УДК 547.83

КАСКАДНЫЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АЗАФЛУОРЕНА, АЗОЦИНА И АЗАБИЦИКЛОНОНАНА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ АКТИВИРОВАННЫХ АЦЕТИЛЕНОВ С НЕКОТОРЫМИ β-АМИНОКЕТОНАМИ

© 2019 г. С. А. Солдатова^{а, *}, Н. М. Колядина^а, А. Т. Солдатенков^а, А. В. Малкова^b

^{*a*} *ΦГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая 6 *e-mail: sa.soldatova@googlemail.com*

^b ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», 119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина 4

Поступила в редакцию 2 ноября 2018 г. После доработки 8 декабря 2018 г. Принята к публикации 28 декабря 2018 г.

Двойные основания Манниха, полученные на основе α-инданона и α-тетралона, содержат бис-βаминокетонную группировку являются перспективными объектами для синтеза азагетороциклических соединений через взаимодействие их с метиловыми эфирами ацетилендикарбоновой (АДКЭ) и ацетиленмонокарбоновой кислот (АМКЭ). Набор образующихся соединений зависит от структуры и типа активированного ацетилена. Реакция начинается с атаки АДКЭ или АМКЭ на третичный азот основания Манниха с образованием 1,3-цвиттер-иона. Далее происходит домино-реакция, движущей силой которой является нейтрализация азота путем образования и/или разрыва ряда С-С связей. В 1,3-цвиттер-ионе образованном из инданонового основания и АДКЭ происходит атака его отрицательного полюса на карбонильную группу индановой компоненты. Следующая за этим домино-реакция приводит к образованию 3,4-ди(метоксикарбонил)-2-метил-1,2-дигидро-9*Н*-индено[2,1-*с*]пиридина. Использование АМКЭ для этого же основания Манниха создает условия для протекания 1,3-сигматропной перегруппировки. В промежуточной структуре азот нейтрализуется, а отрицательный заряд, по-видимому, перемещается на кислород карбонильной группы. Далее происходит альдольно-кротоновое взаимодействие со вторым β-аминокарбонильным фрагментом и образуется метил-5-метил-1,2,5,6-тетрагидро-7*H*-спиро[индено[2,1-*c*]азоцин-1,2'-индан]-1'-он-3-карбоксилат. Методом ВЭЖХ-МС в обеих реакционных смесях было зафиксировано ещё одно направление реакции – образование линейных енаминов за счет внутримолекулярного сдвига протона от инданового фрагмента к С-анионному центру в 1,3-цвиттер-ионе с одновременным отщеплением одной 2-метилиндановой группы. Это направление реакции осуществилось для тетралонового основания Манниха. Енамины метил-3-[*N*-метил-*N*-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-он-2-ил)и диметил-2-[*N*-метил-*N*-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-он-2-ил)метил]малеат были метил]акрилат выделены и охарактеризованы. Описанное нами ранее образование 1-азабицикло[3.3.1]нонанов из оснований Манниха, было воспроизведено. При более тщательном анализе состава реакционной смеси были выделены продукты элиминирования одой алкиларильной группы от промежуточного цвиттериона. Наличие линейных енаминов диметил-1-[*N*-метил-*N*-(2-бензоил)этил-1-амино]малеата и диметил-1-[*N*-метил-*N*-(2-тиеноил-2)-этил-1-амино]малеата в реакционной смеси позволило предположить легкость ретроальдольного превращения 3-ароилпиперидолов, как необходимую стадию образования линейных енаминов. Тестирование всех вновь синтезированных соединений в интернет-системе PASS демонстрирует разнообразную потенциальную биологическую активность с вероятностью 65-80%.

Ключевые слова: β-аминокетоны, бис[(индан-1-он-2-ил)метил]метиламин, индено[2,1-*с*]пиридины, индено[2,1*с*]азоцин, 1-азабицикло[3.3.1]нонаны, АДКЭ, АМКЭ, [*N*-(2-ароил)этил-1-амино]малеаты, *N*-деалкилирование. **DOI:** 10.1134/S0514749219040116

Линейные и циклические α- и β-аминокетоны с первичными или вторичными аминогруппами вступают в реакцию нуклеофильного присоединения

к активированным ацетиленам с образованием промежуточных $N(1)^+$ -C(3)-цвиттер-ионов. Последние могут затем превращаться по разным маршрутам в



зависимости от строения реагентов, pH среды и других условий реакции. Чаще всего при этом получаются *N*-винилированные аддукты (реакция Михаэля [1]). В редких случаях могут образовываться либо β -гидроксипирролидины, которые в условиях нагревания дегидратируются и превращаются либо в пирролы (в случае α -аминокетонов [2]), либо в производные хинолинов (в случае β -аминокетонов [3, 4]).

Взаимодействие NH-2,2,6,6-тетраметил-у-пиперидона с метиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (АДКЭ) в протонных растворителях протекает через 1,3-цвиттер-ион, анионный центр которого захватывает протон растворителя или NHгруппы исходного пиперидона, что приводит к образованию обычного енамина [5, 6]. Однако, в апротонных растворителях анионный центр промежуточного цвиттер-иона может внутримолекулярно атаковать карбонильную группу указанного βаминокетона, что позволяет дополнительно получить также производное у-гидроксихинуклидина [5, 7]. Данный метод синтеза хинуклидинов оказался, однако, весьма ограниченным и очень чувствительным в отношении стерических препятствий и природы заместителей в пиперидонах с вторичной аминогруппой и ацетиленах. Поэтому он обычно приводит лишь к получению соответствующих енаминов.

Реакции третичных β-аминокетонов с активированными ацетиленами почти не изучены, несмотря, как нам кажется, на их значительный потенциал для разработки оригинальных подходов к синтезу разнообразных азотистых гетероциклов. возможность указывает первый Ha ЭТУ (и единичный, насколько нам известно) случай превращения третичного амина – β-(N,N-диметиламиноэтил)фенилкетона при его взаимодействии с АДКЭ, - в 1-метил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ол [8], содержащий фармакофорную группировку в соответствии с правилом Беккета-Кейзи [9]. Эта реакция предполагает не только внутримолекулярное нуклеофильное присоединение аниона цвиттер-ионного фрагмента к кетонной



группе, но и расщепление одной из С–N-связей (в данном случае *N*-деметилирование), которое сопровождалось переносом протона от растворителя [8].

В работе изучены взаимодействия активированных ацетиленов с некоторыми циклическими и ациклическими β -аминокетонами, содержащими третичную аминогруппу. С этой целью нами прежде всего был синтезирован бис[(индан-1-он-2-ил)метил]метиламин 2 (схема 1). Это «двойное» основание Манниха получено с выходом 43% каскадной конденсацией α -инданона 1 с формальдегидом и метиламином в растворе соляной кислоты.

Основание Манниха 2 содержит два заместителя, имеющих в β-положении от аминогруппы оксогруппу, способную к обратимой таутомеризации енольного типа, что затрудняет предсказание направления реакции этого симметричного β-аминодикетона с активированными ацетиленами – метиловыми эфирами ацетилендикарбоновой и ацетиленмонокарбоновой кислот (АДКЭ и АМКЭ, соответственно).

Нами установлено, что в обоих случаях протекали домино-реакции, которые привели к получению неожиданных и совершенно различных по структуре продуктов гетероциклизации. Так, в случае АДКЭ конечным продуктом оказался 3,4-ди-(метоксикарбонил)-2-метил-1,2-дигидро-9*H*-индено[2,1-*c*]пиридин **3** (схема 2).

Каскад реакций, по-видимому, начинается с электрофильной атаки амина 2 активированным ацетиленом и формирования промежуточного 1,3цвиттер-иона А. Этот фрагмент имеет две сильные электроноакцепторные метоксикарбонильные группы. Наиболее удалённая от азоний-катиона электроноакцепторная группа сильнее делокализует С-анионный заряд, стабилизируя аминомалеатную форму цвиттер-иона и, тем самым, увеличивая стерически его способность к внутримолекулярному нуклеофильному присоединению к кетонной группировке. По-видимому, именно это способствует внутримолекулярной циклизации с образованием промежуточного 1,5-цвиттер-иона в



виде 4а-оксиинденопиперидеина В. При замене АДКЭ на АМКЭ продукт типа 3 не удается идентифицировать в реакционной смеси; аналогичные случаи отсутствия циклизации анионов типа А по карбонилу отмечены в [6, 7]. В 1,5-цвиттер-ионе В затем происходит перенос протона от уходящей СН₂-арильной группы на О-анион с нейтрализацией атома азота и формированием молекулярного инденопиперидеинола **D**. В работе [8] установлено, что подобный О-анион отщеплял протон от растворителя (CHCl₃ или дейтерон от CDCl₃) и превращался с потерей атомом азота одной метильной группы в конечный продукт – 1-метил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ол. В нашем случае аналогичный инденопиперидеинол **D** не удалось зафиксировать в реакционной смеси методом ВЭЖХ-МС, что, по-видимому, связано с быстрой его дегидратацией, формирующей энергетически более выгодную сопряжённую диеновую систему в конечном дигидро-2-азафлуорене – продукте **3**. Строение инденопиридина **3** подтверждено спектральными данными. В его масс-спектре присутствует пик [M + 1] 300. В ИКспектре наблюдается две полосы поглощения, относящихся к карбоксильным группам двух сложноэфирных фрагментов при 1680 и 1741 см⁻¹, в спектре ЯМР ¹Н синглетный сигнал протонов *N*-метильной группы смещен на 0.6 м.д. в слабое поле относительно аналогичного сигнала в исходном аминокетоне **2**, а в области 3.79–3.93 м.д. проявляются два новых синглетных сигнала (ЗН каждый) от протонов двух метоксикарбонильных групп.

Необходимо отметить, что аминометилирование α -инданона с последующим кипячением реакционной смеси (без выделения промежуточного двойного основания Манниха **2**) в 48% бромистоводородной кислоте (схема 3), приводит к его внутримолекулярной циклоконденсации и последующей дегидратации с образованием другого производного 2-







азафлуорена, а именно к 3-метилтетрагидроспиро-[индено[2,1-*c*]-пиридин-1,2'-индан]-1'-ону **4** с выходом 38%.

Нами установлено, что при использовании в реакции с β -аминокетоном **2** АМКЭ образуется соединение **5**, имеющее строение 5-метилтетрагидроспиро[индено[2,1-*c*]азоцин-1,2'-индан]-1'-она (схема 4). В этом случае рассмотренный выше путь взаимо-действий становится кинетически не реализуемым, и вместо первичной внутримолекулярной нуклеофильной атаки С-анионом кетонной группы в аналогичном цвиттер-ионе **A'** происходит её обратимое таутомерное превращение в енол **E**.

При возникновении таутомера E, содержащего при заряженном атоме азота как аллильный, так и анион-винильный фрагменты, появляется вероятность протекания (через четырёх- или шестичленное переходное состояние) внутримолекулярной [1,3]-сигматропной перегруппировки аллильного типа [10].

Подобные сигматропные процессы наблюдались в экспериментах при изучении взаимодействий активированных ацетиленов с линейными или гетероциклическими третичными аминами, обязательно содержащими N-аллильные группировки [8, 11-23]. Указанные взаимодействия происходят через промежуточные 1,3-цвиттерионы, приводя к преобразованию аллиламинной группировки путём её удлинения на два атома C_{sp2}. А именно, к получению линейных, ациклических пента-1,4-диенаминов [4, 8] или к расширению азагетероцикла в частично гидрированных азинах или азепинах [11, 19]. В случае использования в подобной реакции азагетероциклических *N*-илидов,





содержащих эндоциклические аллиаминные группировки, процесс протекает через 1,4-цвиттерионы с расширением тетрагидропиридинового фрагмента уже на триаду атомов углерода C_{sp3} , C_{sp2} , C_{sp2} и образованием тетрагидроазонинового цикла [20–23]. В большинстве рассмотренных случаев оригинальные трансформации приводят к получению реструктурированных азагетероциклов, которые включают пента-1,4-диеновый фрагмент.

В нашем случае образовавшийся аминоаллильный таутомер Е перегруппировывается в производное 2-аллилакрилата F, а затем претерпевает внутримолекулярную циклоконденсацию альдольно-кротонового типа двух своих инданоновых фрагментов с последующим отщеплением молекулы воды от промежуточного спирта G и формированием конечного продукта 5.

В реакционных смесях, полученных по обоим рассмотренным выше маршрутам, методом ВЭЖХ-МС обнаружено присутствие енаминов **H** с $[M]^+ m/z$ 259 (в реакции с АМКЭ) и $[M]^+ m/z$ 317 (в реакции с АДКЭ их, к сожалению, не удалось выделить в индивидуальном виде). Они, по-видимому, могли образоваться из цвиттер-ионов **A** путём внутримолекулярного сдвига протона от инданонового фрагмента к С-анионному центру с одновременным отщеплением одной 2-метиленинданоновой группы С. В обеих мультикомпонентных реакционных смесях этот продукт С, имеющий пик молекулярного иона $[M]^+$ m/z 144 также был идентифицирован методом ВЭЖХ-МС (схема 5).

В то же время в случае реакции АМКЭ или АДКЭ с β -аминокетоном 6, который является гомологом аминокетона 2, вместо ожидаемых целевых соединений типа 3 или 5 были получены и охарактеризованы акрилат 7а и малеат 7b, гомологичные вышеуказанным енаминам H (схема 6).

Нами было изучено взаимодействие АДКЭ с такими β -аминокетонами, как *N*-метил-*N*,*N*-бис(2-ароилэтил)амины **8a**, **b** и 3-ароилпиперидолы **9a**, **b**. Установлено, что во всех четырёх случаях протекали каскадные процессы, которые приводили к смесям из двух пар соединений: (**10a** + **11a**) и (**10b** + **11b**) (схема 7).

Ранее [27] нами предварительно сообщалось, что при взаимодействии оснований Манниха 8а, b с АДКЭ образуются 1-азабицикло[3.3.1]нонаны 10а, b и что этот процесс двойной циклизации, по-



Схема 7.



видимому, происходит через образование 3-ароилпиперидолов. В настоящей работе при воспроизведении этих опытов и более тщательном разделении составов реакционных смесей кроме указанных 1-азабицикло[3.3.1]нонанов **10а**, **b** нами были выделены также продукты элиминирования одной алкиларильной группы от промежуточного цвиттер-иона с переносом от этой группы протона на анионный центр и нейтрализацией таким образом аммонийного атома азота.

В случае взаимодействия АДКЭ с 1-метил-3ароилпиперидолами 9a, b образование из этих соединений азабициклононанов 10a, b подтвердило высказанное ранее [27] предположение об одной из ступеней химизма формирования конечной бициклической системы. В то же время из этой реакционной смеси неожиданно были выделены линейные енамины 11a, b, что может быть связано с лёгкой обратимостью превращений ретроальдольного типа (схема 8).

Все вновь синтезированные соединения были протестированы на вероятную биологическую активность с использованием интернет-системы PASS [12]. Тестирование демонстрирует разнообразную потенциальную биологическую активность этих соединений довольно высокого уровня (65– 80%). Это делает перспективной разработку их синтеза с целью поиска лекарственных препаратов на их основе. Для соединений **3** и **4** прогнозируется антиневротическая активность, для соединений **2** и **4** – обезболивающая активность, субстратами для цитохрома СҮР2Н могут служить соединения **2**, **5**, **7а** и **7b**. Соединение **5** согласно прогнозу должно обладать ярко выраженной антиэпилептической и антипаркинсонической активностью (71–75%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на фурьеспектрометре «Infralum FT-801» в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹Н записаны на спектрометре «Varian Unity Plus 400 » или «Jeol JNM-ECA 600» (с рабочей частотой 400 или 600 МГц для протонов и 100.6 и 150.9 МГц для ядер атомов углерода). Химические сдвиги в спектрах ЯМР измерены в м.д. (б-шкала), константы спин-спинового взаимолействия Ј приведены в Ги для всех случаев. В качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы растворителей CDCl₃: 7.26 м.д. (в спектрах ЯМР ¹Ĥ) и 77.36 м.д. (в спектрах ЯМР ¹³С) или ДМСО-*d*₆ 2.49 м.д. (в спектрах ЯМР ¹Н) и 39.43 м.д. (в спектрах ЯМР ¹³С). Для анализа реакционной смеси и чистоты выделенных соединений использовался жидкостной хроматограф Agilent 1100 с детекторами DAD, ELSD Sedex 75, совмешенный с масс-спектрометром Agilent LC/MSD VL. электрораспылением. Температуры ионизания плавления измерены в открытых капиллярах на приборе «SMP 10». Элементный анализ выполнен на приборе Vario Macros Cube. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Sorbfile (проявление парами йода), для колоночной хроматографии использовали SiO₂ (40-100 меш).

Известное базовое исходное соединение **6** получено по методике [26], соединения **8a**, **b** и пиперидолы **9a**, **b** получены по [27]. Использованы коммерческие (Sigma-Aldrich) ацетофенон, 2-ацетилтиофен, α-инданон и α-тетралон.

Гидрохлорид бис[(индан-1-он-2-ил)метил]метиламина (2). Смесь 10.0 г (76 ммоль) α -инданона 1, 2.3 г (76 ммоль) параформа, 2.5 г (38 ммоль) гидрохлорида метиламина, 10 мл 10%-ной соляной кислоты перемешивали при нагревании до гомогенизации реакционной массы. Полученный раствор затем кипятили еще 30 мин и выдерживали сутки при 20°С. Осадок отделяли, промывали ацетоном и сушили. Выход 9.70 г (72%), светло-коричневый порошок, т.пл. 134–136°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1660 (С=О). Масс-спектр, *m/z* 319 [*M* – HCl]⁺. Найдено, %: С 70.92; H 6.27; N 3.92. C₂₁H₂₂NO₂Cl. Вычислено, %: С 70.88; H 6.23; N 3.94. *M* 355.13.

Для получения свободного основания Манниха **2** к раствору 5.0 г (14 ммоль) соли Манниха **2** в 200 мл холодной воды при перемешивании и охлаждении на ледяной бане добавляли 3.0 г (28 ммоль) Na₂CO₃. Основание Манниха экстрагировали эфиром, экстракт сушили, растворитель упаривали. Выход 1.93 г (43%), белые кристаллы, т.пл. 70–72°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 2.28 с (3H, NCH₃), 2.4–2.55 м (2H, ArCH₂), 2.25–3.00 м (6H, ArCH₂, 2NCH₂), 3.21–3.28

м [2H, 2(2-CH)], 7.21–7.28 м [2H, 2(4-H)], 7.30–7.37 м [2H, 2(6-H)], 7.61–7.66 м [2H, 2(7-H)], 7.70 т [2H, 2(5-H), *J* 7.6 Гц]. Масс-спектр, *m/z* 320 [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 79.00; Н 6.65; N 4.37. С₂₁H₂₁NO₂. Вычислено, %: С 78.97; Н 6.63; N 4.39. *M* 319.16.

3,4-Ди(метоксикарбонил)-2-метил-2,9-дигидро-**1***Н***-индено[2,1-***с***]пиридин (3). К раствору 1.00 г** (3.1 ммоль) соединения 2 в 10 мл хлороформа прибавляли 0.46 мл (3.8 ммоль) АДКЭ, кипятили в течение двух часов. После охлаждения растворитель упаривали, остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент – гексан-этилацетат, 3:1). Выход 0.34 г (36%), коричневое масло. ИК спектр, v, см⁻¹: 1741 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ. м.д.: 2.88 c (3H, NCH₃), 3.26 c (2H, ArCH₂), 3.79 c (3H), 3.93 c (3H, COOCH₃), 4.41 c (2H, NCH₂), 7.14 т (1Н, 7-Н, Ј 7.6 Гц), 7.23 т (1Н, 6-Н, Ј 7.6 Гц), 7.37 д (1Н, 8-Н, Ј 7.6 Гц), 7.63 д (1Н, 5-Н, Ј 7.6 Гц). Масс-спектр, m/z 300 $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 68.25; H 5.75; N 4.66. С₁₇Н₁₇NO₄. Вычислено, %: С 68.22; H 5.72; N 4.68.

3-Метил-1,2,3,4-тетрагидро-5*H*-спиро[индено-[2,1-с]пиридин-1,2'-индан]-1'-он (4). Смесь 10.0 г (76 ммоль) α-инданона 1, 2.3 г (76 ммоль) параформа, 2.5 г (38 ммоль) гидрохлорида метиламина, 10 мл 10%-ной соляной кислоты перемешивали при нагревании до гомогенизации реакционной массы. Полученный раствор затем кипятили еще 30 мин, до охлаждали комнатной температуры. К реакционной массе добавляли 80 мл 48%-ной HBr, кипятили 3 ч. охлаждали и нейтрализовали Na₂CO₃, образовавшуюся суспензию обрабатывали этилацетатом. Экстракт промывали водой, сушили, упаривали, остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент – гексан-этилацетат, 10:1-1:10). Выход 8.67 г (38%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 164–166°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1674 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 2.45 с (3H, NCH₃), 2.64 с (2H, 3'-CH₂), 3.23 д (1H), 3.68 д (1Н, 4-СН₂, *J* 11.0 Гц), 3.35–3.50 м (4Н, 2,5-СН₂), 6.43 д (1H, 6-H, *J* 7.6 Гц), 6.95 т (1H, 8-H, *J* 7.6 Гц), 7.03 т (1Н, 7-Н, Ј 7.6 Гц), 7.35 д (1Н, 9-Н, Ј 7.6 Гц), 7.49 т (1Н, 6'-Н, Ј 7.6 Гц), 7.57 д (1Н, 4'-Н, Ј 7.6 Гц), 7.67 т (1Н, 5'-Н, Ј 7.6 Гц), 7.86 д (1Н, 7'-Н, Ј 7.6 Гц). Масс-спектр, m/z 302 $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 83.70; Н 6.37; N 4.63. С₂₁Н₁₉NO. Вычислено, %: С 83.69; H 6.35; N 4.65. M 301.15.

Метил 5-метил-1,2,5,6-тетрагидро-7*H*-спиро-[индено[2,1-*c*]азоцин-1,2'-индан]-1'-он-3-карбоксилат (5). К раствору 1.00 г (3.3 ммоль) соединения 2

в 10 мл хлороформа прибавляли 0.35 мл (4.0 ммоль) АМКЭ, кипятили в течение двух часов. После охлаждения растворитель упаривали, остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент – гексан-этилацетат, 5:1). Выход 0.42 г (33%), темно-желтое масло. ИК спектр. v. cm^{-1} : 1741 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м.д.: 1.93 д (1Н), 2.52 д (1Н, 3'-СН₂, J 12.4, 12.4 Гц), 2.20 с (3Н, NCH₃), 2.62 д (1H, NCH₂, J 16.5 Гц), 2.99 д (2H, 7-H, J 6.2 Гц), 3.15 д (1H, NCH₂, J 16.5Гц), 3.66 уш.д (1Н, 2-Н, Ј 11.0 Гц), 3.85 с (3Н, СООСН₃), 3.92 уш.с (1Н, 2-Н), 7.34–7.42 м (6Н, Наром, NCH=CCO), 7.56 т (1Н, 6'-Н, Ј 7.6 Гц), 7.82 д (1Н, 4'-Н, Ј 7.6 Гц), 8.72 д (1H, 7'-H, J 7.6 Гц). Масс-спектр, m/z 386 $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 77.95; Н 6.06; N 3.62. С₂₅Н₂₃NO₃. Вычислено. %: С 77.90: Н 6.01: N 3.63.

Метил-3-[*N*-метил-*N*-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-он-2-ил)метил]акрилат (7а). К раствору 1.00 г (2.9 ммоль) соединения 6 в 10 мл хлороформа прибавляли 0.31 мл (3.5 ммоль) АМКЭ, кипятили в течение двух часов. После охлаждения растворитель упаривали, остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент – гексан-этилацетат, 5:1). Выход 0.44 г (56%), желтые кристаллы, т.пл. 61-63°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1720, 1690 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1.79–1.82 м (1Н), 2.71-2.75 м (1Н, 3'-СН₂), 2.14-2.17 м (1Н, СНСО), 2.79 уш.с (3Н, NCH₃), 2.98–3.01 м (2Н, 4'-CH₂), 3.34–3.37 м (1Н), 3.83 уш.д (1Н, NCH₂, J 14 Гц), 3.62 с (3H, COOCH₃), 4.55 д (1H, =СНСОО, *J* 15.0 Гц), 7.23 д (1Н, 5'-Н, Ј 7.5 Гц), 7.29 т (1Н, 7'-Н, Ј 7.6 Гц), 7.44 д (1H, =CHN, *J* 15.0 Гц), 7.48 т (1H, 6'-H, *J* 7.6 Гц), 7.97 д (1Н, 8'-Н, J 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 26.6, 28.5, 35.8, 46.9 и 50.6 (NCH₃ и OCH₃), 57.3, 84.33, 126.8, 127.4, 128.8, 132.1, 133.8, 143.8, 152.9 (=C(N)COO), 169.9 (COO), 197.9 (PhCO). Масс-спектр, m/z 274 $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 70.34; Н 7.04; N 5.10. С₁₆Н₁₉NO₃. Вычислено, %: С 70.31; H 7.01; N 5.12.

Диметил-2-[*N*-метил-*N*-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-он-2-ил)метил]малеат (7b). К раствору 1 г (2.9 ммоль) соединения 6 в 10 мл хлороформа прибавляли 0.42 мл (3.5 ммоль) АДКЭ, кипятили в течение двух часов. После охлаждения растворитель упаривали, остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент – гексан–этилацетат, 1:1). Выход 0.48 г (50%), желтые кристаллы, т.пл. 71–73°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1730, 1680 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 1.74–1.76 (1Н) и 2.74–2.76 м (1Н, 3'-CH₂), 2.12–2.15 м (1H, CHCO), 2.83 с (3H, NCH₃), 3.02–3.05 м (2H, 4'-CH₂), 3.27 д.д (1H, *J* 8 Гц), 3.85 д (1H, NCH₂, *J* 5 Гц), 3.51 с (3H, COOCH₃), 3.81 с (3H, COOCH₃), 4.65 с (1H, =CHCOO), 7.13 д (1H, 5'-H, *J* 7.5 Гц), 7.17 т (1H, 7'-H, *J* 7.6 Гц), 7.38 т (1H, 6'-H, *J* 7.6 Гц), 7.78 д (1H, 8'-H, *J* 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 26.91, 28.71, 38.48, 46.62 и 50.81 (NCH₃ и OCH₃), 53.00, 84.76, 126.80, 127.34, 128.82, 132.03, 133.75, 143.89, 155.06 (=C(N)COO), 165.92 (COO), 168.01 (COO), 197.97 (PhCO). Масс-спектр, *m/z* 332 [*M* +1]⁺. Найдено, %: C 65.25; H 6.42; N 4.20. C₁₈H₂₁NO₅. Вычислено, %: C 65.24; H 6.39; N 4.23.

Диметил-4,6-дигидрокси-4,6-дифенил-1азабицикло[3.3.1]нон-2-ен-2,3-дикарбоксилат (10а), диметил-1-[*N*-метил-*N*-(2-бензоил)этил-1амино]малеат (11а). К раствору 1.0 г (3.39 ммоль) пиперидола 9а в 10 мл хлороформа прибавляли 0.5 мл (4.07 ммоль) АДКЭ, выдерживали при 20°С 48 часов. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент – гексан-этилацетат, 10:1-1:1). Соединение 10а. Выход 0.52 г (36%), бесцветные кристаллы, т.пл. 113-115°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1747 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-d₆), б, м.д.: 1.67 д (1Н, 7-Н, Ј 13.2 Гц), 2.13–2.19 м (1Н, 7-Н), 3.41-3.49 м (3Н, 5-Н, 8-Н и 9-Н), 3.52 с (3Н), 3.72 с (3Н, СООСН₃), 3.62 т (1Н, 8-Н, *J* 11.9 Гц), 4.29 д.д (1Н, 9-Н, Ј 3.7, 11.6 Гц), 4.91 с (1Н, ОН), 5.12 с (1Н, ОН), 7.00 т (1H, H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.21 т (2H, H_{аром}, J 6.8 Гц), 7.27 т (2Н, Н_{аром}, *J* 7.3 Гц), 7.41–7.49 м (3Н, Н_{аром}), 7.71 д (2Н, Н_{аром}, J 7.4 Гц). Масс-спектр, *m/z* 424 [M + 1]⁺. Найдено, %: С 68.45; Н 6.05; N 3.34. С₂₄Н₂₅NO₆. Вычислено, %: С 68.07; Н 5.95; N 3.31. Соединение 11а. Выход 0.16 г (15%), желтое масло. ИК спектр, v, см⁻¹: 1685, 1750 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 2.88 с (3H, NCH₃), 3.26 т (2Н, СОСН₂, *J* 7.1 Гц), 3.59 т (2Н, NCH₂, *J* 7.1 Гц), 3.62 c (3H, COOCH₃), 3.90 c (3H, COOCH₃), 4.63 c (1H, =CHCOO), 7.44–7.48 м (2H, H_{аром}), 7.55–7.60 м (1Н, Н_{аром}), 7.92 д.д (2Н, Н_{аром}, *J* 8.25, 1.38 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 28.71, 38.48, 46.62 (NCH₃), 50.81 (OCH₃), 53.00 (OCH₃), 84.76, 126.80, 127.34, 128.82, 132.03, 133.75, 143.89, 154.45 [=C(N)COO], 166.03 (COO), 167.98 (COO), 197.79 (PhCO). Масс-спектр: m/z 306 $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 62.99; Н 6.30; N 4.55. С₁₆Н₁₉NO₅. Вычислено, %: C 62.94; H 6.27; N 4.59.

Метил-4,6-дигидрокси-4,6-ди(тиофен-2-ил)-3-[(метилперокси)-2-метил]-1-азабицикло[3.3.1]нон-2-ен-2-карбоксилат (10b), диметил-1-[*N*метил-*N*-(2-тиеноил-2)этил-1-амино]малеат (11b). Получали аналогично соединениям 10а и 11а из 1.0 г (3.3 ммоль) пиперидола 9b и 0.49 мл (4.0 ммоль) АДКЭ. Соединение 10b. Выход 0.63 г (44%), бесцветные кристаллы, т.пл. 105-107°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 1742 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), б, м.д.: 1.87–2.02 м (2H, 7-H), 3.41–3.47 м (2Н. 8-Н. 9-Н). 3.58–3.63 м (1Н. 8-Н). 3.64–3.65 м (1H, 5-H), 3.66 c (3H), 3.85 c (3H, COOCH₃), 4.03 д.д (1H, 9-H, J 3.8, 11.5 Гц), 4.85 с (1H, OH), 5.55 с (1Н, ОН), 6.80-6.83 м (1Н, Наром), 6.86 д.д (1Н, Наром, J 1.2, 3.6 Гц), 7.09 д.д (1Н, Наром, J 1.0, 5.0 Гц), 7.15-7.17 м (1Н, Наром), 7.72 д.д (1Н, Наром, Ј 1.0, 5.0 Гц), 7.91 д (1Н, Н_{аром}, J 3.9 Гц). Масс-спектр, *m/z* 436 [M + 1]⁺. Найдено, С 55.35; Н 4.91; N 3.20. С₂₀Н₂₁NO₆S₂. Вычислено, %: С 55.16; Н 4.86; N 3.22. **Соединение 11b.** Выход 0.11 г (11%), желтое масло. ИК спектр, v, см⁻¹: 1670, 1740 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 2.85 с (3H, NCH₃), 3.17 т (2H, COCH₂, *J* 6.9 Гц), 3.56 т (2H, NCH₂, *J* 7.1 Гц), 3.61 c (3H), 3.89 c (3H, COOCH₃), 4.59 c (1H, =CHCOO), 7.12 т (1H, 4'-H, J 4.8 Гц), 7.65 д.д (1H, 3'-Н, Ј 4.8, 1.37 Гц), 7.71 д (1Н, 5'-Н, Ј 4.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 38.36, 48.62, 50.92, 53.14, 85.82, 128.45, 128.82, 132.70, 134.56, 143.72, 154.44 (=C(N)COO), 166.09 (COO), 168.03 (COO), 190.64 (PhCO). Macc-спектр: m/z 312 $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 54.02; Н 5.54; N 4.47. С₁₄Н₁₇NO₅S. Вычислено, %: С 54.01; Н 5.50; N 4.50.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН 5–100.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Вацуро К.В, Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. М: Химия, **1976**, 528.
- Hendrickson J.B., Rees R. J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 1250.
- Hendrickson J.B., Rees R., Templeton J.F. J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 107.
- 4. George M.V., Khetan S.K., Gupta R.K. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, *19*, 279.
- 5. Костяновский Р.Г., Самойлова З.Е., Зарифова М. Изв. Акад. Наук СССР, Сер. Хим. **1973**, 22, 1686. [Kostyanovskii R.G., Samoilova Z.E., Zarifova M. Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. **1973**, 22, 1649.]

- Зайченко Н.Л., Червин И.И., Вознесенский В.Н., Эльнатанов Ю.И., Костяновский Р.Г. Изв. Акад. Наук СССР, Сер. Хим. 1988, 37, 779. [Zaichenko N.L., Chervin I.I., Voznesenskii V.N., El'natanov Yu.I., Kostyanovskii R.G. Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. 1988, 37, 663.]
- Kostyanovsky R.G., El'natanov Yu.I., Chervin I.I., Konovalikhin S.V., Zolotoi A.B., Atovmyan L.O. Mendeleev Commun. 1996, 6, 143.
- Schwan A.L., Warkentin J. Can. J. Chem. 1988, 66, 1686.
- Солдатенков А.Т., Ле Туан Ань, Колядина Н.М., Ильин А.П., Чыонг Хонг Хиеу. Ханой: Знания, 2014, 250.
- Реутов О.А, Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия. Часть 4. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004, 299.
- 11. Hassner A., Da'Costa R., McPhail A.T., Butler W. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3691.
- 12. Hayakawa K., Motohiro S., Fujii I., Kanematsu K. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 4605.
- Singh A., Archer S., Hoogsteen K., Hirschfeld J. J. Org. Chem. 1982, 47, 752.
- Hayakawa K., Fujii I., Kanematsu K. J. Org. Chem. 1983, 48, 166.
- Singh A., Archer S., Hoogsteen K., Hirschfeld J. J. Org. Chem. 1983, 48, 173.
- Chao S., Kunng F.-A., Gu J.-M., Ammon H.L., Mariano P. J. Org. Chem. 1984, 49, 2709.
- Varlamov A.V., Borisova T.N., Voskressensky L.G., Soklakova T.A., Kulikova L.N., Chernyshev A.I., Alexandrov G.G. *Tetrahedron Lett.* 2002, *43*, 6767.
- Voskressensky L.G., Borisova T.N., Kulikova L.N., Varlamov A.V., Catto M., Altomare C., Carotii A. *Eur. J.* Org. Chem. 2004, 3128.

- Воскресенский Л.Г., Борисова Т.Н., Бабаханова М.И., Червякова Т.М., Титов А.А., Бутин А.В., Неволина Т.А., Хрусталёв В.Н., Варламов А.В. *ХГС*. 2013, 49, 1098. [Voskressensky L.G., Borisova T.N., Babakhanova M.I., Chervyakova T.M., Titov A.A., Butin A.V., Nevolina T.A., Khrustalev V.N., Varlamov A.V. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2013, 49, 1024.]
- Солдатенков А.Т., Волков С.В., Солдатова С.А. *XГС*.
 2007, *43*, 613. [Soldatenkov А.Т., Volkov S.V., Soldatova S.A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2007**, *43*, 508.]
- Гимранова Г.С., Солдатова С.А., Прокудина Е.Г., Солдатенков А.Т., Полянский К.Б. *ЖОрХ*. 2008, 44, 1416. [Gimranova G.S., Soldatova S.A., Prokudina E.G., Soldatenkov A.T., Polyanskii K.B. *Russ. J. Org. Chem.* 2008, 44, 1399.]
- Солдатенков А.Т., Солдатова С.А., Сулейманов Р.Р., Колядина Н.М., Хрусталёв В.Н. *ХГС*. 2010, 46, 306. [Soldatenkov А.Т., Soldatova S.A., Suleimanov R.R., Kolyadina N.M., Khrustalev V.N. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2010, 46, 245.]
- Солдатенков А.Т., Солдатова С.А., Сулейманов Р.Р., Полянский К.Б., Коцюба В.Е., Смольяков А.Ф., Хрусталёв В.Н., Антипин М.Ю. *ЖОрХ*. 2011, 47, 1700. [Soldatenkov А.Т., Soldatova S.A., Suleimanov R.R., Polyanskii K.B., .Kotsyuba V.E, Smol'yakov A.F., Khrustalev V.N., Antipin M.Yu. Russ. J. Org. Chem. 2011, 47, 1738.]
- Малкова А.В., Полянский К.Б., Солдатенков А.Т., Солдатова С.А., Меркулова Н.Л. *ЖОрХ*. 2015, *51*, 1050. [Malkova A.V., Polyanskii K.B., Soldatenkov A.T., Soldatova S.A., Merkulova N.L. *Russ. J. Org. Chem.* 2015, *51*, 1033.]
- 25. http://pharmaexpert.ru/passonline/
- 26. Волков С.В. Дис. ... канд. хим. наук. М. 2007.
- 27. Plati J.T., Wenner W. J. Org. Chem. 1949, 14, 543.

Cascade synthesis of 2-azafluorene, azocine and azabicyclononane via the reaction of activated acetylenes with some β-amynoketones

S. A. Soldatova^{a, *}, N. V. Kolyadina^a, A. T. Soldatenkov^a, and A. V. Malkova^b

^a Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Russia, Moscow, ul. Mikluho-Maklaya 6 *e-mail: sa.soldatova@googlemail.com

^b N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of RAS, 119334, Russia, Moscow, ul. Kosygina 4

Received November 2, 2018 Revised December 8, 2018 Accepted December 28, 2018

Mannich double bases, obtained on the basis of α -indanone α -tetralone, contain bis- β -aminoketyl grouping and are promising targets for the synthesis of azahetorocyclic compounds through their interaction with methyl ethers of acetylenedicarboxylic (DMAD) and acetylene monocarboxylic acids (MAC). The set of compounds formed depends on the structure and type of activated acetylene. The reaction begins with an DMAD or MAC attack on the tertiary nitrogen of the Mannich base with the formation of a 1.3-zwitter-ion. Next the domino reaction comes, the driving force of which is the neutralization of nitrogen through the formation and/or breaking of a number of C-C bonds. In 1,3-zwitter-ion, formed from the indanon base and DMAD, its negative pole is attacked by the carbonyl group of the indane component. The following domino-reaction leads to the formation of 3,4-di(methoxycarbonyl)-2-methyl-1,2-dihydro-9H-indeno[2,1-c]pyridine. The use of the MAC for the same Mannich base creates conditions for the flow of 1.3-signatropic rearrangement. In the intermediate structure, the nitrogen is neutralized, and the negative charge apparently moves to the oxygen of the carbonyl group. Next, an aldol-crotonic interaction with the second β -aminocarbonyl fragment occurs and methyl-5-methyl-1,2,5,6tetrahydro-7H-spiro[indeno[2,1-c]azocine-1,2'-indane]-1'-on-3-carboxylate is formed. LC-MS in both reaction mixtures detected another direction of the reaction - the formation of linear enamines due to the intramolecular shift of the proton from the indane fragment to the C-anion center in the 1,3-zwitterion with simultaneous cleavage of one 2- methylindan group. This line of reaction was realized for the foundation of Mannich. Enamines methyl-3-[N-methyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-on-2-yl)methyl]acrylate and dimethyl-2-[Nmethyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-on-2-yl)methyl]maleate were isolated and characterized. The formation of 1-azabicyclo[3.3.1]nonans from the Mannich bases described earlier by us was reproduced. With a more thorough analysis of the composition of the reaction mixture, the products of elimination of one alkylaryl group from the intermediate zwitterion were isolated. The presence of linear enamines dimethyl-1-[N-methyl-N-(2-benzoyl)ethyl-1-amino]maleate and dimethyl-1-[N-methyl-N-(2-thienoyl-2)ethyl-1-amino]maleate in the reaction mixture allowed us to suggest the ease of retro-aldol transformation of 3-aroylpiperidols as a necessary stage for the formation of linear enamines. Testing of all newly synthesized compounds in the PASS Internet system demonstrates a variety of potential biological activity with a probability of 65-80%.

Keywords: β -aminoketones, bis[(indan-1-on-2-yl)methyl]methylamine, indeno[2,1-*c*]pyridines, indeno[2,1-*c*]-azocine, 1-azabicyclo[3.3.1]nonane, DMAD, MAC, [*N*-(2-aroyl)ethyl-1-amino]maleates, *N*-dealkylation