

Ле Туан Ань, А. Т. Солдатенков, Чыонг Хонг Хиеу, С. А. Солдатова,  
А. Н. Левов, К. Б. Полянский<sup>а</sup>

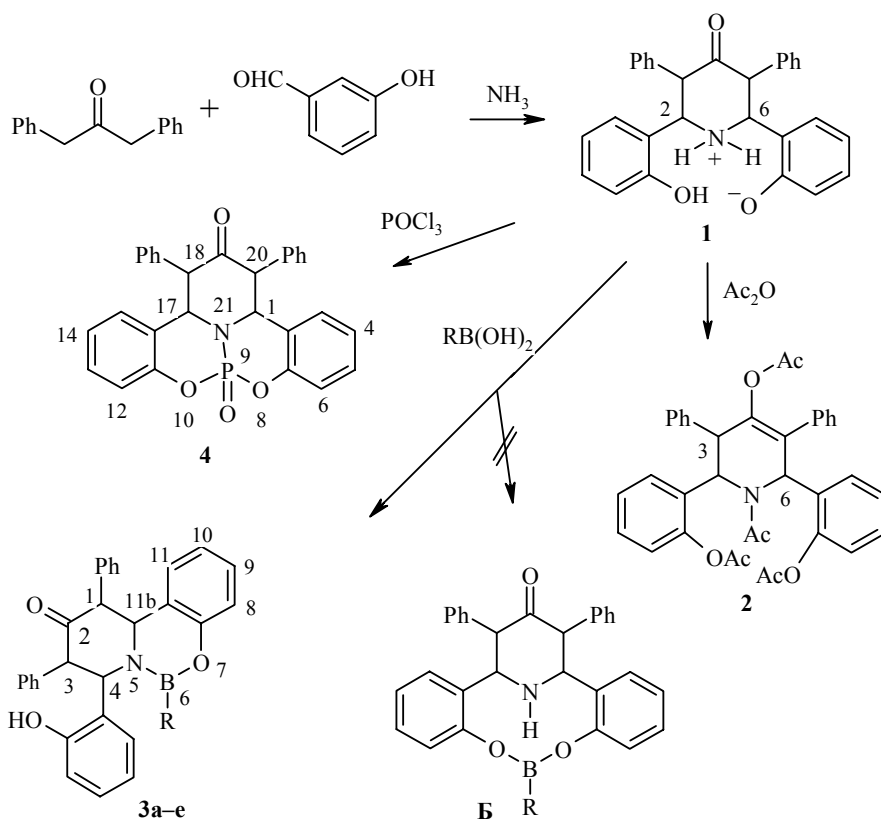
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ  
ПИРИДО[1,2-*c*][1,3,2]ОКСАЗАБОРИНИНА  
И ПИРИДО[2,1,6-*f,g*][1,3,7,2]ДИОКСАЗАФОСФАЦИКЛОДЕКАНА

Конденсацией 3,5-дифенил-2,6-ди(*o*-гидроксифенил)замещенного  $\gamma$ -пиперидона с борной и бороновыми кислотами синтезирован ряд 1,3,4,11*b*-тетрагидро-2*H*-бензо[*e*]производных пиридо[1,2-*c*][1,3,2]оксаборинин-2-онов. При действии на указанный пиперидон трихлороксида фосфора получено производное 8,10-ди-окса-21-аза-9-фосфапентациклогеникозагексаена.

**Ключевые слова:** бороновые кислоты, 2,6-ди(2-гидроксифенил)-3,5-дифенилпиперидин-4-он, 8,10-диокса-21-аза-9-фосфапентациклогеникозагексаен, 1,3,4,11*b*-тетрагидро-2*H*-бензо[*e*]пиридо[1,2-*c*][1,3,2]оксаборинин-2-оны, трихлороксид фосфора.

В работах [1–4] мы сообщали о синтезе ряда представителей новой группы диоксаборининопиперидинов конденсацией арилбороновых кислот или триизопробилбората с 4-гидрокси-3-гидроксиметилпиперидинами (гетероциклическими 1,3-диолами), а также об их молекулярном строении. Подобные соединения, имеющие четыре циклических гетероатома, интересны своей потенциальной биологической активностью, предсказанной с высокой степенью вероятности программой InterPASS [5] (например, спазмолитической, аналогичной действию алкалоида папаверина). В этой связи задача настоящей работы состояла в разработке метода синтеза другой новой группы соединений, также содержащих циклический атом бора, на основе 2,6-ди(*o*-гидроксифенил)-3,5-дифенилпиперидин-4-она (**1**) (формально гетероциклического 1,7-диола). Последний был получен нами с выходом 74% реакцией Петренко–Критченко – конденсацией 1,3-дифенилацетона с салициловым альдегидом и ацетатом аммония. Следует отметить, что подобный метод синтеза 2,6-ди(гидроксифенил)пиперидинов был успешным ранее лишь при использовании метилбензилкетона [6] (в остальных случаях вместо ожидаемых продуктов образовывались сложные смеси соединений с принципиально иной структурой [7–9]).

Пиперидон **1** в растворе дейтерохлороформа имеет строение 1,4-цвиттер-иона: в его спектре ЯМР  $^1\text{H}$  при 2.10 м. д. наблюдается узкий синглетный сигнал (интегральная интенсивность соответствует 2*H*) протонов группы  $^+\text{NH}_2$ , а при 7.76 м. д. – узкий синглет (1*H*), относящийся к гидроксигруппе фенольного типа. При исчерпывающем ацетилировании соединения **1** образует триацетат **2**, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  которого указанные выше



**3a** R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-*m*, **b** R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH-*p*, **c** R = OH,  
**d** R = OCHMe<sub>2</sub>, **e** R = пиримидин-5-ил

сигналы отсутствуют, а в области 1.47–2.33 м. д. имеются четыре синглетных сигнала (интегральная интенсивность каждого соответствует 3H) протонов четырех метильных групп, что дополнительно подтверждает строение исходного пиперидона **1**.

Конденсация пиперидона **1** с арил- и алкилбороновыми кислотами R-B(OH)<sub>2</sub> и борной кислотой при кипячении в ледяной уксусной кислоте приводит не к боронатам типа **Б**, а к производным бензопиридооксаборинина **3a–e**. Факт образования последних свидетельствует о первичной селективной атаке бороновой кислотой (мягким реагентом) по наиболее реакционноспособному атому азота с последующей тандемной гетероциклизацией промежуточного амида NB(R)OH по одной из гидроксильных групп двух фенольных заместителей. Попытка сформировать систему типа **Б**, используя борную кислоту, не увенчалась успехом, по-видимому, вследствие того, что в образовавшемся циклическом амиде **3c** заместители при C(4) (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH-*o*) и B(6) (OH) находятся в 1,3-*псевдо-транс*-положении относительно друг друга. В случае применения трихлороксида фосфора оказалось возможным вовлечь в каскадную конденсацию все три потенциально активные группировки с образованием производного пиперидодиксафосфациклодекана **4**.

Строение продуктов **3a–e** подтверждено совокупностью спектральных данных. Так, в их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  протоны пиперидинового ядра резонируют в области 2.25–5.15 м. д. в виде дублетных сигналов с большими вицинальными КССВ (от 10.3 до 18.0 Гц). Протон группы ОН фенольного типа дает синглетный сигнал при 8.55–8.68 м. д. Брутто-формулы соединений **3a–e** подтверждает наличие в их масс-спектрах пиков молекулярных ионов. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  фосфорсодержащего соединения **4** высокосимметричен и в нем отсутствует сигнал протона фенольного гидроксила. В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  имеется сигнал при 4.39 м. д., характерный для амидофосфатов типа ( $\text{NPO}_3$ ).

Программа InterPASS предсказывает для соединений **3b,c** свойства ингибитора фермента кутиназы (вероятность 83%) и спазмолитика (73 и 69% соответственно), для соединений **3b,e** – кардиотоническое действие (71 и 75% соответственно). Исходный пиперидон **1** может оказаться интересным в качестве ингибитора топоизомеразы I (75%) и агониста интегральности клеточных мембран (72%), а его енолацетат **2** может проявить с высокой степенью вероятности активность в качестве ингибитора аминокарбоксимуконатсемиальдегидкарбоксилазы (90%) и арилацилаидазы (76%). Для последнего выявлено также еще одно направление для биотестирования – в качестве противосеборейного агента.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе IR-75 в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборе Bruker WM-400 (400 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт  $\text{Me}_4\text{Si}$ , спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  – на приборе Bruker WM-80 (34 МГц), внешний эталон 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , растворители указаны ниже. Масс-спектры получены на спектрометре Finnigan MAT Incos 50 с прямым вводом образца и энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Спектры LCMS получены на системе, включающей Shimadzu Analytical HPLC SCL10Avp, автосамплер Gilson 215, детектор ELSD (evaporative light scattering detector) Sedex 75 (55), масс-спектрометр PE SCIEX API 165 (150). Для колоночной хроматографии использовался силикагель марки L-60 (40/100), для ТСХ – пластинки Silufol UV-254 (проявление парами иода).

**2,6-Ди(2-гидроксифенил)-3,5-дифенилпиперидин-4-он (1).** Раствор 1.05 г (5 ммоль) дифенилацетона, 1.22 г (10 ммоль) салицилового альдегида и 0.72 г (10 ммоль) ацетата аммония в смеси 30 мл этанола и 1 мл уксусной кислоты выдерживают 72 ч при 20 °С. Образовавшийся осадок отделяют, промывают эфиром и кристаллизуют из этанола. Получают 1.6 г (74%) продукта **1**, т. пл. 180–182 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3441 (ОН), 3283 (NH), 1702 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.10 (2H, с,  $^+\text{NH}_2$ ); 3.82 (1H, д,  $J = 11.6$ , H-3); 4.13 (1H, д,  $J = 1.4$ , H-5); 4.28 (1H, д,  $J = 11.6$ , H-2); 4.61 (1H, д,  $J = 1.4$ , H-6); 6.17 (1H, д,  $J = 7.2$ , H Ar); 6.33 (1H, т,  $J = 7.2$ , H Ar); 6.67 (1H, т,  $J = 7.7$ , H Ar); 6.83 (2H, д. д,  $J_1 = 7.55$ ,  $J_2 = 6.7$ , H Ar); 7.00–7.52 (13H, м, H Ar); 7.76 (1H, с, ОН). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 435  $[\text{M}]^+$ (4), 226 (100), 196 (14), 181 (5), 167 (10), 122 (20), 107 (9), 91 (32), 77 (12). Найдено, %: С 79.87; Н 5.85; N 3.31.  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 79.98; Н 5.79; N 3.22.

**1-Ацетил-4-ацетокси-2,6-ди(2-ацетоксифенил)-3,5-дифенил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин (2).** Раствор 1 г (2.3 ммоль) пиперидона **1** в 10 мл (110 ммоль) уксусного ангидрида кипятят 5 ч. Смесь обрабатывают насыщенным раствором

соды и экстрагируют хлороформом. Из сухого экстракта колоночной хроматографией (элюент этилацетат–гексан, 3 : 1) выделяют 1.09 г (78.3%) продукта **2**, т. пл. 98–100 °С (бесцветные кристаллы). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1650 (C=O; уш. с); 1765 (OC=O; уш. с). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.47 (3H, с, ОСОСН<sub>3</sub>); 1.95 (3H, с, NCOСН<sub>3</sub>); 2.16 и 2.33 (3H и 3H, два с, ОСОСН<sub>3</sub>); 4.77 (1H, д,  $J = 1.0$ , H-3); 5.31 (1H, д,  $J = 1.0$ , H-2); 6.12 (1H, уш. с, H-6); 6.44–7.61 (18H, м, H Ar). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 603 [M]<sup>+</sup> (12), 561 (3), 518 (13), 502 (3), 476 (5), 460 (4), 356 (7), 310 (2), 280 (4), 248 (11), 223 (10), 196 (15), 165 (12), 146 (7), 122 (15), 105 (10). Найдено, %: С 73.70; Н 5.44; N 2.25. C<sub>37</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 73.62; Н 5.51; N 2.32.

**6-(3-Метоксифенил)- (3a), 6-(гидроксикарбонилфенил)-(3b), 6-гидрокси-(3c), 6-(2-пропокси)- (3d) и 6-(5-пиримидил)-4-(2-гидроксифенил)-1,3-дифенил-1,3,4,11b-тетрагидро-2H-бензо[e]пиридо[1,2-с][1,3,2]оксазаборинин-2-он (3e)** (общая методика). Раствор 0.87 г (2 ммоль) пиперидона **1** и 2.1 ммоль борной или соответствующей бороновой кислоты в 20 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 3–7 ч, затем охлаждают, выливают в 50 мл воды, нейтрализуют 20% раствором соды и экстрагируют этилацетатом. Из сухого экстракта колоночной хроматографией (элюент хлороформ) выделяют продукт **3a–e** в виде желтоватых кристаллов.

**Соединение 3a.** Выход 54%, т. пл. 210–212 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1634 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.25 (1H, д,  $J = 18.0$ , H-1); 3.15 (1H, д,  $J = 18.0$ , H-11b); 3.78 (3H, с, ОСН<sub>3</sub>); 4.44 (1H, д,  $J = 10.8$ , H-3); 5.15 (1H, д,  $J = 10.8$ , H-4); 5.96 (1H, д,  $J = 7.5$ , H-8); 6.42 (1H, т,  $J = 6.9$ , H-10); 6.65–7.50 (20H, м, 18H Ar, H-9,11); 8.68 (1H, с, OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 551 [M]<sup>+</sup> (4), 444 (47), 443 (21), 342 (12), 235 (100), 234 (38), 91 (32), 77 (7). Найдено, %: С 78.35; Н 5.54; N 2.47. C<sub>36</sub>H<sub>30</sub>ВNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 78.41; Н 5.48; N 2.54.

**Соединение 3b.** Выход 38%, т. пл. 239–241 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1628 (C=O), 1698 (OC=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.06 (1H, д,  $J = 18.0$ , H-1); 3.09 (1H, д,  $J = 18.0$ , H-11b); 4.25 (1H, д,  $J = 10.8$ , H-3); 5.14 (1H, д,  $J = 10.8$ , H-4); 5.95 (1H, д,  $J = 7.2$ , H-8); 6.41 (1H, м, H-10), 6.70–7.50 (16H, м, 14H Ar, H-9,11); 7.76 и 8.10 (2H и 2H, два д,  $J_1 = J_2 = 8.0$ , 6-Ar); 8.66 (1H, с, OH); 9.90 (1H, с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 565 [M]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 76.36; Н 5.09; N 2.37. C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>ВNO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 76.47; Н 4.99; N 2.48.

**Соединение 3c.** Выход 52%, т. пл. 200–202 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1714 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.80 (1H, уш. с, ВОH); 3.73 (1H, д,  $J = 17.3$ , H-1); 3.86 (1H, д,  $J = 17.3$ , H-11b); 5.07 (1H, д,  $J = 10.3$ , H-3); 5.20 (1H, д,  $J = 10.3$ , H-4); 6.01 (1H, д,  $J = 7.5$ , H-8); 6.43 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-10); 6.90–7.55 (16H, м, 14H Ar, H-9,11); 8.56 (1H, с, OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 461 [M]<sup>+</sup> (2), 443 (2), 324 (3), 252 (100), 251 (28), 235 (100), 165 (13), 132 (38), 91 (26), 77 (11). Найдено, %: С 75.45; Н 5.32; N 2.98. C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>ВNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 75.50; Н 5.24; N 3.04.

**Соединение 3c** получено также с выходом 18% в качестве побочного продукта при конденсации пиперидона **2** с триизопропилборатом.

**Соединение 3d.** Выход 35%, т. пл. 140–142 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1637 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.21 и 1.26 (3H и 3H, два д,  $J_1 = J_2 = 6.0$ , СН<sub>3</sub>); 2.09 (1H, д,  $J = 18.6$ , H-1); 3.48 (1H, м, ОСН); 3.71 (1H, д,  $J = 18.6$ , H-11b); 4.72 (1H, д,  $J = 11.0$ , H-3); 5.03 (1H, д,  $J = 11.0$ , H-4); 5.93 (1H, уш. с, H-8); 6.41 (1H, уш. с, H-10); 6.89–7.59 (16H, м, 14H Ar, H-9,11); 8.66 (1H, с, OH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 503 [M]<sup>+</sup> (5), 461 (2), 443 (11), 352 (7), 324 (6), 322 (8), 309 (2), 294 (25), 252 (32), 235 (100), 234 (40), 206 (5), 178 (10), 165 (11), 132 (20), 118 (18), 91 (46), 77 (10). Найдено, %: С 76.43; Н 5.92; N 2.84. C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ВNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 76.35; Н 6.01; N 2.78. (После 30 дней хранения на воздухе соединение **3d** полностью гидролизуеться в соединение **3c**.)

**Соединение 3e.** Выход 32.4%, т. пл. 208–210 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1632 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.34 (1H, д,  $J = 17.8$ , H-1); 3.25 (1H, д,

$J = 17.8$ , H-11b); 4.23 (1H, д,  $J = 10.8$ , H-3); 5.17 (1H, д,  $J = 10.8$ , H-4); 6.00 (1H, д,  $J = 7.3$ , H-8); 6.46 (1H, м, H-10); 6.70–7.55 (16H, м, 14H Ar, H-9,11); 8.70 (1H, с, OH); 8.92 (2H, с, H Het); 9.20 (1H, с, H Het). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 523  $[M]^+$  (2), 444 (16), 392 (2), 352 (2), 314 (15), 272 (2), 248 (3), 235 (100), 210 (10), 165 (12), 148 (7), 128 (15), 91 (100), 77 (10). Найдено, %: C 75.83; H 5.10; N 7.93.  $C_{33}H_{26}BN_3O_3$ . Вычислено, %: C 75.73; H 5.01; N 8.03.

**9,19-Диоксо-18,20-дифенил-8,10-диокса-21-аза-9-фосфапентацикло-[15.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,21</sup>.0<sup>11,16</sup>]геникоза-2,4,6,11,13,15-гексаен (4)**. К раствору 2 г (4.6 ммоль) пиперидона **1** в 20 мл дихлорметана прибавляют при перемешивании 1.5 мл (0.99 г, 6.44 ммоль) оксихлорида фосфора и далее раствор 1.2 г (11.9 ммоль) триэтиламина с такой скоростью, чтобы смесь слабо кипела, после чего перемешивание продолжают 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную массу промывают водой (2 × 10 мл), высушивают  $MgSO_4$  и упаривают досуха. Колоночной хроматографией остатка (элюент этилацетат–гексан, 3 : 1) получают 0.86 г (39%) продукта **4**. Т. пл. 262–264 °С (белые кристаллы),  $R_f$  0.7 (этилацетат). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1720 (C=O); 1275 (P=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.13 (2H, д,  $J = 8.8$ , H-18,20); 5.01 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-1); 5.04 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-17); 6.29 (2H, д,  $J = 7.6$ , H-6,12); 6.77 (2H, д, д,  $J_1 = J_2 = 7.0$ , H-4,14); 7.01 (4H, уш. с, H-3,5,13,15); 7.21–7.31 (10H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{31}P$  (бензол),  $\delta$ , м. д.: 4.39 (NPO $_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$ , %): 479  $[M]^+$ . Найдено, %: C 72.54; H 4.73; N 2.86.  $C_{29}H_{22}NO_4P$ . Вычислено, %: C 72.65; H 4.62; N 2.92.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К. Б. Полянский, Ле Туан Ань, А. Н. Андресюк, А. Т. Солдатенков, *ЖОрХ*, **39**, 1439 (2003).
2. Ле Туан Ань, К. Б. Полянский, А. Н. Андресюк, А. Т. Солдатенков, Ж. А. Мамырбекова, Л. Н. Кулешова, В. Н. Хрусталева, *Изв. АН, Сер. хим.*, 806 (2004).
3. Ле Туан Ань, К. Б. Полянский, Ж. А. Мамырбекова, А. Т. Солдатенков, С. А. Солдатова, В. В. Курилкин, П. Б. Терентьев, *ХГС*, 1253 (2008).
4. Ле Туан Ань, А. Т. Солдатенков, Ж. А. Мамырбекова, С. А. Солдатова, К. Б. Полянский, Тран Тхан Тунг, В. Н. Хрусталева, *ХГС*, 1726 (2008).
5. А. В. Садым, А. А. Лагунин, Д. А. Филимонов, В. В. Поройков, *Хим.-фарм. журн.*, **37**, № 1, 21 (2003).
6. И. Г. Мобио, А. Т. Солдатенков, Е. А. Агеев, В. О. Фёдоров, К. М. Турдебек, Ю. Т. Стручков, В. М. Акимов, Н. С. Простаков, *ХГС*, 1352 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 1126 (1990)].
7. V. Baliah, R. Jeugaman, L. Chandrasekaran, *Chem. Rev.*, **83**, 379 (1983).
8. Т. К. Мандал, В. В. Кузнецов, А. Т. Солдатенков, *ХГС*, 1011 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 867 (1994)].
9. А. Т. Солдатенков, Л. Н. Кулешова, Т. К. Мандал, В. Н. Нестеров, Ж. А. Мамырбекова, Ю. Н. Стручков, *ХГС*, 259 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 233 (1996)].

Российский университет дружбы народов,  
Москва 117198  
e-mail: asoldatenkov@mail.ru

Поступило 26.10.2007  
После доработки 07.03.2008

<sup>a</sup>ChemBridge Corporation,  
Москва 119048  
e-mail: kirill198@post.ru