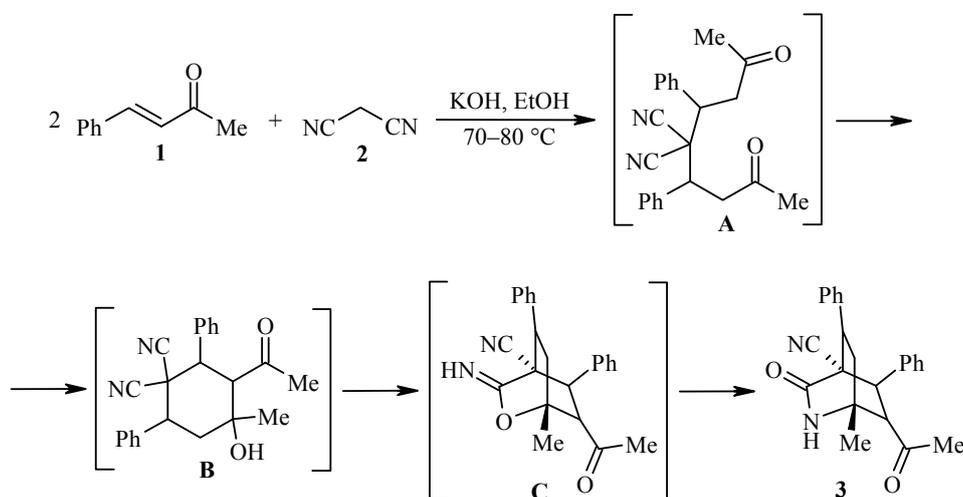


СИНТЕЗ 6-АЦЕТИЛ-1-МЕТИЛ-3-ОКСО-5,8-ДИФЕНИЛ- 2-АЗАБИЦКЛО[2.2.2]ОКТАН-4-КАРБОНИТРИЛА

Ключевые слова: 6-ацетил-1-метил-3-оксо-5,8-дифенил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбонитрил, малонодинитрил, бициклические соединения, карбонильные соединения, циклизация.

Известно, что взаимодействие халконов и бензальацетона с 1,3-дикарбонильными соединениями, содержащими активную метиленовую группу, широко используется в синтезе β -циклокетолов [1]. Замещённые β -циклокетолы проявляют противомикробную и противовирусную активность [2, 3].

Используя известную методику [1], мы ввели в реакцию с бензальацетоном **1** ранее неиспользуемый реагент – малонодинитрил (**2**). Нами было обнаружено, что при взаимодействии соединений **1** и **2** в этаноле в присутствии каталитических количеств KOH образуется 6-ацетил-1-метил-3-оксо-5,8-дифенил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбонитрил (**3**).

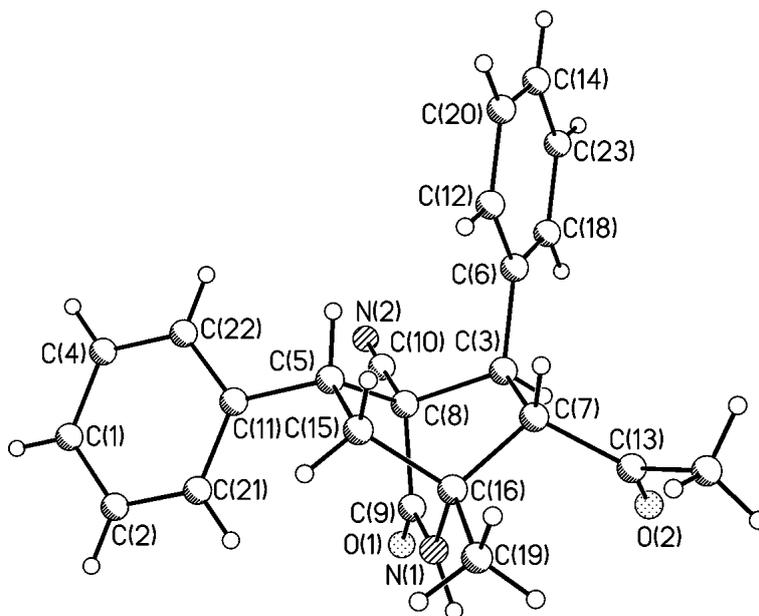


Вероятно, образующийся на первой стадии дикетон **A** циклизуется в циклогексанол **B**, который за счёт внутримолекулярного присоединения OH-группы к цианогруппе превращается в интермедиат **C**. Далее интермедиат **C** претерпевает перегруппировку в 6-ацетил-1-метил-3-оксо-5,8-дифенил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбонитрил (**3**). Промежуточные соединения из реакционной смеси не были выделены.

Наблюдаемые превращения представляют собой новый тип каскадных реакций, которые не имеют аналогов в литературе и позволяют в одну стадию получать мостиковые системы, содержащие пиперидиновое кольцо. Полученная мостиковая гетероциклическая система близка по структуре алкалоиду скополамину [4] и может быть использована в синтезе соединений, являющихся нейромедиаторами.

Структура соединения **3** доказана данными ИК, ЯМР ^1H спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа (рисунок).

ИК спектры записаны на приборе Specord UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр записан на приборе Finnigan MAT INCOS 50



Молекулярная структура соединения 3

(ХИ, 70 эВ). Элементный анализ проведён на приборе Perkin Elmer 2400. Температура плавления полученного соединения определена на приборе Melting Point M-565.

6-Ацетил-1-метил-3-оксо-5,8-дифенил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбонитрил (3). К смеси 2.90 г (0.02 моль) бензальацетона **1** и 0.66 г (0.01 моль) малондинитрила (**2**) приливают 50 мл 0.1% раствора КОН в EtOH, смесь нагревают до растворения реагентов (70–80 °С) и оставляют на 1 сут при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. Выход 0.75 г (21%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 283–285 °С (BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1704 (C=O), 2256 (CN), 3304 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, с, CH₃); 1.69 (1H, д. д., $J = 5.7, J = 13.6$) и 2.65 (1H, д. д., $J = 10.5, J = 13.6$, 7-CH₂); 2.07 (3H, с, COCH₃); 3.33 (1H, д. д., $J = 2.0, J = 7.0$, 6-CH); 3.71 (1H, д. д., $J = 5.7, J = 10.5$, 8-CH); 3.79 (1H, д., $J = 7.0$, 5-CH); 7.26–7.38 (10H, м, H Ph); 9.21 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 358 [M]⁺. Найдено, %: С 77.23; Н 6.08; N 7.69. C₂₃H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: С 77.07; Н 6.19; N 7.82.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3 проведено на автоматическом четырёхкружном дифрактометре Xcalibur S по стандартной процедуре (MoK α -излучение, T 150(2) К, $\omega/2\theta$ -сканирование). Монокристалл соединения **3** получен медленной кристаллизацией из этанола. Кристалл моноклинный, пространственная группа $P2_1/c$; a 8.9302(10), b 16.4826(6), c 13.4995(14) Å; β 101.654(9)°; V 1946.1(3) Å³; μ 0.079 мм⁻¹. Собрано 9928 отражений, из них 4665 независимых (R_{int} 0.0367), комплектность для θ 28.27° 96.7%. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0385, wR_2 0.0526 (для отражений с $I > 2\sigma(I)$), R_1 0.1251, wR_2 0.0577 (для всех отражений), фактор добротности S 0.982. Структура расшифрована и уточнена с использованием программного пакета SHELXTL [5]. Результаты PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 909660).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Л. Гейн, А. В. Вагапов, Н. В. Носова, Э. В. Воронина, М. И. Вахрин, А. П. Кривенько, *Хим.-фарм. журн.*, **44**, № 5, 13 (2010).
2. М. А. Metwally, М. S. El-Hussiny, F. Z. El-Ablak, А. М. Khalil, *Pharmazie*, **44**, 261 (1989).

3. В. Л. Гейн, Е. Б. Левандовская, Н. В. Носова, Н. В. Антонова, Е. В. Воронина, М. И. Вахрин, А. П. Кривенько, *Хим.-фарм. журн.*, **41**, № 12, 21 (2007).
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 2002, т. 1, с. 207.
5. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Н. В. Носова, А. В. Вагапов, П. А. Слепухин^а, В. Л. Гейн*

*Пермская государственная фармацевтическая академия,
ул. Полевая, 2, Пермь 614000, Россия
e-mail: geinvl48@mail.ru*

Поступило 21.3.2013

^а *Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / ул. Академическая, 20,
Екатеринбург 620219, Россия
e-mail: slepukhin@ios.uran.ru*

ХГС. – 2012. – №. 11. – С. 1841
