

УДК 547.834.1

С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.И. Марков

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-СПИРОХИНАЗОЛОНОВ

ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет» г. Днепропетровск

Взаимодействием енаминонитрилов с различными кетонами получены новые производные 2-спирохиназолонов. Исследовано поведение 6'-метил-5',6',7',8'-тетрагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-4'(3'H)она под действием POCl₃ в полярном и неполярном растворителях.

Известно большое количество производных спирохиназолонов, проявивших разного рода биологическую активность, среди которых часть находится на различных стадиях клинических испытаний, либо используется в качестве лекарства [1]. Кроме того хинаязолоновое кольцо входит в состав важнейших алкалоидов [2]. Потому целесообразно продолжать поиск эффективных методов синтеза соединений хинаязолонового ряда, способных к дальнейшей модификации путем введения новых фармакофорных фрагментов.

Из литературных источников известно, что 2,2-дизамещенные пиримидин-4-оны (Ia-d) при обработке сильными кислотными агентами, например POCl₃, подвергаются рециклизации в производные аминопиридина (IVa-d) при нагревании в неполярных растворителях (схема 1) [3,4].

Сам γ-аминопиридин представляет собой блокатор кальциевых каналов [5]. Препараты на основе γ-аминопиридина проявляют активное действие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы [6], также используются как аналептики [7] и местные анальгетики [8].

Широкая практическая применимость

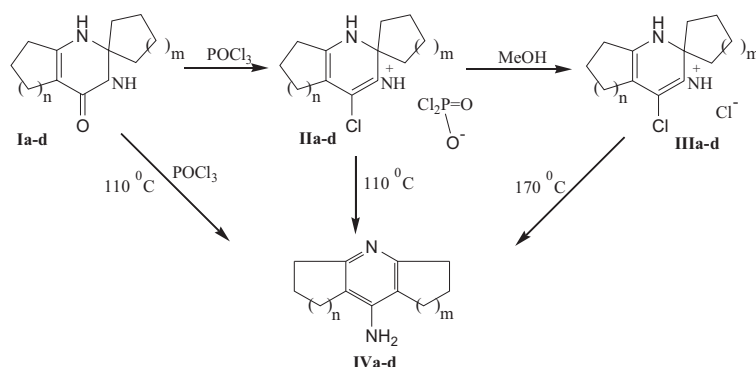


Схема 1

a - n=2, m=2; b - n=1, m=1; c - n=1, m=2; d - n=1, m=3

обуславливает растущий интерес к этому классу соединений и побуждает разрабатывать эффективные методы их функционализации.

Аналогичная перегруппировка была проведена ранее на ароматических системах американскими учеными [9]. Так, для получения 9-амино-1,2,3,4-тетрагидроакридина (V) использовали нитрил антралиновой кислоты и циклогексанон (схема 2).

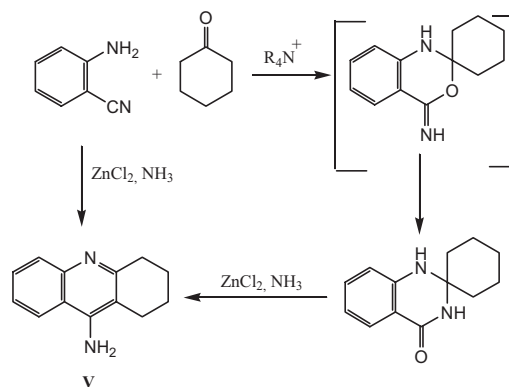


Схема 2

В ходе исследования формилирования спи-

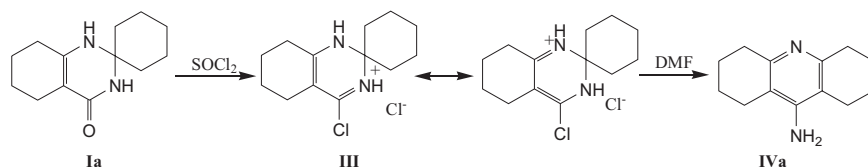


Схема 3

рана Ia был обнаружен интересный факт, при изучении стабильности имидоилхлорида (III) в среде абсолютного ДМФА. Для этого заранее полученную соль III из спирана Ia при действии хлористого тионила [10] растворили в абсолютном ДМФА и выдержали трое суток при комнатной температуре (в отличии от предложенных ранее условий). После выделения продукт идентифицировали как производное amino-гидроакридина IVa (схема 3), константы которого совпадали с описанными в литературе [3].

Представляло интерес исследовать подобную перегруппировку на новых объектах. В качестве модельных соединений были выбраны азотистые аналоги соединения I, которые образуются взаимодействием енаминонитрила (VIa) с различными кетонами (схема 4). Константы соединений (VII a,c,e) соответствуют литературным данным [11].

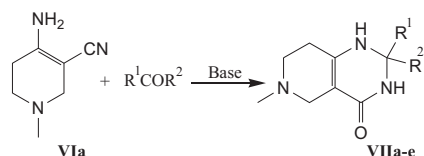


Схема 4

- a – R¹=R²=(CH₂)₄; b – R¹=R²=(CH₂)₃; c – R¹=R²=CH₃;
d – R¹=CH₃, R²=C₂H₅; e – R¹=C₆H₅, R₂=H

Наиболее часто используемый метод синтеза енаминонитрилов – циклизация динитрилов по Торпу-Циглеру. Как катализаторы и растворители в данной реакции обычно использовали NaN и тетрагидрофуран [12], t-BuOK в толуоле [13] и NaN(SiMe₃)₂ в эфире [14].

В отличии от классического варианта реакции Торпа-Циглера нами было установлено, что реакция циклизации динитрилов успешно проходит с изопропилатом натрия в изопропиловом спирте с высокими выходами (схема 5).

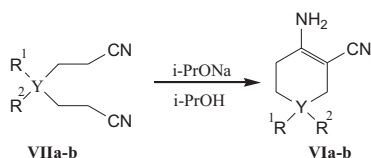


Схема 5

- a – Y=N, R¹=CH₃; b – Y=C, R¹=CN, R²=Ph

Современные представления, учитывающие наличие повышенной электронной плотности на атоме азота и β – углеродном атоме енаминной системы, позволяют рассматривать енамины как 1-3-динуклеофилы [15]. Как следствие,

взаимодействие таких систем с биелектрофилами приводит к образованию азотсодержащих гетероциклов.

Была проведена конденсация енаминонитрила (VIb) с циклогексаноном и циклизация с формамидом по аналогии с реакцией Нименцовского (схема 6). Новые продукты (IX), (X) благодаря наличию нескольких реакционных центров могут участвовать в реакциях формилирования, хлорирования, аминотилирования, цианэтилирования и т.д.

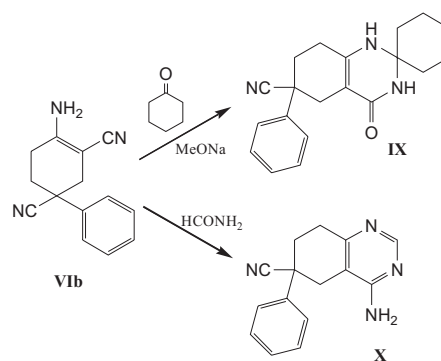


Схема 6

Исследование поведения спиро соединения VIIa при длительном кипячении в толуоле с избытком POCl₃ показало, что продуктом взаимодействия является аминопроизводное 1,6-нафтиридина (XI) (схема 7). Дальнейшее изучение перегруппировки соли имидоилхлорида из соединения VIIa в среде ДМФА при комнатной температуре позволило предположить, что реакция проходит по аналогичному механизму (схема 8). Но при сравнении выходов, преимущество остается за первым методом.

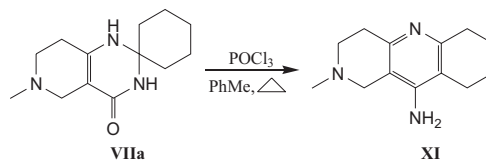


Схема 7

Имидоилхлорид (XII) был выделен, и, как оказалось, довольно устойчив к гидролизу в отличии от обычных алкил- и арилзамещенных имидоилхлоридов. Причина этого, вероятно, заключается во вкладе другой мезомерной структуры (XII²), которая фактически не является имидоилхлоридом.

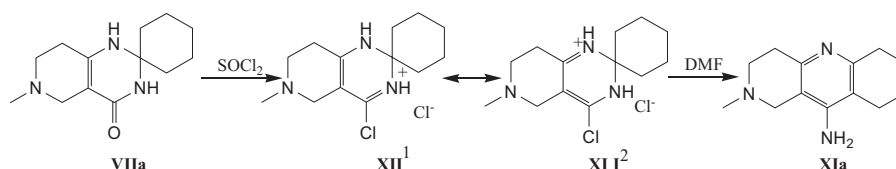


Схема 8

Высокая реакционная способность имидоилхлорида позволила провести нуклеофильное замещение с образованием тиопроизводного 2-спирохиназолон (XIII) (схема 9).

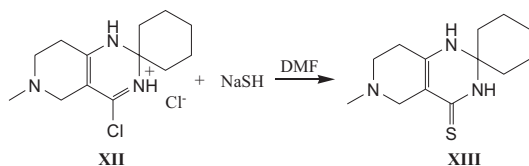


Схема 9

Таким образом, в настоящей работе предложены методы синтеза новых производных 2-спирохиназолонов, исходя из енаминонитрилов VIa-b и имидоилхлорида XII. Показано, что для разрыва связи в имидоилхлориде XII не нужна высокая температура, перегруппировка проходит в полярном, электронно-донорном растворителе при комнатной температуре.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian VXR 200 (200 МГц) в DMCO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе МХ1321 с использованием системы прямого ввода образца при температуре камеры ионизации 200°C и энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silicagel 60 F₂₅₄ (Merck), элюент хлороформ-изопропиловый спирт, 10:1, проявление в парах йода. Соединения VIIa, и VIIc, e получены по методике [11].

Синтез спироанов VII b,d: К енаминонитрилу 5a (0,05 моль) добавляют (0,1 моль) соответствующего кетона и 40 мл 1 н. NaOH, для гомогенизации реакционной массы добавляют 10 мл метилового спирта и оставляют при комнатной температуре на 3 дня. Выделившийся осадок фильтруют и кристаллизуют из спирта.

6-Метил-5',6',7',8'-тетрагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-4'(3'H)-он (VIIa): выход 89%, $T_{\text{пл}}$ 243–245 $^\circ\text{C}$ (в литературе [11] – 243–246 $^\circ\text{C}$).

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6,8 (1H, с, NH), 6,3 (1H, с, NH), 2,8 (2H, уш. с, CH_2), 2,3 (2H, иск. т, CH_2), 2,2 (3H, с, CH_3), 2,1 (2H, иск. т, CH_2), 1,6–1,8 (8H, м, CH_2), 1,2 (2H, м, CH_2).

6-Метил-5',6',7',8'-тетрагидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-4'(3'H)-он (VIIb): выход 40%, $T_{\text{пл}}$ 218–220 $^\circ\text{C}$.

ЯМР ^1H , δ м. д.: 7,0 (1H, с, NH), 6,5 (1H, с, NH), 2,7 (2H, уш. с, CH_2), 2,3 (2H, иск. т, CH_2), 2,2 (3H, с, CH_3), 1,8 (2H, иск. т, CH_2), 1,6–1,8 (4H, м, CH_2), 1,2 (2H, м, CH_2).

2,2,6-Триметил-2',3',5',6',7',8'-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидин]-4'(1'H)-он (VIIc): выход 85%, $T_{\text{пл}}$ 263–265 $^\circ\text{C}$ (в литературе [11] – 265–267 $^\circ\text{C}$).

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6,8 (1H, с, NH), 6,4 (1H, с, NH), 2,8 (2H, уш. с, CH_2), 2,4 (2H, иск. т, CH_2), 2,1 (3H, с, CH_3), 2,0 (2H, иск. т, CH_2), 1,3 (6H, с, 2 CH_3).

2-Этил-2,6-диметил-2',3',5',6',7',8'-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидин]-4'(1'H)-он (VIId): выход 85%, $T_{\text{пл}}$ 239–240 $^\circ\text{C}$.

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,1 (1H, с, NH), 6,7 (1H, с, NH), 2,8 (2H, уш. с, CH_2), 2,3 (2H, иск. т, CH_2), 2,2 (3H, с, CH_3), 2,1 (2H, иск. т, CH_2), 2,0 (3H, с, CH_3), 1,2 (5H, м, C_2H_5).

6-Метил-2-фенил-2',3',5',6',7',8'-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидин]-4'(1'H)-он (VIIe): выход 90%, $T_{\text{пл}}$ 211–212 $^\circ\text{C}$ (в литературе [11] – 212–213 $^\circ\text{C}$).

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,4 (5H, м, 5CH), 7,2 (1H, с, NH), 6,9 (1H, с, NH), 5,5 (1H, с, CH), 2,8 (2H, с, CH_2), 2,4 (2H, т, CH_2), 2,3 (2H, т, CH_2), 2,2 (3H, с, CH_3).

4-Амино-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (VIa): К раствору i-PrONa в изопропиловом спирте (1 г Na на 200 мл сухого спирта) по каплям добавляют 100 мл бис-цианэтильного производного метиламина на протяжении 1 ч. Реакционную смесь кипятят 3,5 ч, происходит изменение цвета раствора. После избыточный спирт отгоняют. При охлаждении выпадает осадок. $T_{\text{пл}}$ 125–127 $^\circ\text{C}$ (вода) (в литературе [17] – 123–125 $^\circ\text{C}$), выход 83%.

4-Амино-1-фенилциклогекс-3-ен-1,3-дикарбонитрил (VIb): В раствор i-PrONa в изопропиловом спирте (0,2 г Na на 30 мл сухого спирта) помещают 3 г 4-циан-4-фенилпимелонитрила. Греют 30–40 мин, затем выливают в воду. $T_{\text{пл}}$ 154–156 $^\circ\text{C}$ (MeOH) (в литературе [16] – 153–155 $^\circ\text{C}$), выход 85%.

4-Оксо-6'-фенил-3',4',5',6',7',8'-гексагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-6'-карбонитрил (IX): 2,5 г 4-амино-1-фенилциклогекс-3-ен-1,3-дикарбонитрила растворяют при нагревании в 3 мл циклогексанона. После полного растворения добавляют пару капель 2 Н раствора метилата натрия и греют еще 5–10 мин. При

охлаждении выпадает продукт. $T_{\text{пл}}$ 254–255°C (i-PrOH), выход 90%.

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,4 (5H, м, 5CH), 7,1 (1H, с, NH), 6,5 (1H, с, NH), 2,8 (2H, д, CH₂), 2,4 (2H, иск. т, CH₂), 2,2 (2H, иск. т, CH₂), 1,1–1,8 (10H, м, 5CH₂).

2-Метил-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидробензо[b]-1,6-нафтиридин-10-амин (XI) (1-й способ): К 15 мл толуола добавляют 3 г соединения VIIa и 4,7 мл POCl₃ и кипятят 10 ч. Отделяют органический слой, а вязкий коричневый осадок растворяют в водном метаноле. Нейтрализуют до pH 9–10 водным аммиаком, выпадает белый осадок. $T_{\text{пл}}$ 150–152°C (толуол–гексан), выход 54%.

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5,28 (2H, уш. с, NH₂), 3,19 (2H, уш. с, CH₂), 2,50–2,62 (6H, м, 3CH₂), 2,35 (3H, с, CH₃); 2,25 (2H, м, CH₂); 1,60–1,80 (4H, уш. с, 2CH₂); Масс-спектр, m/z : 216 [M-1]⁺.

4'-хлор-6'-метил-5',6',7',8'-тетрагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-пиридо[4,3-d]пиримидин] хлорид (XII): К суспензии 5 г исходного соединения VIIa в толуоле при интенсивном перемешивании и охлаждении постепенно добавляют по каплям эквимолекулярное количество хлористого тионила. Реакционная смесь густеет и окрашивается в ярко-оранжевый цвет. Оставляют на 15 ч, выделяют окрашенный осадок. $T_{\text{пл}}$ 173–175°C (толуол), выход 70%.

2-Метил-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидробензо[b]-1,6-нафтиридин-10-амин (XI) (2й способ): 4,3 г полученного имидоилхлорида XII растворяют в 15 мл абсолютного ДМФА. Смесь оставляют на 4 дня. Нейтрализуют до pH 9–10 водным аммиаком, выпадает белый осадок. $T_{\text{пл}}$ 150–152°C (толуол–гексан), выход 25%.

6'-Метил-5',6',7',8'-тетрагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-пиридо[4,3-d]пиримидин]-4'(3'H)-тион (XIII): 4 г соединения XII и 1,54 г гидросульфита натрия растворяют в ДМФА, раствор становится темно-зеленым. В течение суток выпадает осадок NaCl. Реакционную смесь разбавляют водой, отделяют органический продукт. $T_{\text{пл}}$ 145°C (толуол–гексан), выход 58%.

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8,4 (1H, с, NH), 7,1 (1H, с, NH), 2,2 (3H, с, CH₃), 3,1 (2H, м, CH₂), 2,4 (2H, м, CH₂), 1,2 (2H, м, CH₂), 1,8 (2H, д, CH₂), 1,5–1,6 (8H, м, 4CH₂).

4-Амино-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиноазолин-6-карбонитрил (X): 2 г енаминонитрила VIb греют в 5 мл формамида на протяжении 6 ч при температуре 140–150°C. Продукт выпадает при охлаждении. $T_{\text{пл}}$ 224–226°C (ДМФА), выход 78%.

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8,2 (1H, с, NH), 7,4–7,6 (5H, м, 5CH), 6,6 (2H, уш. с, NH₂), 2,6–3,1 (4H, м, 2CH₂), 2,3 (2H, м, CH₂). Масс-спектр, m/z : 250 [M]⁺.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Milkos F., Bagi T.A., Fulop F.* Synthesis of methylene- and epoxy-bridged spiroquinazolinones // ARKIVOC. – 2009. – № 3. – P.5-12.
2. *Michael J.P.* Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids // Nat. Prod. Rep. – 2005. – № 22. – P.627-646.
3. *Рециклизация 2,2-дизамещенных-4(3H)-оксо и 4-хлор-1,2-дигидропиримидинов в производные 4-аминопиридина / А.В. Упадышева, Н.Д. Григорьева, Ю.С. Рябокобылко, А.П. Знаменская // Химия гетероцикл. соед. – 1983. – № 1. – С.107-111.*
4. *Упадышева А.В., Григорьева Н.Д., Знаменская А.П.* Внутримолекулярная перегруппировка бициклических 2,2-дизамещенных 4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов под действием полифосфорной кислоты // Химия гетероцикл. соед. – 1977. – № 11. – С.1549-1553.
5. *Дьомина М.Л., Попова Н.Ф.* Симптоматична терапия розсіяного склерозу // J. Consilium Medicum. – 2002. – № 2. – Т.4. – С.211-231.
6. *Shaw F.H., Bentley G.A.* The pharmacology of some new anti - cholinesterases // Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. – 1953. – № 31. – P.573-576.
7. *Shaw F.H., Bentley G.A.* Morphine antagonism // Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. – 1955. – № 33. – P.143-152.
8. *Patnaik G.K., Vohra M.M., Bindra J.S* Compounds acting on the central nervous system // J. Med. Chem. – 1966. – № 9. – P.483-488.
9. *Moore J.A., Delaware L.D.* A direct synthesis of 4-aminoquinolines // Tetrahedron Lett. – 1963. – № 20. – P.1277-1281.
10. Синтез и реакции гидрохлорида 4'-хлор-5',6',7',8'-тетрагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолина] / Марков В.И., Фарат О.К., Варениченко С.А., Великая Е.В., Маркова И.В. // Вопр. химии и хим. технологии. – 2011. – № 5. – С.9-13.
11. *Schramm S., Gröndemann E.* Einfache Darstellung von 4-oxo-tetrahydropyrimidinen // J. Prakt. Chem. – 1984. – № 326. – S.279-286.
12. *Brown C.A.* Rapid, high yield condensations of esters and nitriles via kationation // J. Synthesis. – 1975. – P.326-327.
13. *Thompson Q.E.* Adiponitrile – a novel self-condensation sequence // J. Am. Chem. Soc. – 1958. – Vol.80. – P.5483-5487.
14. *Rodriguez-Hahn L., Parra M.M., Martinez M.A.* A study of the Thorpe-Ziegler reaction in very mild conditions // J. Synth. Commun. – 1984. – Vol.14. – № 10. – P.967-972.
15. *Фешин, В.П., Коньшин М.Ю.* Расчет МПДП об отсутствии р,л-сопряжения в группировке Y=C=C // Журн. орган. химии. – 1994. – Т.64. – № 1. – С.125-135.
16. *Studies on antifilarial agents: search for new molecular structures / Mukherjee A., Seth M., Bhaduri A.P., Singh S., Chatterjee R.K. // J. Indian Chem. B. – 1990. – № 29. – P.191-193.*
17. *Cook A.H., Reed K.J.* Experiments in the piperidine series. Part I // J. Org. Chem. – 1945. – P.399-402.

Поступила в редакцию 4.11.2013