

INVESTIGATION IN THE FIELD OF AMINES AND AMMONIUM COMPOUNDS

XXX. THE SYNTHESIS OF THE 3,4,5-TRIBROMO- AND 4,5-DIBROMO DERIVATIVES OF THE 1,2,5,6-TETRAHYDROPYRIDINIUM

T. A. SAHAKIAN, A. Kh. GYULNAZARIAN, F. S. KINOYAN,

H. A. PANOSSIAN and **A. T. BABAYAN**

By bromination of dialkyl(4-penten-2-ynyl)- and (3-bromo-2,4-pentadienyl)amine hydrobromides the tertiary ammonium salts, containing 2,3,4,5-tetrabromo- and 3,4,5-tribromo-2-pentenyl groups have been obtained. The cyclization of above mentioned free amines in the result of intramolecular N-alkylation leads to 3,4,5-tribromo- and 4,5-dibromoderivatives of 1,2,5,6-tetrahydropyridinium.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Саакян Т. А., Гюльназарян А. Х., Маркарян Н. О., Паносян Г. А., Бабаян А. Т., Евстропов А. Н., Яворовская В. Е.—Арм. хим. ж., 1991, т. 44, № 2, с. 84.
2. Вартамян С. А.—Химия винилацетилена и его производных. Изд. АН АрмССР. Ереван, 1966, с. 86.
3. Мартиросян Г. Т., Аракелян Э. М., Давтян Н. М., Крбекян Г. Е., Геворкян А. В.—Арм. хим. ж., 1974, т. 24, № 3, с. 254.
4. Гюльназарян А. Х., Хачатрян Н. Г., Саакян Т. А., Киноян Ф. С., Паносян Г. А., Бабаян А. Т.—ЖОрХ, 1988, т. 24, вып. 3, с. 504.
5. Казизына Л. А., Куллетская Н. Б.—Применение УФ, ИК, ЯМР и масс-спектро-скопии в органической химии. Изд. МГУ, 1979, с. 13, 17.

Химический журнал Армении, т. 46, № 3—4, стр. 186—198, (1993 г.)

УДК 547.822.3

ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ 2-АЗАСПИРАНЫ

Р. А. КУРОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 8 X 1990

Систематизированы и обобщены данные о нестереоселективных, стереоселективных и стереоспецифических методах синтеза азотсодержащих спирогетероциклических соединений, в которых кольцо пиперидина в третьем положении сочленено с различными карбо- и гетероциклами.

Библ. ссылок 46.

Интенсивные исследования по разработке методов синтеза азотсодержащих спирогетероциклических соединений проводились с середины семидесятых годов. Поворотным моментом в этом направлении, по-видимому, явилось выделение из шкурки древесных лягушек *Dendrobates histronicus* биогенного амина, названного гистрионикотокси-

ном [1], имеющего строение 2-этинилаллил-7-этинилвинил-1-азаспиро-5,5/ундекан-8-ола. Хотя до сих пор не удалось синтетическим путем получить гистрионикотоксин, пути синтеза различных аналогов этого биогенного амина обобщены в работе [2]. Значительные успехи достигнуты также по разработке нестереоселективных и стереоселективных методов получения различных производных 1-азаспиро-5,5/ундеканов [3--13].

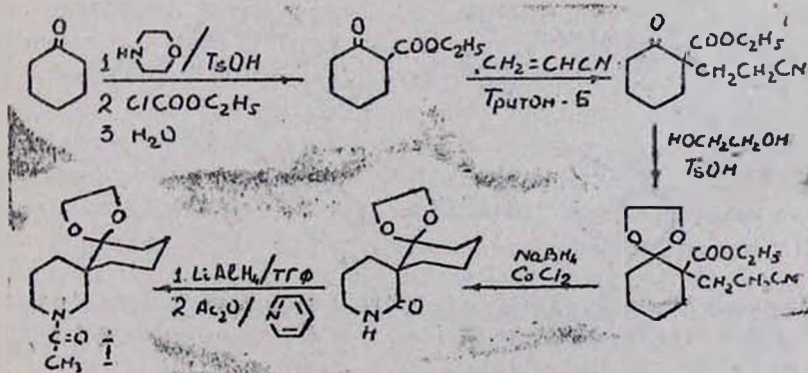
Проведены многочисленные исследования по разработке методов синтеза и выявлению биологических свойств 3-азаспиранов. Производные 3-азаспиранов обладают широким спектром биологического действия, а некоторые из них нашли применение в практической медицине, в частности, как психотропные средства [14--16].

В последние годы из растений выделены три новых алкалоида, которые являются производными 2-азаспиранов [17, 18]. Эти алкалоиды, названные нитрамином, изонитрамином и сибиринном, вызвали большой интерес у исследователей, которые начали разрабатывать нестереоселективные, а в последние годы стереоселективные методы их синтеза. Кроме этого, были проведены некоторые исследования по разработке методов синтеза и выявлению биологических свойств новых 2-азаспиранов.

Цель данного обзора—показать успехи, достигнутые в области исследования таких 2-азаспиранов, в которых кольцо пиперидина в третьем положении сочленено с различными карбо- и гетероциклами.

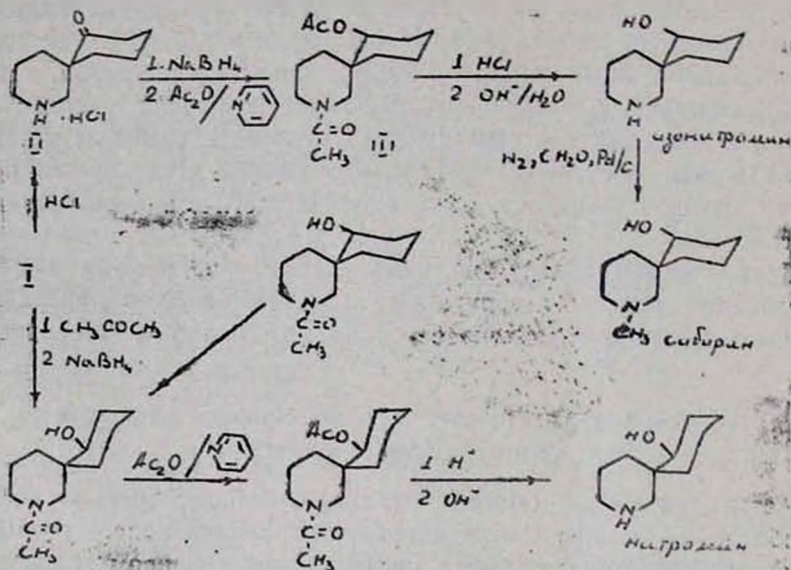
1. Нестереоселективные методы синтеза нитрамина, изонитрамина и сибирина

Метод синтеза рацематов нитрамина, изонитрамина и сибирина разработан на основе 2-этоксикарбонилциклогексанона, который получен алкилированием енамина циклогексанона эфиром хлормуравьиной кислоты. Полученный кетозфир подвергнут ципатилированию, защищена кетонная группа, а нитрильная подвергнута восстановлению, что сопровождается внутримолескулярной циклизацией с образованием спиролактама. Последний восстановлен гидридным способом и ацилирован по схеме [19].

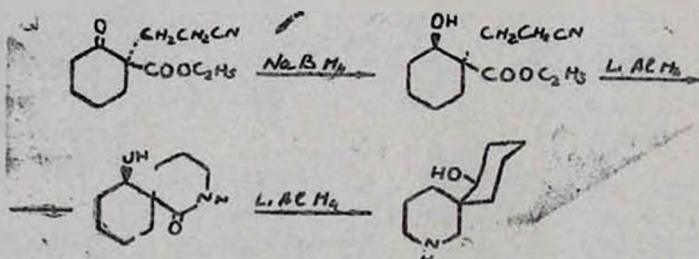


Синтезированный ключевой азаспирин I после обработки хлористым водородом превращен в гидрохлорид спирокетона II, который восстановлением боргидридом натрия и ацилированием персведен в диацетилпроизводное азаспирина III в виде одного изомера, в котором гидроксильная группа находится в экваториальном положении.

Гидролизом полученного диацетилпроизводного синтезирован изонитрамин, который восстановительным метилированием превращен в сибирын. При удалении защитной группы кетона в полученном ключевом азаспирале I и повторным восстановлением получится смесь N-ацетилнитрамина и N-ацетилизонитрамина, которая разделена хроматографическим способом. Удалением ацетильной группы в N-ацетилнитраmine синтезирован нитрамин.



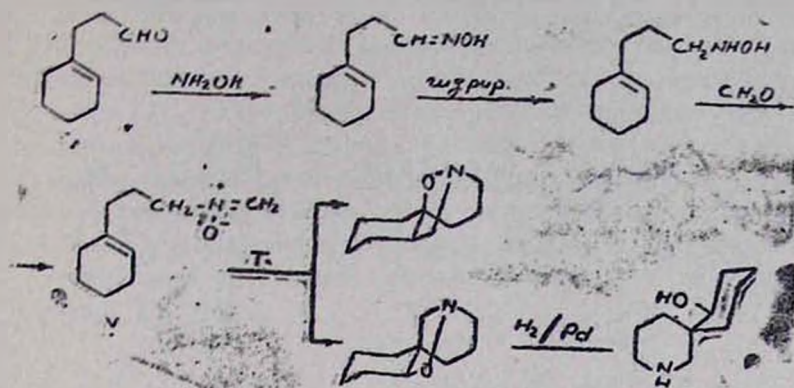
Другой метод синтеза нитраммина разработан на основе 2-этоксикарбонил-2-цианэтилциклогексана. По этому методу сначала боргидридом натрия гидрируется карбонильная группа, после чего вещество подвергается двойному гидрированию алюмогидридом лития [20] по схеме:



Впервые полный синтез рацемата нитрамина разработан на основе синтеза соответствующего нитрона, его внутримолекулярной цик-

лизации и последующего гидролиза [21]. После разработки метода синтеза циклогексенпропиональдегида (IV) осуществлен синтез нитрона по следующему стандартному пути. Получен оксим альдегида IV, который восстановлен в соответствующий гидроксенламин. Последний введен в реакцию с формальдегидом. Полученный нитрон V при нагревании в результате внутримолекулярной реакции присоединения приводит к образованию двух изомерных циклических продуктов.

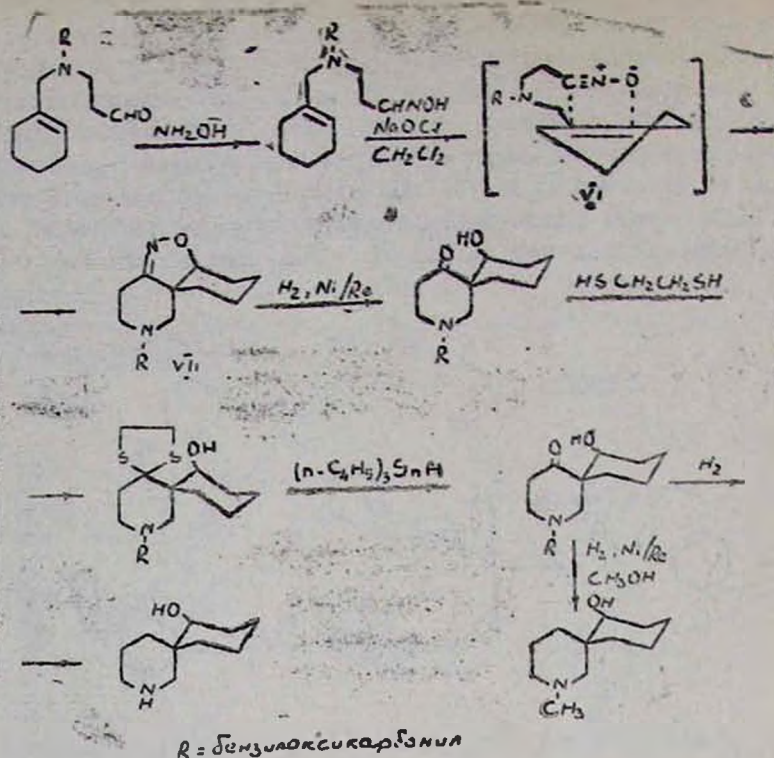
Препаративным разделением и гидрогенолизом одного из изомеров синтезирован рацемат нитрамина с высоким выходом по схеме:



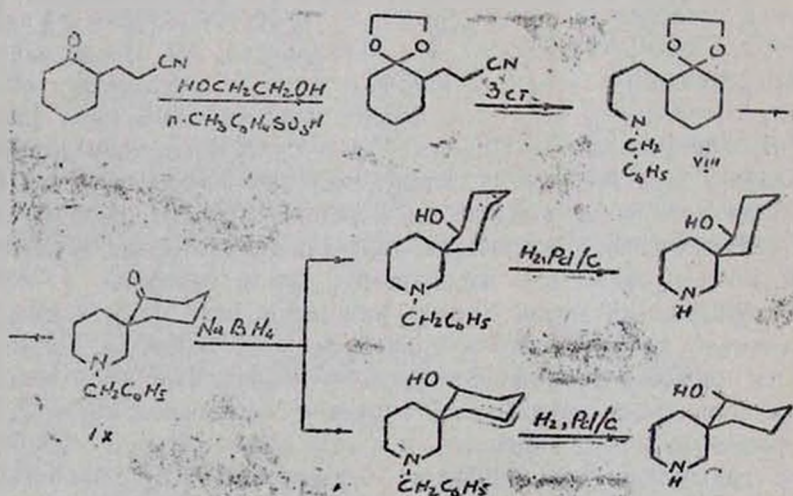
Следующий важный метод, на основе которого осуществлен полный синтез изонитрамина и сибирина, основан на реакции внутримолекулярного циклоприсоединения нитрилоксидов. Разработан метод получения соответствующего аминокальдегида циклогексанового ряда, последний превращен в оксим, который обработан водным раствором гипохлорита натрия с образованием нитрилоксида VI. Последний дает внутримолекулярную реакцию присоединения, в результате которого образуется азаспирин VII, содержащий изоксазиновый цикл [22].

При гидрировании азаспирина VII в присутствии никелевого катализатора Реня получен кетоспирт, который с помощью этиленди-тиогликоля превращен в дитиолап. Повторным гидрированием три-н-бутиловогогидридом и удалением различными способами N-защитной группы синтезированы как изонитрамин, так и сибирин.

Альтернативный метод синтеза рацематов нитрамина и изонитрамина основан на внутримолекулярной реакции Манниха. Синтез основан на применении 2-цианоэтилциклогексанона, в котором после защиты карбонильной группы восстановлена нитрильная группа, после чего проведены бензонлирование и снова восстановление. Спиртовый раствор гидрохлорида замещенного бензиламина VIII обработан газообразным формальдегидом, вследствие чего происходит внутримолекулярная реакция Манниха с образованием азаспирокетона IX с 60% выходом. Гидрированием карбонильной группы боргидридом натрия получена смесь двух спиртов в соотношении 1:1, которая раз-



делена хроматографическим путем и дебензилирована. В результате синтезированы нитрамин и изонитрамин [23] по следующей схеме:

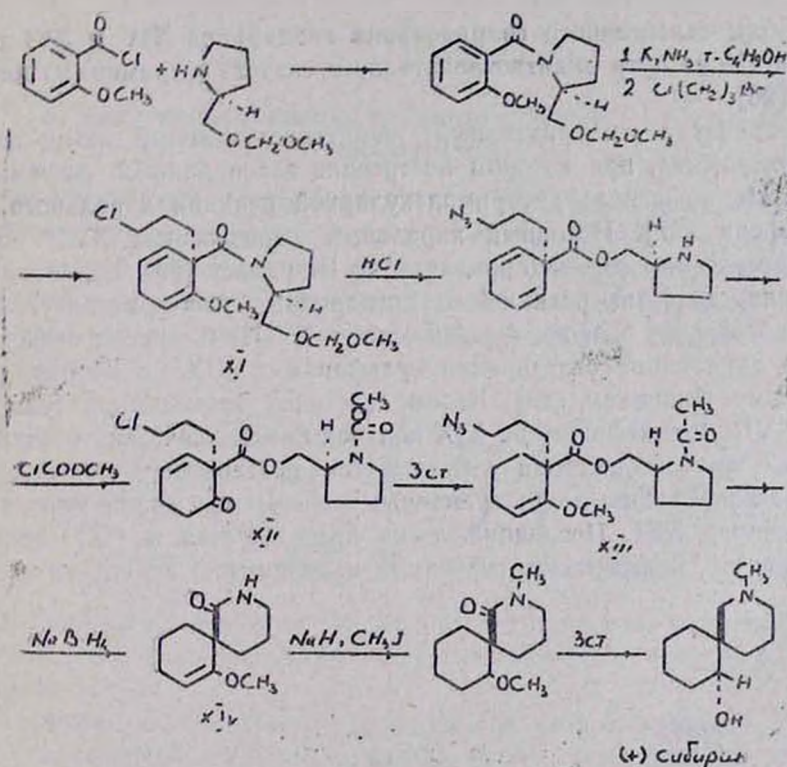


2. Энантиоселективный синтез нитрамина. изонитрамина и сибирина

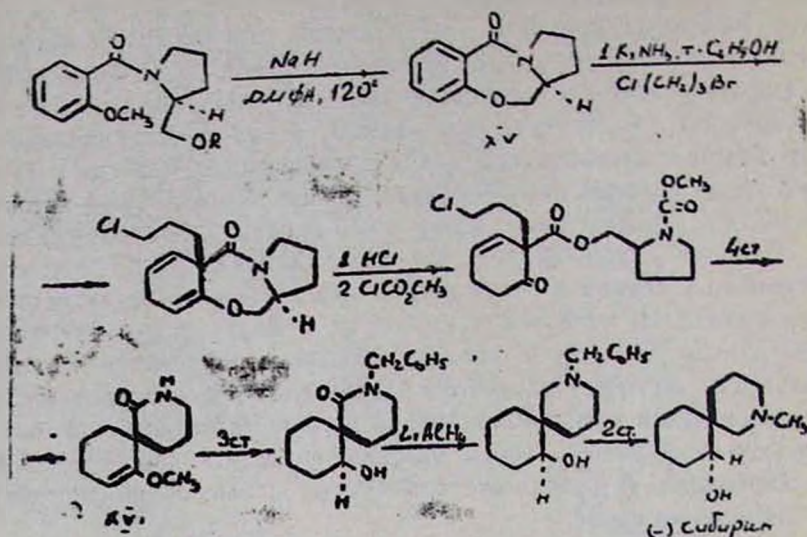
При ацилировании L-пролинола о-анизоилхлоридом получается амид, который, взаимодействуя с гидридом натрия в диметилформа-

миде, приводит к образованию бензоксазепенона. Алкилирование последнего алкилгалогенидами в условиях реакции восстановительного алкилирования по Берчу обеспечивает хорошую или отличную стереоселективность (S-конфигурация) [24]. Если реакция Берча применяется к амиду, полученному в результате взаимодействия L-пролина и о-анизоилхлорида, то в этом случае реакция также происходит стереоселективно и получается продукт с R-конфигурацией [25].

Для получения (+) сибирин амид X, полученный вышеотмеченным способом, подвергнут восстановительному алкилированию по Берчу 1-бром-3-хлорпропаном [26]. Полученный новый амид XI обработкой конц. соляной кислотой превращен в непредельный кетоамин-эфир XII, в котором атом азота алкилирован хлормуравьиным эфиром. Проводя гидрирование непредельной связи, снова защищается карбонильная группа в виде непредельного эфира, после чего образуется азид XIII, гидрированием которого боргидридом натрия получается лактам XIV с 70% выходом. После метилирования атома азота в полученном лактаме проводится стереоселективное гидрирование непредельной связи при помощи иридиевого комплексного катализатора с последующим расщеплением эфирной связи и гидрированием амидного карбонила. В результате отмеченных превращений синтезирован (+) сибирин по схеме:

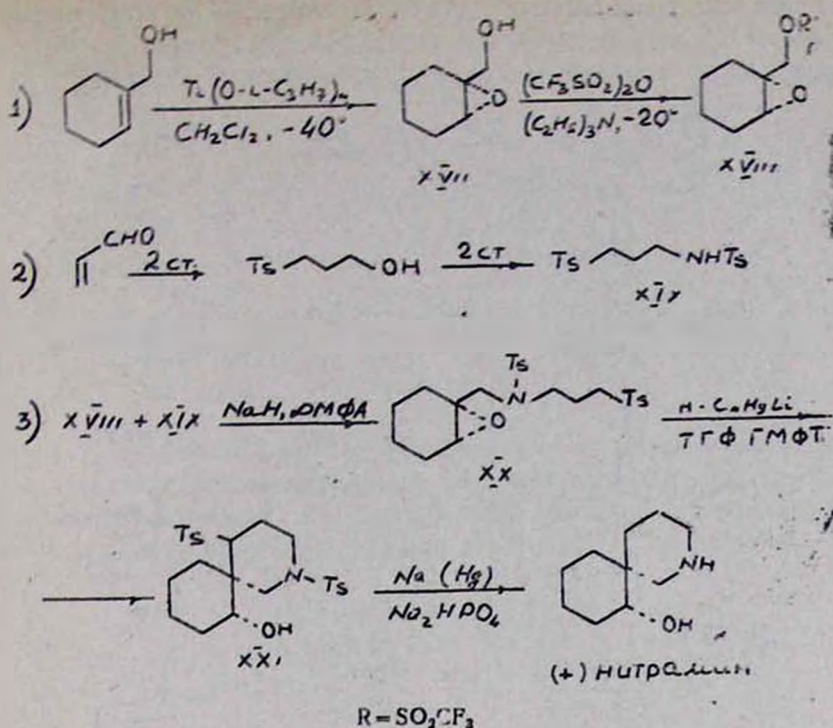


Восстановительным алкилированием по Берчу 1-бром-3-хлорпропаном бензоксазепенона XV и вышеописанными реакциями синтезирован природный (—) сибирин по схеме:



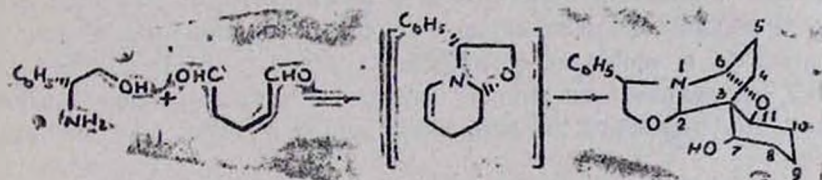
Путем селективного гидрирования енолэфиров XIV и XVI разработаны также пути энантиоселективного синтеза нитрамина и изонитрамина [26].

Разработан альтернативный энантиоселективный метод синтеза (+) нитрамина, при котором построение азаспирановой системы осуществлено на основе внутримолекулярной реакции хирального эпоксисульфона [27]. Исходный хиральный эпоксиспирт XVII получен асимметрическим эпексидированием по Шарплесу [28] циклогексенилметанола, который реакцией с ангидридом трифторметансульфокислоты превращен в эфир сульфокислоты XVIII. С другой стороны, на основе акролена синтезирован сульфонамид XIX по методу, разработанному Пинником [29]. Взаимодействием эпоксиэфира сульфокислоты XVIII и сульфонамида XIX получен кристаллический тозилат XX, который при воздействии *n*-бутиллития претерпевает внутримолекулярную циклизацию с одновременным раскрытием оксиранового цикла в азаспирин XXI. Последний легко превращается в (+) нитрамин. Последовательность вышеотмеченных превращений приведена в схеме:



3. Энантиоспецифический метод синтеза (+) и (–) изонитрамина

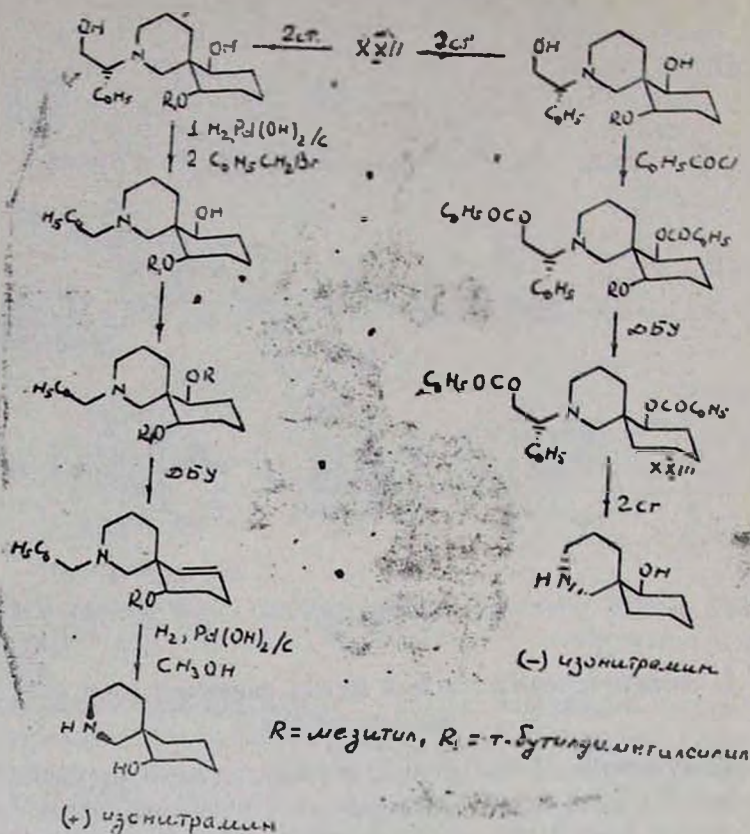
Промежуточный Δ^2 пиперидин, образующийся в результате взаимодействия глутаральдегида с (–)-фенилглицинолом, входит в реакцию со второй молекулой глутаральдегида, образуя тетрациклическое хиральное соединение XXII, в котором гидроксилсодержащее циклогексановое кольцо спиросочленено с пиперидиновым циклом в третьем положении.



Воспользовавшись этим обстоятельством, авторы работы [30] на основе хирального соединения XXII синтезировали (+) и (–) изонитрамин.

Защитив гидроксильную группу в седьмом положении, проведение восстановления алюмогидридом лития, в результате которого имеет место селективный разрыв 2C—O и 6C—O связей. Полученное соединение переведено в дибензоат, реакция которого с 1,5-диазабицикло[5,4,0]-ундец-5-опом (ДБУ) в среде диметилсульфоксида приво-

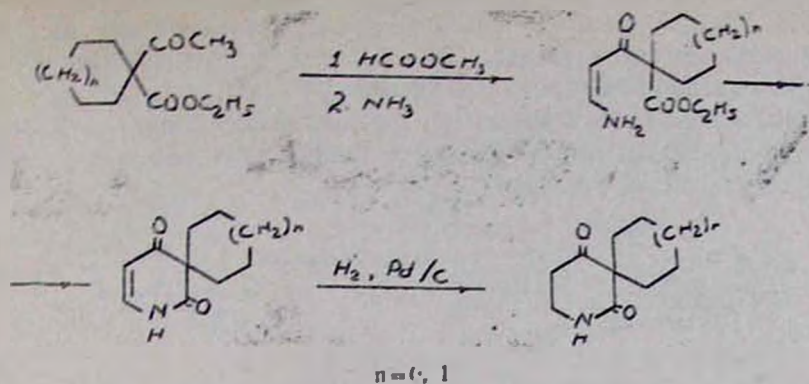
лит к олефину XXIII. После удаления защитной группы и проведения гидрирования с помощью палладия, осажденного на угле, гидрируется олефиновая связь и удаляется хиральный заместитель у атома азота, в результате чего получается (—) изонитрамин по схеме:



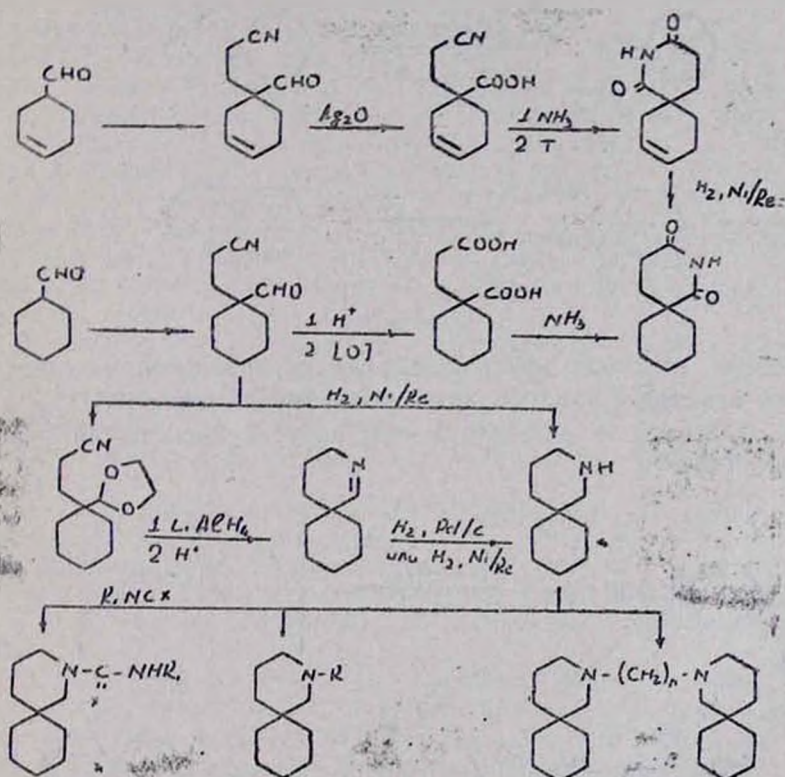
Для синтеза (+) нитрамина C_7 -гидроксильная группа защищалась трет-бутилдиметилсилильной группой и осуществлялся селективный разрыв $2C—O$ и $6C—O$ связей. После этого путем гидрирования удалялся хиральный заместитель у азота, который замещен бензильным радикалом, гидроксильная группа в одиннадцатом положении превращена в эфирную, реакцией которой с ДБУ получен олефин XXIV. Удалением защитной группы и гидрированием олефиновой связи с последующим расщеплением эфира получен (+) изонитрамин.

4. Другие методы синтеза 2-азаспиранов

В одной из первых работ разработан следующий метод синтеза 2-азаспиранов. Формилированием этиловых эфиров 1-ацетилциклоалканкарбоновых кислот с последующей обработкой водным раствором аммиака синтезированы спаминокетоны, которые внутримолекулярной циклизацией и последующим каталитическим гидрированием превращены в 1,5-диоксо-2-азаспираны [31] по схеме:



Доступные методы синтеза 2-азаспиронов и их многочисленных производных, разработанные рядом авторов, основаны на циклотизации и дальнейших превращениях циклогексанкарбоксальдегида и его частично дегидрированного аналога [32—36].

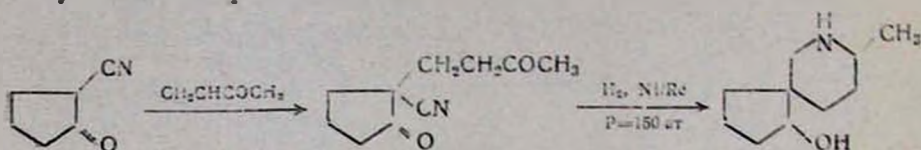


$R = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3, \text{CH}_2\text{CONH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2, \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N},$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2, \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2.$
 $R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5, n = 2, 3. X = \text{O}, \text{S}.$

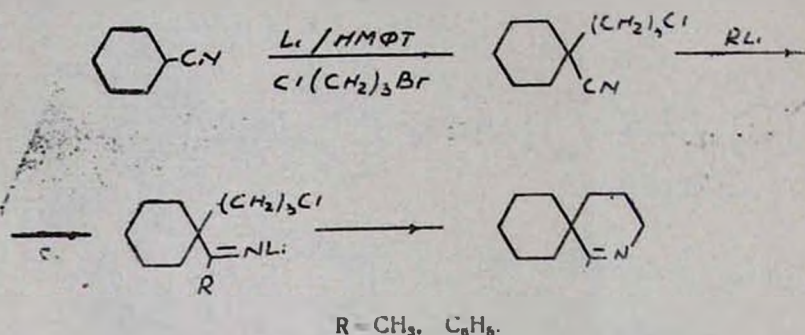
Биологическими исследованиями установлено, что 2-азаспиро-15,5/-ундеканы, содержащие у атома азота цианометильную или про-

паргильную группы, проявляют высокую местноанестезирующую активность [36]. Аналогичные синтезы были проведены как на основе цикlopentanкарбоксальдегида [33—36], так и тетрагидропиран-4- и тетрагидротнoпиран-4-карбоксальдегидов [37—42].

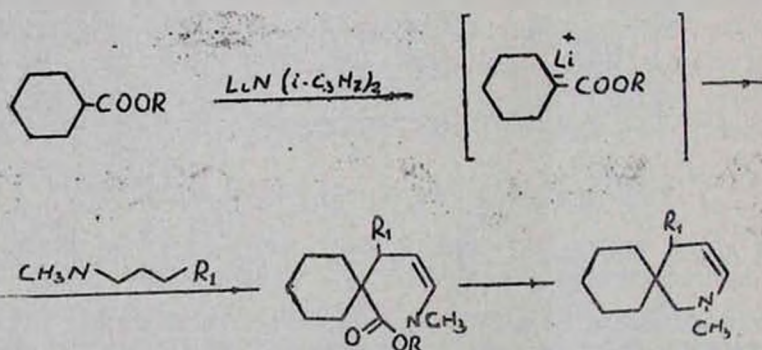
Конденсацией винилкетона с 2-цианциклопентаном и последующим одностадийным гидрированием и циклизацией дикетонитрила [43] получен 2-азаспиран по схеме:



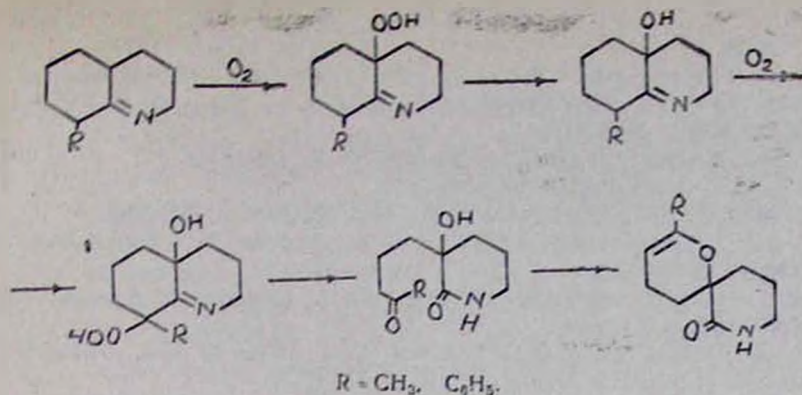
Разработан удобный метод галогеналкилирования нитрилов и показано, что при взаимодействии галогеннитрилов с литийорганическими соединениями протекает избирательная реакция последних с нитрильной группой, вследствие чего полученные промежуточные соединения циклизуются в азаспираны [44] по следующей схеме:



Енолят этилового эфира циклогексанкарбоновой кислоты, полученного взаимодействием с литийдиизопропиламидом (ЛДА), алкилирован азидиеном, в результате чего получен 2-азаспиран с высоким выходом [45].



Установлено, что метил- и фенилзамещенные октагидрохинолины претерпевают самопроизвольное автоокисление, протекающее по радикальному механизму и приводящее к азаспиранам [46].



Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Daly Y. N., Karle I. L., Myers C. W., Tokuyama T., Waters Y. A., Witkop B. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1971, v. 68, № 8, p. 1870.
2. Inubushi Y., Iwuka T. — *Heterocycles*, 1982, v. 17, p. 507.
3. Kissing W., Witkop B. — *Ber.*, 1975, v. 108, p. 1623.
4. Overman L. E. — *Tetrah. Lett.*, 1975, № 13, p. 1143.
5. Corey E. J., Arnett J. F., Widiger G. N. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, v. 97, p. 430.
6. Corey E. J., Petrzilka M. M., Ueda Y. — *Tetrah. Lett.*, 1975, № 49, p. 4363.
7. Corey E. J., Balanson R. D. — *Heterocycles*, 1976, v. 5, p. 445.
8. Evans D. A., Thomas E. W. — *Tetrah. Lett.*, 1979, № 5, p. 411.
9. Winterfildt E. — *Heterocycles*, 1979, v. 12, p. 1631.
10. Schoemaker H. E., Speckamp W. N. — *Tetrah.*, 1930, v. 36, p. 951.
11. Pearson A. J., Ham P., Rets D. R. — *Tetrah. Lett.*, 1950, v. 21, p. 4637.
12. Godleski S. A., Melnhart J. D., Miller D. J., Walenda S. W. — *Tetrah. Lett.*, 1981, v. 22, p. 2247.
13. Bullin R. J., Holmes A. B., McDonald E. — *Tetrah. Lett.*, 1988, v. 29, p. 2989.
14. Sutto M. — *Psychopharm. Bull.*, 1955, v. 2, № 2, p. 15.
15. Hlbert M. F., Gittos M. W., Middlemiss D. N., Mir A. K., Fozard J. R. — *J. Med. Chem.*, 1988, v. 31, № 6, p. 1087.
16. Nikam Sh. S., Martin A. R., Nelson D. L. — *J. Med. Chem.*, 1988, v. 31, № 10, p. 1965.
17. Ибрагимов А. А., Османов З., Таижджаев Б., Абдуллоев Н. Д., Ягудаев М. Р., Юнусов С. Ю. — *ХПС*, 1981, № 5, с. 623.
18. Османов З., Ибрагимов А. А., Юнусов С. Ю. — *ХПС*, 1982, № 2, с. 225.
19. Mieczkowski J. B. — *Bull. Polish Acad. Sci. Chemistry*, 1985, v. 33, № 1—2, p. 13.
20. Hellberg C. H., Becson C., Somanathan R. — *Tetrah. Lett.*, 1985, v. 27, № 34, p. 3955.
21. Snyder B. B., Carataya-Marlin C. P. — *J. Org. Chem.*, 1984, v. 49, p. 1688.
22. Kozikowski A. P., Yuen P. W. — *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1985, p. 847.
23. Carruthers W., Moses R. C. — *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1987, p. 504.
24. Schultze A. G., Sunderaraman P. — *Tetrah. Lett.*, 1984, v. 25, № 41, p. 4591.
25. Schultz A. G., Sunderaraman P., MacLag M., Lavie F. P., Welch M. — *Tetrah. Lett.*, 1985, v. 26, № 38, p. 4575.
26. McGloskey P. J., Schultz A. G. — *Heterocycles*, 1987, v. 25, p. 437.
27. Tanner D., He H. M. — *Tetrah.*, 1989, v. 45, № 13, p. 4309.
28. Gao Y., Hanson R. M., Klunder J. M., Ko S. Y., Masamune H., Sharpless K. B. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, v. 109, p. 5765.
29. Chung Y. H., Plinick H. W. — *J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, p. 373.

30. Quirlon J.-Ch., Crieron D. S., Roger J., Hasson H.-Ph. — *Tetrah. Lett.*, 1988, v. 29, № 27, p. 3311.
31. Carrodi H., Garberg L. — *Helv. Chim. Acta*, 1962, v. 45, p. 2618.
32. Пат. 917970 (1963). Брит. Fisher J. W., Lincoln J., Evans D. E. — С. А., 1963, С. А., 1963, v. 52, 13817d.
33. Пат. M2255 (1964). Франц Holingworth H. D., Oldfield W., Birchall G. A., Hill Ph. — С. А., 1964, v. 61, 579g.
34. Пат. 440512 (1933). США Smolanoff J. — С. А., 1934, v. 100, 6316n.
35. Liebowitz S. M., Belari E. J., Wittak D. T., Ledtner D. — *Eur. J. Med. Chem.*, 1986, v. 21, p. 439.
36. Куроян Р. А., Сихчян Г. М., Вартамян С. А., Григорян Н. Л. — *Арм. хим. ж.*, 1989, т. 42, № 8, с. 509.
37. Авт. свид. 482456 (1975) СССР/Вартамян С. А., Нораян А. С., Саркисян Э. С., Куроян Р. А. — *Бюлл. изобр.*, 1975, № 32, с. 67.
38. Авт. свид. 1002294 (1952), СССР/Куроян Р. А., Сихчян Г. М., Вартамян С. А. — *Бюлл. изобр.*, 1983, № 9, с. 76.
39. Куроян Р. А., Арутюнян Н. С., Вартамян С. А. — *Арм. хим. ж.*, 1980, т. 33, № 5, с. 415.
40. Куроян Р. А., Сихчян Г. М., Вартамян С. А., Пароникян Р. Б. — *Арм. хим. ж.*, 1982, т. 35, № 5, с. 651.
41. Куроян Р. А., Сихчян Г. М., Вартамян С. А. — *Арм. хим. ж.*, 1983, т. 36, № 5, с. 302.
42. Куроян Р. А., Сихчян Г. М., Вартамян С. А. — *Арм. хим. ж.*, 1984, т. 37, № 6, с. 360.
43. Le Gullentou G., Lamant M. — С. г., 1969, v. 268, p. 864.
44. Larchevêque M., Detal A., Cevigny T. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1974, № 7-8, p. 1710.
45. Komatsu M., Yamamoto Sh., Okshiro J., Agawa T. — *Tetrah. Lett.*, 1981, v. 22, № 38, p. 3769.
46. Schumann D., Naumann A., Wirtz K. — *Ber.*, 1979, № 112, p. 734.

Химический журнал Армении, т. 46, № 3-4, стр. 198-203 (1993 г.)

УДК 547.473.2+547.789.1

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 7,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-4-ЦИАНО-1,8-ДИОКСАСПИРО- /4,5/ДЕКАН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Р. А. КУРОЯН, Н. П. ГРИГОРЯН и С. А. ПОГОСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 27 VIII 1992

Установлено, что нитрил 5,5-диметил-1,6-диоксаспиро/2,5/октан-2-карбоновой кислоты под действием малоната натрия превращается в этиловый эфир 7,7-диметил-2-оксо-4-циано-1,8-диоксаспиро/4,5/декан-3-карбоновой кислоты, из которого получен нитрил 7,7-диметил-2-оксо-1,8-диоксаспиро/4,5/декан-4-карбоновой кислоты. Последний превращен в тиоамид, на основе которого синтезированы некоторые тиазолы.

Табл. 2, библ. ссылок 2.