

УДК. 547.518

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА, АННЕЛИРОВАННОГО С МЕТИЛИНДОЛОМ

Е.Д. Плотникова, Е.В. Нуриева, А.В. Куркин, О.Н. Зефирова

(кафедра органической химии, e-mail: olgaz@org.chem.msu.ru)

В рамках синтеза каркасного аналога препарата «Димебон» проведен рентгеноструктурный анализ азабицикло[3.3.1]нонана, аннелированного с метилиндолом.

Ключевые слова: азабицикло[3.3.1]нонан, производные индола.

В 2000-х гг. у отечественного антигистаминного препарата «Димебон» (рис. 1) была обнаружена способность подавлять гибель нейронов у пациентов с нейродегенеративными расстройствами, что стимулировало проведение работ по созданию аналогов этого соединения [1].

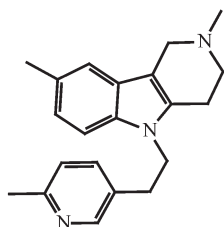


Рис. 1. Структура препарата «Димебон»

В рамках исследований по применению каркасных фрагментов в создании лекарственных веществ мы синтезировали производное «Димебона», у которого индольное ядро аннелировано с азабицикло[3.3.1]нонанным каркасом (5).

Соединение 5 получали в четыре стадии (рис. 2) из 3-этоксикарбонилпиперидина (1), который через N-этоксикарбонилэтильное производное 2 превращали в бициклический кетон 3 [2] с помощью конденсации Дикмана. Бициклический кетон 3 мы ввели в реакцию Фишера с гидроклоридом *n*-толуилгидразина в присутствии уксусной кислоты и полученный с выходом 57% гидроклорид соединения 4 перевели в соответствующее свободное основание (4). Присоединение замещенного пиридинового фрагмента к индольному атому азота осуществляли по модифицированной методике [3], что позволило получить с небольшим выходом искомого соединение 5¹.

Поскольку ранее нами были получены и изучены методом рентгеноструктурного анализа аннелированные с индольным ядром производные бицикло[3.3.1]нонана [6], в данной работе мы провели исследование молекулярной и кристаллической структуры соединения 4 с целью определения осо-

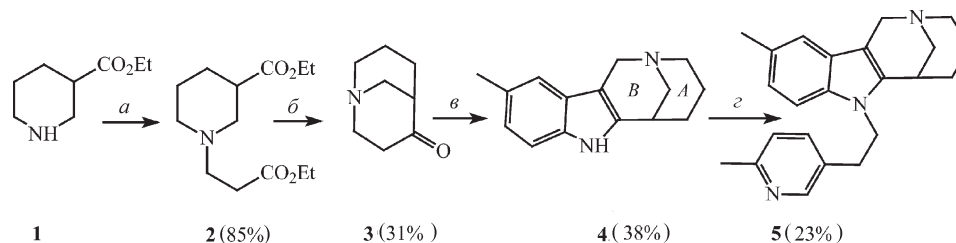


Рис. 2. Схема синтеза производного «Димебона». Реагенты: а) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, Et_3N ; б) 1. *t*-BuOK, толуол 2. $\text{HCl}_{\text{водн}}$ 3. K_2CO_3 , H_2O ; в) 1. *p*- $\text{CH}_3\text{PhNHNH}_2\text{HCl}$, CH_3COOH 2. NaHCO_3 , H_2O ; г) 5-винил-2-метилпиридин, NaH, ДМФА

¹Одновременно с завершением указанного синтеза (и представлением его на конференции [4]) был опубликован патент фирмы «Abbott Laboratories» [5] с описанием серии каркасных аналогов «Димебона», в том числе бис-трифторацетата соединения 5. Его синтез в [5] аналогичен выполненному нами, за исключением последней стадии. В экспериментальной части данной статьи приведены характеристики 4, не описанные в [5], а также методика получения и все характеристики свободного основания 5.

бенностей, привносимых гетероатомом. Указанное исследование однозначно подтвердило образование вещества **4** и показало, что оно кристаллизуется в centrosymmetricной группе $P2_1/c$ аналогично упомянутым выше соединениям без гетероатома, и, следовательно, оба энантиомера присутствуют в каждой структуре. В кристаллической ячейке располагаются две пары молекул **4** (рис. 3), причем ассоциация в паре реализуется за счет водородной связи между атомом водорода при индольном азоте и атомом азота каркаса (N–H...N 1,946 Å, угол 166°).

Согласно данным рентгеноструктурного анализа конформация пиперидинового цикла в азабицикло[3.3.1]нонановом фрагменте **4** близка к конформации *кресло*, в то время как второй цикл существенно уплощен из-за наличия двойной связи индола. Для количественного определения отклонения колец каркаса от стандартных конформаций мы провели расчет параметров складчатости Зефирова–Палюлина (ZP) [7] и Кремера–Попла (CP) [8] по программе Рикон [9] (таблица).

Эти данные показывают, что пиперидиновый цикл **A** (C11–C15–C14–C13–C12–N2)² азабицикло[3.3.1]нонана в **4** имеет конформацию *искаженного кресла*, однако это искажение очень невелико. Кольцо **B** (C11–N2–C10–C2–C1–C15) находится в промежуточной конформации между 1,3-дипланарной (*screw-boat*) и *конвертом*. Следует подчеркнуть, что 1,3-дипланарная конформация

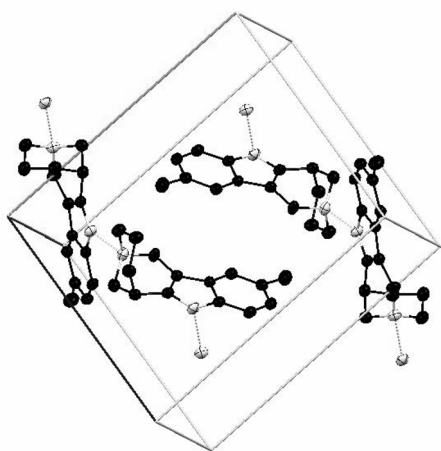


Рис. 3. Пары молекул **4** в кристаллической ячейке

Параметры складчатости (каркас в структуре **4**)

Цикл	ZP-параметры				CP-параметры		
	S	ψ_2	θ	σ	Q	ϕ_2	θ
A	1,2	17,2	4,3	0,5	0,6	33,4	8,8
B	0,8	13,0	41,1	0,5	0,5	10,6	55,2

колец очень редко встречается в бициклических каркасах, и не была обнаружена нами в структурах без гетероатома, близких структуре **4** [6]. Таким образом, наличие атома азота в каркасе соединения **4** играет важную роль в необычной конформации кольца, аннелированного с индольным ядром.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе «Bruker VXR-400» (400 МГц), ИК-спектры – на спектрометре «IR-20 ThermoNicolet» (пластины KBr).

10-метил-1,3,4,5,6,7-гексагидро-2,6-метаназоцино[4.3-b]индол (4). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д., CDCl₃): 19,1 (C⁴); 21,5 (C⁶); 28,2 (CH₃); 28,6 (C⁵); 49,6 (C³); 52,9 (C¹²); 55,4 (C¹); 109,9 (C^{11b}); 110,6 (C⁸); 117,6 (C¹¹); 122,7 (C⁹); 125,7 (C^{11a}); 128,7 (C¹⁰); 133,7 (C^{7a}); 135,6 (C^{6a}). Спектр ИК (см⁻¹): 610, 760, 790, 1080, 1240, 1300, 1320, 1350, 1450, 1590 (аромат. C=C), 2530–3400 (C–H, N–H).

10-метил-7-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-1,3,4,5,6,7-гексагидро-2,6-метаназоцино[4.3-b]индол (5). К раствору **4** (90 мг; 0,42 ммоль) в ДМФА прибавляли 60% суспензию гидроксида натрия в масле (18 мг; 0,46 ммоль) и 5-винил-2-метилпиридин (0,5 г; 4,2 ммоль). Нагревали в течение 10 ч при 90°C. Растворитель упаривали, остаток растворяли в 5 мл воды, экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Органический экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали. Хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – метанол:хлороформ (1:10)). Получено 32 мг **5** в виде светло-желтого маслянистого вещества (выход 23%). ЯМР ¹H (δ , м.д., CDCl₃): 1,45 (м, 1H); 1,56 (м, 2H); 1,76 (м, 1H); 2,48 (с, 3H, Me); 2,50 (с, 3H, Me); 2,61 (м, 1H); 3,05 (м, 3H); 3,35 (м, 3H); 4,03 (м, 1H); 4,16 (д, 1H, $J_{\text{гем}} = 15,7$ Гц, C¹H₂); 4,42 (м, 1H); 4,85 (д,

² Нумерация атомов в данных PCA отличается от соответствующей номенклатуре IUPAC нумерации атомов в структурах.

2H, $J_{\text{гем}} = 15,7$ Гц, C^1H_2); 6,86 (д, 1H, $^3J_{9,8} = 7,8$ Hz, 1H, C^9H); 6,97 (м, 1H, $^3J_{8,9} = 7,8$ Hz, 1H, C^8H); 7,14 (м, 1H, $^3J_{5,4} = 8,3$ Hz, 1H, C^5H); 7,22 (м, 1H, $^3J_{4,5} = 8,3$ Hz, 1H, C^4H); 7.31 (м, 1H); 8.10 (1H). ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$): 21,4; 24,0; 25,5 (CH_3); 25,7 (CH_3); 29,5 (C^5); 32,6 ($PyCH_2CH_2$); 44,7 ($PyCH_2CH_2$); 49,5 (C^3); 51,3 (C^{12}); 53,9 (C^1); 102,6; 109,6; 117,9; 122,9; 123,4; 124,6; 130,1; 130,5; 132,6; 134,3; 136,8 (C^{6Py}); 149,3 (C^{6Py}); 157,3 (C^{2Py}).

Рентгеноструктурный анализ соединения 5

($C_{15}H_{18}N_2$, $M = 226,31$, кристаллизуется из хлороформа). Параметры ячейки: моноклинная, пространственная группа $P2(1)/c$, при $T = 273(2)$ К $a = 7,2144(6)$ Å, $b = 13,2500(14)$ Å, $c = 13,2792(15)$ Å, $\beta = 105,550(2)^\circ$, $V = 1222,9(2)$

Å³, $Z = 4$, $d_c = 1,229$ г·см⁻¹. Значения интенсивности 8590 дифракционных отражений определены на приборе «Bruker KAPPA APEX II» ($\lambda(MoK_\alpha) = 0,71073$ Å, $2\theta < 56^\circ$) и 2927 независимых отражений ($R_{\text{инт}} = 0,0405$) использованы для дальнейшего уточнения. Структура решена прямыми методами в программе SHELXS-97, уточнение проводили в программе SHELXTL-97 относительно F^2 , количество уточняемых параметров 226. Финальные факторы недоверности составили $R_1 = 0,0472$ и $wR_2 = 0,1090$ для 2042 отражений с $I > 2\sigma(I)$; $GOF = 1,009$. Полностью данные PCA доступны в Кембриджской кристаллографической базе данных (CCDC 832276, www.ccdc.ac.uk).

Авторы выражают глубокую благодарность вед. науч. сотр. М.А. Юровской за ценные консультации и А.А. Левцовой за помощь в работе.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 12-03-00720).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bachurin S., Bukatina E., Lermontova N., Tkachenko S., Afanasiev A., Grigoriev V., Grigorieva I., Ivanov Y., Sablin S., Zefirov N. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2001. **939**. P. 425.
2. King F. D., Hadley M. S., Joiner K. T., Martin R. T., Sanger G. J., Smith D. M., Smith G. E., Smith P., Turner D. H., Watts E. A. // J. Med. Chem. 1993. **36**. P. 683.
3. Кост А.Н., Юровская М. А., Мельникова Т. В., Потанина О. И. // ХГС. 1973. С. 207.
4. Плотникова Е. Д., Нуриева Е. В., Зефирова О. Н. / Матер. Всерос. конф. «Инновации в химии: достижения и перспективы» 19–23.04.2010, М., С. 29.
5. Schrimpf M. R., Lee C.-H., Li T., Gfesser G. A., Ortell K. H., Faghih R., Nersesian D. L., Sippy K. B., Bunnelle W. H., Scanio M., Shi L., Gopalakrishnan M., Donnelly-Roberts D., Hu M. Int. patent WO/2010/036998 (01.04.2010).
6. Zefirova O. N., Potekhin K. A., Touchin A. I., Averina N. V., Baranova T. Yu., Zyk N. V., Zefirov N. S. // Structural Chemistry. 2007. **18**. P. 457.
7. Zefirov N. S., Palyulin V. A., Dashevskaya E. E. // J. Phys. Org. Chem. 1990. **3**. P.147.
8. Cremer D., Pople J. A. // J. Am. Chem. Soc. 1975. **97**. P. 1354.
9. Zotov A. Yu., Palyulin V. A., Zefirov N. S. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1997. **37**. P. 766.

Поступила в редакцию 04.07.2011

MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF AZABICYCLO[3.3.1]NONANE ANNELATED WITH METHYLINDOLE

E.D. Plotnikova, E.V. Nurieva, A.V. Kurkin, O.N. Zefirova

(Division of Organic Chemistry)

X-ray analysis of azabicyclo[3.3.1]nonane annelated with methylindole (obtained in the process of synthesis of a bridgehead Dimebon analogue) is presented in the paper.

Key words: azabicyclo[3.3.1]nonane, indole derivatives.

Сведения об авторах: Плотникова Евгения Денисовна – студентка химического факультета МГУ (janepostbox@gmail.com); Нуриева Евгения Владимировна – науч. сотр. кафедры органической химии химического факультета МГУ, канд. хим. наук (E.Selunina@org.chem.msu.ru); Куркин Александр Витальевич – доцент кафедры органической химии, зам. декана химического факультета МГУ, канд. хим. наук (kurkin@direction.chem.msu.ru); Зефирова Ольга Николаевна – доцент кафедры органической химии химического факультета МГУ, ст. науч. сотр. Института физиологически активных веществ РАН, канд. хим. наук (olgaz@org.chem.msu.ru).