

На правах рукописи

Пучина Гульфия Рашитовна

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 6- И 6,8-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-БЕНЗИЛ-3-
АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНОВ**

02.00.03 - Органическая химия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Уфа – 2007

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра Российской Академии наук и Уфимской государственной академии экономики и сервиса.

Научный руководитель:	кандидат химических наук, доцент Вафина Гузэль Фагимовна
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Одинокое Виктор Николаевич кандидат химических наук Цыпышева Инна Петровна
Ведущая организация:	ГОУ ВПО «Башкирский государственный университет»

Защита диссертации состоится «11» мая 2007 г. в 14⁰⁰ ч на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний, e-mail: chemorg@anrb.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научного центра РАН.

Автореферат разослан «10» апреля 2007г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор

Валеев Ф.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Многие производные 3-азабицикло[3.3.1]нонанов проявляют различную биологическую активность, в том числе: анальгетическую, противоопухолевую, психоаналептическую, антикоагулянтное действие; ряд 3-азабицикло[3.3.1]нонанов обладает инсектицидной и антибактериальной активностью. Исключительный интерес к группе этих соединений обусловлен тем, что алкалоиды ряда аконитина, содержащие в своей структуре этот фрагмент, обладают высокой антиаритмической активностью. Кроме того, многие применяемые в настоящее время в медицинской практике антиаритмические препараты имеют существенные ограничения, основными из которых являются, небольшая терапевтическая широта и высокая токсичность. Поэтому поиск новых антиаритмических препаратов, лишенных этих недостатков, делает актуальными исследования в области синтеза и изучения свойств этих соединений.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии УНЦ РАН по теме: «Химические трансформации и синтез аналогов биологически активных терпеноидов» (№ гос. регистрации 0120.0500681) при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Направленный синтез органических веществ с заданными свойствами, создание функциональных материалов на их основе», грантов Президента РФ для поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ РФ НШ – 139.2003.3 и НШ 4434.2006.3, грантов Роснауки – госконтракты № 41.002.1.1.1401, № 02.438.11.7003 и гранта ФЦП «Интеграция»- госконтракт № 30376-1.2/2002.

Цель работы. Разработка эффективных методов синтеза новых физиологически активных производных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов и проведение химических трансформаций функциональных групп с сохранением бициклической структуры.

Научная новизна и практическая ценность работы. Изучена стереохимия взаимодействия 3-карбметокси(карбэтокси)-N-бензил-4-пиперидонов с алкилвинилкетонами и альдегидами. Выявлены факторы, влияющие на стереоселективность тандемной реакции «Михаэля-альдольная конденсация» 4-пиперидонов с непредельными альдегидами и кетонами. Синтезирована новая группа сложных эфиров и вторичных аминов 3-азабицикло[3.3.1]нонанов, содержащих фрагменты биоактивных кислот и гетероциклических соединений. Исследовано

поведение 6- и 6,6-замещенных 3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов в реакции восстановления борагидридом натрия и комплексами на его основе. Установлено влияние стерических и конформационных факторов новых 3-гетарил-2,4-дикарбэтокси(диацетил)-5-гидрокси-5-метил-циклогексанонов на их поведение в реакции Манниха. По реакции Манниха 3-фурилзамещенного циклогексанона с параформом и бензиламином получен 1,7-дикарбэтокси-6-гидрокси-6-метил-8-(2'-фурил)-3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он. В ряду синтезированных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов выявлены соединения с антиаритмической активностью.

Публикации и апробации работы. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи и тезисы 7 докладов. Результаты работы докладывались на юбилейной Научной конференции «Молодые ученые Волго-Уральского региона на рубеже веков», (Уфа, 2001), V Молодежной научной школе-конференции по орг. химии, (Екатеринбург, 2002), 3 Молодежной школе-конференции по органическому синтезу «Органический синтез в новом столетии», (г. Санкт-Петербург, 2002), I-ой и II-ой Всероссийской INTERNET-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области органической и биоорганической химии и механики многофазных систем», (г. Уфа, 2002, 2003), IV-ом и V-ом Всероссийском научном семинаре и Молодежной научной школе «Химия и медицина», (г. Уфа 2003, 2005).

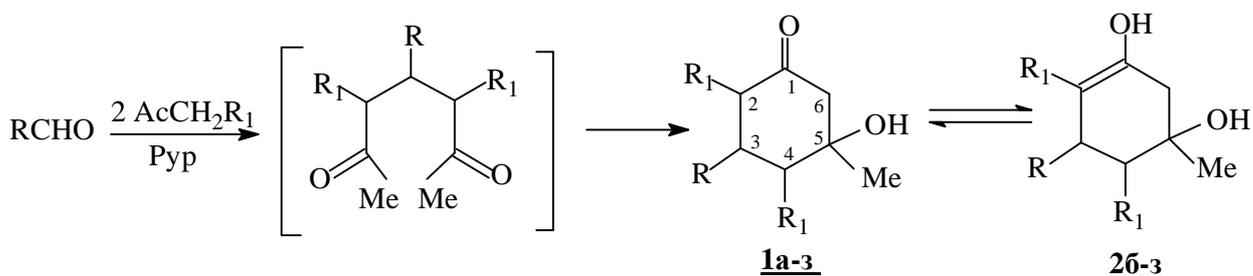
Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора на тему: «Синтез и химические свойства 3-азабицикло[3.3.1]нонанов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 150 страницах компьютерного набора (формат А4), содержит 4 рисунка, 9 таблиц. Список цитируемой литературы включает 156 наименований.

Автор выражает глубокую признательность и благодарность к.х.н. Л.В. Спирихину за помощь в интерпретации спектров ЯМР H^1 и C^{13} , академику Юнусову М.С. и д.х.н., проф. Ф.З. Галину за научные консультации, внимание и поддержку.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез, стереохимия и химические свойства 3-гетарил-2,4- дикарбэтокси(диацетил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов

Замещенные циклогексаноны являются важными структурными фрагментами большого числа ценных биологически активных веществ и используются в качестве ключевых синтонов в синтезе 3-азабицикло[3.3.1]нонанов и ряда гетероциклических соединений (индазолов, изохинолинов и т.д.), обладающих широким спектром фармакологического действия. Известно, что введение гетерозаместителя в различные молекулы обычно сохраняет общую геометрию, присущую родоначальному углеводороду, но может сильно влиять на свойства и химическое поведение молекулы. В связи с этим, для введения гетерозаместителя в молекулу циклогексанона и последующего их использования в синтезе 3-азабицикло[3.3.1]нонанов нами изучена реакция Михаэля ацетоуксусного эфира (или ацетилацетона) с различными гетероциклическими альдегидами. В качестве альдегидной компоненты использовались - фурфурол, 3- и 4-пиридинальдегиды, 5-метил-2-тиофенальдегид.



R= 2-Fu, 3-Py, 4-Py, 5-Me-2-Thi

R₁= CO₂Et, Ac

R=2-Fu, R₁=CO₂Et **a** R=3-Py, R₁=CO₂Et **б**,

R=4-Py, R₁=CO₂Et **в**, R= 5-Me-2-Thi, R₁=CO₂Et **г**,

R=2-Fu, R₁=Ac **д**, R=3-Py, R₁=Ac **е**,

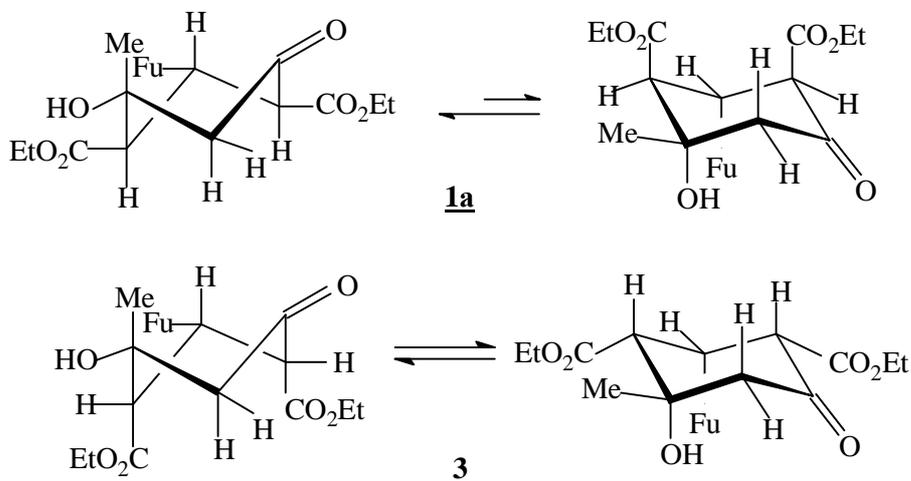
R=4-Py, R₁=Ac **ж**, R=5-Me-2-Thi, R₁=Ac **з**

При проведении реакции в спирте в присутствии каталитических количеств пиперидина образуется смесь 3-гетарилзамещенных циклогексанонов **1a-3** и их β-кетолов **2б-з**, которую не удалось разделить. Найдено, что введение пиридинсодержащих альдегидов приводит к преимущественному образованию енольной формы, в случае других альдегидов преобладают кетоэфиры.

При перемешивании кетона **1a** в водно-спиртовом растворе щелочи происходит образование стереоизомера **3**, который выделен с выходом 23 %. Для соединений **1a** и **3**, находящиеся в растворе только в кето-форме, записаны спектры ЯМР ¹H и ¹³C в различных режимах (HN COSY, CH CORR, JMOD).

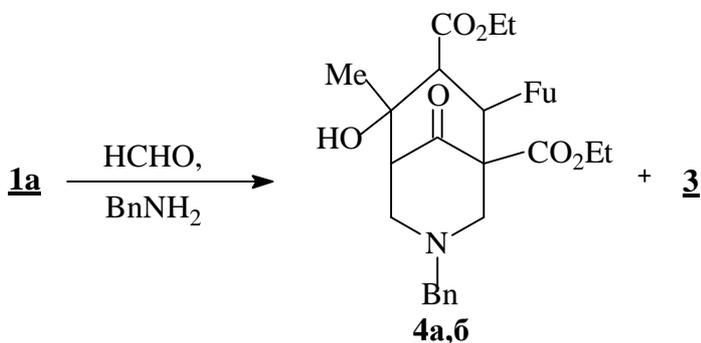
В спектре ЯМР ^1H кетона **1a** вицинальные КССВ между протонами всех заместителей цикла имеют величины порядка 12 Гц, что свидетельствует об их аксиально-аксиальном расположении. И, следовательно, конформационное равновесие смещено в сторону преобладания кресловидной конформации с экваториальным расположением EtO_2C -групп и Fu -заместителя. В спектре ЯМР ^1H кетона **3** произошли изменения хим. сдвигов и величин констант спин-спинового взаимодействия. Так, сигнал протона H^2 сдвинут в слабое поле из-за *транс*-влияния электроотрицательного фуранового заместителя. Значения КССВ между протонами H^2 и H^3 ; H^3 и H^4 стали около 2 Гц, что говорит об их *цис*-взаимном расположении. В данном случае сдвиг конформационного равновесия не имеет значения, так как в обеих кресловидных конформациях взаимодействие между протонами будет как $\text{H}_a\text{-H}_e$ или $\text{H}_e\text{-H}_a$, что указывает на вырождение конформационного равновесия.

Положение метильной и гидроксильной группы при C^5 определено на основании рассмотрения спектральных данных обоих изомеров. Известно, что β -эффект метильной группы больше чем гидроксильной, а γ -эффект электроотрицательного заместителя имеет обратное направление. Таким образом, для изомера **3** в котором метильная группа при C^5 и этоксикарбонильная группа при C^4 *цис*-расположены, разница хим. сдвигов геминальных протонов H^6 больше, так как эти β - и γ -заместители дезэкранируют один протон и экранируют другой. В кетоне **1a** β - и γ -эффекты имеют противоположное действие и разница хим. сдвигов у этих протонов значительно меньше. Для кетоэфира **1a** в спектре ЯМР ^1H снятом в разбавленном растворе наблюдается КССВ гидроксильного протона с сильнопольным протоном при C^6 (δ 2.45 м.д., J 2.6 Гц), являющимся *транс*-протоном к гидроксильной группе; при этом в конформации с их диэкваториальным расположением реализуется *W*-состояние. В другом изомере **3** имеется дальняя КССВ сильнопольного протона H^6 (δ 2.45 м.д., J 1.6 Гц) с протоном при C^4 , где для них также реализуется *W*-состояние. Таким образом, кетон **1a** является *транс*-5-гидрокси-*транс*-(3-фурил-2,4-дикарбэтокси)-5-метилциклогексаноном, а кетоэфир **3** *цис*-5-гидрокси-*цис*-(3-фурил-2,4-дикарбэтокси)-5-метилциклогексаноном.



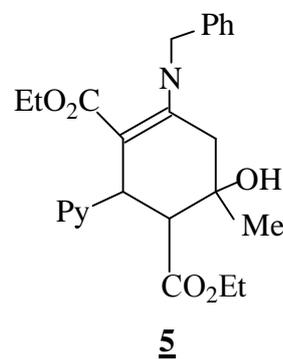
Стереохимия остальных гетарилзамещенных циклогексанонов **16-3** согласно спектрам ЯМР соответствует стереохимии кетоэфира **1a**.

Взаимодействие циклогексанона **1a** с параформом и бензиламином по реакции Манниха приводит к 1,7-дикарбэтокси-6-гидрокси-6-метил-8-(2'-фурил)-3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ону **4a,б** с выходом 9%.

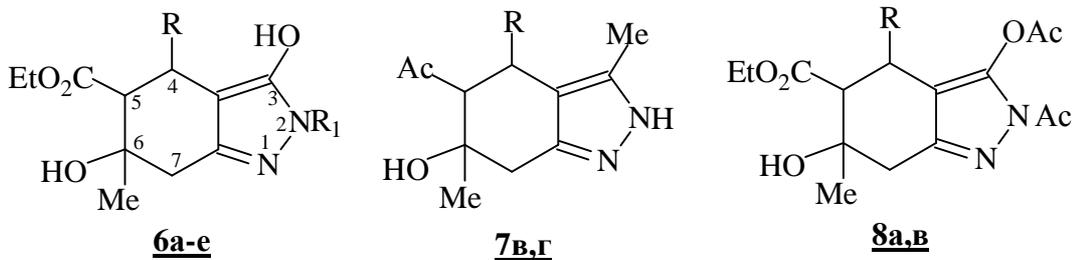


Использование в качестве аминной компоненты других первичных аминов - метиламина, моноэтаноламина, а в качестве альдегидной компоненты формалина, бензальдегида не привело к образованию искомой азабициклононановой структуры. Во всех этих случаях образуется сложная смесь продуктов. В ряде случаев удалось выделить и идентифицировать лишь *цис*-изомер **3**.

Введение в реакцию Манниха других гетарилзамещенных циклогексанонов к успеху не привело. Так, при взаимодействии циклогексанона **1в** с параформом и бензиламином, получена сложная смесь продуктов. После очистки реакционной смеси колоночной хроматографией идентифицирован только продукт **5** с выходом 16%.



Для расширения синтетических возможностей синтезированных гетарилзамещенных циклогексанонов нами исследована реакция смеси соединений **1а-з**, **2б-з** с гидразин-гидратом (этилгидразином) в кипящем этаноле. В результате реакции получены 4-гетарил-5-карбэтокси-6-метил-3,6-дигидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-2Н(этил)-индазолы **6а-е** и 4-гетарил-5-ацетил-3,6-диметил-6-гидрокси-2Н-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы **7в-г** с общим выходом 59-99%. Для соединений **6а,в** по стандартной методике получены 2,3-диацетаты **8а,в**.



R=2-Fu, R₁=H **а**, R=3-Py, R₁=H **б**, R=4-Py, R₁=H **в**,

R=5-Me-2-Thi, R₁=H **г**, R=3-Py, R₁=Et **д**, R=4-Py, R₁=Et **е**

Таким образом, изучена стереохимия синтезированных 3-гетарил-2,4-дикарбэтокси(диацетил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов. Введением циклогексано-на в реакцию Манниха с параформом и бензиламином получен 1,7-дикарбэтокси-6-гидрокси-6-метил-8-(2'-фурил)-3-бензил-3-азабицикло [3.3.1]нонан-9-он.

2. Синтез, стереохимия и химические свойства 6- и 6,8- замещенных 3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов

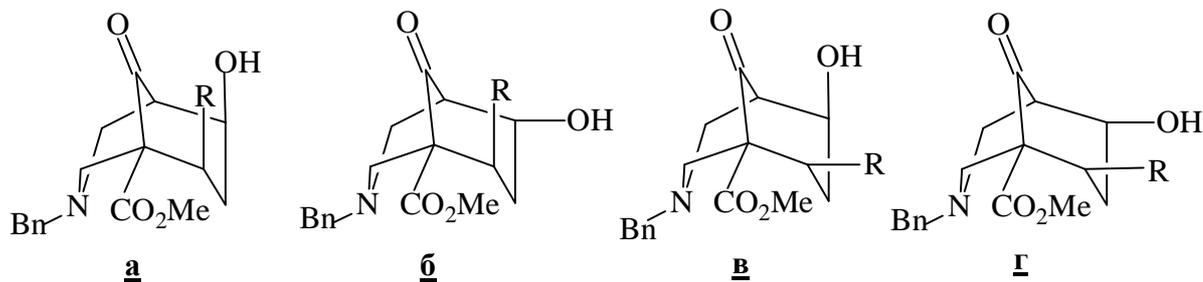
2.1. Синтез 3-азабицикло[3.3.1]нонанов по реакции Михаэля

В литературе приведен лишь один пример использования тандемной реакции «Михаэля-альдольная конденсация» в синтезе 3-азабициклононанов. При этом, в качестве основания применялся только Et₃N и совершенно не исследовалась стереохимия присоединения. Легкость получения 3-азабициклононанов по этой реакции, с нашей точки зрения, заслуживает пристального внимания.

Нами исследована тандемная реакция Михаэля-альдольной конденсации 1-бензил-3-метоксикарбонил(этоксикарбонил)-4-пиперионов **10а,б** с различными алкилвинил-кетонами и альдегидами.

Практичный способ получения пиперионов **10а,б** основан на взаимодействии метилового (или этилового) эфира акриловой кислоты с бензиламином, приводящем к

соединения **12**. Для него, как и для соединения **13**, возможно образование четырех изомерных структур (в конформации «кресло-кресло»): $\text{OH}_{\text{акс}}$, $\text{Me}_{\text{акс}}$ **а**, $\text{OH}_{\text{экв}}$, $\text{Me}_{\text{акс}}$ **б**, $\text{OH}_{\text{акс}}$, $\text{Me}_{\text{экв}}$ **в**, $\text{OH}_{\text{экв}}$, $\text{Me}_{\text{экв}}$ **г**.



R=Me **12**, Ph **13**

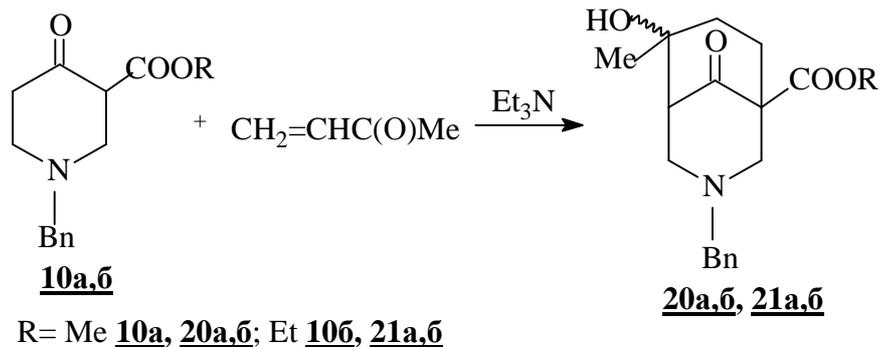
Соотношение изомеров **12а-г** определено по интегральной интенсивности дублетных сигналов метильной группы при C^8 в спектре ЯМР ^1H и зависит от условий реакции. При использовании в качестве катализатора триэтиламина преобладает стереоизомер **12б** (соотношение изомеров **а:б:в:г**=3.6:5:1:1.2), в тоже время при применении в качестве катализатора K_2CO_3 преобладает изомер **12г** с диэкваториальным расположением заместителей (соотношение изомеров **а:б:в:г**=1.8:0.5:3.5:4).

Спектры реакционной смеси полученной из пиперидона **10а** и коричневого альдегида при катализе триэтиламино, показывают наличие только трех изомеров **13б-г**. При этом, основным изомером, также как и в предыдущем случае является соединение **13б** (соотношение изомеров **б:в:г**=7:2.3:1). Вероятно, из-за пространственных факторов не образуется изомер **13а**, а изомер **13г** с диэкваториальным расположением фенила и гидроксигруппы содержится в малых количествах. Спектры аналогичной реакционной смеси, полученной при катализе K_2CO_3 , показывают образование двух изомеров **13в,г** в соотношении 3:2.

Введение в реакцию с акролеином 3-карбэтокси-4-пиперидона **10б** при катализе триэтиламино увеличивает стереоселективность реакции (соотношение изомеров **а:б**≈12:1). Соотношение изомеров **14а,б** определено по интенсивности сигналов (с погрешностью ≈10%) атомов C^6 в спектре ЯМР ^{13}C . В тоже время, замена триэтиламина на поташ не приводит к ожидаемому обращению стереоселективности реакции, как в предыдущем случае, а наоборот ухудшает стереоселективность реакции (соотношение изомеров **а:б**≈1:1.2).

Из изомерных смесей соединений **11а,б**, **12а-г**, **14а,б** (синтезированных с использованием в качестве катализатора триэтиламина) по стандартной методике получены с выходами 85-92% ацетаты **17а,б**, **18а-г**, **19а,б** соответственно. Соотношение изомерных ацетатов **17а,б**, **18а-г**, **19а,б** аналогично соотношению исходных спиртов.

Реакция метилвинилкетона с N-бензил-3-метоксикарбонил (этоксикарбонил)-4-пиперидонами **10a,б** в метаноле при катализе триэтиламино приводит к 6-гидрокси-6-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонанам **20a,б**, **21a,б** в виде смеси изомеров с соотношением 1:8, 1.5:8 соответственно (выход 78-85%).



Для соединения **20a** выделенного в кристаллическом состоянии, исследованы стереохимические особенности и внутримолекулярные взаимодействия. В одномерном спектре ЯМР ^{13}C , снятом в режиме J-модуляции по СН константе соединения **20a**, мультиплетность всех сигналов соответствует предполагаемой структуре: 2 квартета, 5 триплетов, 6 дублетов, 4 синглета. Для точного отнесения каркасных атомов структуры **20a** сняты спектры в режимах CHCORR и COSYHN45° (см. рис.1, 2). Как видно из рис.1, в сильнополюной области спектра находятся два триплетных сигнала δ_{C} 31.87 и 34.67 м.д., которым соответствуют две пары диастереотопных протонов. Учитывая β, γ -эффекты заместителей можно утверждать, что атом углерода C^7 находится в более слабом поле относительно атома C^8 . При этом разность химических сдвигов протонов при C^7 сравнительно больше из-за влияния групп Me и OH в β -положении. Кроме того, слабополюный сдвиг аксиального протона при C^7 в системах 3-азабициклононанов обусловлен влиянием неподеленной пары атома азота. Квартет геминальных протонов

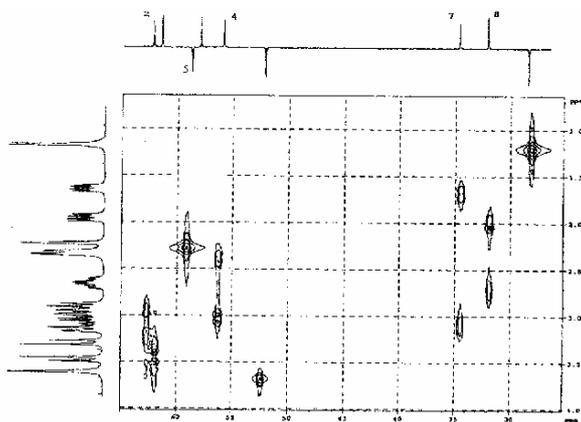


Рис.1. Двумерный спектр CHCORR соединения **20a**

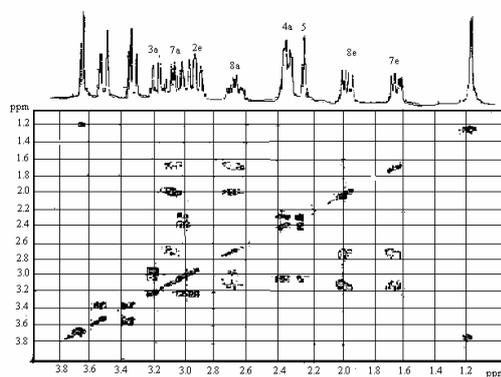
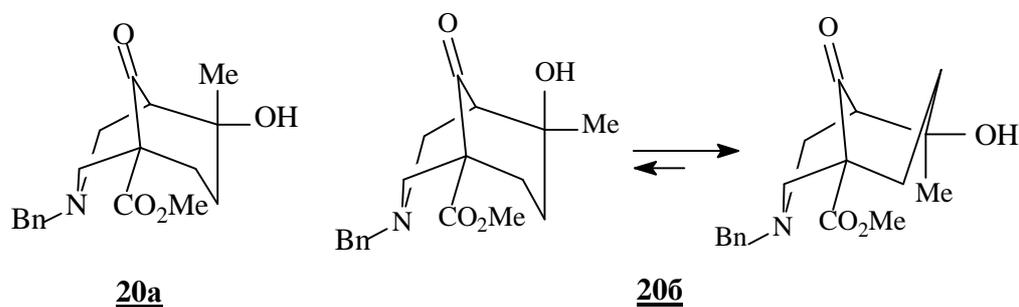


Рис.2. Двумерный спектр COSYHN соединения **20a**

при углеродном атоме с δ_C 61.85 м.д. характерен для метиленовой группы бензильного заместителя. Протон при C^5 должен взаимодействовать с протонами при C^4 , что и наблюдается в двумерном спектре (рис.2) в виде двух кросс-пиков от протона H^5 . Таким образом, дублеты дублетов при δ_H 2.40 и 3.04 м.д. относятся к протонам при атоме C^4 с химическим сдвигом δ_C 56.13 м.д. Следовательно, сигнал при δ_C 62.57 м.д. соответствует атому C^2 . Как и следовало ожидать, характер взаимодействия протонов при C^2 говорит об их относительной изолированности, они проявляются в спектре ЯМР 1H как система АВХ с геминальной константой -11.5 Гц и дальней константой 2.2 Гц. Расщепление в 2.2 Гц для сигналов аксиального протона при C^2 говорит о дальнем взаимодействии с аксиальным протоном при C^8 . Для экваториального протона при атоме C^2 наблюдается дальняя константа 4J 1.6 Гц с экваториальным протоном при C^4 . W-Расположение этих протонов при $C^{2,8}$ и при $C^{2,4}$ показывает, что конформационное равновесие сдвинуто в сторону формы «кресло-кресло». Таким образом, в пользу этой конформации свидетельствуют: дальние константы $J^{2a,8a}$, $J^{2e,4e}$; Больмановские полосы в области 2600-2800 cm^{-1} в ИК-спектре соединения, снятом в таблетке KBr, и теоретические расчеты (AM1 вычисления из пакета программ Nuprcchem 6.0). Гидроксильная группа в положении C^6 изомера **20a** находится в экваториальном расположении, а метильный заместитель - в аксиальном. По предварительным теоретическим расчётам межпротонных расстояний должен наблюдаться эффект Оверхаузера для H^5 и протонов аксиальной метильной группы. Это подтверждено NOE-diff экспериментами.

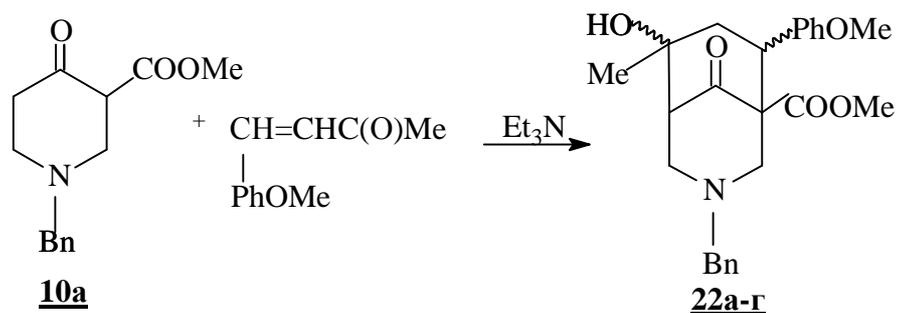
В спектрах ЯМР изомера **20b** резко меняется характер химических сдвигов практически всех протонов и углеродов. В спектре ЯМР 1H проявляется другая система взаимодействий, что позволило сделать вывод о сдвиге конформационного равновесия в сторону формы «кресло-ванна». Константа, $J^{2a,8a}$ исчезает, а для пиперидинового кольца



дальнее взаимодействие H^{2e} - H^{4e} (J 1.6 Гц) сохраняется. Уменьшается разница химических сдвигов протонов при C^7 ($\Delta\delta$ 0.42 м.д.), так как в данной конформации влияние неподеленной пары атома азота незначительно. Для протонов при атоме C^2 происходит обращение химических сдвигов, возможно из-за изменения положения метоксикарбонильной группы в β -положении. Сдвиг сигнала карбонильной группы при

C^9 на 4 м.д. в сильное поле в спектре ЯМР ^{13}C является косвенным доказательством изменения конформации. Углероды C^7 и C^8 испытывают слабopольный сдвиг на $\sim 6-7$ м.д., а $C^{2,4}$ – смещаются в сильнополюсную область спектра. Таким образом, гидроксильная группа стремится занять экваториальное положение. Температурные эксперименты в интервале $25-55^\circ C$, проведенные при снятии спектров ЯМР 1H аддуктов **20a** и **20б** не позволили значительным образом сдвинуть конформационное равновесие.

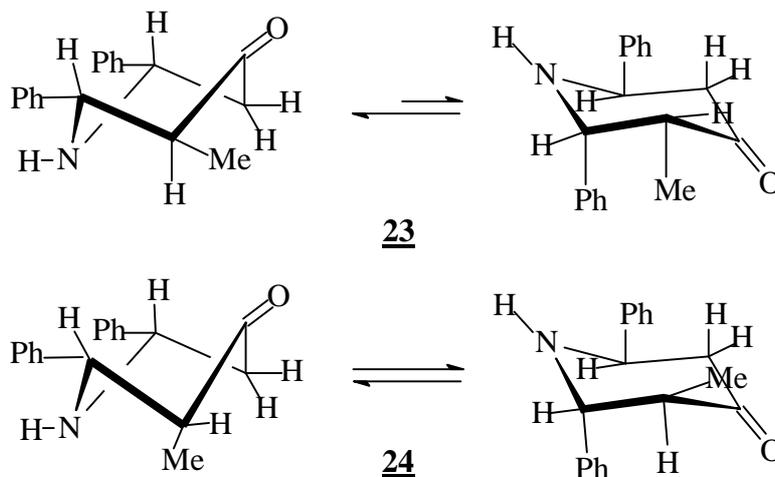
Введение в реакцию с пиперидоном **10a** 4-(*n*-метоксифенил)-3-бутен-2-она приводит, как и в случае коричневого альдегида, к образованию 6-гидрокси-6-метил-8-(*n*-метоксифенил)-замещенному 3-азабициклононану **22a-г** с выходом 68%.



Анализ спектров реакционной массы соединения **22a-г** показал наличие четырех возможных изомеров в соотношении **a:b:v:г**=0.5:6:3:0.5. Отнесение изомеров сделано из сравнения со спектрами аддуктов **20a**, **12a-г**, **13б-г**.

Введение в реакцию Михаэля 3-метил-2,6-дифенил-4-пиперидона **23**, синтезированного по реакции Манниха из метилэтилкетона, бензальдегида и аммония роданистого, не привело к ожидаемому 3-азабициклононану. При этом, в независимости от применяемого алкилвинил альдегида или катализатора, происходит лишь изомеризация исходного *цис*-2,6-дифенил-*цис*-3-метил-пиперидона **23** в *цис*-2,6-дифенил-*транс*-3-метил-4-пиперидон **24**. Так, в спектре ЯМР 1H пиперидона **23** вицинальные КССВ между протонами у заместителей цикла имеют величины больше 12 Гц, что говорит об их аксиально-аксиальном взаимодействии. Из этого следует, что конформационное равновесие сдвинуто в сторону конформации с экваториальным расположением заместителей. В тоже время, для преобладания кресловидной пиперидона **24** сдвиг сигналов углеродных атомов ($C=O$, $C^{3,4}$) в область слабого поля, уменьшение КССВ ($J_{2,3}=10.3$ Гц) говорит об аксиально-экваториальном взаимодействии, при котором фенильные группы находясь в *цис*-расположении друг к другу, находятся в *транс*-расположении к Me группе. Кроме того, в спектре ПМР пиперидона **24** сигналы протонов при C^5 усредняются и выходят в виде дублета дублетов в области 2.52-2.66 м.д. Следовательно, пиперидон **23** при действии основания в реакции Михаэля изомеризуется в стереоизомер **24** находящийся в постоянной инверсии конформации. Вследствие

стерических взаимодействий (дальних взаимодействий, искажения валентных углов связей), характерных для этих конформеров, реакцию с **23** в указанных условиях осуществить не удалось (образования енолята в спектрах ЯМР также не зафиксировано).



Таким образом, стереохимия тандемной реакции «Михаэля-альдольная конденсация» зависит в первую очередь от типа применяемого основания. Так, при катализе триэтиламино в ряду аддуктов с карбоксиметильным заместителем в большинстве случаев образуются азабициклоны с экваториальным расположением гидроксильной группы. И наоборот, катализ поташом приводит к продуктам с аксиальной ориентацией гидроксила. При сравнении стереохимии образования 6,8-замещенных азабициклононанов прослеживается влияние объема заместителя в алкилвинил альдегидах. Увеличение объема заместителя в ряду метил, фенил приводит к преимущественному образованию продуктов с *транс*-расположением заместителей относительно ОН группы. При рассмотрении влияния величины карбоксиалкильного заместителя в 4-пиперидах на стереохимию присоединения прослеживается следующая закономерность (при катализе триэтиламино): в ряду акролеин – кротоновый - коричный альдегид падает стереоселективность реакции. Кроме того, на поведение 4-пиперида в тандемной реакции оказывает не только величина, но и природа заместителя в третьем положении.

2.2. Химические превращения синтезированных

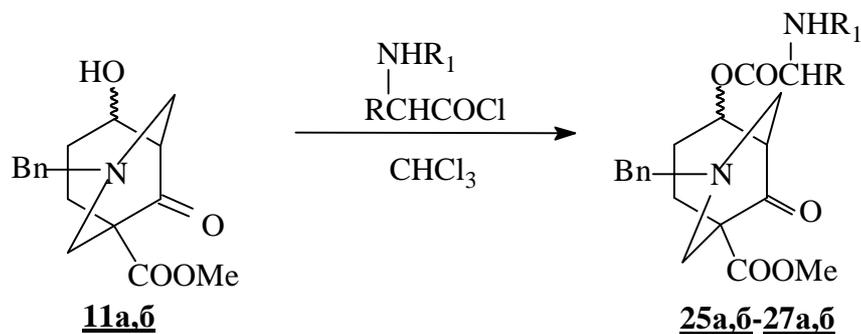
3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов

Из литературы известно, что 9-замещенные сложные эфиры 3-азабицикло[3.3.1]нонанов проявляют анальгетическую, противокашлевую и психотропную активность. Уникальная реакционная способность азабициклической системы открывает большие возможности для изучения направленной трансформации

этих соединений. В связи с этим представляет интерес разработка путей дальнейшей модификации 3-азабицикло[3.3.1]нонанов для выявления связи «структура-активность».

Нами изучались химические свойства 6-гидроксипроизводных 3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **11a,б**, **14a,б**, полученных из 4-пиперидонов **10a,б** и акролеина в условиях катализа триэтиламино. В реакциях использовалась смесь эпитерных спиртов **a:б** = 4:1 и 12:1 соответственно.

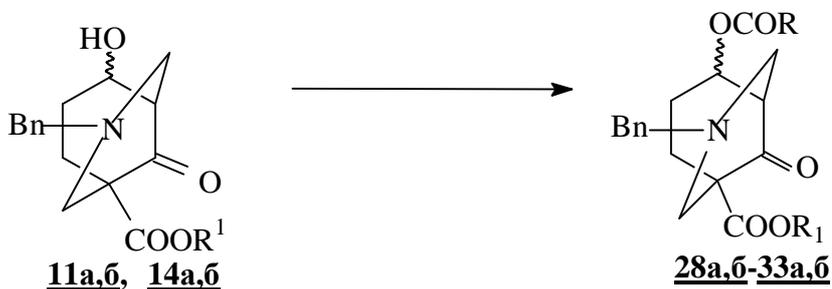
На основе взаимодействия спирта **11a,б** с хлорангидридами N-замещенных аминокислот, синтезированных действием оксалилхлорида, с выходом 96-99% получены сложноэфирные производные **25a,б-27a,б**. Для получения хлорангидридов использовали N-ацетил-L-метионин, N-бензоил-L-валин, N-бензоил-D,L-аланин.



R = -CH₂CH₂SMe **25a,б**, -CHMe₂ **26a,б**, -Me **27a,б**

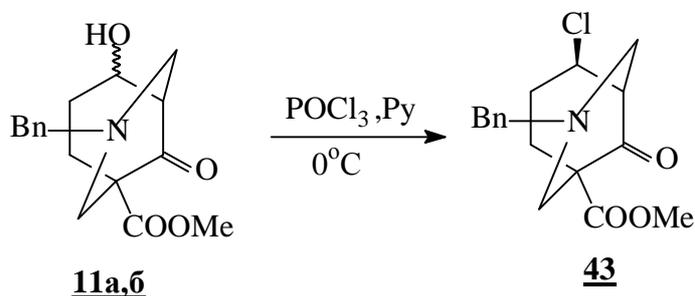
R₁ = Ac **25a,б**, Bz **26a,б**, **27a,б**

Этерификацией спирта **11a,б** ангидридами янтарной или фталевой кислоты при кипячении в пиридине получены соответственно гемисукцинат **28a,б** и гемифталат **29a,б** с выходами 75-80%. Новая группа сложных эфиров 3-азабициклононанов **30a,б-32a,б** получена в результате этерификации хлорангидридами ряда биоактивных ароматических кислот (никотиновой, N-фенилантрапиловой, коричной) в смеси пиридина-триэтиламина (1:1, V/V). Взаимодействие хлорангидрида трихлоруксусной кислоты со спиртом **14a,б** в хлористом метиле в присутствии триэтиламина приводит с выходом 95% к эфиру **33a,б**.

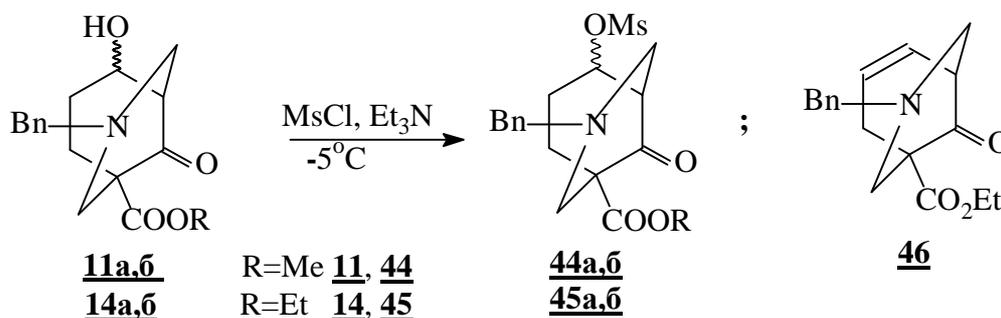


R₁ = Me, R = -CH₂CH₂COOH **28** -PhCOOH **29** -3-Py **30**; -PhNHPh **31**;

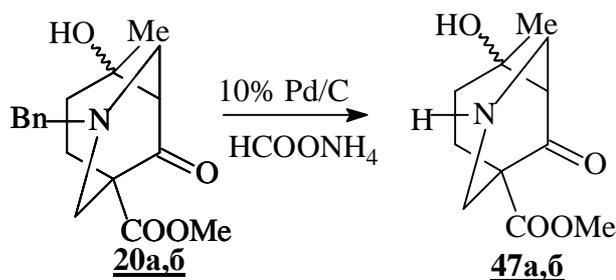
R¹ = Et, R = -CH=CHPh **32**; CCl₃ **33**



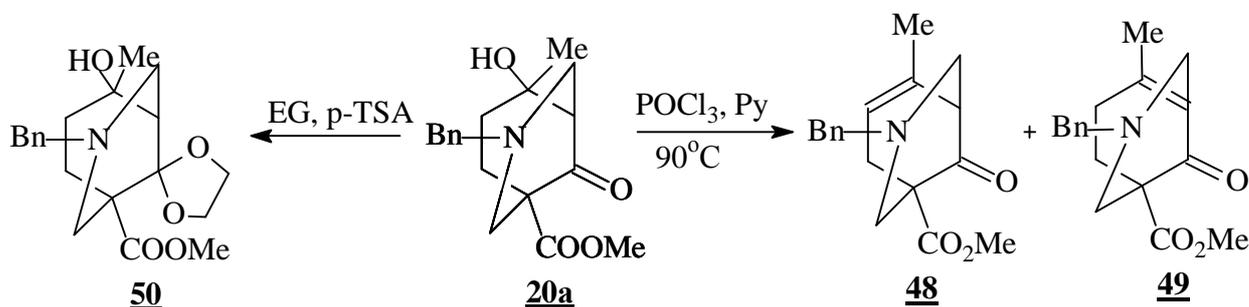
Мезилаты **44a,b**, **45a,b** получали действием метансульфохлаорида на спирт **11a,b**, **14a,b** в хлористом метиле в присутствии Et_3N с выходом 56-93%. При этом после очистки с помощью колоночной хроматографии на Al_2O_3 мезилата **45a,b** выделено б-еновое производное **46** с выходом в 27%.



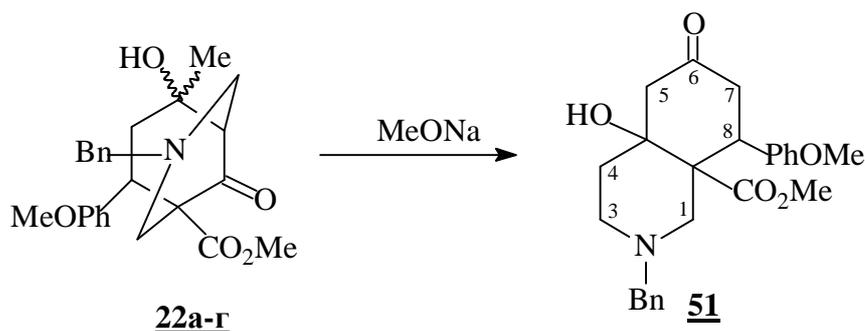
Для функционализации по атому азота и синтеза других N-замещенных 3-азабициклононанов нами проведено N-дебензилирование соединения **20a,b**. Реакцию проводили в метаноле в присутствии 10%-го Pd/C и формиата аммония. Выход соединения **47a,b** составил 40%. Структура соединений **47a,b** установлена на основании сравнения спектра ЯМР ^{13}C со спектром исходного соединения **20a,b**.



С целью получения 3-азабициклононана, содержащего экзоциклическую двойную связь в 6-ом положении соединение **20a** обработано POCl_3 в пиридине. При этом, вместо ожидаемого продукта с экзоциклической двойной связью, с конверсией 50% нами получена смесь неопредельных соединений **48**, **49** в соотношении 1:1. Взаимодействием этиленгликоля в присутствии *n*-ТСК синтезирован диоксолан **50** с выходом 92%.



Попытка получения изохинолинового производного из 6-метил-6-гидрокси-8-(4'-метоксифенил)-3-АБН-а **22а-г** действием метилата натрия в метаноле привела к образованию сложной смеси продуктов, из которой колоночной хроматографией выделен октагидро-8а(1Н)изохинолин **50** с выходом 11%.

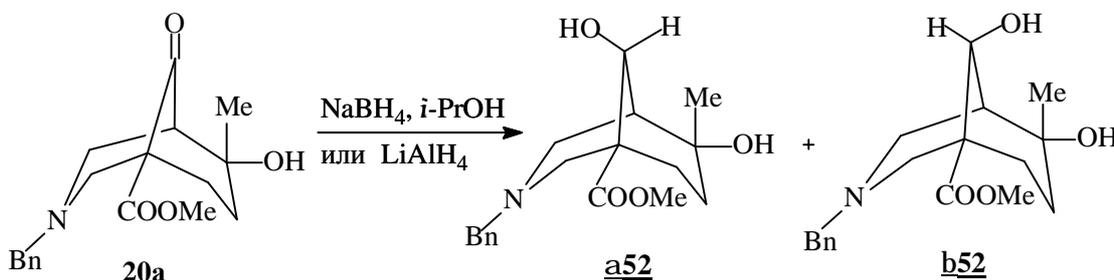


Таким образом, нами предложены удобные методы синтеза новой группы сложных эфиров 3-азабицикло[3.3.1]нонанов, разработан метод получения вторичных аминов на основе взаимодействия 6-бромпроизводного 3-азабициклононана с различными аминокислотами, показаны пути дальнейшей модификации молекулы 3-азабициклононана. Соотношение изомеров определено по характеристичным слабополюсным сигналам протонов при C^6 с помощью интегрирования по частям. Установлено, что соотношение изомерных продуктов в сложных эфирах сохраняется аналогично исходным спиртам.

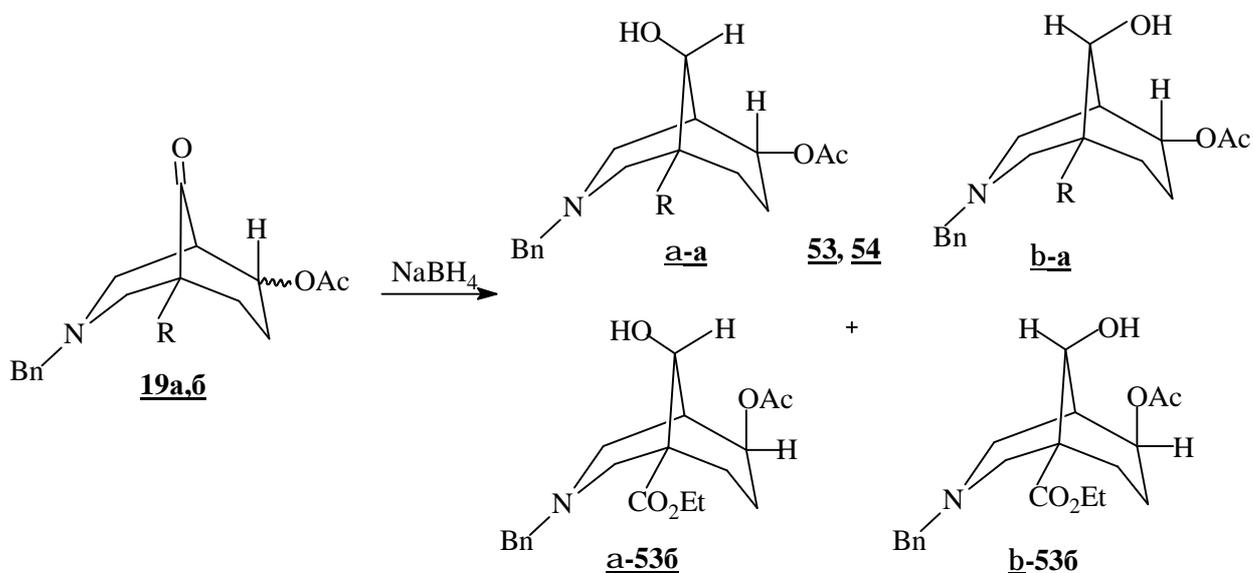
2.3. Восстановление 6- и 6,6-замещенных 3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов

В литературе имеются сведения о синтезе азабициклононановых систем либо не функционализированных, либо содержащих небольшое число кислородных функций. Для получения производных 3-АБН нами изучена реакция восстановления карбонильной группы при C^9 . Восстановление $NaBH_4$ соединения **20а** проводили в абсолютных метаноле и *i*-PrOH. В первом случае реакция не происходит. При замене метанола на изопропиловый спирт получена эимерная смесь спиртов **α,β-52** в соотношении 2:3 с общим выходом 60%, где **α**- гидроксильная группа ориентирована в сторону пиперидинового кольца, **β**- гидроксильная группа ориентирована в сторону

циклогексанового кольца. Восстановление LiAlH_4 приводит к образованию индивидуального спирта **β -52** с выходом 35%.



Нами изучена стереоселективность восстановления борогидридом натрия б-ацетокси-3-бензил-1-этоксикарбонил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она **19a,б** (соотношение **a:б**=12:1). Реакцию проводили в различных условиях (изменяли растворитель, температуру, соотношение реагентов, вводили стереорегулирующие добавки). В таблице 1 приведены полученные спирты в зависимости от условий реакции. Во всех случаях, кроме специально указанных, применялось соотношение – субстрат- NaBH_4 -добавка =1:1:1 моль.



R=CO₂Et **53**, CH₂OH **54**

Соотношение образующихся из каждого изомера **a**- и **б**-эпимерных спиртов во всех случаях приблизительно одинаково и составляет $\approx 3:2$. Попытки изменения стереоселективности восстановления добавками NiCl_2 или CeCl_3 успехом не увенчались, возможно из-за комплексообразования. Увеличение мольного соотношения NaBH_4 к субстрату в 2 раза при добавке CeCl_3 (Таблица 1, п. 8) привело к увеличению конверсии исходного кетона. В ряде случаев наряду с продуктами восстановления группы $\text{C}^9=\text{O}$ **53**, наблюдается также дополнительное восстановление C^1 -этоксикарбонильной группы и образование эпимерной смеси экваториального изомера диола **a,б-54a**. Так, например, при увеличении мольного количества NaBH_4 в 2 раза (в смеси растворителей MeOH-

вода=50:3, Табл.1, п.3), дополнительно наблюдается образование двух эпимеров диола **54a** [соотношение β -**53a,6**/ α , β -**54a**=1.3:1, соотношение α : β =3:2]. Увеличение мольного соотношения субстрат-NaBH₄ до 1:3 (в аналогичной системе растворителей), не привело к существенному увеличению выхода диола. Увеличение содержания воды в смеси MeOH - вода до 4:1, при эквимольном соотношении субстрат-NaBH₄, способствует образованию наряду с продуктами восстановления по C⁹ β -эпимера диола **54a**.

Таблица 1

Условия и продукты восстановления 6-ацетокси-3-бензил-1-этоксикарбонил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она борогидридом натрия

№ п/п	Условия реакции	Продукты реакции	Конверсия исходного кетона, %
1	NaBH ₄ , MeOH, rt°, 18 ч	<u>α-53a</u> , <u>β-53a</u> , <u>β-53b</u>	100 ^a
2	NaBH ₄ , MeOH+H ₂ O (50:3), rt°, 18 ч	<u>α-53a</u> , <u>β-53a</u> , <u>α-53b</u> , <u>β-53b</u>	100
3	2 моль NaBH ₄ , MeOH+H ₂ O (50:3), rt°, 18 ч	<u>α-53a</u> , <u>β-53a</u> , <u>β-53b</u> , <u>α-54a</u> , <u>β-54a</u>	100
4	NaBH ₄ , MeOH+H ₂ O (4:1), rt°, 18 ч	<u>α-53a</u> , <u>β-53a</u> , <u>β-54a</u>	100
5	NaBH ₄ , <i>i</i> -PrOH, rt°, 18 ч	<u>α-53a</u> , <u>β-53a</u> , <u>α-54a</u> , <u>β-54a</u>	100
6	NaBH ₄ -NiCl ₂ , ТГФ, 50° С, 20 мин.	<u>α-53a</u> , <u>β-53a</u> , <u>α-54a</u> , <u>β-54a</u>	40-50 ⁶
7	NaBH ₄ -CeCl ₃ , MeOH, rt°, 30 мин.	<u>α-53a</u> , <u>β-53a</u> , <u>β-54b</u>	20
8	2 моль NaBH ₄ - 1 моль CeCl ₃ , MeOH+H ₂ O, rt°, 18 ч	<u>α-53a</u> , <u>β-53a</u> , <u>α-53b</u> , <u>β-53b</u>	100

Примечание. ^a Исходного кетона в спектрах ЯМР ¹³C реакционной смеси не наблюдается, во всех случаях выход продуктов реакции превышает 90%.

⁶ Наряду с продуктами восстановления, наблюдается образование до 10-15% продукта раскрытия цикла по C⁵.

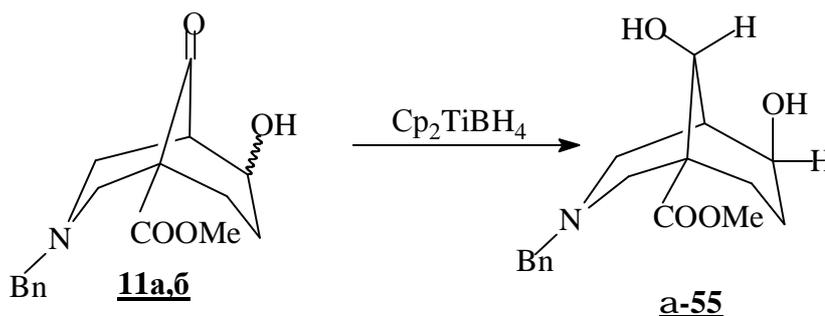
Замена растворителя на *i*-PrOH, при эквимольном соотношении субстрат-NaBH₄, также дает небольшое количество эпимерной смеси диола α , β -54a. Проведение реакции с добавкой NiCl₂ и нагревании до 50°С в ТГФ привело к образованию наряду с продуктами восстановления группы C⁹=O эпимерной смеси диола **54** и продукта раскрытия цикла по C⁵ (Табл. 1, п. 6).

Структуры синтезированных соединений установлены на основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , С-Н Согг и масс-спектров.

Соотношение α,β -эпимерных спиртов определяли по интегральной интенсивности синглетных сигналов О-ацетильной группы при C^6 в спектре ЯМР ^1H . Наиболее характерными сигналами в углеродных спектрах продуктов восстановления являются слабopольные сигналы группы C^6 (δ 70.30-73.42 м.д.), группы C^9 (δ 68.54-77.20 м.д.), группы CH_2Ph (δ 62.02-68.99 м.д.). Отнесение сигналов для спиртов α,β -53а,б проводили, во-первых, по интенсивности сигналов указанных групп (соотношение изомеров $\alpha:\beta=12:1$), и во-вторых, из сравнения с сигналами исходного ацетата **19а,б** и выделенного в индивидуальном виде диспирта α,β -54. Согласно расчетным, а также литературным данным, сильнопольный сигнал группы C^9 (δ 77.20 м.д.) соответствует α -эпимеру, а слабopольный сигнал (δ 68.54 м.д.) - β -эпимеру для преобладающего изомера **53а** δ 71.37 α и 73.22 β м.д. соответственно для минорного изомера **53б**.

Эпимерная смесь экваториального изомера диола α,β -54а выделена с помощью колоночной хроматографии на Al_2O_3 .

Восстановление смеси кетонов **11а,б** приготовленным «in situ» комплексом Cp_2TiBH_4 прошло только по минорному аксиальному изомеру **11б** и стереоселективно привело к α -эпимерному спирту **55** с выходом 7%. Структура диола α -55 установлена из сравнения со спектрами ЯМР ^{13}C спиртов **53а,б**.



Таким образом, восстановление 6-замещенных 3-АБН-ов протекает с преимущественным образованием *эндо*-изомеров, а в 6,6-дизамещенных 3-АБН-ах образуется *экзо*-изомер, что, очевидно связано со стерическими факторами.

3. Некоторые возможности практического использования результатов работы

Расчеты биологической активности проведенные с помощью системы «PASS» (НИИ Биомедицинской химии РАМН), показали, что соединения **23**, **24**, **26**, **30**, **31** с вероятностью более 80% могут проявлять антидиабетическую, дерматологическую

(антисеборейную), противовирусную (ВИЧ), антиишемическую и антиэпилептическую активности.

Ряд синтезированных соединений исследован на антиаритмическую активность в лаборатории новых лекарственных средств Института органической химии Уфимского научного центра РАН.

Антиаритмические свойства гидрохлоридов синтезированных соединений изучали на моделях экспериментальных аритмий, вызванных хлоридом кальция и аконитином. В качестве препарата сравнения использовали аллапинин. В результате исследования установлено, что гидрохлориды соединений **11a,б**, **12a-г** обладают низкой токсичностью и выраженной антиаритмической активностью на обеих моделях аритмий. Исследованные соединения относятся к 3-му классу умеренно опасных веществ (при введении в желудок). Данные соединения имеют больший по сравнению с аллапинином терапевтический индекс (ТИ - отношение летальной дозы к эффективной дозе ЛД₅₀/ЕД₅₀). Так, для гидрохлорида соединения **12a-г** на хлорид кальциевой модели ТИ составил 2750 и на аконитиновой модели – 2200, тогда как ТИ аллапинина на аконитиновой модели составил 20.3.

ВЫВОДЫ

1. Изучена стереохимия реакции Михаэля ацетоуксусного эфира (или ацетилацетона) с различными гетероциклическими альдегидами, приводящая к 3-гетарил-2,4-дикарбэтокси(диацетил)-5-гидрокси-5-метил-циклогексанонам. Установлено, что 3-гетарилзамещенные циклогексаноны являются *транс*-5-гидрокси-*транс*-(3-гетарил-2,4-дикарбэтокси)-5-метилциклогексанонами. По реакции Манниха из 3-фурилзамещенного циклогексанона, параформа и бензиламина синтезирован 1,7-дикарбэтокси-6-гидрокси-6-метил-8-(2'-фурил)-3-бензил-3-азабицикло [3.3.1]нонан-9-он.

2. Предложен простой и удобный метод синтеза 6- и 6,8-замещенных 3-азабициклононан-9-онов на основе тандемной реакции «Михаэля-альдольная конденсация» 3-карбоксилкил-4-пиперидонов с непредельными альдегидами и кетонами.

3. Выявлено, что на стереохимию тандемной реакции «Михаэля-альдольная конденсация» оказывает влияние тип применяемого основания, природа и размер заместителей как в 4-пиперидонах, так и в непредельных альдегидах.

4. Показано, что в условиях реакции Манниха и Михаэля под действием оснований 3-гетарилзамещенные циклогексаноны и 3-метил-2,6-дифенил-4-пиперидон

претерпевают изомеризацию в стереоизомеры, находящиеся в постоянной инверсии конформации и вследствие этого теряющие свою реакционную способность в этих реакциях.

5. Разработаны методы функционализации 6-и 6,8- замещенных 3-азабициклононан-9-онов, протекающие с сохранением бициклической структуры. Синтезированы новые группы сложных эфиров и вторичных аминов 3-азабицикло[3.3.1]нонанов, содержащие фрагменты биоактивных кислот.

6. Исследованиями лаборатории новых лекарственных средств ИОХ УНЦ РАН показано, что в ряду синтезированных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов выявлены вещества – 6-гидрокси- и 6-гидрокси-8-метил-1-карбокситокси-3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-оны обладающие антиаритмической активностью и низкой токсичностью.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Вафина Г.Ф., Яхина Г.Р., Хакимова Т.В., Спирихин Л.В., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Синтез и стереохимия некоторых производных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов // Журн. орг. химии. – 2003. - Т.39. - Вып.1. - С. 60-66.
2. Яхина Г.Р., Хакимова Т.В., Вафина Г.Ф., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Синтез сложных эфиров 6-гидрокси-1-карбокситометил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она // Башкирский химический журнал. - 2003. - Т.10. - №1. - С. 29-31.
3. Вафина Г.Ф., Яхина Г.Р., Спирихин Л.В., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Химия 3-азабицикло[3.3.1]нонана. II. Восстановление 6-ацетокси-1-карбокситетил-3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она борогидридом натрия // Журн. орг. химии. - 2005. - Т.41. - Вып.8. - С. 1231-1234.
4. Яхина Г.Р. Стереохимия реакции Михаэля в синтезе 6- и 6,8-замещенных производных 3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов // Тезисы юбилейной научной конференции «Молодые ученые Волго-Уральского региона на рубеже веков». - Уфа. - 2001. - С. 224.
5. Яхина Г.Р., Вафина Г.Ф., Хакимова Т.В., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Синтез 6-карбоксилатов 3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она // Тезисы I-Всероссийской INTERNET-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем». - Уфа. - 2002. - С. 22.
6. Яхина Г.Р., Вафина Г.Ф., Хакимова Т.В., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Тандемная реакция - присоединение Михаэля-внутримолекулярная альдольная циклизация 3-карбокситометил-4-пиперидона с акролеином // Тезисы докладов V Молодежной научной школы-конференции по орг.химии. - Екатеринбург. - 2002. - С. 510.

7. Яхина Г.Р., Вафина Г.Ф., Хакимова Т.В., Галин Ф.З., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. Синтез и структура сложных эфиров и вторичных аминов 6-замещенных 3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов через реакцию аминокислот с 6-гидрокси-1-карбоксиметил-3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-оном // Тезисы 3 молодежной Школы-конференции по орг.синтезу «Орган. синтез в новом столетии». - Санкт-Петербург. - 2002. - С. 198-199.
8. Яхина Г.Р., Вафина Г.Ф., Карачурина Л.Т., Макара Н.С., Басченко Н.Ж., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Антиаритмическая активность производных 3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она // Тезисы IV Всероссийский научного семинара и Молодежной научной школы химия и медицина, «Проблемы создания новых лекарственных средств». - Уфа. - 2003. - С. 105.
9. Яхина Г.Р., Вафина Г.Ф., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Синтез 6-галоидпроизводных 3-азабицикло[3.3.1]нонана // Тезисы II-Всероссийской INTERNET-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области органической и биоорганической химии и механики многофазных систем». - Уфа, 2003. - С. 16.
10. Яхина Г.Р., Вафина Г.Ф., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Синтез 6-замещенных производных 1-карбоксиэтил-3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она – потенциальных антиаритмиков // Материалы V Всероссийского Научного семинара и Молодежной научной школы «Химия и медицина». – Уфа. - 2005. - С. 77.

Соискатель:

Яхина Г.Р. сменила фамилию на Пучину Г.Р.