

В. И. Марков, О. К. Фарат*

**5',6',7',8'-ТЕТРАГИДРО-1'Н,3'Н-СПИРО-
[ЦИКЛОГЕКСАН-1,2'-ХИНАЗОЛИН]-4'-ОН
В РЕАКЦИИ МАННИХА**

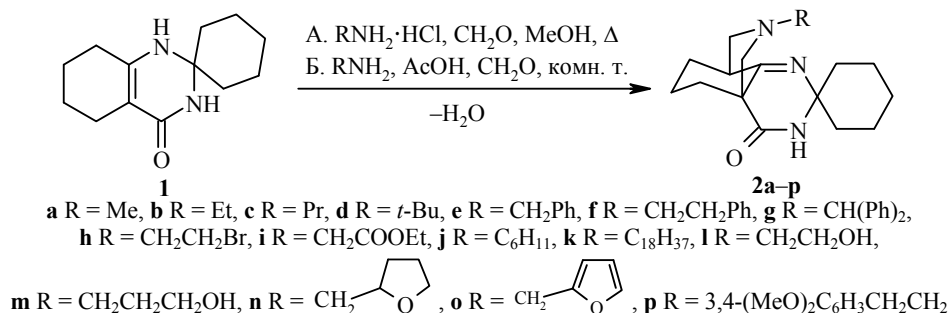
Изучено аминотетрагидро-5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'-она по реакции Манниха, которое приводит к гетероциклической системе, содержащей аннелированный азабициклический фрагмент. При гидролизе указанных спиранов образуются производные 3-азабицикло[3.3.1]нонана.

Ключевые слова: 3-азабицикло[3.3.1]нонан, алкалоиды, каркасные амины, производные хиназолин-4(3Н)-она, реакция Манниха.

Производные 3-азабицикло[3.3.1]нонанов проявляют разнообразную биологическую активность (анальгетическую, противомикробную), обладают ганглиоблокирующими и гипотензивными свойствами, выступают в роли седативных и жаропонижающих средств [1–2]. Кроме того, исключительный интерес к группе этих соединений обусловлен тем, что алкалоиды ряда аконитина, также содержащие 3-азабициклононановый фрагмент, обладают высокой антиаритмической активностью [2]. Известно, что многие современные антиаритмические препараты, применяемые в медицинской практике, имеют ряд существенных недостатков, главным из которых является высокая токсичность и, следовательно, довольно узкая сфера терапевтического применения. Поэтому разработка методов синтеза новых полициклических производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана представляет значительный интерес.

Циклические кетоны являются ключевыми синтонами в синтезе 3-азабицикло[3.3.1]нонанов и ряда других биологически активных гетероциклических соединений [2–8]. Синтоном такого рода является 5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'-он (**1**). В литературе описан всего один пример взаимодействия соединения **1** с формальдегидом и метиламином, приводящего к образованию продукта **2a** с выходом 44% в этаноле [9].

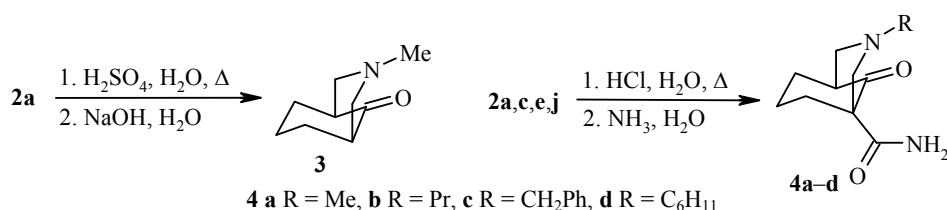
Нами подробно исследовано аминотетрагидро-5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'-он по реакции Манниха с первичными аминами, содержащими различные алифатические и гетероциклические заместители.



Аминоалкилирование проводилось в различных спиртах (метиловом, этиловом, изопропиловом и изобутиловом). Максимальный выход получен при использовании метанола в качестве растворителя. В случае использования аминов, содержащих гетероарильные фрагменты (3-аминопиридин, 4-амино-1,2,4-триазол, 3-амино-1-фенилпиразол), в описанных условиях реакция не протекала.

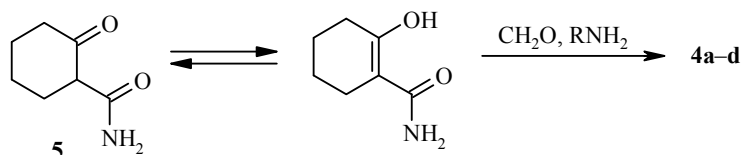
Строение продуктов аминоалкилирования доказано ЯМР ^1H спектроскопией и элементным анализом (табл. 1 и 2). В спектрах ЯМР ^1H соединений **2a–p** наблюдается сигнал протона NH в области слабого поля (8.13–8.15 м. д.), что не противоречит предложенной структуре.

Для более надёжного доказательства строения полученных продуктов был проведён кислотный гидролиз производных **2a,c,e,j**. Так, амин **2a** при кипячении в 50% серной кислоте превращается в соединение **3**. При нагревании аминов **2a,c,e,j** с 10% раствором соляной кислоты происходит образование карбоксамидов **4a–d**.



Строение полученных соединений **4a–d** доказано спектральными методами (ИК, ЯМР ^1H) и подтверждено результатами элементного анализа (табл. 1 и 2). В ИК спектрах продуктов полосы поглощения карбонильной и карбоксамидной групп находятся в области 1703–1710 и 1648–1663 см⁻¹ соответственно. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют два протона карбоксамидной группы при 7.85 м. д.

Производные **4a–d** были также получены с хорошими выходами встречным синтезом из карбоксиамида **5**.



В работе [9] на единственном примере было показано, что аминометилирование соединения **1** диметиламином протекает по атому азота в положении 1'. Нами было установлено, что аналогичное взаимодействие приводит к продуктам замещения **6a–f** по атому углерода C-8'.

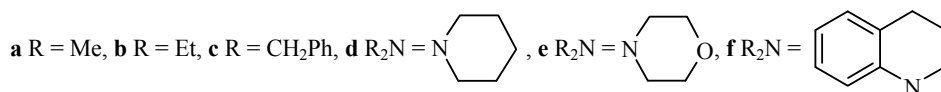
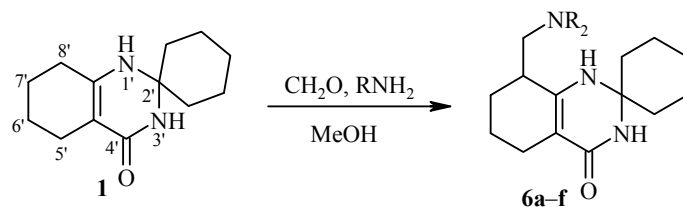


Таблица 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход*, %
		С	Н	N		
2b	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O	<u>70.63</u>	<u>9.48</u>	<u>14.59</u>	160–162	67
		70.55	9.40	14.52		
2c	C ₁₈ H ₂₉ N ₃ O	<u>71.33</u>	<u>9.70</u>	<u>13.90</u>	135–136	70
		71.25	9.63	13.85		
2d	C ₁₉ H ₃₁ N ₃ O	<u>71.93</u>	<u>9.91</u>	<u>13.33</u>	115–118	36
		71.88	9.84	13.24		
2e	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O	<u>75.25</u>	<u>8.37</u>	<u>12.03</u>	163–164	87
		75.18	8.32	11.95		
2f	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O	<u>75.65</u>	<u>8.60</u>	<u>11.58</u>	172–173	55
		75.58	8.55	11.50		
2g	C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O	<u>78.69</u>	<u>7.82</u>	<u>9.91</u>	187–188	31
		78.65	7.78	9.83		
2h	C ₁₇ H ₂₆ BrN ₃ O	<u>55.53</u>	<u>7.21</u>	<u>11.57</u>	125–128	50
		55.44	7.12	11.41		
2i	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₃	<u>65.72</u>	<u>8.45</u>	<u>12.15</u>	175–179	30
		65.68	8.41	12.09		
2j	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O	<u>73.51</u>	<u>9.74</u>	<u>12.27</u>	172–174	74
		73.43	9.68	12.23		
2k	C ₃₃ H ₅₉ N ₃ O	<u>77.23</u>	<u>11.67</u>	<u>8.23</u>	78–80	46
		77.14	11.57	8.18		
2l	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₂	<u>66.93</u>	<u>9.01</u>	<u>13.85</u>	137–140	33
		66.85	8.91	13.76		
2m	C ₁₈ H ₂₉ N ₃ O ₂	<u>67.74</u>	<u>9.21</u>	<u>13.20</u>	125–128	47
		67.68	9.15	13.15		
2n	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂	<u>69.64</u>	<u>9.15</u>	<u>12.23</u>	143–147	35
		69.53	9.04	12.16		
2o	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₂	<u>70.27</u>	<u>7.84</u>	<u>12.25</u>	172–175	38
		70.35	7.97	12.31		
2p	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₃	<u>70.65</u>	<u>8.33</u>	<u>9.82</u>	142–145	74
		70.56	8.29	9.87		
4a	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>61.31</u>	<u>8.27</u>	<u>14.35</u>	210–211	57
		61.20	8.22	14.27		
4b	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>64.20</u>	<u>8.90</u>	<u>12.41</u>	210–215	51
		64.26	8.99	12.49		
4c	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>71.02</u>	<u>7.53</u>	<u>10.36</u>	158–160	68
		70.56	7.40	10.29		
4d	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	<u>68.25</u>	<u>9.19</u>	<u>10.67</u>	143–145	53
		68.15	9.15	10.60		
6a	C ₁₆ H ₂₇ N ₃ O	<u>69.19</u>	<u>9.74</u>	<u>15.10</u>	162–165	72
		69.28	9.81	15.15		
6b	C ₁₈ H ₃₁ N ₃ O	<u>70.85</u>	<u>10.32</u>	<u>13.81</u>	147–150	64
		70.78	10.23	13.76		
6c	C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O	<u>78.37</u>	<u>8.32</u>	<u>9.85</u>	105–108	47
		78.28	8.21	9.78		
6d	C ₁₉ H ₃₁ N ₃ O	<u>71.95</u>	<u>9.90</u>	<u>13.30</u>	220–224	70
		71.88	9.84	13.24		
6e	C ₁₈ H ₂₉ N ₃ O ₂	<u>67.75</u>	<u>9.21</u>	<u>13.10</u>	260–263	35
		67.68	9.15	13.15		
6f	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O	<u>75.60</u>	<u>8.63</u>	<u>11.60</u>	163–165	37
		75.58	8.55	11.50		

* Приведены выходы соединений **2b–p** и **4a–d** по методу А.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
2b	0.95 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.21–3.21 (23H, м, 11CH_2 , 8'-CH); 8.15 (1H, с, NH)
2c	0.93 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.05–3.23 (25H, м, 12CH_2 , 8'-CH); 8.14 (1H, с, NH)
2d	0.91 (9H, с, 3CH_3); 1.05–3.22 (21H, м, 10CH_2 , 8'-CH); 8.15 (1H, с, NH)
2e	1.05–3.65 (23H, м, 11CH_2 , 8'-CH); 7.33–7.51 (5H, м, H Ph); 8.15 (1H, с, NH)
2f	1.00–3.25 (25H, м, 12CH_2 , 8'-CH); 7.11–7.46 (5H, м, H Ph); 8.15 (1H, с, NH)
2g	1.00–3.25 (22H, м, 10CH_2 , 2CH); 7.52–7.83 (10H, м, H Ph); 8.13 (1H, с, NH)
2h	1.00–3.51 (25H, м, 12CH_2 , 8'-CH); 8.15 (1H, с, NH)
2i	0.94 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.22–3.25 (23H, м, 11CH_2 , 8'-CH); 4.23 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 8.15 (1H, с, NH)
2j	1.20–3.18 (32H, м, 15CH_2 , 2CH); 8.15 (1H, с, NH)
2k	0.95–3.21 (58H, м, CH_3 , 27CH_2 , 8'-CH); 8.14 (1H, с, NH)
2l	1.10–3.25 (25H, м, 12CH_2 , 8'-CH); 4.72 (1H, с, OH); 8.15 (1H, с, NH)
2m	1.07–3.15 (27H, м, 13CH_2 , 8'-CH); 4.81 (1H, с, OH); 8.15 (1H, с, NH)
2n	1.10–3.19 (27H, м, 13CH_2 , 8'-CH); 3.73 (2H, м, OCHCH_2); 4.03 (1H, т, $J = 7.1$, OCHCH_2); 8.15 (1H, с, NH)
2o	1.10–3.19 (23H, м, 11CH_2 , 8'-CH); 6.06 (1H, д, $J = 6.7$, H-3"); 6.25 (1H, т, $J = 7.0$, H-4"); 7.32 (1H, д, $J = 7.1$, H-5"); 8.14 (1H, с, NH)
2p	1.10–3.24 (25H, м, 12CH_2 , 8'-CH); 3.73 (6H, с, 2OCH_3); 6.52–6.61 (3H, м, H Ar); 8.15 (1H, с, NH)
4a*	1.50–2.60 (11H, м, 5CH_2 , 5-CH); 2.27 (3H, с, CH_3); 7.85 (2H, с, NH_2)
4b*	0.95 (3H, с, CH_3); 1.21–2.58 (15H, м, 7CH_2 , 5-CH); 7.85 (2H, с, NH_2)
4c*	1.50–2.60 (13H, м, 6CH_2 , 5-CH); 7.21–7.63 (5H, м, H Ph); 7.85 (2H, с, NH_2)
4d*	1.20–2.74 (22H, м, 10CH_2 , 2CH); 7.85 (2H, с, NH_2)
6a	0.95–2.60 (19H, м, 9CH_2 , 8-CH); 2.27 (6H, с, 2CH_3); 6.70 (1H, с, NH); 7.73 (1H, с, NH)
6b	1.00 (6H, с, 2CH_3); 1.22–2.65 (23H, м, 11CH_2 , 8-CH); 6.70 (1H, с, NH); 7.72 (1H, с, NH)
6c	1.20–2.65 (23H, м, 11CH_2 , 8-CH); 6.71 (1H, с, NH); 7.06–7.14 (10H, м, H Ph); 7.73 (1H, с, NH)
6d	1.00–2.60 (29H, м, 14CH_2 , 8-CH); 6.70 (1H, с, NH); 7.73 (1H, с, NH)
6e	1.00–2.60 (27H, м, 13CH_2 , 8-CH); 6.70 (1H, с, NH); 7.72 (1H, с, NH)
6f	1.00–2.48 (25H, м, 12CH_2 , 8-CH); 6.70 (1H, с, NH); 6.54–6.94 (4H, м, H Ar); 7.73 (1H, с, NH)

* ИК спектры соединений **4** (ν , cm^{-1}): **a** 1703, 1663; **b** 1705, 1648; **c** 1710, 1654; **d** 1710, 1650.

Структуры соединений **6a–f** подтверждены ЯМР ^1H спектроскопией и элементным анализом (табл. 1 и 2). В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы двух протонов NH группы в слабом поле, что исключает возможность протекания данной реакции по атому азота.

Таким образом, описанные в работе примеры демонстрируют эффективность стратегии использования реакции Манниха для направленного синтеза потенциально биологически активных производных 3-азабицикло[3.3.1]нона и аналогов природных соединений. Также показано, что взаимодействие 5',6',7',8'-тетрагидро-1'*H*,3'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'-она со вторичными аминами в условиях реакции Манниха протекает по атому углерода, а не азота, как было указано ранее.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker ALPHA FT-IR в режиме ATR в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian VXR 200 (200 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Индивидуальность полученных соединений была установлена методом ТСХ на пластинах Merck 60 F254 (CHCl_3 – EtOAc , 10:1).

Спиропроизводное **1** получено из циклогексанона и мочевины с азеотропной отгонкой воды в толуоле [10–11]. Соединение **2a** синтезировано по методике [9] в метаноле с выходом 60%, карбоксамид **5** получен кислотным гидролизом спира **1** [12].

5',6',7',8'-Тетрагидро-4a',8'-(2-этил-2-азапропано)-3'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'-он (2b). А. К раствору 0.815 г (0.01 моль) $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$ в 10 мл MeOH добавляют 2.200 г (0.01 моль) соединения **1** и 1.6 мл 36% раствора формалина, кипятят на водяной бане 40 мин. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток растворяют в воде, фильтруют и обрабатывают 10% раствором NH_3 . Выпавший осадок соединения **2b** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси H_2O – MeOH . Выход 1.940 г (67%).

Соединения **2c–f, h–k, n–p** получают аналогично, в случае соединения **2g** используют гидробромид амина. Соединения **2l, m** получают из соответствующего свободного амина с добавлением эквивалентного количества раствора HCl , после окончания процесса реакцию смесь нейтрализуют, экстрагируют CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединённые вытяжки промывают водой, сушат над MgSO_4 и отгоняют растворитель. Полученное масло растирают в гексане.

Б. Смесь 0.65 г (0.01 моль) 70% водного EtNH_2 и 3 мл ледяной AcOH охлаждают в ледяной бане, после чего при температуре 5°C последовательно прибавляют 1.6 мл (0.02 моль) 36% раствора формалина и 2.20 г (0.01 моль) соединения **1**, выдерживают 1 сут при 20°C . Реакционную смесь нейтрализуют 10% водным раствором KOH на холоду. Выпавшее масло соединения **2b**, которое быстро кристаллизуется, перекристаллизовывают из смеси H_2O – MeOH . Выход 1.73 г (60%).

Аналогично получают соединения **2c, f, i, j, n–p**, выходы составляют: **2c** 59%, **2f** 51%, **2i** 33%, **2j** 63%, **2n** 41%, **2o** 58%, **2p** 72%.

3-Метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он (3). В 15 мл 50% водного раствора H_2SO_4 растворяют 2.75 г (0.01 моль) соединения **2a** и кипятят при слабом кипении в течение 5 ч. Охлаждённый раствор фильтруют, экстрагируют Et_2O (1×10 мл), водный слой подщелачивают 40% водным раствором NaOH до pH 8–9 и экстрагируют CHCl_3 (3×10 мл). Полученный экстракт промывают насыщенным раствором NaCl , водой и сушат над CaCl_2 . После отгонки растворителя получают продукт **3** в виде светложёлтого масла, которое перегоняют в вакууме при т. кип. 85°C (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21–2.33 (10H, м, 5CH_2); 2.25 (3H, с, NCH_3); 2.68–2.80 (2H, м, 2CH). Найдено, %: С 70.49; Н 9.83; N 9.10. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$. Вычислено, %: С 70.55; Н 9.87; N 9.14.

Взаимодействием соединения **3** с 2,4-динитрофенилгидразином получают соответствующий гидразон. Выход 0.69 г (45%), т. пл. 178 – 180°C (т. пл. 178°C [13]).

3-Метил-9-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нонан-1-карбоксамид (4a). А. В 10 мл 10% водного раствора HCl растворяют 2.75 г (0.01 моль) соединения **2a**. Раствор помещают в колбу Вюрца и нагревают до прекращения азеотропной отгонки циклогексанона. Охлаждённый водный раствор обрабатывают раствором NH_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×10 мл), экстракт промывают водой и сушат над MgSO_4 . После отгонки растворителя к полученному маслу соединения **4a** добавляют лёгкий петролейный эфир и доводят до кипения при интенсивном перемешивании, в результате чего вещество кристаллизуется. Выход 1.12 г (57%). Очистку проводят перекристаллизацией из бензина.

Производные **4b–d** получают аналогично. После окончания реакции реакционные смеси нейтрализуют, выпавшие продукты в виде твёрдых веществ отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из H_2O – MeOH . Более высокая степень очистки

соединений достигается превращением их в перхлораты с последующей перекристаллизацией из смеси H₂O–ДМФ и выделением свободных аминов.

Б. Смесь 1.41 г (0.01 моль) соединения **5**, 0.78 г 40% водного раствора MeNH₂ и 1.6 мл (0.02 моль) 36% раствора формалина в 5 мл AcOH оставляют на 1 сут, после чего смесь нейтрализуют насыщенным раствором K₂CO₃. Дальнейшую обработку и очистку осуществляют таким же способом, как описано в методе А. Выход 1.05 г (54%).

Аналогично получают соединения **4b–d**. Обработку и очистку соединений осуществляют таким же способом, как описано в методе А. Выходы составляют: **4b** 75%, **4c** 48%, **4d** 57%.

8'-(N,N-Диметиламинометил)-5',6',7',8'-тетрагидро-1'H,3'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'-он (6a). К 0.815 г (0.01 моль) Me₂NH·HCl в 10 мл MeOH добавляют 0.8 мл 36% раствора формалина и 2.203 г (0.01 моль) соединения **1**, смесь кипятят на водяной бане в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в раствор NH₃ со льдом. Отфильтровывают соединение **6a** (2.000 г, 72%), которое перекристаллизовывают из H₂O–MeOH.

Соединения **6b–f** получают аналогично.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Tecle, G. Hite, *Probl. Drug Depend.*, 464 (1976); *Chem. Abstr.*, **88**, 69028z (1978).
2. R. Jeayagan, S. Avila, *Chem. Rev.*, **81**, 149 (1981).
3. H. O. House, P. P. Wickham, H. C. Muller, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3139 (1962).
4. А. В. Харченко, Ю. П. Строев, И. В. Маркова, *Вопр. химии и хим. технол.*, 16 (2009).
5. Г. Р. Пучина, Автореф. дис. канд. хим. наук, Уфа, 2007.
6. М. А. Титов, Автореф. дис. канд. хим. наук, Москва, 2008.
7. И. В. Шахкельдян, Дис. докт. хим. наук, Тула, 2003.
8. Л. И. Власова, Автореф. дис. канд. хим. наук, Уфа, 2007.
9. G. Zigeuner, G. Gübitz, *Monatsh. Chem.*, **101**, 1547 (1970).
10. A. F. McKay, E. J. Tarlton, C. Podesva, *J. Org. Chem.*, **26**, 76 (1961).
11. H. C. Scarborough, W. A. Gould, *J. Org. Chem.*, **26**, 3720 (1961).
12. C. Bischoff, H. Herma, *J. Prakt. Chem.*, **318**, 773 (1976).
13. S. Rossi, W. Butta, *Ann. Chim. (Rome)*, **52**, 381 (1962); *Chem. Abstr.*, **57**, 9810l (1962).

Украинский государственный
химико-технологический университет,
пр. Гагарина, 8, Днепрпетровск 49005, Украина
e-mail: faratok@mail.ru

Поступило 16.04.2011
После доработки 21.10.2011