

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. М.В. ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

КОСТОЧКА МИХАИЛ ЛЕОНИДОВИЧ

**СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИЯДЕРНЫХ
ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ТЕТРАГИДРОПИРАНА, ПИПЕРИДИНА И
ТРОПАНА**

(02 00 03 – органическая химия)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2004

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Научный руководитель:

кандидат химических наук, с.н.с

С.З. Вацадзе

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор

М.П. Коротеев

(МГУ)

кандидат химических наук, с.н.с

А.Л. Максимов

(кафедра химии нефти и

органического катализа

Химического факультета МГУ)

Ведущая организация

ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита состоится 21 декабря 2004 года в 11⁰⁰ час на заседании Диссертационного
совета Д 501. 001 97 по химическим наукам при Московском Государственном
Университете им. М.В. Ломоносова по адресу 119992, ГСП, Москва, В-234, Ленинские
горы, МГУ, Химический факультет, аудитория 446

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ
им М.В. Ломоносова

Автореферат разослан 19 ноября 2004 года

Ученый секретарь Диссертационного Совета,

кандидат химических наук

Ю С Кардашева

2006-4
26510

2245993

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы Одной из актуальных проблем современной медицины продолжает оставаться борьба с наркозависимостью, вызванной морфином и его синтетическими аналогами. В настоящее время во всем мире ведутся интенсивные исследования в области поиска и создания новых анальгетических средств и их антагонистов. Это объясняется прежде всего тем, что применяемые агонисты и антагонисты опиатных рецепторов не полностью отвечают современным требованиям практической медицины из-за наличия у них ряда нежелательных побочных эффектов. Среди многообразия классов органических веществ, обладающих обезболивающей и другой фармакологической активностью, ведущее место занимают насыщенные азотистые гетероциклы, в частности, производные пиперидина. Кроме того, они составляют структурную основу ряда природных соединений: алкалоидов, азастероидов, нейротоксинов и т.д. В связи с этим исследование замещенных пиперидинов, тропанов а также родственных структурно тетрагидропиранов, в плане их использования в синтезе биологически активных соединений является важной проблемой, позволяющей, наряду с фундаментальными вопросами стереохимии и конформационного анализа, решать прикладные задачи по созданию новых лекарственных средств. На данный момент практически не изучены синтетические и прикладные аспекты пирано[4,3-с]пирозольных, изоксазольных, пиридиновых, а также 4а-гидроксидекагидроизохинолин-6-оновых и 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридиновых производных. Также в литературе отсутствуют сведения относительно стереохимического поведения и фармакологической активности вышеперечисленных классов биядерных гетероциклов. Зачастую выбор и разработка синтеза предшественников целевого продукта оказываются не оптимальными, например, в случае β-дикарбонильных соединений на основе пиперидина и 2,2-диметилтетрагидропирана. Последние достижения прикладной химии замещенных и поликонденсированных пиперидинов и тропанов показывают, что это направление является перспективной и многообещающей областью. Синтез таких соединений не требует специфических катализаторов и использования дорогих установок. Фармакологические исследования в ряду предложенных нами пиперидинов и тропанов, ориентированные на поиск новых анальгетиков и их антагонистов, проведены до нас не были.

Цель работы Целью работы является разработка синтетических подходов к получению различных декагидро-4а-гидроксиизохинолин-6-онов, 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридинов, азабицикло[3.2.1]нонан-9-онов и конденсированных систем на основе 2,2-диметилтетрагидропирана, изучение регио- и стереохимических особенностей

взаимодействия 1,2,5-триметилпиперидин-4-она с халконом; дизайн и синтез новых потенциальных лигандов μ -, δ - и κ -опиатных рецепторов в ряду декагидро-4а-изохинолин-6-оновых производных; изучение конформационного поведения 1,5-дикарбонильных соединений N-замещенных пиперидинов и тропана, исследование синтезированных соединений на функциональную активность опиатных рецепторов на модели изолированных органов.

Научная новизна и практическая значимость В ходе данной работы был синтезирован ряд новых биядерных конденсированных гетероциклов на основе 2,2-диметилтетрагидропирана, пиперидина и тропана. В результате систематических и целенаправленных исследований разработаны и предложены простые и доступные методы синтеза серий новых 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридиновых, декагидроизохинолиновых производных с различным характером замещения в гетероцикле. Изучено взаимодействие N-замещенных пиперидин-4-онов с бензальацетофеноном, получен ряд гетероциклических 1,5-дикарбонильных соединений. Изучены регио- и стереохимические особенности взаимодействия пиперидин-4-онов с халконом. Найдено, что в случае 1,2,5-триметилпиперидин-4-она протекает каскадная реакция присоединения – внутримолекулярной альдольной конденсацией, что приводит к 3-азабицикло[3.3.1]нонановой системе. Взаимодействием 1,5- и 1,3-дикарбонильных производных 2,2-диметилтетрагидропирана с рядом бинуклеофилов получены конденсированные пиранопиразольные, пиранонзоксазольные и пиранопиридиновые системы. Реакцией циклоконденсации 1,5-дикарбонильных соединений N-замещенных пиперидинов и тропана с гидрохлоридом гидроксилamina синтезированы 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридиновые производные. Синтезированные соединения исследованы на функциональную активность опиатных рецепторов на модели изолированных органов – MVD. Предварительный скрининг показал, что все соединения проявляют опиатную активность и обладают агонистическими свойствами. С помощью спектральных методов на высоком современном уровне исследованы стереохимия и конформационное поведение 1,5-дикарбонильных, декагидроизохинолиновых и азабициклононановых систем, а также остальных продуктов исследованных нами реакций. Изучены физико-химические свойства этих веществ, в ряде случаев структуры доказаны методом 2D NMR ^1H спектроскопии и методом PCA.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертационной работы опубликовано 2 статьи и 4 тезиса докладов на международных и всероссийских конференциях. Результаты работы докладывались на международных конференциях студентов и аспирантов «Ломоносов 2001», «Ломоносов 2002» (Москва 2001, 2002), 39-ом Конгрессе IUPAC «39th

IUPAC Congress and 86th Conference of the Canadian Society for Chemistry 2003» (Ottawa, ON, Canada), 10-ой Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов 2004).

Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов; содержит 6 таблиц, 2 приложения и список цитируемой литературы из 128 наименований

Основное содержание работы.

1. Дизайн биядерных конденсированных гетероциклов.

Прогнозирование свойств и синтез новых гетероциклических систем является одним из приоритетных направлений прикладной органической химии и современной медицины. Нашей задачей была разработка пути синтеза биядерных конденсированных 6-5 и 6-6 гетероциклических систем а и б (схема 1) Проведенный ретросинтетический анализ показал, что использование 1,3- и 1,5-дизлектрофильных синтонов является наиболее простым и удобным подходом в плане синтеза таких систем В качестве синтетических эквивалентов электрофильного фрагмента нами были выбраны 1,3- и 1,5-дикетоны

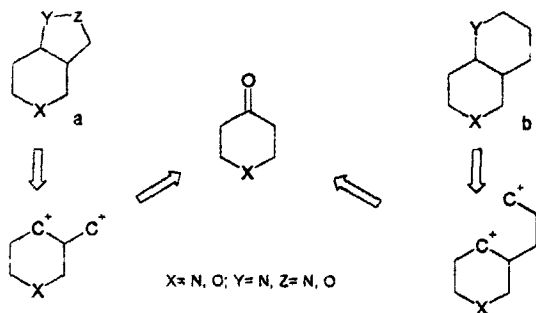


Схема 1

Использование 1,3- и 1,5-дикарбонильных соединений исключает побочные реакции поликонденсации и полиалкилирования, что является удобным в синтетическом плане α,β -Непредельные карбонильные соединения являются не менее интересным классом электрофильных частиц, отличающимся от 1,3-дикетонов и кетозфиров более высокой реакционной способностью Ретросинтетический анализ нуклеофильных фрагментов для системы а показал, что в этой роли может выступать большой перечень соединений, таких

как гидразин и замещенные гидразины, мочевины и тиомочевина, производные гуанидина, этаноламин, этилендиамин и т.д. Для системы **в** целесообразно использовать гидроксилламин

2.1. Синтез 1,3-дикарбонильных соединений 2,2-диметилтетрагидропирана и пиперидонов-4

Для получения β -дикетонов 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она был выбран часто используемый в органическом синтезе метод ацилирования енаминов. Взаимодействием соединения (1) с морфолином была получена смесь изомерных енаминов (2) и (3) (схема 2). Ранее сообщалось, что в результате данного превращения образуется только одно соединение 2. Енамины 2 и 3 образуются в соотношении 1:1, но их не удается разделить хроматографическими методами. Ввиду невозможности разделения изомеров 2 и 3, в дальнейших синтезах использовалась их смесь.

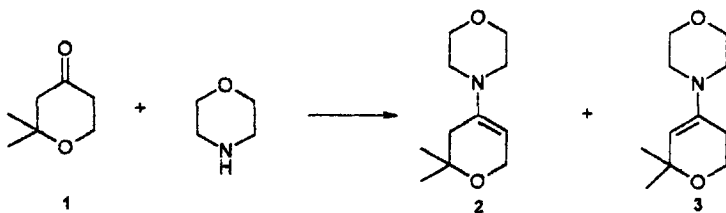
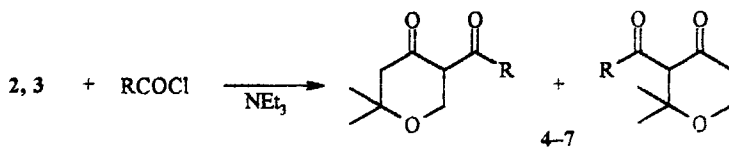


Схема 2

Взаимодействием соединений 2 и 3 с хлорангидами кислот в условиях реакции Стирка были получены 1,3-дикарбонильные соединения 4-7 с выходом от 33 до 56% (схема 3).



4 R = Me, 5 R = Ph; 6 R = 4-FC₆H₄, 7 R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃

Схема 3

Согласно данным ГЖХ дикетоны 4-7 получают в виде смесей двух структурных изомеров, как и в случае енаминов 2 и 3 (схема 4)

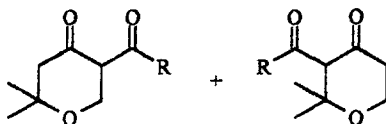


Схема 4

Данные ИК спектров синтезированных нами соединений указывают на наличие кето-енольной таутомерии в ряду β -дикетонов 4-7.

Морфолиновый енамин (9) N-метилпиперидона-4 (8) был получен с выходом 68% (схема 5)

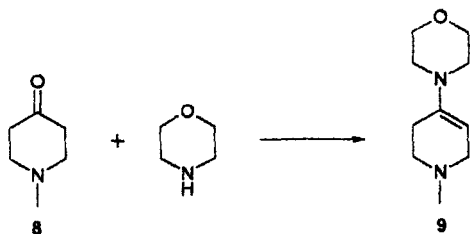


Схема 5.

Взаимодействие енамина 9 с хлорангидридом бензойной кислоты в аналогичных условиях приводит к образованию смеси продуктов, которые не удалось разделить перегонкой в вакууме

Другим подходом к синтезу β -дикарбонильных соединений пиперидинового ряда, является ацилирование енолят-ионов хлорангидридами кислот. Нами было изучено взаимодействие енолят-иона 1,2,5-триметилпиперидин-4-она (11) с бензоилхлоридом. В результате была получена смесь продуктов 12 и 13, образующихся в соотношении 1:1 (схема 6), которые были охарактеризованы с помощью хроматомасс-спектрометрии и ЯМР ^1H спектроскопии.

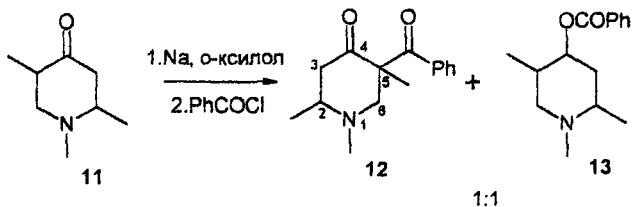


Схема 6

Данные хроматомасс-спектров показывают, что помимо C-ацилирования происходит и O-ацилирование енолят-иона 1,2,5-триметилпиперидона-4 в смеси присутствуют все возможные изомеры сложного эфира 13.

2.2. Аليفатические и гетероциклические непредельные кетоны на основе пиперидина и тропана.

Наиболее общим и препаративно удобным методом синтеза сопряженных непредельных кетонов является реакция кротоновой конденсации. В качестве объектов наших

исследований были выбраны 1,2,5-триметилпиперидин-4-он и тропинон-3. Нами было исследовано взаимодействие 1,2,5-триметилпиперидин-4-она 11 с бензальдегидом в присутствии KOH в качестве основания в разных условиях. Взаимодействие 11 с бензальдегидом при комнатной температуре в спирте не приводит к образованию нового продукта реакции, а при постоянном нагревании в течение 12 часов была получена смесь изомеров соединения 14 с выходом 32% (схема 7)

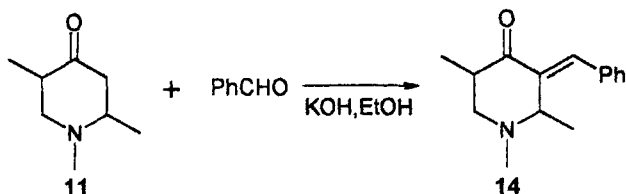


Схема 7

Мы полагаем, что низкий выход продукта 14 обусловлен наличием экранированного метильной группой C(5) реакционного центра пиперидинового кольца.

С целью выхода к новым поликонденсированным производным тропана нами было синтезировано ранее известное соединение 17 с выходом 75% (схема 8)

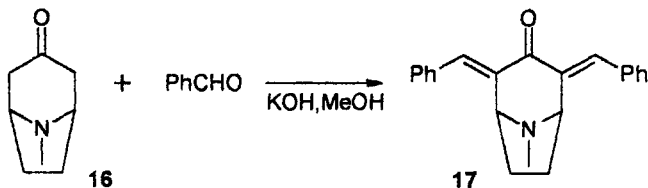


Схема 8.

3.1 Регио- и стереохимические особенности взаимодействия 1,2,5-триметилпиперидин-4-она с халконом в условиях реакции Михаэля. Синтез 1,5-дикарбонильных производных пиперидинов-4.

Реакция Михаэля между кетонами и производными халконов является одним из самых простых и доступных методов синтеза 1,5-дикарбонильных соединений, которые служат удобными исходными полупродуктами в синтезе дигидропиперидиновых и пиперидиновых систем. Нами изучено взаимодействие 1,2,5-триметилпиперидона-4 11 с замещенными халконами в условиях реакции Михаэля.

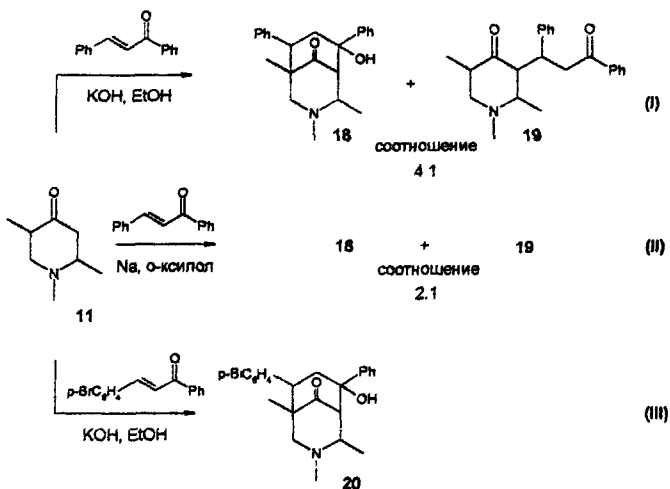


Схема 9

В результате реакции (I) (Схема 9) было получено два продукта. 6-гидрокси-1,3,4-триметил-6,8-дифенил-3-азабicyclo[3.3.1]нонан-9-он (18) и 1,2,5-триметил-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)пиперидин-4-он (19), которые образуются в соотношении 4:1. В случае реакции (III) 1,2,5-триметилпиперидон-4 с 4-бромбензальацетофеноном был выделен только один продукт 20 с выходом 15%. Также были изучены аналогичные реакции с двумя N-замещенными пиперидонами-4 и тропином (схема 10)

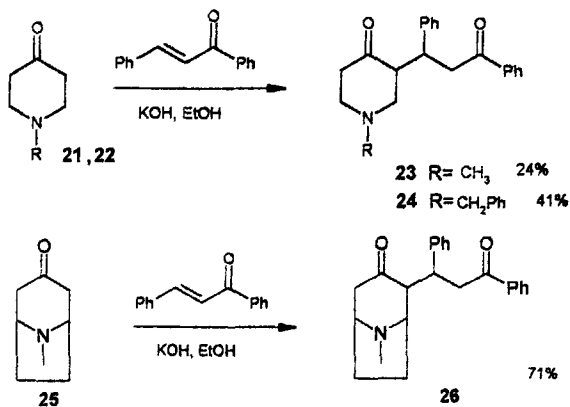


Схема 10

В случае N-замещенных пиперидин-4-онов и тропиона продукты, аналогичные бициклам 18 и 20, выделены не были, но были получены михаэлевские продукты 23, 24, 26 с хорошими выходами

Далее нами было исследовано протекание реакций (I) и (II) во времени. Было показано, что в реакции (I) с увеличением времени происходит накопление соединений 18 и 19 в реакционной смеси в соотношении 1 : 1,8 соответственно до момента времени 2 ч 30 мин. Однако, через 40 ч 1,5-дикарбонильное соединение 19 становится минорным продуктом (соотношение 18 и 19 становится равным 9 : 1). Хроматограммы далее не меняются вплоть до конца проведения эксперимента (52 ч).

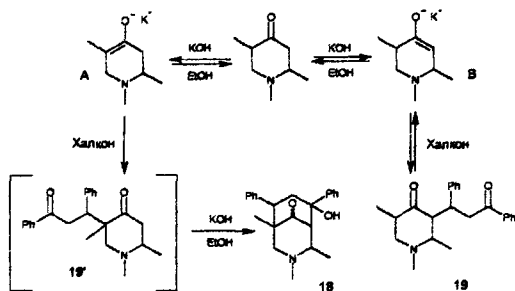


Схема 11

Полученные данные можно объяснить существованием равновесия (схема 11) между енолят-ионом **B** и соединениями **1** и **19**, которое смещается со временем в сторону термодинамического продукта **18** через образование изомерного соединению **19** 1,2,5-триметил-5-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)пиперидин-4-она (**19'**), который, однако, не удалось зафиксировать методом ГЖХ. В случае реакции (II) анализ хроматограмм реакционных смесей, сделанный в начале и спустя 24 ч и 48 ч после начала реакции, также свидетельствует об образовании двух соединений **18** и **19**, соотношение которых не изменяется во времени и составляет 2:1. Сравнивая пути протекания исследуемых реакции можно сделать вывод, что, в отличие от реакции (I), реакция (II) носит необратимый характер. Генерированные енолят-ионы, подвергаясь атаке электрофильным агентом – халконом, превращаются в продукты **18** и **19**, соотношение которых не изменяется во времени из-за отсутствия равновесия между продуктами и енолятами при проведении реакции в апротонном растворителе.

В продолжение исследований в области синтеза алициклических и гетероциклических 1,5-дикарбонильных соединений, нас заинтересовала возможность получения 1,5-дикетона на основе α -тетралона и 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она. Реакцией 27 с бензальацетофеноном было получено соединение **28**, выход которого составил 72% (схема 12).

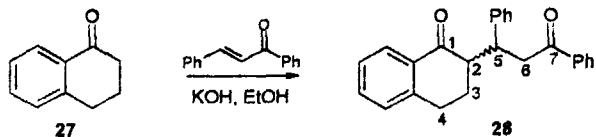


Схема 12

ЯМР ^1H спектр продукта реакции показывает, что соединение **28** не получается в виде единственного стереоизомера, а существует в виде смеси стереоизомеров в соотношении 70% и 30%. Известное ранее 1,5-дикарбонильное соединение **29** было получено реакцией бензальацетофенона с 2,2-диметилтетрагидропиран-4-оном **1** в виде единственного стереоизомера (схема 13)

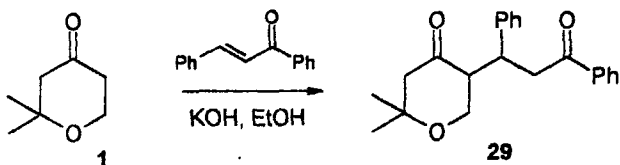


Схема 13.

3.1.1 Анализ конформационного поведения пиперидиновых и тропановых 1,5-дикетонов.

С помощью спектроскопии ЯМР ^1H нами сделана попытка описать стереохимию азабициклононанов **18** и **20**, а также остальных продуктов исследованных нами реакций. Константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) соединений **23**, **24**, **26** доказывают, что все соединения существуют преимущественно в конформации кресла с экваториально расположенным 3-оксо-1,3-дифенилпропильным фрагментом (Схема 14).

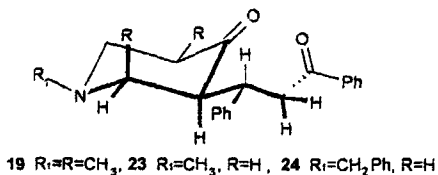


Схема 14.

Спектр соединения **26** имеет более сложный вид из-за наличия мультиплетных сигналов тропанового кольца. Тщательный анализ спектра ЯМР ^1H соединения **26** и дополнительных проведенных экспериментов по двойному резонансу позволили предположить, что 3-оксо-1,3-дифенилпропильный радикал занимает экваториальное положение (схема 15)

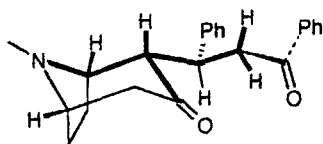


Схема 15.

Для проверки правильности отнесения сигналов определенных фрагментов соединения 26 использовали двухмерную COSY спектроскопию. Проведенный анализ конформационного состояния 1,5-дикарбонильных производных пиперидина позволяет сказать, что замена аксиальных атомов водорода при C(2) и C(6) атомах на -CH₂-CH₂-мостик в пиперидиновом цикле не влияет на расположение 3-оксо-1,3-дифенильного фрагмента в продукте реакции.

4.1 Синтез пятичленных гетероциклов на основе диенона тропана.

Под действием гидразингидрата в спирте диенон тропана 17 циклизуется в трициклический пиразолин 30 с выходом 85%. (схема 16). Однако, соединение 30 оказалось неустойчивым и при слабом нагревании разлагалось.

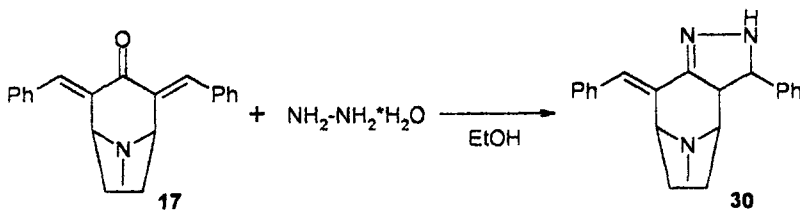


Схема 16

Нами были проведены попытки получения изоксазолиновых производных циклоконденсацией соединения 17 с гидрохлоридом гидросиламина. Несмотря на длительность проведения реакции (24 ч), по данным ТСХ реакция не идет. Аналогичные реакции енонов 14 также не приводят к образованию желаемых продуктов.

Данные по КССВ для продукта 30 показывают, что протоны C(2)H и C(3)H имеют вид дублетов ($J=14.8$ Гц), т.е. находятся в транс-положении по отношению друг к другу, при этом взаимодействие между C(2)H и C(1)H не наблюдается. (схема 17)

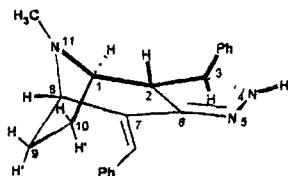


Схема 17

4.2. Синтез новых конденсированных биядерных гетероциклов на основе 1,3- и 1,5-дикарбонильных соединений.

Следующим этапом работы был синтез пиразольных и изоксазольных производных с использованием полученных нами 1,3-дикарбонильных соединений 2,2-диметилтетрагидропирана и пиперидина. Дикетоны 4-7 были введены в реакции гетероциклизации с такими бинуклеофилами как гидразингидрат, гидрохлорид гидроксилamina, мочеви́на, тиомочеви́на, этаноламин, этилендиамин (схема 18). Для каждой отдельной реакции подбирались индивидуальные условия циклизации. В результате нам удалось получить и полностью охарактеризовать только соединения 31 и 32.

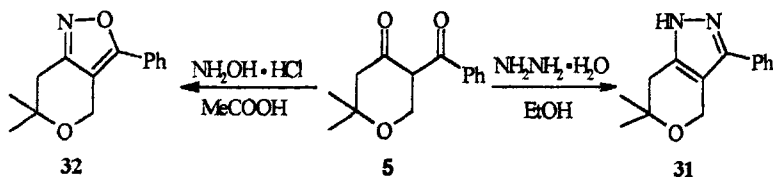


Схема 18

В реакциях дикетона 4 со всеми использованными бинуклеофилами продукты выделить не удалось. Взаимодействие дикетона 7 с гидразингидратом в присутствии каталитического количества серной кислоты приводит к 3,4-диметоксибензойной кислоте.

Далее мы перешли к использованию 1,5-дикарбонильных соединений в синтезе замещенных нафтридинов. Под действием гидрохлорида гидроксилamina в спирте дикетоны 23, 24 и 26 гетероциклизуются в 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтридиновые производные (схема 19).

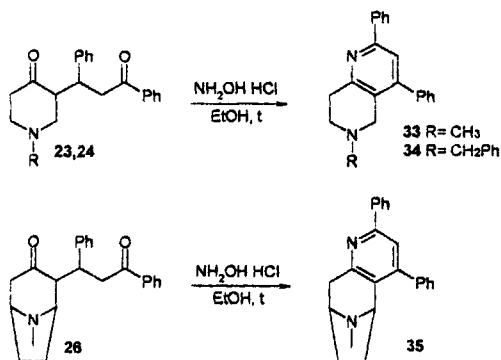


Схема 19

Выход соединений 33-35 составил 55-78%

Было показано, что взаимодействие 1,5-дикарбонильных соединений **23**, **24**, **26**, **28**, **29** с такими нуклеофилами как гидразингидрат, н-бутиламин, этаноламин и этилендиамин в различных растворителях - спирт, бензол - в присутствии каталитических количеств р-толуолсульфокислоты или CH_3COOH не приводит к образованию предполагаемых дигидропиридиновых систем.

Известное ранее 1,5-дикарбонильное соединение **29** было введено в реакцию гетероциклизации с гидрохлоридом гидроксилamina. Найдено, что дикетон **29** циклизуется в ледяной уксусной кислоте в качестве растворителя в неописанный ранее 7,7-диметил-2,4-дифенил-5,8-дигидропирано[4,3-*b*]пиридин **36** (схема 20)

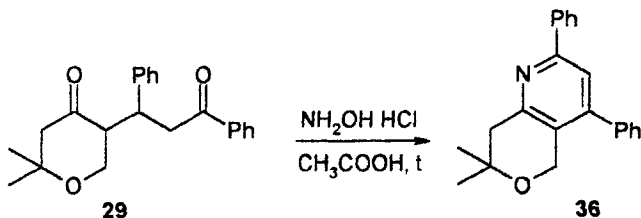


Схема 20

5.1. Дизайн и синтез новых потенциальных лигандов μ -, δ - и κ -опиатных рецепторов.

За последние 20 лет создан ряд новых синтетических высокоэффективных анальгетических препаратов, большинство из которых получено по принципу упрощения молекулы морфина с сохранением элементов его структуры (схема 21).

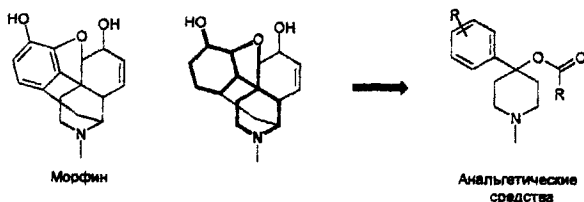


Схема 21

В данный момент актуальной задачей является поиск новых блокаторов опиатных рецепторов – антагонистов наркотических анальгетиков. Целью этой части нашей работы являлся дизайн и синтез потенциальных лигандов μ -, δ - и κ -опиатных рецепторов, отличающихся по своим структурным критериям от существующих замещенных и поликонденсированных пиперидиновых производных

Путь модификации, предложенный нами (схема 22), предполагает использование жесткой декагидроизохинолиновой системы, входящей в состав молекулы морфина и отличающейся от 4-фенилпиперидиновых производных отсутствием конформационных изменений. Наличие незамещенного ароматического заместителя в С(8) положении декагидроизохинолинового фрагмента предполагает более устойчивое связывание исследуемых соединений с гидрофобными участками рецептора. Наличие гидроксильной группы в С(4а) положении декагидроизохинолиновой системы, как и в случае 4-фенилпиперидиновых производных [В.М. Булаев, Э.К. Орлова, Хим. фарм. Журн., 1981, №5, стр. 9-19], позволяет увеличить липофильные свойства системы, а следовательно, и силу анальгетического эффекта. Повышенная липофильность в данном случае дает возможность более быстрому и в больших количествах проникновению исследуемых соединений через гематоэнцефалический барьер.

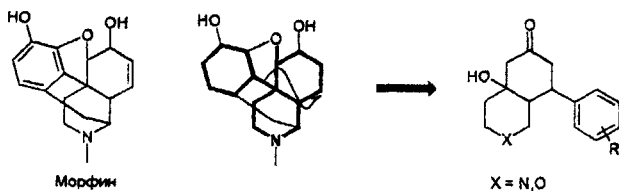


Схема 22.

5.1.1. Синтез декагидро-4а-оксиизохинолиновых и декагидроизохроменовых производных, аннелирование по Робинсону.

Одним из методов, выбранных нами для модификации пиперидиновых производных с целью получения бициклических конденсированных систем, является реакция Михаэля с последующим аннелированием по Робинсону. В качестве модельных соединений нами были выбраны N-замещенные пиперидин-4-оны и 2,2-диметилтетрагидропиран-4-он. Для каждой отдельной реакции были подобраны определенные условия проведения. Нами показано, что взаимодействие 1,2,5-триметилпиперидин-4-она II с замещенными бензальдегидами в присутствии NaH в условиях реакции Михаэля приводит к образованию 4а-гидрокси-2,3,8а-триметил-8-фенилдекагидроизохинолин-6-она (37) и 4а-гидрокси-2,3,8а-триметил-8-(4-диметиламинофенил)-декагидроизохинолин-6-она (38). Выход соединений 37 и 38 составил 28% и 32% (схема 23).

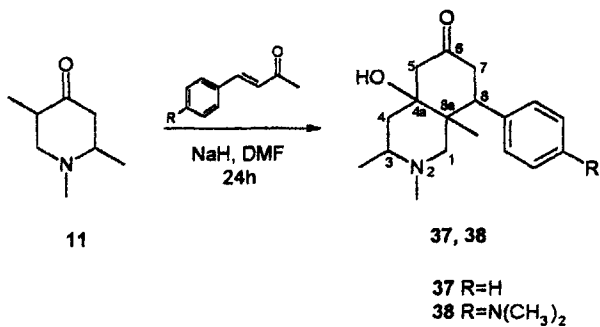


Схема 23.

В результате реакции N-бензилпиперидин-4-она **39** с бензальацетоном (схема 24) при снижении температуры реакционной смеси до -20°C в ДМФА удалось образование продукт, которому на основании масс-спектра приписана структура **40**

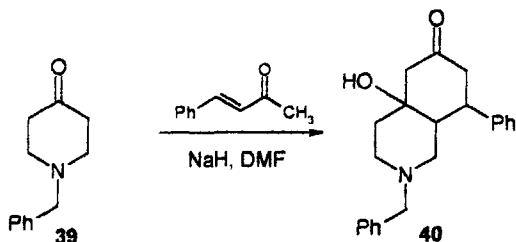


Схема 24.

По сравнению с пиперидонами-4 взаимодействие 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она с бензальацетоном (схема 25) протекает в присутствии более слабого основания – KOH. Соединение **41** было получено с выходом 23.2%

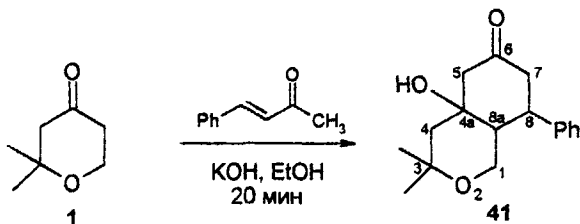


Схема 25

С помощью РСА и ЯМР ^1H спектроскопии нами определена стереохимия синтезированных декагидроизохинолинов **37, 38** и декагидроизохромена **41**.

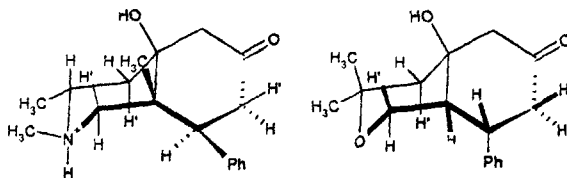


Схема 26

Константы ССВ атомов водорода соединения **38** аналогичны таковым для соединения **37**. Для проверки правильности отнесения сигналов протонов соединений **38** и **41** использовали двумерную корреляционную COSY спектроскопию. Сопоставляя данные сигналов протонов, полученные с помощью методики двойного резонанса, и двумерные ЯМР ^1H спектры было показано, что отнесение сигналов протонов определенных фрагментов у соединений **38** и **41** сделано корректно.

Согласно данным PCA молекулярная структура продукта **37** соответствует структуре 4а-гидроксидекагидроизохинолина, предложенной на основании данных ЯМР ^1H (рис. 1а). Бициклический каркас соединения **37** существует в *цис*-конфигурации. Оба шестичленных кольца - пиперидиновое и циклогексановое - находятся в конформации кресла.

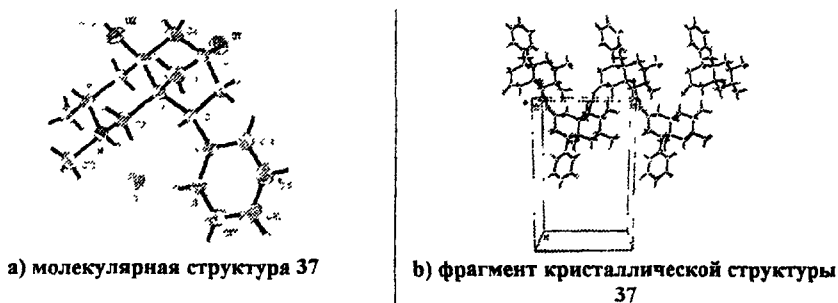


Рисунок 1

Метильные группы и фенильная группа занимают экваториальные положения. Хлорид анион Cl^- связывается с ближайшим атомом водорода при N-CH_3 группе посредством водородной связи ($2.22(2) \text{ \AA}$). В кристалле молекулы **37** упаковываются в бесконечные цепочки за счет межмолекулярных водородных связей ($2.09(2) \text{ \AA}$), в которых задействованы гидроксильная и карбонильная группа (рис 1б)

6.1. Фармакологическая часть.

Одной из актуальных проблем современной медицины продолжает оставаться борьба с наркозависимостью, вызванной морфином и его синтетическими аналогами. В настоящее

время во всем мире ведутся интенсивные исследования в области поиска и создания новых анальгетических средств и их антагонистов среди различных классов органических соединений. Вместе с тем в литературе отсутствуют сведения относительно фармакологической активности 1,5-дикарбонильных соединений тетрагидропирана, пиперидина, тропана, декагидро-4а-оксизохохинолиновых и 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридиновых систем. Синтезированные нами соединения 29, 31-41 представляют значительный интерес в фармакологическом плане, поэтому они были исследованы на функциональную активность опиатных рецепторов на модели изолированных органов.

Нами были выделены два разных органа, семявыносящий проток – MVD (Mouse vas Deferens) и подвздошная кишка морской свинки – Guinea-Pig Ileum, применяющиеся в современной фармакологии для поиска препаратов, обладающих как агонистическими, так и антагонистическими свойствами. В ходе выполнения эксперимента при использовании модели MVD установлено, что все исследуемые соединения оказывают фармакологический эффект, но в разной степени. Сравнивая полученные данные по активности, можно сказать, что наиболее ярким анальгетическим эффектом в сравнении контрольным препаратом-морфином ($1 \cdot 10^{-7}$ моль/л) - обладают вещества 24, 33, 34 и 36 (диаг 1).

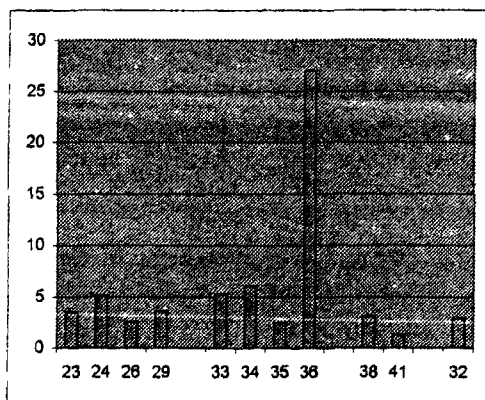


Диаграмма 1

Соединение 36 в концентрации $6.65 \cdot 10^{-5}$ моль/л с увеличением времени приводит к практически полной блокаде μ - и δ -опиатных рецепторов на модели MVD. Проводя сравнение полученных величин (с.п.с-потенциала) активностей всех исследуемых соединений, было отобрано наиболее активное соединение 36, оказывающее агонистический эффект на модели MVD. Заинтересовавшее нас соединение было исследовано при использовании модели GPI – подвздошной кишки морской свинки, отличающейся от MVD более стабильной и продолжительной работой во времени. Соединение 36 в концентрации

$4.22 \cdot 10^{-9}$ моль/л оказывает эффект, равный терапевтическому индексу морфина (ED_{50}), в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л на органс GPI.

Таким образом, данные фармакологических исследований подтверждают правильность нашего подхода к выбору лигандов опиатных рецепторов и свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований в этой области

Выводы.

- 1 Синтезирован ряд 1,3- и 1,5-дикарбонильных соединений 2,2-диметилтетрагидропирана, пиперидина и тропана.
- 2 Исследованы регио- и стереохимические особенности взаимодействия пиперидонов-4 с халконами в условиях реакции Михаэля. Установлено, что в случае 1,2,5-триметилпиперидин-4-она процесс не завершается на стадии 1,5-дикетона, а приводит к продукту последующей внутримолекулярной альдольной конденсации.
- 3 На основе 1,3- и 1,5-дикарбонильных соединений синтезирован ряд новых биядерных конденсированных гетероциклов, включающих структурные фрагменты 2,2-диметилтетрагидропирана, пиперидина и тропана.
- 4 Установлено, что реакции пиперидонов-4 и 2,2-диметилтетрагидропиранона-4 с замещенными бензальцетонами протекают стереоселективно с образованием декагидроизохинолиновых и декагидроизохроменовых производных.
- 5 Проведен дизайн и синтез потенциальных лигандов μ -, δ - и κ -опиатных рецепторов, отличающихся по своим структурным критериям от существующих замещенных и поликонденсированных пиперидиновых производных
- 6 Ряд полученных соединений изучен на функциональную активность опиатных рецепторов на модели изолированных органов. Показано, что все испытанные соединения оказывают анальгетический эффект, при этом одно из них превосходит по активности морфин.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ.

1 С.З. Вацадзе, М.Л. Косточка, В.П. Лезина, В.Г. Винокуров, Н.В. Зык Синтез новых конденсированных биядерных гетероциклов на основе 1,3- и 1,5-дикарбонильных производных 2,2-диметилтетрагидропирана // ХГС, 2004, № 1, стр 77-81

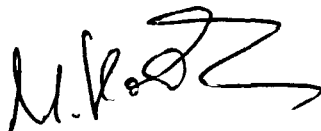
2 Mikael L Kostochka, Valentina P Lezina, Adam I Stash, Sergey Z, Vatsadze, Nikolay V Zyk
4a-Hydroxy-2,3,8a-trimethyl-6-oxo-8-phenylperhydroisoquinolinium chloride // Acta Cryst 2004,
E60, o1472-1473

3 М Л Косточка, С З Вацадзе, Н В Зык Синтез конденсированных бициклических систем
на основе 1,3- и 1,5-дикетонов 2,2-диметилтетрагидропиранона-4 // «Ломоносов 2001»,
международная конференция студентов и аспирантов, Москва, 2001, сб тезисов, с 108

6 М Л Косточка, С З Вацадзе, Н В Зык, Особенности протекания реакции Михаэля при
получении 1,5-дикарбонильного производного 1,2,5-триметилпиперидина // «Ломоносов
2002», международная конференция студентов и аспирантов, Москва, 2002, сб тезисов, с 63

7 M. Kostochka, S Vatsadze, N Zyk Study of specific features Michael's reaction during 1,5-
dicarbonyl derivative of 1,2,5-trimethylpiperidine synthesis // «39th IUPAC Congress and 86th
Conference of the Canadian Society for Chemistry», Canada, ON, 2003, p 280

8 С З Вацадзе, М Л Косточка, В П Лезина, В Г Винокуров, П М Клодт, Н В Зык Дизайн и
синтез новых потенциальных лигандов μ - и δ -опиатных рецепторов в ряду декагидро-4а-
оксиизохинолин-6-онов // «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», X
Всероссийская научная конференция, Саратов 2004, сб. тезисов, с. 71-74



Подписано в печать 18.11 2004 года. Заказ № 84 .
Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,5 . Тираж 70 экз.
Отпечатано на ризографе в отделе оперативной печати и информации
Химического факультета МГУ.





РНБ Русский фонд

2006-4

26510

19 НОЯ 2004