

А. В. Варламов, Ф. И. Зубков, А. И. Чернышев,  
В. В. Кузнецов, А. Пальма

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 2e-ФЕНИЛ-4e-ГИДРОКСИ-1-АЗАСПИРО[5.5]УНДЕКАНА

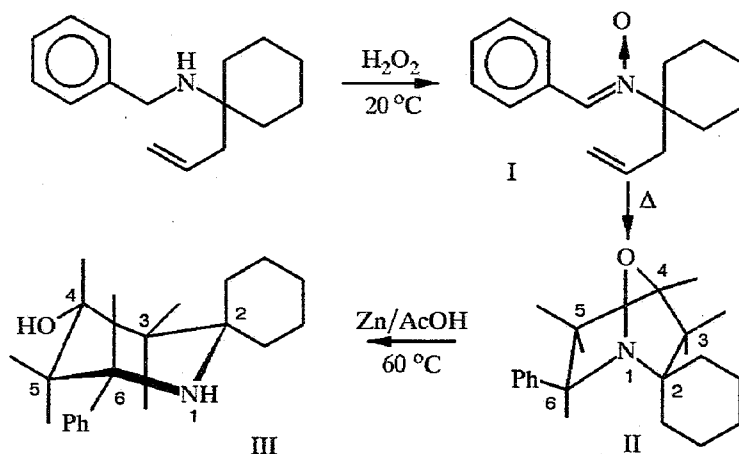
Циклизацией N-оксида N-бензилиден-1-аллил-1-циклогексиламина синтезирован 6-фенилспиро(1-аза-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-циклогексан), восстановительное расщепление которого приводит к 2e-фенил-4e-гидрокси-1-азаспиро[5.5]ундекану.

Внутримолекулярное циклоприсоединение алкенов к нитронам — эффективный метод построения сочлененных мостиковых систем [1—4]. Вследствие высокой регио- и стереоспецифичности образования аддуктов, легкости трансформации их изоксазолидинового фрагмента эта реакция была использована в синтезах сложных структур, например алкалоида луцидулина [5], простагландинов [6], сесквитерпена секоишваранола-12 [3], амброзина [7].

В работе [1] впервые описан синтез 2-фенил-1-аза-7-оксабицикло[2.2.1]гептана термической циклизацией N-оксида N-бензилиден-3-бутенамина. Бициклогептан последовательным гидронолизом и N-метилированием был превращен в *цис*-1-метил-2-фенилпиперидин-4-ол. Позднее было установлено [2], что термическая циклизация N-оксидов N-бензилиден(ундецилиден) (3-триметилсиллил-4-пентен-2-ил)аминов приводит к образованию смеси изомерных по расположению заместителей 1-аза-7-оксабицикло[2.2.1]гептанов, гидронолиз которой давал смесь изомерных по расположению заместителей пиперидин-4-олов.

Стратегия авторов работы [1] использована нами для построения 2e-фенил-4e-гидрокси-1-азаспиро[5.5]ундекана — системы спиро(пиперидин-2-циклогексана), лежащей в основе алкалоидов гистрионикотоксина и пергидрогистрионикотоксина [8, 9].

Нитрон I получен окислением 1-бензиламино-1-аллилциклогексана [10] пероксидом водорода в присутствии вольфрамата натрия [11] с выходом 53%.



Соединение I при кипячении в гептане количественно превращается в 6-фенилспиро(1-аза-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-циклогексан) (II), восстановительное расщепление которого приводит к 2e-фенил-4e-гидрокси-1-азаспиро[5.5]ундекану (III) с выходом 76%.

В ИК спектре нитрона I наблюдается интенсивная полоса валентных колебаний N—O при  $1140\text{ см}^{-1}$ , которая в спектре бициклического соединения II отсутствует. ИК спектр последнего характеризуется наличием интенсивной полосы N—O при  $1296\text{ см}^{-1}$ . В ИК спектре пиперида III имеются две широкие валентные полосы колебаний связанной группы OH с максимумами при  $3284$  и  $3174\text{ см}^{-1}$ . Группа NH в соединении III стерически экранирована объемными заместителями, что обуславливает появление в его ИК спектре узкой полосы колебаний свободной связи N—H при  $3480\text{ см}^{-1}$ .

В масс-спектре\* нитрона I наблюдается пик молекулярного иона 243 (18\*), а также пики фрагментных ионов 120 (11) и 123 (9), обусловленных расщеплением иона  $M^+$  по связи N—C. Эти ионы далее элиминируют соответственно OH и H, давая фрагменты 103 (49) и 122 (21). Другое направление распада иона  $M^+$  соединения I связано с отщеплением аллильного заместителя с локализацией на нем заряда.

Масс-спектр бициклического соединения II характеризуется наличием пика молекулярного иона 243 (10), а также интенсивных фрагментных ионов  $C_6H_5-CH=CH_2^+$ ,  $CH_2=C(CH_2)_5^+$  и  $C_6H_5CH_2^+$  [104 (49), 96 (19) и 91 (88)], обусловленных  $\alpha$ - и  $\beta$ -разрывами бициклического фрагмента. Кроме того, в масс-спектре наблюдаются интенсивные пики 77 (70) и 78 (30), соответствующие фенилу и бензолу.

В масс-спектре спиро(пиперидолциклогексана) III имеется пик молекулярного иона 245 (16), соответствующий его брутто-формуле. Основные направления его фрагментации связаны с элиминированием H<sup>+</sup>, HO<sup>+</sup> и  $C_6H_5^+$ . Интенсивность последнего пика составляет 49%. В дальнейшем ионы  $[M-H]^+$  и  $[M-OH]^+$  отщепляют  $C_6H_5C\equiv NH^+$  [104 (43)] и  $C_6H_5CN$  [103 (24)]. Кроме того, в масс-спектрах соединений I—III наблюдаются пики ионов  $[M-29]^+$ ,  $[M-43]^+$  и  $[M-57]^+$  различной интенсивности, обусловленные фрагментацией циклогексанового кольца.

Наличие в спектре ПМР N-оксида I четырех мультиплетов протонов: HC=C (5,66); H<sub>транс</sub> (5,08); H<sub>цис</sub> (5,06) и CH<sub>2</sub> (2,59 м. д.) с характерными значениями КССВ ( $J_{CH,CH}$ ;  $J_{CH,H_{транс}}$ ,  $J_{CH,H_{цис}}$ ) свидетельствует о сохранении аллильного фрагмента в процессе окисления.

Отнесение сигналов спектра соединения II было проведено сопоставлением химических сдвигов и вицинальных КССВ с данными для 2-метил-3-триметилсилил-6-R-1-аза-7-оксабицикло[2.2.1]гептанов [2], имеющих аналогичный бициклический остов молекулы. Замена растворителя CDCl<sub>3</sub> на C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> связана с тем, что в растворе CDCl<sub>3</sub> значения химических сдвигов протонов  $J_{эндо-H}$  и  $J_{экзо-H}$  довольно близки (~2,04 м. д.) и сигналы протонов, имеющих спиновую связь с ними, относятся к спектрам высшего порядка. КССВ, измеренные в приближении спектров первого порядка, существенно отличаются от истинных (см. экспериментальную часть), что делает неправомерным сопоставление этих величин с литературными данными. В растворе C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> химические сдвиги  $J_{эндо-H}$  и  $J_{экзо-H}$  отличаются на 44 Гц, что позволяет проводить анализ спектра по первому порядку и сопоставлять измеренные КССВ с литературными данными. Значения вицинальных КССВ  $J_{5,6}$ , равные 8,2 и 4,3 Гц, близки соответствующим значениям  $J_{5-эндо, 6-эндо}$  (8,2...8,3) и  $J_{5-экзо, 6-эндо}$  (5,2...5,6 Гц), описанным в работе [2], что свидетельствует об экзо-расположении фенильного заместителя в соединении II. В случае эндо-расположения фенильного радикала значения  $J_{5,6}$  были бы близки к КССВ  $J_{5-эндо, 6-экзо}$  6,6 и  $J_{5-экзо, 6-экзо}$  10,1 Гц [2].

В спектре ПМР пиперида III при 4,00 и 3,87 м. д. расположены два мультиплета, относящиеся к протонам 4-H и 6-H соответственно. Более слабый сигнал имеет триплет-триплетную структуру за счет

\* Здесь и далее для пиков ионов даны величины  $m/z$  (относительная интенсивность, %).

аксиально-аксиальных ( $J_{3a,4a} = J_{4a,5a} = 11,6$  Гц) и аксиально-экваториальных ( $J_{3e,4a} = J_{4a,5e} = 4,6$  Гц) констант взаимодействия. Наличие аксиально-аксиальных констант у протона 4-Н свидетельствует об экваториальном расположении гидроксильной группы. Дублет-дублетный сигнал протона 6-Н также характеризуется наличием аксиально-аксиального взаимодействия ( $J_{5a,6a} = 11,6$  Гц), что доказывает экваториальное расположение фенильного заместителя при C(6). Большие значения аксиально-аксиальных КССВ (11,6 Гц) показывают, что пиперидол III существует в растворе преимущественно в конформации кресла. Парное равенство вицинальных КССВ  $J_{3e,4a} = J_{4a,5e} = 4,6$  и  $J_{3a,4a} = J_{4a,5a} = J_{5a,6a} = 11,6$  Гц может свидетельствовать о том, что пиперионовый остов молекулы III симметричен относительно вертикальной плоскости, проходящей через атомы N(1), C(4).

Отметим, что отнесение сигналов спектров ПМР к конкретным протонам молекул II и III было подтверждено спектрами двойного резонанса.

Таким образом, осуществлен препаративный синтез замещенной по пиперидиновому фрагменту спиро(пиперидин-2-циклогексановой) системы.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20 в таблетках КВг. Спектры ПМР записаны для 2% растворов на спектрометре Bruker WP-200 при 20 °С (в CDCl<sub>3</sub> или C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС). Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-112 (прямой ввод, при 70 эВ). Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254, для колоночной хроматографии Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0 ст. активности.

**N-Оксид N-бензилиден(1-аллилциклогексил-1)амин (I).** К раствору 10 г (44 ммоль) *гем*-бензиламиноаллилциклогексана в 30 мл ацетона добавляют 0,74 г (2,2 ммоль) Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O и при охлаждении водой 18 мл (176 ммоль) 30% пероксида водорода. Перемешивают при 20 °С 4 сут (контроль ТСХ). Добавляют 20 мл воды и нитрон экстрагируют эфиром (3 × 50 мл), сушат MgSO<sub>4</sub>. Остаток после отгонки эфира очищают на пластинке с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4 × 4 см), элюент гептан. Получают 5,74 г (53%) соединения I — желтое масло, *R*<sub>f</sub> 0,28 (этилацетат—гексан, 1 : 10). При стоянии масло кристаллизуется, давая бесцветные кристаллы с *T*<sub>пл</sub> 36...38 °С.

ИК спектр: 954 (N—O), 1140 (N—O), 1577 (C=N), 1649 см<sup>-1</sup> (C=C). Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,30 (2H, м, *o*-H<sub>р</sub>); 7,45 (3H, м, *m,p*-H<sub>р</sub>); 7,39 (1H, с, HC=N); 5,66 (1H, м, *J*<sub>CH<sub>2</sub>,CH</sub> = 7,6, *J*<sub>CH,Н<sub>транс</sub></sub> = 17,0, *J*<sub>CH,Н<sub>цис</sub></sub> = 10,0 Гц, HC=C); 5,08 (1H, д, *J*<sub>CH,Н<sub>транс</sub></sub> = 17,0 Гц, Н<sub>транс</sub>); 5,06 (1H, д, *J*<sub>CH,Н<sub>цис</sub></sub> = 10,0 Гц, Н<sub>цис</sub>); 2,59 (2H, д, *J*<sub>CH<sub>2</sub>,CH</sub> = 7,6 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,85 м. д. (10H, м, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 243 (M<sup>+</sup>, 18), 214 (10), 200 (21), 186 (16), 131 (49), 129 (32), 123 (9), 122 (21), 120 (11), 104 (57), 103 (49), 82 (21), 81 (47), 79 (38), 78 (49), 77 (80). Найдено, %: C 78,85; H 8,50; N 5,70. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO. Вычислено, %: C 79,00; H 8,64; N 5,76.

**6-Фенилспиро(1-аза-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-циклогексан) (II).** Раствор 3,2 г (13,2 ммоль) нитрона I в 20 мл гептана кипятят 6 ч. Охлаждают и отфильтровывают 2,34 г спиросоединения II. Фильтрат кипятят еще 4 ч, после охлаждения выделяют дополнительно 0,33 г соединения II. Получают 2,67 г (83%) спиросоединения II, бесцветные кристаллы, *T*<sub>пл</sub> 88,5...89 °С (из гептана), *R*<sub>f</sub> 0,53 (этилацетат—гексан, 1 : 10). ИК спектр: 1296 см<sup>-1</sup> (N—O). Спектр ПМР (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 7,44 (2H, м, *o*-H<sub>р</sub>); 6,9...7,2 (3H, м, *m,p*-H<sub>р</sub>); 4,31 (1H, т, *J*<sub>3-экс,4</sub> = *J*<sub>4,5-экс</sub> = 5,2 Гц, 4-Н); 4,14 (1H, д, д, *J*<sub>5-эндо,6-эндо</sub> = 8,2, *J*<sub>5-экс,6-эндо</sub> = 4,3 Гц, 6-эндо-Н); 1,63 (1H, д, д, д, *J*<sub>5-эндо,5-экс</sub> = 11,3; *J*<sub>4,5-экс</sub> = 5,2; *J*<sub>5-экс,6-эндо</sub> = 4,3; *J*<sub>3-экс,5-экс</sub> = 2,4 Гц; 5-экс-Н); 1,41 (1H, д, д, *J*<sub>5-эндо,5-экс</sub> = 11,3; *J*<sub>5-эндо,6-эндо</sub> = 8,2 Гц, 5-эндо-Н); 1,34 (1H, д, д, д, *J*<sub>3-эндо,3-экс</sub> = 11,3; *J*<sub>3-экс,4</sub> = 5,2; *J*<sub>3-экс,5-экс</sub> = 2,4 Гц, 3-экс-Н); 0,58 (1H, д, *J*<sub>3-эндо,3-экс</sub> = 11,3 Гц, 3-эндо-Н); 1,45 м. д. (10H, м, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>). Спектр ПМР (\* — измерено в приближении спектров первого порядка; CDCl<sub>3</sub>): 7,3 (5H, м, H<sub>р</sub>); 4,89 (1H, д, т, *J*<sub>3-экс,4</sub> = 5,3, *J*<sub>4,5-эндо</sub> ~ *J*<sub>4,5-экс</sub> ~ 2,6 Гц, 4-Н); 4,50 (1H, т, *J*<sub>5-эндо,6-эндо</sub> ~ *J*<sub>5-экс,6-эндо</sub> ~ 6,3 Гц, 6-эндо-Н); ~2,04 (2H, м, *J*<sub>4,5-эндо</sub> ~ *J*<sub>4,5-экс</sub> ~ 2,6, *J*<sub>5-эндо,6-эндо</sub> ~ *J*<sub>5-экс,6-эндо</sub> ~ 6,3 Гц, 5-эндо-Н, 5-экс-Н); 1,82 (1H, д, д, *J*<sub>3-эндо,3-экс</sub> = 11,3, *J*<sub>3-экс,4</sub> = 5,3 Гц, 3-экс-Н); 1,23 (1H, д, *J*<sub>3-эндо,3-экс</sub> = 11,3 Гц, 3-эндо-Н); 1,55 м. д. (10H, м, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 243 (M<sup>+</sup>, 10), 214 (2), 200 (9), 186 (7), 122 (39), 118 (19), 117 (22), 106 (33), 104 (49), 96 (19), 91 (88), 83 (20), 82 (24), 81 (71), 79 (33), 78 (30), 77 (70), 41 (100). Найдено, %: C 78,91; H 8,74; N 6,00. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO. Вычислено, %: C 79,00; H 8,64; N 5,76.

2e-Фенил-4e-гидрокси-1-азаспиро[5.5]ундекан (III). Нагревают 6 ч (контроль ТСХ) при 65...70 °С смесь 1 г (4,1 ммоль) соединения II, 2,7 г (41,15 ммоль) цинка и 47 мл (0,82 моль) уксусной кислоты. К остатку после отгонки кислоты добавляют 20 мл насыщенного раствора соды и экстрагируют эфиром (4 × 50 мл), сушат MgSO<sub>4</sub>. Остаток после отгонки эфира кристаллизуют из гексана. Получают 0,77 г (76%) соединения III, бесцветные кристаллы, T<sub>пл</sub> 102,5...103,5 °С, R<sub>f</sub> 0,51 (этилацетат). ИК спектр: 3280 (ОН), 3174 (ОН), 3480 см<sup>-1</sup> (NH). Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,35 (5H, м, Нp<sub>H</sub>); 4,00 (1H, т. т, J<sub>3a,4a</sub> = J<sub>4a,5a</sub> = 11,6; J<sub>3e,4a</sub> = J<sub>4a,5e</sub> = 4,6 Гц, 4a-Н); 3,87 (1H, д. д, J<sub>5a,6a</sub> = 11,6; J<sub>5e,6a</sub> = 2,4 Гц, 6a-Н); 2,14 (1H, д. д. т, J<sub>5a,5e</sub> = 11,6, J<sub>4a,5e</sub> = 4,6, J<sub>5e,6a</sub> = J<sub>3e,5e</sub> = 2,4 Гц, 5e-Н); 2,04 (1H, д. д. д, J<sub>3a,3e</sub> = 11,6, J<sub>3e,4a</sub> = 4,6, J<sub>3e,5e</sub> = 2,4 Гц, 3e-Н); 1,39 (1H, к, J<sub>5a,5e</sub> = J<sub>4a,5a</sub> = J<sub>5a,6a</sub> = 11,6 Гц, 5a-Н); 1,14 (1H, т, J<sub>3a,3e</sub> = J<sub>3a,4a</sub> = 11,6 Гц, 3a-Н); 1,5 м. д. (10H, м, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 245 (M<sup>+</sup>, 16), 244 (1,4), 228 (6), 216 (3), 202 (100), 189 (40), 188 (9), 144 (13), 133 (16), 115 (16), 106 (25), 104 (43), 103 (24), 91 (37), 79 (30), 78 (19), 77 (49). Найдено, %: С 78,00; Н 9,16; N 5,35. С<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO. Вычислено, %: С 78,36; Н 9,39; N 5,71.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГКРФ по ВО (НТП «Тонкий органический синтез», грант ФТ-15).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lumma W. C. // J. Amer. Chem. Soc. — 1969. — Vol. 91. — P. 2820.
2. Wuts P. G. M., Jung J. W. // J. Org. Chem. — 1988. — Vol. 53. — P. 1957.
3. Funk R. L., Horcher L. H. M., Daggett J. H., Hansen M. M. // J. Org. Chem. — 1983. — Vol. 48. — P. 2632.
4. Aurich H. G., Geiger M., Gentes C., Köster H. // Tetrah. Lett. — 1996. — Vol. 37. — P. 841.
5. Oppolzer W. // Angew. Chem. Int. Ed. — 1977. — Vol. 16. — P. 10.
6. Corey E. J., Weinshenker N. M., Schaaf T. K., Huber W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1969. — Vol. 91. — P. 5675.
7. Grieco P. A., Majitich G. F., Ohfuné Y. // J. Amer. Chem. Soc. — 1982. — Vol. 104. — P. 4226.
8. Daly J. W., Spande T. F. // Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives / Ed. S. W. Pelletier. — N. Y.: Wiley, 1986. — Vol. 4, ch. 1. — P. 274.
9. Daly J. W., Garaffo H. M., Spande T. F. The Alkaloids / Ed. G. A. Cordell. — San Diego: Acad. Press, 1993.
10. Кузнецов В. В., Ланцетов С. В., Алиев А. Э., Варламов А. В., Простаков Н. С. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28. — С. 74.
11. Hitoshi M., Sei-Ichi Z., Tatsuki S., Shun-Ichi M. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1984. — N 13. — P. 874.