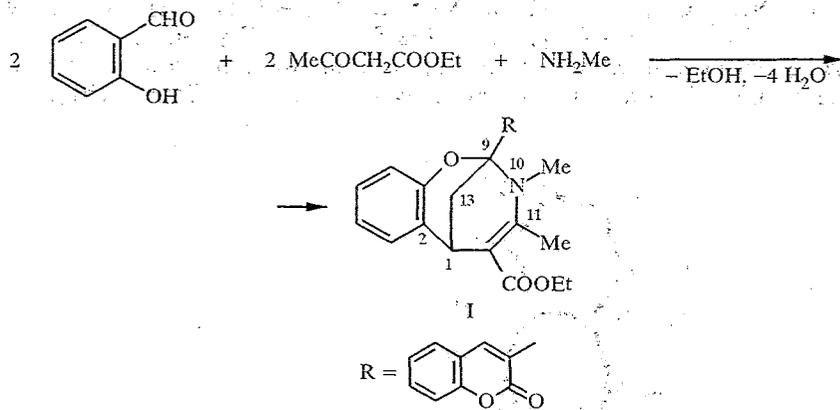


А. Т. Солдатенков, Л. Н. Кулешова, Т. К. Мандал, В. Н. Нестеров,
Ж. А. Мамырбекова, Ю. Т. Стручков

СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА ЗАМЕЩЕННОГО 8-ОКСА-10-АЗАТРИЦИКЛО[7.3.1.0]ТРИДЕКАТЕТРАЕНА

Из смеси продуктов конденсации салицилового альдегида с ацетоуксусным эфиром и метиламином выделен 10,11-диметил-9-(кумарин-3-ил)-12-этоксикарбонил-8-окса-10-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6,11-тетраен. Методом РСА установлена его молекулярная структура.

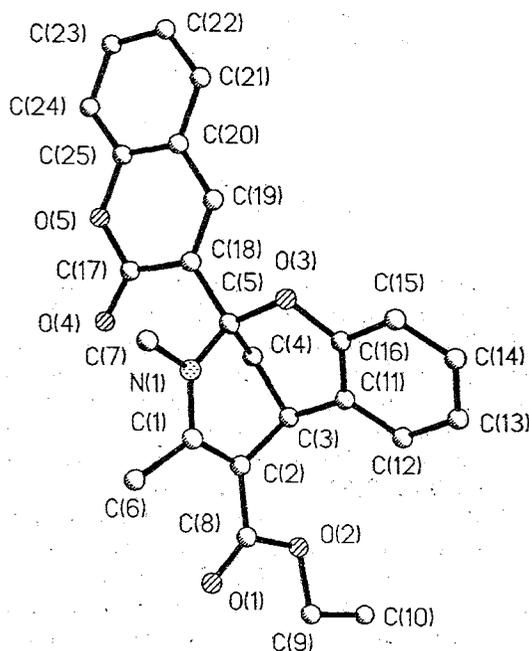
Метод Ганча широко применяется для синтеза 1,4-дигидропиридинов, обладающих биологической активностью [1], однако при использовании салицилового альдегида образуются сложные смеси продуктов, строение которых в значительной степени определяется природой СН-активного и аминного компонентов, а также условиями реакции [2—6]. Нами выделен основной продукт конденсации салицилового альдегида с ацетоуксусным эфиром и метиламином — полициклическое соединение (I), строение которого установлено на основании данных ПМР, ИК и масс-спектров, а также РСА.



В ИК спектре продукта I наблюдаются две полосы поглощения сложноэфирной (1730 см^{-1}) и лактонной (1677 см^{-1}) карбонильных групп, а также полоса при 1622 см^{-1} , обусловленная поглощением изолированной кратной связи. В спектре ПМР имеются синглетные сигналы протонов двух метильных заместителей в положениях 10 и 11, а также характерные сигналы группы OEt, имеющие вид триплета (CH₃) и квартета (CH₂). О существовании группировки -CHCH₂- свидетельствует набор из двух дублетов дублетов при 1,94 и 2,62 м. д. и одного триплета при 4,38 м. д. с КССВ 12,5, 3,7 и 2,6 Гц. В области резонанса ароматических протонов имеются два перекрывающихся друг друга ABCD-спектра протонов орто-замещенных бензольных ядер (7,0...7,8 м. д.) Синглетный сигнал одного протона при 8,41 м. д. может быть отнесен к 4'-H кумаринильного заместителя. В масс-спектре соединения I наблюдается пик молекулярного иона M⁺ с *m/z* 417 (18%) и пики фрагментных ионов, подтверждающих наличие в его структуре метильной, карбонильной и этоксикарбонильной групп.

Приведенные спектральные данные в совокупности с имеющимися в литературе сведениями о взаимодействии салицилового альдегида и ацетоуксусного эфира с аммиаком [3—5] позволяют предположить для соединения I строение 9-(кумарин-3-ил)замещенного 10,11-диметил-12-этоксикарбонил-8-окса-10-азатрициклотридекатетраена. Система с подобным гетероциклическим скелетом впервые была описана в 1987 г. [5], однако однозначного доказательства ее образования не было получено. Для дополнительного подтверждения строения, а также для определения конформационных особенностей гетероциклических фрагментов и ориентации заместителей соединения I нами проведено рентгеноструктурное исследование его кристалла. Общий вид молекулы показан на рисунке (нумерация атомов отличается от рекомендованной правилами IUPAC). Координаты атомов, длины связей и значения валентных углов приведены в табл. 1—3.

Наиболее интересной особенностью строения молекулы I является конформация тетрагидропиридинового и дигидропиранового циклов, составляющих оксазабициклононановый скелет. Установлено, что пиперидиновый цикл имеет конформацию искаженной софы, а дигидропирановый — искаженного кресла. Среднеквадратичная плоскость пиперидинового цикла проходит через атомы N(1)—C(1)—C(2)—C(3) и выполняется с точностью 0,002 Å; атомы C(4) и C(5) отклоняются от нее в одну сторону на 0,916 и 0,284 Å соответственно. Среднеквадратичная плоскость дигидропиранового цикла, выполняющаяся с точностью 0,039 Å, проходит через атомы C(3)—C(11)—C(16)—O(3); атомы C(4) и C(5) отклоняются от нее на 0,618 и -0,167 Å соответственно. Угол между двумя плоскими частями оксазабициклононанового фрагмента составляет 68,3°. Значения торсионных углов возле линии перегиба: -105,3° для C(1)—N(1)—C(5)—O(3), -79,3° для N(1)—C(5)—O(3)—C(16), 80,5° для C(1)—C(2)—C(3)—C(11), -92,6° для C(2)—C(3)—C(11)—C(16) и -178,8° для C(3)—C(4)—C(5)—C(18). Заметных искажений длин связей и внутрициклических углов в указанном фрагменте не наблюдается [7]. Атомы N(1), C(1), C(2), C(11) и C(16) имеют



Общий вид и нумерация атомов молекулы соединения I

Координаты атомов ($\times 10^4$, для Н— $\times 10^3$) в молекуле соединения I

Атом	x	y	z
O(1)	1912(2)	1817(5)	4563(2)
O(2)	1792(2)	4733(4)	4296(2)
O(3)	2246(2)	3244(5)	1472(2)
O(4)	4758(2)	1476(5)	2449(2)
O(5)	5366(2)	1703(5)	1394(2)
N(1)	2759(3)	1220(5)	2374(2)
C(1)	2527(3)	1292(6)	3078(2)
C(2)	2325(3)	2878(6)	3396(2)
C(3)	2371(3)	4549(6)	2937(2)
C(4)	3186(3)	4353(6)	2470(3)
C(5)	2996(3)	2813(6)	1965(2)
C(6)	2524(4)	-503(7)	3452(3)
C(7)	2750(5)	-491(7)	1981(3)
C(8)	2008(3)	3013(7)	4130(2)
C(9)	1415(5)	4991(9)	4989(3)
C(10)	1220(5)	6934(10)	5082(4)
C(11)	1535(3)	4812(6)	2451(2)
C(12)	764(3)	5699(6)	2666(3)
C(13)	15(4)	5926(7)	2209(3)
C(14)	26(3)	5242(7)	1514(3)
C(15)	779(3)	4357(7)	1282(3)
C(16)	1523(3)	4129(6)	1753(2)
C(17)	4637(3)	1860(7)	1823(2)
C(18)	3779(3)	2464(6)	1479(2)
C(19)	3735(3)	2800(6)	766(2)
C(20)	4504(3)	2595(6)	331(2)
C(21)	4494(3)	2947(7)	-414(2)
C(22)	5262(4)	2772(7)	-783(3)
C(23)	6072(4)	2289(7)	-431(3)
C(24)	6100(3)	1904(8)	292(3)
C(25)	5319(3)	2068(6)	659(2)
H(3)	243(2)	560(5)	323(2)
H(41)	325(3)	537(6)	216(2)
H(42)	372(3)	411(6)	273(2)
H(61)	309(3)	-115(6)	330(2)
H(62)	194(3)	-128(6)	335(2)
H(63)	243(3)	-28(6)	397(2)
H(71)	222(3)	-130(6)	211(2)
H(72)	337(4)	-100(9)	205(3)
H(73)	278(4)	1(9)	145(4)
H(91)	91(3)	421(7)	500(3)
H(92)	182(3)	457(6)	530(2)
H(101)	95(3)	703(7)	549(3)
H(102)	181(4)	768(8)	498(3)
H(103)	83(4)	726(9)	470(3)
H(12)	78(3)	621(7)	316(3)
H(13)	-52(3)	647(6)	237(2)
H(14)	-53(4)	538(7)	121(3)
H(15)	84(3)	401(7)	80(3)
H(19)	318(3)	318(5)	56(2)
H(21)	394(3)	326(6)	-64(2)
H(22)	527(3)	310(7)	-128(3)
H(23)	663(3)	220(6)	-69(2)
H(24)	659(3)	154(6)	52(2)

Длины связей в молекуле соединения I.

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
O(1)—C(8)	1,212(6)	C(1)—C(6)	1,507(7)	C(14)—C(15)	1,377(7)
O(2)—C(8)	1,359(6)	C(2)—C(3)	1,513(6)	C(15)—C(16)	1,388(6)
O(2)—C(9)	1,436(7)	C(2)—C(8)	1,462(6)	C(17)—C(18)	1,468(6)
O(3)—C(5)	1,445(5)	C(3)—C(4)	1,518(6)	C(18)—C(19)	1,347(6)
O(3)—C(16)	1,375(5)	C(3)—C(11)	1,513(6)	C(19)—C(20)	1,428(6)
O(4)—C(17)	1,204(5)	C(4)—C(5)	1,501(6)	C(20)—C(21)	1,407(6)
O(5)—C(17)	1,370(5)	C(5)—C(18)	1,518(6)	C(20)—C(25)	1,386(6)
O(5)—C(25)	1,391(5)	C(9)—C(10)	1,49(1)	C(21)—C(22)	1,355(7)
N(1)—C(1)	1,366(5)	C(11)—C(12)	1,389(6)	C(22)—C(23)	1,387(7)
N(1)—C(5)	1,459(6)	C(11)—C(16)	1,391(6)	C(23)—C(24)	1,372(7)
N(1)—C(7)	1,469(7)	C(12)—C(13)	1,379(7)	C(24)—C(25)	1,368(7)
C(1)—C(2)	1,359(6)	C(13)—C(14)	1,388(8)		

Таблица 3

Валентные углы в молекуле соединения I

Угол	ω (град.)	Угол	ω (град.)
C(8)—O(2)—C(9)	115,6(4)	C(3)—C(11)—C(16)	119,2(4)
C(5)—O(3)—C(16)	117,0(3)	C(12)—C(11)—C(16)	117,5(4)
C(17)—O(5)—C(25)	123,0(3)	C(11)—C(12)—C(13)	121,9(5)
C(1)—N(1)—C(5)	122,8(4)	C(12)—C(13)—C(14)	119,3(5)
C(1)—N(1)—C(7)	120,8(4)	C(13)—C(14)—C(15)	120,5(5)
C(5)—N(1)—C(7)	116,4(4)	C(14)—C(15)—C(16)	119,3(4)
N(1)—C(1)—C(2)	121,2(4)	O(3)—C(16)—C(11)	123,2(4)
N(1)—C(1)—C(6)	114,3(4)	O(3)—C(16)—C(15)	115,2(4)
C(2)—C(1)—C(6)	124,5(4)	C(11)—C(16)—C(15)	121,6(4)
C(1)—C(2)—C(3)	117,0(4)	O(4)—C(17)—O(5)	116,9(4)
C(1)—C(2)—C(8)	123,3(4)	O(4)—C(17)—C(18)	125,8(4)
C(3)—C(2)—C(8)	119,5(4)	O(5)—C(17)—C(18)	117,3(4)
C(2)—C(3)—C(4)	107,3(4)	C(5)—C(18)—C(17)	117,4(4)
C(2)—C(3)—C(11)	112,9(4)	C(5)—C(18)—C(19)	123,0(4)
C(4)—C(3)—C(11)	108,6(4)	C(17)—C(18)—C(19)	119,4(4)
C(3)—C(4)—C(5)	107,3(4)	C(18)—C(19)—C(20)	121,9(4)
O(3)—C(5)—N(1)	108,5(3)	C(19)—C(20)—C(21)	124,0(4)
O(3)—C(5)—C(4)	110,2(4)	C(19)—C(20)—C(25)	118,5(4)
N(1)—C(5)—C(4)	109,8(4)	C(21)—C(20)—C(25)	117,4(4)
O(3)—C(5)—C(18)	104,2(3)	C(20)—C(21)—C(22)	120,2(4)
N(1)—C(5)—C(18)	112,0(4)	C(21)—C(22)—C(23)	120,7(5)
C(4)—C(5)—C(18)	112,0(4)	C(22)—C(23)—C(24)	120,5(5)
O(1)—C(8)—O(2)	120,6(4)	C(23)—C(24)—C(25)	118,4(5)
O(1)—C(8)—C(2)	128,1(4)	O(5)—C(25)—C(20)	119,8(4)
O(2)—C(8)—C(2)	111,3(4)	O(5)—C(25)—C(24)	117,5(4)
O(2)—C(9)—C(10)	108,6(5)	C(20)—C(25)—C(24)	122,7(4)
C(3)—C(11)—C(12)	123,3(4)		

плоскотригональную конфигурацию. Следует отметить увеличение до $112,9^\circ$ (по сравнению с тетраэдрическим) валентного угла $C(2)-C(3)-C(11)$, что, по-видимому, связано с отталкиванием неподеленных электронных пар (НЭП) двух циклических гетероатомов, а также π -систем олефиновых связей в двух плоских частях оксаазабициклононанового фрагмента. Угол $C(4)-C(5)-C(18)$ также увеличен до 112° и соответственно уменьшен угол $C(18)-C(5)-O(3)$ (до $104,2^\circ$). Последнее обстоятельство является следствием стерического отталкивания между N-метильной группой пиперидеинового фрагмента и карбонильной группой кумаринильного заместителя.

N-Метильная группа имеет трансoidalное расположение относительно феноксильного заместителя в тетрагидропиридиновом цикле, поэтому становится понятной причина сильного дезэкранирующего влияния НЭП атома азота на резонансную частоту одного из протонов (*син*-протон 13-N) метиленового мостика (в спектре ПМР разность в их химических сдвигах составила примерно 0,7 м. д.). Образование трансoidalного изомера, по-видимому, оказалось значительно менее выгодно из-за отталкивания между НЭП циклических атомов азота и кислорода.

Фрагмент кумарина имеет практически плоское строение (с точностью 0,067 Å), так как угол перегиба по связи $C(20)-C(25)$ составляет всего $1,8^\circ$. Его плоскость повернута на 68° относительно плоскости пиперидеинового кольца. Длины связей и значения валентных углов в обоих циклах кумаринильного радикала близки к стандартным [7].

Группировка COOEt плоская, так как углы $C(2)-C(8)-O(2)-C(9)$ и $C(8)-O(2)-C(9)-C(10)$ составляют $176,0$ и $179,9^\circ$ соответственно; она копланарна среднеквадратичной плоскости пиперидеинового цикла (дигдральные углы $C(1)-C(2)-C(8)-O(1)$ и $-O(2)$ составляют $2,9$ и $-174,4^\circ$ соответственно). Бензольное кольцо, конденсированное с оксаазабициклононановым фрагментом, копланарно среднеквадратичной плоскости дигидропиранового цикла (с точностью 0,036 Å; угол перегиба по связи $C(11)-C(16)$ равен $0,7^\circ$). Длины связей в этом бензольном кольце в пределах $1,377...1,391$ Å (в среднем $1,385$ Å), а значения внутрициклических валентных углов — $117,5...121,9^\circ$ (в среднем 120°). Угол между средними плоскостями двух бензпирановых систем молекулы составляет $31,4^\circ$. Молекулы соединения I в кристалле объединены ван-дер-ваальсовыми силами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ПМР записан на приборе Bruker WP-80 (80 МГц) в растворе $CDCl_3$, внутренний эталон ТМС. ИК спектр снят на приборе UR-20 в таблетке КВг. Масс-спектр получен на приборе LKB-2091 с прямым вводом образца в ионный источник (энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученного продукта осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол—ацетон, 9 : 1; проявление парами йода.

Данные элементного анализа соединения I на С, Н и N соответствуют вычисленным.

Рентгеноструктурное исследование соединения I. Кристаллы соединения I, выращенные из хлороформа, моноклинные, при $-80^\circ C$: $a = 14,771$ (5), $b = 7,449$ (2), $c = 18,575$ (7) Å, $\beta = 92,28$ (2)°, $V = 2042$ (2) Å³; $d_{\text{выч}} = 1,403$ г/см³, $Z = 4$, пространственная группа P2(1)/c. Параметры ячейки и интенсивности 2554 независимых отражений измерены на четырехкратном автоматическом дифрактометре Syntex P21 (МоК α , β -фильтр, $\theta/2\theta$ -сканирование до $\theta_{\text{max}} = 26^\circ$). Структура расшифрована прямым методом, выявившим все неводородные атомы, и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по 1701 отражению с $I > 3\sigma(I)$. Все атомы водорода объективно выявлены разностными Фурье-синтезами и уточнены изотропно. Окончательное значение фактора расхождимости $R = 0,044$ ($R_w = 0,044$). Все расчеты проведены по программе SHELXTL PLUS (версия PC) [8]. Координаты атомов приведены в табл. 1, длины связей и валентные углы — в табл. 2 и 3.

10,11-Диметил-12-этоксикарбонил-9-(2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-ил)-8-окса-10-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6,11-тетраен (I). Смесь 10,4 г (80 ммоль) ацетоуксусного эфира, 4,9 г (40 ммоль) салицилового альдегида и 3 г (97 ммоль) метиламина в 20 мл этанола и 10 мл уксусной кислоты перемешивают в течение суток при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отделяют, промывают холодным спиртом, сушат. Получают 5,17 г (62%) соединения I. Бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 240...242 °С (из хлороформа). R_f 0,67. Найдено, %: С 71,9, Н 5,5, N 3,2. M^+ 417. $C_{25}H_{23}NO_5$. Вычислено, %: С 71,9, Н 5,5, N 3,2. M 417. ИК спектр: 1730, 1677, 1622 cm^{-1} . Спектр ПМР: 1,4 (3Н, т, CH_3CH_2), 2,41 (3Н, с, 11- CH_3), 2,79 (3Н, с, 12- CH_3), 1,94 (1Н, д. д, $J = 12,5, 3,7$ и 2,6 Гц, *анти*-13-Н), 2,62 (1Н, д. д, *син*-13-Н), 4,25 (2Н, к, CH_2CH_3), 4,38 (1Н, т, 1-Н), 6,95...7,65 (8Н, м, $H_{аром}$), 8,41 м. д. (1Н, с, 4'-Н). Масс-спектр, m/z ($I, \%$): M^+ 417 (18), $[M-Me]^+$ 402 (2), $[M-CO]^+$ 399 (2), $[M-Et]^+$ 388 (9), $[M-OEt]^+$ 372 (31), $[M-H-OEt]^+$ 371 (100), $[M-COOEt]^+$ 344 (50), 344 (47), 296 (23), 275 (17), 186 (10), 115 (16).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 94-03-08338).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lednicer D., Mitscher L. A. // The Organic Chemistry of Drug Synthesis. — N. Y.: Wiley, 1980. — Vol. 2. — P. 283.
2. Sakurai A., Midorikawa H. // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34. — P. 3612.
3. Sakurai A., Motomura Y., Midorikawa H. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1973. — Vol. 46. — P. 973.
4. Rajyalakshmi K., Srinivasam V. N. // J. Heterocycl. Chem. — 1980. — Vol. 17. — P. 1737.
5. Světlík J., Tureček F., Hanuš V. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1987. — N 3. — P. 563.
6. Солдатенков А. Т., Мобио И. Г., Простаков Н. С. // ЖОрХ. — 1988. — Т. 24. — С. 1566.
7. Allen F. H., Kennard O., Watson D. G., Brammer L., Orpen A. G., Taylor R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1987. — N 1. — P. S1.
8. Sheldrick G. M. // SHELXTL PLUS. PC version. Siemens Analytical X-Ray Instruments, Inc.-Madison, Wisconsin, 1989. — P. 366.

Российский университет дружбы народов,
Москва 117198

Поступило в редакцию 15.01.96

Институт элементоорганических
соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,
Москва 117813