

АЦИЛИРОВАНИЕ 2,6,8,12-ТЕТРААЦЕТИЛ-2,4,6,8,10,12-ГЕКСААЗАТЕТРАЦИКЛО[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]ДОДЕКАНА НИКОТИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

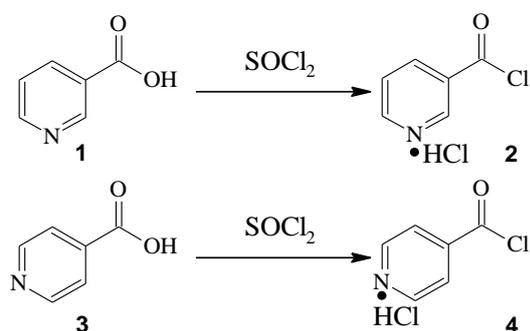
Д.А. Кулагина, В.В. Малыхин, С.В. Сысолятин

Получены не описанные ранее ацильные производные 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана.

Ключевые слова: 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан, никотиновые кислоты, ацилирование.

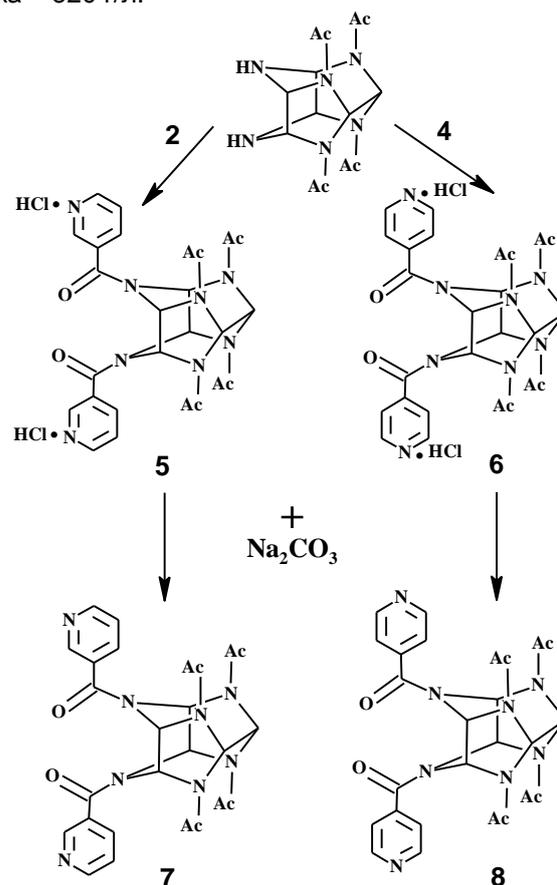
Известно, что каркасные гетероциклические амины мало растворимы в различных растворителях и практически не растворимы в воде [1, 2]. Новейшие исследования свойств этих соединений выявили наличие у них биологической активности [3]. Поэтому становится интересным исследование реакций, приводящих к соединениям с высокой растворимостью в воде, так как это свойство существенно повышает биологическую доступность и позволяет рассматривать данный класс веществ в качестве перспективных лекарственных препаратов.

В процессе изучения реакции ацилирования 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана нами впервые были получены производные с никотиновой (1) и изоникотиновой (3) кислотой. Ацилирующими агентами выступали – хлорангидрид никотиновой (2) и изоникотиновой (4) кислот соответственно. Как известно, хлорангидриды никотиновых кислот преимущественно образуются в виде гидрохлоридов [4–7]:



При взаимодействии соединений 2 и 4 с 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додеканом, полученным по ранее описанной методике [8] были синтезированы 4,10-диникотинил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан и 4,10-диизоникоти-

нил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан в виде гидрохлоридов. Реакцию проводили в среде ацетонитрила при температуре кипения растворителя в течение 7 часов. Растворимость полученных соединений в воде крайне высока – 320 г/л.



Для перевода соединений 5 и 6 в основную форму их раствор в дистиллированной воде кипятили с активированным углем в течение получаса. Затем уголь отфильтровали, а полученные кислые растворы (pH=2) обрабатывали содой до нейтральной реакции и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатные рас-

творы сушили сульфатом магния, а затем упарили под вакуумом – получили **7** и **8** в виде белых мелких кристаллов с выходом **8** и **30 %** соответственно.

Другой метод приведения к основной форме заключается в том, что водные растворы соединений **5** и **6** обработанные содой выдерживают при температуре 2–5 °С в течение суток. Выпавшие осадки отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и сушат на воздухе. Выход продуктов **7** и **8** составляет **47** и **43 %** соответственно.

ЯМР-спектры, приведенные в таблице 1 показывают, что происходит образование дипроизводных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана.

Присутствие на ИК-спектрах соединений **5** и **6** полосы поглощения в области 3400 см⁻¹ указывает на то, что эти соединения являются солями, на спектрах соединений **7** и **8** полоса поглощения в этой области отсутствует, что подтверждает переход соединений **5** и **6** в основную форму.

Таблица 1 – ЯМР-спектроскопия никотинильных производных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана

Соединение 5	
ЯМР ¹ H	1.97(с,6H,CH ₃), 2.10(с,6H,CH ₃), 5.57(уш.с,2H,НCl), 6.19(д,2H,CH), 6.62(с,2H,CH), 6.97(д,2H,CH),7.83(с,2H,ap),

	8.35(с,2H,ap),8.87(д,4H,ap)
ЯМР ¹³ C	21.37, 21.56, 22.39, 22.59, 64.20, 65.50, 69.19, 69.75, 72.01, 73.62, 125.57, 126.47, 131,20, 168.50
Соединение 6	
ЯМР ¹ H	2.03-2.25(м,12H,CH ₃), 5.49(уш.с,2H,НCl), 5.74(т,2H,CH), 6,17-7.13(м,4H,CH), 8.26(д,4H,ap), 9.03(д,4H,ap)
ЯМР ¹³ C	19.78, 20.84, 22.12, 23.39, 64.60, 65.49, 68.44, 70.55, 72.74, 74.15, 125.33, 125.33, 126.99, 144.33, 164.81, 167.06, 168.09
Соединение 7	
ЯМР ¹ H	1.94(с,6H,CH ₃), 2.07(с,6H,CH ₃), 6.20(с,2H,CH), 6.58(с,2H,CH), 6.99(с,2H,CH), 7.54(д,2H,ap), 7,98(с,2H,ap), 8.69(с,4H,ap)
ЯМР ¹³ C	21.26, 22.45, 64.14, 65.60, 66.04, 69.24, 72.07, 73.66, 124.28, 129.84, 136,33, 168.11, 168.46, 169.65
Соединение 8	
ЯМР ¹ H	1.94(с,6H,CH ₃), 2.06(с,6H,CH ₃), 6.13(с,2H,CH), 6.60(с,2H,CH), 7.00(с,2H,CH), 7.46(д,4H,ap), 8.73(с,4H,ap)
ЯМР ¹³ C	21.28, 22.38, 69.02, 70.57, 72.09, 73.66, 76.06, 77.99, 120.53, 122.23, 141.02, 168.02, 168.27, 169.47

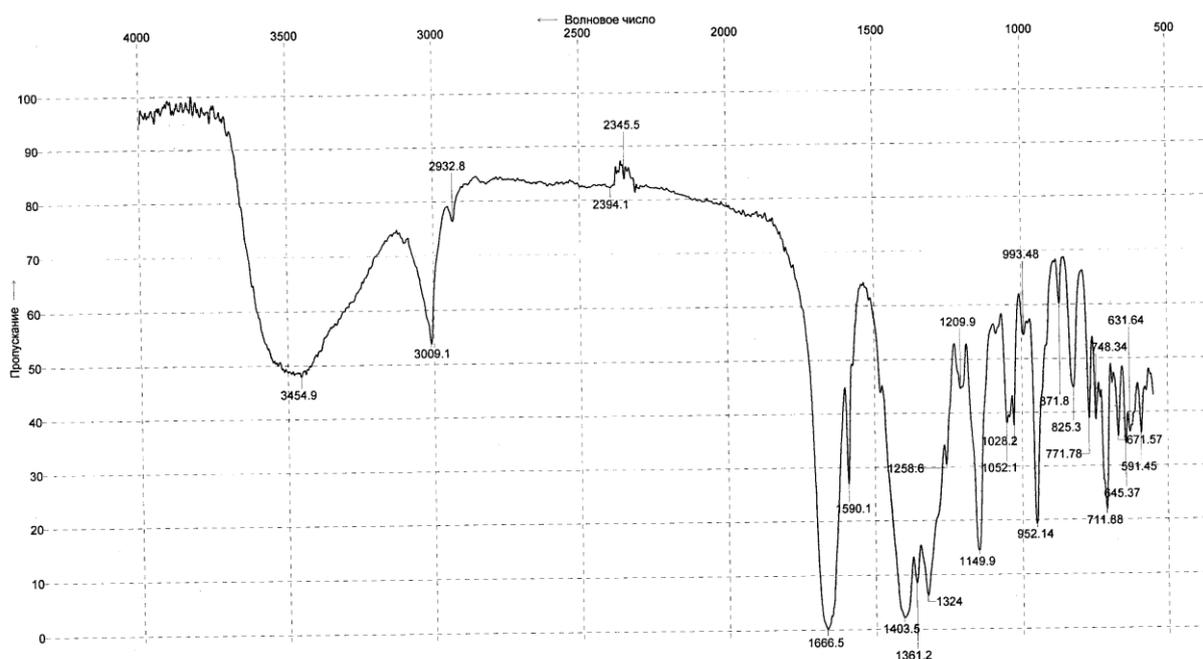


Рисунок 1 – ИК-спектр соединения **5**

АЦИЛИРОВАНИЕ 2,6,8,12-ТЕТРААЦЕТИЛ-2,4,6,8,10,12-ГЕКСААЗАТЕТРАЦИКЛО[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]ДОДЕКАНА НИКОТИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

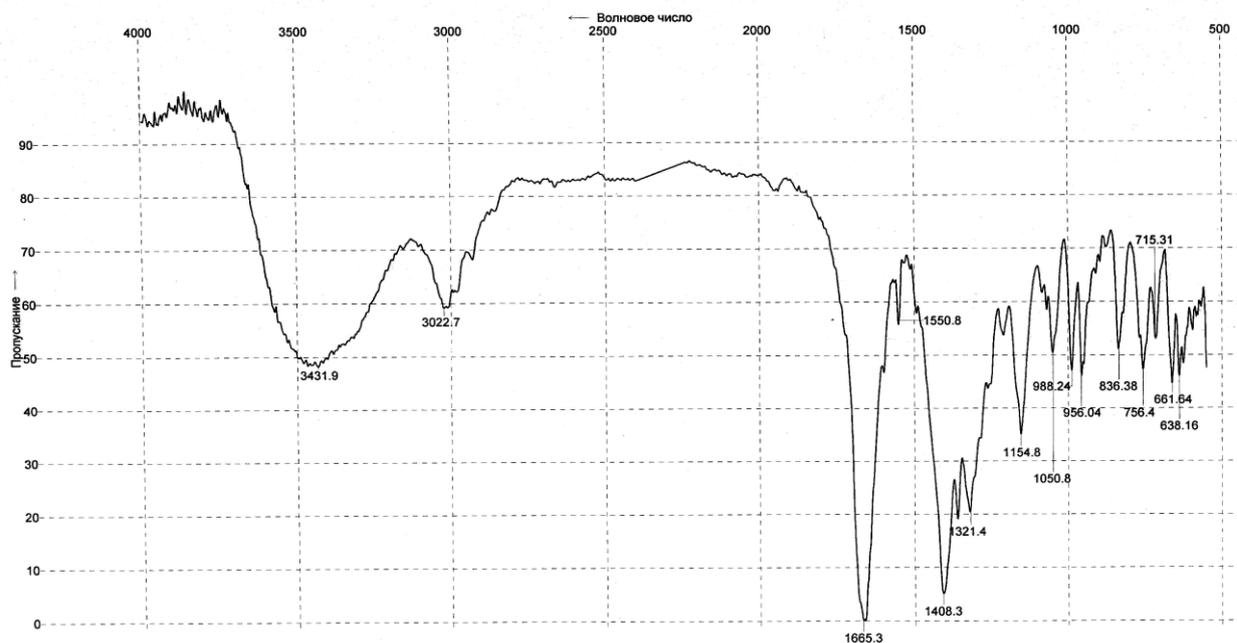


Рисунок 2 – ИК-спектр соединения 6

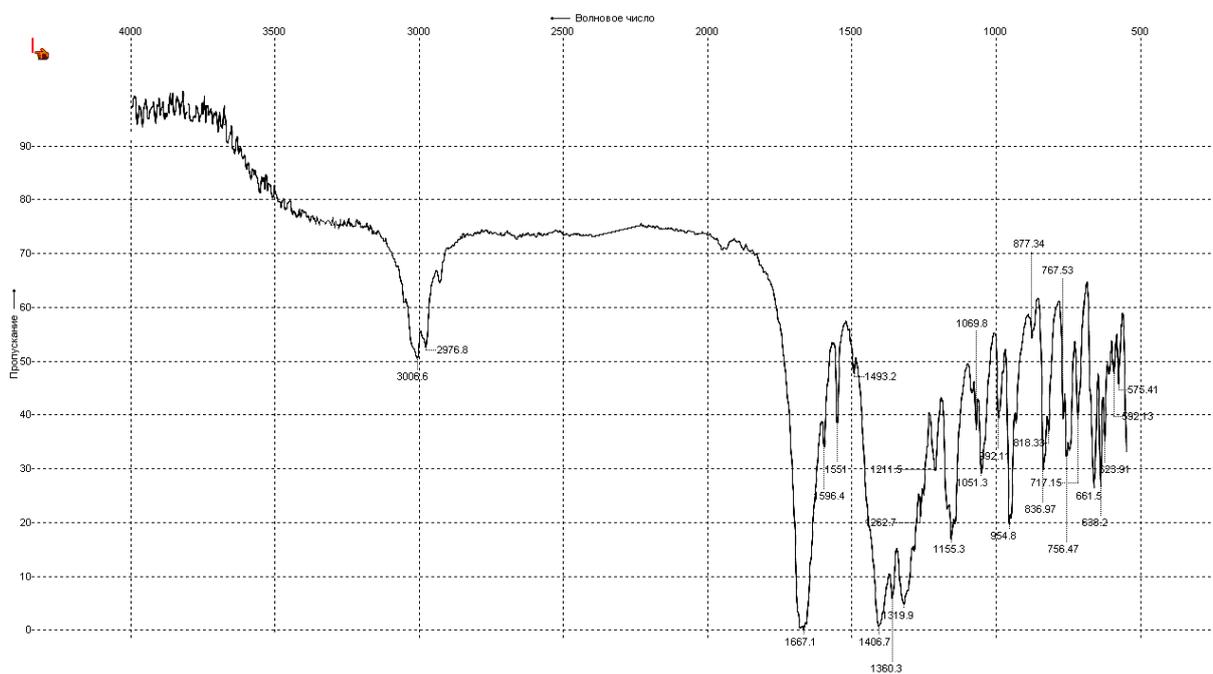


Рисунок 3 – ИК-спектр соединения 7

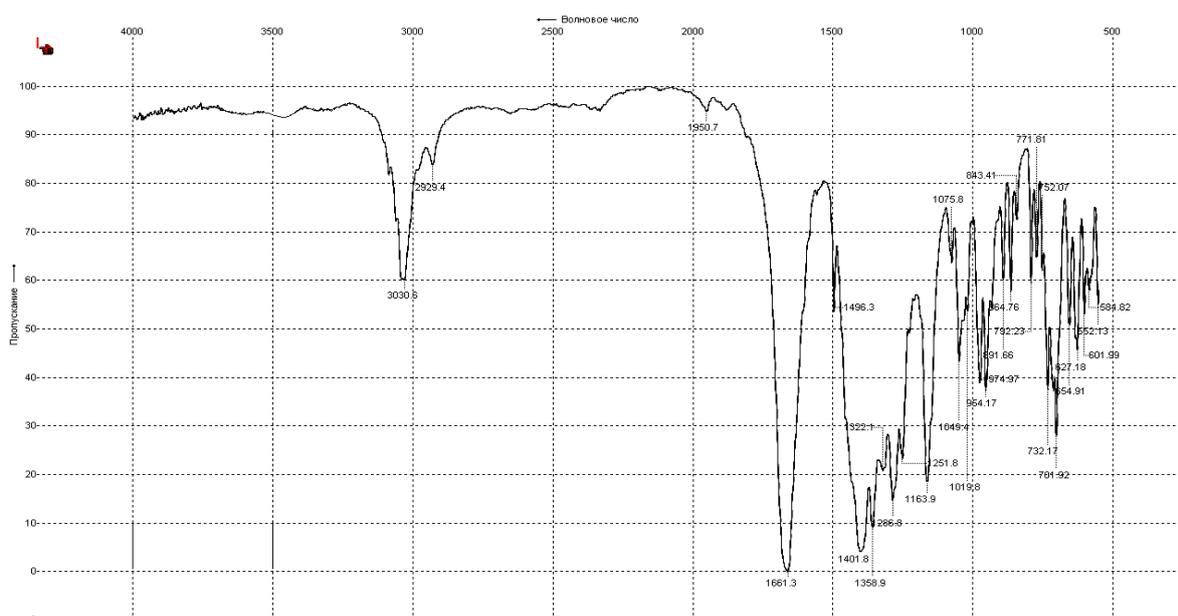


Рисунок 4 – ИК-спектр соединения 8

ВЫВОДЫ

Получены не описанные ранее ацильные производные 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана обладающие биологической активностью. Наличие у них растворимой формы существенно расширяет область их применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nielsen, A. T. Poliazapolycyclics by Condensation of Aldehydes with Amines. 2. Formation of 2,4,6,8,10,12-Hexabenzil-2,4,6,8,10,12-hexaazatetacyclo[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]dodecanes from Glyoxal and Benzilamines / A. T. Nielsen // J. Org. Chem. – 1990. – Vol. 55. – P. 1459–1466.
2. Nielsen, A. T. Synthesis of Poliazapolycyclic Caged Polynitramines / A. T. Nielsen, A. P. Chafin, S. L. Cristian, D. V. Moore and all // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54 – P. 11753–11812.
3. Толстикова, Т. Г. Синтез и биологическая активность производных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана / Т. Г. Толстикова, Е. А. Морозова, С. В. Сысолятин, А. И. Калашников, Ю. И. Жукова, В. Н. Сурмачев // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – № 18. – С. 511–516.
4. Harjani, J. R. Biodegradable pyridinium ionic liquids: Design, synthesis and evaluation / J. R. Harjani, R. D. Singer, M. T. Garcia, P. J. Scammells // Green Chemistry. – 2009. – Vol. 11. – P. 83–90.
5. Wang, Z. Synthesis and anti-hypertensive effects of the twin drug of Nicotinic Acid and Quercetin Tetramethyl Ether / Z. Wang, L. Yang, S. Cui, Y. Liang // Molecules. – 2014. – Vol. 19. – P. 4791–4801.
6. Chen, F. Novel photo-polymerizable chiral hydrogen-bonded self-assembled complexes: Preparation, characterization and the utilization as a thermal switching reflective color film / F. Chen, Z. Qu, J. Guo,

J. Wei // Journal of Materials Chemistry. – 2011. – Vol. 21. – P. 8574–8582.

7. Christensen, J. B. A simple method for synthesis of active esters of isonicotinic and picolinic acids / J. B. Christensen // Molecules. – 2001. – Vol. 6. – P. 47–51.

8. Сысолятин, С. В. Оптимизация получения тетраацетилгексаазаизоюрцитана / С. В. Сысолятин, В. В. Малыгин // Ползуновский вестник. – 2013. – № 3. – С. 40–42.

Кулагина Дарья Александровна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории химии азотсодержащих соединений, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), e-mail: imbir1@rambler.ru.

Малыгин Валерий Викторович – к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории химии азотсодержащих соединений, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), e-mail: astro-78@mail.ru

Сысолятин Сергей Викторович – д.х.н., заведующий лабораторией химии азотсодержащих соединений, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН); профессор Национального исследовательского Томского государственного университета.