

УДК 547.8+541.(63+69)

А. Е. МАЛМАКОВА, Т. К. ИСКАКОВА, К. Д. ПРАЛИЕВ

СИНТЕЗ НОВЫХ ДИАЗАБИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», Алматы, Казахстан.
E-mail: malmakova@mail.ru

Аннотация. Новые пиперидиновые производные 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-она были получены реакцией Манниха в уксусно-метанольной среде, заключающейся в катализируемой кислотой конденсации параформальдегида и 1-(2-пиперидиноэтил)амин и пиперидона-4. Последующее полное восстановление карбонильной группы биспидинонов с получением соответствующих бициклических нонанов было осуществлено модификацией по Хуанг-Минлону действием гидразин гидрата и сильного основания КОН при высоких температурах. Образование продуктов исчерпывающего восстановления подтверждено спектрами ЯМР, записанными в $CDCl_3$, где наблюдаются сигналы метиленовых протонов при C_9 , а сигналы протонов при $C_{1,5}$ сдвинуты в сильное поле. Сигналы аксиальных и экваториальных протонов при $C_{2,4}$ и $C_{6,8}$ представляют собой дублеты дублетов, что свидетельствует о том, что полученные соединения в растворе $CDCl_3$ существуют в кресло-кресло конформации.

Ключевые слова: N-алкоксиалкилпиперидон, 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан, реакция Манниха, модификация Хуанг-Минлона, строение.

Азотсодержащие гетероциклы широко распространены в живой природе и участвуют в качестве ключевых интермедиатов в биологических процессах. Например, пиперидины, 3-аза-, 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонаны являются структурными фрагментами алкалоидов тропанового, дитерпенового и хинолизидинового рядов. Природные и синтетические представители данного класса гетероциклических соединений обладают высокой физиологической активностью широкого спектра действия и используются в медицинской практике в качестве спазмолитических, анестезирующих, антиаритмических, противоопухолевых и других медицинских препаратов. Кроме того, бициклические азотсодержащие гетероциклы представляют практический интерес в качестве комплексообразователей и моделей для конформационного анализа.

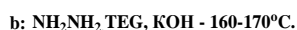
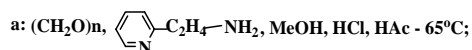
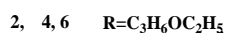
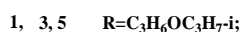
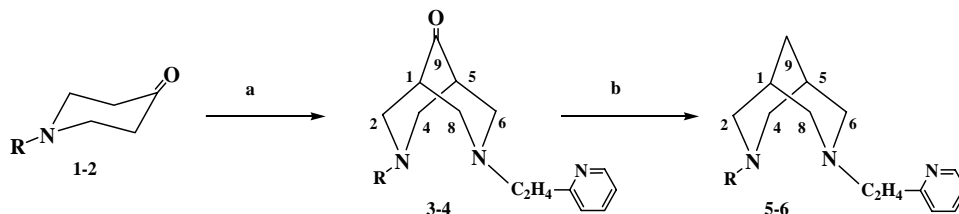
Многогранность применения азаетероциклов стимулирует исследования, направленные на создание новых методологических принципов и основ технологичных и селективных методов синтеза данного класса соединений. В этой области особенно перспективными являются реакции конденсации с участием соединений, содержащих активные метиновые и/или метиленовые группы в 1,3-положениях, а также химические превращения алкалоидов, содержащих пиперидиновый или 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановый фрагмент. Реакция Манниха представляет собой важный путь синтеза природных соединений [1–3].

В лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова» синтезирован ряд N,N-алкоксиалкил-замещенных бициклононановых производных путем модификации структуры соответствующих 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов. Показано, что они обладают широким спектром фармакологического действия [4–8].

С целью изучения физико-химических, спектральных свойств были синтезированы новые синтоны потенциально фармакологически активных биспидинов: 3-(3-алкоксипропил)-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны.

3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны **3**, **4** были получены двойной конденсацией Манниха N-алкоксиалкил-4-оксопиперидинов **1**, **2** с параформальдегидом и 1-(2-пиридиноэтил)амином в присутствии уксусной кислоты в метиловом спирте.

В результате были синтезированы соответствующие 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны **3**, **4** с выходами 43 и 53%.



Выделение новых бициклических кетонов **3**, **4** производили с помощью колоночной хроматографии. Продукты реакции представляют собой вязкие масла. Получение, состав и строение биспидинов **3**, **4** подтверждены данными ТСХ (Al₂O₃, элюент – бензол:диоксан 5:1) и ИК- и ЯМР-спектроскопии.

В ИК-спектре синтезированных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **3**, **4** идентифицированы характеристические полосы валентных колебаний карбонильной группы в области 1735 см^{-1} и простой эфирной связи при $1129\text{--}1130\text{ см}^{-1}$ (таблица 1).

Образование 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **3**, **4** подтверждают спектры ЯМР ^{13}C и ^1H . В углеродных спектрах соединений **3**, **4** атом углерода карбонильной группы C_9 резонирует в виде синглета в области 214,4–214,7 м.д. Дублетные сигналы $\text{C}_{1,5}$ и атомов углерода N-изопропокси-пропильного и N-этоксипропильного заместителей подтверждают образовании бициклических продуктов **3** и **4**.

В протонных спектрах соединений **3**, **4** дублеты дублетов (2,63–2,72 и 2,37–2,70 м.д. аксиальных протонов цикла с $^2\text{J}=10,0\text{--}11,0\text{ Гц}$ и $^3\text{J}=5,0\text{--}6,4\text{ Гц}$ и дублет дублетные сигналы аналогичных экваториальных протонов (2,93–2,96 м.д.) с $^2\text{J}=10,3\text{--}10,8\text{ Гц}$ и $^3\text{J}=2,5\text{--}2,6\text{ Гц}$ свидетельствуют о кресло-кресло сочленении пиперидиновых циклов в структурах исследуемых 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **3**, **4**.

Для поиска фармакологически активных веществ восстановлением 3-(3-алкоксипропил)-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **3**, **4** в условиях реакции Хуанг-Минлона действием гидразингидрата в триэтиленгликоле в присутствии КОН получены соответствующие 3,7-диазабициклононаны **5**, **6** с выходами 89 и 63%. Об образовании бициклических аминов свидетельствует отсутствие в ИК-спектрах соединений **5**, **6** полосы поглощения карбонильной группы.

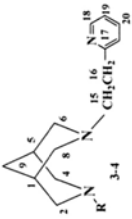
Спектры ЯМР ^{13}C 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов **5**, **6** характеризуются отсутствием сигналов карбонильной группы, а в сильнополюльной части спектра появляется триплетный сигнал атома углерода метиленовой группы в 9-ом положении (30,2 м.д.). Следует также отметить, что восстановление карбонильной группы до метиленовой приводит к сдвигу сигналов $\text{C}_{1,5}$ в более сильное поле (29,2 и 29,4 м.д.).

Экспериментальная часть

3-[3-(Пропан-2-илокси)пропил]-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он **3**. В трехгорлую колбу помещают 8,54 г (0,07 моль) 1-(2-пиридиноэтил)амин, 8,4 г (0,21 моль) параформальдегида, 3,71 мл концентрированной соляной кислоты и 5,4 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивают под током азота в течение 15–20 мин. Затем добавляют раствор 14 г (0,07 моль) 1-[3-(пропан-2-илокси)пропил]-4-кетопиперидина и 5,4 мл ледяной уксусной кислоты в 18 мл метанола. После 10 ч нагревания при 60–65°C добавляют еще 8,4 г (0,21 моль) параформальдегида и смесь выдерживают еще в течение 10 ч.

Получают 10,55 г (43%) 3-[3-(пропан-2-илокси)пропил]-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с R_f 0,42 (бензол:2-пропанол 6:1).

Таблица 1 – Химические сдвиги атомов углерода (δ, м.д.) 3,7-дизамещенных 3,7-дизабцикло[3.3.1]нонан-9-онов **3, 4** в CDCl₃



| Соединение | C _{1,5} | C ₉ | C ₁₀ | C ₁₁ | C ₁₂ | C ₁₃ | C ₁₄ | C ₁₅ | C ₁₆ | C ₁₇ | C ₁₈ | C ₁₉ | C ₂₀ | C ₂₁ |
|------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 3 | 46,8 | 214,4 | 56,2 | 27,8 | 65,6 | 71,2 | 22,1 | 53,4 | 31,7 | 156,6 | 148,2 | 121,1 | 136,6 | 123,5 |
| 4 | 46,7 | 214,7 | 56,8 | 27,7 | 68,6 | 66,3 | 15,2 | 54,9 | 31,9 | 159,9 | 148,7 | 121,4 | 136,4 | 123,9 |

Таблица 2 – Спектры ЯМР ¹H 3,7-дизамещенных 3,7-дизабцикло[3.3.1]нонанов **3, 4** в CDCl₃

| Соединение | 1,5H | 2,4H _c | 6,8H _c | 2,4H _a | 6,8H _a | 10H | 11H | 12H | 13H | 14H | 15H | 16H | 17H | 18H | 19H | 20H | 21H |
|------------|------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|-----------|----------|-----|
| 3 | 2,41 | 2,93 (10,3; 2,5) dd | 2,93 (10,8; 2,6) dd | 2,63 (11,0; 5,0) dd | 2,7 (10,0; 6,4) dd | 2,23 (6,9) t | 1,51 (6,9) q | 3,38 (6,4) q | 3,38 (6,0) q | 0,99 (6,4) d | 2,80 (6,9) q | * | * | 8,36 (4,5) d | 7,45 t | 7,3 d | |
| 4 | 2,42 | 2,96 (10,4; 2,6) dd | 2,93 (10,6; 2,6) dd | 2,72 (11,0; 5,1) dd | 2,37 (10,1; 6,4) dd | 2,38 t | 1,61 q | 3,30 q | 1,10 t | 2,16 t | 2,26 q | 1,63 q | 6,81 q | 7,09 t | * | * | * |

Примечание. Наложение сигналов.

Таблица 3 – Химические сдвиги атомов углерода (δ, м.д.) 3,7-дизамещенных 3,7-дизабцикло[3.3.1]нонан-9-онов **5, 6** в CDCl₃

| Соединение | C _{1,5} | C _{2,4} | C _{6,8} | C ₉ | C ₁₀ | C ₁₁ | C ₁₂ | C ₁₃ | C ₁₄ | C ₁₅ | C ₁₆ | C ₁₇ | C ₁₈ | C ₁₉ | C ₂₀ | C ₂₁ |
|------------|------------------|------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 5 | 29,2 | 58,2 | 56,4 | 30,2 | 56,1 | 27,4 | 66,2 | 71,8 | 22,2 | 54,7 | 32,9 | 149,3 | 136,8 | 122,0 | 134,4 | 123,7 |
| 6 | 29,4 | 58,4 | 56,5 | 30,2 | 56,1 | 26,9 | 69,1 | 66,6 | 15,2 | 53,5 | 33,0 | 149,1 | 136,5 | 122,1 | 134,5 | 123,7 |

Найдено, %: С, 69,26; Н, 8,68. $C_{20}H_{31}N_3O_2$

Вычислено, %: С, 69,57; Н, 8,99.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1735 (C=O), 1130 (C-O-C).

3-(3-Этоксипропил)-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он **4**. По аналогичной методике из 7,14 г (0,0762 моль) 1-(2-пиридиноэтил)амина, 9,15 г (0,381 моль) параформальдегида, и 14,1 г (0,0762 моль) 1-(2-этоксипропил)пиперидин-4-кетопиперидина получают 13,42 г (53%) *3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-он* с R_f 0,37 (бензол:2-пропанол 6:1).

Найдено, %: С 68,82; Н 8,70. $C_{20}H_{31}N_3O_2$

Вычислено, %: С 68,88; Н 8,76.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1735 (C=O), 1129 (C-O-C).

3-[3-(Пропан-2-илокси)пропил]-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан **5**. В трехгорлой колбе заливают (в соотношении 3-[3-(пропан-2-илокси)пропил]-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он: NH_2NH_2 :KOH 1:5:12,4) 4 г (0,0116 моль) 3-[3-(пропан-2-илокси)пропил]-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он а **1.3** и 1,86 г (0,058 моль) гидразина-гидрата в 33,9 мл триэтиленгликоля при 60°C добавляют 8,06 г KOH. Затем температуру повышают до 160°C и реакционную смесь нагревают при этой температуре при перемешивании в течение 5 ч. При температуре 190-200°C отгоняют воду и избыток гидразин-гидрата с помощью простой перегонки. К охлажденной реакционной массе добавляют 57,7 мл воды и продукт экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные экстракты сушат над прокаленным $MgSO_4$. Сушитель отфильтровывают, растворитель упаривают. Получают 3,36 г (89%) *3-[3-(пропан-2-илокси)пропил]-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонана* **5** в виде светло-желтого масла, $R_f=0,29$ (бензол:2-пропанол 7:1).

Найдено, %: С 72,32; Н 9,69. $C_{19}H_{29}N_3O$

Вычислено, %: С 72,51; Н 9,97.

3-(3-Этоксипропил)-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан **6**. По аналогичной методике из 4 г (0,0012 моль) 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **4** и 1,93 г (0,06 моль) гидразина-гидрата и 8,33 г KOH получают 2,41 г (63 % от теорет.) *3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиридин-2-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана* **6** в виде светло-желтого масла, $R_f=0,30$ (бензол:2-пропанол 7:1).

Найдено, %: С 71,97; Н 9,84. $C_{19}H_{31}N_3O$

Вычислено, %: С 71,92; Н 9,77.

Литература

[1] Plas A., Marchand F., Eschalier A., Troin Y., Chalard P. Stereoselective synthesis and in vivo evaluation of the analgesic activity of polysubstituted bispindines // Eur. J. Org. Chem. – 2012. – № 30. – С. 6070.

[2] Eibl C., Tomassoli I., Munoz L., Stokes C., Papke R. L., Gundisch D.. The 3,7-diazabi-cyclo[3.3.1]nonane scaffold for subtype selective nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) ligands. Part 1: the influence of different hydrogen bond acceptor systems on alkyl and (hetero)aryl substituents // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – № 21. – С. 7283.

[3] Kuhl U., Graf v. Korff, Baumann K., Burschka C., Holzgrabe U. Stereochemical behaviour of *k*-agonistic 2,4-dipyridine 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanones – influence of the substituent in position N3 // J. Chem. Soc., Perkin 2. – 2001. – № 2. – P. 2037-2042.

[4] Исакова Т.К., Шин С.Н., Жуманова Н.А., Жаксимаева Ж. М., Пралиев К.Д., Ю В.К., Берлин Даррел К. 7-Замещенные 3-алкоксиалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны как фармакологически активные вещества // Сб. тр. «Состояние и перспективы развития органической химии в Республике Казахстан». – Шымкент, 2002. – С. 155-158.

[5] Иннов. пат. 28532 РК. Комплекс 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-пиперазиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с β-циклодекстрином, обладающий миелостимулирующей активностью / А.Е. Малмакова, К.Д. Пралиев, Т.К. Исакова, С.С. Ибраева, Л.К. Бактыбаева; опубл. 15.05.2014, Бюл. №6. 6 с.

[6] Пат. 10442 РК. Малеат 3,7-ди(2-этоксиэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, обладающий местноанестезирующей и противоаритмической активностью и полупродукт его получения / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Шин С.Н., Исмагулова Н.А., Ю В.К., Берлин К.Д.; опубл. 11.06.04, Бюл. № 3.

[7] Предпат. 16662 РК. Пропионовый эфир 3-(2-этоксиэтил)-7-(2-этилморфолил-4)-9-фенил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и промежуточный продукт его синтеза / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Жаксимаева Ж.М., Ю В.К., Шин С.Н.; опубл.15.12.05, Бюл. № 12.

[8] Предпат. 13146 РК. Пропионовый эфир 3-(2-этоксиэтил)-7-[3-(2-метилпиперидил-1)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и промежуточные продукты его синтеза / Пралиев К.Д., Ю В.К., Жаксимаева Ж.М., Шин С.Н., Ихсанова З.А., Берлин К.Д., Исакова Т.К.; опубл. 16.06.03, Бюл. № 6.

Резюме

А. Е. Малмакова, Т. Қ. Ысқақова, Қ. Ж. Пірәлиев

ЖАҢА ДИАЗАБИЦИКЛДІ ҚОСЫЛЫСТАРДЫҢ СИНТЕЗІ

Жаңа пиридин орынбасқан 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның туындылары Манних реакциясы бойынша параформальдегид, 1-(2-пиридиноэтил)амин және пиперидон-4-тің сірке қышқылы-метанол ортасында конденсациясы нәтижесінде алынған. Жоғары температурада Хуанг-Минлон модификациясы арқылы гидразин гидрат пен күшті сілті КОН көмегімен карбонил тобының тотықсыздануы толықтай жүргізіліп, сәйкес бициклді нонандар алынған. Элементтік сараптама, ИҚ және ЯМР спектроскопиясы сияқты әр түрлі физикалық-химиялық әдістермен жаңа қосылыстардың химиялық құрылысы дәлелденген.

Тірек сөздер: N-алкоксиалкилпиперидон, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан, Манних реакциясы, Хуанг-Минлон модификациясы, құрылыс.

Summary

A. Ye. Malmakova, T. K. Iskakova, K. D. Praliyev

THE SYNTHESIS OF NOVEL DIAZABICYCLIC COMPOUNDS

Novel pyridine substituted derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one have been prepared by Mannich reaction which represented by acid catalyzed condensation of paraformaldehyde, 1-(2-pyridinoethyl)amine and piperidone-4 in acetic acid-methanol medium. Subsequent full reduction by means of Huang-Minlon modification with hydrazine hydrate in the presence of KOH as strong base at high temperature the corresponding bicyclononanes were obtained. Different physical-chemical methods as elemental analysis, IR and NMR spectroscopies were used to prove the structures of the novel substances.

Key words: N-alkoxyalkylpiperidone, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, Mannich reaction, Huang-Minlon modification, structure.