

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

I. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ ГОМО- И БИСГОМОКУБАНА

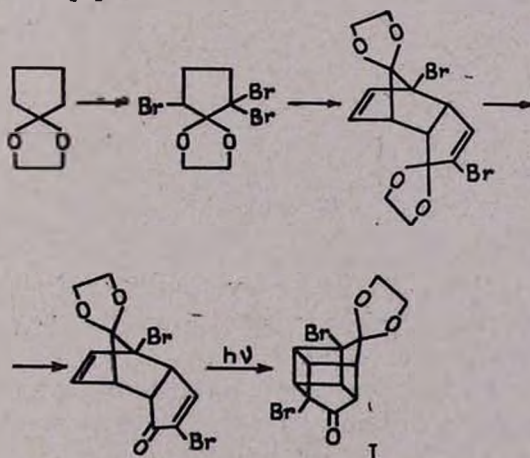
Ц. Е. АГЛАДЖАНЫН, Р. А. МОВСЕСЯН, Р. К. КАЗАРЯН,
А. А. ЧАЧОЯН и К. Г. САМВЕЛЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мяджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 3 VII 1980

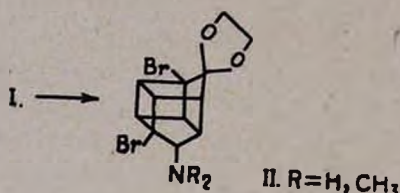
Химия полиэдрических соединений начала развиваться лишь в последние два десятилетия и в настоящее время привлекает пристальное внимание как химиков, так и фармакологов. Имеется всего несколько работ, посвященных разработке методов синтеза производных одного из интересных полиэдров, а именно, кубана, в том числе гомокубана (пентацикло[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]нонан) и бисгомокубана (пентацикло[5.3.0.0^{2,5}.0^{3,9}.0^{4,8}]декан) [1—4]. У последних можно ожидать интересные фармакологические свойства, поскольку они, аналогично производным адамантана, содержат объемистую гидрофобную группу. Кроме того, известно, что некоторые из производных кубана обладают биологической активностью [5, 6]. Разработка путей синтеза различных производных в указанном ряду и испытание их фармакологических свойств является актуальной задачей.

Для получения доступного исходного вещества мы воспроизвели имеющиеся в литературе некоторые схемы синтеза [1—5] и остановились на следующей [4]:

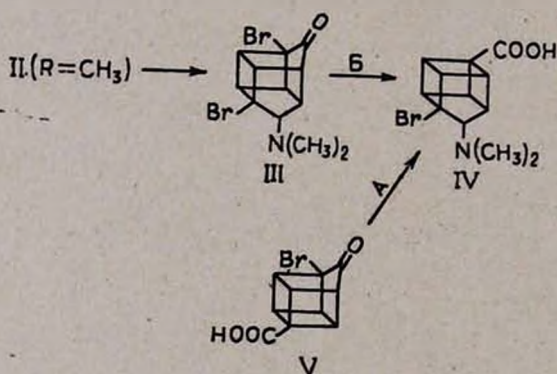


5,9-Дибромпентацикло[5.3.0.0^{2,5}.0^{3,9}.0^{4,8}] декан-6,10-дион-6-этиленкеталь (I) получен нами по указанной схеме без выделения трибромидкетала циклопентанона (что привело к повышению выхода). Кроме того, нами сокращено время облучения УФ светом (всего 5—6 ч вместо 16—24 ч) введением лампы ДРЛ-400 (без оболочки) в проем, сделанный со дна сквозь реакционную колбу, что одновременно дало возможность осуществить процесс в сравнительно крупных масштабах (2 л вместо 0,25 л).

С целью получения некоторых аминопроизводных в ряду гомо- и бисгомокубанов I в условиях реакции Лейкарта [7] был поставлен во взаимодействие с формамидом и диметилформамидом, в результате в одну стадию нами синтезированы соответствующие аминобисгомокубаны со свободной (II, R=H) и диметилированной (II, R=CH₃) аминогруппой.



После декетализации II (R=CH₃) полученный диметиламинобисгомокубанон (III) реакцией Фаворского превращен в диметиламинобромгомокубанкарбоновую кислоту (IV) (метод Б). Последняя получена нами также реакцией Лейкарта из 1-бромпентацикло[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]нонан-9-он-4-карбоновой кислоты (V, синтезирована по [4] из I реакцией Фаворского с последующей декетализацией) и ДМФА в муравьиной кислоте (метод А).



Полученные обоими путями аминокислоты идентичны. Чистоту синтезированных веществ проверяли ТСХ. Строение доказано элементным анализом, ИК и масс-спектрами.

Токсичность и противоопухолевая активность синтезированных соединений определялись по методике [8]. Установлено, что при однократ-

ном внутрибрюшинном введении мышам они близки по токсичности (LD_{100} 600—900 мг/кг). II и III на карциносаркоме Уокера, саркоме 45 и асцитной карциноме Эрлиха неактивны. IV тормозит рост сарком 45 (в дозе 1/25 LD_{100}) и 180 (в дозе 1/10 LD_{100}) соответственно на 45 и 31%. В отношении лимфосаркомы Плисса неактивны.

В опытах на семьявыносящем протоке крысы [9] испытывались симпатолитическое и адреноблокирующее действия II и IV. Установлено, что они не оказывают четкого влияния на симпатические нервные волокна и адренорецепторы.

Экспериментальная часть

Гидрохлорид 5,9-дибромпентацикло[5.3.0.0^{2,5}.0^{3,9}.0^{4,8}] декан-6-он-этиленкеталь-10-амина (II, R = H). Смесь 22,0 г (0,055 моля) I, 120 мл формамид-формиатной смеси [10] и 10 мл 99,7% муравьиной кислоты нагревают при перемешивании 2 дня при 145°. После охлаждения прибавляют 200 мл HCl и нагревают 5 ч при температуре бани 130°. Раствор охлаждают и непрореагировавший кетон экстрагируют 3 раза эфиром. Водный раствор подщелачивают до pH 10 и снова экстрагируют эфиром. Эфирный раствор сушат над Na₂SO₄ и пропускают ток сухого HCl. Получают 8 г (34,9%) II, т. пл. 140—141° (с разл.), R_f 0,73 (силуфол, пропанол—вода, 7:3) (A). В ИК спектре имеется широкий пик NH₂ в области 3200—3400 см⁻¹, отсутствует полоса поглощения CO группы. Найдено %: C 35,55; H 3,50; N 3,59; Cl 8,88; Br 40,55. C₁₃H₁₄NO₂ClBr₂. Вычислено %: C 36,05; H 3,50; N 3,50; Cl 8,89; Br 40,05.

Гидрохлорид 5,9-дибромпентацикло[5.3.0.0^{2,5}.0^{3,9}.0^{4,8}] декан-6-он-этиленкеталь-10-деметиламина (II, R = CH₃). 1,2 г (0,003 моля) I, 0,46 г (0,01 моля) 85% муравьиной кислоты и 0,73 г (0,01 моля) ДМФА кипят при температуре бани 175—185° с одновременной отгонкой воды и ДМФА. Затем добавляют 5 мл ДМФА и нагревают еще 5 ч. Смесь охлаждают, добавляют 10 мл воды, подкисляют соляной кислотой до pH 2 и экстрагируют эфиром. Водный слой подщелачивают до pH 10 и экстрагируют эфиром (2×10 мл). Эфирные вытяжки щелочного раствора сушат над Na₂SO₄ и пропускают ток сухого HCl. Получают 0,7 г (55%), т. пл. 105—106°, R_f 0,31 (силуфол, бензол-метанол, 19:1). Мол. вес 389, 391, 393 (масс-спектрометрически). ИК спектр, см⁻¹: 1475, 2790, 2830, 2950. Найдено %: C 39,03; H 4,11; N 3,15; Cl 8,00; Br 36,81. C₁₄H₁₈NO₂ClBr₂. Вычислено %: C 39,30; H 4,21; N 3,27; Cl 8,30; Br 37,43.

Гидрохлорид 5,9-дибромпентацикло[5.3.0.0^{2,5}.0^{3,9}.0^{4,8}] декан-6-он-10-диметиламина (III). 4 г (0,011 моля) II (R = CH₃) в 100 мл H₂SO₄ перемешивают 2 дня при комнатной температуре. Смесь вливают на измельченный лед, нейтрализуют раствором NaOH и экстрагируют изобутанолом. Изобутанол упаривают в вакууме, остаток сушат над NaOH, растворяют в абс. эфире, пропускают ток сухого HCl и фильтруют. Получают

2,5 г (70%) III, т. пл. 150—151°, R_f 0,71 (А). Мол. вес 345, 347, 349 (масс-спектрометрически). ИК спектр, cm^{-1} : 1660, 1725, 1740. Найдено % С 36,90; Н 3,62; N 3,82; Cl 8,60; Br 41,40. $C_{12}H_{14}NOClBr_2$. Вычислено %: С 37,55; Н 3,65; N 3,65; Cl 9,26; Br 41,72.

Гидрохлорид 9-диметиламино-1-бромпентацикло[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]-нонан-4-карбоновой кислоты (IV). Метод А. Смесь 8 г (0,003 моля) V, 4 мл (0,06 моля) 99,7% муравьиной кислоты и 5 мл (0,06 моля) ДМФА перемешивают 2 дня с одновременной отгонкой ДМФА и воды при 185°. Добавляют 5 мл воды и 20 мл HCl и фильтруют. Из фильтрата перегоняют растворители, остаток сушат над NaOH и промывают абс. этанол. Получают 3 г (30%), т. пл. 200—201°, R_f 0,20 (А). Мол. вес 283, 285 (масс-спектрометрически). Найдено %: С 45,00; Н 4,70; N 4,37; Cl 10,80; Br 25,00. $C_{12}H_{14}NO_2ClBr$. Вычислено %: С 44,93; Н 4,70; N 4,37; Cl 11,08; Br 24,96.

Метод Б. К 3 г (0,087 моля) III прибавляют раствор 19 г KOH в 70 мл воды, температуру поднимают в течение 45 мин до 102—104° и поддерживают 3 ч. Раствор охлаждают, фильтруют и экстрагируют эфиром непрореагировавшую часть исходного вещества. Далее раствор подкисляют до нейтральной реакции и снова экстрагируют эфиром. Эфир отгоняют, остаток кипятят в разбавленной соляной кислоте и упаривают. Получают 0,2 г (8%) IV.

ЛИТЕРАТУРА

1. T.-Y. Luh, L. M. Stock, J. Org. Chem., 37, 338 (1972).
2. L. A. Paquette, J. S. Ward, J. Org. Chem., 37, 3569 (1972).
3. G. L. Dunn, V. J. DiPasquo, J. R. E. Hoover, J. Org. Chem., 33, 1454 (1968).
4. N. B. Chapman, J. M. Key, K. J. Toyn, J. Org. Chem., 35, 3860 (1970).
5. Англ. пат. № 1068655 (1967); С. А., 68, 2640m (1968).
6. L. J. Loeffler, S. F. Britcher, W. Baumgarten, J. Med. Chem., 13(5), 926 (1970).
7. R. Leucart, Ber., 18, 2341 (1885).
8. В. А. Чернов, в кн. «Методы экспериментальной химиотерапии», Медгиз, М., 1971, стр. 357.
9. О. М. Авакян, Биол. ж. Армения, 21, 6, 8 (1968).
10. А. И. Кост, И. И. Грандберг, ЖОХ, 25, 1432 (1955).