

Т. Г. Николаева, Н. В. Петрова, А. П. Кривенько

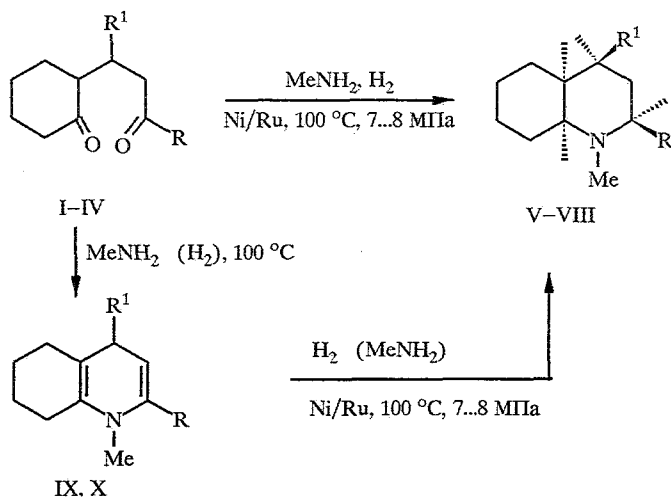
НАСЫЩЕННЫЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

18*. КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ *цис*-ДЕКАГИДРОХИНОЛИНОВ И ИХ ИЗОЛОГОВ

При гидрометиламинировании 1,3-диарил-3-(2-оксоциклогексил)пропан-1-онов получены *N*-метил-2,4-диарилдекагидрохинолины с *цис*-сочленением гетеро- и карбоциклов, стабилизированные в конформации А. Установлено, что реакция протекает через $\Delta^{2,3,9,10}$ -гексагидрохинолиновые интермедиаты с их последующим восстановлением.

цис-Декагидрохинолин является структурной основой большой группы алкалоидов, оказывающих селективное действие на разнообразные функции мембран нервных клеток [2]. С целью стереонаправленного синтеза замещенных декагидрохинолинов, структурно близких природным алкалоидам, нами изучено каталитическое гидроаминирование доступных δ -дикетон-ов, производных *n*-пропилциклогексана. Однако, как нами ранее было показано, использование в качестве аминирующих агентов аммиака и этаноламина не привело к желаемым результатам. Продуктами реакции являлись тетрагидрохинолины при гидроаминировании [3] либо оксазоло-гидрохинолины — при гидроэтаноламинировании [4].

Продолжая эти исследования, мы изучили каталитическое гидрометил-аминирование 1,3-диарил-3-(2-оксоциклогексил)пропан-1-онов (I–IV), из которых 1,5-дикетон IV получен впервые. Исследуемая реакция проводилась в спиртовом растворе, содержащем пятикратный мольный избыток метиламина, при температуре 100 °С под давлением водорода 7...8 МПа в



I, V, IX R = R¹ = Ph; II, VI R = Ph, R¹ = C₆H₄-OMe-*p*; III, VII R = C₆H₄-OMe-*p*, R¹ = Ph;
IV, VIII, X R = Ph, R¹ = C₆H₄-Cl-*p*

* Сообщение 17 см. [1].

Характеристики и ИК спектры соединений IV—X

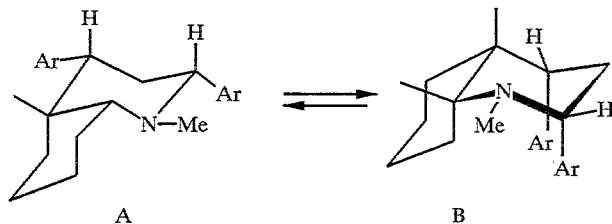
Соединение	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %				Т _{пл.} °С	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Выход, %
		С	Н	N	Cl			
IV	C ₂₁ H ₂₁ ClO ₂	<u>71,69</u> 71,89	<u>6,17</u> 6,00	—	<u>10,29</u> 10,13	117...118	1680 (C=O сопр.), 1720 (C=O несопр.), 3020...3080 (Ph)	75
V*	C ₂₂ H ₂₇ N	<u>86,47</u> 86,56	<u>8,87</u> 8,85	<u>4,69</u> 4,59	—	120...121	2785 (N—CH ₃), 3020...3060 (Ph)	78
VI	C ₂₃ H ₂₉ NO	<u>81,55</u> 81,39	<u>8,67</u> 8,65	<u>4,58</u> 4,48	—	108...109	2770 (N—CH ₃), 2840 (OCH ₃), 3015...3080 (Ph)	60
VII	C ₂₃ H ₂₉ NO	<u>81,61</u> 81,39	<u>8,40</u> 8,65	<u>4,48</u> 4,18	—	87...89	2775 (N—CH ₃), 2830 (OCH ₃), 3010...3075 (Ph)	74
VIII	C ₂₂ H ₂₆ ClN	<u>77,48</u> 77,76	<u>7,71</u> 7,65	<u>4,26</u> 4,12	<u>10,20</u> 10,40	109...110	2785 (N—CH ₃), 2850 (OCH ₃), 3020...3080 (Ph)	75
IX	C ₂₂ H ₂₃ N	<u>87,69</u> 87,71	<u>8,09</u> 7,64	<u>4,92</u> 4,65	—	77...78	1620, 1680 (C=C), 2780 (N—CH ₃), 3030...3080 (Ph)	62
X	C ₂₂ H ₂₂ ClN	<u>78,63</u> 78,69	<u>6,64</u> 6,56	<u>4,42</u> 4,17	<u>10,70</u> 10,58	82...84	1630, 1680 (C=C), 2780 (N—CH ₃), 3010...3080 (Ph)	53

* Выход 48% [4].

присутствии скелетного никеля, модифицированного рутением. При этом с высокими выходами (60...78%) синтезированы N-метил-2,4-диарилдекагидрохинолины V—VIII, в том числе содержащие электронодонорные или электроноакцепторные группы в арильном заместителе.

Характеристики и ИК спектры декагидрохинолинов V—VIII приведены в табл. 1.

В спектрах ПМР (табл. 2) соединений V—VIII наблюдаются сигналы протонов замещающих групп — N-метильной при 1,95...1,97 м. д. (синглет), арильных в области 6,81...7,37 м. д. (мультиплет), метоксильной при 3,76...3,80 м. д. (синглет). Сигналы протонов при атомах C(2) и C(9) налагаются и проявляются в виде слабо разрешенного мультиплета в области 2,74...3,16 м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений V—VII (табл. 3) декагидрохинолиновому скелету принадлежит 9 резонансных сигналов. Критерием *цис*-сочленения карбо- и гетероциклов в декагидрохинолинах является наличие сильнополюсного сигнала при 20 м. д. и ниже [6], возникающего в результате γ -*гош*-взаимодействия заместителей. Именно в этой области (20,16...20,19 м. д.) резонирует атом C(7) в спектрах соединений V—VII. Замещающие группы занимают экваториальное положение, о чем свидетельствуют слабополюсное расположение сигналов N-метильной группы и атомов C(2) и C(4). Особенностью *цис*-декагидрохинолинов является конформационная подвижность и возможность их существования в виде двух конформеров А и В, отличающихся расположением аксиальной связи C—C относительно атома N:



Выделенные *цис*-декагидрохинолины стабилизированы в конформации А, на что указывает резонансный сигнал атома C(8) в области 30,80...30,87 м. д. (в конформации В этот сигнал находится при 15,65 м. д.) [5, 6].

Полученные результаты позволяют заключить, что изучаемая реакция протекает стереонаправленно с образованием *цис*-изомеров 1,2,4-замещенных декагидрохинолинов.

Для выявления возможного механизма образования декагидрохинолинов гидрометиламинирование дикетонов I—IV проведено нами постадийно. Метиламинирование последних проводилось при строгом соблюдении условий гидроаминирования, но в отсутствие катализатора. В результате выделены N-метил-2,4-диарил- $\Delta^{2,3,9,10}$ -гексагидрохинолины IX, X с выходом 55...58% (табл. 1).

В спектрах ПМР соединений IX, X (табл. 2) помимо сигналов заместителей имеется два хорошо разрешенных однопротонных дублета при 4,81 и 4,88 м. д. ($J^3_{34} = 5,36...5,37$ Гц) и 3,95...3,99, 3,89...3,90 м. д. ($J^4_{34} = 4,72...4,80$ Гц), принадлежащих протонам при атомах C(3) и C(4), что подтверждает 1,4-дигидропиридиновое строение гетерокольца. В пользу последнего свидетельствует также наличие двух слабополюсных сигналов при 138,60 (C(2)) и 134,23 м. д. (C(9)) в спектре ЯМР ^{13}C гексагидрохинолина IX (табл. 3).

При гидрогенизации гексагидрохинолинов IX, X (спиртовой раствор метиламина, 100 °С, 7...8 МПа, Ni/Ru) выделены N-метил-2,4-диарил-*цис*-декагидрохинолины V, VIII (выход 48...53%), идентичные полученным посредством прямого гидрометиламинирования дикетонов I, IV.

Спектры ПМР декагидро- и гексагидрохинолинов V—X (CDCI₃, δ, м. д.)

Соединение	C(3)—H (д)	C(4)—H (д)	C(2)—H, C(9)—H (м)	N—CH ₃ (с)	OCH ₃ (с)	Ar (м)
V	—	—	2,77...3,16	1,97	—	7,19...7,31
VI	—	—	2,74...3,16	1,96	3,76	6,73...7,40
VII	—	—	2,80...3,15	1,95	3,80	6,81...7,37
VIII	—	—	2,78...3,16	1,96	—	6,89...7,32
IX	4,81...4,88	3,90...3,98	—	2,76	—	7,21...7,29
X	4,81...4,88	3,89...3,95	—	2,73	—	6,30...7,26

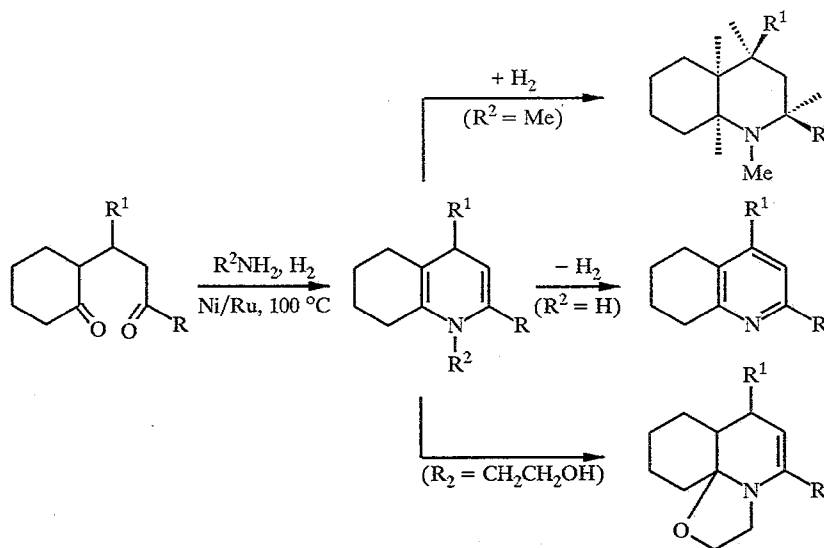
Таблица 3

Спектры ЯМР ¹³C N-метил-2,4-диарилдекагидро- и -Δ^{2,3,9,10}-гексагидрохинолинов V—VII, IX, CDCI₃, δ, м. д.

Соединение	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10)	N—CH ₃
V*	71,15	35,82	45,76	21,05	26,82	20,18	30,84	64,53	44,50	39,50
VI	71,10	36,08	44,91	20,99	26,82	20,19	30,80	64,42	44,31	39,60
VII	70,32	35,79	45,70	21,03	26,80	20,16	30,87	64,56	44,26	39,43
IX	138,60	106,23	46,37	22,66	23,23	26,50	28,06	134,23	112,23	35,93

* Описано в работе [5].

Обобщение ранее [3, 4] и вновь полученных нами результатов позволяет представить гидроаминирование изученных в работе δ-дикетонов I—IV как процесс, протекающий через интермедиаты типа IX, X с 1,4-дигидропиридиновым фрагментом, которые далее преобразуются в зависимости от природы аминирующего агента в *цис*-декагидрохинолины посредством *цис*-присоединения водорода (в условиях гидрометиламинирования), дегидрируются в 5,6,7,8-тетрагидрохинолины (при гидроаминировании [3]) либо претерпевают «двойную» N,O-циклизацию (при гидроэтаноламинировании [4]):



Таким образом, изучение каталитического гидрометиламинирования 1,3-диарил-3-(2-оксоциклогексил)пропан-1-онов привело к разработке способа получения N-метил-2,4-диарил-*цис*-декагидрохинолинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Specord M-80 в виде суспензии в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C — на приборах Varian FT-80A и Bruker AC-200 в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС.

Исходные 1,5-дикетоны I—IV получены по методике работы [7]. 3-Фенил-1-(4-хлорфенил)-3-(2-оксоциклогексил)пропан-1-он (IV) синтезирован впервые, характеристики представлены в табл. 1.

Гидрометиламинирование 1,5-дикетонов I—IV (общая методика). В автоклав объемом 250 мл помещают 0,03 моль дикетона, 70 мл спирта, насыщенного метиламином (0,15 моль), ~1 г скелетного никеля, модифицированного рутением. Процесс проводят при 100 °С под давлением водорода 7...8 МПа в течение 10...12 ч. Гидрогенизат упаривают на 2/3 объема, охлаждают. Выпавший кристаллический осадок соединений V—VIII отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси этанол—изопропиловый спирт, 1 : 1.

Метиламинирование дикетонов I, IV проводят по указанной выше методике, но в отсутствие катализатора. Гексагидрохинолин IX перекристаллизовывают из этанола, соединение X — из изопропилового спирта.

N-Метил-2,4-дифенил-*цис*-декагидрохинолин (V). В автоклав емкостью 150 мл помещают 3,01 г (0,01 моль) гексагидрохинолина IX, 50 мл спирта, содержащего 1,24 г (0,04 моль) метиламина и ~0,5 г Ni/Ru. Процесс проводят при 100 °С и давлении водорода 7,5 МПа в течение 5 ч. Декагидрохинолин V выделяют по приведенной выше методике в количестве 1,62 г (53%).

Аналогично получают декагидрохинолин VIII из соединения X с выходом 48%. $T_{\text{пл}}$ образцов соединений V, VIII, полученных прямым гидрометиламинированием дикетонов I, IV и при каталитическом восстановлении гексагидрохинолинов IX, X, совпадают; проба смешения депрессии температуры плавления не дает.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Николаева Т. Г., Поддубный И. С., Кривенько А. П. // ХГС. — 1995. — № 7. — С. 945.
2. Гришина Г. В., Потапов В. М. // ХГС. — 1987. — № 5. — С. 579.
3. Харченко В. Г., Кривенько А. П., Федотова О. В., Николаева Т. Г. // ХГС. — 1982. — № 7. — С. 944.
4. Николаева Т. Г., Решетов П. В., Кривенько А. П., Харченко В. Г. // ХГС. — 1983. — № 10. — С. 1370.
5. Решетов П. В., Федотова О. В., Кривенько А. П., Харченко В. Г. // ХГС. — 1990. — № 5. — С. 608.
6. Vierhapper F. W., Eliel E. L. // J. Org. Chem. — 1977. — Vol. 42. — P. 51.
7. Allen C. F., Sallans H. R. // Canad. J. Res. — 1933. — Vol. 9. — P. 574.

Саратовский государственный университет,
им. Н. Г. Чернышевского,
Саратов 410026, Россия
e-mail: sorokin.ch.sgu@oda.ssu.runnet.ru

Поступило в редакцию 12.05.98