

С. Г. Клепикова, В. К. Ю, Е. Е. Фомичева, Р. Д. Мухашева,
К. Д. Пралиев, В. А. Соломин, К. Д. Берлин^а

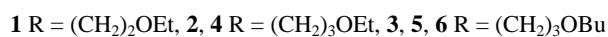
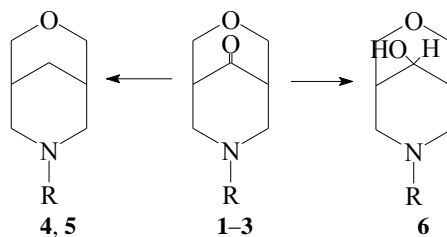
ИЗУЧЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ
7-АЛКОКСИАЛКИЛ-3-ОКСА-7-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНОВ
И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТОДОМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ¹Н

Методом спектроскопии ЯМР ¹Н установлено, что 7-алкоксиалкил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-оны и 7-алкоксиалкил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонаны находятся в растворе дейтерохлороформа в конформации *двойного кресла*. 7-(3-Бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол представляет собой смесь двух стереоизомерных спиртов (1:1). Один из них существует в конформации *двойного кресла* с экваториальной по отношению к пиперидиновому циклу гидроксильной группой, а другой – в конформации *кресло-ванна* с аксиальной гидроксильной группой, включенной во внутримолекулярную водородную связь с неподеленной парой электронов атома азота.

Ключевые слова: производные 7-алкоксиалкил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она, *кресло-ванна*, *кресло-кресло*, конформация, структура, ЯМР ¹Н.

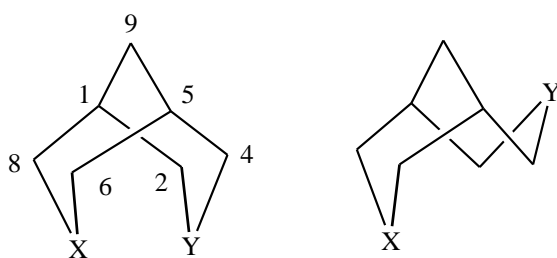
Синтез огромного количества новых органических веществ обусловлен жизненной необходимостью создания эффективных лекарственных препаратов и препаратов для сельского хозяйства. Данная задача тесно связана с решением вопросов пространственного строения синтезируемых соединений, поскольку хорошо известно о влиянии различных составляющих активного субстрата на его биологическое действие.

В настоящем сообщении с помощью спектроскопии ЯМР ¹Н и модельных соединений установлено пространственное строение бицикло[3.3.1]нонанов, в которых содержатся N-алкоксиалкилпиперидин в сочетании с оксациклом. 7-Алкоксиалкил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-оны **1–3** [1] получены взаимодействием тетрагидро-4Н-пиран-4-она с параформальдегидом и этоксиэтил-, этоксипропил- и бутоксипропиламинами в уксусно-метанольных растворах. Восстановление бициклических кетонов **2, 3** в условиях реакции Кижнера–Вольфа приводит к соответствующим 7-(3-этоксипропил)- и 7-(3-бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанам (**4**) и (**5**) [1]. Для получения более полной спектральной картины соединений 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонаного ряда восстановлением кетона **3** боргидридом натрия в изопропиловом спирте был синтезирован 7-(3-бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (**6**) в виде смеси двух стереоизомеров.



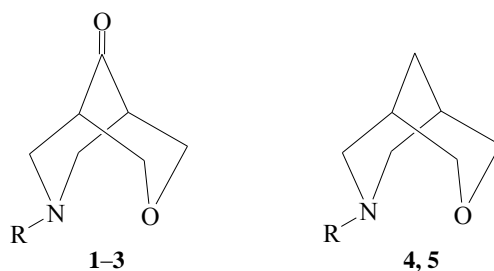
Очевидно, полученные результаты будут полезны при проведении конформационных исследований вновь синтезируемых производных бицикло[3.3.1]нонанов, содержащих в положениях 3 и 7 атомы азота и кислорода, для которых изученные нами соединения **1–6** окажутся удобными модельными объектами.

Бициклические молекулы могут принимать форму *двойного кресла*, *кресло-ванна* или *двойной ванны* в зависимости от суммарных стабилизирующих и дестабилизирующих электронных и стерических факторов, которые в каждом конкретном случае будут определять их геометрию [2]. Геометрия задается как свойствами самой бициклической системы, гетероатомами, входящими в ее скелет, так и заместителями. С одной стороны, введение атомов азота и кислорода в положения 3,7 устраняет стерическое отталкивание *эндо*-атомов водорода в конформации *двойного кресла* и приводит к ее стабилизации. С другой стороны, между гетероатомами возникает диполь-дипольное, орбитальное и стерическое отталкивание, которое благоприятствует появлению формы *кресло-ванна*. Однако, несмотря на наличие несвязанных взаимодействий, конформация *двойного кресла*, как это следует из расчетных и экспериментальных данных [2], для 3,7-диазацикло[3.3.1]нонанов и соединений, содержащих два атома кислорода либо атом кислорода и серы, является более стабильной, чем конформация *кресло-ванна*. Для соединений с двумя атомами серы характерна структура *кресло-ванна*.



При установлении пространственного строения бицикло[3.3.1]нонанов в растворе обычно используют метод ЯМР ^1H , в основе которого лежит общеизвестная зависимость вицинальной КССВ протонов от двугранного угла [3]. Значения вицинальных констант взаимодействия протонов 1- и 5-Н с соседними в конформации *двойного кресла* 3,7-дигетероаналогов составляют 1–7 Гц [4, 5]. Наблюдаемый разброс обуславливается не только величиной двугранного угла, но и длиной связи между атомами углерода, валентными углами, электроотрицательностью стоящих рядом гетероатомов или заместителей и определяется структурными и электронными особенностями молекулы в целом. Наглядный тому пример: влияние расположения связанных протонов относительно гетероатома в цикле. В 4-фенил-1,3-диоксане [3] с кресловидной конфигурацией цикла экваториально-аксиальная константа для протона в *транс*-положении к атому кислорода $J = 2.9$ Гц и отличается от аксиально-экваториальной константы для протона в *цис*-положении $J = 5.1$ Гц. Поскольку такие же значения констант (2.9–3.6 и 5.6–6.5 Гц) наблюдаются и для *транс*-изомеров N-замещенных 2,5-диметил-4-пиперидонов [6], значения вицинальных констант следует использовать с осторожностью, при этом необходимо учитывать данные, полученные для соединений, близких по составу и строению. Обнаружение в спектре хотя бы одной вицинальной константы $J > 9$ Гц свидетельствует о наличии в соединении цикла в форме *ванны*, для которого характерны заслоненные этановые фрагменты. В этом случае двугранный угол между протоном, находящимся на сочленении циклов, и псевдоэкваториальным близок к нулю и, как это следует из кривой Карплуса, $J = 9\text{--}12$ Гц [7]. Отметим, что кресловидный цикл в конформации *кресло-ванна* искажен гораздо меньше, чем в конформации *двойного кресла* и по своей геометрии должен быть ближе к геометрии соответствующего шестичленного гетероцикла.

Ниже приводится анализ спектра 7-(3-бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**3**), поскольку на основе последнего были синтезированы продукт декарбонилирования **5** и вторичный спирт **6**. Рассуждения для кетонов **1** и **2** аналогичны.



Значения химических сдвигов и КССВ протонов в соединениях **1–3** приведены в табл. 1. Сигналы циклических протонов не перекрыты и достаточно хорошо разрешены, что позволяет легко провести отнесения и установить конформацию исследуемых соединений. Высокопольный сигнал при 2.53 м. д. принадлежат протонам при 1- и 5-Н и представляет собой

сложный мультиплет полушириной 12 Гц. Следующие два дублета дублетов с химическими сдвигами 2.91 и 3.13 м. д. по их положению в спектре и значениям вицинальных констант, равных 6.0 и 2.7 Гц, относятся, соответственно, к аксиальным и экваториальным протонам пиперидинового цикла, имеющего форму *кресла*. Эти результаты практически совпадают со значениями констант 5.6–6.3 и 2.1–3.0 Гц и химических сдвигов 2.76–2.93 и 2.99–3.10 м. д. для аксиальных и экваториальных протонов в 3,7-замещенных 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онах, которые существуют в конформации *двойного кресла* [8]. В низких полях при 3.87 и 4.21 м. д. наблюдаются два дублета дублетов с небольшими вицинальными константами: 2.7 и 1.0 Гц, типичными для аксиальных и экваториальных протонов тетрагидро-4Н-пиранового цикла, находящегося в форме *кресла*. Сравним со значением экваториально-аксиальной константы, $J = 2.0$ Гц, в 2,6-дифенилтетрагидро-4Н-пиран-4-оне, выбранном нами в качестве модельного. В работе [9] показано, что это соединение имеет кресловидную конфигурацию цикла с экваториальным расположением фенильных групп. Значение экваториально-экваториальной константы обычно меньше экваториально-аксиальной, а значит, должна быть меньше 2.0 Гц. В спектрах соединений **1–3** нет ни одной большой вицинальной константы в пределах 9–12 Гц. Найденные значения констант указывают на кресловидную форму пиперидинового и тетрагидро-4Н-пиранового циклов. Следовательно, анализ данных, полученных из спектров ЯМР ^1H , и сопоставление их с литературными позволяют сделать вывод о существовании кетонов **1–3** в конформации *двойного кресла*. Отметим, что замена атома азота на кислород не приводит к заметным изменениям химических сдвигов и вицинальных констант протонов пиперидинового цикла, как и замена заместителя у азота.

Сигналы протонов при 2-, 4- и 6-, 8-Н в спектрах 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанов **4** и **5** в отличие от сигналов соответствующих протонов в спектрах кетонов **2** и **3** дополнительно расщеплены и представляют собой дублеты триплетов. Структура триплетов плохо разрешена из-за небольших значений констант и более отчетливо наблюдается для аксиальных протонов. Появление небольшого расщепления, близкого по значению к вицинальным константам, возможно в результате ССВ протонов, разделенных четырьмя связями, которые образуют благоприятную для передачи взаимодействия конфигурацию по типу плоского зигзага. Дополнительное расщепление испытывают сигналы аксиальных и экваториальных к плоскости пиперидинового цикла протонов 9-Н. Так, вместо ожидаемого дублета триплетов для экваториального протона 9-Н_e в спектре соединения **4** наблюдается дублет квинтетов. Передача дальних спин-спиновых взаимодействий между аксиальными протонами 4-Н_a и 6-Н_a (2-Н_a и 8-Н_a) экваториальным протоном 9-Н_e и экваториальными протонами 6-, 8-Н, аксиальным протоном 9-Н_a и экваториальными протонами 2-, 4-Н может осуществляться только в конформации *двойного кресла*. Отсутствие вицинальных констант свыше 9 Гц также подтверждает, что исследуемые соединения **4** и **5** существуют в конформации *двойного кресла*. Отнесение сигналов и значения КССВ представлены в табл. 2.

Таблица 1

Спектры ЯМР ^1H 7-(2-этоксиэтил-, 3-этоксипропил- и 3-бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов 1–3

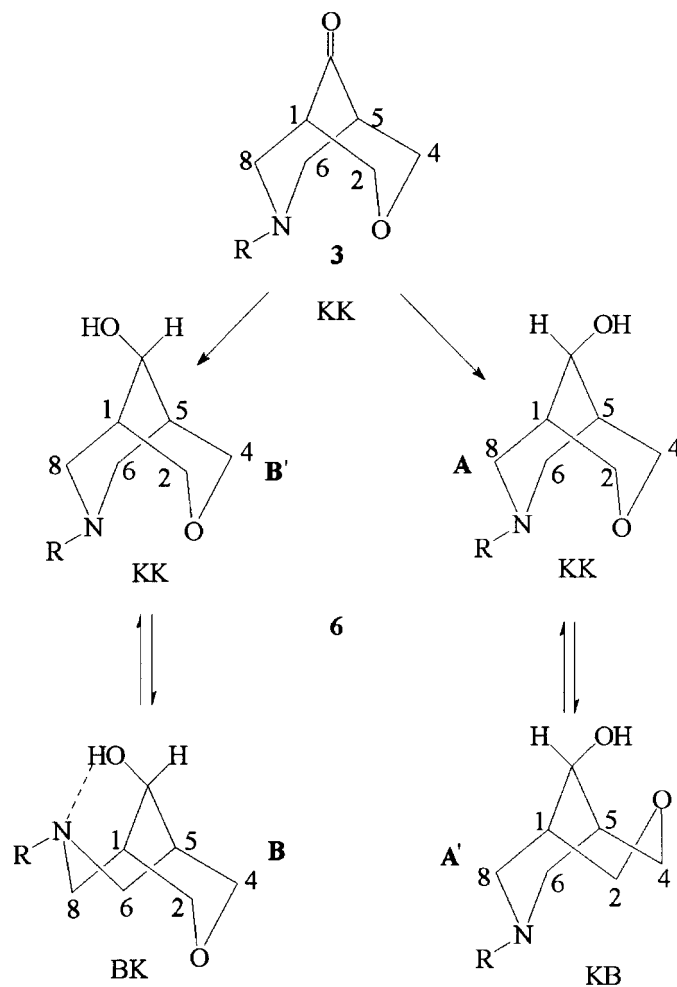
Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)											
	1-, 5- H_e (м)*	2-, 4- H_a (д. д)	2-, 4- H_e (д. д)	6-, 8- H_a (д. д)	6-, 8- H_e (д. д)	10- CH_2 , т	11- CH_2	12- CH_2	13- CH_3 , 13- CH_2	14- CH_3 , 14- CH_2	15- CH_2	16- CH_3
1	2.52	3.87 ($J = 11.1$; $J = 2.7$)	4.22 ($J = 11.1$; $J = 1.0$)	3.01 ($J = 11.4$; $J = 6.0$)	3.21 ($J = 11.4$; $J = 2.7$)	2.64 ($J = 6.0$)	3.56 ($J = 6.0$) т	3.47 ($J = 6.9$) к	1.18 ($J = 6.9$) т			
2	2.53	3.86 ($J = 11.1$; $J = 2.7$)	4.20 ($J = 11.1$; $J = 1.0$)	2.91 ($J = 11.1$; $J = 6.0$)	3.13 ($J = 11.1$; $J = 2.7$)	2.45 ($J = 7.2$)	1.75 ($J = 6.8$) кв	3.46 ($J = 6.9$) т	3.45 ($J = 6.9$) к	1.17 ($J = 6.9$) т		
3	2.53	3.87 ($J = 11.1$; $J = 2.7$)	4.21 ($J = 11.1$; $J = 1.0$)	2.91 ($J = 11.1$; $J = 6.0$)	3.13 ($J = 11.1$; $J = 2.7$)	2.45 ($J = 7.2$)	1.74 ($J = 6.9$) кв	3.45 ($J = 6.6$) т	3.45 ($J = 6.6$) т	1.53 ($J = 6.9$) кв	1.35 ($J = 7.2$) сек	0.90 ($J = 7.2$) т

* $\Delta\delta$ (полуширина сигнала) = 12.0 Гц.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H 7-(3-этоксипропил и 3-бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанов 4, 5

Со- еди- не- ние	Химические сдвиги протонов, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)													
	1-, 5- H_e (м)	2-, 4- H_a (д. т)	2-, 4- H_e (д. т)	6-, 8- H_a (д. т)	6-, 8- H_e (д. т)	9- H_a ($J = 11.7$, δ . м)	9- H_e ($J = 11.7$, δ . м)	10- CH_2 ($J = 7.2$, т)	11- CH_2 (кв)	12- CH_2 ($J = 6.9$)	13- CH_2 (т)	14- CH_3 , 14- CH_2	15- CH_2	16- CH_3
4	1.72 $\Delta\delta =$ $= 13.0$	3.74 ($J = 11.1$; $J = 2.4$; $J = 2.4$)	3.92 ($J = 11.1$; $J = 2.4$; $J = 2.4$)	2.28 ($J = 11.1$; $J = 3.0$; $J = 3.0$)	3.03 ($J = 11.1$; $J = 2.7$; $J = 2.7$)	1.59	1.79	2.36	1.80 ($J = 6.9$)	3.45 к	3.46 ($J = 6.9$)	1.18 ($J = 6.9$) т		
5	1.71 $\Delta\delta =$ $= 13.0$	3.74 ($J = 11.1$; $J = 2.4$; $J = 2.4$)	3.91 ($J = 11.1$; $J = 2.4$; $J = 2.4$)	2.27 ($J = 10.8$; $J = 2.1$; $J = 2.1$)	3.03 ($J = 10.8$; $J = 2.4$; $J = 2.4$)	1.59	1.79	2.35	1.79 ($J = 6.9$)	3.44 т	3.39 ($J = 6.6$)	1.53 ($J = 6.9$) кв	1.35 ($J = 7.2$) сек	0.90 ($J = 7.2$) т



Интересные результаты получены для соединения **6**. Оказалось, что образец представляет смесь двух эпитимных спиртов в равных количествах. С помощью двойного резонанса и смены растворителя хлороформа на бензол удалось провести полное отнесение сигналов и определить константы (табл. 3). Найденные значения вицинальных констант свидетельствуют о том, что один из стереоизомеров **6A** имеет конформацию *двойного кресла* (КК) с экваториальной по отношению к пиперидиновому циклу гидроксильной группой, а другой стереоизомер **6B** – конформацию *кресло-ванна* (КВ) с аксиальной группой OH, причем форму *ванны* принимает цикл, содержащий атом азота. Стабилизация конформации *кресло-ванна* происходит за счет образования ВМВС между протоном гидроксильной группы и неподеленной парой электронов атома азота, как это было обнаружено нами раньше для диазабицикло[3.3.1]нонан-9-олов [8]. Циклическим протонам изомера **6A** в спектре соответствуют четыре дублета дублетов и один неразрешенный мультиплет полушириной 12.0 Гц. Самая большая из вицинальных констант составляет 3.6 Гц, что однозначно указывает на конформацию *двойного кресла*. Циклическим протонам изомера **6B** отвечают три дублета дублетов с небольшими вицинальными

константами, триплет с уширенным компонентом в центре и дублет мультиплетов. Последние два сигнала имеют одинаковую константу $J = 10.5$ Гц. Такая большая КССВ вицинальных протонов может наблюдаться только для ваннообразного цикла, поэтому эти сигналы в соответствии с их структурой, интенсивностью и значениями химических сдвигов следует отнести к псевдоэкваториальным протонам пиперидинового цикла в форме *ванны* и протонам, расположенным на сочленении циклов. Полученные данные для изомера **6В** свидетельствуют в пользу конформации *кресло-ванны*. Таким образом, характерными признаками существования редко наблюдаемой в растворе конформации *кресло-ванна* является одновременное присутствие в спектрах ЯМР ^1H изучаемых производных 3,7-дигетеробицикло[3.3.1]нонанов триплета для псевдоэкваториальных протонов ваннообразного гетероцикла и дублета мультиплетов для протонов, находящихся на сочленении циклов, с общей вицинальной константой $J > 9.0$ Гц.

При определении пространственного строения стереоизомерных спиртов в качестве модельных соединений были использованы 3,7-ди(2-этоксипропан-2-ил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-ол [8] и тетрагидро-4Н-пиран-4-ол [10]. Химические сдвиги и константы для протонов пиперидинового цикла изомера **6В** достаточно хорошо совпадают с найденными для протонов ваннообразного цикла в 3,7-ди(2-этоксипропан-2-ил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-оле. Это соединение, как это было установлено ранее [8], имеет в дейтерохлороформе конформацию *кресло-ванна*, причем форму *ванны* принимает цикл, к которому группа ОН аксиальна. Тетрагидро-4Н-пиран-4-ол, имеющий кресловидную форму с экваториальной гидроксильной группой должен неплохо моделировать геометрические параметры кислородсодержащего цикла в исследуемых изомерах, а следовательно, химические сдвиги и константы. Действительно, химические сдвиги (3.61 и 3.79 м. д.) аксиального и экваториального протонов, стоящих рядом с атомом кислорода, и вицинальные константы взаимодействия этих протонов с соседним экваториальным (2.4 и 2.1 Гц) неплохо совпадают с наблюдаемыми для изомера **6В**. Отметим, что для тетрагидропиран-4-ола $J = 2.4$ Гц отличается от другой аксиально-экваториальной константы $J = 5.1$ Гц. Как было указано выше, на константу влияет положение атома кислорода относительно рассматриваемых фрагментов, поэтому при установлении геометрии необходимо с осторожностью использовать эти величины, учитывая специфику изучаемых и модельных соединений.

Анализ спектров ЯМР ^1H исследуемых соединений показал, что 7-алкоксиалкил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-оны и 7-алкоксиалкил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонаны находятся в растворе дейтерохлороформа в конформации *двойного кресла*. Вторичный спирт **6** представляет собой смесь двух стереоизомерных спиртов в соотношении 1:1. Один из них существует в конформации *двойного кресла* с экваториальной по отношению к пиперидиновому циклу гидроксильной группой, а другой – в конформации *кресло-ванна* с аксиальной гидроксильной группой, включенной во ВМВС с неподеленной парой электронов атома азота.

Спектры ЯМР ^1H стереоизомерных 7-(3-бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-олов (6A–6B)

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)												
	1-, 5- H_e	2-, 4- H_a (д. д)	2-, 4- H_e (д. д)	6-, 8- H_a	6-, 8- H_e (д. д)	9- H (m)	10- CH_2 ($J = 7.2$, т)	11- CH_2 ($J = 6.9$, кв)	12- CH_2 ($J = 6.9$, т)	13- CH_2 ($J = 6.6$, т)	14- CH_2 ($J = 6.9$, кв)	15- CH_2 ($J = 7.2$, сек)	16- CH_3 ($J = 7.2$, т)
6A	1.77 ($\Delta\delta = 12.0$) м	4.15 ($J = 11.1$; $J = 2.4$)	3.74 ($J = 11.1$) 1.0	2.26 ($J = 11.1$) 1.0 д. д	3.03 ($J = 11.1$; $J = 1.8$)	3.73 ($J = 3.6$)	2.36	1.75	3.42	3.38	1.53	1.35	0.90
6B	2.18 ($J = 10.5$) д. м	3.45 ($J = 10.8$) $J = 1.0$)	3.77 ($J = 10.8$) 1.0	3.10* ($J = 11.1$; $J = 10.5$) т	2.47** ($J = 11.1$; $J = 2.1$)	3.65 ($J = 2.7$)	2.39	1.77	3.45	3.39	1.53	1.35	0.90

* Для конформации *кресло-ванны* протоны псевдоаксиальны.** Для конформации *кресло-ванны* протоны псевдоэкваториальны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Mercury-300 Varian (300 Гц) в CDCl_3 . 7-(3-Бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (**6**). Смесь 0.82 г (22 ммоль) NaNH_4 и 0.9 г (3.5 ммоль) 7-(3-бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**3**) в 10 мл изопропилового спирта перемешивают 20 ч при $\sim 20^\circ\text{C}$. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 10 мл воды и водный раствор экстрагируют эфиром (3 \times 20 мл), объединенные экстракты сушат Na_2SO_4 . Эфирные растворы фильтруют и после упаривания получают светло-желтое масло, которое кипятят 10 мин в 30 мл гексана. Растворитель декантируют и упаривают в вакууме. Получают 0.81 г (89%) соединения **6** в виде аморфных кристаллов светло-желтого цвета с т. пл. 60–67 $^\circ\text{C}$, R_f 0.57 и 0.39 (оксид алюминия, бензол–этиловый спирт, 15:1). Найдено, %: С 65.43; 65.40; Н 10.38; 10.55; N 5.58; 5.83. $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 65.42; Н 10.57; N 5.44.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. Е. Фомичева, Р. Д. Мухашева, В. К. Ю, К. Д. Пралиев, К. Д. Берлин, *Изв. МОН РК, НАН РК, Сер. хим.*, № 6, 26 (2001).
2. Н. С. Зефилов, *Успехи химии*, **44**, 413 (1975).
3. Х. Гюнтер, *Введение в курс спектроскопии ЯМР*, Мир, Москва, 1984, 478.
4. G. L. Garrison, K. D. Berlin, B. J. Scherlag, R. Lazzara, E. Patterson, T. Fazekas, S. Sangiah, Chen Chun-Lin, F. D. Schubot, D. van der Helm, *J. Med. Chem.*, **39**, 2559 (1996).
5. K. D. Berlin, S. Tyagi, A. Rahaman, F. Qiu, L. M. Raff, L. Venkatramani, M. A. Khan, D. van der Helm, V. Yu, K. D. Praliev, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **148**, 97 (1999).
6. Н. С. Простаков, А. А. Фомичев, Н. И. Головцов, В. А. Резаков, А. В. Варламов, *ЖОрХ*, **21**, 2313 (1985).
7. R. A. Appleton, S. C. Egan, J. M. Evans, S. H. Graham, J. R. Dixon, *J. Chem. Soc.*, 1110 (1968).
8. Н. А. Исмагулова, Автореф. дис. канд. хим. наук, Алматы, 2000.
9. C. A. R. Baxter, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc.*, 1174 (1968).
10. P. Arjunan, K. D. Berlin, Ch. L. Barnes, D. van Helm, *J. Org. Chem.*, **46**, 3196 (1981).

Институт химических наук
им. А. Б. Бектурова МОН Республики
Казахстан, Алматы 480100
e-mail: yu_vk@rambler.ru

Поступило в редакцию 16.09.2002

^aОклахомский государственный университет,
химический факультет,
Стиллуотер 74078, США