

Ц. Е. Агаджанян, К. А. Геворкян

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

25*. СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ОКСИНДОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗААДАМАНТАНА И 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА

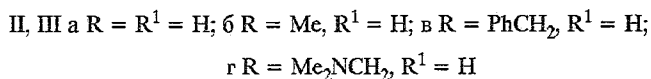
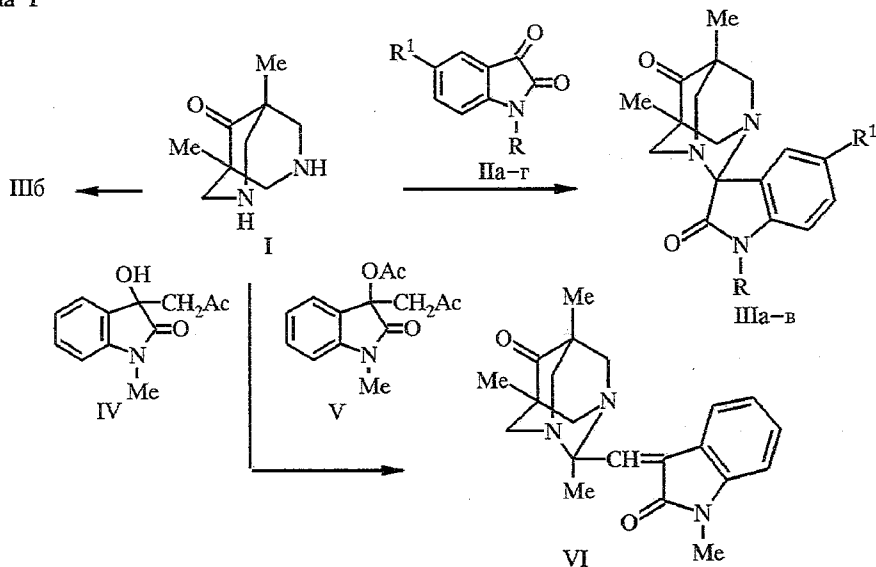
Реакцией 1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с изатином и рядом его производных синтезированы спиро(1,3-диазаадамантан-2,3'-оксиндолы). В случае 5-бромизатина в зависимости от температуры получен 3-(3-гидроксиоксиндолил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан или соответствующий спиран. Изучено взаимодействие указанных двух продуктов с уксусным ангидридом.

Ранее было показано, что взаимодействие 1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (I) с некоторыми карбоциклическими и спирогетероциклическими кетонами приводит к образованию 2-спироциклических и спирогетероциклических 1,3-диазаадамантанов [1, 2].

С целью получения новых 2-спирогетероциклических соединений в ряду 1,3-диазаадамантана и определения их биологической активности нами изучено взаимодействие указанного выше диазабициклононана I с изатином и некоторыми его производными.

Установлено, что изатин (IIa), а также 1-метилизатин (IIб) и 1-бензилизатин (IIв) (получение см. [3] и [4]) вступают в реакцию с диазабициклононаном I в кипящем абс. этаноле, образуя соответствующие спирогетероциклические соединения (IIIa—в) (см. схему 1).

Схема 1

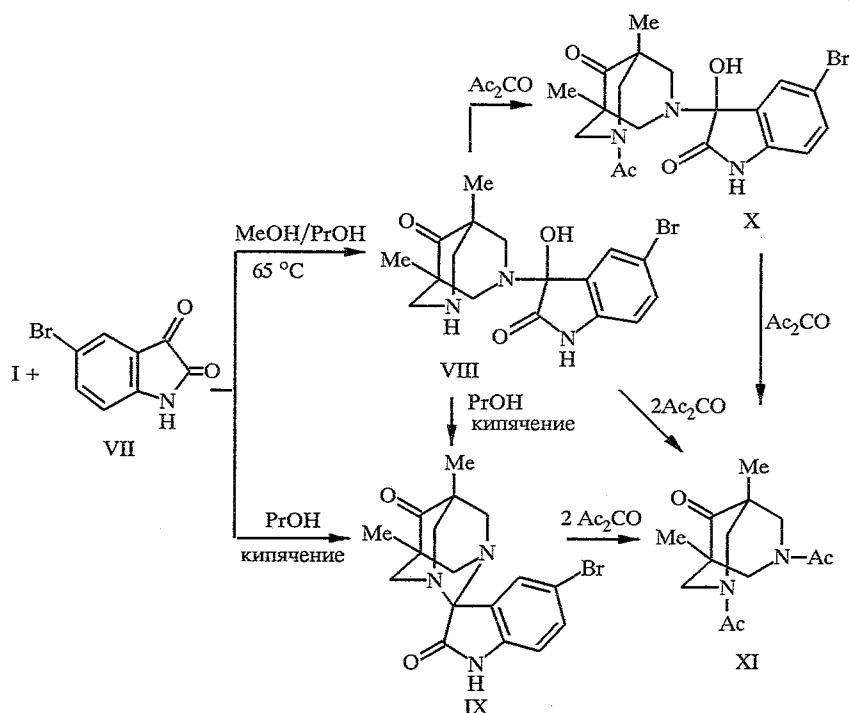


* Сообщение 24 см. [1].

Интересно отметить, что из соединения I и 1-метил-3-окси-3-ацетонил-оксиндола (IV) [5] также получается спиродиазаадамантан IIIб. Это указывает на предварительное отщепление в условиях реакции ацетона с образованием 1-метилизатина, который и взаимодействует далее с диазабициклононаном I. Когда же в реакцию с соединением I вводится 1-метил-3-ацетокси-3-ацетонил-оксиндол (V) [5], конечным продуктом является производное диазаадамантана (VI), строение которого указывает на то, что в этом случае имеет место предварительное отщепление уксусной кислоты и конденсация с диазабициклононаном I происходит за счет карбонильной группы ацетонильного радикала. В результате взаимодействия 1-(диметиламинометил)изатина (IIIг) [3] с соединением I в указанных выше условиях нами получен спиран IIIа, т. е. наряду с образованием спиросистемы происходит обратная реакция Манниха.

С другой стороны, нами установлено, что конденсация диазабициклононана I с 5-бромизатином (VII) в зависимости от условий реакции приводит к разным соединениям (см. схему 2). Так, при реакции в кипящем метаноле

Схема 2



образуется N-гидроксииндолилзамещенный азабицикло[3.3.1]нонан (VIII), а в кипящем пропаноле — спиропроизводное диазаадамантана (IX). Продукт VIII получается и в результате конденсации в пропаноле, но при температуре кипения метанола. При кипячении в метаноле он остается неизменным, а в кипящем пропаноле циклизуется с образованием спирана IX. Оксиндолилдиазабициклононан VIII под действием уксусного ангидрида в зависимости от соотношения реагентов превращается либо в моноацетат (X), либо в известное диацетильное производное (XI) [6]. При обработке соединения X уксусным ангидридом также получается диацетилдизабициклононан XI. Взаимодействие спиродиазаадамантана IX с уксусным ангидридом аналогично другим 1,3-дизаадамантанам [7] и также приводит к соединению XI.

В ИК спектрах синтезированных спиродиазаадамантанов III и IX кетонная группа C=O проявляется в области 1700...1720, а амидная — в области 1690...1700, в то время как в диазабициклононанах VIII, X и в спиране VI полоса амидной группы CO находится в области 1620...1640 см^{-1} . Молекулярные массы синтезированных соединений,

определенные масс-спектрометрически, соответствуют вычисленным. В спектрах ПМР диазаадамантанов IIIa—в, VI, IX и диазабициклононанов VII, X сигналы протонов три- и бициклической системы соответственно имеют вид мультиплетов, а связанные с ней метильные заместители проявляются в виде двух синглетов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометрах UR-20 и Spesord IR в вазелиновом масле, спектры ПМР — на приборе Varian T-60, внутренний стандарт ТМС. Молекулярные массы определены масс-спектрометрически на приборах МХ-1320 с прямым вводом образца в источник ионов. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температуру плавления определяли на микроблоке Boettius. Ход реакций и чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах хлороформ—ацетон, 2 : 1 (а); хлороформ—ацетон, 5 : 2 (б); *n*-пропанол—вода, 7 : 3 (в). Проявление нингидрином. Смешанные пробы образцов одного и того же соединения, полученные разными способами, не дают депрессии температуры плавления.

5,7-Диметил-6-оксоспиро(1,3-диазаадамантан-2,3'-оксиндол) (IIIa). А. Смесь 0,75 г (0,005 моль) изатина, 0,84 г (0,005 моль) диазабициклононана I в 20 мл абс. этанола кипятят при перемешивании 14 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Получают 1,20 г (81 %) соединения IIIa. $T_{пл}$ 245...246 °C (этанол), R_f 0,70 (в). ИК спектр: 1600 (C=C аром.), 1690 (C=O амид.), 1710 (C=O кетон), 3280 cm^{-1} (N-H амид.). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 0,80 (3H, с, CH₃); 0,95 (3H, с, CH₃); 2,50...2,90 (4H, м, H_a); 3,30 (1H, с, NH); 3,90...4,70 (4H, м, H_c); 6,80...7,90 м. д. (4H, м, H_{аром}). M^+ 297. Найдено, %: C 68,55; H 6,62; N 14,03. $C_{17}H_{19}N_3O_2$. Вычислено, %: C 68,67; H 6,44; N 14,13.

Б. Смесь 0,84 г (0,005 моль) диазабициклононана I, 0,95 г (0,005 моль) 1-(диметиламинометил)изатина IIг в 20 мл абс. этанола кипятят 5 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Получают 0,75 г (50 %) соединения IIIa, идентичного образцу, полученному по методике А ($T_{пл}$, R_f , M^+).

5,7-Диметил-6-оксоспиро[1,3-диазаадамантан-2,3'-(1'-метилоксиндол)] (IIIб). А. Смесь 4,20 г (0,025 моль) диазабициклононана I, 4,02 г (0,025 моль) 1-метилизатина в 100 мл абс. этанола кипятят 12 ч, далее отгоняют в вакууме ~2/3 объема этанола и охлаждают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Получают 6,50 г (83,6 %) соединения IIIб. $T_{пл}$ 280...283 °C (разл.; этанол). R_f 0,68 (а). ИК спектр: 1600 (C=C аром.), 1690 (C=O амид.), 1700 cm^{-1} (C=O кетон). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 0,89 (3H, с, CH₃); 1,0 (3H, с, CH₃); 2,50 (3H, с, N—CH₃); 2,65...2,90 (4H, м, H_a); 4,10...4,70 (4H, м, H_c); 7,10...8,0 м. д. (4H, м, H_{аром}). M^+ 311. Найдено, %: C 69,23; H 6,70; N 13,67. $C_{18}H_{21}N_3O_2$. Вычислено, %: C 69,43; H 6,80; N 13,49.

Б. Смесь 1,68 г (0,01 моль) диазабициклононана I, 2,04 г (0,01 моль) ацетонилксиндола IV в 30 мл абс. этанола кипятят 8 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Получают 2,50 г (80,4 %) соединения IIIб, идентичного образцу, полученному по методике А ($T_{пл}$, R_f).

5,7-Диметил-6-оксоспиро[1,3-диазаадамантан-2,3'-(1'-бензилоксиндол)] (IIIв). Продукт IIIв получают аналогично оксиндолу IIIб (способ А) взаимодействием соединения I с 1-бензилизатином. Выход 60%. $T_{пл}$ 241...242 °C (этанол). R_f 0,70 (б). ИК спектр: 1600 (C=C аром.), 1690 (C=O амид.), 1710 cm^{-1} (C=O кетон). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 0,90 (3H, с, CH₃); 1,10 (3H, с, CH₃); 2,50 (2H, с, NCH₂Ph); 2,70...2,95 (4H, м, CH₂); 4,10...5,00 (4H, м, H_c); 7,00...8,00 м. д. (9H, м, H_{аром}). M^+ 387. Найдено, %: C 74,20; H 6,55; N 10,90. $C_{24}H_{25}N_3O_2$. Вычислено, %: C 74,39; H 6,50; N 10,84.

2,5,7-Триметил-6-оксо-2-(1'-метилоксиндолиден-3-метил)-1,3-диазаадамантан (VI). Смесь 1,68 г (0,01 моль) диазабициклононана I, 2,61 г (0,01 моль) ацетоксиацетонилксиндола V в 50 мл абс. этанола кипятят 4 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Получают 2,5 г (78,7 %) соединения VI. $T_{пл}$ 233...234 °C (этанол). R_f (а); 0,64 (в). ИК спектр: 1600 (C=C аром.), 1640 (C=O амид), 1700 (C=O кетон), 3080 cm^{-1} (C=C). Спектр ПМР (CDCl₃): 0,85 (3H, с, CH₃); 0,99 (3H, с, CH₃); 2,0 (3H, с, CH₃); 2,80...3,30 (4H, м, H_a); 3,60 (3H, с, NCH₃); 3,90...4,40 (4H, м, H_c); 7,50...8,00 (4H, м, H_{аром}); 8,90 м. д. (1H, д, CH=C). M^+ 351. Найдено, %: C 71,48; H 7,62; N 12,43. $C_{21}H_{25}N_3O_2$. Вычислено, %: C 71,50; H 7,40; N 12,00.

1,5-Диметил-9-оксо-3-(5'-бром-3'-гидроксиоксиндолил-3')-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан (VIII). Смесь 0,84 г (0,005 моль) диазабициклононана I, 1,13 г (0,005 моль) 5-бромизатина в 25 мл абс. метанола кипятят 15 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным метанолом, сушат. Получают 1,7 г (82%) соединения VIII. $T_{пл}$ 184...185 °C (метанол). R_f 0,41 (б). ИК спектр: 1580 (C=C аром.), 1600 (C=O амид.), 1680 (C=O кетон), 3330 (O—H), 3430 cm^{-1} (N—H амин, амид.). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 0,80 (3H, с, CH₃); 0,95 (3H, с, CH₃); 2,50...2,80 (5H, м, 4H_a и NH); 3,30...3,80 (4H, м, H_e); 4,65...4,75 (1H, м, OH); 6,80...7,70 м. д. (3H, м, H_{аром}). M^+ 394. Найдено, %: C 52,00; H 5,40; N 11,00; Br 20,60. $C_{17}H_{20}N_3BrO_3$. Вычислено, %: C 51,79; H 5,11; N 10,66; Br 20,27.

5,7-Диметил-6-оксоспиро[1,3-дизаадамантан-2,3'-(5'-бромоксиндол)] (IX). А. Смесь 0,84 г (0,005 моль) диазабициклононана I, 1,13 г (0,005 моль) 5-бромизатина в 50 мл пропанола кипятят 14 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным эфиром, сушат. Получают 1,50 г (79%) соединения IX. $T_{пл}$ 240...241 °C (пропанол). R_f 0,61 (б). ИК спектр: 1610 (C=C аром.), 1700 (C=O амид.), 1720 (C=O кетон); 3260...3320 cm^{-1} (N—H амид.). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 0,85 (3H, с, CH₃); 1,0 (3H, с, CH₃); 2,50...2,90 (4H, м, H_a); 3,50 (1H, с, NH); 3,90...4,65 (4H, м, H_e); 6,90...7,90 м. д. (3H, м, H_{аром}). M^+ 376. Найдено, %: C 54,14; H 4,70; N 10,96; Br 21,30. $C_{17}H_{18}N_3BrO_2$. Вычислено, %: C 54,27; H 4,82; N 11,17; Br 21,24.

Б. Кипятят 0,50 г оксиндолилдизабициклононана VIII в 15 мл пропанола 6 ч. После отгонки пропанола на 2/3 выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным эфиром, сушат. Получают 0,3 г (60%) соединения IX, идентичного образцу, полученному по методике А.

3-Ацетил-1,5-диметил-9-оксо-7-(3'-гидрокси-5'-бромоксиндолил-3')-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан (X). К раствору 0,40 г (0,001 моль) оксиндолилдизабициклононана VIII в 50 мл сухого диоксана добавляют 0,11 г (0,001 моль) уксусного ангидрида и смесь выдерживают при 20...22 °C 20 ч. Реакционную массу выливают в воду (10 мл), выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0,30 г (68%) соединения X. $T_{пл}$ 149...150 °C (метанол). R_f 0,37 (б). ИК спектр: 1590 (C=C аром.), 1620 (C=O амид.), 1720 (C=O кетон), 3320 (O—H), 3420 cm^{-1} (N—H). Спектр ПМР (CDCl₃): 0,93 (3H, с, CH₃); 1,10 (3H, с, CH₃); 2,10 (3H, с, COCH₃); 2,60...4,80 (10H, м, 4CH₂, NH и OH); 6,60...7,60 м. д. (3H, м, H_{аром}). $[M+1]^+$ 437. Найдено, %: C 52,75; H 5,45; N 8,95; Br 19,00. $C_{19}H_{22}N_3BrO$. Вычислено, %: C 52,30; H 5,08; N 9,63; Br 18,31.

3,7-Диацетил-1,5-диметил-9-оксо-1,3-дизабицикло[3.3.1]нонан (XI). А. К раствору 0,38 г (0,001 моль) спирооксиндола IX в 5 мл сухого диоксана добавляют 0,20 г (0,002 моль) уксусного ангидрида и смесь выдерживают при 20...22 °C 20 ч. Реакционную массу выливают в воду (10 мл) и экстрагируют эфиром. Водный слой выпаривают, остаток перекристаллизовывают из воды. Получают 0,15 г (58%) соединения XI. $T_{пл}$ 262...264 °C [8]. R_f 0,55 (в).

Б. Соединение XI получают с выходом 60% в результате взаимодействия эквимольных количеств ацетилдизабициклононана X и уксусного ангидрида по методике А. Продукт идентичен образцу, полученному по методике А ($T_{пл}$, R_f).

В. Соединение XI получают с выходом 40% обработкой диазабициклононана VIII двукратным мольным избытком уксусного ангидрида при температуре 50 °C в течение 5 ч. Продукт идентичен образцам, полученным по методикам А и Б ($T_{пл}$, R_f).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян Г. Л., Чачоян А. А., Агаджанян Ц. Е., Гарибджанян Б. Т. // Хим.-фарм. журн. — В печати.
2. Саакян Г. С., Арутюнян Г. Л., Агаджанян Ц. Е., Пароникян Р. В. // Арм. хим. журн. — 1986. — Т. 39. — С. 242.
3. Синтезы гетероциклических соединений. — Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1984. — Вып. 14. — С. 28; 40.
4. Синтезы гетероциклических соединений. — Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1974. — Вып. 11. — С. 51.
5. Синтезы гетероциклических соединений. — Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1985. — Вып. 15. — С. 15.
6. Минасян Г. Г., Агаджанян Ц. Е., Адамян Г. Г. // ХГС. — 1994. — № 1. — С. 106.
7. Агаджанян Ц. Е., Арутюнян А. Д., Арутюнян Г. Л. // ХГС. — 1992. — № 7. — С. 929.