

Г. Л. Арутюнян, К. А. Геворкян, М. А. Манукян

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

28*. СИНТЕЗ 2-(НАФТИЛ-1')- И 2-(2'-ГИДРОКСИНАФТИЛ-1')ПРОИЗВОДНЫХ
5,7-ДИАЛКИЛ-1,3-ДИАЗААДАМАНТАНОВ

Синтезированы 2-нафтил- и 2-(2'-гидроксинафтил)производные 5,7-диалкил-1,3-диазаадамантанов взаимодействием соответствующих 1,5-диалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов с нафталальдегидом или 2-гидрокси-1-нафталальдегидом.

Ключевые слова: 1,3-диазаадамантан, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан, нафталальдегиды, конденсация.

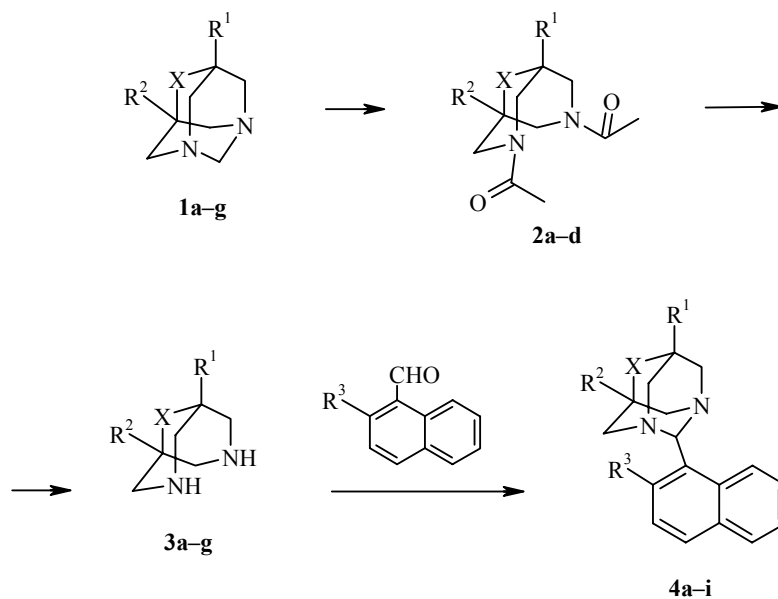
Ранее нами сообщалось о противоопухолевой активности 2-индолил- [2], 2-фосфорил- [3], 2-спирозамещенных [4] производных 5,7-диметил-6-оксо-1,3-диазаадамантана. С точки зрения поиска новых фармакологически активных соединений представлял определенный интерес синтез 1,3-диазаадамантанов, содержащих в положении 2 нафтильные группы, так как известно, что производные нафталина обладают широким спектром биологического действия.

Синтезированный нами ранее первый представитель этого класса – 5,7-диметил-6-оксо-2-(2'-гидроксинафтил-1')-1,3-диазаадамантан [5] – проявил выраженную противоопухолевую активность в отношении сарком 45 и 180, лейкоза Швеца, не вызывая при этом видимых токсических явлений у подопытных животных. В связи с этим мы осуществили синтез серии 5,7-диалкил-2-нафтил-1,3-диазаадамантанов.

В качестве исходных веществ были использованы 1,3-диазаадамантаны **1a–e**, содержащие в положениях 5 и 7 различные алкильные группы [6]. Диазаадамантан **1f** был синтезирован восстановлением карбонильной группы соединения **1e** LiAlH₄ [7], а соединение **1g** получено восстановлением той же карбонильной группы по реакции Кижнера [7].

Действием хлористого ацетила на соответствующие диазаадамантаны **1a–d** синтезированы 1,5-диалкил-3,7-диацетил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны **2a–d**, кислотным гидролизом ацетильных групп которых получены 1,5-диалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны **3a–d** со свободными аминогруппами. Диазабициклононаны **3a–g** (синтез соединений **3e–g** см. в работах [8, 1, 7] соответственно) уже в мягких условиях при комнатной температуре конденсируются с 1-нафталальдегидом или 2-гидрокси-1-нафталальдегидом в соответствующие 1,3-диазаадамантаны **4a–i**.

* Сообщение 27 см. [1].



1–3 a–d X = CO, **a** R¹ = R² = *n*-Pr; **b** R¹ = R² = *i*-Pr; **c** R¹ = Me, R² = *n*-Pr; **d** R¹ = Me, R² = *n*-Bu; **e** X = CO, R¹ = R² = Me; **f** X = CHO, R¹ = R² = Me; **g** X = CH₂, R¹ = R² = Me; **4 a–d** X = CO, R³ = OH, **a** R¹ = R² = *n*-Pr; **b** R¹ = R² = *i*-Pr; **c** R¹ = Me, R² = *n*-Pr; **d** R¹ = Me, R² = *n*-Bu; **e–g** X = CO, R³ = H, **e** R¹ = R² = Me, **f** R¹ = R² = *n*-Pr, **g** R¹ = Me, R² = *n*-Pr; **h** X = CHO, R¹ = R² = Me, R³ = H; **i** X = CH₂, R¹ = R² = Me, R³ = OH

Строение синтезированных соединений подтверждены результатами элементного анализа, определения молекулярной массы методом масс-спектрометрии (соединения **4a,e,f,i**), а также анализом их ИК и ЯМР ¹H спектров (табл. 1–3). В спектрах ЯМР ¹H соединений **4** (табл. 3) сигналы протонов можно объединить в три группы: 1) сигналы ароматических протонов, 2) сигналы протонов диазаадамантанового каркаса, 3) сигналы боковых групп. Сигналы протонов диазабициклононанового фрагмента у соединений **2–4** (табл. 2, 3) проявляются в основном в виде четырех дуплетов в области 3.8–2.8 м. д. Вследствие влияния амидных групп химические сдвиги этих протонов у соединений **2** сдвинуты в более слабую область (4.94–2.67 м. д.). Удвоение сигналов в спектрах ЯМР ¹H соединений **4c** и **4d** (табл. 3) указывает на образование двух диастереомерных пар, причем удвоены только сигналы диазаадамантанового фрагмента и боковых групп. Как следует из интенсивности сигналов в каждой паре, соотношения диастереомеров у соединения **4c** равно 84 : 16 (данные в табл. 3 приведены для основного изомера) и 55 : 45 у **4d**.

Физико-химические характеристики соединений 2–4

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	Т. пл., °С	R_f^*	ИК спектр, ν , см^{-1}	Выход, %
2a	$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_3$	<u>9.30</u> 9.09	155–156	0.77	1700 (CO), 1640–1610 (CO амид.)	80.2
2b	$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>9.42</u> 9.09	182–183	0.68	1710 (CO), 1650–1610 (CO амид.)	66.4
2c	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>9.80</u> 10.00	185–186	0.57	1700 (CO), 1640–1610 (CO амид.)	72.1
2d	$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>9.34</u> 9.05	187–188	0.51	1700 (CO), 1650–1620 (CO амид.)	73.2
3a	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	<u>12.10</u> 12.50	66–68	0.76	3330–3090 (NH), 1690 (CO)	69.0
3b	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	<u>12.35</u> 12.50	98–99	0.54	3360–3100 (NH), 1690 (CO)	45.2
3c	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$	<u>14.05</u> 14.29	74–75	0.56	3360–3090 (NH), 1690 (CO)	53.1
3d	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	<u>13.08</u> 13.33	61–63	0.78	3360–3100 (NH), 1690 (CO)	55.1
4a	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>7.80</u> 7.41	163–164	0.46	1700 (CO), 1611, 1580, 1510 (аром.)	74.1

4b	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂	$\frac{7.63}{7.41}$	181–182	0.32	1700 (CO), 1610, 1570, 1510 (аром.)	72.1
4c	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂	$\frac{8.41}{8.00}$	174–175	0.33	1700 (CO), 1610, 1580, 1510 (аром.)	65.7
4d	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂	$\frac{7.79}{7.69}$	163–165	0.24	1695 (CO), 1610, 1570, 1500 (аром.)	71.4
4e	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O	$\frac{8.75}{9.15}$	132–133	0.24	1690 (CO), 1590, 1500 (аром.)	65.8
4f	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O	$\frac{8.05}{7.74}$	99–100	0.25	1690 (CO), 1540, 1500 (аром.)	68.4
4g	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O	$\frac{9.00}{8.33}$	135–137	0.30	1700 (CO), 1590, 1540, 1500 (аром.)	52.2
4h	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O	$\frac{8.71}{9.09}$	82–83	0.23	3340–3280 (ОН), 1600, 1560, 1500 (аром.)	47.5
4i	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O	$\frac{9.30}{9.09}$	191–192	0.27	1600, 1580, 1500 (аром.)	57.1

* Значения R_f получены в системе: пропанол–вода, 7 : 3, проявитель – пары иода (соединения **2a–d**); бутанол–насыщ. NH₃, проявитель – нингидрин (соединения **3a–d**); бензол–петролейный эфир, 1:1, проявитель – нингидрин (соединения **4a–i**).

Спектры ЯМР ^1H 1,3-диазаадамантанов 4

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)			
	Ароматические протоны	Скелетные протоны		Протоны алкильных групп
		N-CH-N	CH ₂ -N	
4a	12.59 (1H, с, OH), 9.10 (1H, д. д., $J = 8.7, J = 1.3$, H-8'), 7.64 (1H, д. д., $J = 8.0, J = 1.7$, H-5'), 7.64 (1H, д., $J = 8.8$, H-4'), 7.26 (1H, д. д. д., $J = 8.7, J = 6.7, J = 1.7$, H-7'), 7.18 (1H, д. д. д., $J = 8.0, J = 6.7, J = 1.3$, H-6'), 6.94 (1H, д., $J = 8.8$, H-3')	5.79, с	3.74 (2H, д. д., $J = 13.2, J = 3.2$), 3.30 (2H, уш. д., $J = 13.2$), 3.27 (2H, уш. д., $J = 13.5$), 2.94 (2H, уш. д., $J = 13.0$)	1.37 (4H, м, 2CH ₂), 1.13 (4H, м, 2CH ₂), 0.99 (3H, м, CH ₃), 0.80 (3H, м, CH ₃)
4b	12.63 (1H, с, OH), 9.10 (1H, уш. д., $J = 8.7$, H-8'), 7.65 (1H, д. д., $J = 8.0, J = 1.7$, H-5'), 7.64 (1H, $J = 8.8$, H-4'), 7.26 (1H, д. д. д., $J = 8.7, J = 6.8, J = 1.7$, H-7'), 7.18 (1H, д. д. д., $J = 8.0, J = 6.8, J = 1.2$, H-6'), 6.95 (1H, д., $J = 8.8$, H-3')	5.76, с	3.81 (2H, уш. д., $J = 13.2$), 3.33 (2H, уш. д., $J = 13.2$), 3.30 (2H, уш. д., $J = 13.2$), 2.99 (2H, уш. д., $J = 13.2$)	2.06 (1H, сп, $J = 7.0$, CH), 1.74 (1H, сп, $J = 7.0$, CH), 0.98 (6H, д., $J = 7.0$, 2CH ₃), 0.75 (6H, д., $J = 7.0$, 2CH ₃)
4c*	12.57 (1H, с, OH), 9.10 (1H, уш. д., $J = 8.7$, H-8'), 7.64 (1H, уш. д., $J = 8.0, J = 1.7$, H-5'), 7.64 (1H, д., $J = 8.8$, H-4'), 7.26 (1H, д. д. д., $J = 8.7, J = 6.8, J = 1.7$, H-7'), 7.17 (1H, д. д. д., $J = 8.0, J = 6.8, J = 1.3$, H-6'), 6.94 (1H, д., $J = 8.8$, H-3')	5.80, с	3.76 (2H, д. д., $J = 13.3, J = 3.2$), 3.32 (2H, уш. д., $J = 13.3$), 3.27 (2H, уш. д., $J = 13.0$), 2.92 (2H, уш. д., $J = 13.0$)	1.38 (4H, м, 2CH ₂), 1.0 (3H, м, CH ₃), 0.72 (3H, с, CH ₃)

4d**	12.57 (1H, с, OH), 9.10 (1H, д, $J = 8.8$, H-8'), 7.64 (1H, д. д, $J = 8.1$, $J = 1.7$, H-5'), 7.64 (1H, д, $J = 8.8$, H-4'), 7.27 (1H, м, H-7'), 7.17 (1H, м, H-6'), 6.95 (1H, д, $J = 8.8$, H-3')	5.81, с, 5.80, с	3.76 (1H, д. д, $J = 13.2$, $J = 3.2$), 3.74 (1H, д. д, $J = 13.2$, $J = 3.2$), 3.23–3.35 (4H, м), 2.97 (1H, уш. д, $J = 13.1$), 2.92 (1H, уш. д, $J = 13.1$)	1.30–1.45 и 1.08–1.23 (6H, оба м, 3CH ₂), 0.97 и 0.82 (3H, оба т, $J = 6.9$, CH ₂ CH ₃), 0.96 и 0.72 (3H, оба с, CH ₃)
4e	8.90 (1H, д. д, $J = 7.6$, $J = 2.3$, H-8'), 7.77–7.84 (3H, м), 7.35–7.48 (3H, м)	5.60, с	3.70 (2H, д. м, $J = 13.2$), 3.36 (2H, д. м, $J = 13.4$), 3.27 (2H, д. м, $J = 13.2$), 2.84 (2H, уш. д, $J = 13.1$)	0.96 (3H, с, CH ₃), 0.69 (3H, с, CH ₃)
4f	8.88 (1H, уш. д, $J = 8.1$, H-8'), 7.77–7.84 (3H, м), 7.47 (1H, д, $J = 7.7$), 7.34–7.44 (2H, м)	5.62, уш. с	3.71 (2H, д. д, $J = 13.1$, $J = 2.8$), 3.36 (2H, уш. д, $J = 13.1$), 3.28 (2H, д, $J = 12.9$), 2.86 (2H, д, $J = 13.1$)	1.39 (4H, м, 2CH ₂), 1.06–1.18 (4H, м, 2CH ₂), 0.99 (3H, м, CH ₃), 0.81 (3H, т, $J = 6.3$, CH ₃)
4g	8.90 (1H, д. д, $J = 7.2$, $J = 2.6$, H-8'), 7.81–7.90 (3H, м), 7.41–7.51 (3H, м)	5.63, уш. с	3.73 (2H, д. д, $J = 13.2$, $J = 3.2$), 3.45 (2H, д. д, $J = 13.2$, $J = 3.2$), 3.40 (2H, д, $J = 13.0$), 2.90 (2H, д, $J = 13.0$)	1.35–1.52 (4H, м, 2CH ₂), 1.02 (3H, т, $J = 6.7$, CH ₃), 0.77 (3H, с, CH ₃)
4h	8.91 (1H, д. д, $J = 7.7$, $J = 1.9$, H-8'), 7.67–7.77 (3H, м), 7.41 (1H, д, $J = 7.7$), 7.29–7.38 (2H, м)	5.25, уш. с	4.42 (1H, д, $J = 5.0$, OH), 3.49 (1H, д. д, $J = 12.8$, $J = 3.2$), 3.30 (1H, д. д, $J = 13.1$, $J = 2.5$), 3.23 (1H, уш. д, $J = 4.5$, H-6), 2.91–3.06 (5H, м), 2.65 (1H, д. т, $J = 13.1$, $J = 1.5$)	0.78 (3H, с, CH ₃), 0.52 (3H, с, CH ₃)
4i	13.52 (1H, с, OH), 9.17 (1H, д, $J = 8.8$, H-8'), 7.59 (1H, д. д, $J = 8.0$, $J = 1.7$, H-5'), 7.57 (1H, д, $J = 8.8$, H-4'), 7.22 (1H, д. д, $J = 8.8$, $J = 6.8$, $J = 1.7$, H-7'), 7.13 (1H, д. д, $J = 8.0$, $J = 6.7$, $J = 1.4$, H-6'), 6.88 (1H, д, $J = 8.8$, H-3')	5.49, с	3.35 (2H, д, $J = 12.8$), 3.04 (2H, д, $J = 12.8$), 2.94 (2H, д, $J = 12.7$), 2.61 (2H, д, $J = 12.7$), 1.58 (2H, уш. с, 2H-6)	0.80 (3H, с, CH ₃), 0.57 (3H, с, CH ₃)

* Данные приведены для основного диастереомера (84%).

** Данные приведены для примерно равных двух диастереомеров.

Спектры ЯМР ^1H 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанов 2, 3

Соединения	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)	
	Скелетные протоны ($\text{CH}_2\text{-N}$)	Остальные протоны
2a	4.94 (2H, д. д, $J = 13.5, J = 2.8$), 4.07 (2H, д. д, $J = 13.2, J = 2.8$), 3.24 (2H, д. д, $J = 13.2, J = 2.7$), 2.67 (2H, д. д, $J = 13.5, J = 2.7$)	2.03 (6H, с, 2COCH ₃), 1.27–1.45 (8H, м, 4CH ₂), 0.97 (6H, т, $J = 6.8, 2\text{CH}_3$)
2b	4.94 (2H, д. д, $J = 13.5, J = 2.7$), 4.05 (2H, д. д, $J = 13.2, J = 2.7$), 3.29 (2H, д. д, $J = 13.2, J = 2.7$), 2.71 (2H, д. д, $J = 13.5, J = 2.7$)	2.14 (2H, сп, $J = 6.9, 2\text{CH}$), 2.05 (6H, с, 2COCH ₃), 0.96 (12H, д, $J = 6.9, 4\text{CH}_3$)
2c	4.94 (2H, д. д. д, $J = 13.4, J = 11.2, J = 2.8$), 4.09 (2H, д. д. д, $J = 13.4, J = 4.2, J = 2.8$), 3.24 (2H, д. д. д, $J = 13.4, J = 9.2, J = 2.8$), 2.67 (2H, д. д. д, $J = 13.4, J = 4.2, J = 2.8$)	2.04 (6H, с, COCH ₃), 1.28–1.46 (4H, м, 2CH ₂), 0.98 (3H, т, $J = 6.8, \text{CH}_3$), 0.97 (3H, с, CH ₃)
3a	3.26 (4H, уш. д, $J = 12.5$), 2.75 (4H, уш. д, $J = 12.5$)	2.88 (2H, уш. с, 2NH), 1.19–1.24 (8H, м, 4CH ₂), 0.88–0.93 (6H, м, 2CH ₃)
3b	3.28 (4H, уш. д, $J = 12.2$), 2.77 (4H, уш. д, $J = 12.2$)	2.70 (2H, уш. с, 2NH), 2.00 (2H, сп, $J = 6.9, 2\text{CH}$), 0.82 (12H, д, $J = 6.9, 4\text{CH}_3$)
3c	3.29 (2H, уш. д, $J = 12.5$), 3.23 (2H, уш. д, $J = 12.5$), 2.78 (2H, уш. д, $J = 12.5$), 2.76 (2H, уш. д, $J = 12.5$)	2.98 (2H, уш. с, 2NH), 1.20–1.25 (4H, м, 2CH ₂), 0.91 (3H, м, CH ₃), 0.76 (3H, с, CH ₃)
3d	3.28 (2H, уш. д, $J = 12.5$), 3.22 (2H, уш. д, $J = 12.5$), 2.76 (2H, уш. д, $J = 12.5$), 2.77 (2H, уш. д, $J = 12.5$)	2.90 (2H, уш. с, 2NH), 1.11–1.36 (6H, м, 3CH ₂), 0.91 (3H, т, $J = 7.0, \text{CH}_3$), 0.76 (3H, с, CH ₃)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, спектры ЯМР ^1H – на приборе Varian Mercury-300 (300 МГц) в ДМСО, стандарт ТМС. Молекулярные массы определяли на масс-спектрометре МХ-1321А с прямым вводом образца в источник ионов при энергии ионизации 50 эВ. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

1,5-Диалкил-3,7-диацетил-9-оксо-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонаны 2a–d. К смеси 10 ммоль диазаадамантиана **1**, 2.1 г (25 ммоль) бикарбоната натрия, 20 мл бензола и 5 мл воды по каплям при перемешивании в течение 1 ч при комнатной температуре прибавляют 1.96 г (25 ммоль) хлористого ацетила. Перемешивают еще 1 ч и отделяют бензольный слой. После удаления бензола оставшееся масло кристаллизуют эфиром. Отфильтровывают образовавшиеся кристаллы, промывают эфиром и сушат (табл. 1 и 2).

1,5-Диалкил-9-оксо-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонаны 3a–d. Кипятят 10 ммоль диазабициклононана **2** в 30 мл 5 н. раствора HCl в течение 5 ч, затем осторожно при охлаждении нейтрализуют NaOH до pH 8–9. Отфильтровывают образовавшиеся кристаллы, сушат и перекристаллизовывают из этилацетата (табл. 1 и 2).

Синтез диазабициклононанов **3e–g** описан, соответственно, в работах [8, 1, 7].

2-(Нафтил-1')- и 2-(2'-гидроксиафтил-1')-5,7-диалкил-1,3-дизаадамантианы 4a–i. Раствор 10 ммоль соответствующих диазабициклононана **3** и 10 ммоль нафталдегида в 20 мл этанола перемешивают 5–6 ч при комнатной температуре и оставляют на ночь, отфильтровывают образовавшиеся кристаллы и дважды перекристаллизовывают из этанола (табл. 1 и 3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ц. Е. Агаджанян, Г. Л. Арутюнян, Р. К. Шахатуни, *ХГС*, 895 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 767 (2003)].
2. А. А. Чачоян, В. А. Шкулев, Ю. Б. Писарский, Г. С. Саакян, Ц. Е. Агаджанян, *Хим.-фарм. журн.*, № 4, 45 (1991).
3. Г. Л. Арутюнян, А. А. Чачоян, В. А. Шкулев, Г. Г. Адамян, Ц. Е. Агаджанян, Б. Т. Гарибджанян, *Хим.-фарм. журн.*, № 3, 33 (1995).
4. Г. Л. Арутюнян, А. А. Чачоян, Ц. Е. Агаджанян, Б. Т. Гарибджанян, *Хим.-фарм. журн.*, № 12, 20 (1996).
5. Ц. Е. Агаджанян, Г. С. Саакян, Г. Л. Арутюнян, А. А. Чачоян, Б. Т. Гарибджанян, *Химиотерапия опухолей в СССР*, вып. 47, 65 (1987).
6. А. И. Кузнецов, Е. Б. Басаргин, Б. В. Унковский, А. с. СССР 1225843; *Б. И.*, № 15 (1986).
7. Г. Г. Минасян, А. Д. Арутюнян, Г. Г. Адамян, Ц. Е. Агаджанян, *ХГС*, 401 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 353 (1994)].
8. Ц. Е. Агаджанян, Г. Л. Арутюнян, Г. Х. Григорян, Р. А. Алексанян, С. А. Вартанян, А. с. СССР 1162195 (1984).

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Миндзояна НАН Республики Армения,
Ереван 375014
e-mail: gayane_dam@yahoo.com

Поступило 05.09.2005
После доработки 05.04.2007