

Қ. Ж. ПІРӘЛИЕВ, Т. Қ. ЫСҚАҚОВА, А. Е. МАЛМАКОВА

(«А. Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ, Алматы, Қазақстан)

3-(3-ИЗОПРОПОКСИПРОПИЛ)-7-ГЕТЕРОЦИКЛИЛАЛКИЛ-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНДАРОКСИМДЕРІНІҢ ҚАСИЕТТЕРИ

Аннотация. 3-(3-Изопропоксипропил)-7-гетероциклизалкил-3,7-диазабицикл[3.3.1]нонан-9-ондардың оксимилдеуші агент есерімен (гидроксиламиннің гидрохлориді спиртті ортада пиридин қатысында) оксимдеу жүргізілді. Ерітіндіде биспидин оксимдері конформациясы «кресло-кресло» түрінде анықталынды. 3,7-Диазабицикл[3.3.1]нонандардың оксимдерін хлорлы бензоилмен ацилдеу нәтижесінде сәйкес О-бензоилтуындылары алынды.

Тірек сөздер: 3,7-диазабицикл[3.3.1]нонан-9-он, оксимдер, О-бензоилтуындылары, фармакологиялық белсенділік.

Ключевые слова: 3,7-диазабицикл[3.3.1]нонан-9-он, бициклические оксимы, О-бензоилпроизводные, фармакологическая активность.

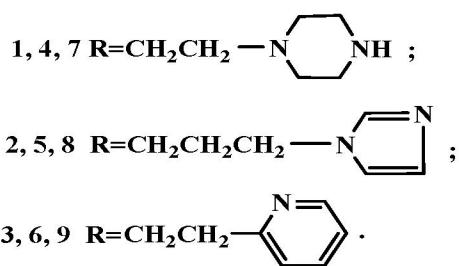
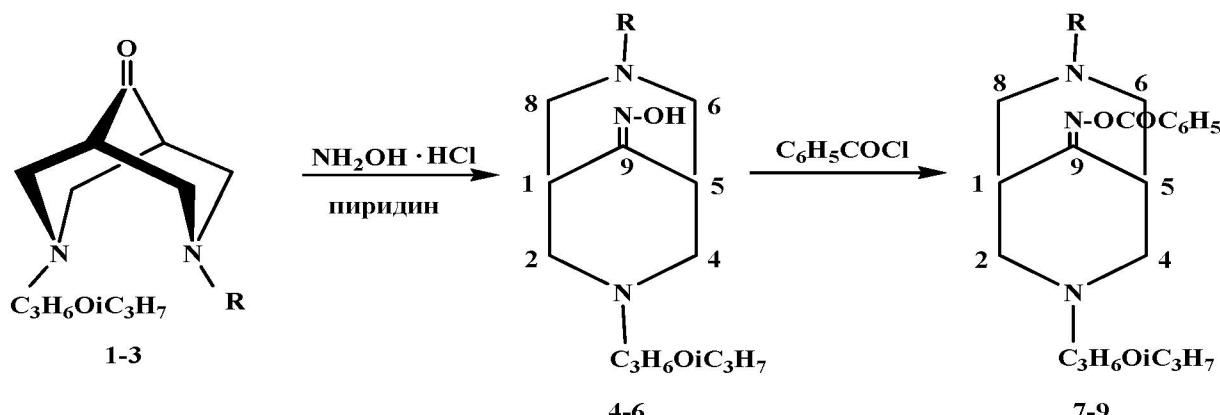
Keywords: 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one, bicyclic oximes, O-benzoyl derivatives, pharmacological activity.

Пиперидиннің бициклдік туындылары – әртүрлі құрылышты органикалық заттар синтездеуде бағалы қосылыстар. Берілген гетероцикльдік қосылыстар класының табиғи және синтетикалық өкілдері кең ауқымды жоғары есерлі физиологиялық белсенділіктер көрсетіп, жансыздандырығыш, антиаритмикалық, ісікке қарсы және басқа да медициналық препараттар есебінде медициналық практикада қолданылады. Азагетероцикльдер комплекс түзгіштер мен конформациялық сараптама жүргізу үшін алғынған үлгілер ретінде практикалық қызығушылық туғызады. Азагетероцикльдердің қолданылуының көп қырлылығы берілген класс қосылыстарының бағытты технологиялық және таңдамалы әдістерінің жаңа методологиялық принциптері мен негіздерін зерттеуге себепші болады [1-3].

Казіргі кезде дүние жүзінде, соның ішінде Қазақстанда нашақорлықтың кең таралуы деңсаулық сақтаудың үлкен мәселе сі болғандықтан, отандық жоғары есерлі наркотик емес жансыздандырығыштар синтездеу маңызды.

А. Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институтының синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында синтезделген жаңа 3,7-диазабицикл[3.3.1]нонандар туындыларының химиялық құрылышы, олардың реакциялық қабілеттілігі, спектрлік көрсектіштерімен биологиялық белсенділіктері арасындағы байланыс туралы жан-жақты тұжырым жасауға болатын жаңа ғылыми мәліметтер алынған [4, 5].

Наркотик емес жансыздандырғыш немесе антиопиатты әсер беретін биспидиндердің жаңа туындыларының синтездеу мақсатымен 7-(3-изопропоксипропил)-7-гетероцикликалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ондардың (1-3) гидроксиламинмен әрекеттесуі зерттелді.



Реакция күшті оксимилдеуші агент (пиридин-гидроксиламиннің гидрохлориді) әсерімен спиртті ортада 20-25 сағатжүргізілді. Реакция барысы жұқа қабатты хроматография көмегімен, белсененділігі III дәрежелі алюминий оксидінде, элюент – бензол:изопропанол 7:1, йодтың буында көрінген дақтар бойынша анықталды. 3-(2-пиперазиноэтил)-(4), 3-(3-имидозолопропил)-(5) және 3-(2-пиридиноэтил)-(6) 7-(3-изопропоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ондар оксимдерімай түрінде 62,1 % және 83,4 % шығыммен синтезделді.

Жаңа 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он оксимдерінің кейбір аналитикалық көрсеткіштері, элементтік саралтама нәтижелері және шығымы 1-кестеде көрсетілген.

1-кесте – 3-(3-Изопропоксипропил)-7-гетероцикликалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ондар оксимдерінің (4-6) мен физика-химиялық сипаттамалары

Қосылыш	Шығым, %	R_f	Есептеген, % Табылған, %		Брутто формула	ИК-спектр, cm^{-1}	
			C	H		OH	C=N
4	83	0,12	62,13 62,09	10,08 10,01	$\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$	3287	1668
5	97	0,18	62,81 62,72	9,09 8,91	$\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$	3369	1672
6	70	0,16	65,22 65,01	8,70 8,55	$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$	3250	1663

Ескерту: Al_2O_3 , элюентбензол: изопропанол 20:1.

Бициклді оксимдердің (4-6) түзілуі ИК спектрінде карбонил тобының жұтылу жолақтарының жоғалуымен және $\text{C}=\text{N}$ байланысының $1663-1672 \text{ cm}^{-1}$, OH тобының $3250-3369 \text{ cm}^{-1}$ аймағында жұтылу жолақтарының түзілуімен айқыталды. Қосылыштардың ЯМР ^{13}C спектрінде карбонил

тобының көміртек атомы сигналы болмайды және 160,1-160,3 м.ү. аймағында C=N тобына тән сигнал байқалды. C₁ және C₅ көміртек атомдары сигналдарының бастапқы кетондағы C_{1,5} сигналдарынан айырмашылығы олар әлсіз өріске ығысып, 29,7-30,7 м.ү., 37,3-37,2 м.ү. аймағында байқалды. Бұл оксим тобына 9-шы жағдайға енгізгенде молекула симметриясының өзгергендейімен түсіндіріледі. 3,7-Диорынбасқан 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он оксимдерінің (4-6) молекулаларында пиперидин сақиналарының конформациясы «кресло-кресло» түрде анықталды.

3,7-Диорынбасқан 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ондароксимдерін (4-6) абсолютті бензол ортада хлорлы бензоилмен әрекеттестіріп, 48-94 % шығыммен олардың О-бензоилоксимдері (7-9) синтезделді.

2-кесте – 3-(3-Изопропоксипропил)-7-гетероцикликалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ондар
О-бензоилтуындыларының (7-9) шығымы және физика-химиялық сипаттамалары

Қосылыш	Шығым, %	R _f	Есептелген, %		Брутто формула	ИК-спектр, см ⁻¹	
			C	H		C=O	C=N
7	93	0,50	66,24 66,06	8,70 8,48	C ₂₆ H ₄₁ N ₅ O ₃	1725	1632
8	94	0,42	66,81 66,58	7,92 7,65	C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O ₃	1740	1719
9	48	0,49	68,64 68,43	7,63 7,37	C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₃	1741	1633

Ескерту: Al₂O₃, элюентбензол: изопропанол 7:1.

Олардың құрылышы ИК мен ЯМР спектроскопиялар көмегімен анықталды. ИК спектрлерде 1740 мен 1741 см⁻¹ (C=O), 1273 мен 1264 см⁻¹ (C-O) аймақтарында күрделі эфирлік топтың жұтылу жолақтары анықталды. Бензоил туындылардың спектрлерінің сипаттамалық ерекшелігі карбонил тобы (170,8 м.ү.) мен фенил сақинасы (128,5, 129,7 мен 130,5 м.ү.) сигналдарының болуында. Күрделі эфирлік байланыстың түзілуі C=N байланыстағы көміртегіні дезэкрандап, бициклдің негізгі атомдарының бірін әлсіз аймаққа қарай аталған сигналдармен ығыстырады. Биспидин сақинасының N-орынбасушыларының сигналдарының орналасуына бензоил тобы елеулі ықпал етпейді.

Синтезделген қосылыштар май тәрізбөлғандықтан, олардың ақшылдану қындық туғызды. Олардың агрегаттық күйін өзгерту мәселесі потенциалды биологиялық белсенді қосылыштың кристалдық өнімі тәріздес β-циклодекстринмен комплексінің көмегімен шешілді. Дәрілік заттардың молекуласын циклодекстрин молекуласына қосу белсенді агенттің физика-химиялық және биологиялық құрамын жетерліктерге өзгерістерге экелді. Жарықтың әсеріне, температураға, тотықтырыштарға тұрақтылығы өсті, ұшқыштығы төмендеп, ерігіштігі жақсарды. Кейбір жағымсыз әсерлері, мысалы, уытылдығы төмендеді және бұл сонында оның терапевтік әсерлерінің жоғарылауына алып келетін нағыз молекулярлық капсуляция болды [6, 7].

Эксперименттік бөлім

Реакцияның журуі мензаттардың жекелігі жұқа қабатты хроматография әдісімен бақыланды. Синтезделінген қосылыштардың ИК спектрі «Nicolet 5700 FT-IR», ал ЯМР спектрі «JNM-ECA 400» спектрометрінде жазылды.

3-(3-Изопропоксипропил)-7-(2-пиперазиноэтил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-оноксими (4). 2 г (5,6 ммоль) 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-пиперазиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онға (1) 36 мл этил спирті ортасында 0,66 г (8,4 ммоль) пиридин қосып, арапастырып, 1 г (14 ммоль) тұз қышқылды гидроксиламин қосылды, 110-120⁰С-де 20 сағат қызыдырылды. Еріткіш буландырылып, қалдық 10 мл суда ерітілді, pH~12 болғанша NaOH-мен сілтілендіріл, хлороформмен экстракциялап, MgSO₄-мен кептірілді. Еріткішті буландырылды. 1,74 г (83% теориялықтан) ашық сары май күйінде 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-пиперазиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оноксими(4) алынды.

3-(3-Изопропоксипропил)-7-(3-имидозолопропил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-оноксимі (5). Жоғарыда көрсетілген реакция жолымен 2 г (5,7 ммоль) 3-(3-изопропоксипропил)-7-(3-имидозолопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онға(2) 36,5 мл этил спирті ортасында 0,68 г (8,5 ммоль) пиридин мен 1 г (13 ммоль) тұз қышқылды гидроксиламин қосып, 2,08 г (97% теориялықтан) 3-(3-изопропоксипропил)-7-(3-имидозолопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оноксимі (5) алынды.

3-(3-Изопропоксипропил)-7-(2-пиридиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]-нонан-9-оноксимі (6). Жоғарыда көрсетілген реакция жолымен 6 г (17,4 ммоль) 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-пиридиноэтил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-онға (3) 111 мл этил спирт ортасында 2,06 г (9,5 ммоль) пиридин мен 3 г (45 ммоль) тұз қышқылды гидроксиламин қосып, 6,26 г (70% теориялықтан) 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-пиридиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он оксимі (6) алынды.

3-(3-Изопропоксипропил)-7-(2-пиперазиноэтил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-он О-бензоилоксимі (7). 0,5 г (1,4 ммоль) 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-пиперазиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он оксимін (4) 10 мл абсолютті бензолда ерітілді. Оксим толық ерігеннен кейін 0,17 мл хлорлы бензоилдің 2 мл абсолютті бензолдағы ерітіндісі тамшылатып қосылды. Реакция бөлме температурасында жүргізілді. 5 мл су мен поташен өндеді. Сулы-сілтілі ерітіндін хлороформмен экстракциялап, MgSO₄ қатысында кептірілді. Еріткішті буландыра отырып, 0,6 г (93 % теориялықтан) май тәрізді 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-пиперазиноэтил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-он О-бензоилоксимі(7) алынды.

3-(3-Изопропоксипропил)-7-(3-имидозолопропил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-он О-бензоил оксимі (8). Жоғарыда көрсетілген реакция жолымен 1 г (3 ммоль) 3-(3-изопропоксипропил)-7-(3-имидозолопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он оксимін (5) 20 мл абсолютті бензолда ерітіп, 0,35 мл хлорлы бензоилдің 5 мл абсолютті бензолдағы ерітіндісімен эрекеттестіргендеге, 1,21 г (94 % теориялықтан) 3-(3-изопропоксипропил)-7-(3-имидозолопропил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-он О-бензоил оксимі (8) алынды.

3-(3-Изопропоксипропил)-7-(2-пиридиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]-нонан-9-он О-бензоил оксимі (9). Жоғарыда көрсетілген реакция жолымен 2 г (0,0056 моль) 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-пиридиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он оксимін (6) 30 мл абсолютті бензолда ерітіп, 0,66 мл хлорлы бензоилдің 14,8 мл абсолютті бензолдағы ерітіндісімен эрекеттестіргендеге, 1,25 г (48 % теориялықтан) 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-пиридиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он О-бензоил оксимі (9) алынды.

ӘДЕБІЕТ

1 Искакова Т.К., Пралиев К.Д., Ю В.К., Клепикова С.Г. Синтез, структура и фармакологическая активность некоторых 3-(2-этоксиэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов // В сб. «Химия природных и синтетических биологически активных соединений (строение, превращения и свойства)». – 2001. – Т. 76. – С. 157-164.

2 Моисеева Л.М., Лукьянова М.С., Колтунова А.А., Воронина Е.И. Антагонист опиатов в ряду производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана // «Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений». Тр. междунауч. конф. – 2004. – С. 430-433.

3 Sergey Z. Vatsadze, Dmitry P. Krut'ko, Nikolai V. Zyk, Nikolai S. Zefirov, Andrei V. Churakov, Judith A. Howard. First ¹H NMR observation of chair-boat conformers in bispidinone system. Molecular structure of 3,7-diisopropyl-1,5-diphenyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane-9-one // Mendeleev Commun. – 1999. – № 9. – С. 103-105.

4 Малмакова А.Е., Толисбаев Е.Б., Молдалиев Н.М. Молекулярная инженерия: дизайн и синтез новых производных 3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонана с потенциальным обезболивающим действием // XIV всероссийская научно-практическая конференция имени профессора Л. П. Кулёва студентов и молодых ученых с международным участием «Химия и химическая технология в ХХI веке». – 2013. – С. 159-161.

5 Малмакова А.Е., Искакова Т.К., Пралиев К.Д., Молдалиев Н.М. Синтез структурных аналогов природного антиаритмика спартеина // Всероссийская конференция «Химия и медицина». – 2013.

6 Астахова А.В., Демина Н.Б. Современные технологии лекарственных форм: получение, исследование и применение комплексов включение лекарственных веществ с циклодекстринами // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 2. – С. 46-49.

7 Hladon T., Pawlaczek J., Szafran B. Stability of ibuprofen in its inclusion complex with cyclodextrin // J. Inclusion Phenomena and Macrocyclic chemistry. – 2000. – № 36. – Р. 1-8.

REFERENCES

1.Iskakova T.K., Praliev K.D., Ju V.K., Klepikova S.G.V sb. «Himija prirodnih i sinteticheskikh biologicheski aktivnyh soedinenij (stroenie, prevrashchenija i svojstva)», 2001, T.76, 157-164 (in Russ.).

- 2.Moiseeva L.M., Luk'janova M.S., Koltunova A.A., Voronina E.I.*Himija i primenie prirodnih i sinteticheskikh biologicheski aktivnyh soedinenij. Tr. mezhd. nauch. konf.*,**2004**, 430-433(in Russ.).
3.Sergey Z. Vatsadze, Dmitry P. Krut'ko, Nikolai V. Zyk, Nikolai S. Zefirov, Andrei V. Churakov, Judith A. Howard. *Mendeleev Commun.*, **1999**, 9, 103–105.
4.Malmakova A.E., Tolisbaev E.B., Moldaliev N.M. *XIV vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija imeni professora L.P. Kuljova studentov i molodyh uchenyh s mezdunarodnym uchastiem «Himija i himicheskaja tehnologija v XXI veke»*, **2013**, 159-161 (in Russ.).
5.Malmakova A.E., Iskakova T.K., Praliev K.D., Moldaliev N.M. *Vserossijskaja konferencija «Himija i medicina»*, **2013**(in Russ.).
6.Astahova A.V., Demina N.B. *Him.-farmac. zhurn.*, **2004**, 2, 46-49(in Russ.).
7 Hladon T., Pawlaczyk J., Szafran B. *Inclusion Phenomena and Macrocyclic chemistry*, **2000**, 36, 1-8.

Резюме

K. D. Praliev, T. K. Iskakova, A. E. Malmakova

(АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», Алматы, Казахстан)

СВОЙСТВА ОКСИМОВ (3-ИЗОПРОПОКСИПРОПИЛ)-7-ГЕТЕРОЦИКЛИЛАЛКИЛ-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНОВ

Взаимодействием 3-(3-изопропоксипропил)-7-гетероциклизалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он с гидроксиламином синтезированы их оксимы. Установлено, что биспидиновые оксимы в растворе существуют в конформации кресло-кресло. Ацилированием оксимов с хлористым бензоилом получены соответствующие О-бензоилпроизводные.

Ключевые слова: 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он, бициклические оксимы, О-бензоилпроизводные, фармакологическая активность.

Summary

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

(JSC «A. B. Bekturov institute of chemical sciences», Almaty, Kazakhstan)

PROPERTIES OF OXIMES OF 3-(3-IZOPROPOXIPROPYL)-7-HETEROCYCLILALKYL-3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE-9-ONES

By the interaction of 3-(3-isopropoxipropyl)-7-heterocyclalkyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-9-one with hydroxylamine relative oximes were synthesized. It was shown that bispidineoximes exist in «chair-chair» conformation. Acylation of oximes with benzoylchloride its O- benzoylderivatives were obtained.

Keywords: 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one, bicyclic oximes, O-benzoylderivatives, pharmacological activity.

Поступила 01.04.2014г.