

Ю. В. Шкляев, Ю. В. Нифонтов

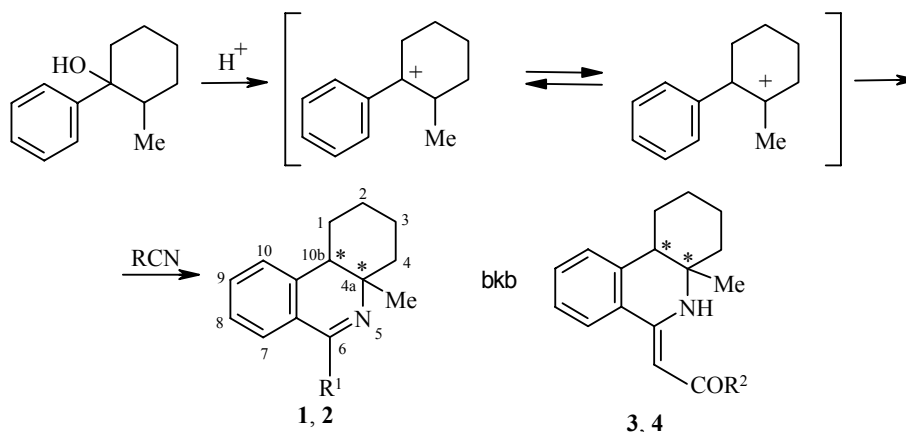
**ПРОСТОЙ СИНТЕЗ 6-ЗАМЕЩЕННЫХ  
4а-МЕТИЛ-1,2,3,4,4а,10b-ГЕКСАГИДРОФЕНАНТРИДИНОВ  
И -9,10-БЕНЗОФЕНАНТРИДИНОВ**

Разработан путь синтеза 6-замещенных 4а-метил-1,2,3,4,4а,10b-гексагидрофенантридинов и -9,10-бензофенантридинов. Показано влияние природы заместителя в положении 10 кольца на химический сдвиг протона в положении 10b.

**Ключевые слова:** 9,10-бензофенантридины, гексагидрофенантридины, диастереомеры, реакция Риттера.

Ароматические фенантридины изучены достаточно хорошо [1–4]. В то же время работы по химии и биологической активности гидрированных фенантридинов единичны, что, вероятно, связано с отсутствием удобных методов их синтеза [3].

В литературе описан синтез 6-R-4а-метил-1,2,3,4,4а,10b-гексагидрофенантридинов (R = Me, CH<sub>2</sub>COOEt) из 1-метил-2-фенилциклогексанола [5]. Несмотря на внешнюю простоту, он требует использования труднодоступного 2-фенилциклогексанона и, кроме того, в реакции образуется смесь всех возможных диастереомеров.

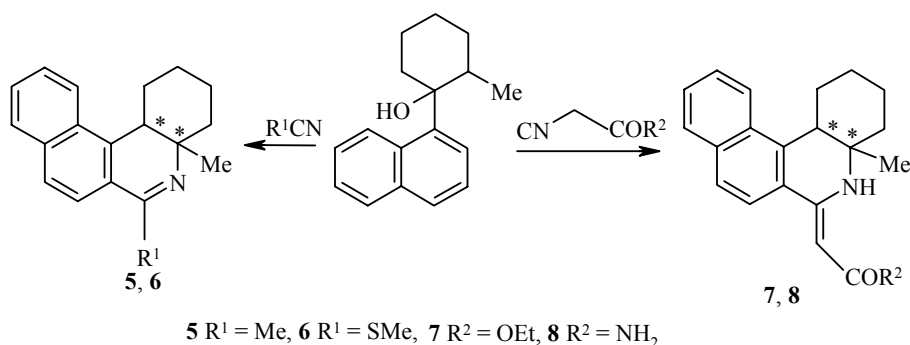


R = Me, SMe, CH<sub>2</sub>COOEt, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; 1 R<sup>1</sup> = Me, 2 R<sup>1</sup> = SMe, 3 R<sup>2</sup> = OEt, 4 R<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub>

Нами обнаружено, что идентичные продукты образуются также по реакции Риттера из 1-фенил-2-метилциклогексанола, полученного из фенил-магнийбромида и 2-метилциклогексанона. Как было показано в работе [6],

при наличии алкильных заместителей у второго атома углерода 1-арил-2,2-диалкилэтанолов наблюдается перенос реакционного центра, и образующийся при этом третичный карбокатион, не стабилизированный соседним арильным радикалом, является единственным, который способен взаимодействовать с нитрильной группой. 1-Фенил-2-метилциклогексанол реагирует с нитрилами подобным образом с образованием фенантридинов **1–4**.

Аналогично протекает реакция Риттера и для 1-(1'-нафтил)-2-метилциклогексанола, полученного из 1-нафтилмагнийбромида и 2-метилциклогексанола, что приводит к получению ранее не известных 6-замещенных 4а-метил-1,2,3,4,4а,10b-гексагидро-9,10-бензофенантридинов **5–8**.



Характерной особенностью соединений **1–8** является наличие сигнала протона в положении 10b фенантридинового кольца в спектре ЯМР <sup>1</sup>H. Для производных 6-R-1,2,3,4,4а,10b-гексагидрофенантридина **1–4** данный сигнал находится при 2.70–2.73 м. д. Для соединений **5–8** сигнал сдвигается в существенно более слабое поле (для **5** – 3.52, для **6** – 3.38, для **7** – 3.50 и для **8** – 3.39 м. д.), что, на наш взгляд, объясняется значительным дезэкранированием данного протона за счет π-электронов нафталинового кольца. Кроме того, данный сигнал представляет собой дублет дублетов, что, в сочетании с синглетом метильной группы в положении **4а** кольца, говорит о наличии только одной пары энантиомеров. Дополнительным подтверждением служит наличие только одного сигнала винильного протона и гетероциклического NH для соединений **3, 4, 7, 8**.

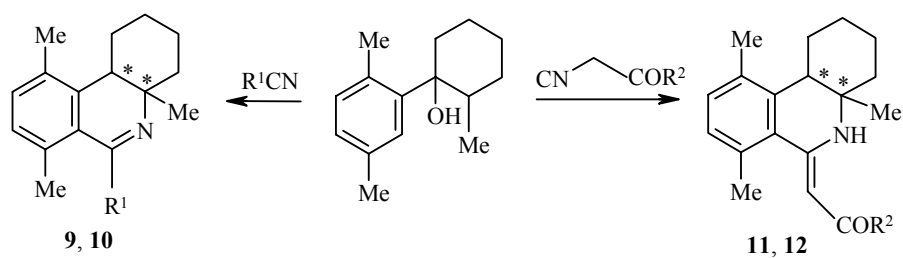
С целью выяснения роли заместителя в положении 10 фенантридинового кольца было изучено поведение в данной реакции 1-(2',5'-диметилфенил)-2-метилциклогексанола, полученного из 2-броммагний-*пара*-ксилола и 2-метилциклогексанола. Оказалось, что и в этом случае наблюдается получение только пары энантиомеров производных 4а,7,10-триметил-1,2,3,4,4а,10b-гексагидрофенантридинов **9–12**, однако сигнал протона в положении 10b кольца смещается в более сильные поля 2.52–2.59 м. д. по сравнению с соединениями **1–4**, что объясняется экранированием данного протона метильной группой в положении 10.

## Спектральные характеристики соединений 1–12

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)				
		3H, с, 4a-Me	8H, сл. м, ( $\text{CH}_2$ ) <sub>4</sub>	1H, д. д, 10b-H*	Н аром.	Другие протоны
1-НОС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> СООН**	–	0.73	1.35–2.00	2.70	6.80–7.78 (8H, м)	2.47 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> )
2	1620, 1580, 1500, 1320	0.80	1.12–1.96	2.72	7.10–7.56 (4H, м)	2.54 (3H, с, 6-SCH <sub>3</sub> )
3	3280, 1735, 1605, 1580	0.83	1.16–2.01	2.73	7.02–7.49 (4H, м)	1.20 (3H, т, CH <sub>3</sub> -сл. эфир.); 4.10 (2H, кв, OCH <sub>2</sub> ); 5.19 (1H, с, CH); 8.80 (1H, с, NH)
4	3440, 3360, 3190, 1650, 1610	0.82	1.21–2.00	2.72	7.13–7.71 (4H, м)	5.21 (1H, с, CH); 6.32 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 8.60 (1H, с, NH)
5	1620, 1580, 1500	0.75	1.00–2.00	3.52	7.50–7.93 (5H, м); 8.20 (1H, д, 7-H)	2.40 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> )
6	1622, 1585, 1510	0.80	0.99–2.10	3.38	7.60–7.95 (5H); 8.25 (1H, д, 7-H)	2.47 (3H, с, SCH <sub>3</sub> )
7	3250, 1725, 1610	0.97	1.43–1.92	3.50	7.60–7.99 (5H, м); 8.23 (1H, д, 7-H)	1.22 (3H, т, CH <sub>3</sub> -сл. эфир.); 4.10 (2H, кв, OCH <sub>2</sub> ); 5.23 (1H, с, CH); 8.90 (1H, с, NH)
8	3310, 3245, 1645, 1610	0.95	1.20–1.80	3.39	7.50–7.80 (5H, м); 8.15 (1H, д, 7-H)	5.23 (1H, с, CH); 6.25 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 9.40 (1H, с, NH)
9-НОС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> СООН**	–	0.73	1.22–1.99	2.52	6.93–7.66 (6H, м)	2.43 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> ); 2.31 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.28 (3H, с, 10-CH <sub>3</sub> )
10	1620, 1585, 1510	0.58	1.30–2.05	2.55	6.88 (1H, д); 6.93 (1H, д)	2.27 (3H, с, 10-CH <sub>3</sub> ); 2.34 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.60 (3H, с, 6-SCH <sub>3</sub> )
11	3280, 1735, 1605, 1580	0.86	1.30–1.90	2.53	7.05(1H, д); 7.12 (1H, д)	1.22 (3H, т, $J = 7.4$ , CH <sub>3</sub> -сл. эфир.); 2.27 (3H, с, 10-CH <sub>3</sub> ); 2.48 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 4.08 (2H, кв, $J = 7.3$ , OCH <sub>2</sub> ); 4.73 (1H, с, CH); 9.03 (1H, с, NH)
12	3440, 3355, 3190, 1650, 1605	0.81	1.20–1.80	2.59	7.00 (1H, д); 7.04 (1H, д)	2.26 (3H, с, 10-CH <sub>3</sub> ); 2.47 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 4.79 (1H, с, CH); 6.20 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 9.60 (1H, с, NH)

\*  $J = 8.3$  Гц.

\*\* Соединения 1 и 9 идентифицированы в виде салицилатов.



9 R<sup>1</sup> = Me, 10 R<sup>1</sup> = SMe, 11 R<sup>2</sup> = OEt, 12 R<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub>

Т а б л и ц а 2

**Физико-химические свойства соединений 1–12**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N		
<b>1</b> -НОС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> СООН*	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	<u>75.33</u> 75.21	<u>7.03</u> 7.12	<u>4.11</u> 3.99	123–124 (этилацетат)	39
<b>2</b>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NS	<u>73.60</u> 73.47	<u>7.85</u> 7.76	<u>5.84</u> 5.71	85–86 (гексан)	50
<b>3</b>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	<u>75.50</u> 75.79	<u>8.12</u> 8.07	<u>5.00</u> 4.91	64–65 (гексан)	61
<b>4</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	<u>75.31</u> 75.00	<u>8.01</u> 7.81	<u>10.80</u> 10.94	129–130 (бензол)	66
<b>5</b>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N	<u>86.83</u> 86.69	<u>8.05</u> 7.98	<u>5.12</u> 5.33	117–118 (гексан)	49
<b>6</b>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NS	<u>77.00</u> 77.29	<u>7.20</u> 7.12	<u>4.84</u> 4.75	69–70 (гексан)	62
<b>7</b>	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	<u>78.61</u> 78.81	<u>7.55</u> 7.46	<u>4.31</u> 4.18	115–116 (гексан)	81
<b>8</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	<u>78.21</u> 78.43	<u>7.30</u> 7.19	<u>9.31</u> 9.15	210–211 (этанол)	83
<b>9</b> -НОС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> СООН*	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub>	<u>75.85</u> 75.99	<u>7.72</u> 7.65	<u>3.79</u> 3.69	127–128 (этанол)	39
<b>10</b>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NS	<u>74.83</u> 74.67	<u>8.37</u> 8.48	<u>5.20</u> 5.13	102–103 (гексан)	53
<b>11</b>	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>	<u>76.80</u> 76.68	<u>8.54</u> 8.63	<u>4.60</u> 4.47	89–90 (гексан)	59
<b>12</b>	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	<u>75.91</u> 76.06	<u>8.53</u> 8.51	<u>10.00</u> 9.86	119–120 (этилацетат)	62

\* Соединения **1** и **9** идентифицированы в виде салицилатов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрофотометре Bruker AM 300 (300 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС.

Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (хлороформ–ацетон, 9:1), проявитель 0.5% раствор хлоранила в толуоле.

2-Метилциклогексанон фирмы Lancaster использовали без предварительной очистки. Синтез исходных карбинолов осуществляли по стандартной методике из 2-метилциклогексанона и соответствующего арилмагнийбромида в диэтиловом эфире. После перегонки в вакууме полученную смесь карбинола и соответствующего стирола (~3:1, по данным ЯМР  $^1\text{H}$  и жидкостной хроматографии) использовали в реакции без дальнейшей очистки с учетом молярного содержания компонентов.

**6-Замещенные 4а-метил-1,2,3,4,4а,5,6,10b-октагидрофенантридины и этиловые эфиры (4а-метил-1,2,3,4,4а,5,6,10b-октагидрофенантридилиден-6)уксусной кислоты (1–3, 5–7, 9–11)** (общая методика). Смесь 0.1 моль карбинола и 0.1 моль нитрила прибавляют по каплям при охлаждении (0–10 °С) и перемешивании к 50 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Перемешивают 30 мин, разбавляют 300 мл воды, экстрагируют 50 мл толуола, органический слой отбрасывают, остаток подщелачивают водным аммиаком до pH 8–9. Выделившийся осадок (для соединений **2, 3, 5–7, 10, 11**) отделяют, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

Соединения **1** и **9** представляют собой масло и идентифицированы в виде салицилатов: к раствору 0.01 моль замещенного 4а-метил-1,2,3,4,4а,10b-гексагидрофенантридина **1** или **9** в 10 мл сухого диэтилового эфира прибавляют одной порцией раствор 1.38 г (0.01 моль) салициловой кислоты в 20 мл сухого эфира. Смесь перемешивают 1 мин и оставляют на 30 мин. Выделившийся осадок отделяют, промывают на фильтре 20 мл эфира и перекристаллизовывают.

**Амиды (4а-метил-1,2,3,4,4а,5,6,10b-октагидрофенантридилиден-6)уксусной кислоты (4, 8, 12)** (общая методика). Растворяют при перемешивании 1.68 г (0.02 моль) циан-ацетамида в 15 мл холодной конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и быстро прибавляют одной порцией 4.28 г (0.02 моль) соответствующего карбинола. Перемешивают 15 мин, разбавляют 100 мл воды, экстрагируют 20 мл бензола. Органический слой отбрасывают, водный подщелачивают до pH 8–9. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 01-03-96479).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1955, **4**, 430.
2. А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1361 (1991).
3. Д. Б. Рубинов, А. Г. Михайловский, Ф. А. Лахвич, *ХГС*, 1617 (1992).
4. А. Г. Михайловский, Т. Г. Таранова, Б. Я. Сыропятов, М. И. Вахрин, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 11–12, 53 (1992).
5. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Г. А. Вейхман, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1374 (1993).
6. В. А. Глушков, О. Г. Аушева, Ю. В. Шкляев, *ХГС*, 693 (2000).

Институт технической химии  
УрО РАН, Пермь 614990  
e-mail: cheminst@mpm.ru

Поступило в редакцию 23.10.2001