

Ж. Кукле^а, М. Мадесклер^а, Ф. Леаль^а,
В. П. Зайцев, С. Х. Шарипова

**СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ
(1*S*,3*S*,4*S*,7*R*,11*R*)-3-(4-НИТРОФЕНИЛ)-11-АЗА-2,6-
ДИОКСАТРИЦИКЛО[5,3,1,0^{4,11}]УНДЕКАНА**

Изучено взаимодействие (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола с глутаровым альдегидом. На основании расчетов, проведенных методами AM1 и PM3, а также спектров ЯМР ¹H, снятых в присутствии сдвигающего реагента Eu(fod)₃, установлено, что в результате реакции образуется (1*S*,3*S*,4*S*,7*R*,11*R*)-3-(4-нитрофенил)-11-аза-2,6-диоксатрицикло[5,3,1,0^{4,11}]ундекан.

Ключевые слова: (1*S*,3*S*,4*S*,7*R*,11*R*)-3-(4-нитрофенил)-11-аза-2,6-диоксатрицикло[5,3,1,0^{4,11}]ундекан.

Энантимерно чистые соединения перспективны для использования в качестве лекарственных средств, инсектицидных препаратов и материалов для новых технологий [1, 2]. Особое место при решении проблемы и получения таких соединений отводится стереоселективным и стереоспецифическим реакциям.

Нами было показано [3], что взаимодействие (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола (**1**) с параформальдегидом протекает стереоспецифично ввиду значительно большей устойчивости одного из возможных стереоизомеров. Результаты дальнейшего исследования химических свойств соединения **1** [3, 4] и изучения его взаимодействия с глутаровым альдегидом свидетельствуют о возможности образования восьми стереоизомерных 3-(4-нитрофенил)-11-аза-2,6-диоксатрицикло[5,3,1,0^{4,11}]ундеканов (таблица).

Результаты оптимизации геометрии стереоизомеров соединения 2

Метод	Конфигурация атомов 1-С и 7-С (энергия, ккал/моль*).			
	<i>RS</i>	<i>SS</i>	<i>SR</i>	<i>RR</i>
AM1	<u>-3696</u>	<u>-3721</u>	<u>-3735</u>	<u>-3720</u>
	-3709	-3681* ²	-3688* ²	-3685
PM3	<u>-3726</u>	<u>-3744</u>	<u>-3755</u>	<u>-3743</u>
	-3737	-3716* ²	-3729* ²	-3717

* В числителе приведены значения энергий стереоизомеров, имеющих *R*-конфигурацию атома азота, в знаменателе – *S*-конфигурацию.

*² Энергия структуры с плоской конфигурацией атома азота.

На основании данных квантово-химических расчетов, проведенных методами AM1 и PM3, два из них оказались неустойчивыми и должны были превращаться в соответствующие стереоизомеры с *R*-конфигурацией атома

азота, что и наблюдалось на экране дисплея. Приведенные для них значения энергий (см. таблицу) соответствуют структурам с плоской конфигурацией атома азота. Сравнение величин энергий стереоизомеров позволяет говорить о степени напряженности рассматриваемых структур и, так как эти соединения состоят из одних и тех же функциональных групп и отличаются только их конфигурацией, соответствующей корреляции энергий активации их образования. Вследствие этого для рассмотрения, по-видимому, следует оставить только три соединения с *R*-конфигурацией атома азота, обладающие наибольшей устойчивостью. Образование же остальных, если и может происходить, то только в следовых количествах.

Ввиду того, что в спектрах ЯМР ^1H сигналы диастереотопных протонов в подобных структурах сильно различаются [3, 4] (например, протонов группы CH_2 в положении 5), можно предположить, что сигналы протонов в положениях 1 и 7 различных стереоизомеров соединения **2**, в случае их образования, будут находиться в разных областях спектра. Однако оказалось, что в спектре ЯМР ^1H присутствовали сигналы только одного стереоизомера (рис. 1а).

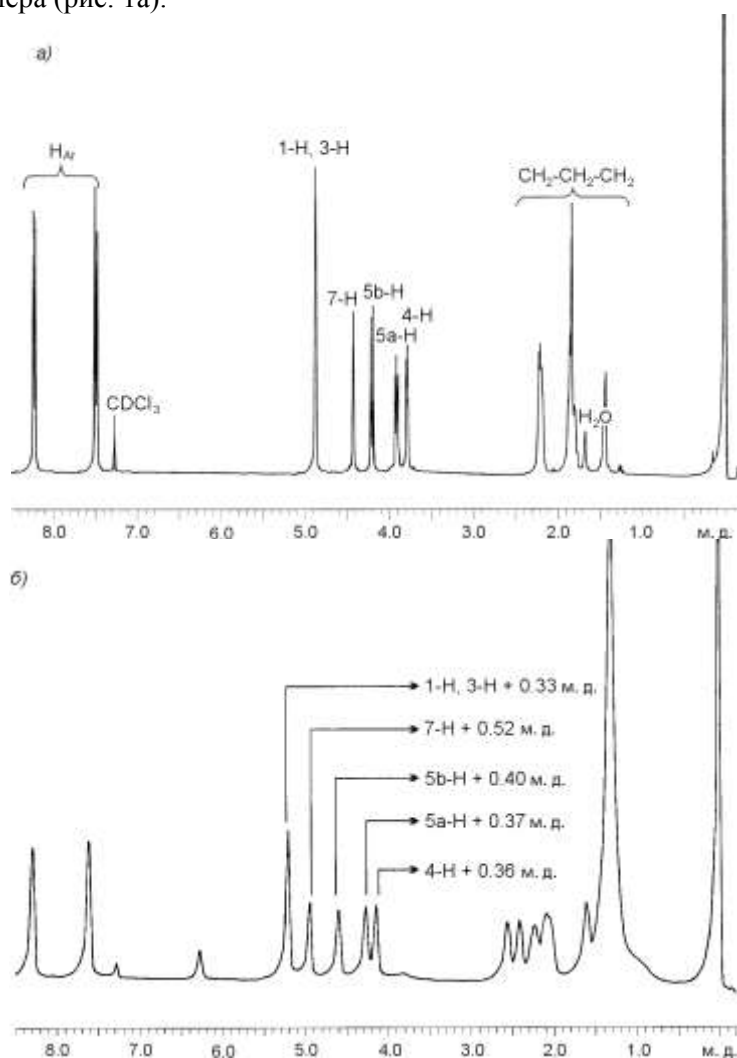
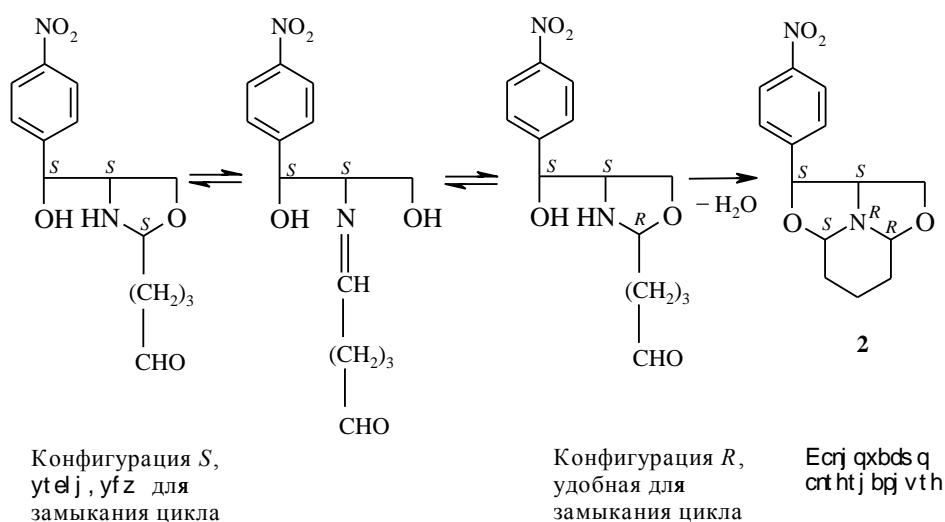


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H соединения **2** (а) и спектр ЯМР ^1H соединения **2** в присутствии $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (б) ($\text{Eu}(\text{fod})_3/\mathbf{2}$ 0.69)

Для подтверждения факта образования единственного стереоизомера мы перевели соединение **2** в четвертичную аммониевую соль – иодид (1*S*,3*S*,4*S*,7*R*,11*R*)-11-метил-3-(4-нитрофенил)-11-азония-2,6-диоксатрицикло-[5,3,1,0^{4,11}]ундекана (**3**) действием избытка иодистого метила. Соответствующие стереоизомерные четвертичные аммониевые соли более различимы с помощью спектроскопии ЯМР ¹H ввиду простоты, изолированного положения и интенсивности сигнала метильной группы. Кроме того, такой прием приводит и к изменению положения других сигналов. Однако спектр соединения **3** содержал сигнал только одной метильной группы, сигналы других групп также не продублировались. Таким образом, при взаимодействии соединения **1** с глутаровым альдегидом происходит образование единственного наиболее устойчивого стереоизомера со стереоспецифичным формированием в нем сразу трех новых хиральных центров. Образование этого стереоизомера, по-видимому, происходит по следующему механизму:



Взаимодействие глутарового альдегида и аминспирта **1** проводили в бензоле при комнатной температуре. В результате реакции образовались продукт, растворимый в бензоле, и нерастворимая масса, являющаяся продуктом поликонденсации, которая далее не исследовалась. Соединение **2** легко реагирует с иодистым метилом аналогично (1*R*,3*S*,4*S*)-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октану (**4**), что мы связываем с жесткой структурой последнего и закрепленной конфигурацией атома азота [3], но, в отличие от соединения **4**, оно не реагирует с иодистым этилом, с трудом реагирует с хлористым бензилом и бромистым пропаргилом и лучше с бромистым аллилом. По-видимому, это объясняется затрудненностью нуклеофильной атаки атома азота, находящегося в центре практически плоской трициклической структуры (рис. 2), более сложными по сравнению с иодистым метилом молекулами. В трех последних случаях (в отличие от иодистого этила) реакции, видимо, протекают по другому (например, S_N1) механизму.

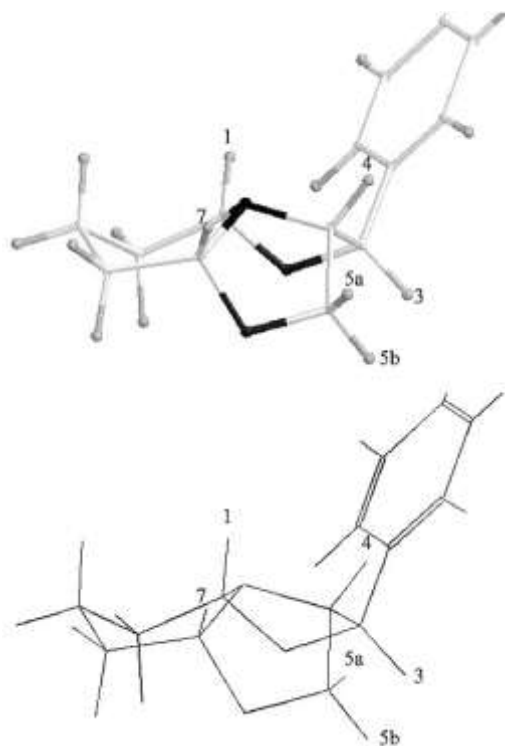


Рис. 2. Пространственная модель устойчивого стереоизомера соединения **2**

Для получения прямого доказательства строения соединения **2** был снят его спектр ЯМР ^1H в присутствии сдвигающего реагента $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (рис. 16). На рис. 2 представлена пространственная модель устойчивого стереоизомера **2**. Из литературных данных известно, что атом азота образует более прочную связь с $\text{Eu}(\text{fod})_3$, чем атом кислорода [5].

Таким образом, в случае координации по атому азота молекула $\text{Eu}(\text{fod})_3$ должна быть смещена под влиянием бензольного кольца в сторону протона 7-Н, который должен испытывать максимальный сдвиг сигнала. Протоны 1-Н и 4-Н находятся примерно в одинаковых положениях по отношению к $\text{Eu}(\text{fod})_3$ и должны иметь приблизительно равные сдвиги сигналов, что и наблюдается в действительности. Особенно убедительно выглядит относительное смещение сигналов: если в спектре соединения **2** разница химических сдвигов протонов в положениях 3 и 7 составляет 0.45 м. д., то в присутствии $\text{Eu}(\text{fod})_3$ при соотношении $\text{Eu}(\text{fod})_3/\mathbf{2}$, равном 0.69, она составляет 0.26 м. д., т. е. однозначно доказано, что соединение **2** имеет при атоме 7-С *R*-конфигурацию и, поскольку образуется только один стереоизомер, при атоме 1-С – *S*-конфигурацию, что соответствует более стабильному стереоизомеру. В пользу выбора этой конфигурации свидетельствует и величина сдвига сигнала протона в положении 1.

Необходимо отметить, что эксперимент с применением ядерного эффекта Оверхаузера не позволил нам сделать вывод о стереохимии соединений **2** и **3**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker AC-400 в DMCO-d_6 (соединение **3**) и CDCl_3 (соединение **2**), внутренний стандарт ТМС. В присутствии $\text{Eu}(\text{fod})_3$ спектры ЯМР ^1H снимали при мольных соотношениях $\text{Eu}(\text{fod})_3/2$, равных 0.24 и 0.69. Спектры ЯМР ^1H обрабатывали с помощью компьютерной программы MESTREC. Величины удельного вращения измерены на поляриметре Jasco DIP-370. Температуры плавления определены на столике Кофлера. ТСХ осуществляли на силикагеле марки SDS и окиси алюминия марки Merck. Колоночную хроматографию проводили на колонке (3×45 см) с окисью алюминия (этилацетат–циклогексан, 3:7).

(1S,3S,4S,7R,11R)-3-(4-Нитрофенил)-11-аза-2,6-диоксатрицикло[5,3,1,0^{4,11}]ундекан (2). В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещают 150 мл бензола, 4.5 г (11 ммоль) 25% водного раствора глутарового альдегида и при быстром перемешивании порциями в течение 1 ч добавляют 2.1 г (10 ммоль) соединения **1**, затем реакцию смесь перемешивают 1 ч до полного растворения соединения **1**. Бензольную фракцию отделяют от водной и нерастворимого осадка, бензол упаривают и получают 2.1 г сырого продукта (выход 76%).

Сырой продукт **2** очищают хроматографированием на колонке с окисью алюминия (3×45 см) (этилацетат–циклогексан, 3:7). Фракции, содержащие соединение **2**, объединяют, упаривают до 20 мл и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством смеси этилацетат–циклогексан, 3:7, высушивают. Т. пл. 136–138 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1.0^\circ$ (с. 0.50, этилацетат). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 7.47–8.23 (4H, к, $J = 8$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4.87 (2H, с, 1-H и 3-H); 4.43 (1H, с, 7-H); 4.20 (1H, д, $J = 9.5$, 5b-H); 3.89–3.92 (1H, д, д, $J = 5.5$, $J = 9.5$, 5a-H); 3.79 (1H, м, 4-H); 1.42–2.20 (6H, три м, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$). Найдено, %: С 60.71; Н 5.67. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 60.86; Н 5.84.

Иодид (1S,3S,4S,7R,11R)-11-метил-3-(4-нитрофенил)-11-азония-2,6-диоксатрицикло[5,3,1,0^{4,11}]ундекана (3). Сырой препарат **2** растворяют в 20 мл ацетона, добавляют 5.5 г CH_3I (39 ммоль) и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре ацетоном, высушивают и получают 2.4 г **3** (выход 75%). Т. пл. 256–258 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 23.4^\circ$ (с. 0.44, вода). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д., J (Гц): 7.81–8.34 (4H, к, $J = 8.8$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 5.90 (1H, с, 3-H); 5.06 (1H, с, 1-H); 5.09 (1H, с, 7-H); 4.92 (1H, д, $J = 6.3$, 4-H); 4.79 (1H, д, $J = 9.5$, 5b-H); 4.46 (1H, д, д, $J = 6.3$, $J = 9.5$, 5a-H); 3.20 (3H, с, CH_3); 1.50–2.32 (6H, три м, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$). Найдено, %: С 42.91; Н 4.67. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 43.08; Н 4.58.

Работа выполнена на фармацевтическом факультете Университета г. Клермон-Ферран (Франция).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Княшев, Н. Б. Леонидов, С. И. Успенская, В. В. Гацура, *Российский хим. журн.*, **41**, 5 (1997).
2. В. П. Зайцев, С. Х. Шарипов, И. И. Журавлева, *Хим.-фарм. журн.*, **32**, № 3, 44 (1998).
3. Ж. Кукле, М. Мадесклер, Ф. Леаль, В. П. Зайцев, С. Х. Шарипова, *ХГС*, 1424 (1999).
4. Ж. Кукле, М. Мадесклер, Ф. Леаль, В. П. Зайцев, С. Х. Шарипова, *ХГС*, 536 (1999).
5. H. Gunther, *La spectroscopie de RMN*, Masson, Paris etc., 1994, 557.

*^aUniversite d'Auvergne, Faculte de Pharmacie
28, Place Henri Dunant, Clermont-Ferrand,
France
e-mail: michel.madesclaire@u.clermont1.fr*

Поступило в редакцию 20.04.2000

*Самарский государственный университет,
Самара 443011, Россия
e-mail: vzaitsev@ssu.samara.ru*