

Ц. Е. Агаджанян, Г. Л. Арутюнян, Р. К. Шахатуни

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

27*. РАЗРАБОТКА ПУТЕЙ СИНТЕЗА 2-СПИРОЗАМЕЩЕННЫХ
6-ГИДРОКСИ-5,7-ДИМЕТИЛ-1,3-ДИАЗААДАМАНТАНОВ

Разработаны альтернативные пути синтеза 2-спирозамещенных 6-гидрокси-5,7-диметил-1,3-диазаадамантанов: восстановлением кетонной группы до гидроксильной соответствующих 6-оксо-1,3-диазаадамантанов или конденсацией с циклическими кетонами 9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, полученного разными путями из 5,7-диметил-6-оксо-1,3-диазаадамантана.

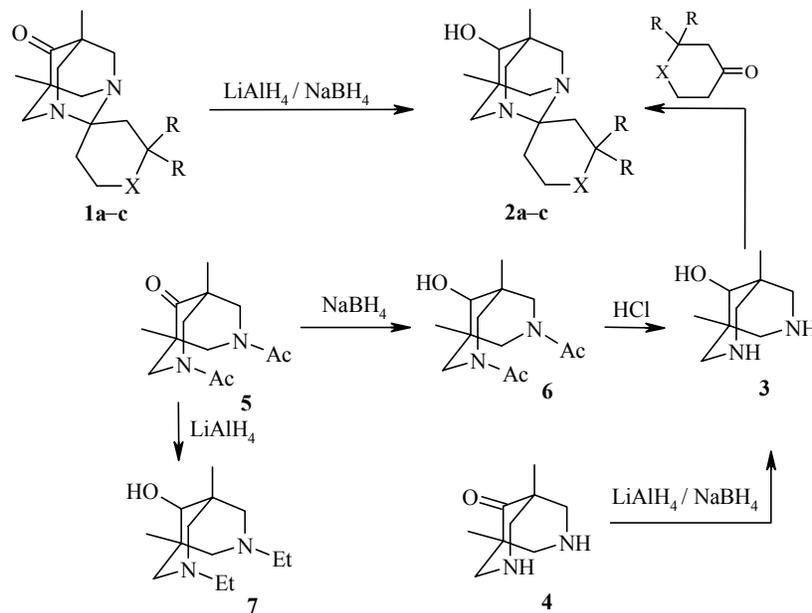
Ключевые слова: 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан, спиро-1,3-диазаадамантан, циклические кетоны, восстановление, конденсация.

Нами ранее был разработан синтез различных 2-спирозамещенных 5,7-диметил-6-оксо-1,3-диазаадамантанов (**1**) конденсацией 1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с циклическими кетонами [2, 3]. С целью разработки синтеза 2-спирозамещенных 6-гидрокси-5,7-диметил-1,3-диазаадамантанов (**2**) и последующего изучения их биологических свойств нами в настоящей работе на некоторых примерах исследованы альтернативные пути их получения: восстановлением кетонной группы 2-спирозамещенных 5,7-диметил-6-оксо-1,3-диазаадамантанов (**1a–c**) и конденсацией с циклическими кетонами 9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (**3**), полученного разными описанными ниже путями.

Кетонную группу ранее синтезированных 6-оксо-1,3-диазаадамантанов **1a–c** восстанавливали с помощью LiAlH_4 (**1a,b**) или NaBH_4 (**1c**), что привело к соответствующим 2-спирозамещенным 6-гидрокси-5,7-диметил-1,3-диазаадамантанам **2a–c**.

Восстановление кетонной группы 1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (**4**) [4] с помощью LiAlH_4 или NaBH_4 привело к соответствующему спирту **3**. Восстановлением кетонной группы 3,7-диацетил-1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (**5**) [5] с помощью NaBH_4 был получен соответствующий диацетилзамещенный спирт **6**. Удаление ацетильных групп последнего солянокислым гидролизом также привело к спирту **3**. При действии LiAlH_4 на диацетильное производное **5** восстанавливаются все три кетогруппы, в результате чего образуется 9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диэтил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (**7**).

* Сообщение 26 см. [1].



1,2 a $XCR_2 = CH_2$; b $R = H$, $X = CH_2$; c $R = Me$, $X = O$

При взаимодействии 6-гидрокси-1,5-диметил-1,3-диазаадамнтана [6] с уксусным ангидридом в условиях работы [5] образуется неразделяющаяся смесь диацетата **6** и его *o*-ацетильного производного (данные масс-спектрометрии). Солянокислым гидролизом указанной смеси, проведенным аналогично получению соединения **3** по методу А (см. эксп. часть), 9-гидроксидазабициклононан **3** выделен лишь с выходом 20%. Таким образом, последний путь синтеза спирта **3** является наименее благоприятным.

Конденсация 9-гидроксидазабициклононана **3**, полученного указанными выше путями, с циклопентаном, циклогексаном и 2,2-диметилтетрагидропиран-4-оном привела к образованию тех же спироазаадамнтанов **2a-c**, что и в случае восстановления кетонов **1a-c**. При получении серии веществ предпочтение следует отдать взаимодействию с циклическими кетонами 9-гидроксидазабициклононана **3** (получение последнего путем восстановления 9-оксодазабициклононана **4** имеет некоторые преимущества) из-за отсутствия необходимости в каждом случае проводить восстановление кетонной группы до гидроксильной как в случае соединений **1a-c**.

Строение синтезированных веществ подтверждено данными элементного анализа, ИК, ЯМР 1H и масс-спектров. Чистота соединений контролировалась с помощью ТСХ. В спектрах ЯМР 1H спироазаадамнтанов **2a-c**, а также диазабициклононанов **3** и **7** из-за нарушения симметрии молекул аксиальные и экваториальные протоны четырех метиленовых групп диазаадамнтанового и диазабициклононанового фрагментов проявляются в виде четырех дублетов (2 АВ-системы) в области 2.43–3.57 м. д. Торможение вращения ацетильных групп вокруг амидной связи в молекуле диацетилдидазабициклононана **6**, в свою

очередь, приводит к дальнейшему нарушению эквивалентности восьми метиленовых протонов фрагментов N-CH₂-C, вследствие чего в его спектре ЯМР ¹H наблюдается 8 дублетов в области 2.50–4.68 м. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, спектры ЯМР ¹H – на приборе Varian Mercury-300 (300 МГц). Молекулярные массы определяли масс-спектрометрически на приборе MX-1320 с прямым вводом образца в источник ионов. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах: *n*-пропанол–вода, 7:3 (а); *n*-бутанол, насыщенный аммиак (б). Проявитель – пары иода.

3,7-Диацетил-9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан (6). К раствору 2.52 г (10 ммоль) диазабициклононана **5** в 20 мл метилового спирта прибавляют в течение 1 ч при комнатной температуре 0.54 г (15 ммоль) NaBH₄, реакционную массу перемешивают еще 1 ч и выдерживают 16 ч при комнатной температуре. Затем растворитель отгоняют, сухой остаток кипятят в бензоле (3 × 20 мл), далее горячий бензол декантируют и выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают. Получают 1.4 г (55.0%) соединения **6**, т. пл. 176–177 °С (из бензола), *R*_f 0.58 (а). ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 1630–1650 (C=O амид), 3320–3370 (O–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.68 (1H, д. д., *J* = 13.2; *J* = 2.5, CH_ε-N); 4.39 (1H, д., *J* = 12.9, CH_ε-N); 3.75 (1H, д. д., *J* = 13.5; *J* = 2.5, CH_ε-N); 3.43 (1H, д., *J* = 13.5, CH_ε-N); 3.30 (1H, д., *J* = 4.7, CH–OH); 3.01 (1H, д. д., *J* = 13.5; *J* = 2.5, CH_α-N); 2.86 (1H, д. д., *J* = 13.5; *J* = 2.5, CH_α-N); 2.84 (1H, д. д., *J* = 12.9; *J* = 2.5, CH_α-N); 2.82 (1H, д., *J* = 4.7, OH); 2.50 (1H, д. д., *J* = 13.2; *J* = 2.5, CH_α-N); 2.08 (6H, с, 2CH₃); 0.95 (6H, с, 2CH₃). М⁺ 254. Найдено, %: С 61.80; Н 8.37; N 11.22. С₁₃H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: С 61.42; Н 8.66; N 11.02.

9-Гидрокси-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан (3). А. Смесь 1 г (4 ммоль) диацетата **6** и 10 мл 5 н. HCl кипятят в течение 5 ч. От реакционной массы отгоняют 2/3 объема растворителя, к охлажденному остатку прибавляют по каплям концентрированный раствор NaOH до щелочной реакции. Смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из бензола. Получают 0.4 г (58.8%) соединения **3**, т. пл. 192–194 °С (из бензола), *R*_f 0.24 (б). ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 3300–3350 (O–H). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.35 (2H, д., *J* = 13.0, 2CH_ε-N); 3.15 (1H, с, CH–OH); 3.05 (2H, д., *J* = 13.5, 2CH_ε-N); 3.00 (2H, с, 2NH); 2.97 (2H, д., *J* = 13.5, 2CH_α-N); 2.85 (1H, уш. с, OH); 2.50 (2H, д., *J* = 13.0, 2CH_α-N); 0.68 (6H, с, 2CH₃). Найдено, %: С 63.42; Н 10.81; N 16.37. С₉H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 63.53; Н 10.59; N 16.47.

Б. К кипящей смеси 50 мл эфира, 10 мл метилового спирта и 0.8 г (20 ммоль) NaBH₄ прибавляют по каплям в течение 1 ч раствор 3.4 г (20 ммоль) диазабициклононана **4** [4] в 30 мл эфира. Реакционную массу кипятят еще 2 ч, далее досуха отгоняют растворители и остаток экстрагируют кипящим бензолом (3 × 50 мл). После охлаждения фильтрата отфильтровывают осадок продукта **3**. Выход 2.2 г (64.7%), т. пл. 192–194 °С (из бензола), *R*_f 0.24 (б).

В. К раствору 4.5 г (135 ммоль) LiAlH₄ в 100 мл абсолютного эфира прибавляют по каплям при перемешивании раствор 7.5 г (45 ммоль) диазабициклононана **4** в 50 мл абсолютного эфира. Смесь кипятят в течение 15 ч, затем охлаждают и по каплям прибавляют к ней 30 мл воды. Растворитель декантируют, остаток промывают несколько раз эфиром, объединенный эфирный экстракт сушат над MgSO₄. После отгонки эфира остаток кипятят в бензоле аналогично методу Б. Выход продукта **3** 4.3 г (55.7%), т. пл. 192–194 °С, *R*_f 0.24 (б).

6-Гидрокси-5,7-диметилспиро(1,3-дизаадамантан-2-циклопентан) (2а). А. Кипятят раствор 0.85 г (5 ммоль) диазабициклононана **3** и 0.6 г (7 ммоль) циклопентанона в 20 мл этилового спирта в течение 5 ч. Растворитель отгоняют досуха, остаток перекристаллизовывают из этилацетата. Получают 0.85 г (72.0%) соединения **2а**, т. пл. 150–151 °С (из этилацетата), *R*_f 0.5 (б). ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 3300 (O–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.30 (2H, д., *J* = 12.5, 2CH_ε-N); 3.28 (1H, с, CH–OH); 3.12 (2H, д., *J* = 13.0, 2CH_ε-N); 3.00 (2H, д., *J* = 13.0, 2CH_α-N); 2.65 (2H, д., *J* = 12.5, 2CH_α-N); 1.88–2.03 (8H, м, 4CH₂); 0.72 (6H, с, 2CH₃). М⁺ 236. Найдено, %: С 71.03; Н 10.51; N 12.02. С₁₄H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 71.19; Н 10.17; N 11.86.

Б. Получают аналогично соединению **3** (метод В) из 1.2 г (30 ммоль) LiAlH_4 и 1.8 г (8 ммоль) спиродиазаадамантина **1a** [2] в 250 мл абсолютного эфира. После отгонки эфира оставшееся масло кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из бензола. Получают 0.8 г (45.2%) соединения **2a**, т. пл. 150–151 °С (из бензола), R_f 0.50 (б), идентичного образцу, полученному по методу А (ТСХ, отсутствие депрессии т. пл. смешанной пробы).

6-Гидрокси-5,7-диметилспиро(1,3-диазаадамantan-2-циклогексан) (2b). А. Получают аналогично соединению **2a** (метод А) из 0.7 г (4 ммоль) диазабициклононана **3** и 0.6 г (6 ммоль) циклогексанона в 20 мл этилового спирта. Выход 0.67 г (67.0%), т. пл. 175–176 °С (из гексана), R_f 0.63 (б). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3080–3100 (О–Н). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.42 (2H, д, $J = 13.0$, $2\text{CH}_e\text{-N}$); 3.25 (1H, с, CH-OH); 3.15 (2H, д, $J = 12.5$, $2\text{CH}_e\text{-N}$); 3.05 (2H, д, $J = 12.5$, $2\text{CH}_a\text{-N}$); 2.55 (2H, д, $J = 13.0$, $2\text{CH}_a\text{-N}$); 1.40–2.00 (10H, м, 5CH_2); 0.73 (6H, с, 2CH_3). Найдено, %: С 72.38; Н 10.32; N 11.05. $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 72.0; Н 10.40; N 11.20.

Б. Получают аналогично соединению **2a** (метод Б) из 2.8 г (11 ммоль) спиродиазаадамантина **1b** [2] в 200 мл абсолютного диэтилового эфира и 1.5 г (40 ммоль) LiAlH_4 в 300 мл абсолютного эфира. Выход 2.3 г (82.2%), т. пл. 175–176 °С (бензол–октан, 1:1), R_f 0.63 (б). Смешанная проба образцов соединения **2b**, полученных по методам А и Б, не дает депрессии т. пл.

6-Гидрокси-2',2',5,7-тетраметилспиро(1,3-диазаадамantan-2,4'-тетрагидропиран) (2c). А. Получают аналогично соединению **2a** (метод А) из 0.85 г (5 ммоль) диазабициклононана **3** и 0.7 г (5.5 ммоль) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она в 20 мл этилового спирта. Остаток после отгонки растворителя перекристаллизовывают из бензола. Выход 1.1 г (78.5%), т. пл. 197–199 °С (из бензола), R_f 0.33 (б). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1090 (C–O–C), 3100–3170 (О–Н). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.57 (2H, д, $J = 12.5$, $2\text{CH}_e\text{-N}$); 3.25 (2H, д, $J = 13.2$, $2\text{CH}_e\text{-N}$); 3.00 (2H, д, $J = 13.2$, $2\text{CH}_a\text{-N}$); 2.87 (3H, м, CH-OH , $\text{CH}_2\text{-O}$); 2.50 (1H, с, OH); 2.43 (2H, д, $J = 12.5$, $2\text{CH}_a\text{-N}$); 1.82–1.90 (4H, м, 2CH_2); 1.20 (6H, с, 2CH_3); 0.65 (6H, д, 2CH_3). M^+ 280. Найдено, %: С 68.72; Н 9.91; N 10.08. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 68.57; Н 10.0; N 10.0.

Б. Получают аналогично соединению **3** (метод Б) из 0.18 г (5 ммоль) NaBH_4 и 1 г (3.5 ммоль) спиродиазаадамантина **1c** [3] в 50 мл эфира и 10 мл метилового спирта. Выход 0.5 г (51.0%), т. пл. 197–199 °С (из бензола), R_f 0.33 (б).

Смешанная проба образцов соединения **2c**, полученных по методам А и Б, не дает депрессии т. пл.

9-Гидрокси-1,5-диметил-3,7-диэтил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (7) получают аналогично соединению **3** (метод В) из 0.6 г (16 ммоль) LiAlH_4 в 30 мл абсолютного эфира и 0.6 г (2.4 ммоль) диазабициклононана **5** [5] в 50 мл абсолютного ТГФ. Остаток после отгонки растворителя дважды перекристаллизовывают из гексана. Выход 0.35 г (64.5%), т. пл. 58–60 °С (из гексана), R_f 0.25 (б). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3340 (О–Н). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.70 (2H, уш. с, CH-OH); 2.58 (2H, д, $J = 12.0$, $2\text{CH}_e\text{-N}$); 2.36 (2H, д, $J = 12.5$, $2\text{CH}_e\text{-N}$); 2.15 (2H, д, $J = 12.5$, $2\text{CH}_a\text{-N}$); 1.65 (2H, д, $J = 12.0$, $2\text{CH}_a\text{-N}$); 1.10 (6H, с, 2CH_3); 0.85–1.10 (10H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: С 69.16; Н 11.80; N 12.17. $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 69.03; Н 11.50; N 12.38.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ц. Е. Агаджанян, Г. Л. Арутюнян, Р. А. Мовсесян, *ХГС*, 1133 (1998).
2. Г. С. Саакян, Г. Л. Арутюнян, Ц. Е. Агаджанян, Р. В. Пароникян, *Арм. хим. журн.*, **39**, 242 (1986).
3. Г. Л. Арутюнян, А. А. Чачоян, Ц. Е. Агаджанян, Б. Т. Гарибджанян, *Хим.-фарм. журн.*, № 12, 20 (1996).
4. Г. Г. Минасян, Ц. Е. Агаджанян, Г. Г. Адамян, *ХГС*, 106 (1994).
5. Ц. Е. Агаджанян, А. Д. Арутюнян, Г. Л. Арутюнян, *ХГС*, 929 (1992).
6. Ц. Е. Агаджанян, Г. Л. Арутюнян, *Арм. хим. журн.*, **34**, 963 (1981).

*Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НАН Республики Армения,
Ереван 375014
e-mail: west@msrc.am*

*Поступило в редакцию 21.07.2000
После доработки 04.06.2001*