотометре Spесord IR-75 в хлороформе. Спектры ПМР регистрировались в растворе дейтерохлороформа на спектрометрах Tesla BS-467 и Bruker AC-200 с рабочей частотой 60 и 200 МГц соответственно. Химические сдвиги измерены в δ-шкале относительно ГМДС. Контроль

за ходом реакции осуществляли на пластинах Silufol. Элюент ацетон—гексан, проявитель — пары иода и 4% раствор $KMnO_4$.

Характеристики соединений II и IIIа—д приведены в табл. 1, 2.

1-(*цис*-3-N,N-Диметиламиноакрилоил)-1,2-эпоксциклогексан (I). Из раствора 14 г (0,1 моль) окиси ацетилциклогексена [9], 17 г (0,15 моль) диметилацетата ДМФА в 50 мл толуола медленно, в течение 28 ч, отгоняют метанол, следя за тем, чтобы при этом температура кипения смеси не превышала 70 °С. Далее на роторном испарителе отгоняют толуол и перегонкой остатка в вакууме выделяют продукт I.

1-(*цис*-3-N-Метиламиноакрилоил)-1,2-эпоксциклогексан (IIа). Раствор 3 г (16,2 ммоль) аминоенона I в смеси 15 мл 30% водного метиламина и 5 мл диоксана выдерживают 3 сут при комнатной температуре. Далее на роторном испарителе отгоняют воду и диоксан, а кристаллизацией остатка из эфира выделяют продукт IIа.

1-(*цис*-3-N-Ариламиноакрилоил)-1,2-эпоксциклогексаны (IIб—д). В растворе 6 ммоль ариламины в минимальном количестве 20% уксусной кислоты растворяют 5,4 ммоль аминоенона I. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 1 сут и далее разбавляют водой (~10 мл). Выпавшие кристаллы продукта II отфильтровывают и кристаллизуют из этилового спирта.

1-N-Метил(арил)-*цис*-10-гидрокси- $\Delta^{2,3}$ -октагидрохинолин-4-оны (IIIа—д). Раствор 50 ммоль аминоенона IIа—д и 0,1 г гидроксида тетрабутиламмония в 5 мл диоксана нагревают до 50 °С и выдерживают 30 мин. Окончание реакции определяют при помощи ТСХ. Элюент ацетон—гексан (2 : 3). Реакционную смесь разбавляют десятикратным количеством воды, экстрагируют эфиром, экстракт сушат сульфатом натрия. Отгоняют эфир, остаток кристаллизуют из смеси гептан—изопропанол (3 : 1), выделяют продукт III.

Работа выполнена при содействии Соросовской программы в области точных наук.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стасевич Г. З., Бубель О. Н., Муса Я., Кудреватых М. В. // ХГС. — 1995. — № 5. — С. 609.
2. Гришина Г. В., Потапов В. М. // ХГС. — 1987. — № 5. — С. 596.
3. Соколов Д. В., Пращев К. Д., Еналиев М. З. // Хим.-фарм. журн. — 1977. — Т. 11, № 5. — С. 81.
4. Baliah V., Nataragan A. // Indian J. Chem. Sect. B. — 1981. — Vol. 20. — P. 830.
5. Барановская Т. В., Пшеничный Г. В., Станишевский Л. С. // Вестн. БГУ. Сер. 2. — 1992. — № 3. — С. 12.
6. Фрейманис Я. Ф. // Химия енаминокетонров, ениминров, енаминотионов. — Рига: Зинатне, 1974. — С. 60, 120.
7. Fürst A., Plattner P. A. // Helv. chim. acta. — 1949. — Bd 32. — S. 275.
8. Karplus M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1963. — Vol. 85. — P. 2870.

Белорусский государственный университет,
кафедра органической химии и химии
высокомолекулярных соединений,
Минск 220050

Поступило в редакцию 01.04.97