

Строение продукта необычной циклизации дифенилгидразона 2,2'-метилендициклогексанона

Таисия В. Московкина^{1*}, Ксения А. Гайворонская²,
Анатолий И. Калиновский³, Екатерина Г. Ляхова^{3*}

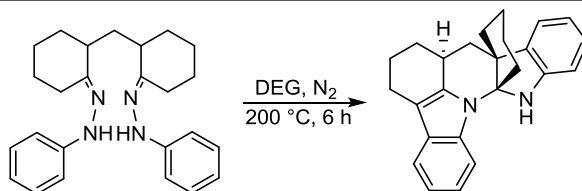
¹ Дальневосточный федеральный университет,
ул. Суханова, 8, Владивосток 690950, Россия
e-mail: moskovkinataisiya@mail.ru

² Институт химии ДВО РАН,
пр. 100-летия Владивостока, 159, Владивосток 690022, Россия
e-mail: kseniyag@ich.dvo.ru

³ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН,
пр. 100-летия Владивостока, 159, Владивосток 690022, Россия
e-mail: elyakhova@inbox.ru

Поступило 10.07.2015

Принято после доработки 17.08.2015



Показано, что при нагревании дифенилгидразона 2,2'-метилендициклогексанона в диэтиленгликоле неожиданно образуется мостиковое полигетероциклическое соединение с ранее неизвестной скелетной системой, строение которого установлено спектроскопическими методами и рентгеноструктурным анализом. Дано объяснение необычному протеканию реакции, ведущей к образованию тетрациклического продукта.

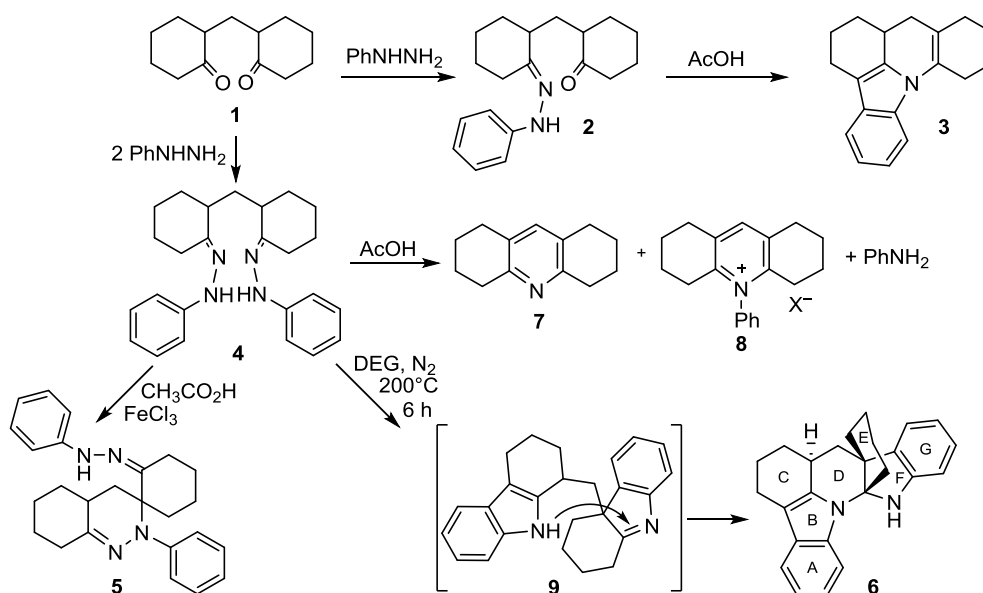
Ключевые слова: 1,5-дикетоны, индолопиридокарбазол, реакция Фишера, рентгеноструктурный анализ, спектроскопия ЯМР, циклизация.

Алициклический 1,5-дикетон – 2,2'-метилендициклогексанон (**1**)¹ – доступный синтон, на основе которого ранее были синтезированы многочисленные азотистые гетероциклические соединения.² Например, в реакциях с N-нуклеофилами были получены различные гидрированные производные акридина: октагидроакридин и N-R-октагидроакридиниевые соли, пергидроакридины, додекагидроакридины.^{3–5} При использовании бинуклеофилов протекают процессы двойной циклизации, в результате чего образуются различные тетрациклические гетероциклические системы.^{2,6} Своеобразно протекают и реакции дикетона **1** с фенилгидразином. Так, сообщалось, что при взаимодействии с эквивалентным количеством фенилгидразина в уксусной кислоте первоначально образующийся монофенилгидразон **2** в результате индолизации по Фишеру и последующей циклодегидратации превращается в индолоакридин **3** (схема 1).⁷ Аналогичная обработка дифенилгидразона **4** в присутствии окислителей приводит к спиро[циннолин-3,1'-циклогексану] **5**,⁸ а в уксусной кислоте в основном образуются акридиновые производные **7** и **8**.⁷

В настоящем сообщении мы описываем получение и приводим доказательства химического строения неожиданного продукта термической индолизации по Фишеру дифенилгидразона **4** и даем объяснение образования при этом сложного гептациклического мостикового соединения **6** (схема 1). Бисфенилгидразон **4** получают по методике, описанной в работе Московкиной и Тиличенко,⁸ где сообщалось о его окислительной циклизации. Нагревание гидразона **4** в диэтиленгликоле при 200 °C в течение 6 ч и очистка продукта реакции флеш-хроматографией на силикагеле в системе гексан–этилацетат с последующей перекристаллизацией приводит к образованию бесцветного кристаллического соединения **6** с брутто-формулой C₂₅H₂₆N₂, определенной с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения ([M]⁺ m/z 354.2107).

В ИК спектре соединения **6** наблюдаются полосы поглощения при 3369 (NH), 1482 и 1606 см⁻¹ (C=C в ароматических ядрах). В спектре ЯМР ¹³C продукта циклизации присутствуют сигналы восьми ароматических групп СН и шести четвертичных атомов углерода в ароматических фрагментах (в интервале 105.1–

Схема 1



127.0 м. д.), сигнал четвертичного аминального атома углерода (83.1 м. д.), восемь сигналов групп CH_2 при 19.9–39.6 м. д., один сигнал алифатической группы CH (30.0 м. д.) и сигнал четвертичного алифатического атома углерода (48.8 м. д.). Отнесение сигналов к различным типам атомов углерода подтверждено спектром DEPT. В области поглощения ароматических протонов в спектре ЯМР ^1H имеются сигналы восьми ароматических групп CH , синглет группы NH при 6.97 м. д. и сигналы 17 алифатических протонов, в том числе мультиплетный сигнал группы CH при 2.76 м. д.

Данные спектра НМВС позволили предположить взаимное расположение атомов в молекуле. Так, в этом спектре наблюдаются следующие ключевые кросс-пики: $\text{NH}/\text{C}-8\text{a}$ 6.97/48.8; $\text{NH}/\text{C}-8\text{b}$ 6.97/135.5; $\text{H}-1/\text{C}-4\text{a}$ 7.81/128.5; $\text{H}-1/\text{C}-3$ 7.81/118.4; $\text{H}-3/\text{C}-1$ 6.93/112.8; $\text{H}-4/\text{C}-4\text{b}$ 7.26/105.1; $\text{H}-4/\text{C}-2$ 7.26/119.4; $\text{H}-4/\text{C}-14\text{a}$ 7.26/133.9; $5-\text{CH}_2/\text{C}-14\text{b}$ 2.59/136.5; $8-\text{CH}_2/\text{C}-8\text{b}$ 2.24/135.5; $8-\text{CH}_2/\text{C}-13\text{a}$ 2.24/83.1; $8-\text{CH}_2/\text{C}-18$ 2.24/39.6; $\text{H}-9/\text{C}-12\text{a}$ 7.14/147.4; $\text{H}-9/\text{C}-11$ 7.14/127.0; $\text{H}-9/\text{C}-8\text{a}$ 7.14/48.8; $\text{H}-10/\text{C}-12$ 6.63/109.3; $\text{H}-10/\text{C}-8\text{b}$ 6.63/135.5; $\text{H}-11/\text{C}-12\text{a}$ 6.91/147.4; $\text{H}-11/\text{C}-9$ 6.91/121.3 м. д. (рис. 1).

Строение соединения **6** было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа, который позволил также определить относительную конфигурацию асимметрических центров. Молекулярная струк-

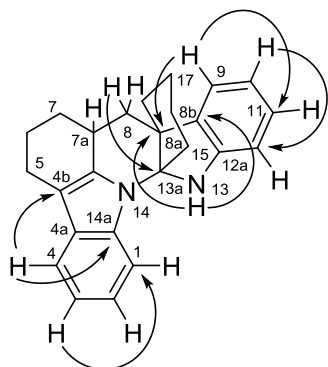


Рисунок 1. Некоторые ключевые корреляции в спектре НМВС соединения **6**.

тура изученного соединения как (7*aRS*,8*aSR*,13*aSR*)-5,6,7,7*a*,8,13-гексагидро-8*a*,13*a*-бутаноиндоло[3',2':5,6]-пиридо[3,2,1-*jk*]карбазола была определена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов (рис. 2). Анализ показал, что в структуре **6** имеется семь циклов, в том числе мостиковая тетраметиленовая группа, присоединенная к атомам $\text{C}(8\text{a})$ и $\text{C}(13\text{a})$ в местах сочленения циклов D и F . Эта группа входит в состав 1,1,2,2-тетразамещенного циклогексанового цикла, имеющего конформацию "кресло". В молекуле соединения **6** пропеллерообразно расположены три структурных фрагмента: вышеупомянутая мостиковая система, пиридокарбазольный и индолиновый фрагменты. Два последних – почти плоские и расположены относительно друг друга под углом $\sim 110^\circ$.

Образование соединения **6** в условиях этой реакции происходит, очевидно, в результате трех циклизаций. Фенилгидразон одного из циклогексаноновых звеньев diketона **1** превращается в результате протекания реакции Фишера в тетрагидрокарбазольный фрагмент,

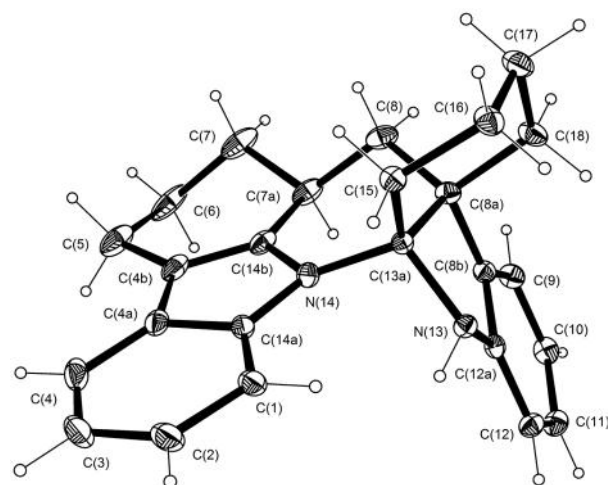


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **6** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

тогда как индолизация фенилгидразона второго циклогексанонового звена неожиданно протекает с участием не α -метиленовой, а α -метиновой группы и приводит к тетрагидрокарбазолениновому фрагменту (схема 1). Интермедиат **9** далее циклизуется в результате нуклеофильной атаки группы NH тетрагидрокарбазола по связи C=N тетрагидрокарбазоленина. Способность этой связи присоединять аммиак, амины и другие нуклеофилы известна давно.⁹

Таким образом, термическая индолизация бис-(фенилгидразона) 2,2'-метиленидициклогексанона при нагревании в диэтиленгликоле протекает как сложный каскадный процесс, приводящий к созданию ранее неизвестной скелетной системы индолопиридокарбазола в результате образования пяти новых циклов. При этом бутаноиндолопиридокарбазольное производное, содержащее три стереоцентра, образуется в виде единственного диастереомера.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрофотометре Spectr BX-II FT-IR System (Perkin Elmer) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и DEPT зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III-700 (700 и 176 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр высокого разрешения записан на спектрометре AMD-604S с прямым вводом образца в ионный источник (ионизация ЭУ, 70 эВ), масс-спектр низкого разрешения – на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS QP-2010 Plus (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Flash EA1112 Thermo Quest. Температура плавления определена на столике Voetius и не исправлена. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученного соединения проведен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюэнт гексан–этилацетат, 2:1, проявление в УФ свете.

(7aRS,8aSR,13aSR)-5,6,7,7a,8,13-гексагидро-8a,13a-бутаноиндоло[3',2':5,6]пиридо[3,2,1-jk]карбазол (6). Раствор 2.00 г (0.005 моль) дифенилгидразона **4** в 15 мл диэтиленгликоля нагревают в токе азота на песчаной бане при 200 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в 100 мл охлажденной льдом воды при перемешивании стеклянной палочкой. Через 2 ч образовавшуюся полутвердую массу, отделяют и растворяют в 50 мл смеси гексан–этилацетат, 1:1. Раствор промывают водой (2 × 20 мл), высушивают прокаленным MgSO₄, осадок фильтруют и пропускают через фильтр Шотта с 3 см слоем силикагеля. Фильтр промывают 50 мл смеси гексан–этилацетат, 1:1, концентрируют в вакууме досуха. Получают 1.12 г сырого продукта, который очищают кристаллизацией из смеси этилацетат–хлороформ, 10:1. Выход 0.68 г (43%), т. пл. 276–278 °С (хлороформ–этилацетат, 1:10). ИК спектр, ν , см⁻¹: 607, 692, 739, 761, 823, 886, 1004, 1023, 1107, 1170, 1248, 1303, 1356, 1395, 1461, 1482, 1606, 2852 (CH₂), 2929 (CH₂), 3046 (CH_{Ar}), 3369 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.26 (1H, м, 15-CH_aH_b); 1.36–1.39 (3H, м, 7,17,18-CH_aH_b); 1.42 (1H, м, 17-CH_aH_b); 1.58 (3H, м, 16-CH₂, 6-CH_aH_b); 1.68 (1H, м, 18-CH_aH_b); 1.95 (1H, т, *J* = 13.0, 1-CH_aH_b); 2.01 (2H, м, 6,7-CH_aH_b); 2.24 (1H, д, д, *J* = 13.4, *J* = 5.0, 8-CH_aH_b);

2.52 (1H, м, 5-CH_aH_b); 2.59 (1H, м, 5-CH_aH_b); 2.76 (1H, м, 7a-CH); 2.90 (1H, д, т, *J* = 13.7, *J* = 2.6, 15-CH_aH_b); 6.62 (1H, д, *J* = 7.7, H-12); 6.63 (1H, т, *J* = 7.5, H-10); 6.91 (1H, т, *J* = 7.5, H-11); 6.93 (1H, т, *J* = 7.5, H-3); 6.97 (1H, с, NH); 7.14 (1H, д, *J* = 7.2, H-9); 7.26 (1H, д, *J* = 7.7, H-4); 7.81 (1H, д, *J* = 7.7, H-1). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 19.9 (17-CH₂); 20.1 (5-CH₂); 22.5 (6-CH₂); 22.6 (16-CH₂); 29.5 (7-CH₂); 30.0 (7a-CH); 30.6 (8-CH₂); 30.7 (15-CH₂); 39.6 (18-CH₂); 48.8 (C-8a); 83.1 (C-13a); 105.1 (C-4b); 109.3 (12-CH); 112.8 (1-CH); 117.5 (10-CH); 117.9 (4-CH); 118.4 (3-CH); 119.4 (2-CH); 121.3 (9-CH); 127.0 (11-CH); 128.5 (C-4a); 133.9 (C-14a); 135.5 (C-8b); 136.5 (C-14b); 147.4 (C-12a). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 354 [M]⁺ (48), 183 (92), 171 (100), 156 (10), 143 (34). Найдено, *m/z*: 354.2107 [M]⁺. C₂₅H₂₆N₂. Вычислено, *m/z*: 354.2100. Найдено, %: C 84.84; H 7.21. C₂₅H₂₆N₂. Вычислено, %: C 84.70; H 7.39

Рентгеноструктурный анализ соединения 6. Кристалл для рентгеноструктурного анализа получен медленным испарением раствора соединения **6** из EtOAc с добавлением MeOH и CHCl₃ (сопроводительные материалы). Сбор и редактирование данных, уточнение параметров элементарной ячейки выполнено с помощью программ APEX2,¹⁰ все расчеты по определению и уточнению структуры – с помощью комплекса программ SHELXTL/PC.¹¹ Координаты атомов и температурные факторы депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1411598).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры и полный набор данных PCA соединения **6**, доступен на сайте журнала: <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

1. Tilichenko, M. N.; Akimova, T. I. *Russ. J. Org. Chem.* **1970**, *6*, 980. [*Журн. орган. химии* **1970**, *6*, 976.]
2. (a) Высоцкий, В. И.; Каминский, В. А.; Акимова, Т. И.; Слабко, О. Ю.; Андин, А. Н.; Багина, Н. П. *1,5-Дикарбонильные соединения в органическом синтезе*, Высоцкий, В. И.; Новиков, В. Л., Ред.; ФГАОУ ВПО "ДВФУ": Владивосток, 2014. (b) Slabko, O. Yu.; Kachanov, A. V.; Kaminskii, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1180. [*Журн. орган. химии* **2012**, *48*, 1182.] (c) Akimova, T. I.; Kaminsky, V. A.; Svistunova, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1374. [*Химия гетероцикл. соединений* **2005**, 1637.]
3. Vysotskii, V. I.; Tilichenko, M. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1969**, *560*. [*Химия гетероцикл. соединений* **1969**, 751.]
4. Saverchenko, A. N.; Bekkerova, Z. R.; Kaminskii, V. A.; Tilichenko, M. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1974**, *10*, 214. [*Химия гетероцикл. соединений* **1974**, 243.]
5. Kaminskii, V. A.; Tilichenko, M. N. *Russ. J. Org. Chem.* **1969**, *5*, 184. [*Журн. орган. химии* **1969**, *5*, 186.]
6. Ereemeeva, L. M.; Moskovkina, T. V.; Vasilenko, Yu. V.; Saverchenko, A. N.; Kaminskii, V. A.; Tilichenko, M. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1979**, *15*, 202. [*Химия гетероцикл. соединений* **1979**, 240.]
7. Moskovkina, T. V.; Tilichenko, M. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1986**, *22*, 38. [*Химия гетероцикл. соединений* **1986**, 46.]
8. Moskovkina, T. V.; Tilichenko, M. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 661. [*Химия гетероцикл. соединений* **1983**, 821.]
9. *Гетероциклические соединения*; Эльдерфилд, Р. С., Ред.; Изд-во иностр. лит.: Москва, 1954, т. 3, с. 357.
10. APEX2; Bruker AXS, Inc.: Madison, 2010.
11. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.