

Ю. М. Щекотихин^а, Т. Г. Николаева**ПРЕВРАЩЕНИЯ *сим*-ОКТАГИДРОКСАНТЕН-1,8-ДИОНОВ
И СОЛЕЙ 1,8-ДИОКСО-*сим*-ОКТАГИДРОКСАНТИЛИЯ
В РЕАКЦИЯХ РЕЦИКЛИЗАЦИИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АМИНОВ**

Изучено химическое поведение 9-*R-сим*-октагидрооксантен-1,8-дионов и солей, полученных на их основе, в реакциях рециклизации под действием аминов и установлено влияние основности последних на направление процессов рециклизации. Предложен метод одностадийного синтеза диоксидов *сим*-октагидроакридин-1,8-дионов на основе 1,8-диоксо-*сим*-октагидрооксантенов. Разработаны условия окисления *сим*-октагидрооксантен-1,8-дионов и *N-R*-декагидроакридиндионов в соответствующие соли.

Ключевые слова: декагидроакридин-1,8-дионы, диоксиды *сим*-октагидроакридин-1,8-дионов, перхлораты 1,8-диоксо-*сим*-октагидроакридиния, *сим*-октагидрооксантен-1,8-дионы, соли 1,8-диоксо-*сим*-октагидрооксантилия, аминирование, окисление, рециклизация.

9-*R-1,8*-Диоксо-*сим*-октагидрооксантены хорошо известны и легко образуются при нагревании α -*R*-метилден-бис-2,2'-циклогексан-1,3-дионов в кислых средах [1, 2]. Однако, несмотря на наличие нескольких реакционных центров, их химические превращения изучены довольно ограниченно. Имеются единичные примеры рециклизации 1,8-диоксо-*сим*-октагидрооксантенов в незамещенные по атому азота декагидроакридин-1,8-дионы под действием аммиака в спирте при 110–130 °С [3, 4], ацетата аммония при кипячении в спиртово-уксуснокислой среде [5–7], мочевины при нагревании в ДМСО при 120 °С [8].

С целью установления возможности синтеза декагидроакридин-1,8-дионов различного строения на основе 1,8-диоксо-*сим*-октагидрооксантенов нами изучено химическое поведение последних в реакциях рециклизации в присутствии аминов различной основности – аммиака, бензиламина, анилина при нагревании в муравьиной кислоте, или гидрохлорида гидроксиламина при кипячении в растворе изопропилового спирта.

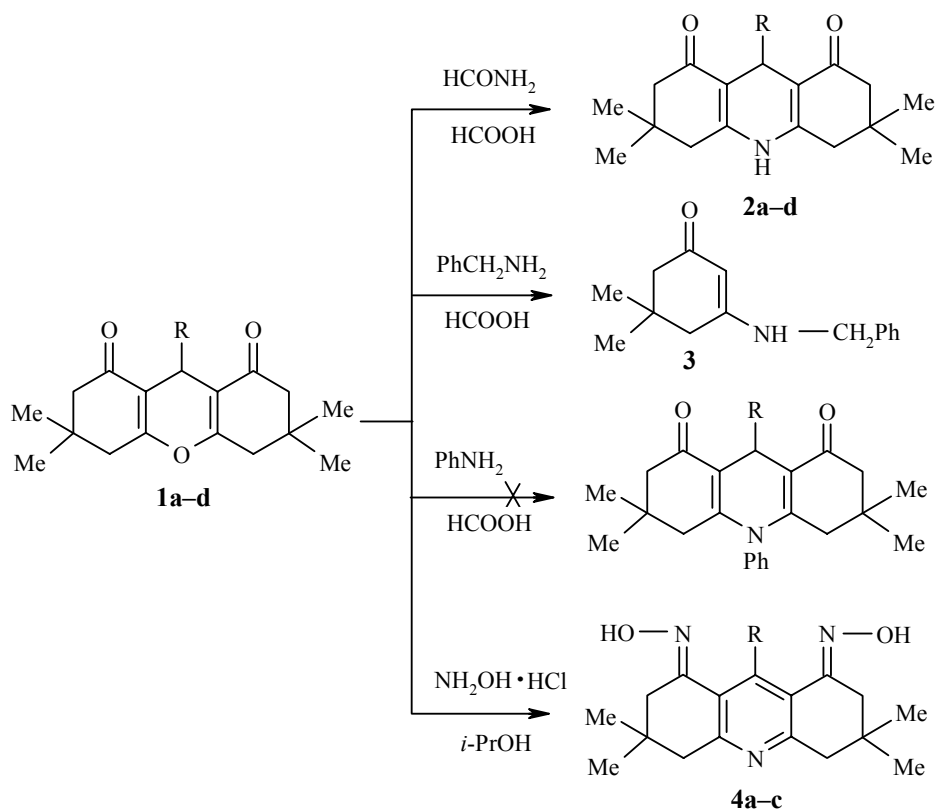
Реакция октагидрооксантенов **1a–d** с формамидом в среде муравьиной кислоты проводилась при 100 °С. В этих условиях возникающий в результате декарбонирования формамида аммиак взаимодействует с исходными соединениями **1a–d** с образованием декагидроакридин-1,8-дионов **2a–d** с выходом 71–82%. Процесс протекает гладко в течение 4–6 ч.

При введении в указанную реакцию бензиламина в качестве конечных продуктов были выделены 3-(*N*-бензиламино)-5,5-диметил-2-циклогексен-1-он (**3**) с выходом 28–42% и *N*-бензилформамид.

С анилином октагидрооксантен-1,8-дионы **1a–d** не вступают во взаимодействие даже после длительного (10–12 ч) кипячения в муравьиной кислоте, что хорошо согласуется с данными работы [6], в

которой аналогичные реакции с ароматическими аминами проводились в уксусной кислоте.

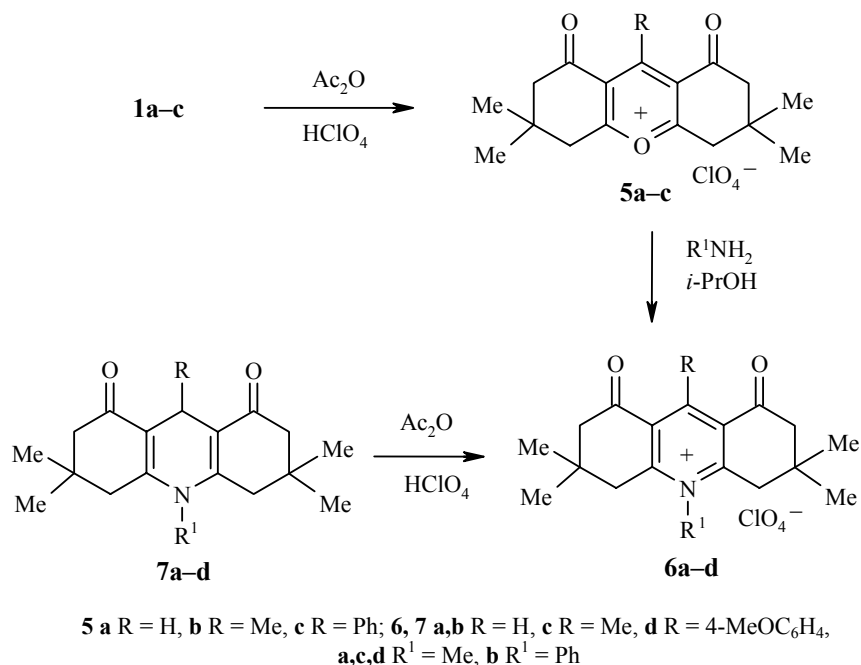
В результате рециклизации 1,8-диоксо-*сим*-октагидроксантенов **1a-c** под действием гидрохлорида гидроксилamina в изопрпиловом спирте были выделены диоксими *сим*-октагидроакридин-1,8-дионов **4a-c** с выходом 79–82%. По-видимому, процесс протекает через стадию образования соответствующих декагидроакридиндионов, последующее окисление и оксимирование которых приводят к октагидропроизводным **4a-c** [9].



Полученные результаты и данные работ [3–8] позволяют заключить, что природа реакционной среды (этиловый, изопрпиловый спирты, уксусная, муравьиная кислоты, спиртово-кислая среда, ДМСО) не влияет на направление рециклизации и что определяющим фактором является основность аминов. Превращение 1,8-диоксо-*сим*-октагидроксантенов в гидроакридин-1,8-дионы гладко протекает только под действием аммиака и аминов, основность которых сравнима с основностью аммиака, гидроксилamina. Слабоосновные ароматические амины вообще не вступают в реакцию с 1,8-диоксо-*сим*-октагидроксантенами, а сильные основания, например, бензиламин, способствуют их деструктивному расщеплению с образованием 5,5-ди-метил-3-N-R-циклогекс-2-енонов.

В отличие от *сим*-октагидроксантен-1,8-дионов, рециклизация их солей в присутствии аминов должна была бы протекать более однозначно.

Поскольку окисление *сим*-октагидрооксантен-1,8-дионов в соответствующие соли ранее не проводилось, нами предложен метод получения последних окислением соединений **1a–c** уксусным ангидридом в присутствии хлорной кислоты. Целевые перхлораты 1,8-диоксо-*сим*-октагидрооксантилия **5a–c** были выделены с выходом 48–64% при кипячении исходных реагентов в течение 6–8 ч.



Установлено, что нагревание (7 ч) солей **5a,b** в изопропиловом спирте, насыщенном 5-кратным молярным избытком метиламина или содержащем эквимольное количество анилина, приводит, независимо от основности амина, к их рециклизации в перхлораты 1,8-диоксо-N-R¹-*сим*-октагидроакридиния **6a–c**, которые были выделены с выходом 32–87%.

В литературе синтез солей 1,8-диоксо-*сим*-октагидроакридиния представлен единственной публикацией [10], в которой для получения последних использовалось окисление незамещенных в положении 9 N-арилдекагидроакридин-1,8-дионов нитробензолом в присутствии хлорной кислоты. Реакция проводилась при 130 °С в течение 28 ч, а выходы соответствующих солей не превышали 6–26%. Для сравнения нами было осуществлено окисление 9-R-N-R¹-декагидроакридин-1,8-дионов **7a–d** в условиях, использованных для синтеза солей 1,8-диоксо-*сим*-октагидрооксантилия. Показано, что данный метод можно успешно применять не только для окисления пиранового, но и 1,4-дигидропиридинового цикла. Превращение соединений **7a–d** в соли **6a–d** завершается за 6–8 ч, а выходы последних составляют 63–71%.

Строение всех синтезированных веществ было установлено на основании данных ИК и ЯМР ¹H спектроскопии, а для известных соединений **2a–d**, **3**, **4a,c**, **6b** – также сравнением их т. пл. с приведенной в литературе.

Спектры ЯМР ^1H декагидроакридин-1,8-дионов 2a–d, диоксимов октагидроакридин-1,8-дионов 4a–c и солей 5a–c, 6a–d

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)				
	H_2 -2,2, H_2 -7,7, с	H_2 -4,4, H_2 -5,5, 4H, с	H_2 -9,9 /H-9	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$, с	другие сигналы
2a	2.32 (4H)	2.18	3.24 (2H, с)	1.06 (12H)	9.09 (1H, уш. с, NH)
2b	2.35 (4H)	2.23	4.12 (1H, м)	1.02 (6H), 1.06 (6H)	0.88 (3H, д, $J = 6.4$, 9- CH_3); 8.12 (1H, уш. с, NH)
2c	2.32 (2H), 2.40 (2H)	2.20	5.24 (1H, с)	0.98 (6H), 1.08 (6H)	7.18–7.26 (5H, м, H_{Ph}); 8.24 (1H, уш. с, NH)
2d	2.36 (2H), 2.44 (2H)	2.24	5.12 (1H, с)	1.00 (6H), 1.10 (6H)	3.72 (3H, с, OCH_3); 6.78 (2H, д, $J = 8.5$, $\text{H}_{\text{Ar}}-2',6'$); 7.22 (2H, д, $J = 8.5$, $\text{H}_{\text{Ar}}-3',5'$); 8.18 (1H, уш. с, NH)
4a	2.38 (2H)	2.24	7.63 (1H, с)	1.12 (12H)	11.58 (2H, уш. с, OH)
4b	2.40 (2H)	2.26	–	1.12 (12H)	1.06 (3H, с, 9- CH_3); 11.64 (2H, уш. с, OH)
4c	2.42 (2H)	2.26	–	1.06 (6H), 1.12 (6H)	7.28–7.63 (5H, м, H_{Ph}); 11.54 (2H, уш. с, OH)
5a	2.94 (2H)	2.77	9.83	1.20 (12H)	–
5b	2.91 (2H)	2.80	–	1.19 (12H)	1.16 (3H, с, 9- CH_3)
5c	2.99 (2H)	2.81	–	1.09 (6H), 1.18 (6H)	7.41–7.72 (5H, м, H_{Ph})
6a	2.92 (2H)	2.80	9.73 (1H, с)	1.20 (12H)	4.12 (3H, с, NCH_3)
6b	2.90 (2H)	2.76	9.74 (1H, с)	1.20 (12H)	7.63–7.72 (5H, м, H_{Ph})
6c	3.02 (2H)	2.74	–	1.16 (12H)	1.12 (3H, с, 9- CH_3); 3.66 (3H, с, NCH_3)
6d	2.98 (2H)	2.76	–	1.08 (6H), 1.18 (6H)	3.58 (3H, с, NCH_3); 4.01 (3H, с, OCH_3); 7.08 (2H, д, $J = 8.6$, $\text{H}_{\text{Ar}}-2',6'$); 7.56 (2H, д, $J = 8.6$, $\text{H}_{\text{Ar}}-3',5'$)

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	О		
4b	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂	<u>68.74</u>	<u>7.99</u>	<u>13.21</u>	267–269	80
		68.57	7.94	13.33		
5a	C ₁₇ H ₂₇ ClO ₇	<u>54.27</u>	<u>7.00</u>	–	217–219	48
		53.90	7.13			
5b	C ₁₈ H ₂₉ ClO ₇	<u>54.83</u>	<u>7.52</u>	–	189–191	53
		55.03	7.39			
5c	C ₂₃ H ₂₅ ClO ₇	<u>61.17</u>	<u>5.89</u>	–	201–202	64
		61.54	5.57			
6a	C ₁₈ H ₂₄ ClNO ₆	<u>56.49</u>	<u>6.35</u>	<u>3.91</u>	235–237	48 (67*)
		56.03	6.23	3.63		
6b	C ₂₃ H ₂₆ ClNO ₆	<u>61.79</u>	<u>5.99</u>	<u>3.42</u>	283–285	32 (71*)
		61.68	5.85	3.13		
6c	C ₁₉ H ₂₆ ClNO ₆	<u>57.38</u>	<u>6.92</u>	<u>3.31</u>	182–184	87 (63*)
		57.07	6.51	3.50		
6d	C ₂₅ H ₃₀ ClNO ₇	<u>60.85</u>	<u>6.41</u>	<u>3.13</u>	236–237	65*
		61.04	6.10	2.85		

* Выходы продуктов, полученных на основе соединений **7a–d**.

Для ИК спектров декагидроакридиндионов **2a–d** характерно наличие двух интенсивных полос поглощения в области 1585–1620 и 1640–1660 см⁻¹, соответствующих валентным колебаниям сопряженной системы связей С=C–C=O. Енаминная группа NH в спектрах этих соединений характеризуется поглощением при 3250–3300 см⁻¹. Спектры диоксимов **4a–c** содержат широкую интенсивную полосу поглощения в области 3150–3400 см⁻¹, подтверждающую присутствие ассоциированной гидроксильной группы. Валентные колебания карбонильной группы в спектрах солей **5, 6** проявляются при 1700–1720 см⁻¹, колебания аниона ClO₄⁻ – при 1090–1110 см⁻¹.

Спектры ЯМР ¹H декагидроакридиндионов **2a–d**, диоксимов **4a–c** и солей **5a–c, 6a–d** полностью отвечают их структуре (табл. 1).

Для соединений **2a–d** наиболее характеристичными являются сигналы протона аминогруппы, который проявляется в виде уширенного синглета в области 8.12–9.09 м. д., и химические сдвиги атомов водорода в положении 9 – при 3.24 (соединение **2a**) или 4.12–5.24 м. д. Для диоксима **4a** и солей **6a, b** наблюдается сдвиг сигнала протона при атоме C₍₉₎ в слабое поле – 7.63–9.83 м. д. Химические сдвиги протонов гидроксильных групп в спектрах диоксимов **4a–c** присутствуют в области 11.54–11.64 м. д.

Таким образом, изучение превращений 9-*R-сим*-октагидроксантен-1,8-

дионов в реакциях аминирования и окисления позволило разработать условия получения на их основе декагидроакридин-1,8-дионов, диоксимов 9-*R-сим*-октагидроакридиндионов, а также солей 9-*R-1,8*-диоксо-октагидроксантилия и 9-*R-10-R*¹-1,8-диоксо-*сим*-октагидроакридиния.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Specord M-80 (суспензия в вазелиновом масле и гексахлорбутадиене); спектры ЯМР ¹H – на спектрометре Bruker AC-300 (300 МГц) в CDCl₃ (соединения **2a–d**, **3**), DMSO-d₆ (соединения **4a–c**) и CF₃COOD (соединения **5a–c**, **6a–d**), внутренний стандарт ТМС.

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью выделяемых соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент гексан–ацетон–хлороформ, 3:1:1, проявитель – пары иода.

1,8-Диоксо-*сим*-октагидроксантиены **1a–d** синтезированы по известным методикам [11, 12], декагидроакридин-1,8-дионы **7a–d** получены по методу [9].

3,3,6,6-Тетраметил-9-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагидроакридин-1,8-дион (2c). Смесь 7.00 г (20 ммоль) ксантениона **1c**, 2.70 г (60 ммоль) формамида и 15 мл муравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником 6 ч, затем выливают в 300 мл холодной воды. Через 12 ч выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

Декагидроакридиндионы 2a,b,d получают аналогично.

3-(*N*-Бензиламино)-5,5-диметилциклогексен-2-он (3). Смесь 7.00 г (20 ммоль) ксантениона **1c**, 2.14 г (20 ммоль) бензиламина и 15 мл муравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником 6 ч, затем охлаждают, подщелачивают 1 М раствором КОН до pH 6 и экстрагируют эфиром (3 × 40 мл). Экстракт, содержащий *N*-бензилформамид, отделяют. Водный слой подщелачивают 1 М раствором КОН до pH 8 и упаривают. Сухой остаток растворяют в 10 мл безводного ацетона, фильтруют и добавляют 40 мл эфира. Образовавшийся осадок отделяют, промывают эфиром и сушат. Получают 3.48 г (38%) енаминокетона **3**. Т. пл. 128–130 °С (из этанола) (т. пл. 128–130 °С [13]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.24 (1H, уш. с, NH); 7.22 (5H, м, H_{ар}); 5.12 (1H, с, CH); 4.42 (4H, д, *J* = 6.2, N–CH₂); 2.26 (2H, с, CH₂); 2.13 (2H, с, CH₂); 0.98 (6H, с, 2CH₃).

Аналогично енаминокетон **3** образуется на основе ксантенионов **1a,b,d** с выходом 28, 36 и 42% соответственно.

Диоксим 3,3,6,6-тетраметил-9-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-1,8-диона (4c). Смесь 7.00 г (20 ммоль) ксантениона **1c**, 5.56 г (80 ммоль) солянокислого гидроксилamina и 50 мл изопропилового спирта кипятят с обратным холодильником 6 ч, затем охлаждают и выливают в 300 мл холодной воды. Через 12 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из этанола.

Диоксимы 4a,b получают аналогично из ксантенионов **1a,b**.

Соединения 2a–d, 4a,c. **2a** – выход 71%, т. пл. 300–302 °С (т. пл. 301–303 °С [11]); **2b** – выход 78%, т. пл. 255–257 °С (т. пл. 256–258 °С [14]); **2c** – выход 82%, т. пл. 289–291 °С (т. пл. 290–291 °С [11]); **2d** – выход 79%, т. пл. 271–273 °С (т. пл. 270–272 °С [15]); **4a** – выход 79%, т. пл. 279–280 °С (т. пл. 280 °С [11]); **4c** – выход 82%, т. пл. 249–250 °С (т. пл. 250 °С [16]). Соединение **6b** – (т. пл. 284–285 °С [10]), выход 6–25%.

Перхлорат 1,8-диоксо-3,3,6,6-тетраметил-9-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроксантилия (5c). Смесь 7.00 г (20 ммоль) ксантениона **1c**, 30 мл уксусного ангидрида и 20 ммоль хлорной кислоты (в расчете на 100% HClO₄) кипятят с обратным холодильником 6 ч, затем охлаждают и приливают 200 мл абсолютного эфира. Образовавшийся масло-образный осадок отделяют, добавляют 20 мл изопропилового спирта, нагревают до кипения и охлаждают. Через 4 ч выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и сушат. Перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

Перхлораты 5a,b получают аналогично на основе ксантенионов **1a,b**.

Перхлорат 3,3,6,6,9,10-гексаметил-1,8-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридиния (6c). Смесь 3.77 г (10 ммоль) соединения **5b** и 20 мл изопропилового спирта, содержащего

1.55 г (50 ммоль) метиламина, кипятят с обратным холодильником 7 ч, затем охлаждают и осторожно добавляют 2 мл 70% хлорной кислоты. Через 4 ч к раствору приливают 100 мл абсолютного эфира, образующийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

Соль 6a синтезируют аналогично из перхлората **5a**, при замене метиламина на эквивалентное количество анилина образуется соль **6b**.

Перхлорат 1,8-диоксо-9-(4-метоксифенил)-3,3,6,6,10-пентаметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридиния (6d). Смесь 4.01 г (10 ммоль) акридиндиона **7d**, 15 мл уксусного ангидрида и 10 ммоль хлорной кислоты (в расчете на 100% HClO₄) кипятят с обратным холодильником 6 ч, затем охлаждают и приливают 100 мл абсолютного эфира. Образовавшийся маслообразный осадок отделяют, добавляют 10 мл изопропилового спирта, нагревают до кипения и охлаждают. Через 4 ч выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и сушат. Перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

Перхлораты 6a–c получают аналогично на основе ксантендионов **7a–c**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Я. Страков, Э. Ю. Гудринице, Д. Р. Зицане, *ХГС*, 1011 (1974).
2. K. Nagarajan, S. J. Shenoy, *Indian J. Chem.*, **31A**, No. 2, 73 (1992).
3. H. H. Lehz, M. Mitrovic, US Pat. 3414587; *Chem. Abstr.*, **70**, 57648 (1969).
4. W. Kirkor, S. Rychter, *Soc. Scient. Lodz. Acta Chim.*, No. 11, 91 (1966).
5. H. Antaki, *J. Chem. Soc.*, 4877 (1963).
6. H. Antaki, *J. Chem. Soc.*, 2263 (1965).
7. M. Seth, A. P. Bhaduri, *Indian J. Chem.*, **15B**, No. 2, 196 (1977).
8. А. А. Бакибаев, *ЖОрХ*, **27**, 1519 (1991).
9. Ю. М. Щекотихин, Ю. А. Гетманенко, Т. Г. Николаева, А. П. Кривенько, *ХГС*, 1344 (2001).
10. М. В. Мельник, М. Ю. Корнилов, А. В. Туров, Б. М. Гуцуляк, *ЖОрХ*, **18**, 1460 (1982).
11. Т. Г. Николаева, Ю. М. Щекотихин, А. С. Пономарев, А. П. Кривенько, *ХГС*, 475 (2000).
12. O. H. Mattson, G. Sundström, *Acta Chem. Scand.*, **24**, 2267 (1970).
13. I. O. Edafiohgo, C. N. Hinko, N. Chang, J. A. Moore, D. Mulzac, J. M. Nicholson, K. R. Scott, *J. Med. Chem.*, **32**, 2798 (1992).
14. N. Srividya, P. Ramamurthy, P. Shanmugasundaram, V. T. Ramakrishnan, *J. Org. Chem.*, **61**, 5083 (1996).
15. N. Martin, M. Quinteiro, C. Seoane, J. L. Soto, A. Mora, M. Suarez, E. Ochoa, A. Morales, R. S. del Bosq, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 235 (1994).
16. Г. Я. Ванаг, Э. И. Станкевич, *ЖОХ*, **30**, 3287 (1960).

Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского,
Саратов 410026, Россия

Поступило в редакцию 09.07.2002

^aЗАО "Нита-Фарм",
Саратов 410005, Россия
e-mail: pto@nita-farm.ru