

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ МЕТОДОМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР $^1\text{H}$ БИЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

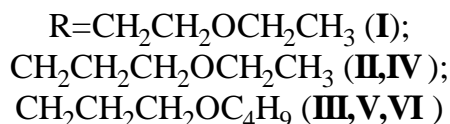
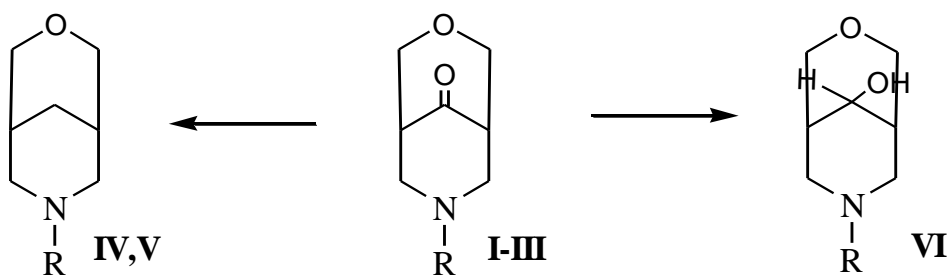
Мухашева Р.Д., Тогашева А.Р.

*The interaction of 4H-tetrahydropyran-4-one and 4H-tetrahydrothiapyran-4-one with paraform and alkoxyalkyl amine in methanole in a presence of acetic acid in nitrogen atmosphere leads to 7-(alkoxyalkyl)-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ones. 7-(alkoxyalkyl)-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanes have been synthesized by a treatment of ketones with hydrazine hydrate in presence of KOH in triethyleneglycol.*

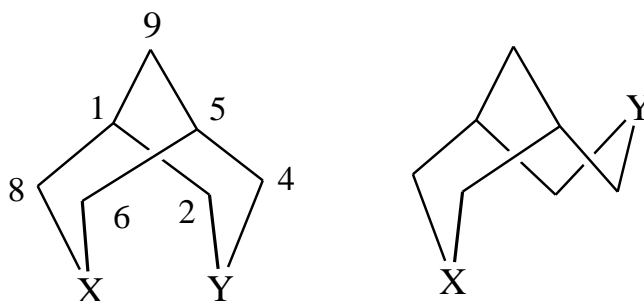
*4H-тетрагидропиран-4-он мен 4H-тетрагидротииопиран-4-он параформальдегид пен алкоксиалкиламин сирке қышқылды-метанолда ортада әрекеттесіп, 7-алкоксиалкил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ондар алынды. 7-алкоксиалкил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонандар олардың кетондарынан гидразин гидрат мен KOH, триэтиленгликоль ортасында синтезделді.*

В настоящем исследовании с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  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 (I-III) [1] получены взаимодействием тетрагидро-4H-пиран-4-она с параформальдегидом и этоксиэтил-, этоксипропил- и бутоксипропиламинами в уксусно-метанольной среде. Восстановление бициклических кетонов (II, III) в условиях реакции Кижнера-Вольфа приводит к соответствующим 7-(3-н.-этоксипропил- и 3-н.-бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанам [1] (VI, V). Для получения более полной спектральной картины 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонаного ряда был синтезирован 7-(3-н.-бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (VI), представляющий смесь двух стереоизомеров, восстановлением кетона (III) боргидридом натрия в изопропанол.

Очевидно, что полученные результаты будут полезными 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 (I-VI) в свою очередь окажутся удобными модельными объектами.



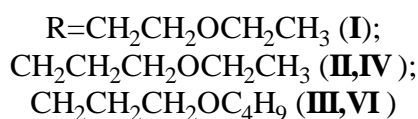
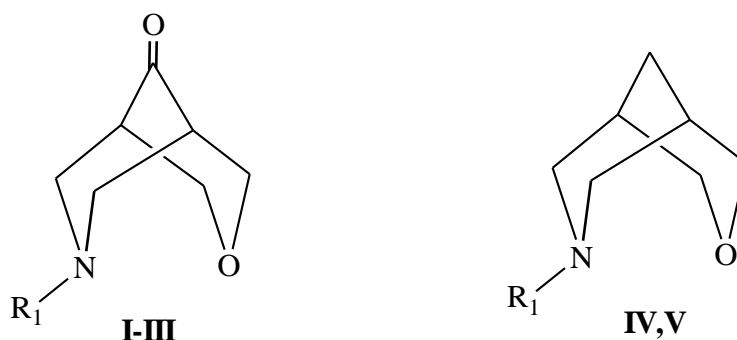
Известно [2], что бициклические молекулы могут принимать форму двойного кресла, кресло-ванна или двойной ванны в зависимости от суммарных стабилизирующих и дестабилизирующих электронных и стерических факторов, которые в каждом конкретном случае будут определять их геометрию. Геометрия задается как свойствами самой бициклической системы, гетероатомами, входящими в ее скелет, так и заместителями. 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-диазабицикло[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  $^1\text{H}$ , в основе которого лежит общеизвестная зависимость вицинальной константы спин-спинового взаимодействия протонов от двугранного угла [3]. Найдено [4,5], что

значения вицинальных констант взаимодействия протонов при  $C_{1,5}$  соседними в конформации двойного кресла 3,7-дигетероаналогов составляют 1-7 Гц. Наблюдаемый разброс обусловлен не только величиной двугранного угла, но и длиной связи между углеродными атомами, валентными углами, электроотрицательностью рядом стоящих 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 составляет 2.9 Гц и отличается от аксиально-экваториальной константы для протона в цис-положении, равной 5.1 Гц. 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]. Поэтому 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 свыше 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 значение константы, как это следует из кривой Карплуса будет составлять 9-12 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-н.-бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (III), поскольку на основе последнего были синтезированы продукт декарбонилирования (V) и вторичный спирт (VI). Рассуждения для кетонов (I и II) аналогичны.



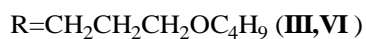
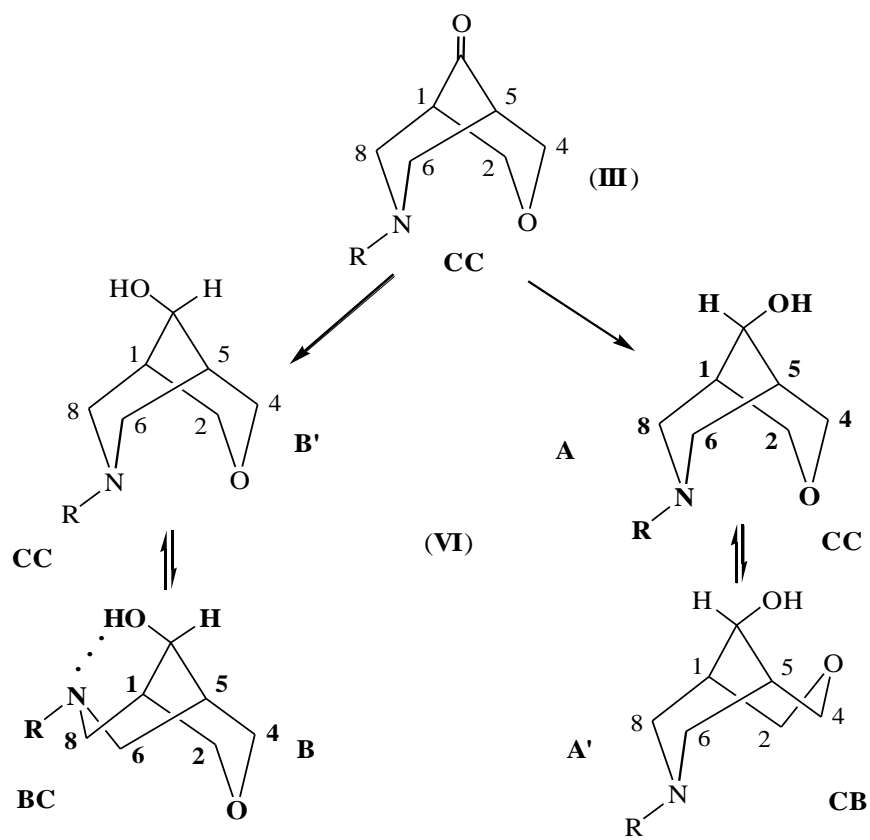
Значения химических сдвигов и КССВ протонов в соединениях (I-III) приведены в таблице 1. Сигналы циклических протонов не перекрыты и достаточно хорошо разрешены, что позволяет легко провести отнесения и установить конформацию исследуемых соединений. Высокопольный сигнал при 2.53 м.д. принадлежат протонам при C<sub>1,5</sub> 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 значениями 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-дизамещенных 3,7-диазабицикло[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, равной 2.0 Гц, в 2,6-дифенилтетрагидро-4Н-пиран-4-оне, выбранного нами в качестве модельного. В работе [9] показано, что это соединение имеет кресловидную конфигурацию цикла с экваториальным расположением фенильных групп. Величина экваториально-экваториальной константы обычно меньше экваториально-аксиальной, а значит, должна быть меньше 2.0 Гц. В спектрах соединений (I-III) 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, проведенный анализ данных, полученных из спектров ЯМР <sup>1</sup>H, и сопоставление их с литературными позволяет сделать вывод о существовании кетонов (I-III) 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 C<sub>2,4</sub> и C<sub>6,8</sub> в спектрах 3-окса-7-азабицикло-[3.3.1]нонанов (IV) и (V) в отличие от сигналов соответствующих протонов в спектрах кетонов (II и III) 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 величине к вицинальным константам возможно в результате спин-спинового взаимодействия 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 при C<sub>9</sub>. Так,

вместо ожидаемого дублета триплетов для экваториального протона  $9H_e$  в спектре соединения (IV) наблюдается дублет квинтетов. Передача дальних спин-спиновых взаимодействий между аксиальными протонами  $4H_a$  и  $6H_a$  ( $2H_a$  и  $8H_a$ ), экваториальным протоном  $9H_e$  и экваториальными протонами при  $C_{6,8}$ , аксиальным протоном  $9H_a$  и экваториальными протонами при  $C_{2,4}$  может осуществляться только в конформации двойного кресла. Отсутствие вицинальных констант свыше 9 Гц также подтверждает, что исследуемые соединения (IV) и (V) существуют в конформации двойного кресла. Отнесение сигналов и значения КССВ представлены в табл. 2.

Следующие результаты получены для соединения (VI). Образец представляет смесь двух эпимерных 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 (VI) А имеет конформацию двойного кресла с экваториальной по отношению к пиперидиновому циклу гидроксильной группой, а другой стереоизомер (VI) В – конформацию кресло-ванна с аксиальной ОН-группой, причем форму ванны принимает цикл, содержащий атом азота. Стабилизация конформации кресло-ванна происходит за счет образования внутримолекулярной водородной связи 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 (VI) А 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.

**Таблица 1**

Химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия протонов в 7-(2-этоксиэтил-, 3-н.-этоксипропил- и 3-н.-бутоксипропил)-3-окса-7-азабипцикло[3.3.1]нонан-9-онов (I-III)

Соединение	Химические сдвиги протонов, $\delta$ , м.д. и КССВ, J, Гц											
	1,5H <sub>e</sub> <sup>www</sup>	2,4H <sub>a</sub>	2,4H <sub>e</sub>	6,8H <sub>a</sub> <sup>www</sup>	6,8H <sub>e</sub> <sup>www</sup>	10CH <sub>2</sub>	11CH <sub>2</sub>	12CH <sub>2</sub>	13CH <sub>3</sub> 13CH <sub>2</sub>	14CH <sub>3</sub> 14CH <sub>2</sub>	15CH <sub>2</sub>	16CH <sub>3</sub>
I	2.52 $\Delta\delta^* =$ 12.0 м.	3.87 (11.1; 2.7) д.д.	4.22 (11.1; 1.0) д.д.	3.01 (11.4; 6.0) д.д.	3.21 (11.4; 2.7) д.д.	2.64 (6.0) т.	3.56 (6.0) т.	3.47 (6.9) кв.	1.18 (6.9) т.			
II	2.53 $\Delta\delta =$ 12.0 м.	3.86 (11.1; 2.7) д.д.	4.20 (11.1; 1.0) д.д.	2.91 (11.1; 6.0) д.д.	3.13 (11.1; 2.7) д.д.	2.45 (7.2) т.	1.75 (6.8) квинтет	3.46 (6.9) т.	3.45 (6.9) кв.	1.17 (6.9) т.		
III	2.53 $\Delta\delta =$ 12.0 м.	3.87 (11.1; 2.7) д.д.	4.21 (11.1; 1.0) д.д.	2.91 (11.1; 6.0) д.д.	3.13 (11.1; 2.7) д.д.	2.45 (7.2) т.	1.74 (6.9) квинтет	3.45 (6.6) т.	3.45 (6.6) т.	1.53 (6.9) квин-тет	1.35 (7.2) секстет	0.90 (7.2) т.

\* -  $\Delta\delta$  – полуширина сигнала в Гц<sup>www</sup>







**Таблица 3**

Химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия протонов в стереоизомерных

7-(3-н.-бутоксипропил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-олов (VI A-IV B)

Соединение	Химические сдвиги протонов, $\delta$ , м.д. и КССВ, J, Гц												
	1,5H <sub>e</sub>	2,4H <sub>a</sub>	2,4H <sub>g</sub>	6,8H <sub>a</sub>	6,8H <sub>e</sub>	9H	10CH <sub>2</sub>	11CH <sub>2</sub>	12CH <sub>2</sub>	13CH <sub>2</sub>	14CH <sub>2</sub>	15CH <sub>2</sub>	16C H <sub>3</sub>
VI A	1.77	4.15	3.74	2.26	3.03	3.73	2.36	1.75	3.42	3.38	1.53	1.35	0.90
	$\Delta\delta=12.0$ м.	(11.1; 2.4)	(11.1)	(11.1)	(11.1; 1.8)	(3.6)	(7.2)	(6.9)	(6.9)	(6.6)	(6.9)	(7.2)	(7.2)
		д.д.	д.д.	д.д.	д.д.	т.	т.	квин-	т.	т.	квин-	секс-	т.
								тет			тет	тет	
VI B	2.18	3.45	3.77	3.10*	2.47**	3.65	2.39	1.77	3.45	3.39	1.53	1.35	0.90
	(10.5)	(10.8)	(10,8)	(11.1; 10.5)	(11.1; 2.1)	(2.7)	(7.2)	(6.9)	(6.9)	(6.6)	(6.9)	(7.2)	(7.2)
	д.д.	1.0	1.0	т.	д.д.	т.	т.	квин-	т.	т.	квин-	секс-	т.
		д.д.	д.д.	д.д.	д.д.			тет			тет	тет	

\*\*\* - Для конформации кресло-ванны

Циклическим протонам изомера (VI) В отвечают три дублета дублетов с небольшими вицинальными константами, триплет с уширенной компонентой в центре и дублет мультиплетов. Последние два сигнала имеют одинаковую константу, равную 10.5 Гц. Такая большая константа спин-спинового взаимодействия 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 (VI) В свидетельствуют в пользу конформации кресло-ванны. Таким образом, характерными признаками существования редко наблюдаемой в растворе конформации кресло-ванна является одновременное присутствие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  изучаемых производных 3,7-дигетеробикакло[3.3.1]нонанов триплета для псевдоэкваториальных протонов ваннообразного гетероцикла и дублета мультиплетов для протонов, находящихся на сочленении циклов, с общей вицинальной константой, превышающей 9.0 Гц.

При определении пространственного строения стереоизомерных спиртов в качестве модельных соединений были использованы 3,7-ди(2-этоксиэтил)-3,7-диазабикакло[3.3.1]нонан-9-ол [8] и тетрагидро-4Н-пиран-4-ол [10]. Химические сдвиги и константы для протонов пиперидинового цикла изомера (VI) В достаточно хорошо совпадают с найденными для протонов ваннообразного цикла в 3,7-ди(2-этоксиэтил)-3,7-диазабикакло[3.3.1]нонан-9-оле. Это соединение, как это было установлено ранее [8], имеет в дейтерохлороформе конформацию кресло-ванна, причем форму ванны принимает тот цикл, к которому ОН-группа 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 аксиального и экваториального протонов, стоящих рядом с атомом кислорода, (3.61 и 3.79 м.д.) и вицинальные константы взаимодействия этих протонов с соседним экваториальным (2.4 и 2.1 Гц) неплохо совпадают с наблюдаемыми для изомера (VI) В. Отметим, что для тетрагидропиран-4-ола константа 2.4 Гц отличается от другой аксиально-экваториальной константы 5.1 Гц. Как было указано выше, на величину константы влияет расположение атома кислорода относительно рассматриваемых фрагментов, поэтому при установлении геометрии необходимо с осторожностью использовать эти величины, учитывая специфику изучаемых и модельных соединений.

Проведенный анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  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 (VI) 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 внутримолекулярную водородную связь с неподеленной парой электронов атома азота.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  исследуемых соединений в  $\text{CDCl}_3$  записаны на спектрометре “Mercury-300” фирмы Varian с рабочей частотой на ядрах водорода 300 МГц.

#### Литература:

1. Фомичева Е.Е., Мухашева Р.Д., Ю В.К., Пралиев К.Д., Берлин К.Д. *Известия МОН РК, НАН РК, Сер. хим.*, № 6, 26-34 (2001).
2. Зефирова Н.С. *Успехи химии*, 44, № 3, 413-433 (1975).
3. Х. Гюнтер. *Введение в курс спектроскопии ЯМР*. Москва, “Мир”, 1984, 478
4. Garrison Gregory L., Berlin K. Darrel, Scherlag Benjamin J., Lazzara Ralph, Patterson Eugene, Fazekas Tamas, Sangiah Subbiah, Chen Chun-Lin, Schubot F.D., Dick van der Helm. *J. Med. Chem.*, 39, p. 2559 (1996)
5. Berlin K.D., Tyagi S., Rahaman A., Qiu F., Raff L.M., Venkatramani L., Khan M.A., D. Van Der Helm, Yu V. , Praliev K.D. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 148, p. 97 (1999).
6. Простаков Н.С., Фомичев А.А., Головцов Н.И., Резаков В.А., Варламов А.В. *Ж. Органической химии*, 21, в. 11, с. 2313 (1985).
7. Appleton R.A., Egan Sister C., G.D.H., Evans J.M., Graham S.H., Dixon J.R. *J. Chem. Soc*, p. 1110 (1968).
8. Исмагулова Н.А. Синтез, стереохимия и свойства новых производных на основе некоторых N-алкоксиалкил-4-оксопиперидинов: Автореферат дис. канд. Алматы, 2000. –30с.
9. Baxter C.A.R., Whiting D.A. *J. Chem. Soc*, p. 1174 (1968).
10. P. Arjunan, K.D. Berlin, Ch.L. Barnes, D. van Helm. *The J. Organic Chemistry*, 46, p. 3196 (1981).
11. Фомичева Е.Е., Мухашева Р.Д., Ю В.К., Пралиев К.Д., Берлин К.Д. *Известия МОН РК, НАН РК. Серия химическая*. 2001, № 6, с.26-34.
12. Исакова Т.К., Пралиев К. Д., Ю В.К., Исмагулова Н.А., Клепикова С.Г., Берлин К. Даррелл, в кн. *Химия природных и синтетических биологически активных соединений (строение, превращение и свойства)*. Сб. науч. Тр. Ин-та хим. наук МОН РК, Алматы, 2001, 157-164. с. 237-244.

13. Исакова Т.К., Шин С.Н., Жуманова Н.А., Жаксибаева Ж.М., Пралиев К. Д., Ю В.К., Берлин К. Даррелл, в тр. в тр. Межд. Конф. «Состояние и перспективы развития органической химии в РК.» (к 90-летию чл.-корр. АН Каз ССР И.Н. Азербаета). Алматы-Шымкент-2002, с. 155-158. с. 232-235.