

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

---

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

ЕСИПОВА  
ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА



**1,2,3,4,5,6,7,8-ОКТАГИДРО-1,6-НАФТИРИДИНЫ И 2,3,4,5,6,7,8,9-  
ОКТАГИДРО-1Н-ПИРИДО[4,3-*b*]АЗЕПИНЫ. СИНТЕЗ  
И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2006

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Московского  
Государственного Университета им. М.В. Ломоносова

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Г.В. Гришина**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
**А.В. Варламов**  
доктор химических наук, профессор  
**В.П. Литвинов**


Ведущая организация: **ГУ НИИ Фармакологии им. В.В.Закусова**

Защита диссертации состоится **«25» октября 2006 г.** В **11** часов на заседании  
диссертационного совета Д 501.001.69 по химическим наукам при Московском  
Государственном Университете им. М. В. Ломоносова по адресу: 119992, ГСП-2 Москва,  
Ленинские горы, МГУ, Химический факультет, аудитория 337.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ

Автореферат разослан **«25» сентября 2006 г.**

Ученый секретарь Диссертационного совета  
доктор химических наук, профессор

  
Т.В. Магдесиева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Разнообразные производные пиперидина являются важными фармакофорами, которые широко представлены в ряду природных и синтетических биологически активных соединений. Это связано с тем, что пиперидиновые алкалоиды представляют большое семейство фармакологически активных соединений, а их синтетические аналоги широко применяются в медицине.

Практически не изученные ранее 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридины - бициклическая эндоаминовая система - содержат два сочлененных пиперидиновых цикла, что делает весьма привлекательным исследование их химического потенциала и биологической активности. С помощью компьютерной программы PASS был сделан прогноз биологической активности для серии 1,6-дизамещенных октагидро-1,6-нафтиридинов и отобраны те типы, для которых найдены максимальные коэффициенты. Типы биологической активности оказались достаточно разнообразными: обнаружены антигистаминная, анальгетическая, антибактериальная и антигипертензивная виды активности. В связи с этим изучение реакционной способности 1,6-дизамещенных октагидро-1,6-нафтиридинов и их производных является весьма важным направлением исследования и открывает перспективу синтеза на их основе неизвестных ранее *цис*- и *транс*-декагидро-1,6-нафтиридинов, являющихся биомиметиками пиперидиновых, матриновых и нейротоксиновых алкалоидов. N-Оксиды матридиновых алкалоидов регулируют интенсивность дыхательного процесса в клетках растений: при уменьшении их количества дыхание резко замедляется.

Новая бициклическая эндоаминовая система - 2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-пипридо[4,3-b]азепины, включающая сочлененные пиперидиновый и тетрагидроазепиновый циклы, является ближайшим гомологом 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов и весьма перспективна для получения новых биологически активных соединений и для применения в тонком органическом синтезе.

### Цели работы

- Синтез и оптимизация путей получения новых бициклических эндоаминов - 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов и 2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-пипридо[4,3-b]азепинов, изучение химических свойств и конформационных особенностей новых гетероциклических систем.
- Направленный синтез и стереохимия *цис*- и *транс*-изомеров декагидро-1,6-нафтиридинов и *транс*-9-циано-декагидро-1,6-нафтиридинов, полученных нуклеофильным присоединением к солям 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов. Осуществление асимметрического гидридного присоединения к

(-)-1-[(1'S)-1'-фенилэтил]-6-бензил-1,2,3,4,5,6,7-октагидро-1,6-нафтиридину, установление пространственного строения 1-[(1'S)-1'-фенилэтил]-6-бензил-декагидро-1,6-нафтиридина, определение стерической направленности процесса и степени асимметрической индукции.

- Синтез и изучение стереохимии гидридного восстановления солей 2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]азепинов.

### Научная новизна

Предложен и оптимизирован общий путь синтеза серии новых 1,6-дизамещенных 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов.

Впервые исследованы и установлены химические и конформационные особенности бициклической системы октагидро-1,6-нафтиридинов. Исследованы основные направления депротонирования 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов и осуществлен регионаправленный синтез 1-фенил-6-метил-8-дейтеро-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридина.

Впервые осуществлен высоко стереонаправленный синтез новых *транс*-декагидро-1,6-нафтиридинов и *транс*-9-циано-декагидро-1,6-нафтиридинов на основе солей 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов. Синтезирован оптически чистый (+)-*транс*-(9*S*<sup>\*</sup>,10*S*<sup>\*</sup>)-1-[(1'S)-1'-фенилэтил]-6-бензил-декагидро-1,6-нафтиридин асимметрическим гидридным восстановлением (-)-1-[(1'S)-1'-фенилэтил]-6-бензил-1,2,3,4,5,6,7-октагидро-1,6-нафтиридина.

Впервые осуществлен синтез новой гетероциклической системы - 2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]азепинов, исследовано их химическое поведение и обнаружена свойственная этой системе рециклизация, приводящая к образованию новых 3-( $\delta$ -ариламинобутил)пиперидин-4-олов.

С привлечением данных ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и квантовомеханических расчетов установлено пространственное строение и выполнен конформационный анализ всех целевых соединений.

### Практическая значимость

Развиты и оптимизированы препаративные методы получения новых гетероциклических систем - 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов и 2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]азепинов, исследована их реакционная способность и конформационные особенности. Разработаны стереоспецифичные пути синтеза производных *транс*-декагидро-1,6-нафтиридинов и *транс*-9-циано-декагидро-1,6-нафтиридинов. Осуществлен асимметрический синтез оптически чистого (+)-*транс*-(9*S*<sup>\*</sup>,10*S*<sup>\*</sup>)-1-[(1'S)-1'-фенилэтил]-6-бензил-декагидро-1,6-нафтиридина.

Впервые синтезирован *цис*-декагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]азепин восстановлением 2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]азепина с помощью  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  в уксусной кислоте и установлено его пространственное строение. Показано, что при рециклизации 2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]азепинов образуются неизвестные ранее 3-(8-аминобутил)пиперидин-4-оны, которые могут найти применение в качестве синтонов для тонкого органического синтеза и получения новых биологически активных веществ. Показано, что некоторые производные *транс*-декагидро-1,6-нафтиридинов проявляют анти-ВИЧ активность.

Результаты исследования могут быть использованы в институтах и лабораториях, занимающихся тонким органическим синтезом, асимметрическим синтезом и поиском новых биологически активных соединений.

**Апробация работы.** Отдельные результаты диссертационного исследования были представлены на международных и российских конференциях: III-ем Всероссийском Симпозиуме по органической химии “Стратегия и тактика органического синтеза” (г. Ярославль, март 2001), третьей молодежной школе-конференции по органическому синтезу (YSCOS-3) “Органический синтез в Новом Столетьи” (г. Санкт-Петербург, июнь 2002), Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам “Ломоносов-2003” (г. Москва, апрель 2003), IV-ом Всероссийском Симпозиуме по органической химии “Органическая химия – упадок или возрождение?” (теплоход Москва-Углич, июль 2003), Международной научно-технической конференции “Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений” (г. Самара, 2004), Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А. Н. Коста (г. Москва, октябрь 2005), International Symposium “Advanced science in organic chemistry (ASOC)” (Sudak, Crimea, June 2006).

**Публикации.** Материал диссертации изложен в 3 статьях.

#### **Структура работы.**

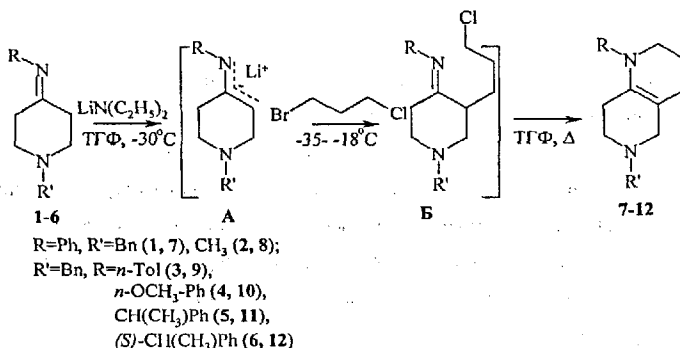
Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. В обзоре литературы освещаются основные методы формирования диазабициклических систем, содержащих два сочлененных шестичленных или шестичленный и семичленный циклы, а также близких аналогов. В главе обсуждение результатов рассматривается материал диссертации. Экспериментальная часть содержит методики синтеза соединений, включенных в диссертационную работу.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1.1. 1,2,3,4,5,6,7,8-Октагидро-1,6-нафтиридины

Развит и оптимизирован общий путь синтеза серии 1,6-дизамещенных 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов **7-12**, который проводится как последовательность стадий, протекающих без выделения промежуточных соединений. 1,6-Дизамещенные октагидро-1,6-нафтиридины получены при последовательном проведении литирования иминов пиперидин-4-онов **1-6** диэтиламинидом лития, алкилирования азаенолятов, интермедиатов **A**, 1-бromo-3-хлоропропаном с образованием интермедиатов **B** и внутримолекулярной циклизации с образованием целевых 1,6-дизамещенных 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов **7-12** (схема 1).

Схема 1



Мы установили, что при синтезе новых октагидро-1,6-нафтиридинов **7-12** оказывается необходимым тщательный контроль полноты протекания каждой из стадий синтеза, а также оценка факторов, влияющих на ход реакции, — природы растворителей, температуры и продолжительности процесса. Показано, что алкилирование азаенолята **A** с образованием интермедиата **B** начинается при  $-18^\circ C$  и полностью завершается при этой температуре в течение 12 ч. Внутримолекулярная циклизация 3-(3'-хлоропропил)-4-арилиминопиперидинов, интермедиатов **B**, осуществляется 8-часовым кипячением реакционной смеси в ТГФ, целевые октагидро-1,6-нафтиридины **7-10** получены с выходами 60-96%. Значительно сложнее протекает циклизация 3-(3'-хлоропропил)-4-иминопиперидинов с ароматическими заместителями. Внутримолекулярная циклизация 1-бензил-3-(3'-хлоропропил)-4-(1'-фенилэтилимино)пиперидина, по данным хромато-масс-спектрометрии, происходит только на 50%, т.е. в реакционной смеси сохраняется и 1-бензил-3-(3'-хлоропропил)-4-(1'-фенилэтилимино)пиперидин (интермедиат **B**). Более эффективным

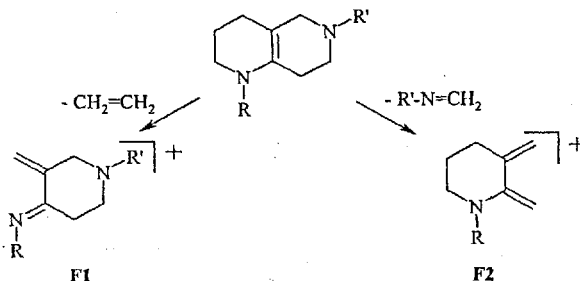
оказалось 3-3.5-минутное воздействие на интермедиат **Б** в отсутствии растворителя микроволнового излучения мощностью 180 Вт, что привело к образованию целевого 1-(1'-фенилэтил)-6-бензил-1,2,3,4,5,6,7-октагидро-1,6-нафтиридина (**11**) с выходом 58%. Нужно подчеркнуть, что применение СВЧ для циклизации интермедиата **Б** оказалось весьма эффективным при синтезе октагидро-1,6-нафтиридинов **7**, **11** и позволило сократить время циклизации при получении нафтиридина **7** практически в 240 раз.

Найден еще один вариант циклизации 1-бензил-3-(3'-хлоропропил)-4-(1'-фенилэтиламино)пиперидина, которая выполнена на активированной окиси алюминия при 135°C в течение 30 мин, однако выход 1-(1'-фенилэтил)-6-бензил-1,2,3,4,5,6,7-октагидро-1,6-нафтиридина (**11**) составил всего 27%.

Но самым эффективным и удобным при синтезе 1-(1'-фенилэтил)-6-бензил-1,2,3,4,5,6,7-октагидро-1,6-нафтиридина (**11**) оказалось введение в последовательность превращений дополнительной стадии – замены в интермедиате **Б** Cl на I кипячением с NaI в ацетонитриле с одновременно протекающей циклизацией 1-бензил-3-(3'-иодопропил)-4-(1'-фенилэтиламино)пиперидина, интермедиата **В**. Октагидро-1,6-нафтиридин **12** получен по этой схеме за 40 мин с выходом 55%. Значительное ускорение циклизации с применением интермедиата **В** оказалось весьма полезным в синтезе новых бициклических эндоаминов.

Образование 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов **7-12** подтверждено хромато-масс-спектрально по наличию молекулярных ионов, отвечающих молекулярным массам октагидро-1,6-нафтиридинов **7-12**. Основные направления фрагментации октагидро-1,6-нафтиридинов **7-12** связаны с отрывом заместителей от обоих атомов азота и двух вариантов ретродиенового распада с образованием фрагментных ионов **F<sub>1</sub>** и **F<sub>2</sub>** (схема 2).

Схема 2



Для всей серии октагидро-1,6-нафтиридинов **7-12** характер распада под действием электронного удара аналогичен, это в дальнейшем было использовано для идентификации структур новых эндоаминов.

В ИК спектрах октагидро-1,6-нафтиридинов 7-12 присутствует полоса поглощения в области 1650-1690 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний енаминной группировки N-C=C.

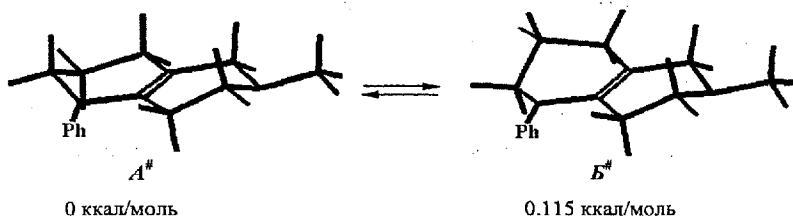
Подтверждение строения 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов 7-12 выполнено на основании анализа данных ЯМР. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C енаминов 7-12 количество углеродных сигналов точно соответствует числу атомов углерода в 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинах 7-12, и в области слабых полей присутствуют сигналы C-9 и C-10-атомов, соответствующие двойной связи енаминного фрагмента (таблица 1).

**Таблица 1.** Химические сдвиги <sup>13</sup>C 1,6-нафтиридинов 7-12,  $\delta$ , м.д. (CDCl<sub>3</sub>)

№ соединения	C-10	C-9
7	112.9	133.4
8	113.1	132.7
9	112.0	133.7
10	110.5	138.7
11	102.6	143.5
12	102.6	143.5

Установление конформационных свойств новых бициклических эндоснаминов 7-10 выполнено анализом ЯМР <sup>1</sup>H спектров: для каждого октагидро-1,6-нафтиридина 7-10 наблюдается шесть мультиплетов связанных протонов всех метиленовых групп, т.е. протоны попарно эквивалентны, в целом спектры ЯМР <sup>1</sup>H оказались достаточно сложными. Более информативным для определения конформационных свойств октагидро-1,6-нафтиридинов 7-10 оказалось компьютерное моделирование молекулы 1-фенил-6-метил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридина (8) с помощью программы PCMODEL v7 методом HF/6-31G\*\*/. Согласно квантовомеханическим расчетам, для молекулы 1,6-нафтиридина 8 существует быстрое конформационное равновесие  $A^{\#} \leftrightarrow B^{\#}$  со значениями минимальных энергий предпочтительных конформаций  $A^{\#}$  и  $B^{\#}$  0 и 0.115 ккал/моль соответственно (схема 3). Следовательно, сложный характер спектров ЯМР <sup>1</sup>H всей серии октагидро-1,6-нафтиридинов 7-10 является следствием быстрого конформационного равновесия практически вырожденных полукресловидных форм  $A^{\#}$  и  $B^{\#}$ .





Еще сложнее оказались спектры ЯМР  $^1\text{H}$  1-(1'-фенилэтил)-6-бензил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов (11-12), в которых уже нет сопряжения енаминного фрагмента и ароматического цикла и появляется диастереогонность протонов пиперидиновых колец ввиду близости 1-(1'-фенилэтильного) заместителя.

Целевые октагидро-1,6-нафтиридины 7-12 являются удобными синтонами для получения новых биологически активных соединений.

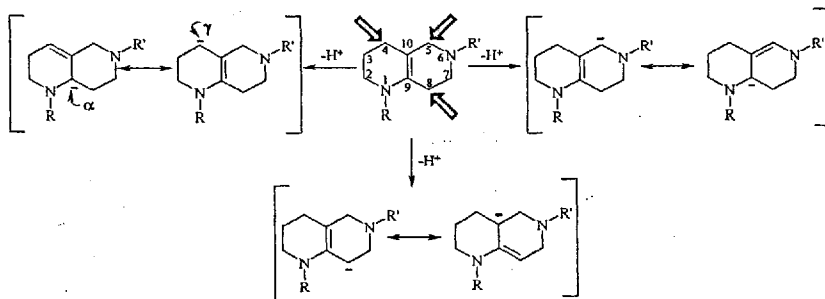
## 1.2. Изучение реакционной способности 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов

### 1.2.1. Депротонирование

Показана принципиальная возможность региоселективного дейтерирования металлизированных октагидро-1,6-нафтиридинов 7 и 8 по 8-му положению (енамин 8) и по бензильной группе (енамин 7).

Мы проверили возможные направления депротонирования и алкилирования октагидро-1,6-нафтиридинов, которые из общих соображений могут происходить по положениям 4, 5 и 8 нафтиридиновой системы (схема 4):

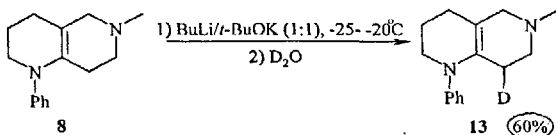
Схема 4



В качестве субстратов для исследования были выбраны 1-фенил-6-бензил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридин (7) и 1-фенил-6-метил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридин (8). Мы нашли, что депротонирование 1-фенил-6-метил-1,2,3,4,5,6,7,8-

октагидро-1,6-нафтиридина (**8**) происходит региоселективно по положению 8 под действием супер-основания – смеси *tert*-бутилата калия с бутиллитием, при этом образующийся карбанион нейтрализовали тяжелой водой. Направление депротонирования установлено на основании сравнительного анализа спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  исходного снанина **8** и дейтерированного енамина **13** (схема 5): синглет углеродного атома C-8 при 28.0 м.д. в енамине **8** трансформируется в триплет при 27.7 м.д. в дейтерированном енамине **13** (схема 5).

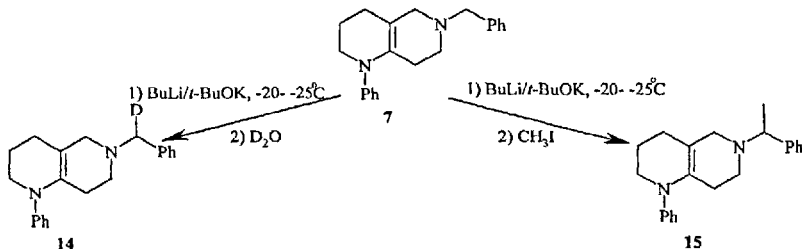
Схема 5



Полноту протекания реакции определяли по уменьшению интегральной интенсивности сигнала протома группы 8-CHD при 2.13 м.д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  дейтерированного енамина **13** по сравнению с интенсивностью сигнала протонов 8-CH<sub>2</sub>-группы исходного енамина **8**. На полноту депротонирования влияет избыток взятого супер-основания: процесс удается довести до конца при трехкратном избытке смеси *t*-BuOK/BuLi. При этом выход целевого 1-фенил-6-метил-8-дейтеро-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридина (**13**) составил 60% (схема 5).

Для 1-фенил-6-бензил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридина (**7**), как и ожидалось, селективное депротонирование под действием смеси *t*-BuOK/BuLi происходит по бензильной группе, обладающей наибольшей С-Н кислотностью, образующийся карбанион нейтрализовали тяжелой водой или иодистым метилом (схема 6).

Схема 6



Строение полученных 1-фенил-6-(1'-дейтеро-1'-фенилметил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридина (**14**) и 1-фенил-6-(1'-фенилэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридина (**15**) подтверждено данными хромато-масс-спектров и спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  с привлечением АРТ.

### 1.2.2. *цис*- и *транс*-Декагидро-1,6-нафтиридины

Стереоселективный синтез *транс*-изомеров 1,6-дизамещенных декагидро-1,6-нафтиридинов (схема 7) осуществлен гидридным восстановлением солей 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов 7, 9, 10  $\text{NaBH}_4$  при  $-60^\circ\text{C}$ . По данным хромато-масс-спектрального анализа, в реакционной смеси всех декагидро-1,6-нафтиридинов 16, 18, 19 наблюдается 95-98% преобладание одного *транс*-изомера 16*б*, 18*б*, 19*б* с незначительной примесью второго *цис*-изомера 16*а*, 18*а*, 19*а*. *транс*-Стереоселективность восстановления солей 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов 7, 10 при  $20^\circ\text{C}$  снижается до 90-94% (таблица 2). И только в кипящей муравьиной кислоте при гидридном восстановлении октагидро-1,6-нафтиридинов 7-10 наблюдается появление 17-22% минорного *цис*-изомера *а*, что позволило выделить с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  индивидуальные *транс*-изомеры 16*б*-19*б* и *цис*-изомеры 16*а*-19*а*, их химическая чистота подтверждена данными элементного анализа.

Схема 7

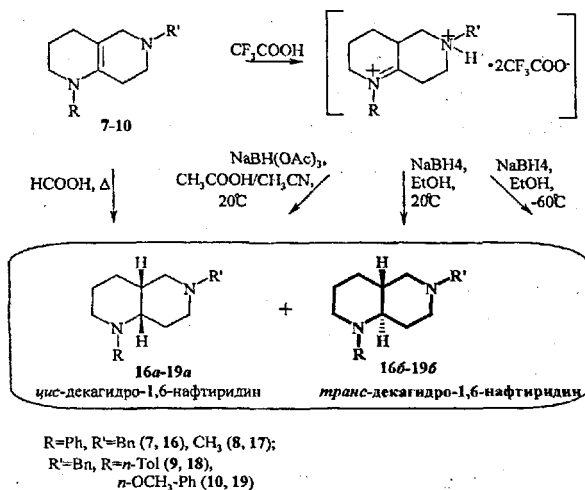


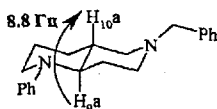
Таблица 2. Диастереоселективность восстановления иминовых солей октагидро-1,6-нафтиридинов 7-10

реагент \ № соед.	$\text{NaBH}_4$ , $-60^\circ\text{C}$ , этанол			$\text{NaBH}_4$ , $20^\circ\text{C}$ , этанол		$\text{NaBH(OAc)}_3$ , $20^\circ\text{C}$ , $\text{CH}_3\text{COOH/CH}_3\text{CN}$		$\text{HCOOH}$ , $101^\circ\text{C}$								
	16 <i>б</i>	18 <i>б</i>	19 <i>б</i>	16 <i>б</i>	19 <i>б</i>	16 <i>а</i>	16 <i>б</i>	16		17		18		19		
	<i>а</i>	<i>б</i>	<i>а</i>	<i>б</i>	<i>а</i>	<i>б</i>	<i>а</i>	<i>б</i>	<i>а</i>	<i>б</i>	<i>а</i>	<i>б</i>	<i>а</i>	<i>б</i>	<i>а</i>	<i>б</i>
выход, %	46	52	30	50	20		56	8	45	5	36	7	42	-	42	
селективность, %	97	98	95	94	90		79	78		78		83			81	

Характер масс-спектрального распада *цис*- и *транс*-изомеров **16a, б-19a, б** аналогичен, различия наблюдаются только в интенсивности фрагментных ионов: для мажорных *транс*-изомеров **16б, 18б, 19б** более интенсивными являются ионы **F1** ( $[M - CH_2Ph]^+$ ), **F2** (отрыв  $CH_2=N-CH_2Ph$ ), **F3** (отрыв  $-CH_2NHCH_2Ph$ ), а для минорных *цис*-изомеров **16a, 18a, 19a** - ионы **F5** ( $[M - CH_2=N^+(CH_2Ph)CH=CH_2]^+$ ).

Отнесение изомеров **16a, б-19a, б** к *цис*- и *транс*-ряду выполнено анализом данных ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  с использованием методов АРТ, ядерного эффекта Оверхаузера и экспериментов двойного резонанса. *транс*-Строение изомера **16б** установлено по величине КССВ  $^3J_{HN10}$  протонов при узловых атомах **C-9** и **C-10**, равной 8.8 Гц (схема 8).

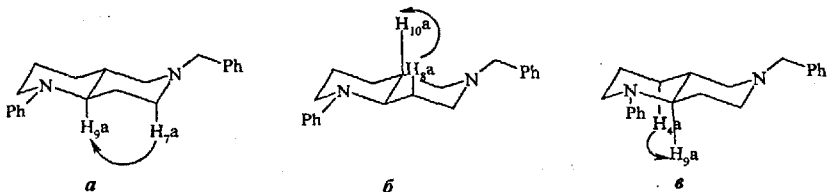
Схема 8



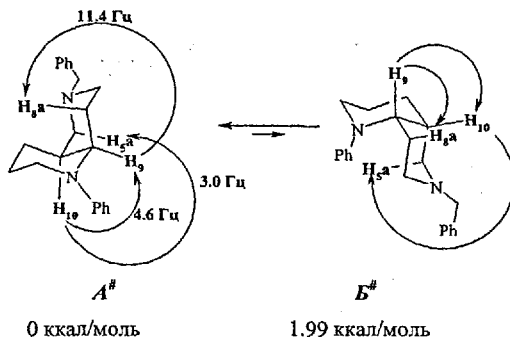
изомер **16б**

По данным ядерного эффекта Оверхаузера также установлена пространственная обличенность аксиальных протонов при **C-9** и **C-7**, **C-10** и **C-8**, **C-4** и **C-9**, что отвечает *транс*-конфигурации изомера **16б**: при последовательном облучении протонов **H-7a**, **H-8a** и **H-4a** наблюдается отклик и увеличивается интенсивность протонов **H-9a** (5.4%) (*а*, схема 9), **H-10a** (5.0%) (*б*, схема 9), **H-9a** (4.0%) (*в*, схема 9) соответственно.

Схема 9



Аналогично доказано *цис*-строение минорного изомера **16a** оценкой величины КССВ  $^3J_{HN10}$ , равной 4.6 Гц и свидетельствующей об экваториально-аксиальной ориентации протонов при узловых атомах **C-9**, **C-10**. Однако картина усложняется существованием для изомера **16a** конформационного равновесия  $A^* \rightleftharpoons B^*$  (схема 10):



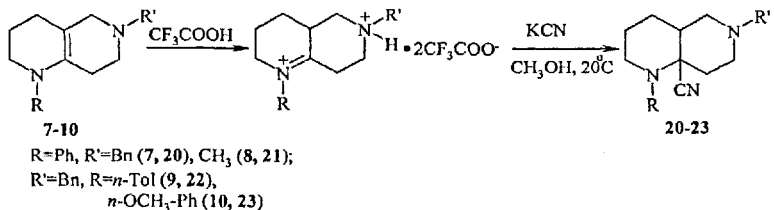
С помощью серии экспериментов двойного резонанса найдены значения КССВ  $^3J_{\text{H9H8a}}$  11.4 Гц и  $^3J_{\text{H10H5a}}$  3.0 Гц, отвечающие *транс*-диаксиальной ориентации атомов Н-9 и Н-8а и аксиально-экваториальной ориентации Н-10 и Н-5а соответственно, что дает основания считать преобладающим конформер  $A^\#$  (схема 10). Для обоих конформеров  $A^\#$  и  $B^\#$  *цис*-изомера **16a** проведено молекулярное моделирование с помощью метода HF/6-31G\*\*/ по программе PCMODEL v7 и рассчитаны минимальные энергии конформеров  $A^\#$  и  $B^\#$ , которые оказались равными 0 ккал/моль и 1.99 ккал/моль соответственно (схема 10). Данные расчетов и ЯМР согласуются и дают основания сделать вывод о преобладании в конформационном равновесии конформера  $A^\#$ .

Для *цис*-изомеров декагидро-1,6-нафтиридинов по сравнению с *транс*-изомерами по данным ЯМР  $^{13}\text{C}$  и АРТ установлен существенный сильнополюсный сдвиг узловых атомов углерода С-9 (около 5 м.д.) и С-10 (около 8 м.д.), что в дальнейшем можно использовать для более быстрого определения типа сочленения колец в аналогичных системах.

### 1.2.3. Присоединение цианид-иона к солям 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов

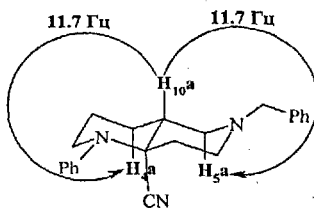
По данным хромато-масс-спектрометрии, присоединение цианид-иона к трифторацетатам октагидро-1,6-нафтиридинов **7-10** при комнатной температуре в метаноле является стереоспецифичным и приводит к образованию только *транс*-9-циано-декагидро-1,6-нафтиридинов **20-23** с выходами 37-75% (схема 11).

Схема 11



Состав нитрилов **20**, **21** подтвержден методом ESI высокого разрешения. При хромато-масс-спектральном анализе нитрилов **22-23** в спектрах наблюдаются только ионы  $[M-27]^+$  и  $[M-26]^+$ , которые соответствуют потере HCN и CN.

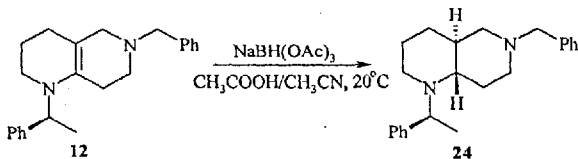
Схема 12



*транс*-Сочленение колец в нитрилах установлено по величинам КССВ протона при узловом атоме C-10 и соседних H-5а и H-4а. Для нитрила **20** значение КССВ  $^3J_{H_{10}H_{5a}}$ , равное 11.7 Гц (схема 12), свидетельствует о *транс*-диаксиальной ориентации протонов H-10 и H-5а. Аналогично, КССВ  $^3J_{H_{10}H_{4a}}$ , равная 11.7 Гц, также свидетельствует о *транс*-диаксиальной ориентации протонов H-10 и H-4а. Следовательно, протон при узловом атоме C-10 занимает аксиальное положение, что свидетельствует о *транс*-строении нитрила **20**. Определение *транс*-строения нитрилов **21-23** проведено аналогично.

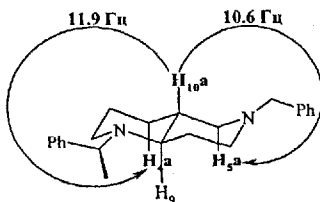
#### 1.2.4. Асимметрическое восстановление 1-((1*S*)-1'-фенилэтил)-6-бензил-1,2,3,4,5,6,7-октагидро-1,6-нафтиридина

Развитие высоко стереоселективного синтеза *транс*-декагидро-1,6-нафтиридинов **16-19** открыло возможность проведения асимметрического гидридного восстановления (-)-1-[(1*S*)-1'-фенилэтил]-6-бензил-1,2,3,4,5,6,7-октагидро-1,6-нафтиридина (**12**). При восстановлении октагидро-1,6-нафтиридина **12** комплексом NaBH(OAc)<sub>3</sub> в CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>COOH (1:1) при комнатной температуре образуется хиральный нерацемический (+)-*транс*-(9*S*<sup>\*</sup>,10*S*<sup>\*</sup>)-1-[(1*S*)-1'-фенилэтил]-6-бензил-декагидро-1,6-нафтиридин (**24**) (схема 13).



Образование декагидро-1,6-нафтиридина **24** подтверждено хромато-масс-спектрально, пространственное строение 1-[(1'*S*)-1'-фенилэтил]-6-бензил-декагидро-1,6-нафтиридина (**24**) установлено анализом данных ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. Следует отметить, что и в хромато-масс-спектре, и в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдается присутствие только одного изомера. *транс*-Строение 1-[(1'*S*)-1'-фенилэтил]-6-бензил-декагидро-1,6-нафтиридина (**24**) следует из значений химических сдвигов узловых атомов углерода (41.1 м.д. (C-10) и 62.6 м.д. (C-9)), характерных для *транс*-изомеров декагидро-1,6-нафтиридинов **166**, **186**. Тип сочленения колец установлен косвенным образом по величинам КССВ протона при узловом атоме C-10 с соседними H-5a и H-4a (схема 14). Большая величина КССВ  $^3J_{\text{H}4\text{aH}10}$ , равная 11.9 м.д., свидетельствует о *транс*-диаксиальной ориентации протонов H-4a и H-10. Аналогично, КССВ  $^3J_{\text{H}5\text{aH}10}$ , равная 10.6 Гц, свидетельствует о *транс*-диаксиальной ориентации протонов H-5a и H-10. Следовательно, протон H-10 ориентирован аксиально относительно обоих пиперидиновых колец, что возможно только в случае *транс*-изомера.

Схема 14

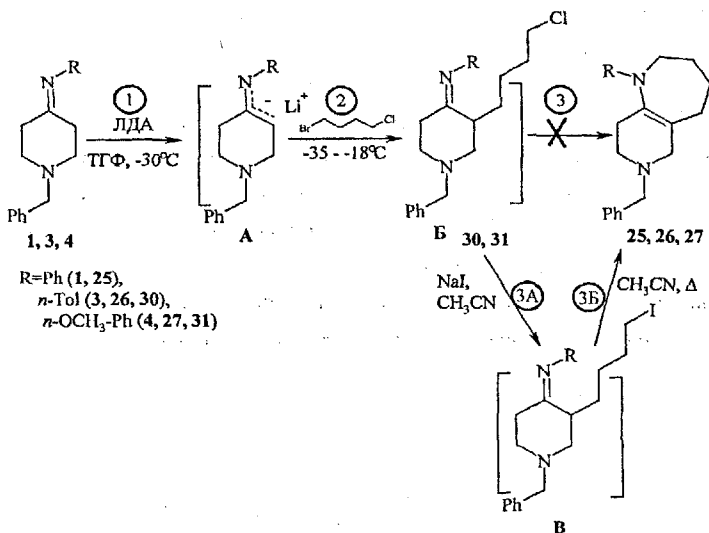


Необходимо отметить, что восстановление прохиральной C9-C10- двойной связи енамина **12** сопровождается появлением двух новых стереогенных центров при C-9 и C-10 в декагидро-1,6-нафтирине **24**, поэтому можно ожидать образования двух *транс*-диастереомеров. Однако, как уже отмечалось, спектрально мы наблюдали присутствие только одного *транс*-диастереомера **24**, что соответствует осуществлению стереоспецифичного гидридного присоединения к хиральному ацетату енамина **12**. Предварительно методом стереохимической корреляции относительная конфигурация (+)-*транс*-1-[(1'*S*)-1'-фенилэтил]-6-бензил-декагидро-1,6-нафтиридина установлена как (9*S*<sup>\*</sup>,10*S*<sup>\*</sup>).

## 2.1. 2,3,4,5,6,7,8,9-Октагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]азепины

Новые бициклические эндоамины - 2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]азепины - представляют сочлененную систему пиперидинового и гексаметиленаминового циклов и являются ближайшими гомологами 1,2,3,4,5,6,7-октагидро-1,6-нафтиридинов. Для синтеза пиридоазепинов мы использовали развитую для октагидро-1,6-нафтиридинов синтетическую последовательность, включающую литирование иминов пиперидин-4-онов, алкилирование азасолятов 1-бromo-4-хлоробутаном и внутримолекулярную циклизацию промежуточных 3-(4'-хлорбутил)-4-иминопиперидинов (схема 15).

Схема 15



Мы нашли, что в отработанных ранее условиях литирование (1, схема 15) и алкилирование (2, схема 15) протекают гладко, однако осуществить внутримолекулярную циклизацию интермедиата Б кипячением в ТГФ (3, схема 15) не удалось: в реакционной смеси, по данным ЯМР  $^{13}\text{C}$ , присутствовал только интермедиат Б. Показано, что целевой 1-фенил-7-бензил-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*]азепин (25) легко образуется при циклизации интермедиата В, который получен заменой Cl в интермедиате Б на I кипячением с NaI в ацетонитриле (3А-Б, схема 15). Образование пиридоазепина 25 подтверждено хромато-масс-спектрально наличием пика молекулярного иона  $[M]^+$  318, соответствующего молекулярной массе енамина 25. Анализ спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  пиридоазепина 25 с привлечением методологии АРТ показал присутствие в области слабых полей сигналов

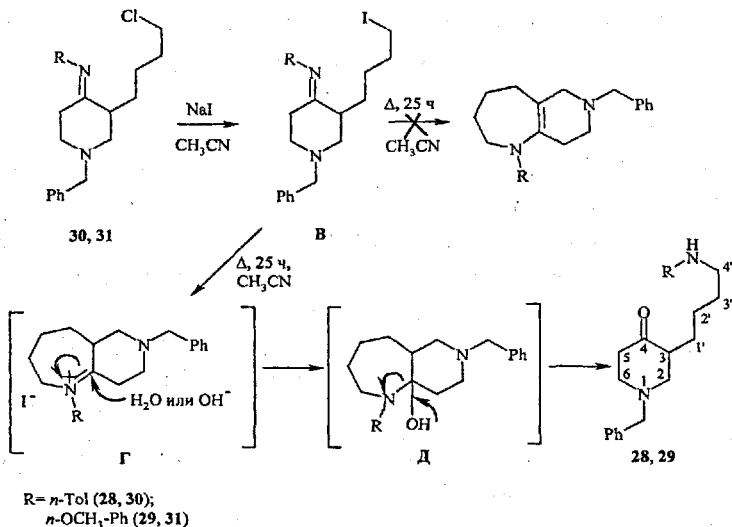


узловых C-11 (112.6 м.д.) и C-10 (137.0 м.д.) атомов при двойной связи, что указывает на получение целевого эндоамина **25**, а его строение подтверждено спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ .

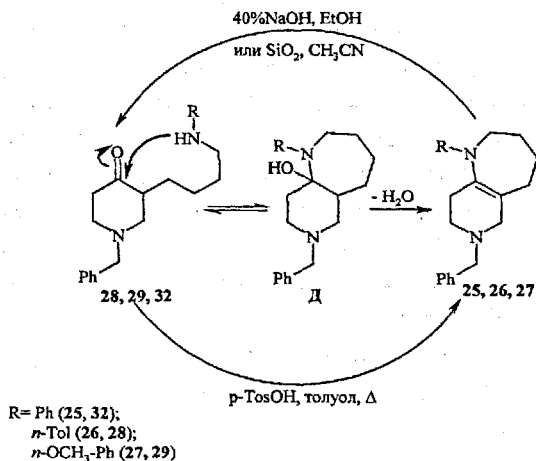
### 2.2. 3-( $\delta$ -Аминобутил)пиперидин-4-оны

Обнаружено, что из 1-бензил-4-(*n*-толил)- и 1-бензил-4-(*n*-метоксифенилимино)пиперидинов **3** и **4** соответственно (схема 15) образуются нестабильные пиридоазепины **26**, **27**, которые в процессе выделения претерпевают легкую трансформацию в соответствующие 3-( $\delta$ -аминобутил)пиперидин-4-оны **28**, **29** (схема 16). 3-( $\delta$ -Аминобутил)пиперидин-4-оны **28**, **29** являются неизвестными ранее производными пиперидина, а найденный нами простой и короткий путь их получения позволяет им стать легкодоступными синтонами для тонкого органического синтеза.

Попытка синтеза пиридоазепинов **26** и **27** проведена в оптимальных условиях, найденных для получения амина **25** (схема 15); литирование и последующее алкилирование 1-бензил-4-(*n*-толилимино)пиперидина (**3**) и 1-бензил-4-(*n*-метоксифенилимино)пиперидина (**4**) протекают гладко и приводят к получению 1-бензил-3-(4'-хлоробутил)-4-(*n*-толилимино)пиперидина (**30**) и 1-бензил-3-(4'-хлоробутил)-4-[(*n*-метоксифенил)имино]пиперидина (**31**) с выходами 96 и 86% соответственно (схема 15), их строение подтверждено данными ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Однако после проведения нуклеофильной замены Cl на I и циклизации интермедиатов В (схема 16) были выделены 1-бензил-3-[4'-(*n*-толиламино)бутил]пиперидин-4-он (**28**) и 1-бензил-3-[4'-(*n*-метоксифенил)аминобутил]пиперидин-4-он (**29**), в масс-спектрах которых присутствуют пики молекулярных ионов  $[M]^+$  350 и 366 (что на 18 единиц больше молекулярных масс соответствующих пиридоазепинов **26**, **27**). В ИК спектрах наблюдается интенсивная полоса в области  $1710\text{ см}^{-1}$ , отвечающая валентным колебаниям группы C=O. По данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  с привлечением двойного резонанса и ЯМР  $^{13}\text{C}$  с привлечением АРТ установлено, что полученные соединения **28**, **29** принадлежат к неизвестному ранее классу 3-( $\delta$ -аминобутил)пиперидин-4-онов. Возможную схему их образования можно представить следующим образом (схема 16). Первоначальная внутримолекулярная кватернизация атома иминного азота приводит к образованию циклической четвертичной иминиевой соли (интермедиаг Г), из которой под действием воды или гидроксил-иона образуется полуаминаль (интермедиаг Д) с последующим раскрытием семичленного кольца. Доказательством предложенной схемы может служить химический синтез 1-бензил-3-(4'-фениламинобутил)пиперидин-4-она (**32**) перемешиванием 1-фенил-7-бензил-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*]азепина (**25**) с  $\text{SiO}_2$  в ацетонитриле, или с 40% NaOH в этаноле (схема 17).



Мы также осуществили обратную циклизацию 1-бензил-3-[4'-(*n*-олиамино)бутил]пиперидин-4-она (28) в пиридоазепин 26, которая происходит только на 0% после 48-часового кипячения в толуоле в присутствии каталитических количеств *n*-олуол-сульфоислоты (схема 17).



Следует подчеркнуть, что при хромато-масс-спектральном анализе 3-( $\delta$ -аминобутил)пиперидин-4-онов **28**, **29**, **32** зарегистрирована кольчато-цепная таутомерия с образованием соответствующих циклических полуаминалей (интерmediate Д, рис. 1). На хроматограмме индивидуального 1-бензил-3-[4'-(*n*-толиламино)бутил]пиперидин-4-она (**28**) присутствуют два хроматографических пика, в масс-спектре первого пика с временем выхода  $R_{t1}$  16.3 мин молекулярный ион  $[M]^+$  331 и характер распада отвечают 1-(*n*-толил)-7-бензил-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]азепину (**26**) (рис. 1).

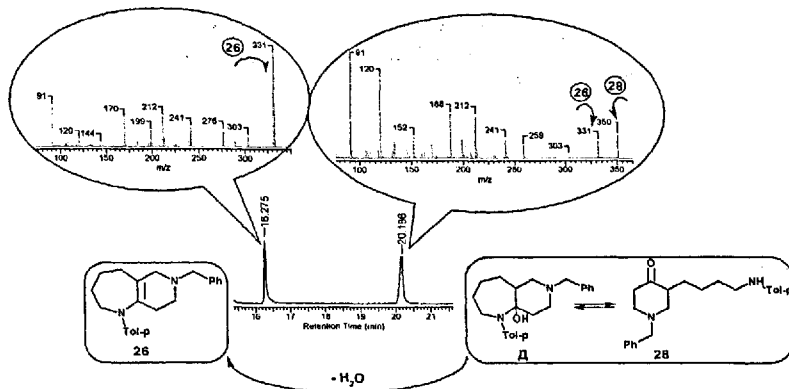


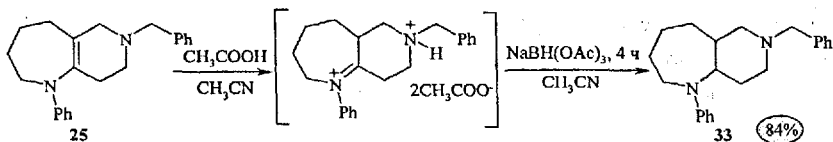
Рис. 1. Хромато-масс-спектр 1-бензил-3-[4'-(*n*-толиламино)бутил]-пиперидин-4-она (**28**).

В масс-спектре второго пика с  $R_{t2}$  20.2 мин присутствуют одновременно фрагментные ионы эндоамина **26** и фрагментные ионы 3-( $\delta$ -аминобутил)пиперидин-4-она **28**. Мы полагаем, что в условиях хромато-масс-спектрального анализа полуамираль Д теряет воду и превращается в енамин **26**, который и наблюдается на хроматограмме наряду с 3-( $\delta$ -аминобутил)пиперидин-4-оном **28** (рис. 1). Аналогичное поведение наблюдается и для 3-( $\delta$ -аминобутил)пиперидин-4-онов **29**, **32**. Пики молекулярных ионов, соответствующие индивидуальным 3-( $\delta$ -аминобутил)пиперидин-4-онам **28**, **29**, **32**, получены методом MALDI на антраценовой матрице при регистрации отрицательных ионов.

### 2.3. цис-1-Фенил-7-бензил-декагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]азепин

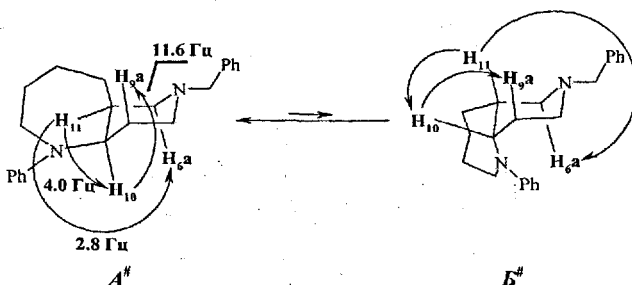
Осуществлен стереоспецифичный синтез *цис*-1-фенил-7-бензил-декагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]азепина (**33**), новой гетероциклической системы, восстановлением 1-фенил-7-бензил-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]азепина (**25**)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  в смеси  $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{CN}$  (1:1) при комнатной температуре (схема **18**).

Схема 18

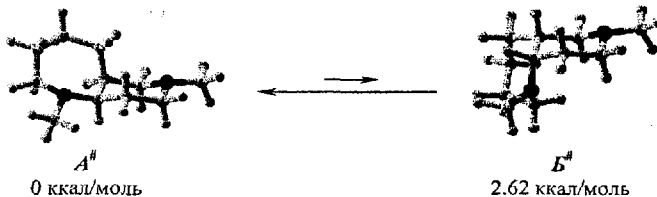


Согласно хромато-масс-спектральному анализу реакционной смеси, 1-фенил-7-бензил-декагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*]азепин (26) образуется в виде единственного изомера. *цис*-Строение изомера 33 установлено по величине КССВ  $^3J_{H_{10}H_{11}}$  протонов при узловых атомах С-10 и С-11, которая равна 4.0 Гц (схема 19).

Схема 19



Спектр *цис*-изомера пиридоазепина 33 значительно усложнен наличием конформационного равновесия  $A^{\#} \leftrightarrow B^{\#}$ . Для определения конформационной предпочтительности по спектру ЯМР  $^1H$  найдены вицинальные КССВ узловых протонов при С-10 и С-11 с соседними протонами – H-9а и H-6а соответственно. Большая величина КССВ  $^3J_{H_{10}H_{9a}}$ , равная 11.6 Гц, соответствует аксиальному расположению протона при С-10 (схема 19), КССВ  $^3J_{H_{6a}H_{11}}$  равна 2.8 Гц, что свидетельствует об экваториальной ориентации протона при С-11 (схема 19). Из этих данных следует, что при комнатной температуре преобладающим в равновесии является конформер  $A^{\#}$ . Для оценки предпочтительных конформаций проведен квантовомеханический расчет методом HF/6-31G\*\*/ по программе PCMODEL v7 минимальных энергий конформеров  $A^{\#}$  и  $B^{\#}$  *цис*-изомера модельного 1,7-диметил-декагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*]азепина. Согласно расчетам, минимальные энергии конформеров  $A^{\#}$  и  $B^{\#}$  равны 0 и 2.62 ккал/моль соответственно (схема 20).



Полученные экспериментальные и расчетные данные согласуются и свидетельствуют о существенном преобладании конформера  $A^{\#}$  в равновесии.

### Выводы

1. Предложен и оптимизирован общий путь синтеза серии новых 1,6-дизамещенных 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов. Исследованы и установлены химические и конформационные особенности бициклической системы октагидро-1,6-нафтиридинов.
2. Осуществлен регионаправленный синтез 1-фенил-6-мстил-8-дейтеро-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридина, и исследованы основные направления депротонирования 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов.
3. На основе солей 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов осуществлен высоко стереонаправленный синтез новых *транс*-декагидро-1,6-нафтиридинов и *транс*-9-цианодакагидро-1,6-нафтиридинов. Показана общая *транс*-направленность нуклеофильного присоединения к солям октагидро-1,6-нафтиридинов. Найдены условия одновременного образования и выделены индивидуальные *цис*- и *транс*-декагидро-1,6-нафтиридины.
4. Осуществлено асимметрическое гидридное восстановление (-)-1-[(1'S)-1'-фенилэтил]-6-бензил-1,2,3,4,5,6,7-октагидро-1,6-нафтиридина, и показано, что образуется оптически чистый (+)-*транс*-(9S\*,10S\*)-1-[(1'S)-1'-фенилэтил]-6-бензил-декагидро-1,6-нафтиридин, что свидетельствует о высокой степени асимметрической индукции гидридного присоединения.
5. Синтезированы 2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-пиrido[4,3-b]азепины, принадлежащие к новой бициклической эндоаминопой системе. Показано, что для 2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-пиrido[4,3-b]азепинов характерно протекание рециклизации с образованием неизвестных ранее 3-( $\delta$ -аминобутил)пиперидин-4-онов.

6. С привлечением данных ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и квантовомеханических методов проведено определение пространственного строения и выполнен конформационный анализ всех целевых соединений.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. Г.В. Гришина, Т.В. Есипова, П.Б. Терентьев. 2,3,4,5,6,7,8-Октагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]азепины. Синтез и свойства // *ЖОрХ*. 2005. Т.41. № 9. С. 1430-1431.
2. Т.В. Есипова, А.А. Борисенко, П.Б. Терентьев, Г.В. Гришина, Р. Херцшу. Синтез и конформационное исследование 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов // *ЖОрХ*. 2006. Т.42. № 5. С. 758-763.
3. Т.В. Есипова, А.А. Борисенко, Г.В. Гришина. *цис*- и *транс*-Декагидро-1,6-нафтиридины. Стереоселективный синтез и стереохимия // *ЖОрХ*. 2006. Т.42. № 6. С. 939-945.
4. Т.В. Есипова, А.А. Борисенко, Г.В. Гришина. Синтетический подход к структурным фрагментам матриновых алкалоидов. *Тезисы Третьего Всероссийского симпозиума по органической химии (3-6 марта 2001 г)*. Ярославль, 2001. С. 48.
5. T.V. Yesipova, A.A. Borisenko, G.V. Grishina, P.B. Terent'ev, R. Herzschuh. Octahydro-1,6-naphthyridines. Chemical transformations, stereochemistry. *Abstracts of papers of "Third Youth School-Conference on Organic Synthesis (YSCOS-3)" (June 24-27, 2002)*. Saint-Petersburg, 2002. P 103.
6. Т.В. Есипова, А.А. Борисенко, Г.В. Гришина. Октагидро-1,6-нафтиридины. Химические превращения и стереохимия. *Материалы международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов-2003". Секция Химия. (15-18 апреля 2003 г)*. Москва, 2003. С. 68.
7. Т.В. Есипова, А.А. Борисенко, П.Б. Терентьев, Г.В. Гришина. Октагидро-1,6-нафтиридины. Химические превращения. Стереохимия. *Тезисы Четвертого Всероссийского симпозиума по органической химии "Органическая химия – упадок или возрождение?" (теплоход Москва-Углич, 5-7 июля 2003 г)*. Москва, 2003. С. 57.
8. Т.В. Есипова, А.А. Борисенко, Г.В. Гришина. Октагидро-1,6-нафтиридины. Химические превращения и стереохимия. *Тезисы международной научно-технической конференции "Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений" (ALICYCLE 2004)*. Самара, 2004. С. 129.
9. Т.В. Есипова, Г.В. Гришина. 2,3,4,5,6,7,8,9-Октагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]азепины – новый класс гетероциклических соединений. *Тезисы международной конференции по*

химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора А.И. Коста (17-21 октября 2005 г). Москва, МГУ, 2005. С. 172.

10. Т.В. Есипова, Г.В. Гришина. 1,7-Дизамещенные 2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-пиридо[4,3-b]азепины – новые гетероциклические структуры. Синтез и реакционная способность. *Abstracts of International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC)*. (June 26-30, 2006). Sudak, Crimea, 2006.

Отпечатано в копицентре « СТ ПРИНТ »  
Москва, Ленинские горы, МГУ, 1 Гуманитарный корпус.  
[www.stprint.ru](http://www.stprint.ru) e-mail: [zakaz@stprint.ru](mailto:zakaz@stprint.ru) тел.: 939-33-38  
Тираж 100 экз. Подписано в печать 21.09.2006 г.





