

Ц. Е. Агаджанян, Г. Л. Арутюнян, Р. А. Мовсесян

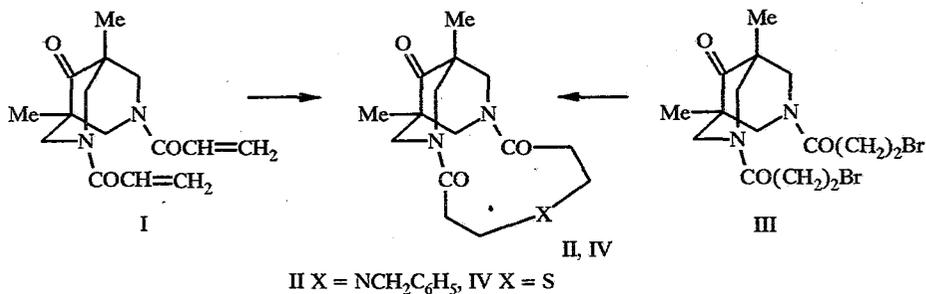
СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

26*. СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОПОЛИЭДРИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЕЙ НЕКОТОРЫХ 3,7-ДИЗАМЕЩЕННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИАЗА- И 1,3,7-ТРИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНОВ

Осуществлена гетероциклизация 3,7-диакрилоил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана бензиламином, 3,7-диакрилоил-, 3,7-бис(β-бромпропионил)- и 3,7-бис(β-хлорэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов сероводородом, 3,7-бис(бромацетил)- и 3,7-диакрилоил-1,3,7-триазабицикло[3.3.1]нонанов бензиламином и сероводородом. Получены новые соединения, основу которых составляют не известные ранее триаза-, триаза-, и тетраазатрициклические системы.

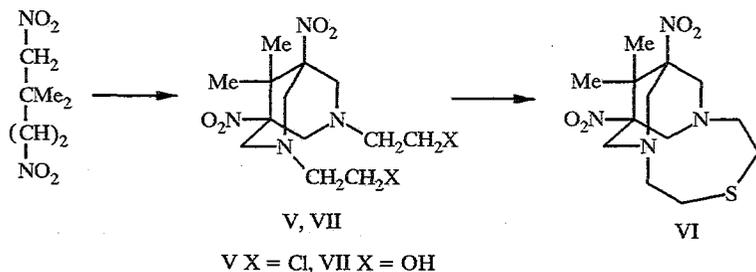
Гетероциклизация 3,7-бис(галогенацетил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов аммиаком и первичными аминами приводит к соответствующим производным 1,4,7-триазатрицикло[7.3.1.1^{6,11}]тетрадекана [2, 3]. С целью получения новых гетерополиэдрических соединений и исследования их биологических свойств нами изучена возможность гетероциклизации производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана и 1,3,7-триазабицикло-[3.3.1]нонана бензиламином и/или сероводородом в щелочной среде.

Установлено, что кипячение эквимольных количеств 3,7-диакрилоил-1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (I) [4] и бензиламина в этаноле приводит к образованию 1,5,9-триазатрицикло[9.3.1.1^{9,13}]гексадекана (II). Гетероциклизацию удалось осуществить также действием на растворы 3,7-диакрилоил- (I) и 3,7-бис(β-бромпропионил)-1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов (III) [4] соответственно в метаноле и диоксане, насыщенных сероводородом, 28% водного раствора гидроксида натрия. В результате этой обработки получено производное 5-тиа-1,9-дiazатрицикло[9.3.1.1^{9,13}]гексадекана (IV).

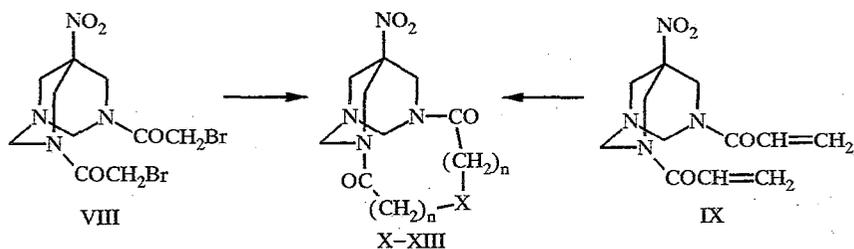


Аналогично, кипячением раствора 3,7-бис(β-хлорэтил)-9,9-диметил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (V) в диоксане с сероводородом в щелочной среде синтезировано производное 4-тиа-1,7-дiazатрицикло[7.3.1.1^{7,11}]тетрадекана (VI). Исходный дихлорид V получен действием тионилхлорида на 3,7-бис(β-оксиэтил)-9,9-диметил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (VII), синтезированный в свою очередь реакцией Манниха из 2,2-диметил-1,3-динитропропана, моноэтаноламина и параформальдегида.

* Сообщение 25 см. [1].



С использованием как бензиламина, так и сероводорода в щелочной среде осуществлена гетероциклизация 3,7-бис(бромацетил)- (VIII) и 3,7-диакрилоил-5-нитро-1,3,7-триазабицикло[3.3.1]нонанов (IX) [5]. В случае соединения VIII для этой реакции использовался и сернистый натрий. В результате получены производные 1,3,6,9-тетраазатрицикло[7.3.1.1]^{3,11}тетрадекана (X), 1,3,7,11-тетраазатрицикло[9.3.1.1]^{3,15}гексадекана (XI), 6-тиа-1,3,9-триазатрицикло[7.3.1.1]^{3,11}тетрадекана (XII) и 7-тиа-1,3,11-триазатрицикло[9.3.1.1]^{3,13}гексадекана (XIII).



X n = 1, X = NCH₂C₆H₅; XI n = 2, X = NCH₂C₆H₅;

XII n = 1, X = S; XIII n = 2, X = S

Таким образом, в результате описанной выше гетероциклизации производных 1,7-диаза- и 1,3,7-триазабициклононанов были синтезированы новые гетерополиэдры, отличающиеся как размером одного из циклов, так и количеством, характером и местоположением гетероатомов.

Строение полученных соединений установлено на основании данных элементного анализа, ИК и масс-спектров, а в ряде случаев также данных спектров ПМР (см. экспериментальную часть). В масс-спектрах всех синтезированных соединений присутствуют пики молекулярных ионов. В спектрах ПМР соединений II—VII имеется синглетный сигнал протонов метильных групп в области 1,00...1,35 м. д. Спектр бензилзамещенного продукта II содержит также синглетный сигнал протонов фенильного остатка при 7,55 м. д., а сигналы групп CH₂ имеют вид широкого мультиплета в области 3,00...5,30 м. д. Более информативны данные ПМР в случае соединений IV—VII. Так, в спектре первого из них хорошо различаются триплеты групп CH₂CO и CH₂S при 2,70 и 3,30 м. д. соответственно (KCCB = 5,5 Гц), однако сигналы групп CH₂N проявляются в виде широкого мультиплета в области 2,80...5,00 м. д. Наиболее четкая картина наблюдается в случае соединений V, VII и получаемого из них продукта VI. Помимо триплетных сигналов групп CH₂O (VII), CH₂Cl (V) и CH₂S (VI) при 3,65, 3,60 и 3,40 м. д. соответственно (KCCB = 5,5...6,0 Гц) в спектрах имеются хорошо различимые триплеты групп CH₂N боковых цепей (V, VII) или образующегося из последних гетероцикла (VI) в области 2,70...2,90 м. д. (KCCB = 5,5...6,00 Гц), а также дублеты аксиальных и экваториальных протонов групп CH₂N шестичленных гетероциклов при 2,95...3,20 и 3,70...3,75 м. д. соответственно (KCCB = 11...12 Гц). Спектры ПМР производных тетрааза- (X, XI) и триазатрициклических соединений (XII, XIII), как и следовало ожидать, по аналогии со спектрами ПМР 3,7-диацил-1,3,7-триазабициклононанов [6] сложны и их расшифровка затруднена. Чистота соединений установлена данными ТСХ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, спектры ПМР — на приборе Varian T-60, внутренний стандарт ТМС. Молекулярные массы определены масс-спектрометрически на приборе МХ-1320 с прямым вводом образца в источник ионов. Энергия ионизирующих электронов 60 эВ. Ход реакции и чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах *n*-пропанол—вода, 7 : 3 (а); *n*-бутанол—уксусная кислота—вода, 3 : 1 : 1 (б), или на окиси алюминия II степени активности в системе *n*-пропанол—вода, 7 : 3 (в).

Данные элементного анализа для соединений III—VII, X—XIII на С, Н, N, S, Cl соответствуют вычисленным (см. ниже).

5-Бензил-11,13-диметил-2,8,12-триоксо-1,5,9-триазатрицикло[9.3.1.1^{9,13}]гексадекан (III). Раствор 3,6 г (13 ммоль) диазабициклононана I и 1,4 г (13 ммоль) бензиламина в 100 мл этанола кипятят в течение 5 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 50 мл воды. Осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Получают 4,0 г (81,6%) соединения II. $T_{пл}$ 222...224 °C (этанол), R_f 0,44 (а). ИК спектр: 1605 (C=C аром.), 1630...1645 (C=O амид.), 1720 $см^{-1}$ (C=O кетон). Спектр ПМР (CF₃COOH): 1,25 (6H, с, 2CH₃); 3,0...5,3 (18H, м, 9CH₂); 7,55 м. д. (5H, с, $\text{H}_{аром}$). M^+ 383. Найдено, %: С 69,0; Н 8,0; N 11,6. C₂₂H₂₉N₃O₃. Вычислено, %: С 68,9; Н 7,6; N 11,0.

11,13-Диметил-2,8,12-триоксо-5-тиа-1,9-диазатрицикло[9.3.1.1^{9,13}]гексадекан (IV). А. Кипятят смесь 0,5 г (18 ммоль) диазабициклононана I и 2 мл насыщенного сероводородом 28% водного раствора NaOH в 50 мл метанола в течение 5 ч. Осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме. К остатку добавляют воду, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 0,3 г (53,6%) соединения IV. $T_{пл}$ 158...159 °C (изопропанол), R_f 0,32 (а). ИК спектр: 720 (C—S—C), 1640 (C=O амид), 1710 $см^{-1}$ (C=O кетон). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,00 (6H, с, 2CH₃); 2,70 (4H, т, $J = 5,5$ Гц, 2CH₂CO); 3,30 (4H, т, $J = 5$ Гц, 2CH₂S); 2,80...5,00 м. д. (8H, м, 4CH₂N). M^+ 310. Найдено, %: С 57,6; Н 7,1; N 8,9; S 10,3. C₁₅H₂₂N₂O₃S. Вычислено, %: С 58,1; Н 7,1; N 9,0; S 10,3.

Б. К раствору 1,2 г (2,8 ммоль) диазабициклононана III в 50 мл диоксана добавляют 4 мл насыщенного сероводородом 28% водного раствора NaOH и перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Диоксан отгоняют, к остатку добавляют 30 мл воды, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 0,7 г (81%) соединения IV, идентичного образцу, полученному по методике А ($T_{пл}$, R_f).

3,7-Бис(β-оксиэтил)-9,9-диметил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (VII). К раствору 4,8 г (30 ммоль) 2,2-диметил-1,3-динитропропана в 50 мл этанола последовательно добавляют при перемешивании 3,7 г (60 ммоль) моноэтаноламина, 3 мл уксусной кислоты, 3,4 г (120 ммоль) параформальдегида и кипятят смесь на водяной бане 6 ч. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 10 мл воды и 40% раствор NaOH до pH 12. Полученную смесь экстрагируют бензолом (3 × 30 мл), бензол отгоняют, остаток экстрагируют кипящей водой (3 × 50 мл). Из объединенного экстракта при охлаждении выделяют желтые кристаллы, которые перекристаллизовывают из смеси вода—метанол, 3 : 1. Получают 2,8 г (28,1%) соединения VII, $T_{пл}$ 162...163 °C (вода—метанол, 3 : 1), R_f 0,57 (а). ИК спектр: 1550 (C—NO₂), 3340...3420 $см^{-1}$ (ОН). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,35 (6H, с, 2CH₃); 2,70 (4H, т, $J = 5,5$ Гц, 2CH₂N); 3,20 (4H, д, $J = 12$ Гц, 4CH₂N); 3,65 (4H, т, $J = 5,5$ Гц, 2CH₂O); 3,70 (4H, д, $J = 12$ Гц, 4CH₂N); 4,20 м. д. (2H, с, 2ОН). M^+ 332. Найдено, %: С 47,4; Н 7,3; N 16,5. C₁₃H₂₄N₄O₆. Вычислено, %: С 47,0; Н 7,2; N 16,8.

3,7-Бис(β-хлорэтил)-9,9-диметил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (V). К смеси 0,7 г (2,1 ммоль) диазабициклононана VII добавляют 6 мл хлороформа и 2,5 г (21 ммоль) хлористого тионила, полученную массу кипятят 1 ч при перемешивании. Растворитель отгоняют, остаток промывают эфиром, сушат, добавляют 10 мл воды и нейтрализуют 10% NaOH до щелочной реакции. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 0,5 г (64,9%) соединения V. $T_{пл}$ 87...88 °C (изопропанол), R_f 0,57 (б). ИК спектр: 1555 $см^{-1}$ (C—NO₂). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,30 (6H, с, 2CH₃); 2,90 (4H, т, $J = 6$ Гц, 2CH₂N); 3,00 (4H, д, $J = 12$ Гц, 4CH₂N); 3,60 (4H, т, $J = 6$ Гц, 2CH₂Cl); 3,70 м. д. (4H, д, $J = 12$ Гц, 4CH₂N). M^+ 368, 370, 372. Найдено, %: С 42,3; Н 5,5; N 14,9; Cl 19,0. C₁₃H₂₂N₄O₄Cl₂. Вычислено, %: С 42,3; Н 5,9; N 15,2; Cl 19,2.

10,10-Диметил-9,11-динитро-4-тиа-1,7-диазатрицикло[7.3.1.1^{7,11}]тетрадекан (VI). К раствору 2,7 г (7,3 ммоль) диазабициклононана VII в 70 мл диоксана добавляют 9 мл насыщенного сероводородом 28% раствора NaOH. Смесь кипятят, перемешивая, 15 ч и охлаждают.

Органический слой декантируют, диоксан отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 30 мл воды и экстрагируют хлороформом (3 × 20 мл). После отгонки хлороформа остаток кристаллизуют из воды. Получают 1,5 г (62,5%) соединения VI. $T_{пл}$ 165...166 °C (пропанол), R_f 0,72 (б). ИК спектр: 1555 cm^{-1} (C—NO₂). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,30 (6H, с, 2CH₃); 2,90 (4H, т, J = 6 Гц, 2CH₂N); 2,95 (4H, д, J = 11 Гц, 4CH₂N); 3,40 (4H, т, J = 6 Гц, 2CH₂S); 3,75 м. д. (4H, д, J = 11 Гц, 4CH₂N). M^+ 330. Найдено, %: С 47,2; Н 7,2; N 16,9; S 10,0. C₁₃H₂₂N₄O₄S. Вычислено, %: С 47,0; Н 7,2; N 17,0; S 9,7.

6-Бензил-4,8-диоксо-11-нитро-1,3,6,9-тетраазатрицикло[7.3.1.1^{3,11}]тетрадекан (X). К раствору 4,14 г (10 ммоль) триазабициклононана VIII в 45 мл этилацетата добавляют при перемешивании в течение 3 ч 3,2 г (0,030 ммоль) бензиламина в 20 мл этилацетата. Реакционную массу перемешивают в течение 8 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают 200 мл воды и 40 мл этилацетата. Получают 3 г (83,6%) соединения X. $T_{пл}$ 238...240 °C (диоксан—вода, 1 : 1), R_f 0,73 (а). ИК спектр: 1550 (C—NO₂), 1610 (C=C аром.), 1650, 1670 cm^{-1} (C=O амид), M^+ 359. Найдено, %: С 57,0; Н 6,0; N 19,0. C₁₇H₂₁N₅O₄. Вычислено, %: С 57,0; Н 5,8; N 19,3.

7-Бензил-4,10-диоксо-13-нитро-1,3,7,11-тетраазатрицикло [9.3.1.1^{3,13}]гексадекан (XI). К раствору 2,8 г (10 ммоль) триазабициклононана IX в 150 мл метанола при перемешивании добавляют в течение 12 ч 1,07 г (10 ммоль) бензиламина в 40 мл метанола. Реакционную массу перемешивают 15 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, затем метанолом. Получают 2,5 г (64,6%) соединения XI. $T_{пл}$ 195...196 °C (ДМФА—вода, 2 : 3), R_f 0,18 (а). ИК спектр: 1540 (C—NO₂), 1600 (C=C аром.), 1640 cm^{-1} (C=O амид), M^+ 387. Найдено, %: С 58,6; Н 6,2; N 18,3. C₁₉H₂₅N₅O₄. Вычислено, %: С 58,9; Н 6,5; N 18,1.

4,8-Диоксо-11-нитро-6-тиа-1,3,9-триазатрицикло[7.3.1.1^{3,11}]тетрадекан (XII). А. В раствор 4,14 г (10 ммоль) триазабициклононана VIII и 2 г NaOH в 2 л метанола при перемешивании в атмосфере азота в течение 1 ч пропускают умеренный ток сероводорода. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции, затем метанолом. Получают 2,3 г (80,4%) соединения XII. $T_{пл}$ 262...264 °C с разл. (ДМФА—вода, 1 : 1), R_f 0,35 (в). ИК спектр: 670 (C—S—C), 1560 (C—NO₂), 1660 cm^{-1} (C=O амид), M^+ 286. Найдено, %: С 41,8; Н 5,0; N 20,0; S 11,4. C₁₀H₁₄N₄O₄S. Вычислено, %: С 41,9; Н 4,9; N 19,7; S 11,2.

Б. К раствору 0,4 г (1 ммоль) триазабициклононана VIII в 200 мл метанола при перемешивании добавляют в течение 30 мин 0,24 г (1,5 ммоль) Na₂S · 9H₂O в 50 мл воды. Реакционную массу перемешивают 2 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси ДМФА—вода, 1 : 1. Получают 0,25 г (87%) соединения XII. $T_{пл}$ 264...265 °C (ДМФА—вода, 1 : 1), R_f 0,35 (в).

4,10-Диоксо-13-нитро-7-тиа-1,3,11-триазатрицикло[9.3.1.1^{3,13}]гексадекан (XIII). К раствору 2,8 г (0,01 моль) триазабициклононана IX в 150 мл метанола при перемешивании добавляют в течение 3 ч 5 мл насыщенного сероводородом 28% водного раствора NaOH. Реакционную массу перемешивают еще 1 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции, затем метанолом. Получают 2,3 г (73,2%) соединения XIII. $T_{пл}$ 208...209 °C с разл. (ДМФА—вода, 1 : 1), R_f 0,18 (а). ИК спектр: 680 (C—S—C), 1550 (C—NO₂), 1670 cm^{-1} (C=O амид). M^+ 314. Найдено, %: С 46,1; Н 5,2; N 18,0; S 10,5. C₁₂H₁₈N₄O₄S. Вычислено, %: С 46,1; Н 5,2; N 18,0; S 10,3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Ц. Е., Геворкян К. А. // ХГС. — 1997. — № 11. — С. 1490.
2. Chiavarelli S., Settini G. // J. Org. Chem. — 1995. — Vol. 30. — P. 1969.
3. Агаджанян Ц. Е., Арутюнян Г. Л. // Арм. хим. журн. — 1983. — Т. 36. — С. 730.
4. Агаджанян Ц. Е., Арутюнян Г. Л. // Арм. хим. журн. — 1981. — Т. 34. — С. 963.
5. Агаджанян Ц. Е., Мовсесян Р. А., Чачоян А. А., Пароникян Р. В. // Химиотерапия опухолей в СССР. — М., 1982. — Вып. 35. — С. 55.
6. Агаджанян Ц. Е., Арутюнян Г. Л., Адамян Г. Г. // ХГС. — 1994. — № 3. — С. 393.