

УДК 547.833 + 541.634

О. Т. ЖИЛКИБАЕВ

Сообщение VII. ЭЛИМИНИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ 3-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ-2-АЗАБИЦИКЛО[4.4.0]ДЕКАН-5-ОНОВ

(Представлена академиком НАН РК К. Д. Пралиевым)

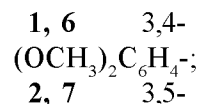
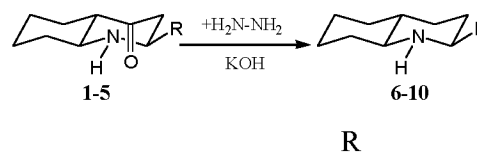
Восстановлением различных 3-диметоксифенил-2-азабцикло[4.4.0]декан-5-онов, отличающихся взаимным расположением метоксильных групп в фенильном кольце при C³, по методу Кижнера-Вольфа в модификации Хуанг-Минлона синтезированы соответствующие азабициклодеканы – аналоги природных алкалоидов.

Азабициклодекановый каркас составляет основу многих природных алкалоидов, таких, как нитрамин, изонитрамин, лобиналин, пумилиотоксин С, гефиротоксин и др. Кроме того, многие алкалоиды и спазмолитики в своей молекуле содержат фенильный и диметоксифенильные фрагменты. В связи с этим предполагалось, что введение перечисленных групп в молекулу азабициклодекана может привести к эффективным физиологически активным соединениям. Наличие в молекуле диметоксифенильных групп делает их структурными аналогами таких известных спазмолитиков и природных алкалоидов, как R-лауданозин, папаверин, но-шпа и сальсолидин [1–12].

С целью поиска новых высокоэффективных психостимулирующих, спазмолитических и других препаратов нами проведена реакция восстановления *транс*-изомеров 3e-диметоксифенил-2-азабцикло[4.4.0]декан-4-онов (1–5) по методу Кижнера-Вольфа в модификации Хуанг-Минлона [13–16]. Действуя на аминокетоны 1–5 85 %ным гидразин-гидратом в присутствии едкого калия в триэтиленгликоле, получили соответствующие 3-(3 \ddot{y} ,4 \ddot{y})- (6), 3-(3 \ddot{y} ,5 \ddot{y})- (7), 3-(2 \ddot{y} ,3 \ddot{y})- (8), 3-(2 \ddot{y} ,4 \ddot{y})- (9) и 3-(2 \ddot{y} ,5 \ddot{y} -диметоксифенил)-2-азабцикло[4.4.0]деканы

Физико-химические характеристики и данные элементного анализа приведены в табл. 1.

В ИК-спектрах 6–10 отсутствуют полосы поглощения в области 1700–1710 см⁻¹, характерные



для валентных колебаний карбонильных групп исходных веществ 1–5.

Пространственное строение синтезированных 3-диметоксифенил-азабциклодеканов подтверждается данными спектров ЯМР ¹H. В полученных соединениях (6–10) сохраняется конформация исходных аминокетонов (1–5). В спектрах

Таблица 1. Данные элементного анализа и некоторые физико-химические характеристики азабициклодеканов (3, 4) и их гидрохлоридов

№ соед.	Выход, %	Темп. пл., °С	R _f	Найдено/Вычислено, %				Брутто-формула
				C	H	N	Cl	
6	76,4	84-85	0,57	74,81/74,69	8,32/8,48	4,97/5,12	–	C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N
6-HCl	98,9	261-262		66,03/65,90	7,74/7,81	4,63/4,52	11,47/11,44	C ₁₇ H ₂₄ O ₂ NCl
7	74,2	87-88	0,54	74,77/74,69	8,54/8,48	5,03/5,12	–	C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N
7-HCl	98,7	190-191		66,02/65,90	7,93/7,81	4,47/4,52	11,37/11,44	C ₁₇ H ₂₄ O ₂ NCl
8	79,3	65-66	0,72	74,81/74,69	8,60/8,48	5,01/5,12	–	C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N
8-HCl	97,9	208-209		65,83/65,90	7,94/7,81	4,58/4,52	11,67/11,44	C ₁₇ H ₂₄ O ₂ NCl
9	71,8	83-84	0,63	74,60/74,69	8,32/8,48	5,19/5,12	–	C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N
9-HCl	98,3	172-173		66,12/65,90	7,89/7,81	4,68/4,52	11,21/11,44	C ₁₇ H ₂₄ O ₂ NCl
10	77,7	79-80	0,68	74,78/74,69	8,52/8,48	4,99/5,12	–	C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N
10-HCl	98,5	195-196		66,04/65,90	7,90/7,81	4,60/4,52	11/11,44	C ₁₇ H ₂₄ O ₂ NCl

Таблица 2. Спектры ЯМР ^1H азабициклодеканов 6–10

№ соед.	Химические сдвиги, δ от ТМС, м.д.					КССВ, J, Гц		
	H^3	H_a^4	H_e^4	H^1	H_a^7	H^3H_a^4	H^3H_e^4	H_a^4H_e^4
6	3,94	1,55	1,77	2,28	0,99	10,0	3,0	10,0
7	3,96	1,57	1,76	2,26	0,98	10,2	2,8	10,2
8	4,02	1,52	1,80	2,32	0,99	10,8	2,6	12,2
9	3,94	1,54	1,79	2,31	0,95	11,0	2,2	12,2
10	3,98	1,53	1,79	2,31	0,97	11,0	2,4	12,2

ПМР азабициклодекана 6–10 вицинальные константы соответствуют *транс*-сочленению циклов и экваториальному расположению диметоксифенильного заместителя при C^3 (табл. 2).

При сравнении спектров исходных аминокетонов (1–5) и соответствующих им азабициклодеканов (6–10) можно заметить характерные признаки для обоих классов соединений и в дальнейшем использовать их при интерпретации спектров. Так, в спектрах аминокетонов независимо от типа замещения фенильного радикала и его ориентации в области около δ 1,40 м.д. со стороны слабых полей наблюдается отдельно от сигналов аксиальных протонов циклогексано-вого кольца квартет (12,0 Гц) дублетов (2,5 Гц), который можно приписать протону H^{10}_a , ближе расположенному азоту.

Кроме того, в спектрах ПМР азабициклодеканов 6–10 характерным признаком является наличие сильнополюного сигнала в области δ 1,0 м.д., отстоящего от других в виде квартета дублетов и аналогичного по форме. Такую форму имеют сигналы протонов H^5_a , H^7_e и H^{10}_a , тогда как протоны H^{10}_a и H^9_a представлены в спектре более сложными мультиплетами, а именно квартетами триплетов. Можно предположить, что этот сигнал около δ 1,0 м.д. относится к протону H^7_e , так как он из указанных выше протонов (H^5_a , H^7_e и H^{10}_a) наиболее удален от азота и заместителя при C^3 . Это предположение основывается на том, что сигналы протонов циклогексана резонируют в более сильных полях, чем протоны пиперидина [17].

Предварительные фармакологические исследования показали, что среди синтезированных соединений выявлены препараты, обладающие кардиотоническим, психостимулирующим, спазмолитическим и антиаритмическим действием. Полученные данные подтверждают, что поиск новых активных биологических веществ в ряду

азабициклодеканов является перспективным.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на спектрометре UR-20 в растворе CCl_4 , основания в таблетках с КВг, гид-рохлориды в КСl. ПМР спектры записывались на спектрометрах WR-360 фирмы «Bruker» (360 МГц) в растворе дейтерированного хлороформа и дейтерированного пиридина с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС или ГМДС (химический сдвиг последнего относительно ТМС-1,94 м.д.).

Синтез 3-(3 α ,4 α -диметоксифенил)-2-азабицикло[4.4.0]декана (6). К раствору 5,0 г (0,019 моль) азабициклодеканола 1 г в 20 мл триэтиленгликоля прибавляли 3,2 г (0,006 моль) гидразингидрата и 5,0 (0,089 моль) гидроксида калия. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре 125–130 °С в течение часа. Затем обратный холодильник заменили на нисходящий и отогнали избыток гидразингидрата и воды. После этого температуру подняли до 150–165 °С и поддерживали до прекращения выделения азота (0,5 ч). После охлаждения реакционную смесь разбавляли равным объемом воды, и продукт реакции экстрагировали эфиром, сушили поташом и эфир отгоняли. Получили 3,44 г (76,4 % от теоретического) 6. Основание 6 перекристаллизовано из смеси эфира с гексаном, а гидрхлорид – из этанола с эфиром.

В аналогичных условиях синтезированы соответствующие 3-(3,5 ψ -) (7), 3-(2 ψ ,3 ψ -) (8), 3-(2 ψ ,4 ψ -) (9) и 3 e -(2 ψ ,5 ψ -диметоксифенил)-*транс*-2-азабицикло [4.4.0]деканы (10).

Данные элементного анализа и некоторые физико-химические характеристики синтезированных азабициклодеканов (6–10) и их гидрхлоридов приведены в табл. 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новгородова Н.Ю., Маех С.Х., Юнусов С.Ю. Нитрамин – новый алкалоид из *Nitraria Schoberi* // Хим. природн. соед. 1973. № 2. С. 196-199.
2. Османов З., Ибрагимов А.А., Юнусов С.Ю. Изонитрамин – новый алкалоид из *Nitraria Sibirica* // Хим. природн. соед. 1977. № 5. С. 720-721.
3. Robison M.M., Lamber B.F., Dorfman L., Pierson W.G. The stereochemistry and synthesis of the Lobinaline ring system // J. Org. Chem. 1966. V. 31, N 10. P. 3220-3223.
4. Mena M., Valls N., Dorrega'n M., Bonjoch J. Synthesis of enantiopure *cis*-decahydroquinolines from homotyramines by Birch reduction and aminocyclization // Tetrahedron. 2006. V. 62. P. 9166-9173.
5. Mena M., Bonjoch J. Model studies in the lepadin series: synthesis of enantiopure decahydroquinolines by aminocyclization of 2-(3-aminoalkyl)cyclohexanones // Tetrahedron. 2005. V. 61. P. 8264-8270.
6. Gravier-Pelletier C., Maton W., Berto G., Le Merrer Y. Synthesis and glicozilas inhibitory activity of enantiopure polyhydroxylated octahydroindoles fnd decahydroquinolines, analogs to castanospermine // Tetrahedron. 2003. V. 59. P. 8721-8230.
7. Pre'vost N., Shipeman M. Synthesis of sybstituted piperidines, decahydroquinolines and octahydroindolizines by radical rearrangement reactions of 2-alkylideneaziridines // Tetrahedron. 2002. V. 58. P. 7165-7175.
8. Mortari M., Ferroni Schwartz E.N., Schwartz C.A., Pier Jr. O.R., Santos M.M., Carlos Bloch Jr., Sebben A. Main alkaloids from the Brazilian dendrobatidae frog *Epipedobates flavopictus*: pumiliotoxin 251 D, histrionicotoxin and decahydroquinolines // Toxicon. 2004. V. 43. P. 303-310.
9. Daly J.W., Carraffo H.M., Jain P., Spande T.F., Snelling R.R., Jamillo C., PandA.S. Arthropod-frog Connection: Decahydroquinoline and Pyrrolizidine Alkaloids Common to Mycosympatic Myrmisine Ants and Dendrobatide Frogs // Journal of Chemical Ecology. 2000. 26:1. P. 73-85.
10. Jones T.H., Gorman J.S.T., Snelling R.R., Delabie J.H.C., Blum M.S., Garraffo H.M., Jain P., Daly J.W., Spande T.F. Further Alkaloids Common to Ants and Frogs: Decahydroquinoline and Qyinolizidine // Journal of Chemical Ecology. 1999. 25:5. P. 1179-1193.
11. Daly J.W. Biodiversity of Alkaloids in Amphibian Skin: A Dietary Athropod Source. Pure Appl. Chem. 1998. V. 70, N 11.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Ч. I. М.: Медицина, 1988. С. 624.
13. Huang M. // J. Am. Chem. Soc. 1946. V. 68. P. 2487-2498.
14. Органикум. Практикум по органической химии. М.: Мир, 1979. С. 125-127.
15. Жилкибаев О.Т. Синтез и стереоизомерия 3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декана // Materialy II Mezinarodni vedecko-praktika konference "Perspektivni novinky vedy a techniki - 2005". Dil 13. Praha-Днепрпетровск. S 9-12.
16. Жилкибаев О.Т. // Тезисы докладов Второй международной научно-практической конференции «Исследование, разработка и применение высоких технологий в промышленности». СПб., 2006.
17. Сергеев Н.М. Спектроскопия ЯМР. М., 1981. 279 с.

Резюме

С³-тегі фенил сақинасындағы метокси топтарының орналасуы бойынша өзгешеліктері бар түрлі 3-диметоксифенил-2-азабицикло [4.4.0]декан -4-ондарды Кижнер-Вольф әдісін Хуанг-Минлонның түрлендіруі бойынша тотықсыздандырып сәйкес азабициклодекандар – табиғи алкалоидтардың аналогтары алынды.

Summary

By the reduction of different 3-dimethoxyphenyl-2-azabicyclo[4.4.0]decan-5-ones, characterized by mutual arrangement of methoxyl groups in the phenyl ring at C³, there have been synthesized by the Kizhner-Wolf method, corresponding azabicyclodecanes – analogs of natural alkaloids.

Институт химических наук
им. А. Б. Бектурова МОН РК,
г. Алматы

Поступила 30.03.06г.