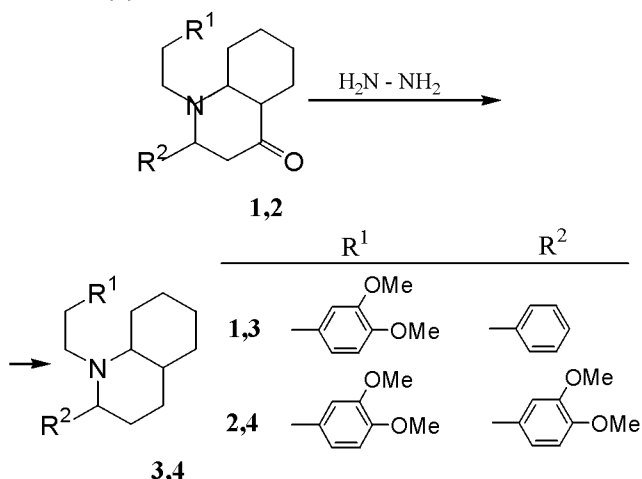


О. Т. ЖИЛКИБАЕВ

СООБЩЕНИЕ X. ВОССТАНОВЛЕНИЕ 2-[2-(3',4'-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ЭТИЛ]-3-ФЕНИЛ- И 2-[2-(3',4'-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ЭТИЛ]-3-(3',4'-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-2-АЗАБИЦИКЛО[4.4.0]-ДЕКАН-5-ОНОВ ПО МЕТОДУ КИЖНЕРА–ВОЛЬФА

Поиск лекарственных средств, близких по структуре к природным алкалоидам, является одним из наиболее перспективных путей. Азабициклодекановое ядро – основа многих природных алкалоидов растительного и животного происхождения [1–11]. Введение диметоксифенил- и диметоксифенилэтильных фрагментов в молекулу азабициклодекана делает их близкими структурными аналогами таких известных алкалоидов и спазмолитиков, как R-лаудонозин, папаверин, но-шпа, сальсолидин и др. [12].

Поэтому синтезированные нами 2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3-фенил- и 2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3-(3',4'-диметоксифенил)-*транс*-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-оны (1,2) являются ключевыми синтонами многих фармакологически активных веществ и аналогов природных алкалоидов. Целевые азабициклодеканы получены элиминированием кислорода карбонильной группы соответствующих аминокетонов (1,2) по методу Кижнера – Вольфа в модификации Хуанг – Минлона [13–16]. Реакция проводилась 85 %-м гидразингидратом в триэтиленгликоле в присутствии гидроксида калия при 120–125 °С. Восстановление аминокетонов 1 и 2 приводит к соответствующим 2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3-фенил- (3) и 2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3-(3',4'-диметоксифенил)-2-азабицикло- [4.4.0]деканам (4).



Физико-химические характеристики и данные элементного анализа приведены в табл. 1.

Пространственная структура синтезированных азабициклодеканов (3 и 4) установлена на основании анализа данных ИК-, ПМР-спектроскопии.

В ИК-спектрах 3 и 4 отсутствуют полосы поглощения в области 1700–1710 см^{-1} , характерные для валентных колебаний кетогрупп исходных аминокетонов 1 и 2.

В полученных соединениях (3, 4) сохраняется конформация исходных аминокетонов (1–5), в их ПМР спектрах вицинальные константы соответствуют *транс*-сочленению циклов и экваториальному расположению заместителя при C^3 (табл. 2).

В спектрах ПМР азабициклодеканов 3 и 4 в области δ 2,3–2,9 м.д. содержится четыре мультиплета, относящиеся к метиленовым протонам заместителя у азота. Ярко выраженная структура этих сигналов свидетельствует об отсутствии внутреннего вращения относительно связи $\text{C}^{11}-\text{C}^{12}$, т. е. фрагмент $\text{N}-^{11}\text{CH}_2-^{12}\text{CH}_2-\text{Ph}-3',4'-(\text{CH}_3\text{O})_2$ является жестко фиксированным в пространстве. При условии свободного вращения и достаточной разницы в химических сдвигах метиленовых протонов при C^{11} и C^{12} сигналы этих протонов выглядели бы как два триплета с одинаковыми константами (7 Гц), в случае совпадения химических сдвигов сигнал прописывается в виде синглета. В спектрах азабициклодеканов 3 и 4, как и в спектрах исходных аминокетонов (1, 2), имеющих 3,4-диметоксиэтильный заместитель у азота, в области δ 2,3 – 2,9 м.д. наблюдаются четыре триплета дублетов. Эти мультиплеты соответствует области резонанса метиленовых протонов при $\text{C}^{11} \text{H}_a \text{H}_b$ и при $\text{C}^{12} \text{H}_a \text{H}_b$, если учесть, что геминальные и диаксиальные константы приблизительно одинаковы по величине.

На основе изложенного можно заключить, что эти соединения существуют в наиболее устойчивой конформации, в которой азабициклодекановое

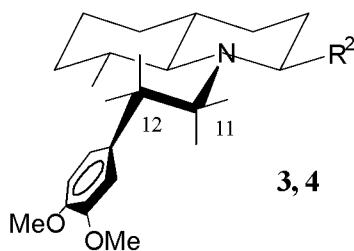
Таблица 1. Данные элементного анализа и физико-химические характеристики азабициклодеканов (3, 4) и их гидрохлоридов

№ соедин.	Выход, %	Темп. пл., °C	R _f	Найдено/вычислено, %				Брутто-формула
				C	H	N	Cl	
3	69,8	95-96	0,78	79,55/79,53	8,31/8,28	3,69/3,71	–	C ₂₅ H ₃₁ O ₂ N
3-HCl	97,3	209-210		72,49/72,53	7,76/7,79	3,41/3,38	8,60/8,56	C ₂₅ H ₃₂ O ₂ NCl
4	67,9	119-120	0,44	74,08/74,11	8,03/8,06	3,23/3,20	–	C ₂₇ H ₃₅ O ₄ N
4-HCl	94,7	211-212		68,39/68,41	7,67/7,65	3,00/2,96	7,51/7,48	C ₂₇ H ₃₆ O ₄ NCl

 Таблица 2. Спектры ЯМР ¹H азабициклодеканов (3 и 4)

№ соединения	Химические сдвиги, δ от ТМС м. д					КССВ, J, Гц		
	H ³	H ⁴ _a	H ⁴ _e	H ₁	H ⁷ _a	H ³ H ⁴ _a	H ³ H ⁴ _e	H ⁴ _a H ⁴ _e
3	3,46	1,66	1,71	2,12	1,05	7,9	6,0	–
4	3,39	1,70	1,70	2,12	1,05	8,0	7,2	–

ядро и диметоксифенильный радикал максимально удалены друг от друга. Устойчивость *транс*-форм **3** и **4** определяется не только стерическим фактором, когда вращение сильно затруднено объемными заместителями, но и электронным, когда осуществляется взаимодействие между *n*-парой азота и π -электронами фенильного кольца.



Наблюдаемое дезэкранирование протона H¹⁰_e порядка δ 0,6 м.д. диметоксифенилэтильным заместителем у азота можно объяснить эффектом Ван-дер-Ваальса, возникающим при сильном пространственном взаимодействии протона H¹⁰_e с близко расположенным к нему по пространству протоном H¹²_e. В этом случае электронные облака вокруг протонов деформируются, что приводит к сдвигу сигналов в слабые поля.

В спектрах ПМР азабициклодеканов **3**, **4** характерным признаком является наличие самого сильнополюсного сигнала в области δ 1,0 м.д., отстоящего от других в виде квартета дублетов, и аналогичного по форме. Такую форму имеют

сигналы протонов H⁵_a, H⁷_e и H¹⁰_a, тогда как протоны H¹⁰_a и H⁹_a представлены в спектре более сложными мультиплетами, а именно квартетами триплетов. Можно предположить, что этот сигнал около δ 1,0 м.д. относится к протону H⁷_e, так как он из указанных выше протонов (H⁵_a, H⁷_e и H¹⁰_a) наиболее удален от азота и заместителя при C³. Это предположение основывается на том, что сигналы протонов циклогексана резонируют в более сильных полях чем протоны пиперидина [17].

Экспериментальная часть. ИК-спектры записаны на спектрометре UR-20 в растворе CCl₄, основания в таблетках с KBr, гидрохлориды в KCl. ПМР спектры записывались на спектрометрах WR-360 фирмы Bruker (360 МГц) в растворе дейтерированного хлороформа и дейтерированного пиридина с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС или ГМДС (химический сдвиг последнего относительно ТМС – 1,94 м.д.).

Синтез 2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декана (3). К раствору 5,0 г (0,012 моль) азабициклодеканола **1** в 20 мл триэтиленгликоля прибавляли 3,2 г (0,006 моль) гидразингидрата и 5,0 (0,089 моль) гидроксида калия. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре 125–130 °C в течение часа. Затем обратный холодильник заменили на нисходящий и отогнали избыток гидразингидрата и воды. После этого

температуру подняли до 150–165 °С и поддерживали до прекращения выделения азота (0,5 ч). После охлаждения реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и продукт реакции экстрагировали эфиром, сушили поташом и эфир отгоняли. Получили 3,35 г (69,8 % от теоретического) **3**. Основание **3** перекристаллизовано из смеси эфира с гексаном, а гидрохлорид – из этанола с эфиром.

По аналогичной методике синтезирован 2-[2-(3',4'-диметоксифенил)-этил]-3-(3',4'-диметоксифенил)-2-азабицикло[4.4.0]декан (**4**).

Выходы, физико-химические характеристики и данные микроанализа синтезированных азабициклодеканов (**3**, **4**) и их гидрохлоридов приведены в табл. 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новгородова Н.Ю., Маех С.Х., Юнусов С.Ю. Нитрамин – новый алкалоид из *Nitraria Schoberei* // Хим. природн. соед. 1973. № 2. С. 196-199.
2. Османов З., Ибрагимов А.А., Юнусов С.Ю. Изонитрамин – новый алкалоид из *Nitraria Sibirica* // Хим. природн. соед. 1977. № 5. С. 720-721.
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. 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.
5. 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.
6. Gravier-Pelletier C., Maton W., Berto G., Le Merrer Y. Synthesis and glicozilas inhibitory activity of enantiopure polyhydroxylated octahydroindoles and decahydroquinolines, analogs to castanospermine // Tetrahedron. 2003. V. 59. P. 8721-8230.
7. 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.
8. Mortari M., Ferroni Schwartz E.N., Schwartz C.A., e. a. Main alkaloids from the Brazilian dendrobatidae frog *Epiplatys flavopictus*: pumiliotoxin 251 D, histrionicotoxin and decahydroquinolines // Toxicon. 2004. V. 43. P. 303-310.
9. Daly J.W., Carraffo H.M., Jain P., e. a. Arthropod-frog Connection: Decahydroquinoline and Pyrrolizidine Alkaloids Common to Mycosymbiotic Myrmicine Ants and Dendrobatidae Frogs // Journal of Chemical Ecology. 2000. 26:1. 73-85.
10. Jones T.H., Gorman J.S.T., Snelling R.R., e. a. Further

Alkaloids Common to Ants and Frogs: Decahydroquinoline and Quinolizidine // Journal of Chemical Ecology. 1999. 25:5. 1179-1193.

11. Daly J.W. Biodiversity of Alkaloids in Amphibian Skin: A Dietary Arthropod Source // Pure Appl. Chem. 1998. V. 70, N 11.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Ч. I. М.: Медицина, 1988. С. 624.
13. Huang M. // J. Am. Chem. Soc. 1946. V. 68. P. 2487-2498.
14. Органикум. Практикум по органической химии. М.: Мир, 1979. С. 125-127.
15. Жилкибаев О.Т. Синтез и стереоизомерия 3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декана // Materialy II Mezinarodni vedecko-praktika konference "Perspektivni novinky vedy a techniki – 2005". Dil 13. Praha-Dnepropetrovsk, S. 9-12.
16. Жилкибаев О.Т. Тезисы докладов 2-й международной научно-практической конференции «Исследование, разработка и применение высоких технологий в промышленности». СПб., 2006.
17. Сергеев Н.М. Спектроскопия ЯМР. М., 1981. 279 с.

Резюме

2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3-фенил- және 2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3-(3',4'-диметоксифенил)-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-ондарды Кижнера-Вольф әдісінің Хуанг-Минлон түрлендіруі бойынша тотықсыздандырылды. Синтезделген азабициклодекандардың кеңістік құрылымдары анықталды. Бұл қосылыстарда азабициклодекан ядросы мен диметоксифенил радикалы бір-бірінен максималды қашық орналасқан конформациясы мейлінше тұрақты болатындығы дәлелденді. Олардың тұрақтылығы тек көлемді орынбасушының айналуын қатты тежейтін кеңістік қана емес, сонымен бірге азоттың n-электрон жұбы мен фенил сақинасы p-электрондарының әрекеттесуіне байланысты электрондық факторға да байланысты екендігі анықталды.

Summary

The reaction of elimination has been studied by the Kizhner-Wolf method in the Chuang-Minlon modification of 2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-3-phenyl- and 2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-azabicyclo[4.4.0]decan-5-ones. Spatial structures of the corresponding azabicyclodecanes have been determined. It has been established that these compounds exist in the most stable conformation, where an azabicyclodecane nucleus and a dimethoxyphenyl radical are maximally remote from each other. Their stability is determined not only by sterical substituents – when rotation is hindered very much by voluminous substituents, but also by an electronic factor, due to an interaction between n-pair of nitrogen and π-electrons of the phenyl ring.

УДК 547.841+541.634

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

Поступила 30.03.06г.