

2,6,8,12-ТЕТРААЦЕТИЛ-2,4,6,8,10,12-ГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАН: ПОЛУЧЕНИЕ И НОВЫЕ ПУТИ ПРИМЕНЕНИЯ

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

Институт проблем химико-энергетических технологий СО РАН, г. Бийск

Исследован процесс каталитического гидрогенолиза 4,10-дибензил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана до 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в среде уксусной кислоты. Получены различные ацильные производные 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана, обладающие выраженной биологической активностью.

Ключевые слова: 4,10-дибензил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан, каталитический гидрогенолиз, 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан, ацилирование, биологическая активность.

The catalytic hydrogenolysis of 4,10-dibenzyl-2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane to 2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane in acetic acid was studied. Different acyl derivatives of 2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane exhibiting a pronounced bioactivity were synthesized.

Key words: 4,10-dibenzyl-2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane, catalytic hydrogenolysis, 2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane, acylation, biological activity.

ВВЕДЕНИЕ

2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (ГА) является промежуточным продуктом в синтезе 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (ГАВ, CL-20) – мощного взрывчатого соединения нового поколения.

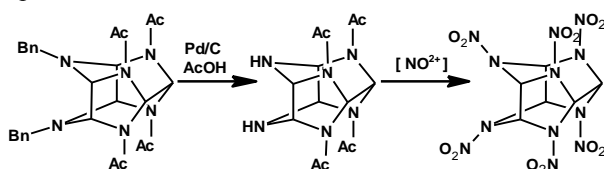


Рис. 1. Схема получения ГАВ

Кроме того, согласно литературным данным различные производные гексаазаизовюрцитана могут проявлять разные виды биологической активности [1-4]. В связи с этим назрела необходимость в усовершенствовании методов синтеза ГА с целью снижения трудоемкости и себестоимости его производства. Основным методом получения является каталитический гидрогенолиз 4,10-дибензил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (ДБТА) в среде различных растворителей [5, 6]. Недостатки данных методов: использование дорогостоящих растворителей для проведения реакции гидрогенолиза и выделения готового продукта, большой расход (до 70 % от массы субстрата) катализатора, в качестве которого использовался дорогостоящий 10 %-ный палладий на угле.

В рамках представленной работы была проведена оптимизация процесса получения ГА каталитическим гидрогенолизом ДБТА в уксусной кислоте с использованием в качестве катализатора 5%-ного палладия на угле, а так же показана возможность получения различных ацильных производных ГА с высокой биологической активностью.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Каталитический гидрогенолиз ДБТА

Литературные данные показывают, что проведение каталитического гидрогенолиза в среде муравьиной кислоты или смеси муравьиной и уксусной кислот в различных концентрациях приводит к смеси продуктов, в которой преобладают 4,10-диформил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан и 4-формил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан [7]. Таким образом, решение об использовании только уксусной кислоты может иметь практическую ценность.

Для определения оптимальной концентрации уксусной кислоты была проведена серия экспериментов. В автоклав загружали ДБТА, катализатор (10 % от веса субстрата) и уксусную кислоту (6 мл на 1 г субстрата), набирали водород до давления 5 кгс/см² и включали перемешивание. Реакция проводилась при температуре 50 °С. Кривые скорости поглощения водорода при использовании уксусной кислоты различной концентрации представлены на рисунке 1.

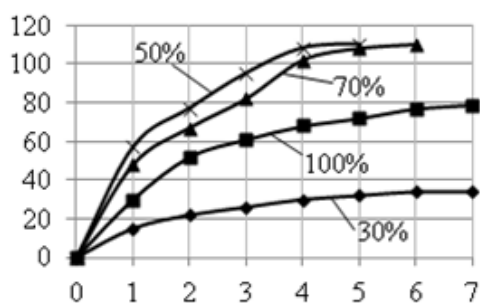


Рис. 2. Скорость поглощения водорода (в %) при использовании уксусной кислоты различной концентрации в течение 7 часов

По графикам скорости поглощения водорода видно, что проведение реакции в 50 %-ной уксусной кислоте является наиболее предпочтительным. Через четыре часа поглощение водорода составило 110 % от теоретического (лишние 10 % тратятся на активацию катализатора и побочные реакции). Выход ТА составляет 90 %. В ледяной уксусной кислоте скорость гидрогенолиза существенно замедляется, что приводит к неполному прохождению реакции. По-видимому, это связано с плохой растворимостью ТА в уксусной кислоте. Наблюдаемая кристаллизация ТА в реакционной массе, по-видимому, препятствует дальнейшему прохождению реакции. При проведении процесса в уксусной кислоте с концентрацией 30 % поглощение водорода останавливается на уровне 35 %, что объясняется низкой растворимостью ДБТА в сильно разбавленной кислоте.

Температурную оптимизацию процесса проводили в 50 % - ной кислоте (6 мл на 1г субстрата) при давлении 5 кгс/см². По кривым поглощения водорода можно сказать (рисунок 2), что температура 70°C является наиболее оптимальной для проведения реакции. Увеличение температуры до 90°C незначительно увеличивает скорость гидрогенолиза и, таким образом, не имеет практического значения.

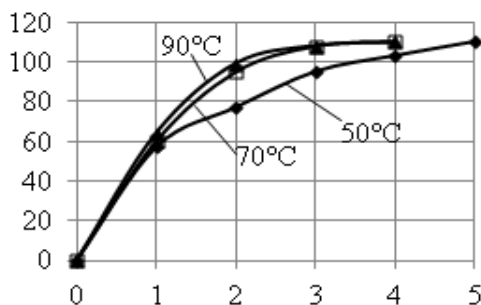


Рис. 3. Скорость поглощения водорода (в %) при проведении процесса в различных температурных режимах в течение 5 часов

Эксперименты с загрузкой катализатора в количестве 10-30 % от массы субстрата показали, что загрузка в количестве 10% оказалась наиболее оптимальной. Дальнейшее увеличение количества катализатора не-

целесообразно, в связи с незначительным повышением скорости реакции и выхода целевого продукта.

Снижение давления водорода до 2-3 кгс/см² увеличивает продолжительность реакции до 5 часов, а проведение процесса при давлении выше 5 кгс/см² не оказывает существенного влияния на скорость процесса. Установлено, что давление водорода 5 кгс/см² является оптимальным.

Ацилирование ТА

Строение 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана дает возможность изучения реакций замещения водорода аминогрупп, например реакции ацилирования.

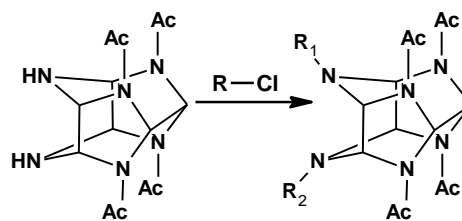


Рис. 4. Схема ацилирования ТА

Подбор условий реакции проводился на примере синтеза 4,10-добензоил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. В условиях кипения ацетонитрила были получены наилучшие результаты по времени реакции и выходу конечного продукта, при проведении реакции в диметилформамиде увеличивается время реакции и уменьшается выход. Так же использование ДМФА в качестве растворителя затрудняет выделение целевого продукта в связи с повышенной растворимостью последнего. В нашем эксперименте было обнаружено, что присутствие оснований для связывания хлороводорода не обязательно, что так же отмечается и в литературе [8]. В качестве ацилирующего агента использовались хлорангидриды органических кислот, имеющих высокую биологическую активность.

Таким образом, реакции проводились в среде ацетонитрила при температуре кипения растворителя. Время процесса составляло от 2 до 30 часов. Полнота протекания реакции отслеживалась по ТСХ.

Нами так же разработан метод селективного введения одной ацильной группы в молекулу ТА под действием хлорангидридов органических кислот.

Строение соединений (таблица 1) подтверждается ЯМР- и ИК-спектроскопией. ИК-спектроскопия всех дизамещенных производных подтверждает отсутствие аминогрупп в полученных соединениях, а в случаях монозамещения регистрируется сигнал незамененной аминогруппы (3300–3180 см⁻¹).

Табл. 1. Полученные соединения и их свойства

Заместители R ₁ и R ₂	Тпл, °С
R ₁ , R ₂ =H	
2-метоксициннамоил	210-211(разл.)
3-метоксициннамоил	197-200
4-метоксициннамоил	189-192(разл.)
2-хлорциннамоил	300-302
3-хлорциннамоил	198-199
4-хлорциннамоил	210
4-метоксибензоил	217-219
2-хлорбензоил	258-259(разл.)
3-хлорбензоил+	341-342(разл.)
R ₁ =R ₂	
бензоил	359-361
никотинил	316
изоникотинил	251-252
3-нитробензоил	236-238
4-нитробензоил	277-280
4-метоксибензоил	288-291
4-хлорбензоил	346-349
фенилацетил	238-239
2-хлорфенилацетил	> 360
4-хлорфенилацетил	250-253
2-нитроциннамоил	316-317(разл.)
3-нитроциннамоил	326-328(разл.)
4-нитроциннамоил	329-332(разл.)
4-метоксициннамоил	221-224
2-хлорциннамоил	313-315
3-хлорциннамоил	228-231
4-хлорциннамоил	302-304

Можно сказать, что при ацилировании 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана хлорангидридами кислот возможно получение широкого ряда соединений. В настоящее время ведутся исследования возможности присоединения ацильных заместителей в положение 10 в молекулах 4-замещенных производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. В случае получения положительных результатов такого исследования возможно будет присоединять к каркасным аминам по 2 различных фармакофорных группировки, имеющих либо различный спектр действия, либо усиливающих действие друг друга.

Использование ацетонитрила позволяет получать продукты с высокими выходами без дополнительного выделения и очистки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления определяли на приборе для определения точки плавления фирмы "Stuart", модель SMP 30. ИК-спектры соединений регистрировали на приборе "Инфралюм ФТ-801". Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе "Bruker AM-400" с рабочей частотой 400,13 МГц для ядер ¹H и 100,61 МГц для ядер ¹³C, растворитель – ДМСО-d₆. Хроматографический анализ проводился на хроматографе ВЭЖХ с МС-детектором Agilent 1200.

Методика получения 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан

В автоклав объемом 300 мл загружают 25 г ДБТА, 5 г 5 % Pd/C, 150 мл 50 % - ной уксусной кислоты.

Автоклав закрывают, продувают 3 раза азотом и 2 раза водородом. Затем подают водород под давлением 5 кгс/см² и включают перемешивание. Реакцию проводят при температуре 70–75 °С в течение 3 часов. Затем катализатор отфильтровывают, а реакционную массу упаривают на ротационном испарителе до вязкого состояния. К упаренной массе приливают 150–200 мл спирта и перемешивают 15–20 минут. Кристаллический продукт отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход ТА составляет 15 г (92 %), чистота продукта 98 % (по ВЭЖХ). Т пл = 360 °С (с разложением). Катализатор, промытый на фильтре горячей уксусной кислотой и водой, используют повторно.

Общая методика получения диацильных производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

К раствору 0,03 моль соответствующего хлорангидрида в 50 мл ацетонитрила добавляют 0,01 моль 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятят с обратным холодильником до тех пор, пока по тонкослойной хроматографии обнаруживается наличие исходного вещества на старте хроматограммы (элюент – ацетон). Полученный осадок отфильтровывают, промывают несколько раз ацетонитрилом и высушивают на воздухе. При необходимости повторяют промывку горячим ацетонитрилом.

В случае пиридиновых производных продукты, выделенные в виде гидрохлоридов, растворяют в воде и обрабатывают содой до нейтральной реакции. Полученные суспензии выдерживают при температуре 2–5 °С в течении суток, затем отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и сушат на воздухе.

Общая методика получения моноацильных производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана.

К раствору 0,01 моль 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 50 мл ацетонитрила (раствор должен быть полностью прозрачным) добавляют 0,025 моль соответствующего хлорангидрида. Суспензию кипятят с обратным холодильником до тех пор, пока по тонкослойной хроматографии обнаруживается наличие исходного вещества. Полученный осадок отфильтровывают, промывают несколько раз ацетонитрилом и высушивают на воздухе. При необходимости повторяют промывку горячим ацетонитрилом, при обнаружении в продукте следовых количеств исходного тетраацетила возможно кипячение продукта в воде, а затем отфильтрованный продукт вновь промывают ацетонитрилом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе работы были определены оптимальные условия получения ТА каталитическим гидрогенолизом ДБТА в среде разбавленной уксусной кислоты. Проведение процесса в 50 % - ной уксусной кислоте (6 мл на 1 г ДБТА), использование в качестве

катализатора 5 % - ного палладия на угле (10 % от веса ДБТА) при температуре 70–75 °С и давлении водорода 5 кгс/см² позволяет получить ТА с выходом 90 – 92 %.

Показаны простые способы ацилирования 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с получением моно- и ди- ацильных производных. Полученные соединения успешно проходят доклинические скрининговые исследования с целью выявления у них антигипоксической и ноотропной активности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Gialih L., Hou-Jen T., Yi-Hon T., Bioorg. & Med. Chem. Let., 13, pp. 2887-2890. 2003.
2. Толстикова Т.Г., Морозова Е.А., Сысолятин С.В., Калашников А.И., Жукова Ю.И., Сурмачев В.Н., Хим. в инт. уст. развития, 18, С. 511-516, 2010.
3. Пат. 2565766 Российская Федерация, МПК C07D A61P. 4- (3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12гексаазатетрацикло [5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан в качестве анальгетического средства и способ его получения" [Текст]/ Крылова С.Г., Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г., Рыбалкина О.Ю., Лопатина К.А., Сысолятин С.В., Калашников А.И., Малыхин В.В., Дыгай А.М., Жданов В.В., Ворожцов А.Б., Жуков А.С.; патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» (RU), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН) (RU), № 2014146024/04; заявл.17.11.2014; опубл. 23.09.2015.
4. Пат. 2558148 Российская Федерация, МПК C07D A61P. "4,10-Бис(±)-5-бензоил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло [5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан в качестве анальгетического средства и способ его получения" [Текст]/ Крылова С.Г., Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г., Рыбалкина О.Ю., Лопатина К.А., Сысолятин С.В., Калашников А.И., Малыхин В.В., Дыгай А.М., Жданов В.В.; патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» (RU), Феде-

ральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН) (RU), №2014128155/04; заявл.09.07.2014; опубл. 27.07.2015.

5. Пат. 2146676 Российская Федерация. Способ выделения производного гексаазаизовюрцитана, содержащего ацильную группу (варианты), способ получения тетраацилбис (арилметил)гексаазаизовюрцитана и способ получения тетраацетилгексаазаизовюрцитана / Тамоцу Кодама, Харуюки Миноура, Нобухиза Мияке, Сецуо Ямамацу, Цутому Кацумата. - № заявки 98104124/04; заявлено 14.10.1997; опубл. 20.03.2000.

6. Пат. 6297373 США. Method for acylation hexakis(arylmethyl)hexaazaisowurtzitane / N. Ishihara, T. Kodama, N. Miyake et al. - № заявки 09/508581; заявлено 14.10.1998; опубл. 02.10.2001.

7. Sysolyatin S.V., Kalashnikov A.I., Malykhin V.V., Surmacheva I.A., Sakovich G.V., Inter. J. Energ. Mat. and Chem. Prop., 9, №4, p. 365. 2010.

8. Dong K., Sun C., Song J., Wei G., Pang S., Org. Proc. Research & Develop., 18, P. 1321. 2014.

Кулагина Дарья Александровна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории химии азотсодержащих соединений ИПХЭТ СО РАН, тел. (3854) 30-10-58, e-mail: imbiri@rambler.ru

Малыхин Валерий Викторович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии азотсодержащих соединений ИПХЭТ СО РАН, тел. (3854) 30-10-58, e-mail: astro-78@mail.ru

Сысолятин Сергей Викторович – доктор химических наук, заведующий лабораторией лаборатории химии азотсодержащих соединений ИПХЭТ СО РАН, профессор НИ ТГУ, тел. (3854) 30-59-85, e-mail: admin@ipcet.ru

Шевченко Алина Валерьевна – лаборант лаборатории химии азотсодержащих соединений ИПХЭТ СО РАН, магистрант БТИ АлтГТУ, тел. (3854) 30-10-58, e-mail: Mev-knoni@bk.ru

Арбагозова Анна Андреевна – лаборант лаборатории химии азотсодержащих соединений ИПХЭТ СО РАН, магистрант БТИ АлтГТУ, тел. (3854) 30-19-45, e-mail: domosedka1994@mail.ru

2,6,8,12-TETRAACETYL-2,4,6,8,10,12- HEXAAZAIWURTZITANE: SYNTHESIS AND NEW APPLICATIONS

D.A. Kulagina, V.V. Malykhin, S.V. Sysolyatin, A.V. Shevchenko

Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Biysk

Abstract - The catalytic hydrogenolysis of 4,10-dibenzyl-2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane to 2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane in acetic acid was studied. Different acyl derivatives of 2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane exhibiting a pronounced bioactivity were synthesized.

Key words: 4,10-dibenzyl-2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane, catalytic hydrogenolysis, 2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane, acylation, biological activity.

REFERENCES

1. Gialih L., Hou-Jen T., Yi-Hon T., Bioorg. & Med. Chem. Let., 13, pp. 2887-2890. 2003.
2. Tolstikova T.G., Morozova E.A., Sysolyatin S.V., Kalashnikov A.L., Zhykova U.I., Surmachev V.V. *Chemistry for Sustainable Development*, 18, P. 511-516, 2010.
3. Krylova S.G.; Amosova E.N.; Zueva E.P.; Razina T.G.; Rybalkina O.J.; Lopatina K.A.; Sysolyatin S.V.; Kalashnikov A.I.; Malykhin V.V.; Dygaj A.M.; Zhdanov V.V.; Vorozhtsov A.B.; Zhukov A.S. «4-(3,4-DIBROMOTHIOPHENE CARBONYL)-2,6,8,12-TETRAACETYL-2,4,6,8,10,12-HEXAAZATETRACYCLO[5,5,0,0,0]DODECANE AS ANALGESIC AGENT AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF» RU Patent 2565766 (C1), Oktober 20, 2015.
4. Krylova S.G.; Amosova E.N.; Zueva E.P.; Razina T.G.; Rybalkina O.J.; Lopatina K.A.; Sysolyatin S.V.; Kalashnikov A.I.; Malykhin V.V.; Dygaj A.M.; Zhdanov V.V., «4,10-BIS(±)-5-BENZOYL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-A]PYRROLE-1-CARBONYL)-2,6,8,12-TETRAACETYL-2,4,6,8,10,12-HEXAAZATETRACYCLO[5,5,0,0,0]DODECANE AS ANALGETIC MEANS AND METHOD OF ITS OBTAINING» RU Patent 2558148 (C1), July 27, 2015.
5. Kodama T.; Minoura K.; Mijake N.; Jamamatsu S.; Katsumata T. «METHOD OF ISOLATION OF DERIVATIVE OF HEXAAZAIWURTZITAN CONTAINING ACYL GROUP (VARIANTS), METHOD OF SYNTHESIS OF TETRAACYLHEXAAZAIWURTZITAN». RU Patent 2146676 (C1), Mach 20, 2000.
6. Kodama T.; Ishihara N.; Minoura H.; Miyake N.; Yamamatsu S. «Method for acylating hexakis (arylmethyl) hexaazaisowurtzitane» USA Patent 6297373 (B1). October 2, 2001.
7. Sysolyatin S.V., Kalashnikov A.I., Malykhin V.V., Surmacheva I.A., Sakovich G.V., Inter. J. Energ. Mat. and Chem. Prop., 9, №4, p. 365. 2010.
8. Dong K., Sun C., Song J., Wei G., Pang S., Org. Proc. Research & Develop., 18, P. 1321. 2014.

Kulagina Darya Alexandrovna – Postgraduate Student, Junior Research Scientist of Laboratory of Nitrogen-Containing Compounds Chemistry IPCET SB RAS, tel. (3854) 30-10-58, e-mail: imbiri@rambler.ru

Malykhin Valeriy Viktorovich – Candidate of Chemical Sciences, Senior Research Scientist of Laboratory of Nitrogen-Containing Compounds Chemistry IPCET SB RAS, tel. (3854) 30-10-58, e-mail: astro-78@mail.ru

Sysolyatin Sergey Viktorovich – Doctor of Chemical Sciences, Head of Laboratory of Nitrogen-Containing Compounds Chemistry IPCET SB RAS, Professor National Research Tomsk State University, tel. (3854) 30-59-85, e-mail: admin@ipcet.ru

Shevchenko Alina Valerievna – Assistant of Laboratory of Nitrogen-Containing Compounds Chemistry IPCET SB RAS, Master Student BTI Alt-STU, tel. (3854) 30-10-58, e-mail: Mev-knoni@bk.ru

Arbagozova Anna Andreevna – Assistant of Laboratory of Nitrogen-Containing Compounds Chemistry IPCET SB RAS, Master Student BTI Alt-STU, tel. (3854) 30-19-45, e-mail: domosedka1994@mail.ru