

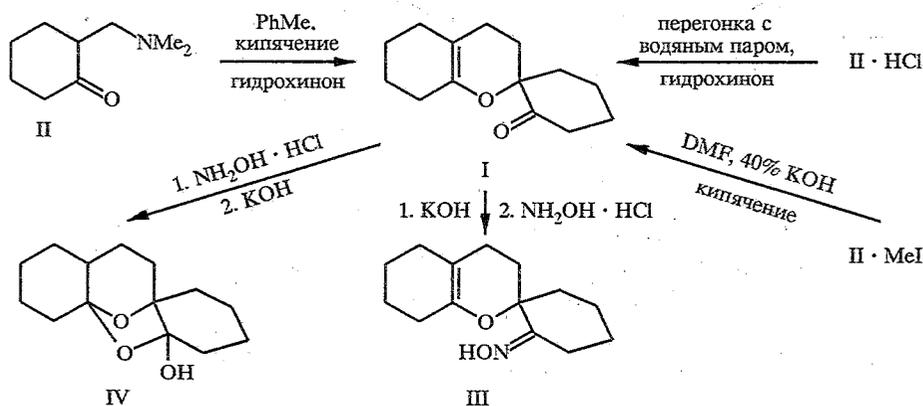
О. В. Федотова, Е. В. Капитонова, П. В. Решетов,
Д. А. Цимбаленко

**НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РЕАКЦИЙ КОНДЕНСАЦИИ
ЦИКЛОГЕКСАНОНА И ЕГО ОСНОВАНИЯ МАННИХА**

Обнаружено необычное направление конденсации циклогексанона и основания Манниха на его основе с образованием не известных ранее полициклических спирогидрохроманов. Структура соединений подтверждена методами ЯМР ¹³C и масс-спектрометрии.

Карбонилсодержащие спирогидрохроманы стали доступными благодаря обнаруженной способности α,β-непредельных кетонов вступать в реакцию димеризации по типу 1,4-присоединения. Ее особенности и механизм подробно обсуждены в обзоре [1]. В работах [2—4] показано, что в качестве синтонов могут выступать основания Манниха циклокетонов при их термическом разложении, перегонке в вакууме [5—7], с водяным паром [8] либо при ацетоллизе в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия [9, 10]. Учитывая перспективность в научном и прикладном аспектах соединений этого ряда [11], мы продолжили разработку оптимальных условий синтеза и выявление особенностей превращений с учетом существования нескольких реакционных центров в молекуле.

При получении 3,4,5,6,7,8-гексагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан]она-2 (I) использованы методики, предложенные нами для его бензаннелированного аналога [8]. Субстратами явились N,N-диметиламино-метилциклогексанон (II), его гидрохлорид (II · HCl) и йодметилат (II · CH₃I):

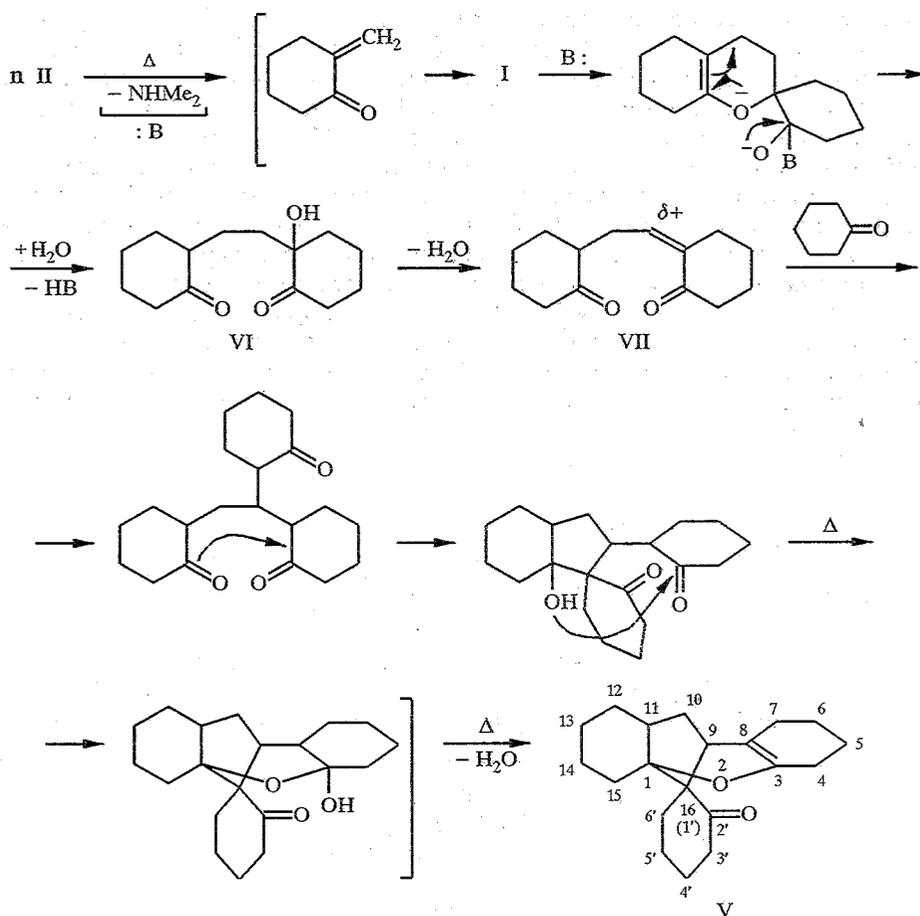


В зависимости от выбранных условий (кипячение основания II в толуоле в присутствии гидрохинона, йодметилата II в ДМФА с 40% КОН или перегонка с водяным паром гидрохлорида II) выход целевого продукта составил 57...64%.

Для доказательства наличия С=О группы в молекуле соединения I проведено его оксимирование. При этом установлено, что порядок введения реагентов (NH₂OH · HCl, КОН) определяет направление реакции. При внесении солянокислого гидроксилamina в водно-спиртовой щелочной

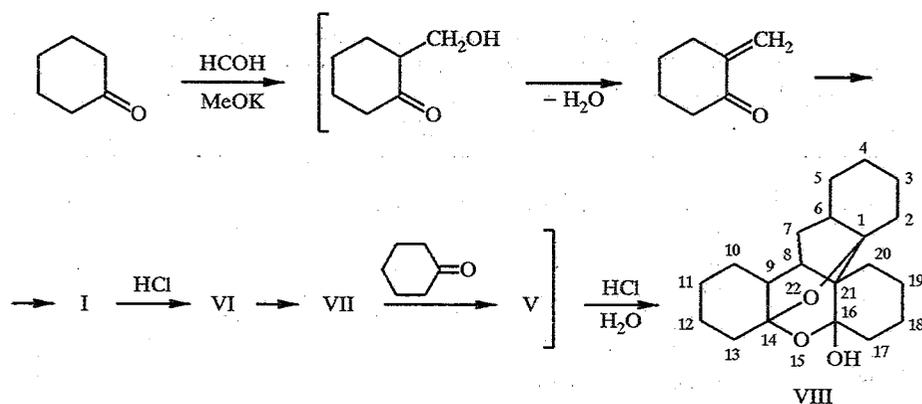
раствор димера I возникает оксим (III). Обратная последовательность смешения реагентов способствует образованию 2,16-диоксатетрацикло-[7.6.1.0^{3,8}.0^{1,11}]гексадеканола-3 (IV) с выходом 64%.

При кипячении основания II в толуоле в отсутствие гидрохинона реакция протекает иначе. В ходе перегонки в вакууме реакционной смеси наряду со спирогидрохроманом I (28%) при 190...195 °C/6,6 ГПа нами выделено вязкое масло, идентифицированное как спиро{2-оксатетрацикло[7.6.1.0^{1,11}.0^{3,8}]гексадец-3(8)-ен-16,1'-циклогексан-2'-он} (V). Можно предположить, что его образование включает стадии гидролиза в условиях основного катализа промежуточно образующегося димера I с последующей дегидратацией гидрокси-1,6-дикетона (VI) до α,β -непредельного кетона (VII). Последний, вероятно, вступает далее в конденсацию Михаэля с циклогексаном — продуктом известной в условиях термического воздействия (110 °C) ретро-реакции Манниха [12, 13]. Последующие циклизация соединения VII и дегидратация приводят к спирану V с выходом 46%.



Соединения, содержащие спирогидрохромановый фрагмент, часто сопутствуют 1,5-дикетонам при синтезе их путем дикетонной конденсации или выделяются как основные продукты в указанной реакции [14, 15].

Нами обнаружена новая необычная конденсация циклогексанона с параформом в присутствии метилата калия, завершающаяся образованием 16-гидрокси-15,22-диоксагексацикло[12.7.1.0^{1,6}.0^{8,21}.0^{9,14}.0^{16,21}]докозана (VIII), выход — 50%. Ранее такого рода превращения циклогексанона не отмечались.



Можно полагать, что полукетализация вероятного промежуточного соединения V происходит в ходе обработки реакционной массы HCl до pH 3.

Строение синтезированных соединений III—V, VIII хорошо согласуется с полученными для них результатами элементного анализа, а также данными спектров ИК, ЯМР ^{13}C (табл. 1) и масс-спектрометрического анализа (табл. 2). Далее рассматриваются сигналы ключевых атомов, определяющих строение спира V и полукетала VIII. Так, спектр ЯМР ^{13}C соединения V (см. табл. 1) содержит сигналы 20 атомов углерода. Методом off-резонанса установлено наличие 5 четвертичных атомов углерода, из которых сигналы при 203,46, 81,92 и 51,60 м. д. можно приписать соответственно атомам C(2')

Таблица 1

Химические сдвиги ЯМР ^{13}C (δ , м. д.) соединений V, VIII (CDCl_3 , 50 МГц)

Атом / Соединение	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)
V	81,92	—	142,44	26,80	23,02	36,37
VIII	78,78	35,38	21,23	26,11	27,69	39,48
Атом / Соединение	C(7)	C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	
V	28,88	103,67	46,27	31,90	39,62	
VIII	31,92	39,35	40,86	28,63	31,35	
Атом / Соединение	C(12)	C(13)	C(14)	C(15)	C(16)	
V	27,68	25,87	21,45	35,38	51,60	
VIII	23,05	33,66	98,22	—	96,00	
Атом / Соединение	C(2') / C(17)	C(3') / C(18)	C(4') / C(19)	C(5') / C(20)	C(6') / C(21)	
V	203,46	30,36	27,21	20,88	36,28	
VIII	31,35	25,49	21,07	28,94	37,50	

Нормализованный масс-спектр спиро{2-оксатетрацикло-
[7.6.1.0^{1,11}.0^{3,8}]гексадец-3(8)-ен-16,1'-циклогексан-2'-она} (V)

<i>m/z</i>	Интен- сивность, %	<i>m/z</i>	Интен- сивность, %	<i>m/z</i>	Интен- сивность, %
67	18,43	149	14,50	211	12,87
77	12,87	161	15,38	225	11,12
79	20,17	162	16,14	239	25,52
81	17,56	173	29,44	253	10,36
91	27,26	184	12,54	254	11,78
93	11,78	189	10,03	282	23,23
95	10,36	190	13,74	300	100,00
131	12,00	202	20,94	301	20,28
147	11,67	203	17,45		

(углерод карбонильной группы), C(1) и C(16). Поглощение двух оставшихся четвертичных атомов, наблюдаемое при 142,44 и 103,67 м. д., характерно для атомов углерода кратной C=C связи, сопряженной с атомом кислорода и, следовательно, относящейся к атомам C(3) и C(8). Два дублета в спектре off-резонанса, наблюдающиеся при 46,27 и 39,62 м. д., можно приписать третичным атомам углерода C(9) и C(11) соответственно. Основанием для отнесения остальных сигналов, проявляющихся в спектре off-резонанса в виде триплетов (метиленовые группы), явилось рассмотрение электронных и пространственных влияний в обсуждаемом спирани V.

Данные спектроскопии ЯМР ¹³C коррелируют с результатами масса-спектрометрического анализа для соединения V, согласно которым масса молекулярного иона, возникающего под действием электронного удара, равна 301, включая изотоп ¹³C (ср. [16]). Последовательность образования осколочных ионов представлена в табл. 2.

Структурные изменения, происходящие при переходе от спирана V к полукеталю VIII, находят свое отражение в спектрах ЯМР ¹³C. Так, сигнал карбонильной группы в области 203,46 м. д. исчезает и вместо него появляется сигнал C(16) при 96,00 м. д., характерный для атома C полукетальной группы. Наличие функциональной группы при атоме C(16) существенно сказывается на поглощении связанных с ним атомов C(21) и C(17) — сигналы этих атомов смещаются в сильное поле и проявляются соответственно при 37,50 и 31,35 м. д. Появление аксиально-ориентированного кислорода полукетальной группы в γ-положении к атому C(20) также смещает этот сигнал в сильное поле (28,94 м. д.). В спирани V, где в γ-положении к атому C(6') нет аксиально-ориентированного заместителя, химический сдвиг равен 36,28 м. д. Образование кислородного мостика приводит к исчезновению двойной связи и, следовательно, сигналов при 142,44 и 103,67 м. д., принадлежащих атомам данной группировки. Вместо них в спектре соединения VIII наблюдается сигнал при 98,22 м. д., свойственный атому углерода, входящему в функциональную группу кетала и приписанный атому C(14). *sp*²-Гибридизованному атому C(8) соединения V соответствует C(9) полукетала VIII с *sp*³-гибридизацией, что вызывает значительное сильнопольное смещение его сигнала в спектре ЯМР ¹³C — он наблюдается при 40,86 м. д. Происходящие структурные изменения практически не оказывают пространственных или электронных влияний на атомы C(7), C(3), C(1) по сравнению с аналогичными сигналами в спирани V, и их резонансные сигналы в спектрах соединений практически одинаковы.

В ИК спектре оксима III, в отличие от исходного спирогидрохромана I, отсутствует полоса валентных колебаний C=O (1720 см^{-1}) и появляется полоса группы C=N при 1637 см^{-1} . Полосы поглощения C—O—C ($1235...1035 \text{ см}^{-1}$) и C=C 1680 см^{-1} не изменяют своего расположения в спектрах сравниваемых образцов. Спектры соединений I, IV находятся в соответствии с данными работы [11].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{13}C записаны на Фурье-спектрометре Varian FT-80A при 30°C в CDCl_3 . Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol-254 (гексан—эфир—ацетон, 4:1:1). Масс-спектр определен на приборе Kratos MS-25RT при энергии ионизирующего облучения 70 эВ.

3,4,5,6,7,8-Гексагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан]он-2 (I). А. Получен по [11] из N,N-диметиламинометилциклогексанона II с выходом 57%. $T_{\text{кип}} 135...137^\circ\text{C}/8 \text{ ГПа}$, $R_f 0,76$, $n_D^{20} 1,5138$, что соответствует данным работы [11].

Б. Нагревают 5,94 г (0,02 моль) йодметилата II в течение 8 ч в 40 мл диметилформамида с 20 мл 40% раствора КОН. Органический слой отделяют, промывают водой до нейтральной реакции, сушат MgSO_4 . Перегонкой в вакууме получают 1,41 г (64%) соединения I.

В. Растворяют 10 г (0,05 моль) гидрохлорида II в 300 мл H_2O , добавляют 0,1 г гидрохинона и перегоняют с водяным паром. Дистиллят экстрагируют эфиром ($3 \times 50 \text{ мл}$), сушат MgSO_4 , получают аналогично описанному выше 3,44 г (60%) соединения I.

Оксим 3,4,5,6,7,8-гексагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан]-она-2 (III). К 2,08 г (0,03 моль) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ в 10 мл H_2O добавляют раствор 1,20 г (0,03 моль) NaOH в 10 мл H_2O , 2,20 г (0,01 моль) спирогидрохромана I в 30 мл метанола. Реакционную смесь нагревают 6 ч. Метанол отгоняют, остаток разбавляют H_2O , экстрагируют эфиром ($3 \times 50 \text{ мл}$). Эфирные вытяжки сушат Na_2SO_4 , отгоняют растворитель, получают 0,94 г (40%) оксима III. $T_{\text{пл}} 122...123^\circ\text{C}$ (диоксан). Найдено, %: C 71,32; H 8,21; N 5,41. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 71,48; H 8,03; N 5,95.

2,16-Диоксатетрацикло[7.6.1.0^{3,8}. 0^{1,11}]гексадеканол-3 (IV). Растворяют 3,08 г (0,14 моль) спирогидрохромана I в 50 мл метанола, нагревают до 50°C . Добавляют 2,78 г (0,04 моль) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ в 10 мл H_2O , затем по каплям 2,20 г (0,04 моль) КОН в 10 мл H_2O . Через 3 ч метанол отгоняют и повторяют обработку как описано выше. Получают 2,09 г (64%) соединения IV. $T_{\text{пл}} 152...153^\circ\text{C}$, что согласуется с данными работы [11].

Спиро[2-оксатетрацикло[7.6.1.0^{1,11}. 0^{3,8}]гексадец-3(8)-ен-16,1'-циклогексан-2'-он] (V). Кипятят 15,5 г (0,1 моль) соединения II в 50 мл толуола в течение 7 ч. Перегонкой в вакууме выделяют 1,54 г (14%) спирана I и 3,45 г (23%) соединения V. $T_{\text{кип}} 190...195^\circ\text{C}/6,6 \text{ ГПа}$. $R_f 0,68$. $n_D^{20} 1,5564$ (густая вязкая жидкость красного цвета). Найдено, %: C 80,45; H 9,61. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 80,00; H 9,33.

16-Гидрокси-15,22-диоксагексацикло[12.7.1.0^{1,6}. 0^{8,21}. 0^{9,14}. 0^{16,21}]докозан (VIII). К 47 г (0,4 моль) циклогексанона, 5 г (0,16 моль) параформа добавляют 15 мл 2 н. раствора метилата калия. Наблюдается разогревание смеси до $\sim 100^\circ\text{C}$. Смесь перемешивают 1 ч, нейтрализуют HCl (рН ~ 3). Получают 12,55 г (30%) соединения VIII. $T_{\text{пл}} 191...193^\circ\text{C}$ (изопропанол). $R_f 0,21$. Найдено, %: C 75,60; H 9,45. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75,40; H 9,43.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Desimoni G., Tacconi G. // Chem. Rev. — 1975. — N 6. — P. 651.
2. Roth H. J., Haupt M. // Arch. Pharm. — 1975. — Bd 308. — N 4. — S. 241.
3. Bobowski G., Jates P. // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 1900.
4. Tarbell By D. S., Wilson H. F., Ott E. // J. Amer. Chem. Soc. — 1952. — Vol. 74, N 24. — P. 6263.
5. Mannich G., Braun R. // Ber. — 1920. — Bd 53. — S. 1874.
6. Dimroth K., Resin K., Zetzsch H. // Ber. — 1940. — Bd 73. — S. 1399.
7. Mannich G. // Ber. — 1941. — Bd 74B. — S. 557.
8. Капитонова Е. В., Федотова О. В., Чушков А. А., Сорокин Н. Н., Харченко В. Г. // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 898.
9. Roth H. J., Dvorak G. // Arch. Pharm. — 1963. — Bd 296/68, N 8. — S. 510.
10. Roth H. J., Dvorak G., Schwenke C. // Arch. Pharm. — 1964. — Bd 297, N 5. — S. 298.

11. Федотова О. В., Липатова Е. В., Капитонова Е. В., Реиетов П. В., Плотников О. П., Харченко В. Г. // ХГС. — 1996. — № 10. — С. 1320.
12. Bachman W. E., Wich L. B. // J. Amer. Chem. Soc. — 1950. — Vol. 72. — P. 3388.
13. Monti S. A., Castillo G. D. // J. Org. Chem. — 1970. — Vol. 35, N 11. — P. 3764.
14. Шапиро А. В., Иванов В. П., Хвостач О. М., Розанцев Э. Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1973. — № 7. — С. 1688.
15. Шапиро А. В., Павликов В. В., Розанцев Э. Г. // ДАН — 1977. — Т. 232, № 2. — С. 398.
16. Джонстон Р. // Руководство по масс-спектрометрии для химиков-органиков. — М.: Мир, 1985. — С. 232.

Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского,
Саратов 410071

Поступило в редакцию 05.11.96