

С. Г. Клепикова, В. А. Соломин, Т. К. Исакова, В. К. Ю,
К. Д. Пралиев, Н. А. Жуманова, Берлин К. Даррелл^а

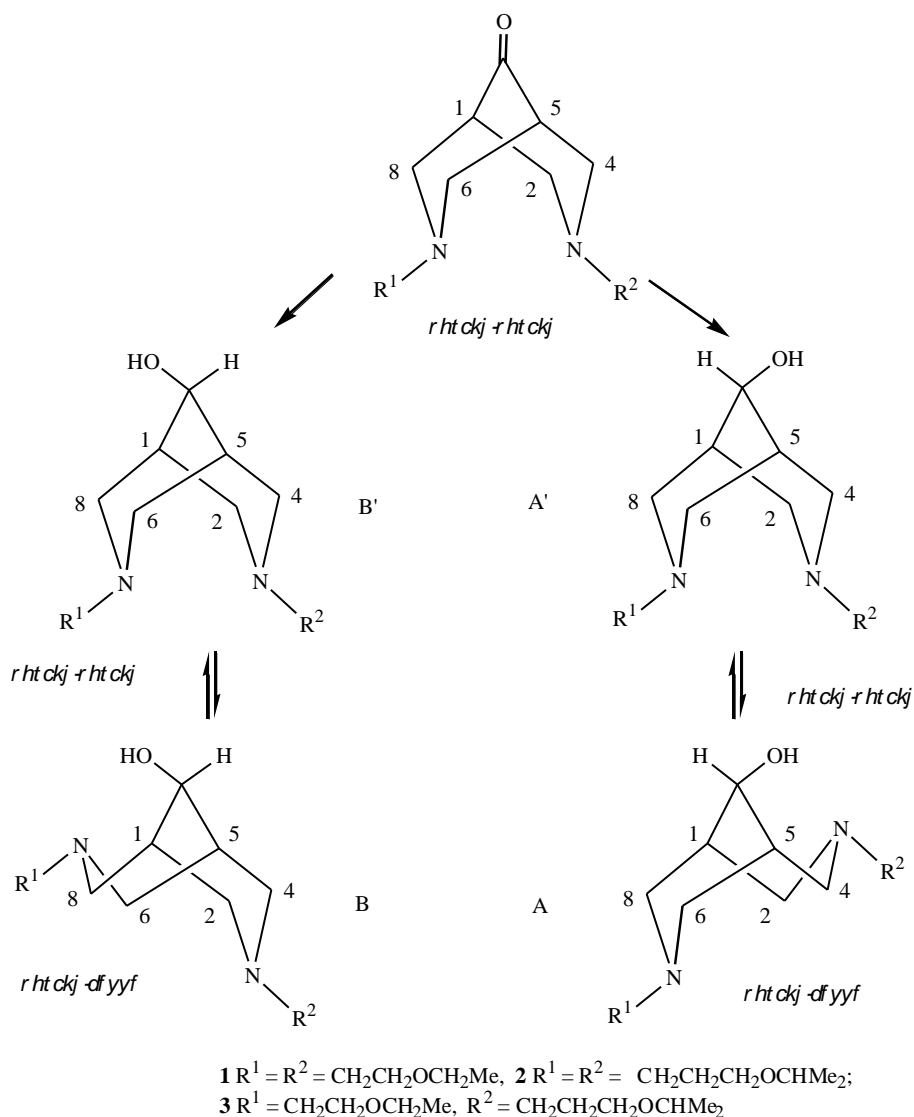
ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ИЗОМЕРОВ
3,7-ДИАЛКОКСИАЛКИЛ-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОЛОВ

С помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C исследовано пространственное строение 3,7-диалкоксиалкил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-олов. Показано, что изучаемые вторичные спирты существуют в растворе преимущественно в конформации *кресло-ванна*, которая оказалась энергетически более выгодной по сравнению с конформацией *кресло-кресло* вследствие образования ВМВС между неподеленной электронной парой атома азота и атомом водорода гидроксильной группы.

Ключевые слова: 3,7-диалкоксиалкил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-ол, *кресло-ванна*, конформация, спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , структура.

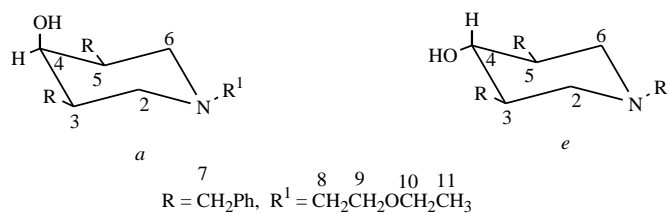
Производные 3,7-диалкоксиалкил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онов обладают фармакологической активностью широкого спектра действия [1–3]. Прослеживается определенная зависимость фармакологического действия от длины алкоксиалкильного заместителя у атомов азота. Немаловажную роль в проявлении биологических свойств играет и пространственное строение этих молекул. Для доказательства строения синтезированных веществ был использован и метод спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

В настоящей работе в качестве объектов исследования были взяты 3,7-ди-(2-этоксиэтил-, 3-изопропоксипропил-) и 3-(2-этоксиэтил)-7-(3-изопропоксипропил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-олы и представлены результаты исследования их пространственного строения с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . На основании полученных данных о вихриальных КССВ протонов, несущих важную информацию о геометрии молекул [4], установлено, что изучаемые вторичные спирты существуют в растворе преимущественно в конформации *кресло-ванна*, которая оказалась энергетически более выгодной по сравнению с конформацией *кресло-кресло* вследствие образования ВМВС между неподеленной электронной парой атома азота и атомом водорода гидроксильной группы. В спиртах, имеющих одинаковые заместители, наблюдается один конформер, так как в этом случае конформеры А и В идентичны. Если заместители разные, то спирты представляют собой смесь двух конформеров, относительное содержание которых зависит от природы заместителей. В соответствии с полученными результатами можно предложить следующую схему образования устойчивых конформеров в форме *кресло-ванна*:



Интересно отметить удвоение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C спиртов с одинаковыми заместителями за исключением сигналов атомов $\text{C}_{(1)}$, $\text{C}_{(5)}$ и $\text{C}_{(9)}$. Чтобы объяснить этот факт, предположим, что основной причиной различия в химических сдвигах скорее всего является присутствие группы OH , аксиально расположенной к одному из циклов и, следовательно, экваториально к другому. Для проверки данного предположения были зарегистрированы спектры эимерной по атому $\text{C}_{(4)}$ пары 3,5-дибензил-1-(2-этоксиэтил)пиперидола-4 с жесткой кресловидной конфигурацией пиперидинового цикла [1]. Из данных табл. 1 видно, что влияние гидроксильной группы на химические сдвиги ^{13}C в зависимости от ее ориентации значительно для атомов $\text{C}_{(2)}$, $\text{C}_{(6)}$ и ослабевает по мере удаления. Влияние на атомы $\text{C}_{(3)}$, $\text{C}_{(4)}$ и $\text{C}_{(5)}$ не рассматривается, так как в бициклических спиртах соответствующие атомы $\text{C}_{(1)}$, $\text{C}_{(9)}$ и $\text{C}_{(5)}$ являются общими.

Химические сдвиги атомов углерода изомеров 1-(2-этоксиэтил)дибензилпиперида-4 и их изменение в зависимости от ориентации группы ОН



Изомер	Химический сдвиг, δ , м. д.						
	$C_{(2)}, C_{(6)}$	$C_{(3)}, C_{(5)}$	$C_{(4)}$	$C_{(8)}$	$C_{(9)}$	$C_{(10)}$	$C_{(11)}$
<i>a</i> (акс)	52.81	42.71	68.18	57.50	67.78	65.96	14.71
<i>e</i> (экв)	57.45	44.95	76.97	57.05	67.86	65.82	14.64
$\Delta\delta = \delta_e - \delta_a$, м. д.	4.64	2.24	8.79	-0.45	0.08	-0.14	-0.07

В спектре анализируемого соединения **1** разница между химическими сдвигами атомов $C_{(6)}$, $C_{(8)}$ и $C_{(2)}$, $C_{(4)}$ составляет 4.73 м. д., тогда как для удаленных метильных групп этоксиэтильных заместителей всего 0.07 м. д. (табл. 2), что хорошо согласуется со значениями 4.64 и 0.07 м. д., найденными из спектров модельных соединений, различающихся только ориентацией группы ОН. Совпадение наблюдаемых величин говорит в пользу сделанного нами предположения.

Следует обратить внимание на то, что атомы $C_{(2)}$, $C_{(4)}$ и $C_{(6)}$, $C_{(8)}$ симметричных молекул, таких как 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (или его восстановленный аналог) [2, 3], проявляются в виде одного сигнала при 58.49 (57.92 м. д.), в то время как в спектре спирта **1** этим атомам отвечают два сигнала 52.84 и 57.57 м. д. Поскольку конформеры А и В спиртов с одинаковыми заместителями у атомов азота идентичны, то все рассуждения будем проводить относительно конформера А. Сравнение со значениями химических сдвигов атомов $C_{(2)}$, $C_{(6)}$ в изомерах, взятых в качестве модельных, позволяет отнести первый сигнал 52.84 м. д. к атомам $C_{(2)}$, $C_{(4)}$, а второй сигнал 57.57 м. д. приписать атомам $C_{(6)}$, $C_{(8)}$. Таким образом, меньшее значение свидетельствует об аксиальной ориентации гидроксильной группы по отношению к циклу, содержащему эту пару атомов $C_{(2)}$, $C_{(4)}$.

Спектры ЯМР ^1H для спиртов **1** и **2** (см. табл. 3) указывают на присутствие одного изомера, имеющего конформацию *кресло-ванна*. Доказательством данного утверждения служит наличие в спектрах триплета с расщеплением, немного превышающим 10 Гц, и интенсивностью в два протона. Триплетная форма сигнала возникает, когда две КССВ совпадают. Известно, что для жестких кресловидных пиперидиновых систем константы достаточно характеристичны и значения больше 10 Гц могут соответствовать взаимодействию как геминальных, так и вицинальных протонов, расположенных диаксиально относительно плоскости цикла [4].

Если учесть, что в изучаемых соединениях протоны 1- и 5-Н экваториальны вследствие заданного способа сочленения циклов, и предположить, что оба цикла находятся в форме *кресла*, то появление большой вицинальной константы невозможно, так как отсутствуют *транс*-диаксиально расположенные протоны. Для 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов, имеющих конформацию *кресло-кресло*, вицинальные константы лежат в интервале от 1 до 7 Гц [5, 6]. Значит, остается единственно приемлемый вариант объяснения, который заключается в том, что один из циклов принимает форму *ванны*. Рассмотрение классической модели показывает, что в этом случае двугранные углы между протонами при C₍₂₎ (C₍₄₎) и соседними протонами при C₍₁₎ (C₍₅₎) составляют 0 и 120° [7, 8]. Проведенный нами расчет по программе Chem3D с оптимизацией по энергии с помощью метода МОРАС/PM3 дает следующие значения: 10–12° для двугранного угла между протонами 1-, 5-Н и 2-, 4-Н_{ре} и 105–106° для двугранного угла между протонами 1-, 5-Н и 2-, 4-Н_{ра} в спиртах **1–3**, имеющих структуру *кресло-ванны*. Рассчитанные значения указывают на небольшие отклонения от идеальных углов. Из кривой Карплуса–Конроя [9] по известным значениям углов легко определяются средние значения вицинальных констант, соответственно, 10 и 2 Гц. На основании полученных данных триплетный сигнал при 3.02 м. д. с расщеплением 10.8 Гц в спектре спирта **1** и триплет при 3.09 м. д. с расщеплением 10.2 Гц в спектре спирта **2** следует отнести к двум протонам 2- и 4-Н, которые с протонами 1- и 5-Н образуют двугранные углы в 105°. Другой паре протонов 2- и 4-Н соединения **1** в спектре соответствует дублет дублетов с химическим сдвигом 2.15 м. д. и константами 10.2 и 1.5 Гц. Аналогичный сигнал при 1.99 м. д. с расщеплением 10.8 и 1.5 Гц наблюдается в спектре соединения **2**. Геминальным протонам при 6- и 8-Н, занимающим аксиальное и экваториальное положение относительно плоскости кресловидного цикла, в спектре спирта **1** отвечают два дублета дублетов при 2.57 и 2.74 м. д. с константами 11.4; 3.0 и 2.7 Гц. В спектре соединения **2** им принадлежат два сигнала в виде дублета дублетов с химическими сдвигами 2.39 и 2.62 м. д. и константами 11.4; 3.0 и 3.3 Гц. Протоны 1- и 5-Н спирта **1** (и спирта **2**) дают в спектре дублет при 2.17 (2.25 м. д.) с неразрешенными компонентами. Сложная структура сигнала обусловлена взаимодействием каждого из этих протонов с пятью соседними. Однако расщепление сигнала в дублет проявляется в спектре из-за большой константы взаимодействия 10.2 (10.8 Гц) протонов при 1- и 5-Н с псевдоэкваториальными протонами цикла, имеющего форму *ванны*. Сигнал протона 9-Н обнаружить не удалось, так как он попадает в область резонанса метиленовых групп, находящихся рядом с атомом кислорода, в N-заместителях. Таким образом, проведенный анализ спин-спинового взаимодействия кольцевых протонов показал, что синтезированные спирты **1** и **2** в растворе представлены в основном одним конформером *кресло-ванна*.

Для осуществления конформационного перехода из конформации *кресло-кресло* в *кресло-ванну*, необходим дополнительный стабилизирующий фактор. Таким стабилизирующим фактором в исследуемых

Спектры ЯМР ¹H и относительное содержание конформеров в 3,7-дизабцикло[3.3.1]нонан-9-олах

Соединение	Химические сдвиги, * δ, м. д. (КССВ, J, Гц)										Содержание изомеров А и В, %
	1-, 5-H _e	2-, 4-H _{pe}	2-, 4-H _{pa}	6-, 8-H _o	6-, 8-H _e	10-CH ₂	13-CH ₃	14-CH ₂	18-CH ₃	9-OH уш. с	
1	2.17 (уш. д, J = 10.2)	3.02 (т, J = 10.2; J = 10.2)	2.15 (д. д, J = 10.2; J = 1.5)	2.57 (д. д, J = 11.1; J = 2.4)	2.74 (д. д, J = 11.1; J = 2.7)	2.49 (J = 6.0); 2.52 (т, J = 6.0)	1.18 (J = 6.9); 1.18 (т, J = 6.9)			5.39	50:50
2	2.25 (уш. д, J = 10.8)	3.09 (т, J = 10.8; J = 10.8)	1.99 (д. д, J = 10.8; J = 1.5)	2.39 (д. д, J = 11.4; J = 3.0)	2.62 (д. д, J = 11.4; J = 3.3)			2.36 (J = 6.9); 2.37 (т, J = 6.9)	1.13 (J = 6.0); 1.14 (д, J = 6.0)	5.62	50:50
3	2.18 (уш. с)	3.02 (J = 9.3; J = 9.3); 3.06 (уш. т, J = 9.6; J = 9.6)	2.04 (J = 11.1);	2.50 (J = 10.5);	2.71 (J = 10.5);	2.52 (уш. т, J = 6.0)	1.18 (J = 6.9); 1.19 (т, J = 6.9)	2.36 (уш. т, J = 6.9)	1.12 (J = 6.0); 1.14 (д, J = 6.0)	5.51	38:62

* Химические сдвиги приведены для изомера А; *pa* – псевдоаксиальные, *pe* – псевдоэкваториальные протоны.

спиртах является ВМВС, возникающая между атомом водорода гидроксильной группы и неподеленной электронной парой атома азота. Естественно, что форму *ванны* будет принимать тот цикл, по отношению к которому группа ОН аксиальна. В этом случае расстояние и углы оптимальны для образования ВМВС. Действительно, присутствие в спектрах спиртов в CDCl_3 низкопольного уширенного сигнала гидроксильного протона в области 5–6 м. д. (табл. 3), практически не меняющего своего положения при сильном разбавлении растворов, свидетельствует об образовании ВМВС. Отметим, что биспидиноны, из которых получены эти спирты имеют конформацию *кресло-кресло* [3]. Следовательно, на основании полученных данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C можно с уверенностью сделать заключение, что абсолютное преобладание в растворе конформера *кресло-ванна* объясняется присутствием группы ОН, протон которой взаимодействует со свободной электронной парой атомов азота с образованием ВМВС.

Спектр ЯМР ^{13}C спирта **3** с разными N-заместителями еще больше усложнен. В спектре спирта **3** также как и в спектрах спиртов **1** и **2** наблюдаются удвоенные сигналы, но в отличие от последних интенсивности линий в этих сигналах неодинаковы. Помимо этого происходит дополнительное удвоение уже удвоенных ранее сигналов кольцевых атомов $\text{C}_{(2)}$, $\text{C}_{(4)}$, $\text{C}_{(6)}$, $\text{C}_{(8)}$ и $\text{C}_{(9)}$, которые оказались чувствительны к разным заместителям. Это не удивительно, потому что данные атомы углерода находятся в непосредственной близости от гетероатомов, принимающих участие в образовании ВМВС. Отметим, что изменение химических сдвигов, вызванное разной ориентацией группы ОН к циклам, намного превышает изменение, обусловленное разными N-заместителями. Так, для группы ОН оно больше 4 м. д., а для разных N-заместителей не превышает 0.5 м. д. Все эти изменения свидетельствуют о том, что синтезированный спирт **3** представляет собой смесь двух стереоизомерных соединений, одно из которых находится в конформации А, а другое в конформации В. Отнесение сигналов было проведено с учетом данных спектров ЯМР ^{13}C для модельных соединений и спиртов **1** и **2**. По интегральным интенсивностям сигналов определено относительное содержание конформеров А и В, оно составляет, соответственно, 60 и 40% (табл. 2). Из полученного соотношения следует, что 3-изопропоксипропильный заместитель по сравнению с 2-этоксиэтильным благоприятствует образованию конформера А (60%), в котором атом азота с 3-изопропоксипропильным заместителем включен в ВМВС, а атом азота с 2-этоксиэтильным заместителем остается несвязанным. Соотношение изомеров вероятнее всего зависит от основности атомов азота, на которую в свою очередь влияют заместители.

В спектре ЯМР ^1H спирта **3** два триплета с большими константами при 3.02 и 3.06 м. д., относящиеся к протонам 6-, 8-Н изомера В и протонам 2-, 4-Н изомера А, которые с протонами 1-, 5-Н составляют двугранные углы в 120° , смещены относительно друг друга на величину константы, в результате чего наблюдается квартет. Особенно четко разделяются сигналы метильной группы 2-этоксиэтильного заместителя. Интегрирование

этих сигналов дает относительное содержание изомеров, которое в пределах ошибки измерения совпадает с результатами, полученными из спектров ЯМР ^{13}C (табл. 2 и 3).

Из рассмотрения геометрии биспиперидинов следует, что переходу из формы *кресло-кресло* в форму *кресло-ванна* способствует не только ВМВС, но и отталкивание между свободными электронными парами атомов азота, оказывающее дестабилизирующее действие и способствующее выталкиванию фрагмента $\text{C}_{(2)}\text{-N-C}_{(4)}$, в результате чего образуется форма *кресло-ванна*. Но оно недостаточно в случае кетонов и их восстановленных аналогов, имеющих конформацию *кресло-кресло*. Полезно отметить и то, что в конформации *ванна* псевдоэкваториальные протоны дезэкранируются на 0.4–0.7 м. д., а псевдоаксиальные смещаются в сильные поля на 0.5–0.7 м. д. по сравнению с аксиальными и экваториальными протонами в конформации *кресло*. Этот факт очевидно будет полезным при отнесении сигналов в спектрах изучаемых соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. К. Исакова, Н. А. Жуманова, В. К. Ю, К. Д. Пралиев, С. Г. Клепикова, К. Д. Берлин, *Изв. МОН, НАН РК, сер. хим.*, № 3, 93 (2002).
2. К. Д. Пралиев, Т. К. Исакова, Н. А. Исмагулова, В. К. Ю, С. Г. Клепикова, К. Д. Берлин, в кн. *Химия природных и синтетических биологически активных соединений (строение, превращения и свойства)*, Сб. науч. тр. ин-та хим. наук МОН РК, Алматы, 2001, 198.
3. Т. К. Исакова, К. Д. Пралиев, В. К. Ю, Н. А. Исмагулова, С. Г. Клепикова, К. Д. Берлин, в кн. *Химия природных и синтетических биологически активных соединений (строение, превращения и свойства)*, Сб. науч. тр. Ин-та хим. наук МОН РК, Алматы, 2001, 157.
4. Б. И. Ионин, Б. А. Ершов, А. И. Кольцов, *ЯМР-спектроскопия в органической химии*, Химия, Ленинград, 1983, 268.
5. Н. С. Зефилов, *Успехи химии*, **44**, 413 (1975).
6. G. L. Garrison, K. D. Berlin, J. B. 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).
7. C. S. Smith, M. D. Thompson, K. D. Berlin, E. M. Holt, B. J. Scherlag, E. Patterson, R. Lazzara, *Eur. J. Med. Chem.*, **25**, 1 (1990).
8. R. A. Apleton, S. G. Egan, J. M. Evans, S. H. Graham, J. R. Dixon, *J. Chem. Soc.*, 1110 (1968).
9. Х. Гюнтер, *Введение в курс спектроскопии ЯМР*, Мир, Москва, 1984, 478.

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

Поступило в редакцию 05.04.2002

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