

В.И. Марков, О.К. Фарат, С.А. Варениченко, Е.В. Зализная, Ю.П. Строев

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ГЕМИНАЛЬНОГО АЗИНА – 5',6',7',8'-ТЕТРАГИДРО-1'*H*-СПИРО[ЦИКЛОГЕКСАН-1,2'-ХИНАЗОЛИН]-4'(3'*H*)-ОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

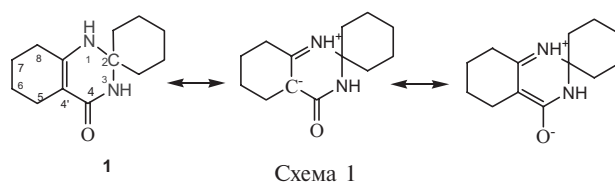
ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днепропетровск

В обзоре обобщены имеющиеся в настоящее время сведения о реакционной способности геминального азина – 5',6',7',8'-тетрагидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она и химических свойств продуктов его превращений. В основном приведены результаты исследований на кафедре ТОВФП УГХТУ в течение последних пяти лет по данной теме. Детально исследована реакция аминоалкилирования по Манниху данного соединения с варьированием аминной составляющей, что позволяет получить гетероциклические системы, содержащее аннелированный азабициклононанный фрагмент, гидролиз полученных оснований Манниха приводит к функционально-замещенным производным 3-азабицикло-[3.3.1]нонана. Интерес к группе данных соединений вызван их разноплановой активностью (анальгетической, антибактериальной). Поэтому разработка методов синтеза производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана из легкодоступного сырья (циклогексана и карбамида) делает это исследование очень актуальным. В ходе изучения формилирования 5',6',7',8'-тетрагидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она нами была найдена новая многостадийная домино-реакция, которая благодаря глубокой перестройке углеродного скелета, позволяет выйти на трициклические акридиновые системы. 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 под действием реагента Вильсмайера-Хаака имеет общий характер. Данная реакция чувствительна к повышенным температурам и в случае некоторых производных проходит неселективно с образованием сложно разделяемой смеси смолистых веществ. Предложено классифицировать перегруппировки азидов, заключающиеся в рециклизации пиримидинового цикла в пиридиновый цикл вследствие присоединения электрофилов, как AERORC-процесс.

Ключевые слова: геминальные системы, 3-азабицикло[3.3.1]нонаны, внутримолекулярная перегруппировка, реагент Вильсмайера-Хаака, гидроакридины, хинолины, AERORC-процесс.

Химия геминальных дигетероатомных спиросистем начала активно развиваться сравнительно недавно. По нашему мнению, в этих системах наиболее интересны трансформации цикла, механизмы которых разнообразны, и не редко оказывается затруднительно предположить структурную схему превращений, рассматривая только начальный и конечный гетероциклы. Ранее мы обратили внимание на сообщение в РЖХим о синтезе геминального азина – 5',6',7',8'-тетрагидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она (спирана 1), который легко получается из мочевины и циклогексана в одну стадию при кипячении реагентов в толуоле [1]. Данных о его химических свойствах мало несмотря на его реакционную спо-

способность, которая обусловлена сопряжением электроннодонорной группы (аминогруппы) с электроноакцепторной (карбоксамидной группой). Существует также возможность таутомерных превращений за счет миграции двойной связи в хиназолиновом цикле. Направления раскрытия цикла, содержащего геминальную систему N¹–C²–N³, также зависит от условий проведения реакции. Не последнюю роль сыграла и доступность спирана 1.



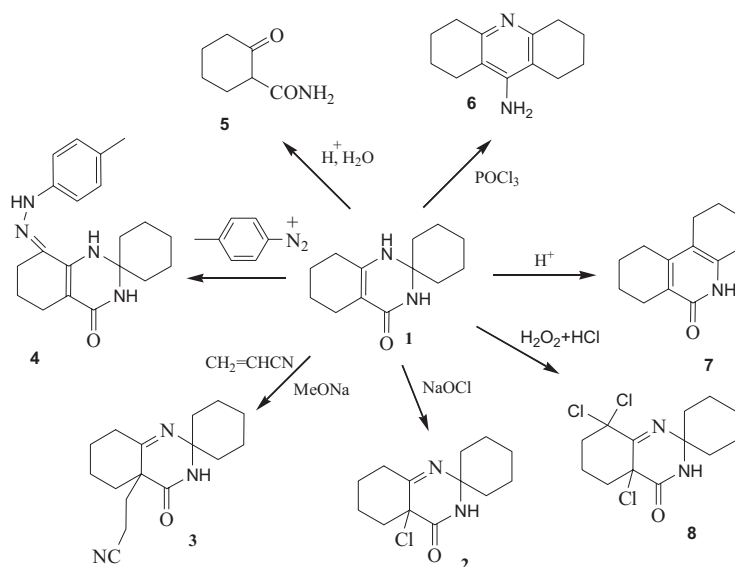
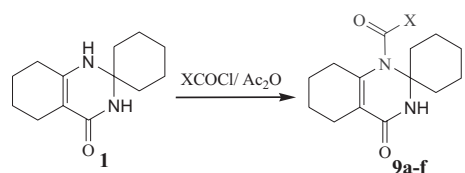


Схема 2

Из литературных источников известны данные по реакционной способности, представленные на схеме 2: в реакции хлорирования [2] при использовании эквимольного количества хлорирующего агента образуется монохлорпроизводное (2), а в случае применения избытка – трихлорпроизводное (8); цианэтирование [3] приводит к образованию продукта (3); азосочетание [4] протекает по атому углерода С-8 – соединения (4); в результате кислотного гидролиза [5] образуется циклогексанон-2-карбоксамид (5) и перегруппировки под действием кислотных агентов до 4-аминопиридина (6) [6] и фенантридона (7) [4].

Практически неизученной оказалась реакция ацилирования спирохинолона 1, результаты исследования которой представлены в нашей работе [7]. На примерах показано, что реакция протекает по атому азота с образованием соединений по типу (9) (схема 3).



где: 9a – X=Me (35%); 9b – X=Ph (40%);
9c – X=p-C₆H₄CH₃ (43%); 9d – X=m-C₆H₄CH₃ (46%);
9e – X=o-C₆H₄F (50%); 9f – X=p-C₆H₄Cl (48%).

Схема 3

Реакция Манниха 5',6',7',8'-тетрагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'H)-она

Была детально исследована реакция Манниха со спиром 1 [8], которая позволяет получить каркасные амины, по строению близкие к природным алкалоидам. До начала нашего

исследования в литературе [4] был известен всего один пример взаимодействия 5',6',7',8'-тетрагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'H)-она 1 с метиламином и формальдегидом по реакции Манниха, приводящий к образованию каркасного амина, содержащего аннелированный к хиназолиновому кольцу 3-азабициклононанный фрагмент.

В работе с целью установления общих закономерностей протекания этой реакции варьировались аминная и альдегидная составляющие в реакции Манниха, а также изучалось влияние растворителя.

Ожидаемые продукты 10a–p были получены при использовании аминов, которые содержат различные алифатические и гетероциклические заместители, в качестве аминной составляющей, а в качестве альдегидной – формальдегида, причем как в виде водного раствора (формалина), так и его полимера (параформа) (схема 4).

В оригинальном источнике на единственном примере [4], указано, что реакция аминметилирования проводилась в этиловом спирте с выходом 44% целевого продукта 10a. Мы изучили данное взаимодействие в различных спиртах (метиловом, этиловом, изопропиловом, изобутиловом). Максимальный выход (60%) получен при использовании метилового спирта в качестве растворителя, что, в общем-то, согласуется с теоретическими предположениями об устойчивости ацеталей, образуемых формальдегидом со спиртами.

В качестве аминов использовались алифатические, ароматические (анилин, толуидины), алкилароматические и гетероциклические (3-аминопиридин, 4-амино-1,2,4-триазол, 3-амино-1-фенилпиразол) амины. В случае ис-

Реакционная способность геминального азина — 5',6',7',8'-тетрагидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она и его производных

пользования чисто ароматических и гетероциклических аминов в подобных условиях реакция не протекала вообще, что, по-видимому, связано со значительно меньшей основностью данных аминов относительно алкиламинов и возможностью аминотетрагидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она и его производных

ключается из-за образования в этом случае термодинамично невыгодной структуры, содержащей гем-диамин (12) (схема 6).

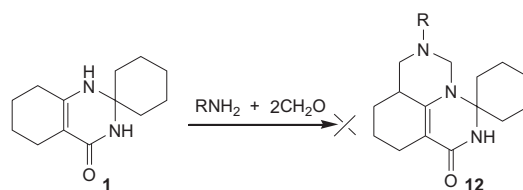
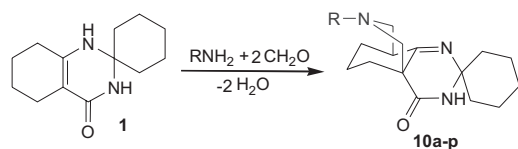


Схема 6

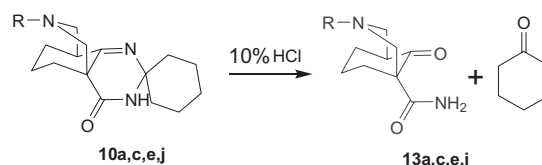
Кислотный гидролиз соединения 10а и его аналогов 10с,е,і протекает с образованием карбоксаминов 13а,с,е,і, соответственно. Оптимальным условием для гидролиза является кипячение в 10%-ном растворе соляной кислоты с отгонкой азеотропной смеси циклогексанон-вода (схема 7). Интересно отметить, что соединение 13а хорошо растворимо в воде, а остальные представители этого ряда — нет.



- где: 10а — R=Me (70%); 10b — R=Et (67%);
 10с — R=Pr (70%); 10d — R=*i*-Bu (36%);
 10е — R=—CH₂Ph (87%); 10f — R=—CH₂CH₂Ph (55%);
 10g — R=—CH(Ph)₂ (31%) 10h — R=—CH₂CH₂Br (50%);
 10i — R=—CH₂COOEt (30%); 10j — R=—N₂ (74%);
 10k — R=C₁₈H₃₇ (46%); 10l — R=—CH₂CH₂OH (33%);
 10m — R=—CH₂CH₂CH₂OH (47%); 10n — R=—C_{H2}-O (35%); 10o — R=—C_{H2}-O (38%);
 10p — R=3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂CH₂ (74%).

Схема 4

В сериях опытов с бензальдегидом было установлено, что в спиртовой среде аминотетрагидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она и его производных



- где: 13а — R=—Me (57%); 13с — R=—Pr (51%);
 13е — R=—CH₂Ph (68%); 13j — R=—N₂ (53%).

Схема 7

Интерес к группе соединений 13 обусловлен прежде всего наличием 3-азабициклононанового фрагмента в природных алкалоидах (аконитин, хинидин и др.) проявляющих высокую биологическую активность [10–13]. Поэтому разработка методов синтеза производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана из легкодоступного сырья (циклогексанона и карбамида) делает это исследование очень актуальным.

Поскольку спираи 1 легко поддается кислотному гидролизу с образованием циклогексанон-2-карбоамида 5 [5], последний может быть использован в качестве синтона для реакции аминотетрагидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она и его производных

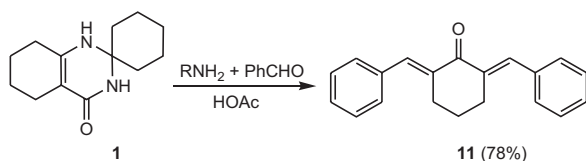


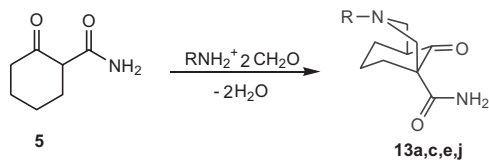
Схема 5

Аминотетрагидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она и его производных

проводилось как в метилом спирте, так и в уксусной кислоте.

При использовании в качестве аминной составляющей вторичных аминов в реакции

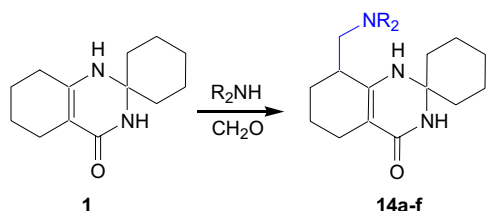
аминометилирования 5',6',7',8'-тетрагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'H)-она 1 было установлено, что реакция протекает по атому углерода C-8 – соединения (14a–f) (схема 9).



где: 13a – R=–Me (54%); 13c – R=–n-Pr (75%);

13e – R=–CH₂Ph (48%); 13j – R=–N₆ (57%).

Схема 8



где: 14a – R=–Me (72%); 14b – R=–Et (64%);

14c – R=–CH₂Ph (47%); 14d – R₂N=–N₆ (70%);

14e – R₂N=N₆O (35%) 14f – R₂N=N₆ (37%)

Схема 9

Реакции оснований Манниха на основе 5',6',7',8'-тетрагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'H)-она

Нами впервые были получены соединения 10a–p с функционально замещенными амина-

ми, что дало возможность модифицировать N-алкильную группу.

Так наличие активной связи C–Br в соединении 10h позволило провести нуклеофильное замещение с S-нуклеофилом, ведущее к образованию соединения (15) (схема 10), которое вероятно возможно использовать в качестве ключевого синтона для подобного рода реакций.

Наличие сложноэфирной группы в соединении 10i дало возможность провести реакцию с гидразингидратом, в результате которой был получен соответствующий гидразид (16) (схема 11).

Наличие амидной группы в соединении 10a дало возможность модифицировать этот фрагмент до получения соответствующего имидохлорида (17) и изучить его взаимодействие со спиртами (схема 12).

Интерес к каркасным аминам вызван тем, что производные этого ряда проявляют значительную и разноплановую биологическую активность, а наличие в соединениях 13a–с таких функциональных групп, как кетонная и карбоксамидная, позволило значительно расширить количество производных данного ряда (схема 13).

Формилирование 5',6',7',8'-тетрагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'H)-она и его производных в условиях реакции Вильсмайера-Хаака

Реакция Вильсмайера-Хаака широко используется в органической химии не только для формилирования ароматических соединений, но и для разнообразных реакций конденсации и циклизации, отличительным признаком которых является использование реактива POCl_3/DMF [14–15].

До наших работ отсутствовали сведения по

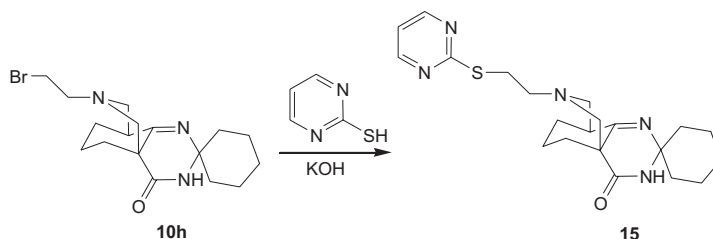


Схема 10

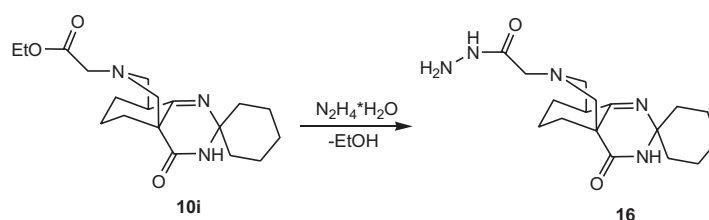
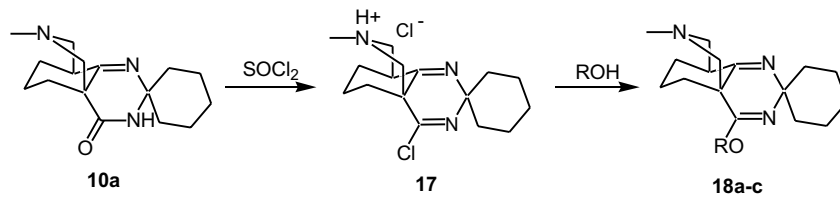
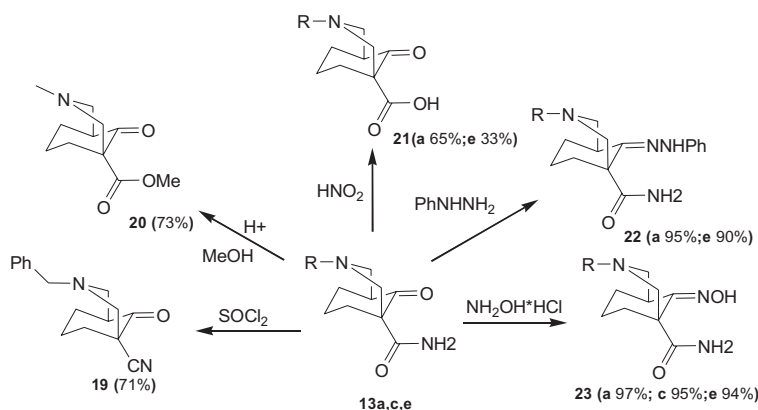


Схема 11



где: 18a – R=Me (56%); 18b – R=Et (51%); 18c – R=i-Pr (33%).

Схема 12



где: a – R=Me; c – R=n-Pr; e – R=CH₂Ph.

Схема 13

реакции формилирования азина 1. На кафедре ТОВФП ГВУЗ УГХТУ в ходе изучения действия реагента Вильсмайера-Хаака на 5',6',7',8'-тетрагидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-он 1 была открыта новая скелетная перегруппировка [16]. В результате многостадийной домино-реакции получено два совершенно неожиданных соединения – производные гидроакридина (24) и (25) (схема 14).

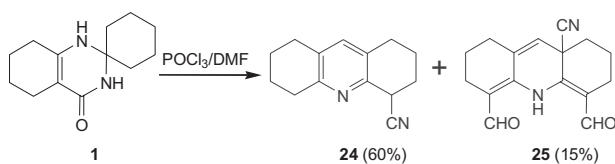


Схема 14

Как оказалось, соединение 24 было описано ранее [17]. Доказательство строения соединения 25 было гораздо более сложной задачей и решено с помощью рентгеноструктурного анализа.

Поскольку перегруппировка является новой, представляло интерес определить границы данной реакции. Необходимо было также установить, насколько другие геминальные азины аналогичного строения способны к данной перегруппировке.

Была предложена следующая схема 15 данной перегруппировки. Первой стадией является образование промежуточного интермедиата

– соли имидоилхлорида N. Далее следует два пути формилирования соли N, которое вызывает раскрытие цикла по связи C²–N³ геминальной системы N¹–C²–N³ азина, – наиболее ослабленной положительным зарядом. Путь А: если формилирование проходит в положение С-8 хиназолинового цикла, то после раскрытия цикла образуется устойчивый карбкатион М, благодаря эффективной делокализации заряда, затем следует внутримолекулярная циклизация, которая приводит к образованию карбонитрила 24. Путь В: если же формилируется положение С-4' – то замыкание цикла в карбкатионе и последующее формилирование приводит только к образованию диформильного производного 25. Нельзя, однако, исключить и двойное формилирование интермедиата К, приводящее также к производному 25, хотя этот путь, по нашему мнению, менее вероятен из-за пространственных факторов.

Дальнейшие исследования должны были подтвердить предложенную нами ранее в работе [16] схему перегруппировки. Как уже выше указывалось, электрофильная атака может быть направлена в два положения хиназолинового кольца за счет возможной миграции двойной связи. Для доказательства этого факта были получены модельные соединения, содержащие заместители в положении С-4'-хиназолинового кольца либо же без заместителей.

Одно из таких модельных соединений –

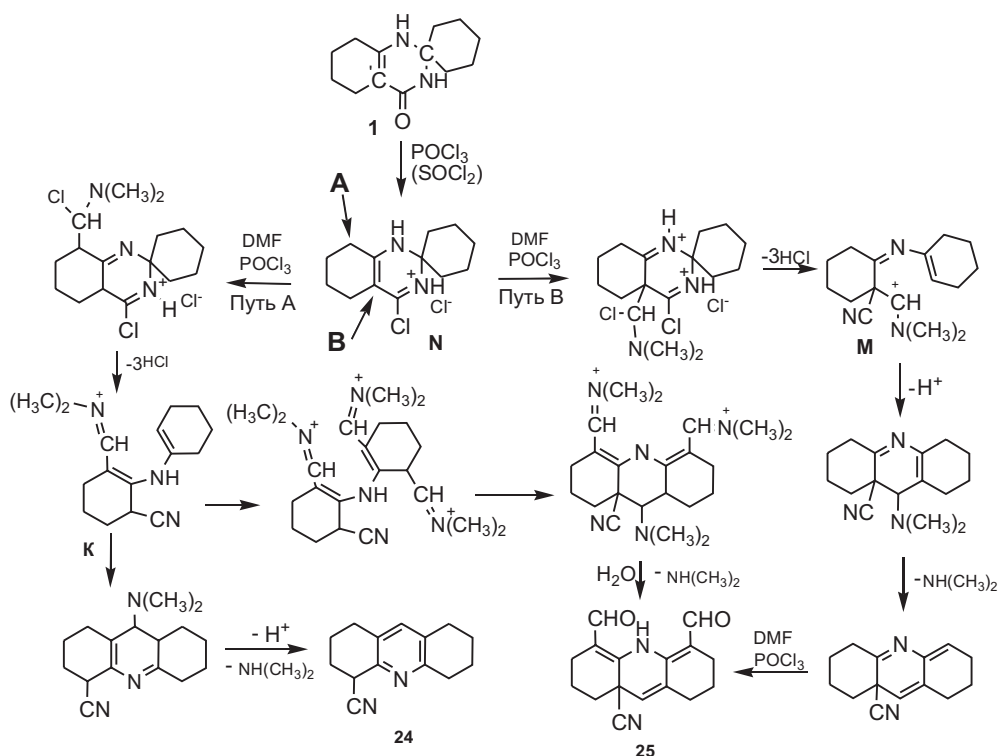


Схема 15

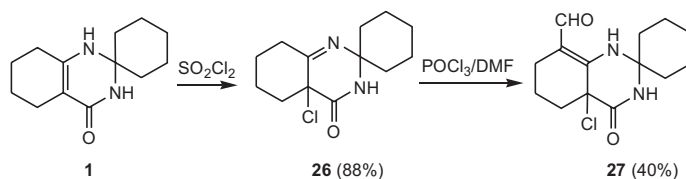


Схема 16

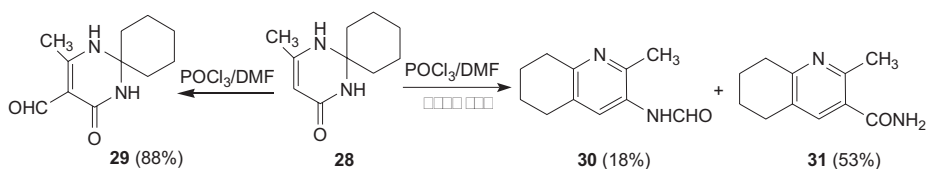


Схема 17

спиран (26), который был получен при обработке спиросоединения 1 хлористым сульфуролом, строение которого доказано с помощью комплекса спектральных данных (ЯМР ¹H, ¹³C, ИК и масс-спектров), и далее введён в реакцию формилирования при комнатной температуре. Оказалось, что перегруппировка не происходит, а наблюдается лишь введение формильной группы в положение С-8' как в классической реакции Вильсмайера [18] (схема 16).

Для проверки влияния стерического фактора на протекание перегруппировки было использовано соединение (28), в котором активное положение енамина является свободным. Вначале реакцию формилирования (схема 17) проводили при взаимодействии с эквимольным количеством реагента Вильсмайера. После вы-

деления идентифицировали продукт (29) [19], строение которого подтверждено рентгеноструктурным анализом. Этот факт косвенным путем показывает, что стадия формилирования предшествует раскрытию цикла в многостадийном механизме перегруппировки. При более детальном изучении формилирования спирана 28 был установлен факт, что увеличение вдвое количества реагента Вильсмайера-Хаака приводит к перегруппировке углеродного скелета с образованием замещенного формамида (30) и амида (31) (схема 17).

Схема 18 демонстрирует, что если положение С-5 пиримидинового цикла доступно для электрофильной атаки, дальнейшая перегруппировка протекает по пути В схемы 15.

Исходя из получения альдегида 27 было

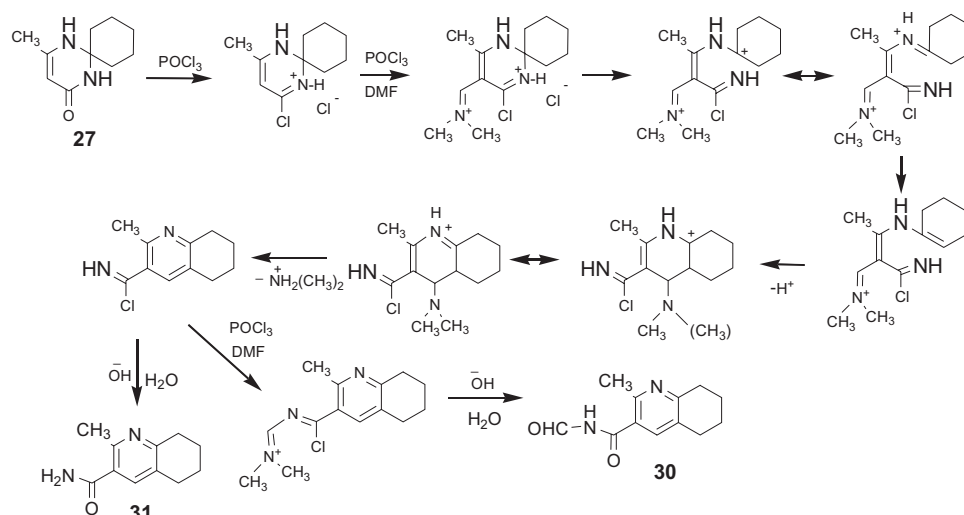
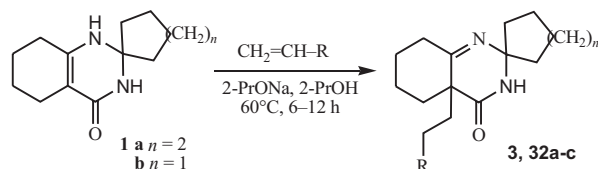


Схема 18

сделано предположение, что для протекания перегруппировки необходимо сопряжение между аминной и карбоксамидной группами, по крайней мере, в мягких условиях (комнатная температура).

Для доказательства этого предположения в реакцию были введены спиросоединения 3, (32а–с), в которых положение С-4' заблокировано, и электрофильная атака в это положение невозможна. Соединение 3 было известно ранее [2], новые соединения 32а–с получены по аналогичной методике (схема 19).



где: 3 – $m=2, n=2, R=CN$ (70%); 32а – $m=2, n=2, R=CONH_2$ (80%); 32b – $m=2, n=1, R=CN$ (70%); 32с – $m=2, n=1, R=CONH_2$ (65%).

Схема 19

Так как исходные соединения 3, 32а–с мало растворимы в реагенте Вильсмайера–Хаака, взаимодействие с ними проводили при осторожном нагревании в интервале температур 50–60°C (схема 20). Образование соединений (32а–б) позволяет утверждать, что в данном случае пе-

регруппировка проходит по аналогии с перегруппировкой, описанной в работе [16] и в отсутствии сопряжения, но при умеренном нагревании. Следует отметить, что вследствие дегидратации амидной группы из амидов 32а,с, как и из нитрилов 3, 32с образуются динитрилы 33а–б [20]. Соединение 33а было получено встречным синтезом – цианэтилированием нитрила 24 в присутствии щелочного катализатора.

Следовательно, если положение С-4' пиримидинового цикла пространственно заблокировано, перегруппировка протекает по пути А схемы 15.

Необходимо отметить, что в результате реакции хлорпроизводного 26 с реагентом Вильсмайера–Хаака при непродолжительном нагревании, в отличие от схемы 16, образуется сложно разделяемая смесь веществ (схема 21). Лишь по данным хромато-масс-спектрометрии удалось зафиксировать образование ожидаемого продукта перегруппировки – соединения 34 (m/z 247 $[M+H]^+$). Более длительный нагрев приводит к еще большему осмолению веществ реакции.

Соединение 34 было получено встречным синтезом [21] – хлорированием нитрила 24 N,N-дихлорамидом-*p*-хлорбензолсульфонокислоты (схема 22).

При взаимодействии модельных соединений (36а–б) с реагентом Вильсмайера–Хаака при комнатной температуре был выделен лишь про-

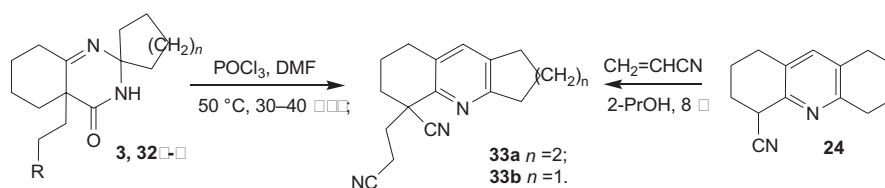


Схема 20

(33а – 55% из 3; 43% из 32а; 33b – 50% из 32b; 38% из 32с)

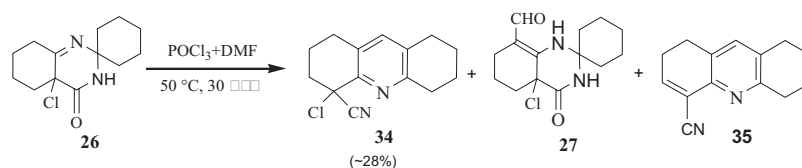


Схема 21

дукт формилирования – енамин (37) (схема 23). В отличие от схемы 17 в данном случае, когда положение С-5 пиримидинового цикла блокировано заместителями, то формилирование происходит по метильной группе спирапов 36а–б.

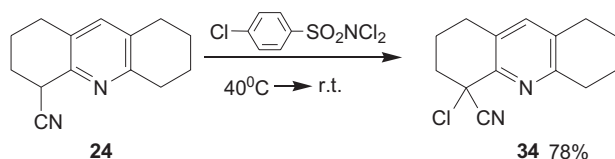


Схема 22

Следующим этапом работы было формилирование 1',5',6',7'-тетрагидроспиро[циклопентан-1,2'-циклопента[*d*]пиримидин]-4'(3'*H*)-она (38) в аналогичных условиях. Но в этом случае ожидаемой перегруппировки не произошло. После нейтрализации раствором соды был выделен продукт (39), так как в данном случае гидролиз иминиевой составляющей в интермедиате (39а) не происходит, а наблюдается стабилизация молекулы за счет отрыва протона от ато-

ма углерода с образованием сопряженного енамина (схема 24).

В данном случае, в отличие от предыдущих примеров, интермедиат 39а выпадет из реакционной массы. Предполагаем, что перегруппировка проходит для спироциклогексан производных азина 1 благодаря большей конформационной устойчивости промежуточных карбкатионов.

Мы считаем, что решающую роль в направлении изученных многовекторных перегруппировок спиросоединений играет устойчивость катионов-интермедиатов. Поэтому было необходимо ввести модельные соединения, которые бы продемонстрировали влияние устойчивости карбкатиона на ход перегруппировки. С этой целью были получены соединения (40–41), содержащие ароматические заместители, которые должны дополнительно стабилизировать карбкатион, а также азин 42, в котором замещенная аминогруппа не сможет способствовать де-локализации заряда (схема 25).

Но при взаимодействии с реагентом Виль-

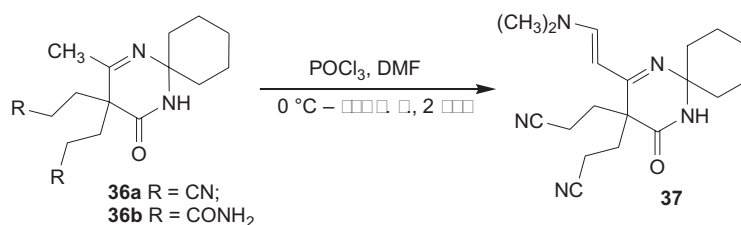


Схема 23 (55% из а; 64% из б)

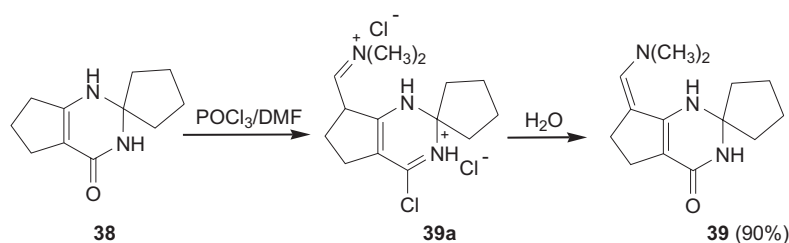


Схема 24

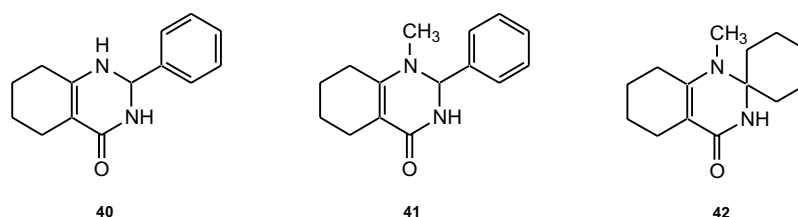


Схема 25

смайера–Хаака соединений 39–40 получена смесь исходных соединений и енамино-нитрилов, содержащих эквивалент формильной группы (схема 26). Из схемы реакции видно, что при наличии фенильного заместителя стабилизация промежуточного карбокатиона за счет отрыва протона невозможна.

Как и предполагалось, устойчивого карбокатиона при формилировании азина 41 не образуется, и после нейтрализации получена сложно разделяемая смесь веществ. Предполагаем, что в данном случае раскрытие цикла проходит вследствие разрыва другой связи – N¹–C² геминальной системы N¹–C²–N³ азина, на что косвенно указывает взаимодействие азина 42 с POCl₃ (схема 27).

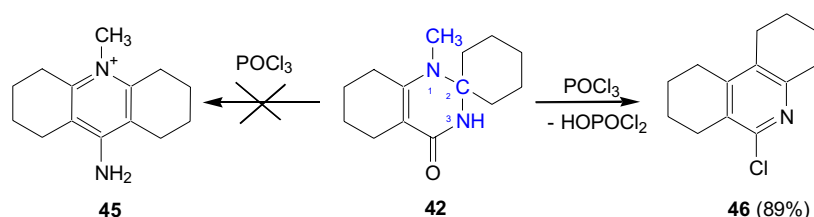
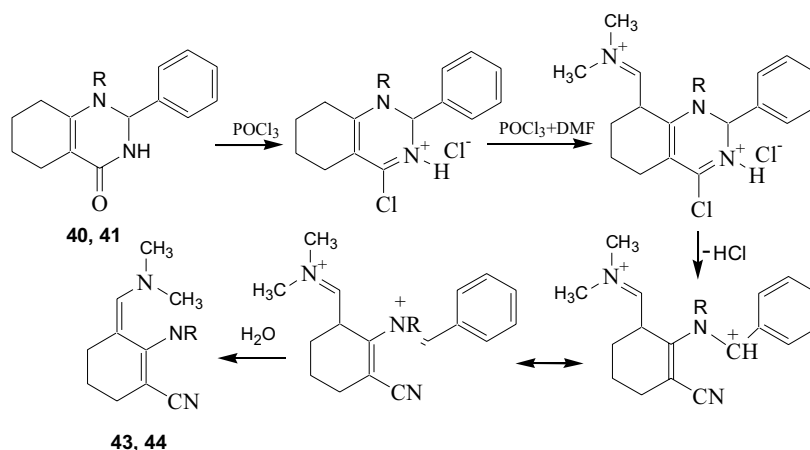
В реакции вместо ожидаемого производного аминопиридина 44 образуется 6-хлор-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидрофенатридин (45), известный ранее, но полученный другим путем [22].

Как известно [23], диметилтиоформамид с хлорокисью фосфора является значительно более сильным формилирующим агентом, чем классическая смесь – ДМФА+POCl₃, и формилирует даже такой слабый нуклеофил как 1,3,5-триметилбензол. Этому факту трудно найти объяснение, поскольку реагирующая частица в комплексах амидов и тиоамидов одна и та же. Возможно, в случае тиоамидов из-за более высокой нуклеофильности атома серы образование иминиевой соли протекает полностью, тог-

да как в смеси ДМФА+POCl₃ в результате диссоциации всегда присутствует исходный амид. Поэтому было интересно провести формилирование и с тиопроизводным азина 1, в котором атака электрофила могла ожидаться по атому серы (схема 28).

Оказалось что, формилирование в условиях реакции Вильсмайера–Хаака тиоаналога азина 1 – спира 47 протекает необычным образом и приводит к получению производного тиазина 48. Методом РСА была определена структура соединения 48. Так как атом серы является самым нуклеофильным центром в соединении 47, то на первой стадии, вероятно, происходит электрофильная атака хлорокисью фосфора на атом серы с образованием интермедиата, при котором положительный заряд локализуется на иминиевом атоме азота, затем происходит разрыв связи C–N с образованием карбокатиона. Который в свою очередь быстро атакует атом серы с последующей стабилизацией молекулы за счет выброса электрофуга и формилирование аминогруппы.

Таким образом в настоящей работе показано, что перегруппировки 5',6',7',8'-тетрагидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она и его аналогов в условиях реакции Вильсмайера–Хаака, приводящие к глубокой перестройке углеродного скелета, имеют общий характер. Данная реакция чувствительна к повышенным температурам и в случае некоторых



производных проходит неселективно с образованием сложно разделяемой смеси смолистых соединений. Учитывая многостадийность процесса, трудно предсказать направление реакции, условия ее проведения и возможность выделения продуктов.

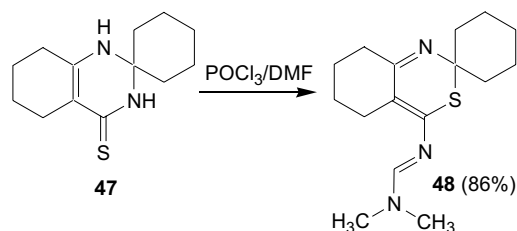


Схема 28

Перегруппировки геминальных азинов в производные гидроакридина и хинолина вызвало у нас интерес к изучению поведения других геминальных дигетероатомных систем в аналогичных условиях. В продолжение этой работы будут представлены результаты исследования особенностей формилирования производных бензоксазинов, содержащих геминальные системы $O^1-C^2-N^3$, $N^1-C^2-O^3$ и $O^1-O^2-O^3$.

Ранее голландским профессором Ван дер Пласом было введено понятие ANRORC-процесса (addition nucleophile ring open ring closure) для определения перегруппировок пиримидинового цикла в пиридиновый вследствие присоединения нуклеофилов [24]. Для определения перегруппировок геминальных дигетероатомных азинов под действием электрофильных агентов желательным было бы ввести новое понятие по аналогии с ANRORC-процессом. Мы предлагаем классифицировать перегруппировки азинов, заключающиеся в рециклизации пиримидинового цикла в пиридиновый цикл вследствие присоединения электрофилов, как AERORC-процесс (addition electrophile ring open ring closure).

Выводы

1. 5',6',7',8'-Тетрагидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-он 1 является перспективным синтоном для построения каркасных аминов, содержащих аннелированный к хиназолину 3-азабициклический фрагмент, гидролиз полученных оснований Манниха приводит к функционально-замещенным производным 3-азабицикло[3.3.1]нонана. Модифицируя N-алкильную функцию в спирах 10 и кетонную с амидной в соединениях 12, получены новые соединения, представляющие интерес как потенциально биологически активные соединения. Также показано, что аминометилирование формальдегидом и вторичными аминами протекает по атому углерода С-8, а не азота, как утверждалось ранее;

2. Открыта новая электрофильная перегрупп-

ировка 5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-она 1 и его аналогов при действии реагента Вильсмайера-Хаака, которая в результате глубокой перестройки углеродного скелета приводит к образованию производных гидроакридина или хинолина;

3. Решающую роль в направлении многовекторных перегруппировок изученных спиро соединений играет пространственная доступность для электрофильной атаки положений С-4', С-8, С-5-хиназолонового цикла, а также устойчивость карбкатионов-интермедиатов.

Работа осуществлялась при финансовой поддержке Министерства образования и науки Украины в рамках госбюджетной темы № 0112U002060 "Закономірності утворення нітроген- та сульфуремісних гетероциклів. Нові перегрупування в умовах реакції Вільсмайера".

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. McKay A.F., Tarlton E.J., Podesva C. Novel condensation of cyclohexanone with urea // J. Organic Chemistry – 1961. – № 26. – P.76-79.
2. Bischoff C., Schröder E. Heterocyclenbildung mit Enaminen // J. Praktische Chemie. – 1992. – № 334. – P.711-715.
3. Bischoff C., Schröder E., Gröndemann E. Zur Cyanthylisierung von Hydrochinazolinonen // J. Praktische Chemie. – 1984. – № 326. – P.849-852.
4. Zigeuner G. Gьbitz G. Ёber das Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on // Monatshefte fьr Chemie. – 1970. – № 101. – P.1547-1558.
5. Bischoff C., Herma H. Eine einfache Synthese des Cyclohexanon-2-carbonsaureamids sowie dessen Reactionen // J. Praktische Chemie. – 1976. – № 318. – P.773-778.
6. Рециклизация 2,2-дизамещенных-4(3Н)-оксо и 4-хлор-1,2-дигидропиримидинов в производные 4-аминопиримидина / А.В. Упадышева, Н.Д. Григорьева, Ю.С. Рябокобылко, А.П. Знаменская // Химия гетероциклических соединений. – 1983. – № 1. – С.107-111.
7. Марков В.И., Строев Ю.П. Исследование 5,6,7,8-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2'(1'Н)-хиназолин]-4'(3'Н)-она // Вопросы химии и химической технологии. – 2010. – № 3. – С. 23-27.
8. Марков В.И., Фарат О.К. 5',6',7',8'-Тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро-[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'-он в реакции Манниха // Химия гетероциклических соединений. – 2012. – № 6. – С.995-1000.
9. 3-Azabicyclo[3.3.1]nonane Derivatives as Potential Analgesics / Ohki E., Oida S., Oishi Y., Takagi H. // Chem. Pharm. Bull. – 1970. – vol.18. – P.2050-2057.
10. Projahn H. Synthese, Stereochemie und pharmakologische charakterisierung von 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan derivaten als selective agonisten: Dissertation. – aAlen.Wurzburg, 2005. – 241 p.
11. Analgesics / H. Buschmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul. – Weinheim: Wiley VCH, 2002, – pp. 124.

12. Zhou D.-H., Ge B.-L., Qiang C. Effects of the long-acting analgetics 3-(β -phenylethyl)-9 β methoxy-9 α -(*m*-hydroxyphenyl)-3-azabicyclo[3.3.1]nonane on opiate receptor binding in vitro // *Acta Pharmacologica*. – 1988. – vol. 6. – P.511-515.

13. Cambareri A. Synthese, Stereochemie und analgetische Wirkung substituierter 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanone: Dissertation. – Univ. Würzburg, 2001. – 146 p.

14. Recent progress in the use of Vilsmeier-type reagents / Su W. Weng Y., Weng L., Jiang, Y., Zhao L. // *Organic Preparations and Procedure International* – 2010. – vol. 42. – P.503.

15. Jones, G., Stanforth, S.P. The Vilsmeier Reaction of Non-Aromatic Compounds // *Organic Reaction* – 2000. – 56. – P.355.

16. Rearrangement of 5',6',7',8'-tetrahydro-1'H-спиро(cyclo-hexane-1,2'-quinazolin)-4'(3'H)-one during Vilsmeier reaction / Markov V.I., Farat O.K., Varenichenko S.A., Velikaya E.V. // *Mendeleev Communication* – 2012. – № 22. – P.101-102.

17. Crossley R., Shepherd R. G. 5,6,7,8-tetrahydroquinolines. 7. Synthesis of 8-циано-5,6,7,8-tetrahydroquinolines diiso-propylcyanamide, a new reagent for cyanation of organometallics. – *J. Chemistry Society Perkin Trans.* – 1985. – vol. 11. – P.2479.

18. Марков В.И., Строев Ю.П. Синтез и химические свойства галогенпроизводных 5,6,7,8-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2(1H)-хиназолин]-4(3H)-она // *Вопросы химии и химической технологии*. – 2012. – vol. 3. – С.30.

19. Синтез и формилирование 2-спиропиримидин-4-онов и родственных соединений / В.И. Марков, О.К. Фарат, С.А. Варениченко, Р.И. Зубатюк, О.В. Шишкин // *Химия гетероциклических соединений*. – 2013. – № 8. – С.1244-1252.

20. Варениченко, С.А., Фарат О.К., Марков В.И. Реакционная способность замещённых 2-спиропиримидин-4-онов в условиях реакции Вильсмайера-Хаака // *Химия гетероциклических соединений*. – 2014. – № 11. – С.1743-1748.

21. Реакции октагидроакридин-4-карбонитрила (карбоксамиды) с электрофильными реагентами // Е.В. Зализная, О.К. Фарат, Н.Ю. Горобец, В.И. Марков, Р.И. Зубатюк, А.В. Мазепа, Е.В. Ващенко – *Химия гетероциклических соединений*. – 2015. – № 4. – С.327-333.

22. Rigby J.H., Qabar M. An experimentally convenient preparation of highly substituted pyridines // *Syntheses Communication*. – 1990. – 20. – P.2699-2709.

23. Dingwall J.G., Reid D.H., Wade K. Studies of heterocyclic compounds. Part VI. N,N-Dimethylthioformamide new reagent in the Vilsmeier reaction // *J. Chemistry Society C*. – 1969. – P.913-915.

24. Van der Plas H.C. Pyrimidine-pyridine ring interconversion (review) // *Adv. Heterocyclic Chemistry*. – 2003. – 84. – P.31.

REACTIVITY OF HEMINALE AZINE – 5',6',7',8'-TETRAHYDRO-12 H-SPIRO[CYCLOHEXANE-1,2'-QUINAZOLINE]-4'(3'H)-ONE AND ITS DERIVATIVES

V.I. Markov, O.K. Farat, S.A. Varenichenko, E.V. Zaliznyaya, Yu.P. Stroevev

Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnepropetrovsk, Ukraine

This review contains data on the reactivity of heminal azine – 5',6',7',8'-tetrahydro-1'H spiro[cyclohexane-1,2'-quinazolin]-4'(3'H)-one and the chemical properties of his rearrangements products. The main results of the investigations are presented which have been performed at the TOSPhP department of Ukrainian State University of Chemical Technology during last five years. We have studied in detail the Mannich aminoalkylation of this compound with primary amines which leads to the formation of a heterocyclic system containing an annelated azabicyclic fragments. The hydrolysis of the indicated spirans gives 3-azabicyclo[3.3.1]nonanes. These compounds show a variety of biological activity (for instance, analgetic and antimicrobial one). Hence, the development of new methods for preparing novel polycyclic 3-azabicyclo[3.3.1]nonanes is an actual goal. We investigated the formylation of 5',6',7',8'-tetrahydro-1'H-спиро[cyclohexane-1,2'-quinazolin]-4'(3'H)-one and discovered a new multistage domino reaction which enables to obtain tricyclic acridine systems due to the deep rearrangement of the carbon skeleton. In the present work we showed that the rearrangement of 5',6',7',8'-tetrahydro-1'H-спиро[cyclohexane-1,2'-quinazolin]-4'(3'H)-one and its analogues under Vilsmeier-Haack conditions is of a general nature. The reaction is sensitive to increased temperatures and in the case of some derivatives it is nonselective and gives a hardly separable mixture of resinous products. It is proposed to consider the rearrangements of azine, which are based on pyrimidine-to-pyridine transformation induced electrophile attack, as an AERORC-process.

Keywords: heminal systems; 3-azabicyclo[3.3.1]nonanes; intramolecular rearrangements; Vilsmeier-Haack reagent; hydroacridines; quinolones; AERORC process.

REFERENCES

- McKay A.F., Tarlton E.J., Podesva C. Novel condensation of cyclohexanone with urea. *Journal of Organic Chemistry*, 1961, no. 26, pp. 76-79.
- Bischoff C., Schröder E. Heterocyclenbildung mit Enaminen. *Journal für Praktische Chemie*, 1992, no. 334, pp. 711-715. (in German).
- Bischoff C., Schröder E., Gründemann E. Zur Cyanethylierung von Hydrochinazolinonen. *Journal für Praktische Chemie*, 1984, no. 326, pp. 849-852. (in German).
- Zigeuner G., Gьbitz G. ьber das Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on. *Monatshfte für Chemie*, 1970, no. 101, pp. 1547-1558. (in German).
- Bischoff C., Herma H. Eine einfache Synthese des Cyclohexanon-2-carbonsaureamids sowie dessen Reactionen. *Journal für Praktische Chemie*, 1976, no. 318, pp. 773-778. (in German).
- Upadysheva A.V., Grigor'eva N.D., Rjabokobylo Yu.S., Znamenskaja A.P. Retsiklizatsiya 2,2-dizameshennyh-4(3N)-okso i 4-hlor-1,2-digidropirimidinov v proizvodnye 4-aminopiridina [Rearrangement of 2,2-disubstituted 4(3H)-oxo and 4-chlor-1,2-dihydropyrimidines to the 4-aminopyrimidine derivatives]. *Journal of Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1983, vol. 17, no. 1, pp. 1240-1243. (in Russian).
- Markov V.I., Stroevev Yu.P. Issledovanie 5,6,7,8-tetraгидроспиро[ciklogeksan-1,2'(1'N)-hinazolin]-4'(3'N)-ona. [Investigation of 5',6',7',8'-Tetrahydro-1'H-спиро[cyclohexane-1,2'-quinazolin]-4'(3'H)-one]. *Voprosy khimii i khimicheskoi tehnologii*, 2010, vol. 3, pp. 23-27. (in Russian).
- Markov V.I., Farat O.K. 5',6',7',8'-Tetraгидро-1'N,3'Nspiro-[ciklogeksan-1,2'-hinazolin]-4'-on v reakcii Manniha [5',6',7',8'-Tetrahydro-1'H-спиро[cyclohexane-1,2'-quinazolin]-4'(3'H)-one in Mannich reaction]. *Journal of Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2012, vol. 48, no. 6, pp. 925-930. (in Russian).

Поступила в редакцию 01.04.2015

9. Ohki E., Oida S., Oiashi Y., Takagi H. 3-Azabicyclo[3.3.1]nonane derivatives as potential analgesics. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1970, vol. 18, pp. 2050-2057.
10. Projahn H., *Synthese, Stereochemie und pharmakologische Charakterisierung von 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan Derivaten als selective Agonisten*: Dissertation, Univ. Würzburg, 2005. 241 p. (in German).
11. Buschmann H., Christoph T., Friderichs E., Maul C., *Analgesics*. Wiley VCH, Weinheim, 2002. 124 p.
12. Zhou D-H., Ge B-L., Qiang C. Effects of the long-acting analgetics 3-(β -phenylethyl)-9 β methoxy-9 α -(*m*-hydroxyphenyl)-3-azabicyclo[3.3.1]nonane on opiate receptor binding in vitro. *Acta Pharmacologica*, 1988, vol. 6, pp. 511-515.
13. Cambareri A., *Synthese, Stereochemie und analgetische Wirkung substituierter 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanone*: Dissertation, Univ. Würzburg, 2001. 146 p. (in German).
14. Su W., Weng Y., Weng L., Jiang, Y., Zhao L. Recent progress in the use of Vilsmeier-type reagents. *Organic Preparations and Procedure International*, 2010, vol. 42, pp. 503-555.
15. Jones G., Stanforth S.P. The Vilsmeier reaction of non-aromatic compounds. *Organic Reactions*, 2000, vol. 56, pp. 355-659.
16. Markov V.I., Farat O.K., Varenichenko S.A., Velikaya E.V. Rearrangement of 5',6',7',8'-tetrahydro-1'*H*-spiro(cyclohexane-1,2'-quinazolin)-4'(3'*H*)-one during Vilsmeier reaction. *Mendeleev Communications*, 2012, vol. 22, no. 2, pp. 101-102.
17. Crossley R., Shepherd R.G. 5,6,7,8-tetrahydroquinolines. 7. Synthesis of 8-cyano-5,6,7,8-tetrahydroquinolines diisopropylcyanamide, a new reagent for cyanation of organometallics. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1985, vol. 11, pp. 2479-2481.
18. Markov V.I., Stroeв Yu.P. Sintez i khimicheskie svoystva galogenproizvodnykh 5,6,7,8-tetragidrospiro[ciklogeksan-1,2(1N)-khinazolin]-4(3N)-ona [Synthesis and chemical properties of the halogen derivatives of 5',6',7',8'-tetrahydro-1'*H*-spiro[cyclohexane-1,2'-quinazolin]-4'(3'*H*)-one]. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2012, vol. 3, pp. 30-43. (in Russian).
19. Markov V.I., Farat O.K., Varenichenko S.A., Velikaya E.V., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V. Sintez i formirovaniye 2-spiropirimidin-4-onov i rodstvennykh soedinenii [Synthesis and formylation of substituted 2-spiropirimidin-4-ones and related compounds]. *Journal of Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, vol. 48, pp. 1244-1258. (in Russian).
20. Varenichenko S.A., Farat O.K., Markov V.I. Reaktsionnaya sposobnost' zameshchonnykh 2-spiropirimidin-4-onov v usloviyakh reaktsii Vil'smajera-Haaka [Reactivity of substituted 2-spiropirimidin-4-ones under Vilsmeier-Haack conditions]. *Journal of Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, vol. 50, no. 11, pp. 1602-1607. (in Russian).
21. Zaliznaya E.V., Farat O.K., Gorobetch N.Yu., Markov V.I., Zubatyuk R.I., Mazepa A.V., Vashenko E.V. Reaktsii oktagidroakridin-4-karbonitrila (karboksamida) s elektrofilnymi reagentami [Reactions octahydroacridine-4-carbonitrile (carboxamide) with electrophile reagents]. *Journal of Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2015, vol. 51, no. 4, pp. 327-333. (in Russian).
22. Rigby J.H., Qabar M. An experimentally convenient preparation of highly substituted pyridines. *Synthetic Communications*, 1990, vol. 20, pp. 2699-2709.
23. Dingwall J.G., Reid D.H., Wade K. Studies of heterocyclic compounds. Part VI. N,N-Dimethylthioformamide new reagent in the Vilsmeier reaction. *Journal of the Chemical Society C: Organic*, 1969, no. 6, pp. 913-915.
24. Van der Plas H.C. Pyrimidine-pyridine ring interconversion. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 2003, vol. 84, pp. 31-70.