

УДК 547.833

МЕТОД СИНТЕЗА 1-(ФЕНИЛ)АЛКИЛ-3-АЦИЛ-1,2,8-ТРИАЗАСПИРО[4.5]ДЕКАНОВ

В.А.Ковтуненко¹, Л.М.Потиха¹, Т.С.Бульда¹, Р.И.Зубатюк², О.В.Шишкін²¹Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

01033, г. Київ, ул. Владимирская, 64, Україна. E-mail: vkovtunenکو@hotmail.com, potikha_l@mail.ru

²НТК «Інститут монокристаллов» НАН України

Ключевые слова: арилгидразон; восстановительное алкилирование; 1,4-дигидропиридин; 1,5-дигидро-4Н-пиразол-4-он; 1,2,8-триазаспиро[4.5]декан

Пиперидины, спиросочлененные с другими гетероциклами как структурные элементы фармакологически активных молекул, могут рассматриваться как «привилегированные фрагменты» лигандов метаболотропных рецепторов. Предлагается способ получения производных 1,2,8-триазаспиро[4.5]декана, заключающийся в спироаннелировании 1,4-дигидропиридинового и пиразолонового циклов. При нагревании 1-(фенил)алкил-4-[2-[2-арилгидразоно]-1,3-диоксобутил]пиридиний галогенидов в пиридине или при взаимодействии 1-(фенил)алкил-4-[2-[2-арилгидразоно]-1,3-диоксобутил]пиридиний галогенидов и 1-(фенил)алкил-4-{1,3-диоксо-3-фенил-2-[2-(4-метилфенил)гидразоно]пропил}пиридиний галогенидов с диизопропилэтиламином при 25°C происходит внутримолекулярное восстановительное алкилирование электрофильного пиридиниевого катиона с образованием 1-(фенил)алкил-3-ацил-1,2,8-триазаспиро[4.5]деканов, которые представляют собой твердые окрашенные вещества. Изучены спектральные свойства продуктов циклизации, на основании которых установлено образование спиросочлененной системы и присутствие фрагмента 1,4-дигидропиридина. Подтверждение их строения получено при проведении РСА кристалла 3-ацетил-8-бензил-1-фенил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триен-4-она, который однозначно подтвердил ортогональность спиросочлененных плоскостей. Дигидропиридиновый цикл в молекуле немного разуплощен и находится в конформации полукресло с отклонением спироатома углерода от плоскости остальных атомов цикла, что является следствием образования внутримолекулярной С-Н...π водородной связи.

THE SYNTHETIC METHOD FOR 1-(PHENYL)ALKYL-3-ACYL-1,2,8-TRIAZASPIRO[4.5]DECANES

V.O.Kovtunenکو, L.M.Potikha, T.S.Bulda, R.I.Zubatюk, O.V.Shishkin

Key words: arylhydrazoне; reductive alkylation; 1,4-dihydropyridine; 1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-on; 1,2,8-triazaspiro[4.5]decane

Piperidines spiro-fused to other heterocycles and being structural elements of pharmacologically active molecules can be considered as “preferred fragments” of metabotropic receptor ligands. The method for obtaining 1,2,8-triazaspiro [4.5]decane comprising spiroannellation of 1,4-dihydropyridine and pyrazolone cycles. When heating of 1-(phenyl)alkyl-4-[2-[2-arylhydrazono]-1,3-dioxobutyl]pyridinium halide in pyridine or by reacting of 1-(phenyl)alkyl-4-[2-[2-arylhydrazono]-1,3-dioxobutyl]pyridinium halides and 1-(phenyl)alkyl-4-{1,3-dioxo-3-phenyl-2-[2-(4-methylphenyl)hydrazono]propyl}pyridinium halides with diisopropylethylamine at 25°C the intramolecular reductive alkylation of the electrophilic pyridinium cation occurs forming 1-(phenyl)alkyl-3-acyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]decanes, which are solid coloured substances. The spectral properties of the cyclization products have been studied; formation of the spiro-fused system and the presence of the 1,4-dihydropyridine fragment have been determined. Confirmation of their structure has been obtained by carrying out the X-ray diffraction of 3-acetyl-8-benzyl-1-phenyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]deca-2,6,9-trien-4-one crystal, which, in its turn, has clearly confirmed orthogonality of the spiro-fused planes. The dihydropyridine ring in the molecule is not flat and is located in the half-chair conformation with deviation of carbon spiro atom from the plane of the rest atoms of the cycle. This is due to formation of the intramolecular C-H...π hydrogen bond.

МЕТОД СИНТЕЗУ 1-(ФЕНИЛ)АЛКИЛ-3-АЦИЛ-1,2,8-ТРИАЗАСПИРО[4.5]ДЕКАНІВ

В.О.Ковтуненко, Л.М.Потіха, Т.С.Бульда, Р.І.Зубатюк, О.В.Шишкін

Ключові слова: арилгідразон; відновне алкилювання; 1,4-дигідропіридин; 1,5-дигідро-4Н-піразол-4-он; 1,2,8-триазаспиро[4.5]декан

Піперидини, спіросполучені з іншими гетероциклами як структурні елементи фармакологічно активних молекул, можуть розглядатися як «привілейовані фрагменти» лігандів метаболотропних рецепторів. Пропонується спосіб отримання похідних 1,2,8-триазаспиро[4.5]декану, який полягає в спіроанелюванні 1,4-дигідропіридинового та піразолонового циклів. При нагріванні 1-(феніл)алкіл-4-[2-[2-арилгидразоно]-1,3-діоксобутил]піридинію галогенідів у піридині або при взаємодії 1-(феніл)алкіл-4-[2-[2-арилгидразоно]-1,3-діоксобутил]піридинію галогенідів і 1-(феніл)алкіл-4-{1,3-діоксо-3-феніл-2-[2-(4-метилфеніл)гидразоно]пропіл}піридинію галогенідів з діізопропілетиламіном при 25°C відбувається внутрішньомолекулярне відновне алкілювання електрофільного піридинієвого катіону з утворенням 1-(феніл)алкіл-3-ацил-1,2,8-триазаспиро[4.5]деканів, які є твердими забарвленими речовинами. Вивчені спектральні властивості продуктів циклізації, на основі яких встановлено утворення спіросполученої системи та присутність фрагменту 1,4-дигідропіридину. Підтвердження їх будови отримане при проведенні РСА кристалу 3-ацетил-8-бензил-1-феніл-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-трієн-4-ону, який однозначно підтвердив ортогональність спіросполучених площин. Дигідропіридиновий цикл у молекулі не є плоским і знаходиться в конформації півкрісло, в якій спіроатом Карбону відхилений від площини інших атомів циклу, що є наслідком утворення внутрішньомолекулярного С-Н...π водневого зв'язку.

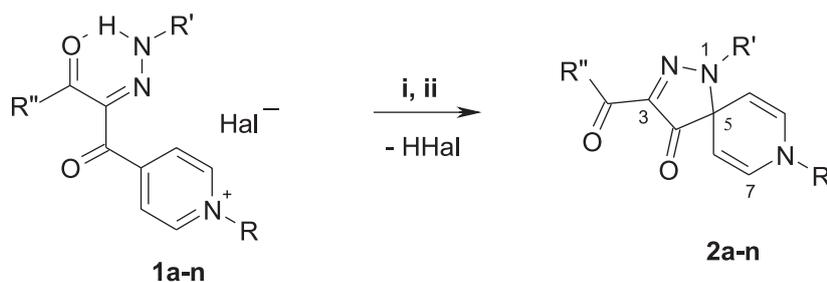
Пиперидины, спиросочлененные с другими гетероциклами, широко распространены как структурные элементы в многочисленных классах фармакологически активных молекул [1-3] и могут рассматриваться как «привилегированные фрагменты» лигандов метаболотропных рецепторов [4, 5]. Среди множества подходов к синтезу бициклических систем такого типа известен способ получения производных полностью гидрированной системы 1,2,8-триазаспиро[4.5]декана, состоящей из циклов 1,4-дигидропиперидина и 1,5-дигидро-4*H*-пиразол-4-она. В его основе лежит взаимодействие эфиров 2-(4-пиперидинилиден)уксусной кислоты с алкилгидразинами, которое приводит к веществам с высоким уровнем биологической активности [6, 7].

Первыми показали возможность образования новой связи углерод-углерод путем межмолекулярного восстановительного алкилирования пиридиниевых катионов Альбрехт и Кренке [8]. Внутримолекулярный вариант этой реакции, сопровождаемый спироциклизацией, использовался при

Таблица 1

Полученные твердые вещества с более низкой температурой плавления, чем у четвертичных солей строения **1a-n**

Соединение	Hal	R	R'	R''
1a, 2a	I	Me	4-Me-C ₆ H ₄	Me
1b, 2b	Br	Bn	4-Me-C ₆ H ₄	Me
1c, 2c	I	Et	4-Me-C ₆ H ₄	Me
1d, 2d	I	Me	4-Br-C ₆ H ₄	Me
1e, 2e	Br	Bn	4-Br-C ₆ H ₄	Me
1f, 2f	I	Et	4-Br-C ₆ H ₄	Me
1g, 2g	Br	Bn	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me
1h, 2h	Br	Bn	Ph	Me
1i, 2i	I	Me	4-Me-C ₆ H ₄	Ph
1j, 2j	Br	Bn	4-Me-C ₆ H ₄	Ph
1k, 2k	I	Me	Ph	Ph
1l, 2l	Br	Bn	Ph	Ph
1m, 2m	I	Me	4-Me-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄
1n, 2n	Br	Bn	4-Me-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄



i: Pyridine, 70-80°C, 0.3 h; ii: CH₂Cl₂, DIPEA, r.t., 0.5 h

Схема

синтезе алкалоида науклефина [9, 10] и сложных гетероциклических систем [11, 12]. Возможность образования новой C-N связи в рамках этого подхода, сопровождаемая гетероциклизацией, была впервые показана в наших работах [13, 14].

Ранее мы сообщали [15] о разработанном варианте синтеза производных 1,2,8-триазаспиро[4.5]декана, базирующемся на внутримолекулярном восстановительном аминировании электрофильного пиридиниевого катиона азотистым нуклеофилом. В настоящей работе мы расширили границы предлагаемого метода. Исходными соединениями в превращении послужили описанные нами ранее 1-алкил-4-[2-[2-арилгидразоно]-1,3-диоксобутил]пиридиния галогениды (**1**) [16].

Нами установлено, что при взаимодействии 1-алкил-4-[2-[2-арилгидразоно]-1,3-диоксобутил]пиридиния галогенидов (**1a-h**) или 1-алкил-4-[1,3-диоксо-3-арил-2-(2-арилгидразоно)пропил]пиридиния галогенидов (**1i-n**) с основаниями (пиридин, этилдиизопропиламин) наблюдается усиление окраски раствора, которая углубляется при нагревании. Согласно данным ТСХ в системе этанол-вода 9.5:0.5 превращение заканчивается через 30 минут (схема, табл. 1).

Полученные твердые вещества имеют температуры плавления более низкие (табл. 2), чем таковые у четвертичных солей строения **1a-n** и окрашены в насыщенные желтые или красные тона. Их максимум поглощения в метаноле находится в области 380 нм при интенсивности порядка *I*₉₅ 4,0-4,15 (см. экспериментальную часть).

В спектрах ЯМР ¹H продуктов реакции (табл. 3) отсутствуют характерные сигналы ароматической пиридиниевой системы, но появляются в области резонанса алифатических и ароматических протонов два дублета, относящиеся к спиновой системе AA'BB' с химическим сдвигом δ 4.45-4.50 м.д. и 6.5-6.6 м.д. и вицинальной константой ³J = 8 Гц. Сигнал протонов N-алкильного заместителя смещается в сильные поля по сравнению с таковым у исходных соединений **1a-n** на 1.2-1.3 м.д.

Подобные изменения в картине резонанса протонов пиридинового фрагмента мы наблюдали ранее при образовании спиросочлененных гетеро-

Таблиця 2

Физико-химические характеристики соединений **2a-n**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		C	H	Hal	N		
2a	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>68.99</u> 69.14	<u>5.78</u> 5.80	–	<u>14.11</u> 14.23	190-191	68
2b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>73.98</u> 74.37	<u>5.68</u> 5.70	–	<u>11.22</u> 11.31	150-151	70
2c	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>70.01</u> 69.88	<u>6.23</u> 6.19	–	<u>13.45</u> 13.58	169-170	94
2d	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃ O ₂	<u>53.09</u> 53.35	<u>4.07</u> 3.92	<u>22.10</u> 22.18	<u>11.54</u> 11.67	193-194	75
2e	C ₂₂ H ₁₈ BrN ₃ O ₂	<u>60.27</u> 60.56	<u>4.13</u> 4.16	<u>18.20</u> 18.31	<u>9.67</u> 9.63	149-151	71
2f	C ₁₇ H ₁₆ BrN ₃ O ₂	<u>54.87</u> 54.56	<u>4.27</u> 4.31	<u>21.10</u> 21.35	<u>11.32</u> 11.23	168-169	94
2g	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>65.80</u> 65.66	<u>4.67</u> 4.51	–	<u>13.62</u> 13.92	150-151	95
2h	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>72.86</u> 73.93	<u>5.27</u> 5.36	–	<u>11.54</u> 11.76	167-168	95
2i	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>73.80</u> 73.93	<u>5.57</u> 5.36	–	<u>11.62</u> 11.76	204-205	87
2j	C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₂	<u>77.80</u> 77.58	<u>5.46</u> 5.35	–	<u>9.62</u> 9.69	235-236	92
2k	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>73.80</u> 73.45	<u>5.06</u> 4.99	–	<u>12.32</u> 12.24	214-215	90
2l	C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>77.80</u> 77.31	<u>5.11</u> 5.05	–	<u>9.92</u> 10.02	213-214	88
2m	C ₂₂ H ₁₈ BrN ₃ O ₂	<u>60.87</u> 60.56	<u>4.18</u> 4.16	<u>18.28</u> 18.31	<u>9.52</u> 9.63	197-199	92
2n	C ₂₈ H ₂₂ BrN ₃ O ₂	<u>65.30</u> 65.63	<u>4.22</u> 4.33	<u>15.38</u> 15.59	<u>8.22</u> 8.20	214-216	88

* – Растворители: EtOH (соединения **2a,b,d-f**), i-PrOH (соединения **2c,g-n**).

циклических систем с участием фрагмента 1,4-дигидропиридина: протонам при α -атомах углерода дигидропиридина отвечает дублет в области 6.5-6.6 м.д., а при β -атомах углерода – дублет в области 4.45-4.50 м.д. На основании указанных экспериментов мы предположили, что и в случае обработки соединений основаниями происходит спироциклизация с образованием 3-ацил-8-(арил)алкил-1-арил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триен-4-онов (**2a-n**). На образование спирочлененной системы указывают, в частности, характерный сигнал спиро-углерода 5-С в области 70-80 м.д. и типичная для 1,4-дигидропиридинов [13] картина поглощения в спектре ЯМР ¹H.

Подтверждение спиростроения продуктов реакции найдено нами в спектрах ЯМР ¹³C (данные для соединений **2b,h** см. в эксперимент. части): сигнал четвертичного алифатического атома углерода, который относится к резонансу спиро-атома, наблюдается при 76.7 и 77.0 м.д. Атомы угле-

рода 1,4-дигидропиридинового фрагмента резонируют при 128 м.д. (α -атомы углерода) и 96 м.д. (β -атомы углерода). Эти данные хорошо согласуются с результатами спектров ЯМР ¹³C для 3-алкоксикарбонил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триенов, синтезированных ранее [15]. На присутствие двух карбонильных групп в структуре соединений **2a-n** указывают два сигнала атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C в характеристической области 190-198 м.д. и наличие двух либо одной уширенной полосы валентных колебаний ν (C=O) в их ИК-спектрах при 1702-1720 см⁻¹ (табл. 4). Положение этих сигналов согласуется с известными данными [17, 18] для производных 1,5-дигидро-4H-пиразол-4-она и наличием эффективного кросс-сопряжения в системе 3-ацилзамещенного пиразол-4-она. К особенностям ИК-спектров спиро-соединений **2** следует отнести присутствие в характеристической области для N,N-дизамещенных анилинов сильной полосы валентных колебаний ν (C-N) при 1315-1331 см⁻¹.

Таблица 3

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **2a-n**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.*			
	Ароматические протоны	Алифатические протоны		
		7-Н, 9-Н	6-Н, 10-Н	Другие
2a	7.33 д (2H, ^3J 7.0 Гц, Н-2', Н-6'), 7.21 д (2H, ^3J 7.0 Гц, Н-3', Н-5')	6.80 м (2H)	4.62 м (2H)	3.27 с (3H, N-CH ₃), 2.46 с (3H, C(O)-CH ₃), 2.29 с (3H, 4'-CH ₃)
2b	6.95-7.55 м (9H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅ , Н-2', Н-3', Н-5', Н-6')	6.88 д (2H, ^3J 6.0 Гц)	4.47 д (2H, ^3J 6.0 Гц)	4.62 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 2.46 с (3H, C(O)-CH ₃), 2.27 с (3H, 4'-CH ₃)
2c	7.39 д (2H, ^3J 8.5 Гц, Н-2', Н-6'), 7.13 д (2H, ^3J 8.5 Гц, Н-3', Н-5')	6.51 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.42 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	3.42 к (2H, ^3J 7.5 Гц, N-CH ₂ -CH ₃), 2.59 с (3H, C(O)-CH ₃), 2.34 с (3H, 4'-CH ₃), 1.32 т (3H, ^3J 7.5 Гц, N-CH ₂ -CH ₃)
2d	7.56 д (2H, ^3J 8.5 Гц, Н-3', Н-5'), 7.29 д (2H, ^3J 8.5 Гц, Н-2', Н-6')	7.20 м (2H)	5.25 м (2H)	3.47 с (3H, N-CH ₃), 2.45 с (3H, C(O)-CH ₃)
2e	7.15-7.55 м (9H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅ , Н-2', Н-3', Н-5', Н-6')	6.97 м (2H)	4.56 м (2H)	4.65 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 2.46 с (3H, C(O)-CH ₃)
2f	7.46 м (2H, Н-3', Н-5'), 7.38 м (2H, Н-2', Н-6')	6.57 м (2H)	4.45 м (2H)	3.47 м (2H, N-CH ₂ -CH ₃), 2.61 с (3H, C(O)-CH ₃), 1.36 м (3H, N-CH ₂ -CH ₃)
2g	8.03 д (2H, ^3J 8.5 Гц, Н-3', Н-3'), 7.30-7.55 м (7H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅ , Н-2', Н-6')	6.67 д (2H, ^3J 7.0 Гц)	4.43 д (2H, ^3J 7.0 Гц)	4.55 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 2.62 с (3H, C(O)-CH ₃)
2h	7.17-7.55 м (10H, Н-2'-Н-6', N-CH ₂ -C ₆ H ₅)	6.61 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.47 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.54 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 2.62 с (3H, C(O)-CH ₃)
2i	8.11 д (2H, ^3J 7.2 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.57 т (1H, ^3J 7.2 Гц, Н-4''), 7.48 д (2H, ^3J 7.2 Гц, Н-3'', Н-5''), 7.37 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-2', Н-6'), 7.14 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-3', Н-5')	6.48 д (2H, ^3J 7.2 Гц)	4.46 д (2H, ^3J 7.2 Гц)	3.23 с (3H, N-CH ₃), 2.34 с (3H, 4'-CH ₃)
2j	8.13 д (2H, ^3J 7.5 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.59 т (1H, ^3J 7.5 Гц, Н-4''), 7.34-7.52 м (9H, Н-3'', Н-5'', N-CH ₂ -C ₆ H ₅ , Н-2', Н-6'), 7.07 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-3', Н-5')	6.61 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.52 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.54 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 2.36 с (3H, 4'-CH ₃)
2k	8.12 д (2H, ^3J 7.5 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.58 т (1H, ^3J 7.5 Гц, Н-4''), 7.32-7.51 м (6H, Н-3'', Н-5'', Н-2', Н-3', Н-5', Н-6'), 7.19 т (1H, ^3J 7.2 Гц, Н-4')	6.49 д (2H, ^3J 7.0 Гц)	4.48 д (2H, ^3J 7.0 Гц)	3.24 с (3H, N-CH ₃)
2l	8.12 д (2H, ^3J 7.5 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.58 т (1H, ^3J 7.5 Гц, Н-4''), 7.16-7.51 м (12H, Н-3'', Н-5'', Н-2'-Н-6', N-CH ₂ -C ₆ H ₅)	6.61 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.51 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.53 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅)
2m	7.97 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.60 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-3'', Н-5''), 7.34 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-2', Н-6'), 7.13 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-3', Н-5')	6.46 д (2H, ^3J 6.8 Гц)	4.43 д (2H, ^3J 6.8 Гц)	3.21 с (3H, N-CH ₃), 2.32 с (3H, 4'-CH ₃)
2n	7.99 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.62 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-3'', Н-5''), 7.31-7.46 м (7H, Н-2', Н-6', N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 7.06 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-3', Н-5')	6.60 д (2H, ^3J 7.2 Гц)	4.49 д (2H, ^3J 7.2 Гц)	4.53 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 2.35 с (3H, 4'-CH ₃)

* – Растворители (ν , МГц): DMSO- d_6 (500 МГц) – соединения **2a**, **2b**, **2d**, **2e**; CDCl₃ (500 МГц) – соединения **2c**, **2f**, **2h**, **2j**, **2k**, **2l**; CDCl₂ (400 МГц) – соединения **2g**, **2i**, **2m**, **2n**.

Для соединения **2h**, которое является представителем ряда 8-алкил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триенов, был проведен РСА, который однозначно подтвердил ортогональность спиросочлененных плоскостей (рис.).

Интересно отметить, что дигидропиридиновый цикл в соединении **2h** немного разуплощен и находится в конформации полукресло с отклонением спиро-атома углерода от плоскости остальных атомов цикла на 0.123(2) Å. Вероятно, это яв-

ляется следствием образования внутримолекулярной С-Н...π водородной связи C(14)-Н...C(12) (Н...С 2.67 Å, С-Н...С 150°). Также атом азота пирозольного цикла N(2) имеет неплоскую конфигурацию (параметр пирамидальности Винклера-Дуница 12° [19]) и фенильный при этом атоме немного развернут относительно плоскости цикла (торсионный угол N(3)-N(2)-C(13)-C(18)-20.9(2)°. В кристалле карбонильные группы участвуют в образовании слабых межмолекулярных связей

Таблиця 4

Данные спектров ИК-соединений **2a-f,g-n**

Соединение	ν , cm^{-1}
2a	1723 (C=O), 1672, 1646, 1509, 1437, 1385, 1323(C-N), 1300, 1145
2b	1721 (C=O), 1702 (C=O), 1667, 1439, 1418, 1346, 1323(C-N), 1142
2c	1728 (ушир., C=O), 1651, 1439, 1419, 1325(C-N), 1303, 1145, 951
2d	1726 (ушир., C=O), 1672, 1654, 1445, 1387, 1315(C-N), 1145, 949
2e	1728 (ушир., C=O), 1669, 1651, 1488, 1455, 1313(C-N), 1142, 951
2f	1728 (ушир., C=O), 1659, 1452, 1393, 1315(C-N), 1145, 949
2h	1721 (ушир., C=O), 1667, 1644, 1445, 1330(C-N), 1305, 1145, 951
2i	1721 (ушир., C=O), 1672, 1620, 1452, 1432, 1326(C-N), 1303, 1164, 949
2j	1721 (C=O), 1713(C=O), 1667, 1452, 1377, 1326(C-N), 1303, 1158, 946
2k	1721 (ушир., C=O), 1674, 1607, 1429, 1375, 1331(C-N), 1300, 1163, 946
2l	1718 (ушир., C=O), 1672, 1605, 1452, 1434, 1321(C-N), 1300, 1158, 949
2m	1716 (ушир., C=O), 1674, 1628, 1437, 1323(C-N), 1300, 1168, 941
2n	1718 (ушир., C=O), 1669, 1610, 1445, 1374, 1328(C-N), 1161, 949

C(2)-H(2)...O(2)ⁱ [i: 3/2-x, 1/2+y, 1/2-z] (H...O 2.59 Å, C-H...O 157°), C(15)-H(15)...O(1)ⁱ (H...O 2.44 Å, C-H...O 139°), C(7)-H(7)...O(2)ⁱⁱ [ii: 1/2-x, 1/2+y, 1/2-z] (H...O 2.57 Å, C-H...O 153°) и C(12)-H(12)...O(2)ⁱⁱⁱ (H...O 2.52 Å, C-H...O 154°).

Синтезированные соединения строения **2a-n** вполне стабильны как при комнатной температуре, так и при нагревании к действию 2N соляной и ледяной уксусной кислот. При действии 2N раствора едкого натра происходит раскрытие спиральной системы бицикла.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на приборе Perkin Elmer Spectrum BX в таблетках KBr. УФ-спектры зарегистрированы на приборе Shimadzu UV-3100. Температуры плавления не скорректированы, измерены на приборе Тиле с использованием пирексовых капилляров. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker Avance DRX 500 (500 МГц) и Mercury 400 (Varian) (400 МГц для ¹H и 100 МГц для ¹³C), внутренний стандарт ТМС, химические сдвиги приведены в шкале δ . Контроль чистоты полученных соединений осуществлялся методом ВЭЖХ на приборе Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LC/MSDSL (образец вводился в матрицу CF₃CO₂H, ионизация ЭУ). Элементный анализ выполнен на универсальном CHNS-анализаторе Vario MICRO Cube, для определения галогенов использован метод Шенигера. Методики получения четвертичных солей арилгидразонов изоникотиноилацетона и изоникотиноилацетофенонов строения **1a-n** описаны нами в работе [16].

3-Ацетил-8-R-1-арил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триен-4-оны 2a,b,d,e,f (общая методика). Растворяют 1 ммоль 1-R-4-[2-(2-арилгидразоно)-1,3-диоксобутил]пиридиния галогенида (**1a,b,d,e,f**) в 5 мл сухого пиридина. Гомогенный раствор за 20 мин нагревают до температуры 75-80°C. При этом интенсивность окрашивания раствора увеличивается. Избыток растворителя удаляют при пониженном давлении, а продукт экстраги-

руют CH₂Cl₂. Органические вытяжки промывают водой. Хлористый метилен удаляют при пониженном давлении, остаток переносят на фильтр и промывают небольшим количеством этанола.

Соединение **2a**. УФ-спектр (MeOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 264 (3.72), 376 (4.10).

Соединение **2b**. УФ-спектр (MeOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 260 (3.52), 392 (4.41). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆), δ , м. д.: 21.3 (N-C₆H₄-CH₃), 27.8 (C-C(O)-CH₃), 57.3 (N-CH₂-C₆H₅), 77.0 (C-5), 96.0 (C-6, C-10), 118.7 (C-2'),

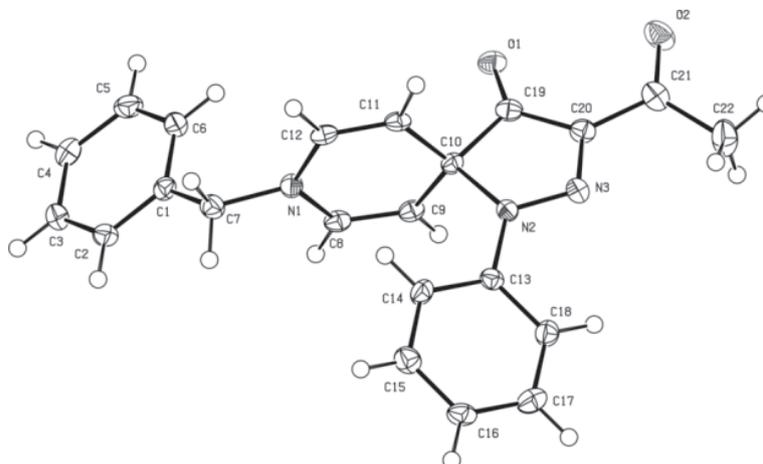


Рис. Строение соединения **2h** по данным PCA. Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50% вероятности.

128.1 (C-2", C-7, C-9), 129.2 (C-3"), 129.8 (C-3'), 134.5 (C-3), 135.3 (C-4', C-4"), 138.2 (C-1"), 138.9 (C-1'), 190.9 (C-C(O)-CH₃), 198.8 (C-4).

Соединение **2d**. УФ-спектр (MeOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 265 (3.57), 371 (4.01).

Соединение **2e**. УФ-спектр (MeOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 263 (3.44), 380 (4.15).

3-Ацетил-8-R-1-арил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триен-4-оны 2с,g,h и 3-арил-8-R-1-арил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триен-4-оны 2i-n (общая методика). Растворяют 1 ммоль 1-R-4-[2-(2-арилгидразоно)-1,3-диоксобутил]пиридиния галогенида (**1с,g,h**) или 1-R-4-[1,3-диоксо-3-арил-2-(2-арилгидразоно)пропил]пиридиния галогенида (**1 i-n**) в 10 мл сухого CH₂Cl₂. После того, как смесь станет гомогенной, острожно прибавляют 0,19 г (1,5 ммоль) диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении 30 мин, после чего промывают органический слой водой. CH₂Cl₂ удаляют при пониженном давлении, остаток переносят на фильтр и промывают небольшим количеством CCl₄.

Соединение **2h**. Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆), δ , м. д.: 27.8 (C-C(O)-CH₃), 57.4 (N-CH₂-C₆H₅), 76.7 (C-5), 96.0 (C-6, C-10), 118.5 (C-2'), 125.6 (C-4'), 128.1 (C-2"), 128.2 (C-7, C-9), 129.2 (C-3"), 129.3 (C-3'), 134.9 (C-3), 135.3 (C-4"), 138.2 (C-1"), 138.9 (C-1'), 140.4 (C-1'), 191.0 (C-C(O)-CH₃), 198.8 (C-4).

Данные PCA соединения **2h**: кристаллы **2h** моноклинные, при 100 Ка = 5.7510(4) Å, b = 11.7732(9) Å,

c = 26.418(2) Å, β = 92.137(6)°, V = 1787.5(2) Å³, Mr = 281.31, Z = 4, пространственная группа P21/n, d_{выч} = 1.328 г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ = 0.087 мм⁻¹, F(000) = 752. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 6984 отражений (4032 независимых, R_{int} = 0.031) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре «Xcalibur 3» (MoK α , графитовый монохроматор, CCD детектор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}}$ = 58.2°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX-97 [20]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели наездника с U_{изо} = nU_{экр} несущего атома (n=1.5 для метильной группы и n = 1.2 для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F² полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR₂ = 0.107 по 4032 отражениям (R₁ = 0.048 по 2746 отражениям с F > 4 σ (F), S = 1.02). Структура депонирована в Кембриджском банке структурных данных, номер депонента CCDC 1029739.

Выводы

1. Разработан способ спироаннелирования 1,4-дигидропиридинового и пиразолонового циклов, заключающийся в восстановительном внутримолекулярном алкилировании производных электрофильного пиридиниевого катиона анионным нуклеофилом.

2. Описаны неизвестные ранее кетоны производных 1,2,8-триазаспиро[4.5]декана.

Литература

- Krafft A. A., Kurt A. A., Thomas A. W., Zimmerli D. *Synthesis*, 2005, Vol. 19, pp.3245-3252.
- Patchett A. A., Nargund R. P., Tata J. R., Chen M. H., Barakat K. J., Johnston D. B., Cheng K., Chan W. W., Butler B., Hickey G. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995, Vol. 92, No.15, pp.7001-7005.
- Kisel V. M., Kostyrko E. O., Kovtunenکو V. A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2002, Vol. 38, No.8, pp.940-946.
- Bondensgaard K., Ankersen M., Thogersen H. L., Hansen B. S., Wulff B. S., Bywater R.P. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, Vol. 47, No.4, pp.888-899.
- Patchett A. A. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, Vol. 45, No.26, pp.5609-5616.
- Tsakamoto S., Nagaoka H., Igarashi S., Wanibuchi F., Hidaka K., Tamura T. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1995, Vol. 43, No.9, pp.1523-1529.
- Smith P. W., Anthony A. W. J., Bell R., Beresford I. J. M., Gore P. M., McElroy A. B., Pritchard J. M., Saez V., Taylor N. R. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, Vol. 38, No.19, pp.3772-3779.
- Ahlbrecht H., Krohnke F. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1967, Vol. 704, pp.133-139.
- Sainsbury M., Uttley N. L. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions I*, 1977, pp.2109-2115.
- Naito N., Miyata O., Ninomiya I. *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*, 1979, pp.517-518.
- Weller D. D., Weller D. L. *Tetrahedron Letters*, 1982, Vol. 23, No.50, pp.5239-5242.
- Naito N., Ninomiya I. *Heterocycles*, 1981, Vol. 15, No.2, pp.735-738.
- Kucherenko T. T., Gutsul R. M., Kysel V. M., Kovtunenکو V. O. *Tetrahedron*, 2004, Vol. 60, No.1, pp.211-217.
- Kisel V. M., Kovtunenکو V. A., Potikha L. M., Turov A. V., Babichev F. S. *Ukrainsky khimicheskyy zhurnal – Ukrainian chemistry journal*, 1993, Vol. 59, No.10, pp.1070-1071.
- Kovtunenکو V. A., Potikha L. M., Mishchuk A. A., Turov A. V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2008, Vol. 44, No.8, pp.1019-1021.
- Kovtunenکو V. A., Potikha L. M., Bulda T. S., Zubatyuk R. I., Shishkin O. V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2014, Vol. 12, No.2(46), pp.4-14.
- Freeman J. P., Hoare M. J. *The Journal of Organic Chemistry*, 1971, Vol. 36, No.1, pp.19-23.
- Baldwin J. E., Lever O. W. Jr., Tzodikov N. R. *The Journal of Organic Chemistry*, 1976, Vol. 41, No.17, pp.2874-2877.
- Winkler F. K., Dunitz J. D. *Journal of Molecular Biology*, 1971, Vol. 59, No.1, pp.169-182.
- Sheldrick G. M. *Acta Crystallographica Section A*, 2008, Vol. 64, No.1, pp.112-122.

Надійшла до редакції 04.12.2015 р.