УДК 574.833 + 541.634

О. Т. ЖИЛКИБАЕВ

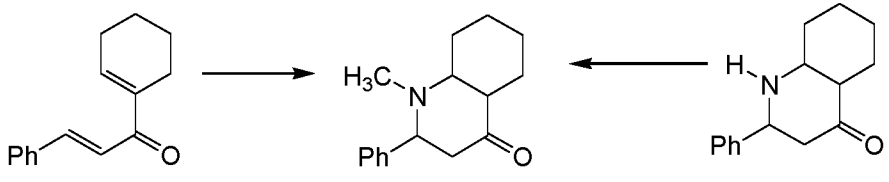
СТЕРЕОХИМИЯ 3-ФЕНИЛ-2-АЗАБИЦИКЛО[4.4.0]ДЕКАН-5-ОНОВЫХ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ *СООБЩЕНИЕ XI.* СИНТЕЗ И СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ 2-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛ-2-АЗАБИЦИКЛО[4.4.0]ДЕКАН-5-ОНА

Синтезирована и изучена стереоизомерия 2-метил-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0] декан-5-оновых аналогов природных алкалоидов. Выделены индивидуальные стереоизомеры и установлены их пространственные структуры. Устойчивые стереоизомеры (α и γ) имеют термодинамически более выгодные конформации с *транс*-сочленением циклов, отличаясь лишь различной ориентацией (*е, а*) фенильной группы при C^3. Третий изомер (β) имеет конформацию с *цис*-сочленением колец с экваториальным фенильным радикалом. Структура этих стереоизомеров подтверждена также встречным синтезом – путем N-метилирования соответствующих индивидуальных стереоизомеров 3-фенил-2-азабицикло [4.4.0]декан-5-она формалином в муравьиной кислоте.

Изыскание лекарственных средств, близких по структуре к природным, является одним из наиболее перспективных путей поиска новых препаратов. Азабициклодекановый каркас составляет основу многих природных алкалоидов. Алкалоид растительного происхождения – лобиналин является 2-метил-7,9-дифенильным аналогом азабициклодекана [1,2]. Среди производных азабициклодекана, содержащих в своей молекуле фенильные группы, известны соединения, обладающие выраженной обезболивающей, психостимулирующей и другой фармакологической активностью (3-фенил-, 4-фенил-, 6-фенид-, 3,5-дифенилпроизводные и т.д.) [3-10]. В связи с этим в продолжение исследований по синтезу, стереохимии и химическим превращениям 3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она [11,12] выглядит перспективно. Нами синтезирован и изучен стереоизомерный состав его N-метильного производного (2).

Реакция β-стирил-Δ'-циклогексенилкетона (1) с водным раствором метиламина приводит к образованию смеси трех стереоизомеров (из четырех теоретически возможных) аминокетона 2 с общим выходом 70 %. Разделение смеси на индивидуальные формы (2 α, β, γ) осуществляют колоночной хроматографией на оксиде алюминия и дробной кристаллизацией из гексана. При этом выделено 63,9 % индивидуального 2 γ, 6,3 % стереоизомера 2 α и в незначительном количестве 1,2 % *цис*-изомера 2 β.

Пространственное строение индивидуальных изомеров 2 α, β, γ доказано с помощью масс-спек-



1 **2** **3**

трометрического определения молекулярного веса, данных ИК- , ЯМР ^{1}H- и ^{13}C- спектроскопии.

В ИК-спектрах изомеров 2 α, β, γ наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 1695–1700 см$^{-1}$, принадлежащая валентному колебанию карбонильной группы. Кроме того, имеются все характеристичные полосы поглощения исходного азабициклодеканона (3 α, β, γ), за исключением полосы при 3320 см$^{-1}$, соответствующей валентным колебаниям N–H-группы. Больмановская полоса в спектре 2 γ более интенсивна, чем у аминокетона 3 γ. Такое усиление интенсивности больмановской полосы связано с наличием дополнительного *транс*-фрагмента, включающего связь H – C – N-метильной группы и неподеленной пары азота. Известно, что интенсивность полос в больмановской области поглощения для третичных аминов, как и для вторичных аминов, зависит от числа *транс*-фрагментов и, следовательно, отражает ориентацию заместителя при C^3 [13,14].

В ПМР спектре изомера 2 α сигнал протона H^3 расположен при δ 3,99 м.д. в виде триплета с расщеплением 4,8 Гц. Химические сдвиги протонов при C^4 совпадают, так как проявляется случайная магнитная эквивалентность H^4_a, H^4_e. Сигналы этих протонов представлены дублетом с таким же расщеплением и составляют 9,2 Гц, что соответствует экваториальному расположению протона при C$_2$ и аксиальному – фенильной группы. Сигнал протона 2H в спектре 2 α представлен дублетом (6,6 Гц) дублетов (2,6 Гц). Сигналы обоих ангулярных протонов α-изомера отчетливо наблюдаются при δ 2,10 м.д. и δ 2,27 м.д. в виде триплетов (9,8 Гц) дублетов (2,8 Гц) и свидетельствуют о *транс*-сочленении колец.

В ПМР-спектре соединения 2γ хорошо видны сигналы протонов H^3, H^4_a, H^4_e (табл.2). Значения вицинальных констант $^3J_{H^3H^4_a}$=11,2 и $^3J_{H^3H^4_e}$=4,0 Гц подтверждают экваториальное расположение заместителя при C^3. Сигналы ангулярных протонов (H^1, H^6), по форме которых определяются способы сочленения, перекрыты другими. В спектре гидрохлорида – 2γ·HCl в D$_2$O ⟩⟍⓪⊲◊⊑⌋ ⌊□⌊∫⌊⌇ ⌊®⊆^{3} и H^1 приблизительно на δ 1,4 м.д. сдвинуты в слабые поля и наблюдаются отдельно. Сигнал протона H^1 представляет собой триплет (10 Гц) дублетов (3,5 Гц), что однозначно указывает на *транс*-сочленение циклов.

Изомерный ему аминокетон 3 β отличается только способом сочленения циклов. Этот вывод следует из данных ПМР-спектра, в слабых полях отдельно от других сигналов наблюдаются сигналы, соответствующие протонам при C^1, C^3 и C^8. Химические сдвиги протонов при C^4 совпадают, их суммарное расщепление 14,6 Гц указывает на аксиальную ориентацию протона H^3 и экваториальную – фенила. Сигнал протона H^1 представляет собой дублет (9,5 Гц) триплетов (5,0 Гц), сигнал протона H^6 обнаруживается в виде размытого триплета с константой в 5,0 Гц. Оба сигнала значительно смещены в слабые поля

Таблица 1. **Некоторые физико-химические характеристики стереоизомерных 2-μεςθλ-3-ϋηϋαθφθκλξ[4.4.0]δεκϋν-5-ξνξβ (2 α, β, γ)**

№ соед.	Выход, %	Соотн. изом.,%	Темп. пл.,^{0}C	R_f	Найдено / Вычислено, %				Брутто-формула
					C	H	N	Cl	
2 α	63,6	86-87	0,38	78,89/ 78,97	8,78/ 8,70	5,63/ 5,76	–	$C_{16}H_{21}ON$	
2 β	73,8	6,3	111-112	0,59	78,91/ 78,97	8,61/ 8,70	5,82/ 5,76	–	$C_{16}H_{21}ON$
2 γ		1,2	50-51	0,78	79,07/ 78,97	8,63/ 8,70	5,69/ 5,76	–	$C_{16}H_{21}ON$
2 α·HCl	97,63	–	206-207	–	68,77/ 68,68	7,84/7,93	5,11/ 5,01	12,63/ 12,67	$C_{16}H_{22}ONCl$
2 β·HCl	98,42	–	191-192	–	68,59/ 68,68	7,87/ 7,93	4,89/5,01	12,74/ 12,67	$C_{16}H_{22}ONCl$
2 γ·HCl	98,63	–	178-179	–	68,84/ 68,68	8,04/ 7,93	4,93/ 5,01	12,58/ 12,67	$C_{16}H_{22}ONCl$

Таблица 2. **Спектры ЯМР ^{1}H стереоизомеров азабициклодекана (2 α, β, γ)**

Индекс соединения	Химические сдвиги, δ от ТМС, м.д.						КССВ, J, Гц		
	н^3	H^4_a	H^4_e	H^1	H^6	Ph	н^{3}H^4_a	H^{3}H^4_e	H^4_aH^4_e
2 α	3,99	3,05	2,81	2,27	2,10	7,21	6,2	2,8	–
2 β	3,67	2,60	2,45	3,23	2,90	7,29	8,2	6,3	–
2 γ	3,32	2,72	2,42	2,40	2,12	7,26	12,2	3,0	13,6

Таблица 3. **Химические сдвиги атомов углерода стереоизомеров 2-метил-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она (2 α, β, γ)**

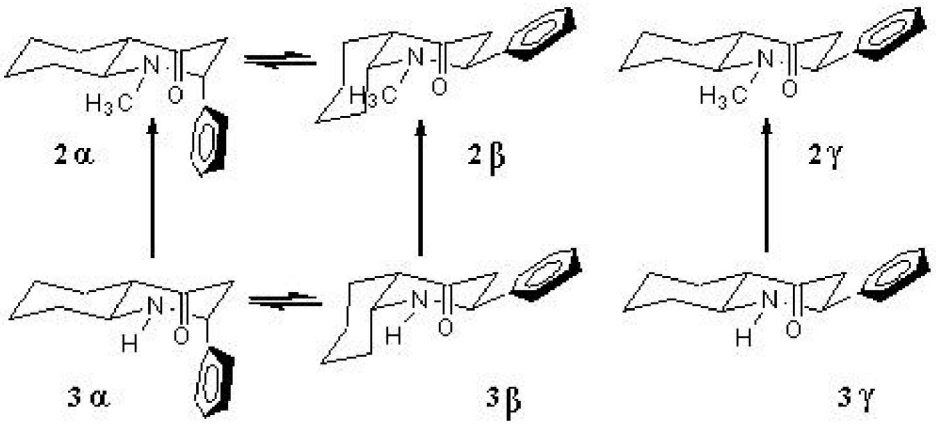
Изомер	C^1	C^3	C^4	C^5	C^6	C^7	C^8	C^9	C^{10}	C_i
2 α	57,5	56,9	44,5	210,1	56,7	23,9	25,6	25,2	33,0	140,2
2 β	53,2	57,4	49,6	209,7	49,7	21,3	25,7	25,2	29,1	143,7
2 γ	63,7	62,5	49,8	209,8	55,2	24,0	25,5	25,1	32,8	142,4

по сравнению с их расположением в спектрах изомеров 2 γ и 2 α. Отличие по форме сигналов ангулярных протонов в изомере 2 β и величины их химических сдвигов свидетельствует о *цис*-сочленении циклов. Из величины расщеплений следует, что протон H^1 испытывает одно диаксиальное и два аксиально-экваториальных взаимодействия, тогда как протон H^6 испытывает три аксиально-экваториальных взаимодействия, приблизительно равных по величине, и не имеет ни одного диаксиального. Такие виды взаимодействий ангулярных протонов с соседними возможны лишь при экваториальном расположении протона при C^1 и аксиальном – протона при C^6 относительно пиперидинового цикла. В спектре гидрохлорида аминокетона 2 β дублет триплетов испытывает сдвиг в слабые поля на δ 0,55 м.д., тогда как триплет смещен на δ 0,3 м.д. Эти данные подтверждают правильность отнесения сигналов при δ 3,23 и δ 2,90 м.д. протоном H^1 и H^6 соответственно (табл. 2).

Спектры ЯМР ^{13}C изомеров 2 α и 2 γ практически совпадают, за исключением сигналов от C^1, C^3, C^4 и C_i что вызвано различной ориентацией τ ενθλΰ β οπξρςπΰν ρςβε (ςΰαλ. 3). В ροεκςπε α-изомера эти сигналы испытывают сильнопольный сдвиг, что соответствует аксиальному положению фенила при C^3. Кроме того, существенное смещение в сильное поле (Δδ = 2,2 м.д.) претерпевает химический сдвиг C_i (*ipsa*-углеродный атом в фенильном радикале), что связано с аксиальной ориентацией фенильной группы в последнем. Спектр ЯМР ^{13}C изомера 2 β отличается от двух предыдущих большим сдвигом в сильные поля сигнала C^1 и появлением сильнопольного сдвига C^{10}. Это является дополнительным подтверждением о *транс*-сочленении циклов в изомерах 2 α и 2 γ и *цис*-сочленении – в изомере 2 β.

Таким образом, установлено, что устойчивые стереоизомеры 2-метил-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она (2 γ и 2 α) имеют термодинамически более выгодные конформации двух кресел с экваториально-экваториальным *транс*-сочленением пиперидинового и циклогексанового колец, отличаясь лишь различной пространственной ориентацией (*e,a*), фенильного радикала при C^3. Изомер 2 β имеет *цис*-сочленение колец с экваториальным фенилом.

Правильность установленных структур стереоизомеров (2 α, γ и β) подтверждается и встречным синтезом – путем N-метилирования соответствующих индивидуальных изомеров 3-фенил-2-азабицикло[4.4.0] декан-5-она (3 α, γ и β). Полученные этим путем образцы N-метильных азабициклодеканонов (2 α, β и γ) не показывали депрессию температуры плавления в пробе смешения с вышеописанными образцами, выделенных из смеси изомеров.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записаны на спектрометре UR-20 в растворе CCl_4, основания в таблетках KBr, гидрохлориды в KCl. ПМР-спектры записывались на спектрометре WR-360 фирмы Bruker (360 МГц) в растворе дейтеритованного хлороформа и пиридина с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС или ГМДС (химический сдвиг последнего относительно ТМС – 1,94 м.д.).

Синтез стереоизомерных 3-метил-3-фенθλ-2-ΰιΫαθφθκλξ[4.4.0]δεκΫν -5-ξνξβ (2α, β, γ). К 60,5 г (0,248 моля) β-стирил-Δ'-циклогексенилкетона (1) прибавляли 235 мл водного раствора метиламина в 120 мл этилового спирта. Смесь нагревали при 75–80 °С в течение 5ч, после охлаждения подкисляли соляной кислотой (1:1), и нейтральные продукты многократно экстрагировали эфиром. Водно-кислый раствор при охлаждении насыщали поташом, смесь изомеров основании экстрагировали эфиром и сушили над $MgSO_4$. Отгонкой эфира получали 64,53 г (73,8 % от теоретического) смеси изомеров 2 α, β, γ с температурой кипения 139–140 °С при 1,5 мм рт.ст., n_D^{20} 1,5350.

Разделение смеси стереоизомеров (2 α, в, г) **на индивидуальные формы**. В стеклянную хроматографическую колонку с внутренним диаметром 4 см, высотой 120 см загружали 500 г оксида алюминия III степени активности. Затем в хроматографическую колонку засыпали хорошо растертый с адсорбентом 12 г смеси изомеров (2 α, β, γ) и элюировали смесью эфир – гексан (2:1). Отбор фракции элюата проводили по 10–15 мл. Ход разделения контролировали методом ТСХ на оксиде алюминия. В результате разделения в индивидуальном виде получали 7,66 г (63,9 % от общего количества смеси) изомера – 2 γ, 0,76 г (6,3 %) – 2 α и 0,14 г (1,2 %) – 2 β.

Βρςπεχνϋι ρθνςεη ρςεπεξθηξμεπξβ 2 α, β, γ осуществляли путем N-метилирования соответствующих изомеров 3-фенил-2-азабицикло[4.4.0] декан-5-она (3α, β и γ) формалином в муравьиной кислоте. Выходы продуктов метилирования: 3α – 77,8%, 3β – 72,6 и 3γ – 80,3%, соответственно.

Выходы, константы и данные элементного анализа стереоизомеров 2 α, β, γ и их гидрохлоридов приведены в табл. 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Robison M.M., Pierson W.G., Dorfman L., Lamber B.F.,* Lusar R.A. The skeletal structura of lobinaline // J.Org.Chem.1966. V. 31, N 10. P. 3206-3213.

2. *Robison M.M., Lamber B.F., Dorfman L., Pierson W.G.* The stereochemistry and synthesis of the Lobinaline ring systhem // J.Org.Chem.1966. V. 31, N 10. P. 3220-3223.

3. *Elderfild R.C., Wark B.H.* Dihidroqunolines. I. The action of metal hydrides on quaternary quinolinium salts // Acta polon.pharmac. 1968. V.25, N 2. P.543-548.

4. Koelsch C.F., Ostercamp D.L. Synthesis of angylarly substituted octa- and decahyaroquinolines // J.Org.Chem. 1961. V.26. P.1104-1106.

5. *Sigumoto N., Kugita H., Fujita T.* Syntheses of hydrogenated quinolines and isoquinolines as analgesics // Parm. Soc. Japan. 1955. V.75. P.177-179.

6. Sigumoto N., Oshiro S. // Tetrahedron 1960. V.8. P. 296-303.

7. *Murakosi J., Murata H.* // Parm. Soc. Japan.1964. V.84, N 7. P.674-679.

8. Авт.свид. СССР №374303 / Тиличенко М.Н., Московкина Т.В., Гилев А.П., Куриленко В.М. Способ получения 2,4-дифенилпергидрохинолина.

9. А.с.СССР № 675825 / Ахрем А.А.,Ухова Л.И., Кузьмицкий Б.Б. и др. Гидрохлориды эпимеров по положению 5 1,2*е*-диметил-*транс*-декагидрохинолин-4-спиро-2-(5-оксиметил-3-дигидрофурана), проявляющего противоаритмическую активность, способы их получения.

10. Патент США № 4332805 / Prost M.,Urbain M. Decahydroquinolinol derivatives and methods of theartining cardiac arrytmias or indysing local anaestetia with them.

11.*Жилкибаев О.Т., Пралиев К.Д., Рожнов В.Б., Соколов* Д.В. Стереохимия азотистых гетероциклов. VI. Стереоизомерия 2-фенилдекагидрохинолона-4 // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1984. № 2. С. 81-86.

12. *Жилкибаев О.Т. ,Пралиев К..Д., Клепикова С. Г //* Труды ИХН МОН РК: "Химия природных и синтетических биологически активных соединений". 2001. Т.76. С.113-115.

13. *Агашкин О.В., Артюхин В.И., Литвиненко Г.С. и* др. Атлас инфракрасных спектров пространственных изомеров декагидрохинолина. Алма-Ата, 1969. 114 с.

14. *Травень В.* Ф. Электронная структура и свойства органических молекул. М.: Химия, 1989. 384 с.

Резюме

Табиғи алкалоидтардың 2-метил-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онды аналогтары синтезделіп, стереоизомериясы зерттелген. Олар жеке стереоизомерлерге бөлініп, кеңістік құрылымдары анықталды: тұрақты (**3** а және 3 g) стереоизомерлері термодинамикалық тиімді транс-мүшелене жапсарласқан конформацияны иемденген, өзгешеліктері тек C^3-тегі фенил радикалының кеңістікте бағытталуында (е,а) ғана. Ал (3 b) изомеріндегі сақиналар цис-мүшелене жапсарласып, фенил тобы экваториалды бағытталған. Бұл стереоизомерлердің құрылымдары кері синтездеу – 3-фенил-2-азабицикло[4.4.0] декан-5-онның сәйкес жеке стереоизомерлерін (3 a, b, g) құмырсқа қышқылында формалинмен N-метилдеу жолымен де дәлелденді.

Институт химических наук

им. А. Б. Бектурова МОН РК,

г. Алматы

Поступила 13.09.2006 г.