

УДК 547.833 + 541.634

О. Т. ЖИЛКИБАЕВ

## СТЕРЕОХИМИЯ 3-ФЕНИЛ-2-АЗАБИЦИКЛО[4.4.0]ДЕКАН-5-ОНОВЫХ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ

## Сообщение V. СИНТЕЗ И СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ РАЗЛИЧНЫХ 3-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ-2-АБИЦИКЛО[4.4.0]ДЕКАН-5-ОНОВ

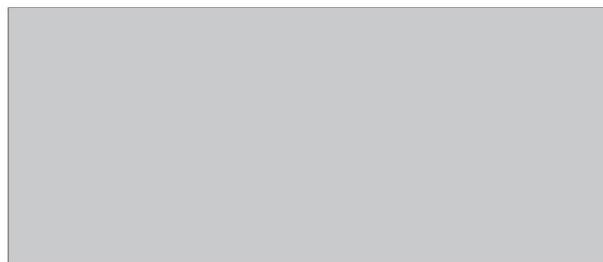
(Представлена академиком НАН РК К. Д. Пралиевым)

Разработан одностадийный способ синтеза 3-диметоксифенил-2-азабицикло[4.4.0] декан-5-онов, отличающихся взаимным расположением метоксильных групп в фенильном кольце при C<sup>3</sup>. В каждом случае со значительным преобладанием g-изомера образуется смесь двух изомеров азабициклодекана (g, a), которые разделены на индивидуальные формы с установлением их пространственных строений. Стереизомеры аминокетона (g, a) имеют *транс*-сочленение циклов, но отличаются ориентацией диметоксифенила при C<sup>3</sup>, который в g-изомерах ориентирован экваториально, а в a – аксиально.

В последние годы активно ведется поиск лекарственных веществ в ряду производных азабициклодекана. Среди них обнаружены обезболивающие вещества, не имеющие морфиноподобных эффектов, сердечно-сосудистые вещества, антиаритмики, анестетики, антигипертонические препараты, агонисты допамина и др. [1, 2]. Дальнейшее изучение их производных позволит найти новые пути их синтеза и практического применения в качестве физиологически активных препаратов.

Азабициклодеканоны являются ключевыми синтонами фармакологически активных веществ и аналогов природных алкалоидов. Кроме того, многие алкалоиды и спазмолитики в своей молекуле содержат фенильный, диметоксифенильный и диметоксифенилэтильные фрагменты [3–17]. В связи с этим предполагалось, что одновременное содержание в молекуле азабициклодеканового каркаса и перечисленных выше групп может привести к эффективным физиологически активным соединениям. С другой стороны, эти соединения служат удобными объектами для изучения некоторых фундаментальных вопросов современной органической химии, таких, как стереохимия и конформационный анализ. Таким образом, в развитие исследований в этой области разработаны препаративные методы синтеза и изучена стереоизомерия различных азабициклодекан-5-онов, имеющих при C<sup>3</sup> 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- и 3,5-диметоксифенильные заместители.

3-диметоксифенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-оны до настоящего времени остаются неизу-



R

- 3 3',4'-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-;
- 4 3',5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-;
- 5 2',3'-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-;
- 6 2',4'-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-;
- 7 2',5'-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-.

ченными типами производных азабициклодекана.

Исходным продуктом для получения целевых соединений служил 1-ацетилциклогексен-1 (1). Кротоновая конденсация 1 с 3,4-диметоксибензальдегидом (вератровым альдегидом) в присутствии насыщенного метанольного раствора гидроксида калия при 25–30 °С приводит к образованию в-(3,4-диметоксифенил)винил-1-циклогексенилкетона (2). Очистить диенон (2) вакуумной перегонкой не удастся, так как он почти полностью осмоляется, что является слабым звеном этого метода. При циклизации 2 с аммиаком в сыром виде образуется аминокетон 3 с 17 %-ным выходом, из-за чего этот метод является препаративно мало приемлемым.

Далее азабициклодеканон (3) получали одностадийным способом, минуя синтез диенона (2). При конденсации 1-ацетилциклогексена-1 (1) 3,4-диметоксибензальдегидом в присутствии ацета-

та аммония в абсолютном этаноле образуется смесь двух изомеров 3-(3 $\epsilon$ ,4 $\theta$ -диметоксифенил)-2-азабицикло[4,4,0]декан-5-она (**3**  $\gamma$ ,  $\alpha$ ) с выходом 37,5 %.  $\gamma$ -Изомер азабициклодеканона (**3**) выделен в виде гидрохлорида (**3**  $\gamma$ ·HCl), для чего реакционную смесь разбавляли эфиром с последующим прибавлением конц. HCl. Выпавший гидрохлорид **3**  $\gamma$  отфильтровывали, промывали смесью этанол-эфир (1:5) для удаления окрашенных примесей и переводили в основание. Из фильтрата в небольшом количестве выделили второй изомер (**3**  $\alpha$ ). В результате изолировано 71,2 % (от общего количества смеси изомеров) стереоизомера **3**  $\gamma$  и 6,8 % - **3**  $\alpha$ .

Аналогично конденсацией 3 $\epsilon$ ,5 $\theta$ -, 2 $\theta$ ,3 $\theta$ -, 2 $\theta$ ,4 $\theta$ -, и 2 $\theta$ ,5 $\theta$ -диметоксibenзальдегидов ацетилциклогексеном (**1**) и ацетатом аммония получали соответственно 3-(3 $\epsilon$ ,5 $\theta$ - диметоксифенил)- (**4**), 3-(2 $\theta$ ,3 $\theta$ - диметоксифенил)- (**5**), 3-(2 $\theta$ ,4 $\theta$ - диметоксифенил)-(**6**), и 3-(2 $\theta$ ,5 $\theta$ - диметоксифенил)-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-оны (**7**). Каждый из азабициклодеканонов **4-7** состоит из двух стереоизомеров, которые были разделены на индивидуальные формы многократной кристаллизацией из гексана и хроматографированием на колон-

ке с оксидом алюминия. Общие выходы и соотношения изомеров приведены в табл. 1.

Пространственное строение стереоизомеров полученных азабициклодеканонов **3-7**  $\gamma$ ,  $\alpha$  доказано сравнением их физико-химических свойств (температуры плавления, данных ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК и масс-спектрометрии).

В ИК-спектрах азабициклодеканонов **3-7**  $\gamma$ ,  $\alpha$  и их гидрохлоридов имеются интенсивные полосы поглощения в области 1700–1715  $\text{cm}^{-1}$ , соответствующие валентным колебаниям карбонильной группы.

Из литературных данных известно, что наиболее устойчивой конформацией азабициклодеканов является *транс*-сочленение циклогексанового и пиперидинового колец. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **3-7** также подтверждают *транс*-конформацию (табл. 2, 3). Так, в ПМР спектрах синтезированных азабициклодекан-5-онов, снятых в хлороформе, наблюдается отдельно от других сигнал протона H<sup>3</sup> в области  $\delta$  3,92–4,37 м.д. в виде дублета (10,6–11,8 Гц) дублетов (3,0–3,4 Гц) (табл. 2). Большая величина КССВ соответствует аксиально-аксиальному взаимодействию протонов H<sup>3</sup> и H<sup>4</sup><sub>a</sub>, что

Таблица 1. Выходы и некоторые физико-химические характеристики стереоизомеров 3-диметоксифенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онов (**3-7**)

Индекс соед.	Выход, %	Соотн. изом., %	Т.пл, °С	$r_f$	Найдено/Вычислено, %				Брутто-формула
					C	H	N	Cl	
3 $\gamma$	37,5	71,2	125-126	0,38	70,40/70,56	8,12/8,01	5,01/4,84	–	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
3 $\alpha$		6,8	133-134	0,14	70,70/70,56	8,02/8,01	4,64/4,84	–	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
3 $\gamma$ ·HCl	97,3	–	240-241	–	62,69/62,66	7,60/7,42	4,54/4,30	10,68/10,88	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> NCl
3 $\alpha$ ·HCl	95,8	–	218-219	–	62,51/62,66	7,67/7,42	4,13/4,30	11,04/10,88	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> NCl
4 $\gamma$	32,4	70,8	137-138	0,42	70,43/70,56	7,92/8,01	4,93/4,84	–	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
4 $\alpha$		7,2	120-121	0,18	70,64/70,56	8,12/8,01	4,76/4,84	–	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
4 $\gamma$ ·HCl	96,8	–	212-213	–	62,62/62,66	7,38/7,42	4,19/4,30	10,72/10,88	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> NCl
4 $\alpha$ ·HCl	97,1	–	187-188	–	62,70/62,66	7,51/7,42	4,25/4,30	10,81/10,88	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> NCl
5 $\gamma$	21,4	62,4	130-131	0,57	7,60/70,56	7,98/8,01	4,93/4,84	–	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
5 $\alpha$		7,8	113-114	0,40	7,49/70,56	7,97/8,01	5,03/4,84	–	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
5 $\gamma$ ·HCl	98,7	–	193-194	–	62,59/62,66	7,37/7,42	4,27/4,30	11,09/10,88	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> NCl
5 $\alpha$ ·HCl	97,8	–	256-257	–	62,71/62,66	7,46/7,42	4,37/4,30	10,71/10,88	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> NCl
6 $\gamma$	24,8	68,9	86-87	0,56	70,44/70,56	8,09/8,01	4,78/4,84	–	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
6 $\alpha$		8,4	109-110	0,36	70,74/70,56	7,94/8,01	4,80/4,84	–	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
6 $\gamma$ ·HCl	98,9	–	200-201	–	62,68/62,66	7,61/7,42	4,53/4,30	10,76/10,88	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> NCl
6 $\alpha$ ·HCl	94,7	–	183-184	–	62,48/62,66	7,19/7,42	4,22/4,30	10,94/10,88	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> NCl
7 $\gamma$	23,2	64,8	94-95	0,52	70,49/70,56	8,08/8,01	4,89/4,84	–	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
7 $\alpha$		8,2	128-129	0,32	70,61/70,56	7,96/8,01	4,79/4,84	–	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
7 $\gamma$ ·HCl	98,2	–	206-207	–	62,59/62,66	7,48/7,42	4,24/4,30	10,86/10,88	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> NCl
7 $\alpha$ ·HCl	96,4	–	179-180	–	62,71/62,66	7,38/7,42	4,26/4,30	10,94/10,88	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> NCl

Таблица 2. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  стереоизомеров азабициклодекана 3-7  $\gamma, \alpha$

Индекс соед.	Химические сдвиги, $\delta$ , от ТМС, м.д.					КССВ, J, Гц		
	$\text{H}^3$	$\text{H}^4_a$	$\text{H}^4_e$	$\text{H}^1$	$\text{H}^6$	$\text{H}^3\text{H}^4_a$	$\text{H}^3\text{H}^4_e$	$\text{H}^4_a\text{H}^4_e$
3 $\gamma$	3,92	2,56	2,48	2,57	2,14	11,8	3,4	14,0
3 $\alpha$	4,61	2,90	2,85	2,45	2,10	6,0	3,1	14,2
4 $\gamma$	3,88	2,54	2,46	2,55	2,14	11,6	3,4	14,0
4 $\alpha$	4,59	2,88	2,84	2,43	2,10	6,0	3,2	14,4
5 $\gamma$	4,37	2,59	2,51	2,63	2,12	11,8	3,4	12,5
5 $\alpha$	4,84	2,95	2,71	2,34		6,4	2,0	14,8
6 $\gamma$	4,25	2,55	2,50	2,55	2,08	10,6	3,0	12,0
6 $\alpha$	4,80	2,95	2,71	2,35	2,11	6,2	1,2	14,6
7 $\gamma$	4,31	2,57	2,50	2,59	2,12	11,2	3,2	12,2
7 $\alpha$	4,82	2,95	2,71	2,35	2,10	6,3	1,4	14,6

отвечает экваториальному расположению диметоксифенильной группы.

На основании анализа спин-спинового взаимодействия протонов при  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^1$  и  $\text{C}^6$  можно сделать вывод о сочленении циклогексанового и пиперидинового колец и расположении заместителя при  $\text{C}^3$  в азабициклодеканох 3-7 г. Как видно из табл. 2, сигналы протонов при  $\text{C}^4$  соединений 3-7 г представлены триплетом в области  $\delta$  2,55–2,59 м.д. и дублетом дублетов при  $\delta$  2,48–2,51 м.д. с константами  $^2J_{\text{H}^3\text{H}^4_e} = 12,0\text{--}14,0$ ,  $^3J_{\text{H}^4_a\text{H}^3} = 10,6\text{--}11,8$  и  $^3J_{\text{H}^4_e\text{H}^3} = 3,0\text{--}3,4$  Гц. В этой же области при  $\delta$  2,55–2,63 м.д. резонирует протон  $\text{H}^1$ , сигнал которого имеет форму триплета дублетов с расщеплениями 10,2–10,8 и 3,0–3,5 Гц. Такая форма возникает, если протон  $\text{H}^1$  испытывает два приблизительно равных по величине аксиально-аксиальных  $^3J_{\text{H}^1\text{H}^6_a}$  и  $^3J_{\text{H}^1\text{H}^6_e}$  и одно аксиально-экваториальное  $^3J_{\text{H}^1\text{H}^6_e}$  взаимодействия. Аналогичный триплет дублетов с такими же значениями констант обнаруживается при  $\delta$  2,07–2,14 м.д., что принадлежит протону  $\text{H}^6$ . Таким образом, приведенные данные сви-

детельствуют о *транс*-сочленении циклов и экваториальной ориентации диметоксифенильной группы при  $\text{C}^3$  в азабициклодеканох 3-7 г.

Для уточнения отнесения сигналов при  $\delta$  2,63 и 2,12 м.д. к угловым протонам  $\text{H}^4_a$  и  $\text{H}^4_e$  проводилось дейтерирование азабициклодеканоа 5 г в условиях кето-енольной таутомерии. В спектре дейтерированного аналога исчезают сигналы протонов  $\text{H}^4_a$ ,  $\text{H}^4_e$  и  $\text{H}^8_a$ . Сигнал протона  $\text{H}^1_a$  наблюдается в виде дублета (10,0 Гц) дублетов (3,0 Гц) при  $\delta$  2,63 м.д. Правильность отнесения подтверждается также протонированием азабициклодеканоа 5 г, при этом сигнал протона  $\text{H}^1$  смещается в слабые поля и наблюдается отдельно от других в виде триплета (10,5 Гц) и дублетов (3,5 Гц).

В ПМР-спектрах азабициклодеканонов 3-7 а сигналы протонов  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4_a$  и  $\text{H}^4_e$  представляют собой дублеты дублетов, смещенные в слабые поля по сравнению с соответствующими сигналами в спектрах соединений 3-7 г. В области  $\delta$  2,34–2,45 м.д. наблюдается триплет (10,0–10,8 Гц) дублетов (3,0–3,5 Гц) протона  $\text{H}^1$ . Найденные величины констант  $^3J_{\text{H}^3\text{H}^4_a} = 6,0\text{--}6,4$ ,  $^3J_{\text{H}^3\text{H}^4_e} = 1,2\text{--}3,1$  и

Таблица 3. Данные спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  для соединений 3-7

№ соед.	ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м. д.									
	$\text{C}^1$	$\text{C}^2$	$\text{C}^3$	$\text{C}^4$	$\text{C}^5$	$\text{C}^6$	$\text{C}^7$	$\text{C}^8$	$\text{C}^9$	$\text{C}^{10}$
3 $\gamma$	61,6	145,2	60,7	40,7	211,5	55,8	22,1	31,6	23,2	25,3
3 $\alpha$	60,1	143,1	58,3	38,3	210,2	55,4	21,8	31,3	22,9	25,1
4 $\gamma$	61,6	146,3	61,1	41,2	211,8	55,9	22,4	31,6	23,3	25,5
4 $\alpha$	60,6	144,2	59,1	38,8	210,4	55,6	21,7	31,4	23,0	25,2
5 $\gamma$	61,3	144,9	60,5	40,5	211,3	55,7	22,2	31,5	23,2	25,4
5 $\alpha$	60,2	143,2	58,6	38,1	210,3	55,3	21,6	31,3	23,1	25,3
6 $\gamma$	61,4	145,0	60,5	40,6	211,4	55,6	22,0	31,5	23,2	25,2
6 $\alpha$	59,9	143,3	58,4	38,5	210,4	55,2	21,7	31,2	22,8	25,0
7 $\gamma$	61,5	145,1	60,6	40,4	211,6	55,7	22,1	31,5	23,1	25,4
7 $\alpha$	60,0	143,0	58,2	38,1	210,1	55,3	22,6	31,1	22,8	25,3

${}^2J_{\text{H H e}}^{3,4} = 14,2-14,8$  Гц типичны для экваториального протона  $\text{H}^3$ . Это указывает на то, что диметоксифенильные заместители при  $\text{C}^3$  в а-изомерах расположены аксиально.

Химические сдвиги и КССВ ароматических протонов для каждого типа замещения в фенильном радикале строго характеристичны и могут быть использованы для опознания замещения.  $J_o = 6,0-9,4$ ;  $J_m = 1,2-3,1$   $J_n = 0,2-1,5$  Гц,  $d = 7,26 + d_o + d_m + d_n$ , где  $7,26$  – химический сдвиг протонов бензола,  $d_o$ ,  $d_m$ ,  $d_n$  – постоянные экранирования заместителем, находящимся в орто-, мета- и пара-положениях к рассматриваемому протону.

Химические сдвиги атомов углерода в спектрах ЯМР  ${}^{13}\text{C}$  выделенных стереоизомеров 3-диметоксифенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онов приведены в табл. 2. Отнесение сигналов углеродных атомов проводилось по форме и ширине мультиплетов монорезонанса ЯМР  ${}^{13}\text{C}$ . Сравнительный анализ спектров ЯМР  ${}^{13}\text{C}$  индивидуальных стереоизомеров 3 г и 3 а (табл. 3) показывает, что значения химических сдвигов углеродных атомов циклогексановых колец  $\text{C}^{1,6-10}$  совпадают или имеют очень близкие значения. Эти данные свидетельствуют о одинаковом конформационном расположении указанных атомов углерода в стереоизомерных азабициклодеканонах. Значения химических сдвигов для атомов углеродов  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^4$  *Ci* (*ipsa* – углеродный атом в диметоксифенильном радикале) в а-изомере смещены в сильную область по сравнению с этими же



значениями в g-изомере. Существенное смещение в сильное поле ( $\Delta d = 2,4$  м.д.) претерпевает химически сдвиг углерода  $\text{C}^3$  в а-изомере, что связано с аксиальным расположением диметоксифенильного радикала в последнем.

3-7 g

3-7 а

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о *транс*-сочленении циклогексанового и пиперидинового колец в стереоизомерных 3-(3 $\theta$ ,4 $\theta$ -диметоксифенил)-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онах (3–7), но они отличаются ориентацией диметоксифенила при  $\text{C}^3$ . В азабициклодеканонах 3–7 г диметоксифенильная группа ориентирована экваториально, а в стереоизомерных им

3–7 а – аксиально.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на спектрометре UR-20 в растворе  $\text{CCl}_4$ , основания – в таблетках с KBr, гидрохлориды – в таблетках KCl. ПМР-спектры записывались на спектрометре WP-360 фирмы Bruker (360 МГц) в растворе дейтерированного хлороформа и пиридина с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС или ГМДС (химический сдвиг последнего относительно ТМС – 1,94 м.д.).

#### Синтез стереоизомеров

3-(3 $\theta$ ,4 $\theta$ -), 3-(2 $\theta$ ,3 $\theta$ -), 3-(2 $\theta$ ,4 $\theta$ -), 3-(2 $\theta$ ,3 $\theta$ -) и 3-(3 $\theta$ ,5 $\theta$ -диметоксифенил)-*транс*-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онов (3-7)

b-(3 $\theta$ ,4 $\theta$ -диметоксифенил)винил-1-циклогексенилкетон (2). К смеси 45,0 г (0,362 моль) 1-ацетилциклогексена-1 (1) и 51,0 г (0,481 моль) 3,4-диметоксибензальдегида (вератрового альдегида) прикапывали 5 мл насыщенного раствора едкого калия в метаноле при 25–30 °С. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1,5–2 ч, нейтрализовывали 10 %-ным раствором серной кислоты, разбавляли водой и экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные экстракты сушили сернокислым магнием, и после удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме. В результате получили 29,91 г (18,25 % от теоретического) диенона (2).

Диенон (2) представляет собой желтое кристаллическое вещество с т. пл. 148–149 оС. Найдено, %: С 74,67; Н 7,40; Брутто-формула:  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 74,79; Н 7,40.

3-(3 $\theta$ ,4 $\theta$ -диметоксифенил)-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она (3 г, а). Взаимодействием неперегнанного диенона (2) с аммиаком получали смесь стереоизомеров азабициклодеканона 3 г, а с выходом 12,0 %. Низкий выход и трудность очистки от сопутствующих побочных продуктов делают этот метод препаративно мало приемлемым. Это соединение (3 г, а) получается в одну стадию с более высоким выходом исходя из 1-ацетилциклогексена-1 (1) следующим способом.

К смеси 40,5 г (0,326 моль) ацетилциклогексена (1), 54,17 г (0,326 моль) 3,4-диметоксибензальдегида, 36,41 г (0,391 моль) сухого ацетата аммония и 100 мл этанола прибавляли 5 капель пиперидина и перемешивали при 45–50 °С в течение 3 ч. К охлажденной реакционной смеси

добавляли 200 мл эфира и обрабатывали 65 мл конц. соляной кислоты. Выпавший гидрохлорид отфильтровывали и промывали смесью этанола с эфиром (1:5) для удаления окрашенных примесей. Затем гидрохлорид переводили в основание водным аммиаком, экстрагировали эфиром и получали 21,84 г стереоизомера **3** г с т. пл. 125–126 °С, с  $R_f$  0,38. Фильтрат, оставшийся после отделения гидрохлорида, обрабатывали аммиаком, основание экстрагировали эфиром и очищали пропусканием на колонке с оксидом алюминия (элюент – эфир: гексан – 1:5). Фракционной кристаллизацией очищенной смеси изомеров выделили 2,09 г **3** а с т.пл. 131–132 °С,  $R_f$  0,14 и 6,74 г неразделенной смеси изомеров. Общий выход смеси изомеров составляет 37,5 % от теоретического.

Аналогично получали стереоизомерные 3-(3 $\theta$ ,4 $\theta$ -), 3-(2 $\theta$ ,3 $\theta$ -), 3-(2 $\theta$ ,4 $\theta$ -), 3-(2 $\theta$ ,3 $\theta$ -) и 3-(3 $\theta$ ,5 $\theta$ -диметоксифенил)азабицикло[4.4.0]декан-5-оны (**4-7** г, б).

Выходы и физико-химические характеристики выделенных индивидуальных стереоизомеров азабициклодеканонов (**4-7** г, б) и их гидрохлоридов приведены в табл. 1.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. А.с. 675825 СССР, МКИ<sup>3</sup> С07Д. Гидрохлориды эпимеров по положению 5,1,2 е-диметил-транс-декагидрохинолин-4-спиро-2-(5-оксиметил-3-дигидрофурана), проявляющего противоритмическую активность, и способ их получения / Ахрем А.А., Ухова Л.И., Кузьмицкий Б.Б. и др.
2. А.с. 4332805 USA, МКУ<sup>3</sup> С07Д. Decahydroquinolinol derivatives and methods of treating cardiac arrhythmias or inducing local anaesthesia with them / Prost M., Urbain M.
3. Robison M.M., Pierson W.G., Dorfman L., Lamber B.F., Lusar R.A. The skeletal structure of lobinaline // *J. Org. Chem.* 1966. V. 31, N 10. P. 3206-3213.
4. Robison M.M., Lamber B.F., Dorfman L., Pierson W.G. The stereochemistry and synthesis of the Lobinaline ring system // *J. Org. Chem.* 1966. V. 31, N 10. P. 3220-3223.
5. Gauley R.E., Smith G.A. Synthesis of R-Laudanosine and 9-R-O-methylflavanine by asymmetric alkylation // *Tetrahedron Letters.* 1988. V. 29, N 3. P. 301-302.
6. Dali J.W., Witkop B., Tokuyama T., Nishikawa T., Karle I.L. / Gefirotoxins, histrionicotoxins and pumiliotoxins from the neotropical frog *Dendrobates histrionicus* // *Helv. Chim. Acta.* 1977. V. 60. P. 1128-1140.
7. Dali J.W., Mc Neal E.A., Overman L.E., Ellison D.H. B. A new class of cardiotoxic agents; structure agents; structure – activity correlation for natural and syntetic analogues of the alkaloid pumiliotoxin B // *J. Med. Chem.* 1985. V. 28, N 4. P. 482-486.
8. Mena M., Valls N., Dorrega'n M., Bonjoch J. // Synthesis of enantiopure cis-decahydroquinolines from homotyramines by Birch reduction and aminocyclization // *Tetrahedron.* 2006. V. 62. P. 9166-9173.
9. Mena M., Bonjoch J. // Model studies in the lepadin series: synthesis of enantiopure decahydroquinolines by aminocyclization of 2-(3-aminoalkyl)cyclohexanones // *Tetrahedron.* 2005. V. 61. P. 8264-8270.
10. Gravier-Pelletier C., Maton W., Berto G., Le Merrer Y. / Synthesis and glicozilas inhibitory activity of enantiopure poly-hydroxylated octahydroindoles fnd decahydroquinolines, ana-logs to castanospermine // *Tetrahedron.* 2003. V. 59. P. 8721-8230.
11. Pre'vost N., Shipeman M. // Synthesis of substituted piperidines, decahydroquinolines and octahydroindolizines by radical rearrangement reactions of 2-alkylideneaziridines // *Tetrahedron.* 2002. V. 58. P. 7165-7175.
12. Mortari M., Ferroni Schwartz E.N., Schwartz C.A., Pier Jr. O.R., Santos M.M., Carlos Bloch Jr., Sebben A. // Main alkaloids from the Brazilian *dendrobatidae* frog *Epipedobates flavopictus*: pumiliotoxin 251 D, histrionicotoxin and decahydroquinolines // *Toxicon.* 2004. V. 43. P. 303-310.
13. Daly J.W., Carraffo H.M., Jain P., Spande T.F., Snelling R.R., Jamillo C., Pand A.S. // Arthropod-frog Connection: Decahydroquinoline and Pyrrolizidine Alkaloids Common to Mycosympatic Myrmisine Ants and Dendrobatide Frogs // *Journal of Chemical Ecology.* 2000. 26:1. 73-85.
14. Jones T.H., Gorman J.S.T., Snelling R.R., Delabie J.H.C., Blum M. S., Garraffo H.M., Jain P., Daly J.W., Spande T.F. // Further Alkaloids Common to Ants and Frogs: Decahydroquinoline and Qyinolizidine // *Journal of Chemical Ecology.* 1999. 25:5. 1179-1193.
15. Daly J.W. // Biodiversity of Alkaloids in Amphibian Skin: A Dietary Athropod Source // *Pure Appl. Chem.* 1998. V. 70, N 11.
16. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1988. Ч. I. С. 624.
17. Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Растительные алкалоиды – производные полиметиленаминов // *Успехи химии.* 2005. Т. 74, № 4. С. 411-427.
18. Ионин Б. И., Ершов Б. А., Кольцов А. И. ЯМР-спектроскопия в органической химии. Л.: Химия, 1983. 272 с.
19. Сергеев Н. М. Спектроскопия ЯМР. М.: Изд-во МГУ, 1981. 279 с.
20. Травень В. Ф. Электронная структура и свойства органических молекул. М.: Химия, 1998. 384 с.

#### Резюме

3-диметоксифенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-ондарды синтездеудің бір сатылы әдісі табылды, олардың айырмашылықтары C<sup>3</sup> атомындағы фенил сақинасында метокси топтарының өзара орналасуына байланысты. Әр жолы g-изомердің айқын басымдылығымен азабициклодекандардың екі изомерінің қоспасы (g, a) түзіледі. Олар жеке формаларға бөлініп, кеңістік құрылымдары анықталды. Аминокетонның стереоизомерлері (g, a) транс-мүшелене жапсарлаққан, ал өзгешеліктері C<sup>3</sup> атомындағы диметоксифенил тобының бағытталуында: ол g-изомерде – экваториалды, ал а-да аксиалды бағытталған.

#### Summary

One-stage method of synthesis of 3-dimethoxyphenyl-2-azabicyclo[4.4.0] decan-5-ones, characterized by mutual arrangement of methoxyl groups in the phenyl ring at C<sup>3</sup> has been developed. In each case with a considerable predominance of g- isomer there forms a mixture of two isomers of azabicyclo-