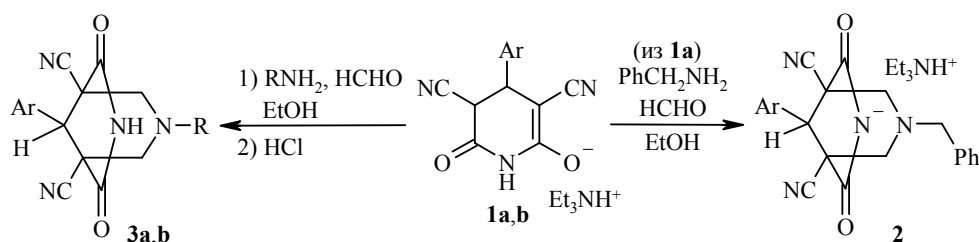


ПЕРВЫЙ ПРИМЕР СИНТЕЗА 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНОВ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕМ СОЛЕЙ ИМИДОВ ГУАРЕСКИ

Ключевые слова: биспидины, глутаримиды, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны, имиды Гуарески, аминометилирование, реакция Манниха.

Легко получаемые конденсацией кетонов, цианоуксусного эфира и аммиака [1–3] 2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрилы (также известные как имиды Гуарески) и их соли за свою более чем столетнюю историю зарекомендовали себя как удобные реагенты для получения производных глутаримида, 3,3-дизамещённых глутаровых кислот [4–6], азаспиранов [7] и др. В литературе описан единственный способ циклизации имидов Гуарески в биспидины (производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана) в условиях кислотного гидролиза нитрильных групп [4, 8–11]; полученные соединения представляют интерес как полупродукты в синтезе веществ с антиишемическим действием [12] и спартеиновых алкалоидов [13].

Ранее мы описали удобный способ получения солей 4-монозамещённых имидов Гуарески реакцией 3-арил-2-цианоакриламидов с цианоацетилпирозолом [14, 15]. Эти соединения, как и другие известные 2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрилы в целом, представляют интерес как C-3/C-5-динуклеофильные реагенты – субстраты для получения замещённых биспидинов через реакцию двойного аминометилирования. Реакция Манниха для 3,5-динуклеофильных производных пиридина является одним из наиболее общих методов получения производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана [16, 17]. Однако до настоящего времени в литературе отсутствовали сведения об аминометилировании имидов Гуарески. Нами установлено, что реакция соли глутаримида **1a** с бензиламином и избытком формальдегида протекает в мягких условиях и приводит к образованию соли 2,4-диоксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана ("биспидината") **2**. Взаимодействие соли **1a** с β-фенэтиламином и соли **1b** с бензиламином протекает аналогичным образом и после подкисления приводит к ожидаемым биспидинам **3a,b**.



1 a Ar = 2-ClC₆H₄, **b** Ar = 2-MeC₆H₄; **2** Ar = 2-ClC₆H₄;
3 a Ar = 2-ClC₆H₄, R = CH₂CH₂Ph; **b** Ar = 2-MeC₆H₄, R = CH₂Ph

Данные превращения демонстрируют первый пример синтеза производных 3,7-диазацикло[3.3.1]нонана с участием имидов Гуарески. Строение соединений **2** и **3a,b** подтверждается данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии, ВЭЖХ-МС и элементного анализа. Оптимизация условий, границы и возможности применения реакции составят предмет дальнейших исследований.

ИК спектры зарегистрированы на приборе Thermo Nicolet Magna IR 750 FTIR Spectrometer в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker DPX-400 (400 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт TMS. ВЭЖХ-МС анализ проведён на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD с детекторами Shimadzu SP D-10A UV-Vis (254 нм) и Sedex 75 ELSD, совмещённом с PE SCIEX API 150EX масс-спектрометром, метод ионизации ES-API. Элементный анализ проведён на приборе Carlo Erba 1106 Elemental Analyzer. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal Mel-Temp 3.0 Apparatus. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-В-УФ, элюент ацетон-гексан, 1:1, проявитель – пары иода, УФ облучение. Исходные тетрагидропиридин-2-олаты **1a** [15] и **1b** [14] получены по известным методикам.

Триэтиламмониевая соль 7-бензил-2,4-диоксо-9-(2-хлорфенил)-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрила (2). В стакан ёмкостью 50 мл вносят 400 мг (1.07 ммоль) тетрагидропиридин-2-олата **1a** (*Осторожно! Стернитное действие!*), 0.12 мл (1.1 ммоль) бензиламина, 10 мл 96% EtOH и затем при перемешивании добавляют 1.00 мл (13.3 ммоль) 37% формалина, свободного от примеси параформа. Смесь кипятят в течение 1 мин и затем перемешивают в течение 1 ч при ~20 °С, при охлаждении смеси начинается кристаллизация продукта. Смесь выдерживают в течение 24 ч, осадок отфильтровывают, промывают EtOH и Et₂O. Выход 375 мг (69%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 225–227 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3441 (N–H), 2240 (C≡N), 1718, 1661 (C=O), 1608 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.07 (9H, т, ³J = 7.1, 3CH₂CH₃); 2.81 (6H, к, ³J = 7.1, 3CH₂CH₃); 2.99 (2H, д, ²J = 10.8) и 3.33 (2H, д, ²J = 10.8, 6,8-CH₂); 3.72 (2H, уш. с, CH₂Ph); 4.36 (1H, с, 9-CH); 7.22–7.45 (8H, м, H Ar); 7.60–7.62 (1H, м, H Ar). Сигнал NH⁺ не проявляется вследствие дейтерообмена. Масс-спектр, m/z: 102.3 [Et₃NH]⁺, 405.3 [M–Et₃N+H]⁺, 809.0 [2(M–Et₃N)+H]⁺. Найдено, %: C 66.50; H 6.49; N 13.92. C₂₈H₃₂ClN₅O₂. Вычислено, %: C 66.46; H 6.37; N 13.84.

2,4-Диоксо-7-(2-фенилэтил)-9-(2-хлорфенил)-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрил (3a). В стакан ёмкостью 25 мл вносят 166 мг (0.44 ммоль) тетрагидропиридин-2-олата **1a** (*Осторожно! Стернитное действие!*), 0.06 мл (0.48 ммоль) β-фенэтиламина, 6 мл 96% EtOH и 0.50 мл (6.66 ммоль) 37% формалина. Смесь кипятят в течение 1 мин, оставляют на 48 ч при 25 °С, добавляют 3 мл 96% EtOH и затем прикапывают 10% HCl до pH 2. Через 48 ч осадок отфильтровывают, промывают 50% EtOH, Et₂O. Выход 109 мг (59%). Белый порошок. Т. пл. 251–253 °С (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3183 (N–H), 2262 (C≡N), 1734 пл, 1704 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.69–2.73 (2H, м, NCH₂CH₂Ph); 2.79–2.83 (2H, м, NCH₂CH₂Ph); 3.34–3.38 (2H, м) и 3.59 (2H, д, ²J = 11.0, 6,8-CH₂); 4.93 (1H, с, 9-CH); 7.19–7.29 (6H, м, H Ar); 7.51–7.53 (2H, м, H Ar); 7.69–7.71 (1H, м,

H Ar); 12.76 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 419.0 [M+H]⁺, 837.3 [2M+H]⁺. Найдено, %: C 65.82; H 4.68; N 13.43. C₂₃H₁₉ClN₄O₂. Вычислено, %: C 65.95; H 4.57; N 13.38.

7-Бензил-9-(2-метилфенил)-2,4-диоксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбонитрил (3b) получен аналогично биспидину **3a** из 300 мг (0.85 ммоль) соли **1b**, 0.1 мл (0.93 ммоль) бензиламина и 1.0 мл (13.30 ммоль) 37% формалина. Выход 126 мг (39%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 262–264 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.48 (3H, с, Me); 3.31 (2H, д, ²*J* = 10.9) и 3.42 (2H, д, ²*J* = 10.9, 6,8-CH₂); 3.78 (2H, уш. с, CH₂Ph); 4.38 (1H, с, 9-CH); 7.08 (1H, д, ³*J* = 6.8, H Ar); 7.24–7.36 (8H, м, H Ar); 12.80 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z : 385.1 [M+H]⁺, 769.8 [2M+H]⁺. Найдено, %: C 71.68; H 5.37; N 14.70. C₂₃H₂₀N₄O₂. Вычислено, %: C 71.86; H 5.24; N 14.57.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. Guareschi, *Chem. Zbl.*, **69** Pt. II, 544 (1898).
2. I. Guareschi, E. Grande, *Chem. Zbl.*, **70** Pt. 2, 439 (1899).
3. I. Guareschi, *Chem. Zbl.*, **72** Pt. I, 579 (1901).
4. G. J. Handley, E. R. Nelson, T. C. Somers, *Austr. J. Chem.*, **13**, 129 (1960).
5. R. W. Holder, J. P. Daub, W. E. Baker, R. H. Gilbert III, N. A. Graf, *J. Org. Chem.*, **47**, 1445 (1982).
6. P. Jimonet, Y. Ribeill, G. A. Bohme, A. Boireau, M. Cheve, D. Damour, A. Doble, A. Genevois-Borella, F. Herman, A. Imperato, S. Le Guern, F. Manfre, J. Pratt, J. C. R. Randle, J.-M. Stutzmann, S. Mignani, *J. Med. Chem.*, **43**, 2371 (2000).
7. A. M. Badger, D. A. Schwartz, D. H. Picker, J. W. Dorman, F. C. Bradley, E. N. Cheeseman, M. J. DiMartino, N. Hanna, C. K. Mirabelli, *J. Med. Chem.*, **33**, 2963 (1990).
8. J. F. Thorpe, A. S. Wood, *J. Chem. Soc., Trans.*, **103**, 1586 (1913).
9. S. M. McElvain, D. H. Clemens, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3915 (1958).
10. L. M. Rice, C. F. Geschickter, C. H. Grogan, *J. Med. Chem.*, **6**, 388 (1963).
11. Y. Xu, L. Xie, B. Han, G. D. Maynard, B. L. Chenard, A. J. Staab, WO Pat. Appl. 2009/097405.
12. U. Schön, J. Antel, R. Brückner, J. Messinger, R. Franke, A. Gruska, *J. Med. Chem.*, **41**, 318 (1998).
13. N. R. Norcross, J. P. Melbardis, M. Ferris Solera, M. A. Sephton, C. Kilner, L. N. Zakharov, P. C. Astles, S. L. Warriner, P. R. Blakemore, *J. Org. Chem.*, **73**, 7939 (2008).
14. E. Chigorina, V. Dotsenko, in *Proceedings of the 15th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem.*, 1–30 November 2011, Sciforum Electronic Conferences Series, 2011. Avail. URL: <http://www.sciforum.net/presentation/702/>
15. E. A. Чигорина, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, *ХГС*, 1108 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 913 (2011).]
16. Н. С. Зефирова, С. В. Рогозина, *Успехи химии*, **42**, 423 (1973).
17. R. Jeayaraman, S. Avila, *Chem. Rev.*, **81**, 149 (1981).

Е. А. Чигорина*, **В. В. Доценко^а**

ЗАО "Исследовательский институт
химического разнообразия",
ул. Рабочая, 2-А, Химки 141400, Россия
e-mail: echigorina@mail.ru

Поступило 1.11.2012

^а Лаборатория "ХимЭкс",
Восточноукраинский национальный
университет им. Владимира Даля,
кв. Молодежный, 20-А, Луганск 91034, Украина
e-mail: victor_dotsenko@bigmir.net

ХГС. – 2012. – №. 11. – С. 1838