

*Г.С. АХМЕТОВА*

## **СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1] НОНАНА**

*(Представлена академиком НАН РК К.Д. Пралиевым)*

Конденсацией по Манниху синтезированы новые 3,7-замещенные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны, восстановлением которых получены соответствующие 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны.

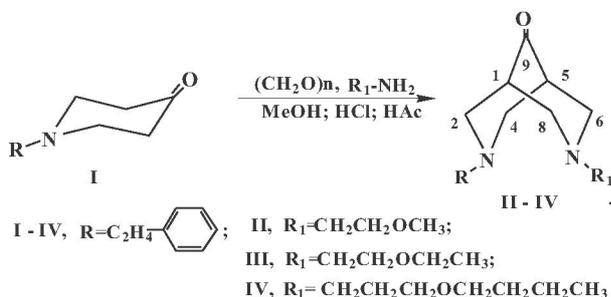
Среди многообразия производных гетероциклов можно выделить ряд таких, для которых вероятность обнаружения полезных биологических свойств столь высока, что позволяет даже говорить о фармакофорности их гетероциклических ядер. В качестве примера можно упомянуть об интенсивно развивающейся химии 3,7-диазабицикло [3.3.1]нонанов, которой в последние годы уделяется большое внимание, причем, рассматриваются и другие аспекты, охватывающие исследование по установлению их пространственного стро-

ения, поскольку жесткая структура производных бицикло[3.3.1]нонана дает широкие возможности для использования их в качестве модельных соединений в конформационном анализе. Кроме того, доказана перспективность плодотворного поиска среди соединений этого класса новых веществ с полезными свойствами, в первую очередь, обладающих биологической активностью /1-7/.

Для синтеза 3,7-дизамещенных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов использован один из ключевых методов, основанный на реакции двой-

ной конденсации по Манниху, имеющей неисчерпаемые синтетические возможности в выборе исходных реагентов. В качестве исходного продукта был выбран 1-(2-фенилэтил)-пиперидин-4-он (I).

Одновременной конденсацией 1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-она (I) с параформом и различными первичными аминами (2-метоксиэтиламин, 2-этоксиэтиламин и 3-бутоксипропиламин) в уксусно-метанольной среде были синтезированы 3-(2-фенилэтил)-7-(2-метоксиэтил)-(II), 3-(2-фенилэтил)-7-(2-этоксиэтил)-(III) и 3-(2-фенилэтил)-7-(3-бутоксипропил)-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-9-оны (IV) с выходами 41,0-92,6%.



Выделение синтезированных бициклических кетонов (II-IV) осуществляли путем перегонки сырого продукта при пониженном давлении (1-2 мм рт.ст.) в атмосфере азота, продукты реакции представляют собой вязкие масла. Состав и строение биспидинов (II-IV) определены элементным анализом, методами ИК, ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопии (табл. 1).

В ИК спектрах синтезированных 3,7-дизабцикло[3.3.1]нонан-9-онов (II-IV) идентифицированы характеристические полосы валентных колебаний карбонильной группы в области 1738-1742 см<sup>-1</sup> и простой эфирной связи при 1110-1118 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C с моно-резонансом биспидинов (II-IV) в слабopольной части спектра

наблюдаются синглетные сигналы атомов углерода карбонильной группы при 214,0-215,0 м.д. Образование бициклических кетонов подтверждают дублетные сигналы C<sub>1,5</sub> в области 46,2-46,4 м.д. интенсивностью в два атома углерода, триплетные сигналы циклических атомов углерода C<sub>2,4</sub> и C<sub>6,8</sub> в области 58,0-58,3 м.д., а также сигналы атомов углерода заместителей в 3-ем и 7-ом положениях бициклического кольца.

Предыдущими исследованиями было показано [1-7], что 3,7-дизамещенные 3,7-дизабцикло[3.3.1]нонаны обладают широким спектром биологической активности, при этом следует отметить, что среди них найдены вещества [6,7], обладающие анальгетическим действием, и что особенно важно неопиатные анальгетики.

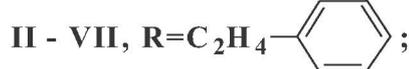
Для синтеза новых биспидинов использовалась реакция восстановления по Кижнеру-Вольфу, заключающаяся во взаимодействии карбонильных соединений с гидразином в присутствии КОН с образованием соответствующего гидразона и последующем разложении последнего на углеводород и азот. Хуан-Минлоном был предложен модифицированный вариант этой реакции, суть которого состоит в том, что процесс осуществляют в высококипящем растворителе (диэтиленгликоле или триэтиленгликоле), причем разложение получающегося гидразона проводят без выделения его из реакционной смеси при температуре 190-200°C [8].

Восстановление 3,7-дизабциклононан-9-онов (II-IV) в указанных условиях (гидразингидрат, растворитель - триэтиленгликоль, КОН) приводит к образованию соответствующих 3,7-дизабциклононанов (V-VII).

Выходы и физико-химические характеристики биспидинов (V-VII) представлены в таблице 2. В ИК спектрах бициклических аминов отсутствуют полосы поглощения карбонильной группы.

Таблица 1. Выходы и физико-химические характеристики 3,7-дизабцикло [3.3.1]нонан-9-онов (II-IV)

Соединение	Выход, %	Rf	Т.кип, °C/ мм. рт.ст.	Вычислено Найдено, %			ИК-спектр, см <sup>-1</sup>	
				C	H	N	C=O	C-O-C
II	71,06	0,26	168-172/1	71,49 71,08	8,66 9,01	9,26 8,76	1742	1110
III	92,6	0,25	140-150/2	72,11 72,63	8,92 8,54	8,85 9,12	1740	1118
IV	41,0	0,27	160/1	73,7 73,23	9,56 9,18	7,81 7,62	1738	1112



В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C этих соединений (V-VII) отсутствуют сигналы атомов углерода, характерные для карбонильной группы. В сильнополюсной части спектров появляются триплетные сигналы атомов углерода метиленовой группы в 9-ом положении (32,7-32,9 м.д.). Кроме того, наблюдается сдвиг сигналов атомов углерода C<sub>1,5</sub> в сильнополюсную часть спектра (29,0-29,5 м.д.).

Оксалат 3-(2-фенилэтил)-7-(2-метоксиэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (V, шифр НА-132)

и оксалат 3-(2-фенилэтил)-7-(2-этоксиэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (VI, шифр НА-158) в сравнении с анальгетиком трамалом изучены на анальгетическую активность, а также на острую токсичность в Казахском научно-исследовательском ветеринарном институте. Результаты представлены в табл. 3,4.

В эксперименте на белых беспородных мышях при внутривенном введении НА-132 оказался токсичным, поэтому не был изучен на

Таблица 2. Выходы и физико-химические характеристики 3,7-диазабицикло [3.3.1]нонанов (V-VII)

Соединение	Выход, %	Тпл, °С	Брутто-формула	Вычислено		
				Найдено, %		
				С	Н	N
V	74,8	масло	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O	74,90	9,78	9,71
V · оксалат	75,0	137-138	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	74,35	9,68	9,50
VI	64,0	масло	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O	63,50	7,98	7,40
VI · оксалат	61,5	125-127	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	62,99	7,62	6,98
VII	40,4	масло	C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O	75,45	9,99	9,26
				75,81	9,67	9,30
				64,26	8,21	7,13
				64,57	7,81	6,80
				76,70	10,53	8,13
				76,38	10,13	7,70

Таблица 3. Острая токсичность НА-158, трамала и но-шпы

Соединение	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
НА-158	Более 1000
Трамал	175±35,15
Но-шпа	78,0±24,55

Таблица 4. Анальгетическая активность НА-158 и трамала

Шифр соединения	Скорость наступления эффекта, мин	Продолжительность полной анальгезии, мин	Общая продолжительность действия, мин
НА-158	15	43,3 ±12,64	105,0 ±0,0
Трамал	5	-	75,0±9,1

биологическую активность, а НА-158 проявил значительно меньшую токсичность, чем эталонные препараты (табл.3).

Анальгетическая активность соединения НА-158 изучена на белых беспородных крысах по методу «tail-flick» в сравнении с используемым в медицинской практике препаратом трамал. Препараты вводились внутривенно в виде 0,1 % раствора в дозе 1 мг/кг.

Обнаружен выраженный анальгетический эффект НА-158. Так, НА-158 по продолжительности общего эффекта превышает в 1,4 раза таковую у трамала. Кроме того, в эксперименте у трамала не наблюдается развития полной анальгезии, в то время как продолжительность полной анальгезии НА-158 составляет 105 мин.

Таким образом, соединение НА-158, обладая низкой токсичностью, показывает анальгетическое действие и представляет практический интерес для медицины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ruenitz P.C., Swissman E.E. Use of the Mannich reaction in the synthesis of bispidine // J. Heterocycl. Chem. 1976. Vol. 13. №5. P. 1111-1113.
2. Ruenitz P.C., Mockler C.M. Analogs of spartein. 5. Antiarrhythmic activity of selected N,N'-disubstituted bispidines // J. Med. Chem. 1977. Vol. 20. №12. P. 1668-1671.
3. Nador K., Kraiss G., Siako K., Paroczai M., Karpati E., Szpoty L. 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanes Having Antiarrhythmic Activity // Chem. Abstr. 1983. Vol. 99. 5654.
4. Ohki E., Oida S., Ohashi Y., Takagi H., Iwai I. 3-Azabicyclo[3.3.1]nonane derivatives as potential analgesics // Chem. and Pharm. Bull. 1970. Vol. 18. P.2050.
5. Предпат. РК № 10442. Малеат 3,7-ди(2-этоксиэтил)-3,7-дизабидицикло [3.3.1]нонана, обладающий местноанестезирующей и противоаритмической активностью, и полупродукт его получения / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Исмагулова Н.А., Ю В.К., Шин С.Н., Бактыбаева Л.А., Берлин К.Д.; опубл. 16.07.01. Бюл. №7. - 5 с.
6. Предпат. РК № 10443. Оксалат 3-(2-этоксиэтил)-7-(3-этоксипропил)-3,7-дизабидицикло[3.3.1]нонана, обладающий фармакологической активностью, и полупродукт его получения / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Исмагулова Н.А., Ю В.К., Шин С.Н., Бактыбаева Л.А., Берлин К.Д.; опубл. 16.07.01. Бюл. №7. - 5 с.
7. Предпат. РК № 11200. Оксалат 3,7-ди(изопропоксипропил)-3,7-дизабидицикло[3.3.1]нонана и промежуточный продукт для его получения / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Ю В.К., Исмагулова Н.А., Шин С.Н., Бактыбаева Л.А., Берлин К.Д.; опубл. 15.03.02. Бюл. №2. - 5 с.
8. Органикум. Практикум по органической химии. М.: Мир, 1979. Т.2. 442 с.

#### Резюме

Манних реакциясы бойынша жаңа 3,7-орынбасқан 3,7-дизабидицикло[3.3.1]нонан-9-ондар альпынып, оларды тотыксыздандыру арқылы сәйкес 3,7-дизабидицикло[3.3.1]нонандар синтезделінді.

#### Summary

3,7-Disubstituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ones were synthesized by Mannich condensation. Its reduction by the Huang-Minlon reaction leads to relative 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes.

АО «Институт химических наук  
им. А.Б. Бектурова»,  
г. Алматы

Поступила 04.06.2010 г.