

УДК 547.233

СИНТЕЗЫ ВЕЩЕСТВ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ. IV*. СИНТЕЗ И МАСС-СПЕКТРАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АЗА-5-ОКСО- И 5-АЗА-4-ОКСОТРИЦИКЛО[4.3.1.1^{3,8}]УНДЕКАНА

Н.В. Аверина, П.Б. Терентьев, Г.С. Борисова**, О.Н. Зефирова, К.А. Мотовилов

(кафедра органической химии)

Изучена перегруппировка Бекмана для оксимов адамантанового ряда. Показано, что реакция протекает с образованием смеси изомерных лактонов, строение которых показано с помощью хромато-масс-спектрометрии.

В рамках программы по созданию аналогов таксановых противораковых препаратов нами разрабатывается синтез производных адамантанового и бицикло[3.3.1]нонанового ряда, содержащих в определенных положениях важные для связывания с клеточными мишенями функциональные группы [1–3]. В предыдущих работах была изучена возможность получения различных промежуточных соединений в синтезе 2,3,7-тризамещенных бицикло[3.3.1]нонанов, в частности, изомерных замещенных лактонов реакцией Байера–Виллигера с 4-гидроксиадамантан-2-оном [3]. Цель настоящего исследования состояла в изучении возможности синтеза аналогичных замещенных лактамов, а также использования метода хромато-масс спектрометрии для установления их строения.

На первом этапе работы при исследовании поведения под электронным ударом N-ацетил-4-аза-5-оксотрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекана [4], было обнаружено, что распад интенсивного пика молекулярного иона (m/z 207) протекал по трем направлениям (схема 1). Первый путь включает элиминирование молекулы CO с образованием фрагмента Φ_1 (m/z 179), что характерно для циклических лактамов и подтверждает положение ацетильной группы у атома азота. Ион Φ_1 претерпевает перегруппировку Мак–Лафферти (ион Φ'_1) с последующим элиминированием ацетиламинного остатка и образованием устойчивого иона Φ_2 (m/z 121).

Подобные процессы фрагментации протекают и в обратном порядке, т.е. первоначально происходит перегруппировка Мак–Лафферти (с образованием иона Φ_3 , m/z 149), а затем следует потеря молекулы CO. Третий путь распада молекулярного иона связан с элиминированием молекулы кетена (ион Φ_4 , m/z 179) и дальнейшим отщеплением гидроксила и HCN, что также приводит к образованию иона Φ_2 (схема 1).

На втором этапе работы с целью получения циклических оксимов с заместителями в каркасе молекулы изучена возможность осуществления перегруппировки Бекмана для соединений **2a-c**¹ (схема 2). Поскольку наличие заместителей в положении 4 оксимов **2** делает возможным образование в данном процессе изомерных лактамов **3** и **4**, продукты реакции были изучены методами хромато-масс-спектрометрии (ГХ–МС), а также ЯМР ¹H и ИК-спектроскопии [3]².

Было показано, что в результате реакции оксима **2b** в смеси серной и уксусной кислот (6 ч, 100°C) продуктов перегруппировки не образуется. В этом случае из реакционной смеси были выделены лишь исходный кетон **1b** (M^+ 166) и (в примесных количествах) 4-ацетоксиадамантан-2-он (строение доказано методом ГХ–МС, M^+ 208). Образование циклических лактамов не происходило и при проведении аналогичной реакции для **2b** в полифосфорной кислоте по методике [4]. Основным продуктом этой реакции оказался 2,4-адамантандион (M^+ 166, 100%).

*Сообщения I–III см. [1–3].

**Институт физиологически активных веществ РАН.

¹Замещенные оксимы **2a-c** были получены с количественным выходом взаимодействием соответствующих адамантанов **1a-c** с гидроклоридом гидроксилamina в щелочной среде.

²Отметим, что некоторые производные лактамов III и IV описаны в литературе [5], однако они были получены другим способом, а именно по реакции Шмидта взаимодействием соответствующих адамантанов с азидом натрия в метансульфо- и уксусной кислотах в виде многокомпонентных смесей с изомерными адамантановыми и бициклононановыми производными.

Схема 1

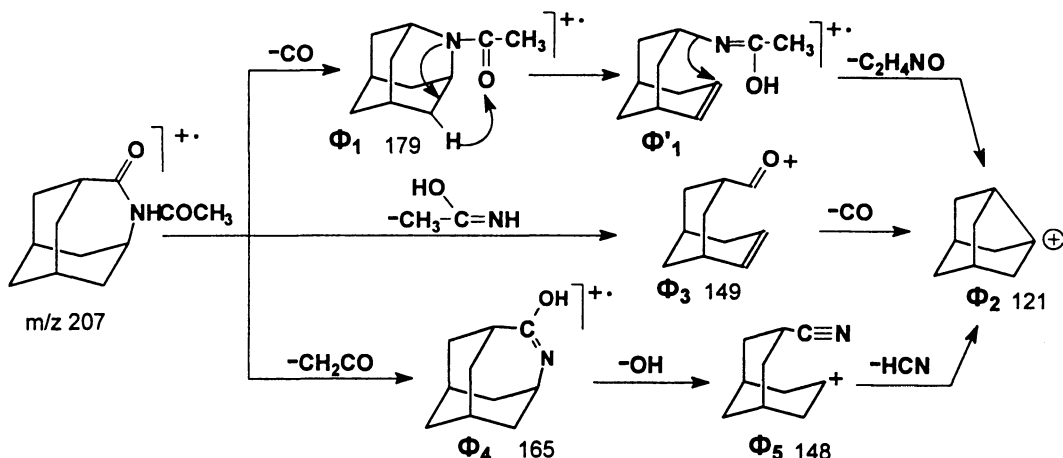
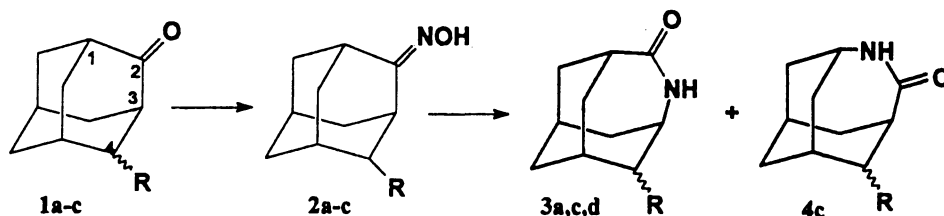


Схема 2



R=H (a), OH (b), Br (c), Cl (d)

В отличие от оксима **2b** бромоксим **2c** при нагревании в полифосфорной кислоте давал продукты перегруппировки – изомерные лактамы **3c** и **4c**. В ИК-спектре получившейся смеси веществ наблюдались полосы поглощения амидной группы в области 1670 см^{-1} и валентных колебаний связи N–H в области $3350\text{--}3100\text{ см}^{-1}$. Полосы поглощения кетонной и гидроксильной групп отсутствовали, что указывает на отсутствие в смеси исходных кетона и оксима.

По данным ГХ–МС смесь продуктов содержит три компонента в соотношении 1:10:2, причем все они имеют большие времена удерживания, чем исходный оксим (табл. 1). Соединения второго и третьего хроматографических пиков содержат в своем составе атом брома (соединение первого пика – атом хлора) и по величине молекулярной массы идентичны соответствующим оксима **2c,d**, но отличаются от них характером фрагментации. Обычно первичные процессы распада молекулярных ионов оксимов характеризуются потерей гидроксила и воды (**2a,b**) или отщеплением брома и затем гидроксила (**2c**) с последующим элиминированием молекулы HCN (при этом

образуются ионы, аналогичные приведенным на схеме 1). В данном случае диссоциативная ионизация всех трех пиков под электронным ударом характеризуется потерей атома галогена с последующим отщеплением молекул CO, NCO или HNCO (табл. 1).

Для изомера, полученного в рассматриваемой реакции в преобладающем количестве (>75%), был получен спектр ЯМР ^1H , в котором наблюдались сигналы протонов при δ м.д. 7.18 (1H, уш.д. N–H), 4.54 (1H, тр. H–CBr), 3.45 (1H, секст. H–CN), 2.70 (1H, ш.с. H–CO), 2.50–1.16 (10H, м. каркасн.). В спектре ЯМР ^1H , снятом со спиновой развязкой, облучение сигнала δ 4.54 м.д. вызывает уменьшение мультиплетности сигнала δ 3.45 м.д. Это свидетельствует о том, что протоны находятся у соседних атомов углерода, т.е. основной компонент смеси имеет структуру 2-эндо-бром-4-аза-5-оксотрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекана **3c**. Соответственно соединение третьего хроматографического пика является 2-эндо-бром-5-аза-4-оксотрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундеканом (**4c**), а структура соединения первого пика хроматограммы соответствует 2-экзо-хлор-4-аза-5-оксотрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекану **3d**.

Масс-спектры соединений 2а-с; 3а,с,д; 4с (приведены M^+ и 10 наиболее интенсивных пиков ионов)

Соединение	Время удерживания, мин	m/z (1%)
2а	9,36	165(100), 148(28)[M-OH], 147(41)[M-OH-H], 146(34), 132(42), 106(29), 93(38), 91(58), 81(67), 80(67), 79(83).
2b	11,64	181(4)[M], 163(7)[M-H ₂ O], 153(100)[M-CO], 136(15), 133(42), 111(10), 105(6), 91(26), 86(17), 85(16), 79(19).
2с	13,26	243*(4)[M], 164(100)[M-Br], 163(44)[M-HBr], 146(62)[M-Br-H ₂ O], 136(42)[M-Br-CO], 133(58), 119(44), 105(24), 104(27), 91(70), 79(60).
3а	12,21	165(100)[M], 137(17)[M-CO], 136(10), 122(18)[M-HNCO], 109(23), 96(24), 95(27), 94(33), 81(23), 80(56), 79(19).
3с	15,45	243*(17)[M], 164(100)[M-Br], 136(15)[M-Br-CO], 122(8)[M-NCO], 121(15), 108(15), 95(8), 94(13), 93(15), 91(17), 79(27).
3d	14,44	199*(39)[M], 164(100)[M-Cl], 136(80)[M-Cl-CO], 122(12)[M-Cl-NCO], 108(17), 94(14), 93(46), 91(19), 84(19), 79(37), 77(19).
4с	16,03	243*(19)[M], 164(77)[M-Br], 136(23)[M-Br-CO], 121(100)[M-Br-HNCO], 108(9), 94(14), 93(46), 91(22), 79(80), 77(22), 67(23).

*Ионы, содержащие наиболее распространенный изотоп.

Сравнительный анализ масс-спектров соединений 3с,д и 4с показал, что если в первом случае их молекулярные ионы элиминируют молекулу CO или фрагмент NCO, то в случае 5-аза-4-оксо-соединения (4с) после потери галогена теряется молекула HNCO. Возможно, это объясняется близостью амидного протона с образовавшимся карбкатионом в случае 4-аза-структуры, что способствует 1–3 сигматропному сдвигу в положение 2 и отщеплению остатка изоциановой кислоты. В то же время в структуре 4 такой процесс запрещен по симметрии и ион (M-Hal)⁺ элиминирует молекулу HNCO.

Таким образом, в настоящей работе изучена перегруппировка Бекмана для оксимов адамантанового ряда с образованием изомерных лактамов – промежуточных соединений в синтезе потенциальных биологически активных веществ. Показано также, что метод хромато-масс-спектрометрии может быть использован для идентификации строения полученных изомеров.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе "VXR-400" с рабочей частотой 400 МГц с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры регистрировали на приборе

"UR-20" (в вазелиновом масле). Контроль протекания реакций проводили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках *Silufol UV-254*. Хроматографическое разделение проводили на колонках с силикагелем *Merck 60* (220–440 mesh ASTM). Масс-спектры снимались на приборе "Finnigan SSQ 7000".

Оксим 4-гидроксиадамантан-2-она (2b). К раствору (1,6 г) кетоола 1b в 15 мл этилового спирта при перемешивании прибавляли 1,8 г гидрохлорида гидросиламина в 16 мл 2N NaOH. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 4 ч, после охлаждения концентрировали на роторном испарителе до 15 мл, разбавили 10 мл воды и экстрагировали хлороформом. После упаривания растворителя выделили 1,3 г (выход 79%) соединения 2b в виде белых кристаллов с $T_{пл} = 198–200^{\circ}\text{C}$. Найдено, %: С 66.12; Н 7.93; N 7.65. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 66.27; Н 8.33; N 7.72. ИК-спектр: 3400–2800 cm^{-1} , 1670–1680 cm^{-1} (C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.2 (1H, NOH), 4.2(1H, HCO), 3.6 (1H), 2.95 (1H), 2.55 (1H), 2.4–1.7 (10H).

Оксим 4-бромадамантан-2-она (2с). Раствор 3 г бромкетона 1с в 32 мл этилового спирта при переме-

шивании прибавляли к раствору 3,7 г гидрохлорида гидроксилamina в 30 мл 2N NaOH. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 7 ч. После охлаждения отфильтровали полученный осадок, а маточный раствор концентрировали на роторном испарителе до 20 мл, разбавили 10 мл воды и экстрагировали хлороформом. После упаривания растворителя выделили 1,2 г (выход 53%) соединения **2c** в виде белых кристаллов с $T_{пл} = 171-177^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 49.61; Н 5.93; N 5.62. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrNO}$. Вычислено, %: С 49.18; Н 5.78; N 5.73. ИК-спектр: 3290–2800 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} (C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 9.3 (1H, NOH), 4.48 (1H), 3.95 (1H), 3.5 (1H), 2.73–1.7 (11H).

Перегруппировка Бекмана для оксима 2c. К 8 мл фосфорной кислоты при перемешивании прибавляли 4,6 г фосфорного ангидрида и перемешивали до полного его растворения. К полученной полифосфорной кислоте порциями прибавляли 1,43 г оксима 4-бром-адамantan-2-она (**2c**). Реакционную смесь нагревали при перемешивании 1 ч. После охлаждения кислоту нейтрализовали водным раствором аммиака, экстрагировали хлороформом и высушили над Na_2SO_4 . После упаривания растворителя выделили 0,7 г (выход 49%) белых кристаллов с $T_{пл} = 229-231^\circ\text{C}$ (спектральные данные см. в тексте). Перегруппировку оксима **2b** проводили аналогичным образом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 04-03-32937).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Селюнина Е.В., Зефирова О.Н., Зык Н.В., Зефиров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2002. 43. № 4. С. 237.
2. Аверина Н.В., Лапина Т.В., Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. 2002. 43. № 4. С. 244.
3. Аверина Н.В., Зефирова О.Н., Борисова Г.С., Зефиров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. 2005. 46. № 1. С.
4. Аверина Н.В., Зефирова О.Н., Борисова Г.С., Зефиров Н.С. // ЖОрХ. 2001. 37. № 7. С. 959.
5. Duddeck H., Brosch D., Koppetsch G. // Tetrahedron. 1985. 41. N 18. P. 3753.

Поступила в редакцию 20.06.05

SYNTHESIS OF COMPOUNDS WITH PUTATIVE ANTITUMOR ACTIVITY. IV. SYNTHESIS AND MASS-SPECTRAL STUDY OF 4-AZA-5-OXO- AND 5-AZA-4-OXOTRICYCLO[4.3.1.1^{3,8}]UNDECAN DERIVATIVES

N.V. Averina, P.B. Terent'ev, G.S. Borisova, O.N. Zefirova, K.A. Motovilov

(Division of Organic Chemistry)

Beckmann rearrangement for oximes of adamantane type was studied. The reaction proceeds with the formation of isomeric lactones and their structure was identified by means of chromatomass-spectrometry method.