

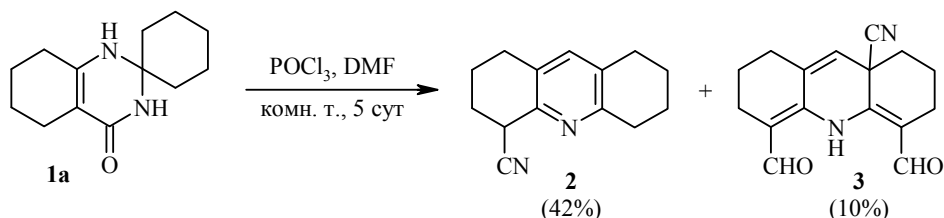
С. А. Варениченко^{1*}, О. К. Фарат¹, В. И. Марков¹

**РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
ЗАМЕЩЁННЫХ 2-СПИРОПИРИМИДИН-4-ОНОВ
В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ВИЛЬСМАЙЕРА–ХААКА**

Замещённые 2-спиропиримидин-4-оны в условиях реакции Вильсмайера–Хаака при комнатной температуре формилируются, а при осторожном нагревании подвергаются электрофильной перегруппировке.

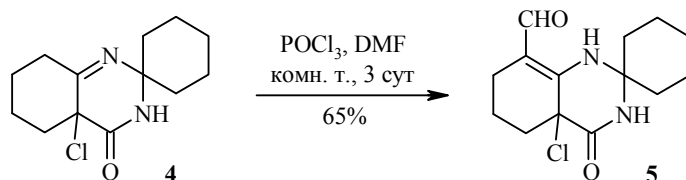
Ключевые слова: гидроакридины, перегруппировка, реагент Вильсмайера–Хаака.

В последние годы реагент Вильсмайера–Хаака нашёл растущее применение в домино-реакциях, особенно в синтезе гетероароматических соединений [1]. Благодаря этому реагенту в мягких условиях и с высокими выходами можно получить множество разнообразных гетероциклических соединений, для ряда которых известно практическое применение [2, 3]. В своё время в ходе изучения формилирования 5',6',7',8'-тетрагидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она (**1a**) нами была открыта новая многостадийная домино-реакция, которая, благодаря глубокой перестройке углеродного скелета, позволяет выйти на трициклические акридиновые системы. В коротком сообщении [4] был показан только один пример новой перегруппировки. Соединение **2** было известно ранее [5], а строение формилпроизводного **3** окончательно было установлено лишь с помощью РСА.

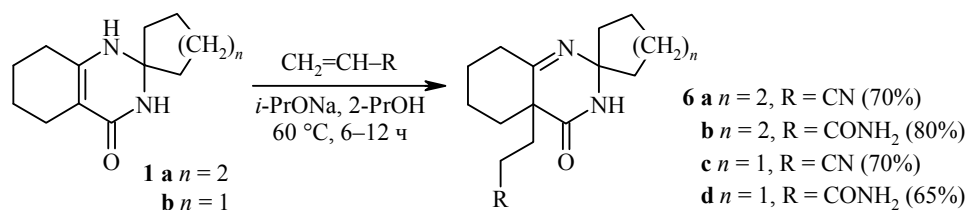


В продолжение этой работы представлены результаты формилирования других производных пириимидин-4-онов.

Ранее на примере хлорпроизводного **4** было сделано предположение [10], что для протекания перегруппировки, по крайней мере в мягких условиях (комнатная температура), необходимо сопряжение между аминной и карбоксамидной группами, если же сопряжение исчезает, происходит формилирование [6].

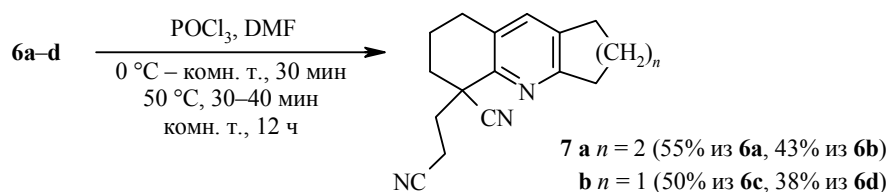


Для доказательства этого предположения в реакцию были введены спиро-соединения **6a–d**, в которых также отсутствует сопряжение между аминной и карбоксамидной группами. Соединение **6a** известно ранее [7], новые соединения **6b–d** получены по аналогичной методике.

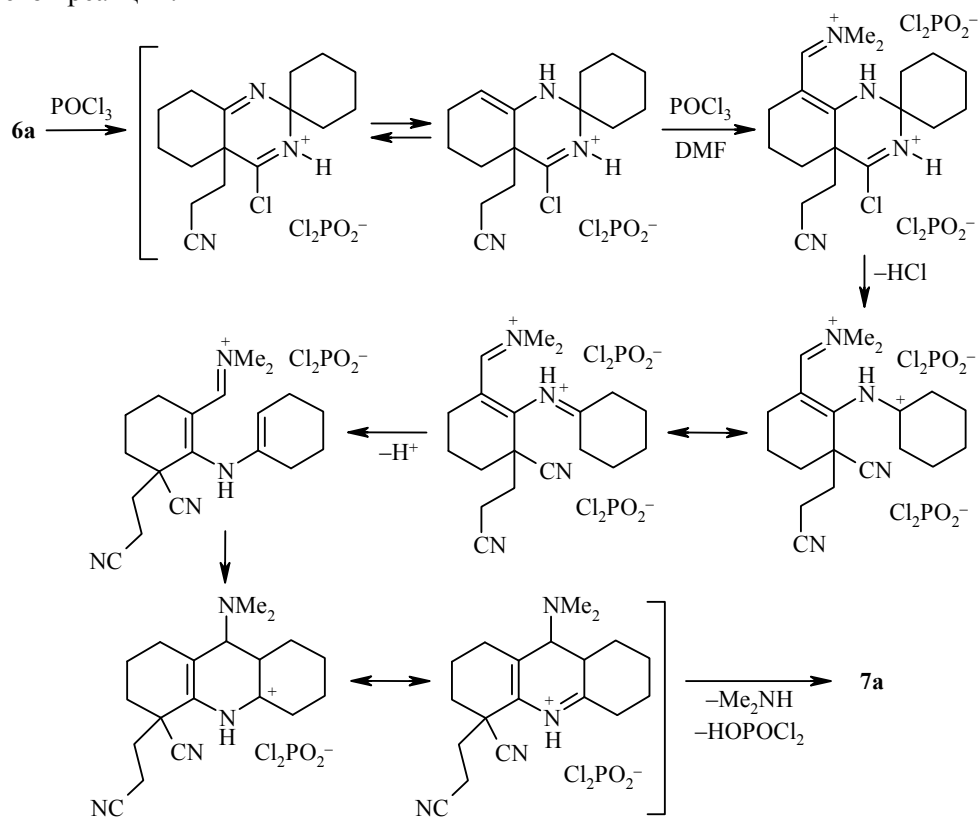


Строение полученных соединений **6a–d** подтверждено данными комплекса физико-химических методов анализа.

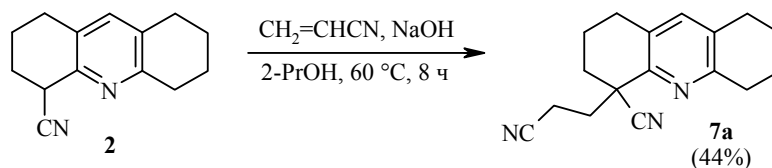
Так как исходные соединения **6a–d** плохо растворимы в реагенте Вильмайера–Хаака, взаимодействие с ним проводили при осторожном нагревании в интервале температур 50–60 °С. Строение полученных соединений **7a,b**, подтверждённое данными спектроскопии ЯМР 1H и масс-спектрометрии, позволяет утверждать, что перегруппировка проходит по аналогии с описанной в работе [2] и в отсутствие сопряжения, но при умеренном нагревании. Следует отметить, что, вследствие дегидратации амидной группы, из амидов **6b,d**, как и из нитрилов **6a,c**, образуются динитрилы **7a,b**.



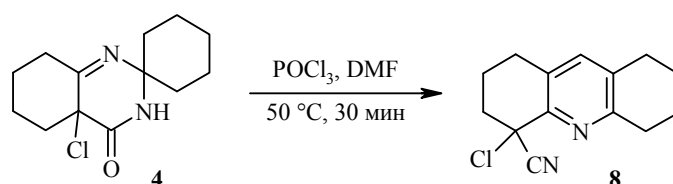
На примере соединения **6a** нами предложена следующая схема механизма этой реакции:



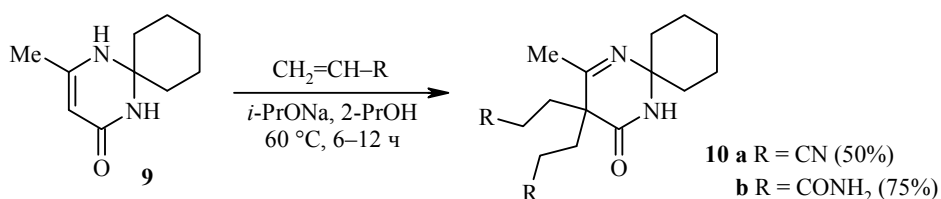
Соединение **7a** получено встречным синтезом – цианэтированием нитрила **2** в присутствии щелочного катализатора.



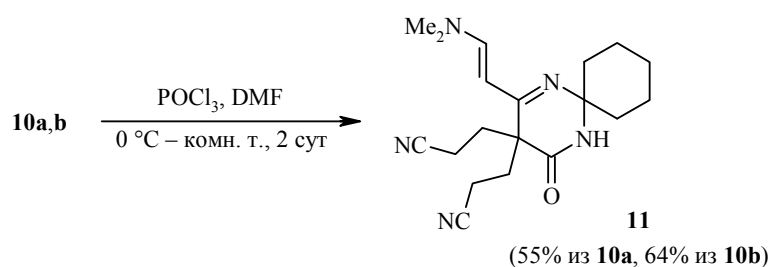
Необходимо отметить, что в результате реакции хлорпроизводного **4** с реагентом Вильсмайера–Хаака при непродолжительном нагревании образуется сложно разделяемая смесь продуктов. Лишь по данным хромато-масс-спектрометрии удалось зафиксировать образование ожидаемого продукта перегруппировки – соединения **8** (m/z 247 $[M+H]^+$). Более длительный нагрев приводит к ещё большему осмолению продуктов реакции.



С целью дальнейшего исследования перегруппировки подобных соединений изучено алкилирование спираана **9**, приводящее к продуктам **10a,b**.



При взаимодействии соединений **10a,b** с реагентом Вильсмайера–Хаака при комнатной температуре выделен лишь продукт формилирования – енамин **11**, строение которого установлено на основании спектров ЯМР 1H и масс-спектров.



В результате нагревания спиропроизводных **10a,b** с реагентом Вильсмайера–Хаака образуются смолистые продукты, которые затруднительно разделить и идентифицировать. Попытки выделить предполагаемые продукты в виде перхлоратов были безуспешными.

Таким образом в настоящей работе показано, что перегруппировка 5',6',7',8'-тетрагидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она и его аналогов в условиях реакции Вильсмайера–Хаака, приводящая к глубокой

перестройке углеродного скелета, имеет общий характер. Данная реакция чувствительна к повышенным температурам и в случае некоторых производных проходит неселективно с образованием сложно разделяемой смеси смолистых продуктов. В настоящее время продолжают исследования пределов этой нетривиальной перегруппировки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H соединений **7a**, **10b** зарегистрированы на приборе Varian VXR 200 (200 МГц) в ДМСО- d_6 , спектры ЯМР ^1H и ^{13}C остальных соединений – на приборе Bruker Avance II 400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 - CCl_4 (10:1, соединения **6a,b**) или в ДМСО- d_6 (остальные соединения). В качестве внутреннего стандарта для всех спектров ЯМР использовали ТМС. Масс-спектры соединений **7a,b** записаны на приборе MX1321 с прямым вводом образца при температуре камеры ионизации 200 °С и энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Масс-спектры соединений **6a,b,d**, **10b** записаны на приборе Varian 1200L с прямым вводом образца при температуре камеры ионизации 250 °С и энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Спектры FАВ соединений **6c**, **10a**, **11** зарегистрированы на спектрометре VG7070. Десорбция ионов из раствора образцов в *мета*-нитробензиловом спирте осуществлялась пучком атомов аргона с энергией 8 кэВ. Элементный анализ выполнен на приборе LECO CHNS-900. Температуры плавления определены на приборе Тиле. Хроматографический анализ соединения **8** проведён на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с детекторами DAD, ELSD Sedex 75, совмещённом с масс-спектрометром LC/MS VL, ионизация электрораспылением. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проведён методом ТСХ на пластинах Silicagel 60 F-254 (Merck), элюент CHCl_3 -2-PrOH, 10:1. Соединение **1a** синтезировано по методике [8], соединение **1b** – по методике [6], соединения **2**, **3** – по методике [4], соединение **4** – по методике [10], соединение **9** – по методике [9].

Синтез спиранов 6a–d (общая методика). К суспензии 0.1 моль спирана **1a,b** в 70 мл 2-PrOH добавляют 20 мл (0.3 моль) акрилонитрила или 21 г (0.3 моль) акриламида и пару капель 1 н. раствора *i*-PrONa в 2-PrOH. Реакционную смесь выдерживают при температуре 60 °С в течение 6 ч (для соединений **6a,c**) или 12 ч (для соединений **6b,d**). По охлаждении смеси выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из MeOH.

3-(4'-Оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагидро-4a'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4a'-ил)пропанонитрил (6a). Выход 19 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 188–190 °С. (т. пл. 188–190 °С [7]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.57–2.14 (18H, м, 9 CH_2); 2.24–2.28 (2H, м, CH_2); 2.96–3.00 (2H, м, CH_2); 8.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7; 20.5; 21.6; 24.8; 27.3; 28.5; 34.2; 35.5; 40.8; 41.1; 43.9; 72.2; 118.3 (C \equiv N); 165.1 (C=N); 168.0 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273 [M] $^+$ (25). Найдено, %: C 70.33; H 8.49; N 15.40. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 70.30; H 8.48; N 15.37.

3-(4'-Оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагидро-4a'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4a'-ил)пропанамид (6b). Выход 23 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 208–210 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.55–1.86 (18H, м, 9 CH_2); 2.15–2.18 (2H, м, CH_2); 3.11–3.17 (2H, м, CH_2); 6.51 (1H, с) и 7.19 (1H, с, NH_2); 8.09 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.7; 21.7; 25.0; 27.4; 28.8; 31.0; 34.2; 36.0; 40.5; 41.4; 44.3; 72.1; 166.5 (C=N); 169.3 (CO); 173.2 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 [M] $^+$ (2). Найдено, %: C 65.93; H 8.66; N 14.42. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 65.95; H 8.65; N 14.42.

3-(4'-Оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагидро-4a'H-спиро[циклопентан-1,2'-хиназолин]-4a'-ил)пропанонитрил (6c). Выход 18 г (70%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 150–152 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.35–1.75 (16H, м, 8 CH_2); 2.01–2.15 (2H, м, CH_2); 2.24 (2H, м, CH_2); 8.44 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.8; 20.6; 23.2; 23.4; 27.1; 28.4; 34.0; 35.3; 42.2; 42.4; 43.8; 81.0; 119.7 (C \equiv N); 165.0 (C=N); 168.6 (CO).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 260 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 69.53; Н 8.14; N 16.14. $C_{15}H_{21}N_3O$. Вычислено, %: С 69.47; Н 8.16; N 16.20.

3-(4'-Оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагидро-4а'H-спиро[циклопентан-1,2'-хиназолин]-4а'-ил)пропанамид (6d). Выход 18 г (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 235–236 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.32–1.34 (2H, м, CH_2); 1.60–1.73 (14H, м, $7CH_2$); 2.03–2.13 (4H, м, $2CH_2$); 6.51 (1H, с) и 6.99 (1H, с, NH_2); 7.29 (1H, с, NH_2); 8.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.7; 23.3; 27.0; 28.9; 31.0; 34.0; 36.0; 39.7; 42.4; 44.0; 80.8; 166.0 (C=N); 169.3 (CO); 173.0 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 277 $[M]^+$ (3). Найдено, %: С 64.98; Н 8.39; N 15.21. $C_{15}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: С 64.96; Н 8.36; N 15.15.

4-(2-Цианоэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонитрил (7a). А. К реагенту Вильсмайера–Хаака, полученному из 5 мл ДМФА и 2 мл (22 ммоль) $POCl_3$ и выдержанному при комнатной температуре в течение 0.5 ч, при охлаждении льдом добавляют суспензию 7 ммоль соединения **6a** или **6b** в 1 мл ДМФА. В течение 1 ч после этого из реакционной смеси выпадает осадок, для растворения которого смесь нагревают на водяной бане при 50 °С в течение 30–40 мин, после чего выдерживают 12 ч при комнатной температуре, а затем выливают на лёд, нейтрализуют 10% водным раствором NaOH до слабощелочной реакции и отфильтровывают выпавший осадок. Выход 0.97 г (55%, из соединения **6a**), 0.79 г (43%, из соединения **6b**), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 80–81 °С (MeOH– H_2O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.75–2.00 (8H, м, $4CH_2$); 2.22–2.25 (2H, м, CH_2); 2.69–2.77 (8H, м, $4CH_2$); 7.27 (1H, с, H-9). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 265 $[M]^+$ (6). Найдено, %: С 76.96; Н 7.24; N 15.88. $C_{17}H_{19}N_3$. Вычислено, %: С 76.95; Н 7.22; N 15.84.

Б. К раствору 2.12 г (0.01 моль) соединения **2** в 15 мл 2-PrOH добавляют 1.3 мл акрилонитрила и 1 мл 1 н. раствора NaOH в MeOH. Смесь нагревают при 60 °С в течение 8 ч, выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного MeOH. Выход 1.1 г (44%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 80–81 °С. Спектральные данные соответствуют таковым образца, полученного по методу А.

5-(2-Цианоэтил)-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1H-циклопента[b]хинолин-5-карбонитрил (7b) получают аналогично карбонитрилу **7a** (метод А) из соединения **6c** или **6d**. Выход 0.96 г (50%, из соединения **6c**), 0.66 г (38%, из соединения **6d**), светло-серые кристаллы, т. пл. 115–116 °С (MeOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.74–2.04 (6H, м, $3CH_2$); 2.21–2.27 (2H, м, CH_2); 2.69–2.73 (4H, м, $2CH_2$); 2.85–2.90 (4H, м, $2CH_2$); 7.41 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7; 18.8; 22.9; 27.7; 29.7; 31.7; 33.2; 33.5; 41.7; 119.8 (C≡N); 122.5 (C≡N); 129.3; 133.7; 136.8; 149.1; 163.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 251 $[M]^+$ (24). Найдено, %: С 76.39; Н 6.86; N 16.77. $C_{16}H_{17}N_3$. Вычислено, %: С 76.46; Н 6.82; N 16.72.

Синтез соединений 10a,b (общая методика). К суспензии 1.6 г (8.9 ммоль) спирана **9** в 25 мл 2-PrOH добавляют 1.8 мл (27.0 ммоль) акрилонитрила или 1.9 г (27.0 ммоль) акриламида и пару капель 1 н. раствора i -PrONa в 2-PrOH. Реакционную смесь выдерживают при температуре 60 °С в течение 6 ч (для соединения **10a**) или 12 ч (для соединения **10b**). По охлаждении смеси выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из MeOH (соединение **10a**) или из ДМФА (соединение **10b**).

3,3'-(2-Метил-4-оксо-1,5-диазаспиро[5.5]ундец-1-ен-3,3-диил)дипропанонитрил (10a). Выход 1.2 г (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 150–151 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.22–1.67 (10H, м, $5CH_2$); 1.99 (3H, с, CH_3); 2.08–2.18 (8H, м, $4CH_2$); 8.71 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 287 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 67.16; Н 7.76; N 19.59. $C_{16}H_{22}N_4O$. Вычислено, %: С 67.11; Н 7.74; N 19.56.

3,3'-(2-Метил-4-оксо-1,5-диазаспиро[5.5]ундец-1-ен-3,3-диил)дипропанамид (10b). Выход 2.0 г (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 305–306 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.03–1.24 (2H, м, CH_2); 1.52–1.55 (8H, м, $4CH_2$); 1.70–1.77 (8H, м, $4CH_2$); 1.91 (3H, с, CH_3); 6.72 (2H, с) и 7.31 (2H, с, NH_2); 8.36 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ,

δ , м. д.: 21.2; 21.8; 25.0; 31.2; 31.9; 41.3; 48.2; 72.1; 163.1 (C=N); 167.7 (CO); 172.9 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 $[M]^+$ (2). Найдено, %: С 59.63; Н 8.16; N 17.33. $C_{16}H_{26}N_4O_3$. Вычислено, %: С 59.61; Н 8.13; N 17.38.

3,3'-{2-[(E)-2-(Диметиламино)винил]-4-оксо-1,5-дiazаспиро[5.5]ундец-1-ен-3,3-дил}дипропанонитрил (11). К реагенту Вильсмайера–Хаака, полученному из 5 мл ДМФА и 2 мл (22 ммоль) $POCl_3$ и выдержанному при комнатной температуре в течение 0.5 ч, при охлаждении льдом добавляют суспензию 7 ммоль соединения **10a** или **10b** в 1 мл ДМФА. Реакционную смесь выдерживают в течение 2 сут при комнатной температуре, затем выливают на лёд, нейтрализуют 10% водным раствором NaOH до слабощелочной реакции и отфильтровывают выпавший осадок. Выход 1.31 г (55%, из соединения **10a**), 1.36 г (64%, из соединения **10b**), бесцветные кристаллы, т. пл. 225–227 °С (MeOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.46–1.58 (8H, м, 4CH₂); 1.76–1.78 (2H, м, CH₂); 2.02–2.14 (8H, м, 4CH₂); 2.84 (6H, с, N(CH₃)₂); 4.75–4.78 (1H, д, $^3J = 12.2$, CH=CHNMe₂); 7.37–7.40 (1H, д, $^3J = 12.2$, CH=CHNMe₂); 8.52 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 342 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 66.87; Н 7.92; N 20.55. $C_{19}H_{27}N_5O$. Вычислено, %: С 66.83; Н 7.97; N 20.51.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР 1H и ^{13}C , а также масс-спектры полученных соединений, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. W. Su, Y. Weng, L. Jiang, Y. Yang, L. Zhao, Z. Chen, Z. Li, J. Li, *Org. Prep. Proced. Int.*, **42**, 503 (2010).
2. Q. Li, L. A. Mitscher, L. L. Shen, *Med. Res. Rev.*, **20**, 231 (2000).
3. M. Nagarajan, X. Xiao, S. Antony, G. Kohlhagen, Y. Pommier, M. Cushman, *J. Med. Chem.*, **46**, 5712 (2003).
4. V. I. Markov, O. K. Farat, S. A. Varenichenko, E. V. Velikaya, *Mendeleev Commun.*, **22**, 101 (2012).
5. R. Crossley, R. G. Shepherd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2479 (1985).
6. V. I. Markov, O. K. Farat, S. A. Varenichenko, E. V. Velikaya, R. I. Zubatyuk, O. V. Shishkin, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1158 (2013). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1244 (2013).]
7. C. Bischoff, E. Schröder, E. Gründemann, *J. Prakt. Chem.*, **326**, 849 (1984).
8. G. Zigeuner, W. Adam, H. Weichsel, *Monatsh. Chem.*, **97**, 55 (1966).
9. S. Schramm, E. Schmitz, E. Gründemann, *J. Prakt. Chem.*, **326**, 279 (1984).
10. В. И. Марков, Ю. П. Строев, *Вопросы химии и хим. технологии*, **3**, 30 (2012).

¹ Украинский государственный
химико-технологический университет,
пр. Гагарина, 8, Днепрпетровск 49005, Украина
e-mail: varenich2@mail.ru

Поступило 1.08.2014
После обработки 14.09.2014