

**В. А. Чебанов, В. Е. Сараев, К. М. Кобзарь, С. М. Десенко,
В. Д. Орлов^а, Е. А. Гура**

**СИНТЕЗ И РОТАМЕРИЯ 9,10-ДИАРИЛЗАМЕЩЕННЫХ
1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-ДЕКАГИДРОАКРИДИН-1,8-ДИОНОВ**

Конденсацией ароматических альдегидов с 5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом и первичными ариламинами получены 9,10-диарил-3,3,6,6-тетраметил-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагидроакридин-1,8-дионы. Обсуждены некоторые стереохимические особенности синтезированных соединений. Методом динамического ЯМР определены барьеры инверсии образующихся ротамеров.

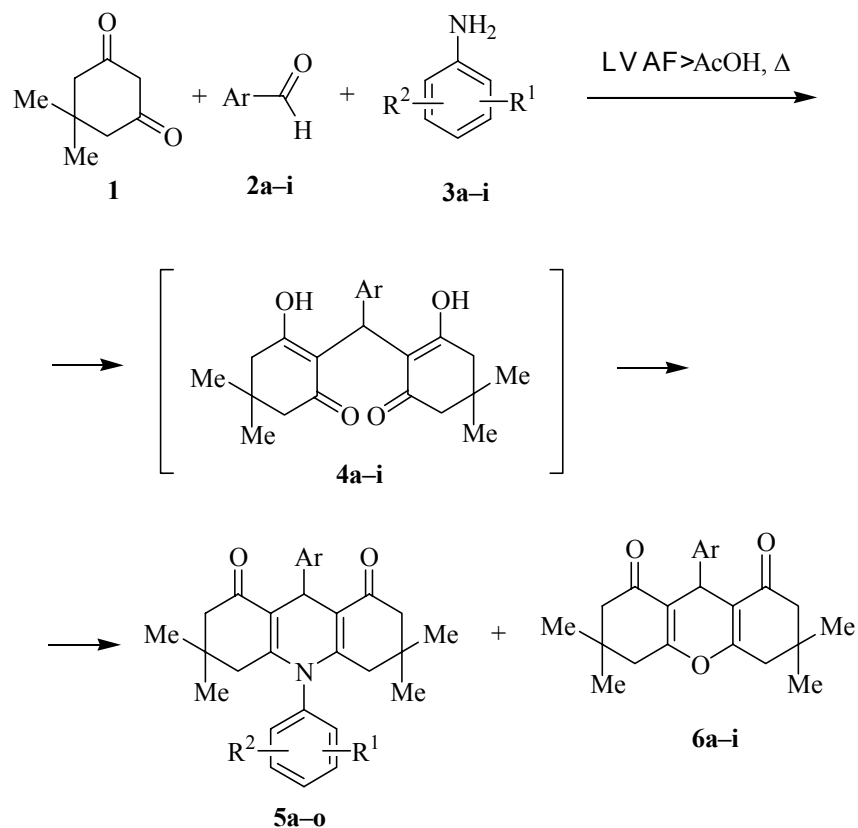
Ключевые слова: диарилзамещенные декагидроакридиндионы, гетероциклизация, ротамерия.

9,10-Дизамещенные декагидроакридин-1,8-дионы получают, как правило, используя синтез Ганча с широким варьированием условий проведения реакций [1–5]. Синтез целевых продуктов включает две стадии: взаимодействие циклических 1,3-дикетонов с альдегидами; выделение аддуктов Михаэля и их последующую гетероциклизацию с первичными аминами. При этом аддукты Михаэля достаточно легко циклизуются в октагидроксантоны, из-за чего вторая стадия практически всегда сопровождается образованием достаточно больших количеств кислородсодержащих гетероциклов.

Одной из задач данной работы была разработка одностадийного метода получения целевых 9,10-дизамещенных декагидроакридин-1,8-дионов. На основании обобщенных и систематизированных данных [1–8], а также некоторых экспериментальных данных, нами предложен одностадийный метод синтеза диарилзамещенных декагидроакридиндионов, более удобный в проведении и дающий более высокую чистоту конечных продуктов, чем двухстадийный.

Метод заключается во взаимодействии 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона (**1**, димедона) с альдегидами **2a–i** и первичными аминами **3a–i**. Наиболее сложным оказался подбор условий реакции, в частности растворителя и катализатора. Реакции в спиртах и низкокипящих растворителях, независимо от типа катализатора, приводили к образованию трудноразделимых смесей продуктов реакции и исходных соединений. Оптимальным оказалось использование в качестве растворителя высококипящего полярного ДМФА. Было показано, что предлагаемый в литературе основной катализ (триэтиламин, N-метилморфолин, пиперидин) малоэффективен: продуктами реакции являются, главным образом, аддукты Михаэля **4**. В то же время большое содержание в реакционной среде кислого катализатора (уксусная, трифторуксусная, соляная кислоты) при-

водит к сильному загрязнению целевых соединений **5a–o** ксантонами **6**. В предложенном нами методе используется небольшое количество концентрированной соляной кислоты.



2, 4, 6 a Ar = Ph; **b** Ar = 3-FC₆H₄; **c** Ar = 4-MeC₆H₄; **d** Ar = 4-BrC₆H₄; **e** Ar = 4-ClC₆H₄;
f Ar = 4-O₂NC₆H₄; **g** Ar = 2-MeO-5-BrC₆H₃; **h** Ar = 4-FC₆H₄; **i** Ar = 4-MeOOC₆H₄;
3 a–c, h, i R¹ = H, **a** R² = H, **b** R² = 4-OEt, **c** R² = 2-F, **h** R² = 3-CO₂H, **i** R² = 3-F;
d R¹ = 6-F, R² = 2-F; **e** R¹ = 3-Cl, R² = 2-Cl; **f** R¹ = 4-Cl, R² = 2-Cl; **g** R¹ = 4-OMe, R² = 2-OMe;
5 a–g, n, o R¹ = H; **a** Ar = Ph, R² = H, **b** Ar = 3-FC₆H₄, R² = 4-OEt, **c–g** R² = 2-F, **c** Ar = Ph,
d, l Ar = 4-MeC₆H₄, **e** Ar = 4-BrC₆H₄, **f, i, k, m** Ar = 4-ClC₆H₄, **g** Ar = 4-O₂NC₆H₄,
n Ar = 4-FC₆H₄, R² = 3-CO₂H, **o** Ar = 4-MeOOC₆H₄, R² = 3-F; **h** Ar = 2-MeO-5-BrC₆H₃,
R¹ = 6-F, R² = 2-F; **i–l** R² = 2-Cl, **i, j** R¹ = 3-Cl, **j** Ar = 2-MeO-5-BrC₆H₃, **k, l** R¹ = 4-Cl,
m R¹ = 4-OMe, R² = 2-OMe

Состав и строение синтезированных 3,3,6,6-тетраметил-9,10-диарил-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагидроакридин-1,8-дионов **5a–o** подтверждены данными элементного анализа (табл. 1) и спектров ЯМР ¹H (табл. 2). Продукты реакции **4a–i** и **6a–i** из реакционной среды специально не выделялись, а их присутствие обнаружено с помощью ТСХ и ЯМР ¹H. Образцы соединений **4a–i** и **6a–i** для сравнения были получены по известным методикам [2–5].

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 5а–о

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено, % N	Т. пл., °С	Выход, %
5a	C ₂₉ H ₃₁ NO ₂	<u>3.21</u> 3.29	209–210	67
5b	C ₃₁ H ₃₄ FNO ₃	<u>2.82</u> 2.87	219–221	92
5c	C ₂₉ H ₃₀ FNO ₂	<u>3.15</u> 3.16	192–194	78
5d	C ₃₀ H ₃₂ FNO ₂	<u>3.10</u> 3.06	178–179	58
5e	C ₂₉ H ₂₉ BrFNO ₂	<u>2.62</u> 2.68	212–214	62
5f	C ₂₉ H ₂₉ ClFNO ₂	<u>3.01</u> 2.93	275–276	69
5g	C ₂₉ H ₂₉ FN ₂ O ₄	<u>5.72</u> 5.70	273–274	89
5h	C ₃₀ H ₃₀ BrF ₂ NO ₃	<u>2.50</u> 2.46	262–264	75
5i	C ₂₉ H ₂₈ Cl ₃ NO ₂	<u>2.61</u> 2.65	274–275	70
5j	C ₃₀ H ₃₀ BrCl ₂ NO ₃	<u>2.40</u> 2.32	260–262	76
5k	C ₂₉ H ₂₈ Cl ₃ NO ₂	<u>2.71</u> 2.65	280–281	62
5l	C ₃₀ H ₃₁ Cl ₂ NO ₂	<u>2.81</u> 2.75	248–250	80
5m	C ₃₁ H ₃₄ ClNO ₄	<u>2.73</u> 2.69	229–230	68
5n	C ₃₀ H ₃₀ FNO ₄	<u>2.91</u> 2.87	305–308	55
5o	C ₃₁ H ₃₂ FNO ₄	<u>2.83</u> 2.79	268–270	81

В спектрах ЯМР ¹H соединений **5а–о** имеются синглеты в области 0.68 и 0.90 м. д., принадлежащие протонам четырех метильных групп в положениях 3 и 6, мультиплеты протонов групп CH₂ циклогексановых колец в области 1.42–2.40 м. д., синглет метинового протона при 4.93–5.28 м. д., сигналы ароматических протонов в области 6.60–8.10 м. д, а также заместителей в Ar и R¹, R².

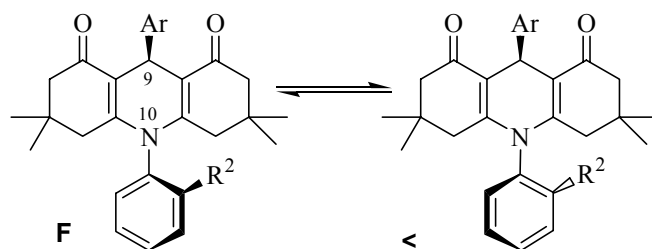
При комнатной температуре в спектрах соединений **5с–g,i–m** с одним *орто*-заместителем N–Ar (R¹ = H, 2-R² ≠ H) наблюдается удвоение практически всех сигналов, в частности, метинового протона и протонов метильных групп. Это позволило предположить наличие двух диастереомеров, различающихся относительной ориентацией заместителей Ar и R² по отношению к плоскости акридинового скелета и являющихся, таким образом, ротамерами **A** и **B** с достаточно высоким барьером инверсии:

Спектры ЯМР ^1H соединений **5a–o**

Соединение*	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)				
	$(\text{CH}_3)_2\text{C}$ **	4CH_2 (8H, м)	СН (1H, с/два с)	$\text{H}_{\text{аром}}$, м	R^1, R^2
5a	0.70; 0.87	1.62–2.36	5.06	6.97–7.72 (10H)	–
5b	0.72; 0.87	1.8–2.32	5.05	6.75–7.45 (8H)	1.37 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3) 4.01 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2)
5c	0.73; 0.88; 0.89;	1.56–2.35	5.01; 5.04	6.95–7.74 (9H)	–
5d	0.72; 0.75; 0.89	1.57–2.37	4.97; 5.00	6.92–7.75 (8H)	2.21 (3H, с, CH_3)
5e	0.72; 0.75; 0.89	1.59–2.36	4.97; 5.00	7.16–7.76 (8H)	–
5f	0.71; 0.74; 0.88	1.57–2.35	5.01; 5.02	7.13–7.76 (8H)	–
5g	0.72; 0.74; 0.90	1.61–2.40	5.14	7.36–8.22 (8H)	–
5h	0.76; 0.88	1.69–2.29	5.10	6.76–7.86 (6H)	3.77 (3H, с, OCH_3)
5i	0.75; 0.88; 0.90	1.46–2.30	5.00; 5.02	7.14–7.98 (7H)	2.15 (3H, с, CH_3)
5j	0.73; 0.86	1.42–2.26	4.97; 5.28	6.76–7.97 (6H)	3.80 и 3.84 (3H, два с, OCH_3)
5k	0.73; 0.87; 0.89	1.42–2.33	4.98	7.10–8.10 (7H)	–
5l	0.71; 0.73; 0.86; 0.88	1.45–2.28	5.02	6.83–8.00 (7H)	2.75 и 2.78 (3H, два с, CH_3)
5m	0.68; 0.73; 0.86	1.53–2.29	4.93; 4.99	6.60–7.50 (7H)	3.85 и 3.90 (3H, два с, OCH_3)
5n	0.75; 0.89	1.45–2.35	5.02	6.88–7.78 (H)	–
5o	0.68; 0.87	1.63–2.35	5.06	7.25–8.04 (8H)	3.79 (3H, с, OCH_3)

* Соединения **5c–g, i–m** являются смесью ротамеров.

** Приведены синглетные сигналы, суммарная интенсивность которых соответствует 12 протонам.



Для проверки такого предположения нами была изучена зависимость спектров ЯМР ^1H синтезированных соединений от температуры и установлено, что при повышении температуры съемки удвоенные сигналы в спектрах акридиндионов **5c–g,i–m** постепенно усредняются, вплоть до полного их слияния. Измерение спектров при температуре $-60\text{ }^\circ\text{C}$ для акридиндионов **5n,o** ($\text{R}^1 = \text{H}$ и $3\text{-R}^2 \neq \text{H}$) приводит к удвоению сигналов, которое не наблюдается при комнатной температуре; в случае соединений **5a,b** повышение (от $-60\text{ }^\circ\text{C}$ до $160\text{ }^\circ\text{C}$) и понижение температуры на внешнем виде спектра не отражается. В случае соединения **5h** ($2\text{-R}^1 = 6\text{-R}^2 \neq \text{H}$) существование ротамеров невозможно, и в указанном выше интервале температур удвоение сигналов не наблюдается.

Зависимость спектров ЯМР ^1H соединений **5c–g** от температуры позволила экспериментально определить для них энергетический барьер инверсии, ΔG_1 , кДж/моль: 82 ± 5 (**5c,d**), 82 ± 6 (**5e**), 81 ± 6 (**5f**) и 84 ± 5 (**5g**). Это высокие барьеры инверсии, не типичные для бифенила и его гетероаналогов [9]. Они, в частности, позволили наблюдать удвоение сигналов даже для соединений **5n,o**, содержащих заместитель R^2 в *мета*-положении.

Для объяснения полученных результатов был проведен квантово-химический анализ процесса конформационного перехода между ротамерами. Расчет равновесных геометрий и геометрии переходного состояния методом AM1 показал, что циклогексаноновые циклы стерически препятствуют вращению арильного заместителя вокруг связи C–N. Высокая стерическая нагруженность соединений **5c–g,i–m** приводит к тому, что в процессе конформационного перехода одновременно с вращением заместителя 10-Ar дигидропиридиновый цикл вынужденно полностью инвертируется, изначально плоскостное расположение связей вокруг атома азота становится пирамидальным, циклогексаноновые циклы сильно искажаются. Непосредственным следствием протекания совокупности энергетически невыгодных процессов является высокий (~ 82 кДж/моль) барьер инверсии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H измеряли на спектрометре Varian Mercury VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Чистоту полученных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, растворители: хлороформ, этилацетат и их смеси. Температуры плавления измеряли на столике Кофлера. Содержание азота в полученных веществах соответствует вычисленному (табл. 1).

Определение барьеров вращения проводили методом полной формы линии и сравнения ее с реальной линией оцифрованного спектра МНК по методике [10]. Для определения эффективного времени T_2 в растворы добавляли эквимольное количество соответствующего 3,3,6,6-тетраметил-9-арил-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-1,8-ксантендиона, для которого T_2 определяли аналогично. Вычисления проводили на сигналах метильных групп. Полученные значения констант скорости вращения использовали для нахождения ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger как коэффициентов линейной формы уравнения Эйринга.

Квантово-химические вычисления проводили с использованием пакета программ GAMESS [11]. Параметры для различных атомов, использованные для расчета методом AM1, взяты из работ [12, 13].

3,3,6,6-Тетраметил-9,10-дифенил-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагидроакридин-1,8-дион (5a). К раствору 0.42 г (3 ммоль) димедона **1**, 0.16 г (1.5 ммоль) бензальдегида **2a** и 0.14 г (3 ммоль) анилина в 1 мл сухого ДМФА добавляют 2 капли концентрированной соляной кислоты и смесь кипятят 3 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают и кристаллизуют из 80% водного этанола. Получают 0.43 г соединения **5a**.

Соединения 5b–o синтезируют аналогично из димедона **1**, альдегидов **2b–i** и аминов **3b–i**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.*, **72**, 1 (1972).
2. А. Н. Пырко, *ХГС*, 742 (1996).
3. А. А. Бакибаев, В. Д. Филимонов, *ЖОрХ*, **27**, 854 (1991).
4. Э. И. Станкевич, Г. Я. Ванаг, *Изв. АН ЛатвССР, Сер.хим.*, 223 (1961).
5. Т. Г. Николаева, Ю. М. Щекотихин, А. С. Пономарев, А. П. Кривенько, *ХГС*, 475 (2000).
6. Э. И. Станкевич, Э. Э. Гринштейн, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 228 (1975).
7. Ю. М. Щекотихин, Ю. А. Гетманенко, т. Г. Николаева, А. П. Кривенько, *ХГС*, 1344 (2001).
8. V. K. Ahluwalia, R. Sahay, U. Das, *Indian J. Chem.*, **B**, 35, 1211 (1996).
9. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, 144.
10. J. Sandstroem, *Dynamic NMR Spectroscopy*, Acad. Press, London etc, 1982, 226.
11. M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, *J. Comput. Chem.*, **14**, 1347 (1993).
12. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
13. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, *Theorchem.*, **180**, 1 (1988).

НТК "Институт монокристаллов",
Харьков 61001, Украина
e-mail: chebanov@isc.kharkov.com

Поступило в редакцию 23.10.2002
После доработки 29.10.2003

^a Харьковский национальный университет,
Харьков 61077, Украина
e-mail: orlov@univer.kharkov.ua