

К 70-летию профессора Э. Лукевица

Т. В. Глухарева, П. Е. Кропотина, М. Ф. Костерина,  
Ю. И. Нейн, Е. В. Деева, Ю. Ю. Моржерин

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ  
НОВОЙ СПИРОСОЧЛЕНЕННОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ  
2,3,4,4а,5,6-ГЕКСАГИДРО-6Н-СПИРО-  
[БЕНЗО[с]ХИНОЛИЗИН-5,4'-ПИРАЗОЛ]-5'-ОНОВ

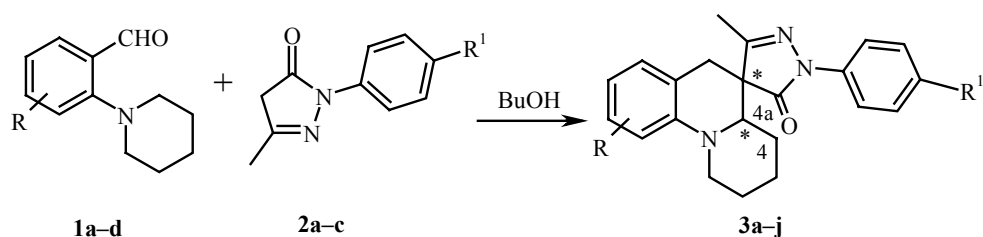
Осуществлен синтез 2,3,4,4а,5,6-гексагидро-6Н-спиро[бензо[с]хинолизин-5,4'-пиразол]-5'-онов реакцией 2-пиперидинобензальдегидов с 5-метил-2-арил-2,4-дигидропиразол-3-оном по механизму "трет-аминоэффекта".

**Ключевые слова:** пиразол-3-он, спирогетероциклы, хинолизин, трет-аминоэффект, конденсация Кневенагеля.

Термин "трет-аминоэффект" был предложен Мет-Коном и Сушицким [1] для обобщения реакций циклизации некоторых производных орто-замещенных N,N-диалкиланилинов. Циклизации, протекающие по ненасыщенному  $\alpha$ -атому углерода в диалкиламиногруппе, были описаны для соединений с ненасыщенным орто-заместителем (A=B), включающим, по крайней мере, один гетероатом (нитрозо-, азо-, азометино-, нитро-, амино- или карбонильная функции) [2]. Группой профессора Рейнхоудта было установлено, что в циклизацию также вступают N,N-диалкиланилины с винильным заместителем в орто-положении [3]. Эти реакции являются оригинальным способом образования связей C—C с фактически не активированной группой NCH<sub>2</sub> [4].

Ранее нами было показано [5–8], что при взаимодействии 2-диалкиламинобензальдегидов с циклическими СН-активными соединениями (производные 1,3-циклогександиона, кислоты Мелдрума, барбитуровой кислоты) протекает тандем реакций конденсации Кневенагеля и циклизации по механизму трет-аминоэффекта [9]. Было установлено, что эти реакции протекают стереоселективно [4, 10–12].

Целью данной работы являлось исследование взаимодействия 2-пиперидинобензальдегидов **1a–d** с 2-арил-5-метил-2,4-дигидропиразол-3-онами **2a–c**. Реакцию проводили при кипячении в бутаноле. В результате взаимодействия образуются 3'-метил-1'-фенил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-6Н-спиро[бензо[с]хинолизин-5,4'-пиразол]-5'-оны **3a–j** (табл. 1). Продукты реакции содержат два асимметрических центра, следовательно, возможно образование двух диастереоизомеров. Было показано, что реакция протекает стереоселективно и приводит к образованию преимущественно (до 95–98%) одного диастереомера.



**1 a** R = H, **b** R = Cl-4, **c** R = Br-5, **d** R = CF<sub>3</sub>-5; **2 a** R<sup>1</sup> = H, **b** R<sup>1</sup> = Cl, **c** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et; **3 a-c** R = H, **a** R<sup>1</sup> = H, **b** R<sup>1</sup> = Cl, **c** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et; **d** R = Cl-9, R<sup>1</sup> = H, **e-g** R = Br-8, **e** R<sup>1</sup> = H, **f** R<sup>1</sup> = Cl, **g** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et; **h-j** R = CF<sub>3</sub>-8, **h** R<sup>1</sup> = H, **i** R<sup>1</sup> = Cl, **j** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H основного продукта (табл. 2) реакции сигнал протона при атоме углерода в положении 4a регистрируется в виде дублета дублетов в области 3.13–3.18 м. д. Данный протон взаимодействует с большой константой 11.2–11.5 Гц с аксиальным атомом водорода в положении 4 и с маленькой константой 2.3–2.5 Гц с экваториальным протоном в том же положении. Таким образом, атом водорода в положении 4a находится в аксиальном положении.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 3a–j

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл, °С	Масс-спектр, m/z (I, %)	Выход, %
		C	H	N			
<b>3a</b>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	<u>76.52</u>	<u>6.79</u>	<u>12.25</u>	95	345 (100)	85
		76.49	6.71	12.16			
<b>3b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O	<u>69.85</u>	<u>6.07</u>	<u>11.23</u>	122	381 (31), 379 (100)	85
		69.56	5.84	11.06			
<b>3c</b>	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>72.11</u>	<u>6.77</u>	<u>10.34</u>	123	417 (98)	90
		71.92	6.52	10.06			
<b>3d</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O	<u>69.66</u>	<u>5.98</u>	<u>11.38</u>	76	381 (38), 379 (100)	87
		69.56	5.84	11.06			
<b>3e</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O	<u>62.35</u>	<u>5.54</u>	<u>10.12</u>	96	425 (100), 423 (97)	85
		62.27	5.23	9.90			
<b>3f</b>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> BrClN <sub>3</sub> O	<u>57.98</u>	<u>4.87</u>	<u>9.17</u>	180	461 (22), 459 (100), 457 (97)	77
		57.60	4.61	9.16			
<b>3g</b>	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>60.67</u>	<u>5.37</u>	<u>8.77</u>	113	497 (100), 495 (98)	76
		60.49	5.28	8.46			
<b>3h</b>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	<u>66.94</u>	<u>5.52</u>	<u>10.28</u>	109		78
		66.82	5.36	10.16			
<b>3i</b>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	<u>61.78</u>	<u>5.01</u>	<u>9.55</u>	168		82
		61.68	4.73	9.38			
<b>3j</b>	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>64.48</u>	<u>5.51</u>	<u>9.02</u>	97		75
		64.32	5.40	8.65			

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 3a–j

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д., (КССВ, $J$ , Гц)							
	H-1 (e), уш. д,	H-1 (a)	H-2 (e)	H-2 (a)	H-3 (e)	H-3 (a), м	H-4 (e)	H-4 (a), д.д.д
<b>3a</b>	4.09 (12.0)	2.67 (д. д, 12.0, 11.8)	1.79 (уш. д, 11.0)	1.54 (уш. д, 10.8)	1.56 (уш. д, 9.8)	1.35–1.41	1.78 (уш.д, 12.0)	1.04 (12.3, 11.6, 11.5, 3.3)
<b>3b</b>	4.09 (11.3)	2.60–2.80 (м)	1.65–1.89 (м)		1.25–1.65 (м)			1.02 (12.2, 11.9, 11.2, 3.5)
<b>3c</b>	4.10 (11.9)	2.64 (д. д, 11.9, 9.5)	1.68–1.88 (м)	1.68–1.88 (м)	1.35–1.55 (м)		1.34–1.29 (м)	1.03 (д.д.д, 12.5, 11.6, 11.5, 3.2)
<b>3d</b>	4.02 (11.5)	2.76 (уш. д, 5.8)	1.78 (уш. д, 15.4)	1.57 (уш. д, 10.5)	1.55 (уш. д, 10.1)	1.34–1.45	1.75 (уш. д, 12.1)	1.05 (12.6, 11.5, 3.0, 11.3)
<b>3e</b>	4.03 (12.3)	2.63–2.73 (м)	1.76 (уш. д, 14.2)	1.58 (уш. д, 12.5)	1.55 (уш. д, 11.9)	1.33–1.47	1.77 (уш. д, 14.8)	1.01 (12.4, 11.8, 3.0, 11.3)
<b>3f</b>	4.03 (11.6)	2.60–2.78 (м)	1.65–2.00 (м)		1.20–1.65 (м)		1.65–2.00 (м)	1.02 (д.д.д, 12.2, 11.9, 3.5, 11.6)
<b>3g</b>	4.10 (11.4)	2.66 (д.д, 9.6, 10.8)	1.68–1.88 (м)		1.35–1.55 (м)		1.68–1.88 (м)	1.06 (12.5, 11.6, 10.8, 3.2)
<b>3h</b>	4.13 (12.0)	2.63–2.75 (м)	1.70–1.87 (м)		1.25–1.68 (м)		1.70–1.87 (м)	1.00 (12.5, 12.0, 11.3, 3.6)
<b>3i</b>	4.15 (12.5)	2.70–3.00 (м)	1.70–2.00 (м)		1.25–1.75 (м)		1.70–2.00 (м)	1.03 (12.6, 12.0, 11.5, 3.0)
<b>3j</b>	4.09 (11.3)	3.00–3.15 (м)	1.76–2.00 (м)		1.35–1.60 (м)		1.76–2.00 (м)	1.02 (12.6, 11.7, 11.0, 3.1)

Окончание таблицы 2

Соединение	Химический сдвиг, $\delta$ , м. д., (КССВ, Гц)											
	H-4(a), д.д	H-6 (e), д	H-6 (a), д	H-7	H-8	H-9	H-10	CH <sub>3</sub> , с	ArH <sub>2</sub> -o, д	ArH <sub>2</sub> -m	ArR <sup>2</sup> -p	
<b>3a</b>	3.14 (11.5, 2.5)	3.27 (16.3)	2.71 (16.3)	7.02 (д, 7.0)	7.10 (д.д, 7.3, 7.0)	6.67 (д.д, 7.3, 7.0)	6.95 (д, 7.0)	1.90	7.88 (8.3)	7.38 (д.д, 8.3, 8.5)	7.13 (1H, т, $J = 8.5$ , ArH)	
<b>3b</b>	3.14 (11.2, 2.5)	3.26 (16.5)	2.71 (16.5)	6.92 (д, 7.6)	7.09 (д.д, 7.6, 7.6)	6.67 (д.д, 7.6, 6.3)	6.83 (д, 6.3)	1.90	7.90 (9.0)	7.38 (д, 9.0)		
<b>3c</b>	3.14 (11.5, 2.5)	3.19 (16.5)	2.88 (16.5)	7.04 (д, 7.8)	7.13 (д.д, 7.6, 7.8)	6.71 (д.д, 7.6, 7.2)	7.02 (д, 7.2)	2.05	8.00 (с)		4.32 (2H, к, $J = 7.2$ , OCH <sub>2</sub> ); 1.33 (3H, т, $J = 7.2$ , CH <sub>3</sub> )	
<b>3d</b>	3.18 (11.3, 2.6)	3.19 (16.8)	2.72 (16.8)	6.95 (д, 9.0)	6.90 (д.д, 9.0, 2.8)		6.65 (д, 2.8)	1.90	7.88 (8.0)	7.38 (д. д, 7.8, 8.0)	7.15 (1H, т, $J = 7.8$ , ArH)	
<b>3e</b>	3.13 (11.3, 2.5)	3.22 (17.3)	2.73 (д, 17.3)	7.21–7.12 (м)		7.21–7.12 (м)		6.88 (д, 9.3)	1.91	7.88 (8.0)	7.38 (д. д, 7.8, 8.0)	7.14 (1H, т, $J = 7.8$ , ArH)
<b>3f</b>	3.13 (11.6, 2.4)	3.23 (16.5)	2.76 (16.5)	7.11 (с)			7.19 (д, 8.9)	6.90 (д, 8.9)	1.90	7.90 (9.1)	7.38 (д, 9.1)	
<b>3g</b>	3.18 (11.6, 2.4)	3.24 (16.5)	2.77 (16.5)	7.11 (с)			7.19 (д, 9.0)	6.89 (д, 9.0)	2.05	8.02 (с)		4.32 (2H, к, $J = 7.2$ , OCH <sub>2</sub> ); 1.33 (3H, т, $J = 7.2$ , CH <sub>3</sub> )
<b>3h</b>	3.15 (11.3, 2.5)	3.26 (15.5)	2.83 (15.5)	7.06 (д, 8.9)	7.12–7.21 (м)			7.12– 7.21 (м)	1.89	7.88 (7.6)	7.50–7.20 (3H, м)	
<b>3i</b>	3.25 (11.5, 2.1)	3.26 (15.3)	2.86 (15.3)	7.26 (с)			7.39 (д, 9.7)	7.08 (д, 9.7)	1.91	7.92 (8.8)	7.42 (д, 8.8)	
<b>3j</b>	3.22 (11.0, 2.8)	3.28 (16.5)	2.83 (16.5)	7.26 (с)			7.37 (д, 9.7)	7.08 (д, 9.7)	1.91	8.02 (с)		4.33 (2H, к, $J = 7.0$ , OCH <sub>2</sub> ); 1.39 (3H, т, $J = 7.0$ , CH <sub>3</sub> )

Сигнал протона в положении 4а минорного изомера наблюдается в виде дублета с  $J = 10$  Гц и смещен в область слабого поля по сравнению с протоном основного изомера. Возможно, данный протон основного продукта попадает в область экранирования конуса анизотропии карбонильной группы, вследствие чего его сигнал сдвигается в область сильного поля. Вероятнее всего атом кислорода кетогруппы в минорном продукте реакции находится в аксиальном положении.

Таким образом, нами был разработан стереоселективный метод синтеза новой гетероциклической системы 1'-арил-3'-метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-6Н-спиро[бензо[с]хинолизин-5,4'-пиразол]-5'-она.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводили при помощи ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах: этилацетат–гексан (1:10) и (1:5). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  снимали на спектрофотометрах Bruker WM-250 (250 МГц) и Bruker DRX-500 (500 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС; масс-спектры – на спектрометре Varian MAT 311А при ионизирующем напряжении 70 эВ с прямым вводом образца в источник.

**Получение 2-диалкиламинозамещенных бензальдегидов 1а–d** (общая методика). К раствору 14.14 ммоль соответствующего 2-фторбензальдегида в 8.0 мл ДМФА добавляют 15.55 ммоль пиперидина и 2.17 г (15.55 ммоль) поташа. Кипятят в течение 5 ч. Окончание реакции определяют при помощи ТСХ. Далее реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, добавляют 75 мл воды и продукт экстрагируют этилацетатом (3×60 мл). Объединенный органический экстракт промывают раствором хлористого аммония. Органический слой смывают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривают под вакуумом. Продукт кристаллизуют из этанола.

**2-Пиперидинобензальдегид (1а).** Выход 87%. Т. пл. 95 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.19 (1H, с, CHO); 7.66 (1H, д, д,  $J = 6.1$ ,  $J = 1.5$ , ArH); 7.40–7.55 (1H, м, ArH); 7.00–7.15 (2H, м, ArH); 2.87–3.05 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ), 1.30–1.81 (6H, м,  $3\text{CH}_2$ ). Найдено, %: С 76.21; Н 8.03; N 7.55.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ . Вычислено, %: С 76.16; Н 7.99; N 7.40.

**2-Пиперидино-4-хлорбензальдегид (1b).** Выход 94%, масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.15 (1H, с, CHO); 7.74 (1H, д,  $J = 2.5$ , ArH); 7.61 (2H, д, д,  $J = 9.2$ ,  $J = 2.3$ , 2ArH); 7.18 (1H, д,  $J = 9.2$ , ArH); 3.00–3.04 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 1.32–1.86 (6H, м,  $3\text{CH}_2$ ). Найдено, %: С 64.65; Н 6.39; N 6.35.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ . Вычислено, %: С 64.43; Н 6.31; N 6.26.

**5-Бром-2-пиперидинобензальдегид (1с).** Выход 53%. Т. пл. 75 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.10 (1H, с, CHO); 7.72 (1H, д,  $J = 2.3$ , ArH); 7.59 (2H, д, д,  $J = 8.8$ ,  $J = 2.8$ , 2ArH); 7.07 (1H, д,  $J = 8.5$ , ArH); 3.08 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 1.30–1.81 (6H, м,  $3\text{CH}_2$ ). Найдено, %: С 53.86; Н 5.29; N 5.31.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}$ . Вычислено, %: С 53.75; Н 5.26; N 5.22.

**2-Пиперидино-5-трифторметилбензальдегид (1d).** Выход 78%. Т. пл. 82 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.10 (1H, с, CHO); 7.90 (1H, с, ArH); 7.73 (2H, д,  $J = 8.6$ , ArH); 7.25 (1H, д,  $J = 8.6$ , ArH); 3.13–3.18 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 1.50–1.88 (6H, м,  $3\text{CH}_2$ ). Найдено, %: С 60.82; Н 5.55; N 5.55.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$ . Вычислено, %: С 60.70; Н 5.49; N 5.44.

**Получение 1'-арил-3'-метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-6Н-спиро[бензо[с]хинолизин-5,4'-пиразол]-5'-онов 3а–j** (общая методика). К раствору 2.3 ммоль бензальдегида 1а–d в 20 мл бутанола добавляют 2.3 ммоль 2-арил-5-метил-2,4-дигидропиразол-3-она 2а–с и кипятят реакционную массу в течение 3 ч. Окончание реакции определяют по ТСХ. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель упаривают под вакуумом, остаток растирают с этанолом. Физико-химические и спектральные характеристики приведены в табл. 1 и 2.

*Авторы благодарят Фонд поддержки отечественной науки и Совет при президенте РФ (грант МК-1280.2005.3).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O. Meth-Cohn, H. Suschitzky, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **14**, 211 (1972).
2. W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Rec. Trav. Chim. Pay-Bas.*, **109**, 311 (1990).
3. W. H. N. Nijhuis, W. Verboom, A. Abu El-Fadl, G. J. van Hummel, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **54**, 209 (1989).
4. N. Kaval, B. Halasz-Dajka, G. Vo-Thanh, W. Dehaen, J. Van der Eycken, P. Mátyus, A. Loupus, E. Van der Eycken, *Tetrahedron*, **61**, 9052 (2005).
5. Е. В. Дьяченко, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин, *XГС*, 1737 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1532 (2003)].
6. Е. В. Дьяченко, Т. В. Глухарева, Е. Ф. Николаенко, А. В. Ткачев, Ю. Ю. Моржерин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1191 (2004).
7. O. S. Eltsov, E. V. D'yachenko, T. V. Glukhareva, Yu. Yu. Morzherin, *Mendeleev Commun.*, 119 (2005).
8. E. V. D'yachenko, T. V. Glukhareva, L. V. Dyudya, O. V. Eltsov, Yu. Yu. Morzherin, *Molecules*, **10**, 1101 (2005).
9. O. Meth-Cohn, H. Suschitzky, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **56**, 1 (1996).
10. O. Elias, L. Karolyhazy, G. Horvath, V. Harmat, P. Mátyus, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **666-667**, 625 (2003).
11. Е. В. Деева, Т. В. Глухарева, Н. А. Зыбина, Ю. Ю. Моржерин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1492 (2005).
12. E. V. Deeva, T. V. Glukhareva, A. V. Tkachev, Yu. Yu. Morzherin, *Mendeleev Commun.*, **16**, 82 (2006).

Уральский государственный технический  
университет – УПИ,  
Екатеринбург 620002 Россия  
e-mail: morzherin@htf.ustu.ru

Поступило 07.08.2006