

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

Сообщение VIII. СИНТЕЗ И СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ 2-[2-(3',4'-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ЭТИЛ]-3-ФЕНИЛ-2-АЗАБИЦИКЛО[4.4.0]ДЕКАН-5-ОНА

В последние годы после обнаружения азабициклодекановых алкалоидов с разнообразной биологической активностью химия азабициклодеканов получила новый импульс в своем развитии. Привлекает внимание также диметоксифенилэтильный фрагмент, являющийся структурной единицей разнообразных полиметиленаминовых алкалоидов [1]. Сочетание в одной молекуле азабициклодеканового каркаса и диметоксифенилэтильной группы в синтезированных соединениях делает их близкими структурными аналогами таких природных алкалоидов и спазмолитиков, как R-лаудонозин, лобиналин, сальсолидин, папаверин, но-шпа и др. [2–14]. Они являются великолепными моделями для всестороннего изучения взаимосвязей структура – активность. Имеющиеся литературные данные по биологической активности азабициклодекановых алкалоидов, а также накопленный опыт по их синтезу открывают перспективы для создания новых более эффек-

тивных лекарственных препаратов направленного действия и агрохимикатов.

Подобный подход использовали при получении 2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она (3). Было также изучено влияние природы амина на изомерный состав продуктов циклизации. Синтез данного аминокетона осуществляли гетероциклизацией стирил-1-циклогексенилкетона (1) с 2-(3',4'-диметоксифенил)этиламином (гомовератриламином) (2) в абсолютном этаноле. В результате реакции с 67 %-м выходом образуется смесь двух стереоизомеров (3 γ , β) со значительным преобладанием изомера 3 γ .

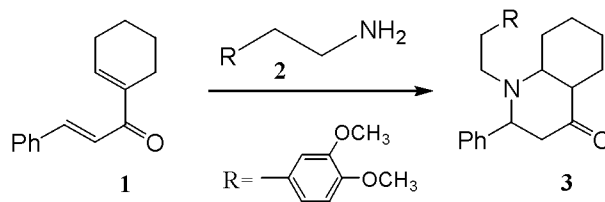


Таблица 1. Данные элементного анализа и физико-химические характеристики стереоизомеров азабициклодекана α , β и их гидрохлоридов

Индекс соед-я	Выход, %	Соотн. изом., %	Т. пл., °С	R_f	Найдено/ вычислено, %				Брутто- формула
					С	Н	N	Cl	
α	67,11	74,3	128-129	0,51	76,33/76,30	7,96/7,94	3,54/3,56	–	$C_{25}H_{31}NO_3$
β		2,0	94-95	0,64	76,27/76,30	7,97/7,94	3,59/3,56	–	$C_{25}H_{31}NO_3$
α -HCl	96,4	–	165-166	–	69,80/69,83	7,53/7,50	3,24/3,26	8,21/8,24	$C_{25}H_{32}NO_3Cl$
β -HCl	94,7	–	169-170	–	69,81/69,83	7,52/7,50	3,23/3,26	8,29/8,24	$C_{25}H_{32}NO_3Cl$

Полученная смесь пространственных изомеров α , β разделена на индивидуальные формы дробной кристаллизацией из гексана. В итоге изолировано 74,3 % (от общего количества смеси) изомера α и лишь 2 % – β . Физико-химические характеристики синтезированных соединений и их гидрохлоридов приведены в табл. 1.

Строение азабициклодеканонов α , β установлено с помощью ИК-, ЯМР 1H спектроскопии и данных микроанализа.

В ИК-спектрах стереоизомеров α , β имеются интенсивные полосы поглощения в области 1700–1715 cm^{-1} , характерные для соответствующих валентных колебаний карбонильной группы, для колебаний C=O группы.

В спектрах ЯМР 1H стереоизомера α обнаружен слабополюный сигнал в области δ 3,86 м.д. (за исключением сигналов протонов ароматических колец), обусловленный протоном H^3 , и наблюдается в виде дублета (3J 12,5 Гц) дублетов (3J 2,4 Гц). Вицинальные константы свидетельствуют об экваториальном расположении фенила при C^3 . Хотя в область резонанса метиленовых протонов заместителей у азота и попадают сигналы ангулярных протонов, однако отчетливо проявляется структура сигнала при C^1 , по которой можно судить о способе сочленения циклов. Этот сигнал представляет собой триплет (3J 10,0 Гц) дублетов (3J 3,2 Гц). Такая форма характерна для *транс*-сочленения циклов.

Изомерный ему аминокетон 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^6 . Значения вицинальных констант ($^3J_{H^3H^4a} = 11,2$ и $^3J_{H^3H^4e} = 3,6$ Гц), найденные из расщеплений сигнала протона H^3 , указывают на экваториальную ориентацию заместителя при C^3 . Полуширина слабозапрещенного в виде дублета (12 Гц) триплетов (4 Гц) сигнала составляет 20,0 Гц, тогда как полуширина неразрешенного сигнала равна 11,2 Гц. Обычно сигналы ангулярных протонов при *транс*-сочленении циклов проявляются в спектре триплетами дублетов с приблизительно одинаковыми константами и с полушириной 23–25 Гц. Малая полуширина (11,2 Гц) сигнала, расположенного в более сильном поле и поэтому признаку отнесенного к протону H^6 , возможна, если этот протон не испытывает диаксиального взаимодействия. Такой вариант может осуществиться при *цис*-сочленении циклов, когда протон при C^6 расположен аксиально, следовательно, протон при C^1 – экваториально к пиперидиновому циклу. В этом случае протон H^6_a испытывает три небольших взаимодействия порядка 3–4 Гц с соседними протонами при C^7 и другим ангулярным протоном. Протон H^1_e , будучи аксиальным к циклогексановому циклу, должен испытывать одно диаксиальное взаимодействие порядка 10–12 Гц и два аксиально-экваториальных с протонами $^3J H^{10}_e$ и H^6_a порядка 4 Гц, то есть ширина этого сигнала будет составлять 18–20 Гц, что и наблюдается в спектре. Отнесение

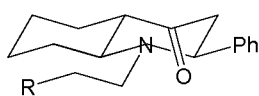
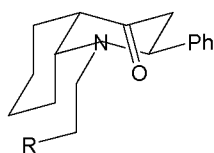
Таблица 2. Спектры ЯМР 1H стереоизомеров 2-[2-(3',4'-диметоксифенил) этил]-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она (α , β)

Индекс соед-я	δ , м.д. в $CDCl_3$					КССВ, J, Гц		
	H^3	H^4_a	H^4_e	H^1	H^6	$H^3H^4_a$	$H^3H^4_e$	$H^4_aH^4_e$
α	3,86	2,74	2,45	2,51	2,32	12,5	2,4	13,8
β	3,97	2,47	2,38	3,35	2,94	11,2	3,6	–

сигналов к ангулярным протонам подтверждается и тем, что в спектре гидрохлорида стереоизомера **3** β сигнал, приписанный протону H^1_a , испытывает более сильный сдвиг в слабые поля, чем сигнал удаленного от азота протона H^6_a .

Следует отметить, что ангулярные протоны при *цис*-сочленении циклов дезэкранированы на величину δ 0,6–0,8 м.д. по сравнению с этими же протонами при *транс*-сочленении. Этот факт можно объяснить разностью химических сдвигов аксиальных и экваториальных протонов в циклогексане (δ 0,5 м.д.), измеренной при низкой температуре, когда конверсия цикла заторможена, причем сигналы аксиальных протонов располагаются в более сильных полях. Причиной экранирования аксиальных протонов является анизотропия магнитной восприимчивости простых связей C – C циклогексанового кольца. При *транс*-сочленении циклов в азабициклодеканолах ангулярные протоны аксиальны сразу же к двум циклам, а при *цис*-сочленении – только к одному. Значит ангулярные протоны при *цис*-сочленении должны быть экранированы сильнее, чем при *транс*-. Наблюдаемые величины дезэкранирования превышают δ 0,5 м.д., что обусловлено влиянием анизотропии соседней связи C=O и неподеленной пары азота.

На основании изложенных данных выделенным индивидуальным стереоизомерам аминокетона **3** γ и **3** β приписаны следующие конфигурации:

**3** γ **3** β

Установление количественного соотношения и пространственного строения описанных изомеров **3** γ и **3** β позволяет сделать вывод о том, что гетероциклизация диенона **1** с гомовератриламином (**2**), в отличие от аммиака [15, 16], приводит к образованию двух стереоизомеров **3** γ и **3** β с резким преобладанием изомера **3** γ с экваториальной ориентацией фенила при C^3 и *транс*-сочленением циклов. Выделенный в незначительном количестве (2% от общего количества смеси изомеров) второй изомер **3** β является представителем *цис*-ряда. Это различие в изомерном составе продуктов объясняется влиянием природы

гомовератриламины **2** на стереохимический итог реакции гетероциклизации.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на спектрометре UR-20 в растворе CCl_4 , основания – в таблетках с KBr, гидрохлориды – в таблетках KCl. ПМР спектры записывались на спектрометрах WP-360 фирмы Bruker (360 МГц) в растворе дейтерированного хлороформа с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС.

Синтез стереоизомеров 2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онов (3** γ , β).** К раствору 25,0 г (0,118 моля) β -стирилциклогексенилкетона (**1**) в 300 мл этанола прикапывали в течение 1 ч 28,0 г (0,155 моля) 2-(3',4'-диметоксифенил)этиламина (гомовератриламины) (**3**) в 150 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при 45–50 °С в течение 20 ч. Этанол отогнали под вакуумом водоструйного насоса, остаток разбавили 150 мл эфира и несколько раз промывали водой для извлечения избытка исходного амина (**2**). После чего при охлаждении реакционную смесь подкисляли разбавленной соляной кислотой (1:1) и нейтральные продукты многократно экстрагировали эфиром. Охлажденный водно-кислый раствор обрабатывали поташом, выделившееся основание экстрагировали эфиром, сушили сернокислым магнием и растворитель отгоняли. Маслообразный остаток темно-коричневого цвета очищали пропусканием через колонку с оксидом алюминия и элюировали смесью эфира с гексаном в соотношении 1:2. После удаления растворителя получили 31,11 г (67,11 % от теоретического) смеси изомеров азабициклодеканоны **3** γ и **3** β .

Дробной кристаллизацией этой смеси из гексана изолировали 23,12 г (74,34% от общего количества смеси) стереоизомера **3** γ с т. пл. 128–129 °С и 0,62 г (2 % от общего количества смеси) стереоизомера **3** β с т. пл. 94–95 °С.

Выходы и физико-химические характеристики синтезированных азабициклодеканонов (**3** γ , β) и их гидрохлоридов приведены в табл. 1, 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Растительные алкалоиды — производные полиметиленаминов // Успехи химии. 2005. Т. 74, № 4. С. 411-427.
2. Robison M.M., Pierson W.G., Dorfman L., e.a. The skeletal structure of lobinaline // J. Org. Chem. 1966. V. 31, N 10. P. 3206-3213.

3. 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.
4. Dali J.W., Witkop B., Tokuyama T., e. a. Gefirotoxins, histrionitoxins and pumiliotoxins from the neotropical frog *Dendrobates histrionicus* // *Helv. Chim. Acta.* 1977. V. 60. P. 1128-1140.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Gravier-Pelletier C., Maton W., Berto G., Merrer Y. Le // Synthesis and glicozilas inhibitory activity of enantiopure polyhydroxylated octahydroindoles fnd decahydroquinolines, analogs to castanospermine // *Tetrahedron.* 2003. V. 59. P. 8721-8230.
9. Pre'vost N., Shipeman M. // Synthesis of sybstituted piperidines, decahydroquinolines and octahydroindolizines by radical rearrangement reactions of 2-alkylideneaziridines // *Tetrahedron.* 2002. V. 58. P. 7165-7175.
10. Mortari M., Ferroni Schwartz E.N., Schwartz C.A., e.a. // Main alkaloids from the Brazilian dendrobatidae frog *Epipedobates flavopictus*: pumiliotoxin 251 D, histrionicotoxin and decahydroquinolines // *Toxicon.* 2004. V. 43. P. 303-310.
11. Daly J.W., Carraffo H.M., Jain P., e.a. Arthropod-frog Connection: Decahydroquinoline and Pyrrolizidine Alkaloids Common to Mycosympatic Myrmisine Ants and Dendrobatide Frogs // *Journal of Chemical Ecology.* 2000. 26:1. 73-85.
12. Jones T.H., Gorman J.S.T., Snelling R.R., e. a. Further Alkaloids Common to Ants and Frogs: Decahydroquinoline and Qyino-lizidine // *Journal of Chemical Ecology.* 1999. 25:5. 1179-1193.
13. Daly J.W. // Biodiversity of Alkaloids in Amphibian Skin: A Dietary Athropod Source. *Pure Appl. Chem.* 1998. V. 70, N 11.
14. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. Ч. I. М.: Медицина, 1988. С. 624.
15. Жилкибаев О.Т., Пралиев К.Д., Рожнов В.Б., Соколов Д.В. Стереохимия азотистых гетероциклов. VI. Стереои-зомерия 2-фенилдекагидрохинолона-4 // *Изв. АН КазССР. Сер. хим.* 1984. № 2. С. 81-86.
16. Жилкибаев О.Т., Пралиев К.Д., Клепикова С.Г. Пространственное строение стереоизомеров 2-фенилдека-гидрохинолин-4-она // *Химия природных и синтетических биологически активных соединений.* Алматы, 2001. Т. 76. С. 113-115.

Резюме

2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3-фенилазабицикло[4-4.0]декан-5-онның синтезі жүзеге асырылып, стереоизомериясы зерттелген. Стереоизомерлер жеке түрде бөлініп, олардың кеңістік құрылымдары анықталды: аммиактан өзгешелігі, диенонды гомовератриламине мен гетероциклдегенде циклдері *транс*-мүшелене жапсарласқан аминокетонның айқын басымдылығымен екі стереоизомердің қоспасы түзіледі. Болмашы мөлшерде бөлініп алынған екінші изомер – *цис*-қатардың өкілі болып табылады. C³ атомындағы фенил тобы екі стереоизомерде де экваториалды бағытталған.

Summary

Synthesis and stereochemistry of 2-[2-(3',4'-dimethoxyphenyl)ethyl]-3-phenylazabicyclo[4.4.0]decan-5-one have been carried out and studied. Individual stereoisomers have been isolated and their spatial structures have been established: heterocyclization of dienone with homoveratrylamine, in contrast to ammonia, leads to the formation of two stereoisomers with sharp predominance of aminoketone with *trans*-coupling of cycles. The second isomer, isolated in a small quantity, is a representative of a *cis*-row. The both stereoisomers possess an equatorially-oriented phenyl group at C³.

УДК 574.833 + 541.634

Институт химических наук
им. А. Б. Бектурова МОН РК,
г. Алматы

Поступила 30.03.06г.