

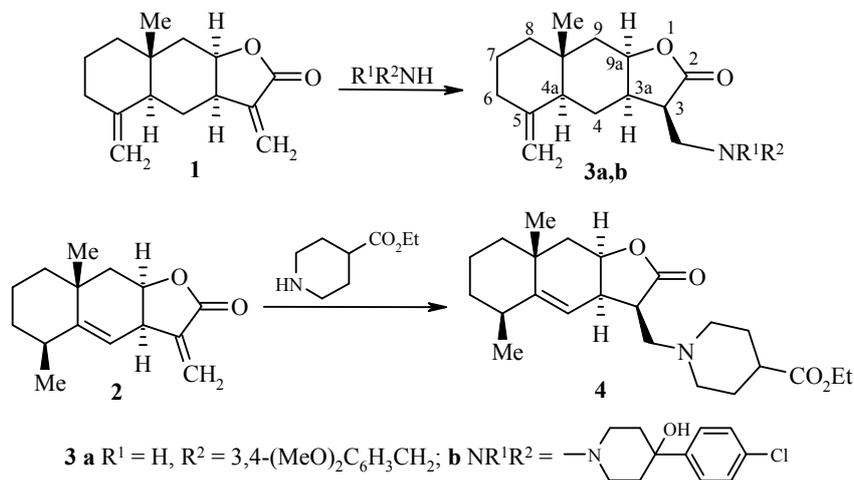
С. Г. Клочков*, И. В. Ананьев^а, С. А. Пухов, С. В. Афанасьева

СТЕРЕОХИМИЯ АЗА-РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ
С УЧАСТИЕМ ПРИРОДНЫХ АЛАНТОЛАКТОНОВ

Реакцией природных алантолактонов с фармакофорными аминами синтезированы гидрированные 3-аминометилнафто[2,3-*b*]фуран-2-оны. Приведены данные по определению методом двумерного ЯМР конфигурации нового асимметрического центра, возникающего в результате этого взаимодействия. Структура полученных соединений доказана с помощью РСА.

Ключевые слова: алантолактоны, 3-аминометилдекагидронафто[2,3-*b*]фуран-2-оны, аза-реакция Михаэля, двумерный ЯМР, РСА, стереохимия.

Изоалантолактон (**1**) и алантолактон (**2**) относятся к классу сесквитерпеновых лактонов (вторичных метаболитов растений семейства сложноцветных *Asteraceae*), проявляющих различные виды физиологической активности [1, 2]. Использование природных соединений, в частности сесквитерпеновых лактонов, – один из кратчайших путей создания оптически активных молекул с новыми биологическими свойствами. Наличие в структуре соединений **1** и **2** α-метилена-γ-лактонного цикла позволяет легко их модифицировать, например с помощью реакции Михаэля [3]. При введении в эту реакцию хиральных молекул большое значение имеет стереохимический результат. В условиях такого превращения сохраняются содержащиеся в молекуле хиральные центры и появляется новый асимметрический атом углерода С-3, определение стереоконфигурации которого является довольно сложной задачей.



Реакция лактонов **1** и **2** с первичными и вторичными аминами в метаноле при комнатной температуре протекает региоселективно с образованием продуктов присоединения по экзоциклической двойной связи лактонного цикла – гидрированных 3-аминометилнафто[2,3-*b*]фуран-2-онов **3** и **4** соответственно. Выходы – высокие; во всех случаях в реакционной смеси зафиксирован только один диастереомер.

Строение полученных соединений устанавливали спектральными методами, в том числе с использованием гомо- и гетерокорреляционных методов ^1H - ^1H COSY и ^{13}C - ^1H HSQC. Stereoконфигурация атома С-3 была определена при помощи двумерной спектроскопии ^1H - ^1H NOESY, которая позволила выявить близкорасположенные протоны. В данной статье рассмотрены спектральные характеристики аминотетрагидроизоантолинов **3a,b** и **4**, для которых удалось вырастить монокристаллы и подтвердить полученные результаты данными рентгеноструктурного анализа.

Так, для соединения **3a** на основании пика протонированного молекулярного иона $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 400.2471 в масс-спектре высокого разрешения при ионизации электрораспылением (ИЭР ESI) была установлена брутто-формула $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4$. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C подтверждают наличие фрагмента изоантолактона в молекуле. В спектре ЯМР ^1H наблюдаются сигналы протонов экзометиленовой группы при 4.40 и 4.77 м. д. в виде дублетов с константой 1.2 Гц, сигнал метильных протонов при атоме С-8а в виде синглета при 0.80 м. д. и характерный слабый сигнал протона при атоме С-9а при 4.49 м. д. в виде дублета дублетов дублетов (KCCB 6.0, 4.5 и 1.4 Гц), а также сигналы аминного фрагмента – ароматических протонов и двух метоксигрупп. Stereoконфигурация атома С-3 этого соединения была установлена на основании анализа корреляций вицинальных взаимодействий протонов и NOE-корреляций в эксперименте NOESY (рис. 1).

Известно, что в молекуле изоантолактона (**1**) протон Н-9а имеет α -ориентацию, так же как и протон при атоме С-3а, что экспериментально подтверждается небольшой константой спин-спинового взаимодействия ($J_{3a,9a} = 6.0$ Гц) и свидетельствует о *cis*-сочленении лактонного и декагидронафталинового циклов [4]. В спектре NOESY соединения **3a** наблюдаются отчетливые NOE-корреляции между протонами Н-9а и Н-3а, Н-9а и Н-3, Н-9а и H_{eq} -9 и Н-9а и H_{ax} -9. Для протона при атоме С-3а имеются выраженные корреляции с α -ориентированным протоном в положении 4а и образовавшимся после присоединения амина протоном при атоме С-3. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что протоны Н-9а, Н-4а, Н-3а и Н-3 расположены по одну сторону гидрированной нафто[2,3-*b*]фуран-2-оной системы, т. е. образовавшийся аминотетрагидроизоантолин имеет β -конфигурацию (стереодескриптор *R*). Аналогичные закономерности выявлены и при анализе спектров продуктов **3b** и **4**.

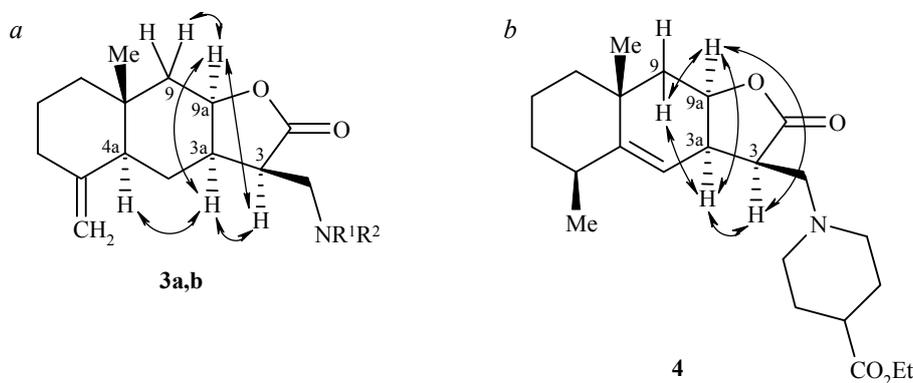


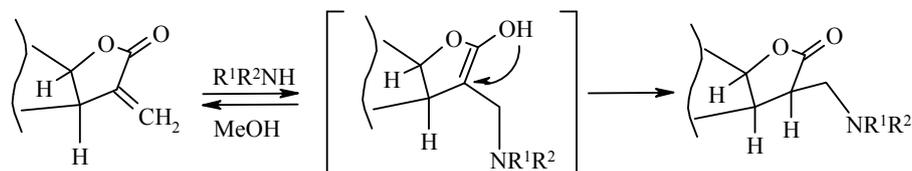
Рис. 1. Структурно-значимые NOE-корреляции для соединений **3a,b** (a) и **4** (b)

Описанные выше данные о строении всех полученных соединений были дополнительно подтверждены РСА монокристаллов. На рис. 2а–с показаны пространственные структуры молекул соединений **3a,b** и **4** в представлении неводородных атомов анизотропными эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Стоит отметить, что исследуемые аминотетрагидропроизводные кристаллизуются в нецентросимметричных пространственных группах в виде чистых стереоизомеров. Поскольку в ходе экспериментов использовалось $K\alpha$ -излучение молибденового анода (0.71073 Å), абсолютная конфигурация была определена с учётом аномального рассеяния рентгеновского излучения атомом хлора в соединении **3b** по значению параметра Флака (0.02(4)) [5]. Однако все соединения образуются в сходных синтетических условиях, что позволяет интерполировать полученные данные об абсолютной конфигурации на соединения **3a** и **4**.

Данные РСА также подтверждают нахождение лактонного и тетрагидронафталинового циклов в *цис*-форме (атомы углерода C(3a) и C(9a) имеют (*R*)-конфигурацию). При этом лактонный цикл, независимо от природы заместителя при атоме азота N(1), сохраняет свою геометрию и во всех случаях имеет конформацию "конверт", в которой выход атома C(3a) из плоскости диктуется природой сочленённого цикла: 0.574(2) и 0.591(2) Å для соединений **3a** и **3b** и 0.464(1) Å в случае производного алантолактона **4**. Наконец, анализ молекулярной структуры показывает, что асимметрический атом углерода C(3) имеет (*R*)-конфигурацию, в то же время атомы C(4a) (C(5) в случае соединения **4**) и C(8a) в ходе реакции очевидным образом сохраняют свою конфигурацию (стереодескрипторы *S* и *R* соответственно), что полностью согласуется с данными ЯМР спектроскопии.

Пространственное строение аминотетрагидропроизводных **3a,b** и **4** позволяет сделать заключение о стереохимии аза-реакции Михаэля в ряду природных лактонов **1** и **2**. *N*-Нуклеофил присоединяется к активированной двойной связи лактона по экзоциклическому атому углерода, генерируя енолят. Протонирование последнего протекает исключительно с *экзо*-стороны и приводит к диастереомеру, в котором атом водорода в положении 3 занимает псевдоаксиальное положение и находится в *цис*-конфигурации с атомом H-3a по отношению к пятичленному циклу. В результате данного превращения образуется только одно соединение с псевдоэкваториальным аминотетрагидрозаместителем, а хиральный атом C-3 приобретает (*R*)-конфигурацию благодаря стереохимическим особенностям исходной молекулы.



Таким образом, исследовано взаимодействие природных оптически активных α -метилена- γ -лактонов с первичными и вторичными аминами. Установлено, что в результате этой реакции стереоселективно образуются продукты присоединения по экзоциклической двойной связи. На основании анализа спектров ЯМР и рентгеноструктурных данных определена стереоконфигурация образующегося асимметрического центра.

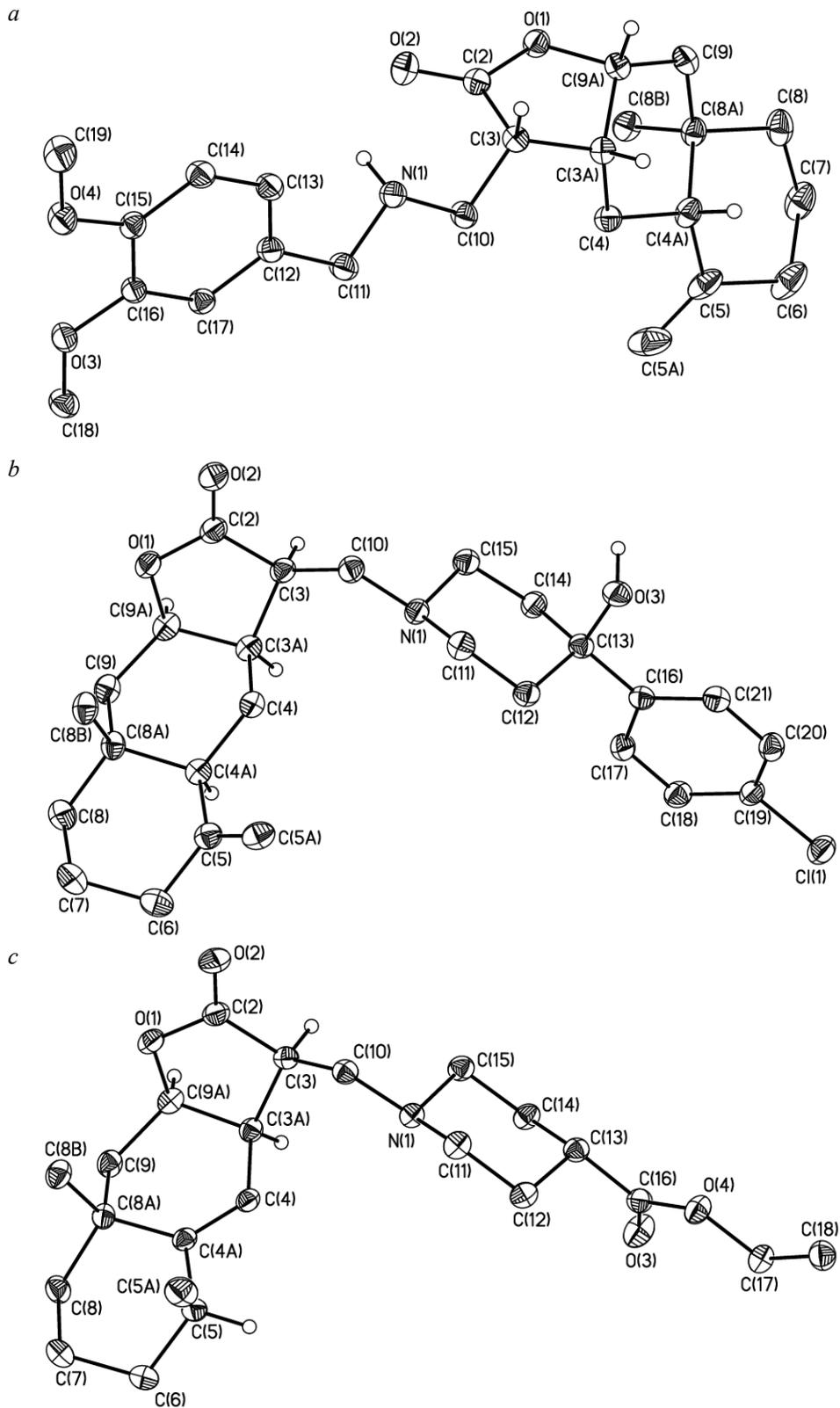


Рис. 2. Общий вид соединений **3a** (*a*), **3b** (*b*) и **4** (*c*).
Атомы водорода показаны только при стереоцентрах и гетероатомах

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Bruker ZFS-113 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , NOESY, ^1H - ^1H COSY, ^{13}C - ^1H HSQC зарегистрированы на приборе Bruker Avance III (рабочая частота 500 и 125 МГц соответственно, для эксперимента NOESY время смешивания 1 с, задержка между импульсами 2 с) в растворе CDCl_3 , стандарт – остаточный сигнал растворителя (δ_{H} 7.27 и δ_{C} 77.2 м. д.). Индексы α и β в расшифровке спектров ЯМР ^1H относятся к неэквивалентным протонам при одном атоме углерода. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Thermo Fisher Exactive, масс-анализатор ORBITRAP с ортогональным вводом ионов, источник ионизации – электрораспыление. Для ионизации использованы растворы исходных веществ в ацетонитриле с концентрацией $\sim 10^{-5}$ моль/л, значения m/z соответствуют пику протонированного молекулярного иона. Удельное вращение определено на поляриметре Model 341 (Perkin Elmer) в растворе CHCl_3 , значения вращения выражены в (град·мл)/(г·дм), а концентрация – в г на 100 мл раствора.

Рентгенодифракционное исследование соединений 3a,b и 4 проведено на дифрактометре SMART APEX II CCD (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Атомы водорода при гетероатомах локализованы из разностных Фурье синтезов электронной плотности и уточнены в изотропном приближении. Позиции атомов водорода при атомах углерода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездника". Все расчёты проведены с помощью комплекса программ SHELXTL PLUS [6]. Основные кристаллографические данные и параметры уточнения представлены в таблице. Кристаллографические данные для всех соединений депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 868314–868316).

Основные кристаллографические данные соединений 3a,b и 4

Параметры	Соединение		
	3a	3b	4
T, K	100	100	100
Сингония	Моноклиная	Моноклиная	Ромбическая
Пространственная группа	$P2_1$	$P2_1$	$P2_12_12$
Z	2	2	4
a, Å	11.1974(7)	5.7663(4)	9.948(5)
b, Å	8.2102(5)	13.6039(10)	28.013(14)
c, Å	12.3374(8)	14.6585(11)	7.611(4)
β , град	109.2220(10)	92.1920(14)	–
V, Å ³	1070.98(12)	1149.03(14)	2120.9(19)
$d_{\text{выч}}$, г·см ⁻³	1.239	1.283	1.220
μ , см ⁻¹	0.83	1.94	0.82
F(000)	432	476	848
$2\theta_{\text{max}}$, град	63	61	55
Число измеренных отражений	15139	14962	7726
Число независимых отражений	3815	6950	2890
Число отражений с $I > 2\sigma(I)$	3584	5713	2756
Количество уточняемых параметров	266	282	256
R1	0.0344	0.0384	0.0319
wR2	0.0953	0.0894	0.0852
GOOF	1.038	0.991	1.014
Остаточная электронная плотность, $e \cdot \text{Å}^{-3} (d_{\text{min}}/d_{\text{max}})$	0.368/–0.170	0.279/–0.186	0.271/–0.177

Исходные изоалантолактон (**1**) и алантолактон (**2**) выделены в виде смеси из корней растения *Inula helenium* L. (сем. *Asteraceae*); разделение изомеров проведено на колонке, импрегнированной нитратом серебра, как описано в работе [7], контроль за чистотой осуществлён ГЖХ.

Реакция (изо)алантолактона с аминами (общая методика). Смесь 0.232 г (1.0 ммоль) лактона **1** или **2** и 1.1 ммоль соответствующего амина растворяют при перемешивании в MeOH и оставляют при комнатной температуре. По завершении реакции (12–24 ч) соединения **3a,b, 4** выпадают из раствора, кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством MeOH, сушат в вакууме.

(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-3-[(3,4-Диметоксибензиламино)метил]-8a-метил-5-метилендекагидронафто[2,3-*b*]фуран-2-он (3a). Выход 0.264 г (66%), т. пл. 96–98 °С. $[\alpha]_D^{20} +34^\circ$ (с 0.1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1027 и 1236 (MeO), 1761 (O=C=O), 3461 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.80 (3H, с, 8a-CH₃); 1.19 (1H, к, *J* = 12.6, 4-CH α); 1.25–1.28 (1H, м, 8-CH α); 1.46 (1H, д, д, *J* = 15.5, *J* = 4.6, 9-CH α); 1.50–1.54 (1H, м, 4-CH β); 1.54–1.56 (1H, м, 8-CH β); 1.56–1.62 (2H, м, 7-CH₂); 1.77 (1H, д, *J* = 12.6, H-4a); 1.99 (1H, т, д, *J* = 12.6, *J* = 6.2, 6-CH α); 2.17 (1H, д, д, *J* = 15.5, *J* = 1.4, 9-H β); 2.33 (1H, д, *J* = 12.6, 6-H β); 2.49 (1H, т, д, д, *J* = 12.6, *J* = 6.0, *J* = 1.6, H-3a); 2.77 (1H, д, д, *J* = 11.8, *J* = 7.3) и 3.05 (1H, д, д, *J* = 11.8, *J* = 7.2, CHCH₂N); 2.94 (1H, к, *J* = 6.9, H-3); 3.75 (1H, д, *J* = 12.9) и 3.83 (1H, д, *J* = 12.9, NCH₂Ar); 3.88 (3H, с, OCH₃) и 3.89 (3H, с, OCH₃); 4.40 (1H, д, *J* = 1.2, (*E*)-CH=C); 4.49 (1H, д, д, д, *J* = 6.0, *J* = 4.5, *J* = 1.4, H-9a); 4.77 (1H, д, *J* = 1.2, (*Z*)-CH=C); 6.83 (1H, д, *J* = 8.1, H-5'); 6.87 (1H, д, д, *J* = 8.1, *J* = 1.7, H-6'); 6.90 (1H, д, *J* = 1.7, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.8 (8a-CH₃); 21.1 (C-4); 22.7 (C-7); 34.8 (C-8a); 36.8 (C-6); 39.2 (C-3a); 41.5 (C-9); 42.3 (C-8); 44.7 (3-CH₂); 46.6 (C-4a); 47.6 (C-3); 54.0 (NCH₂); 55.9 и 56.0 (OCH₃); 78.3 (C-9a); 106.5 (5-CH₂); 111.1 (C-5'); 111.4 (C-2'); 120.3 (C-6'); 132.5 (C-1'); 148.2 (C-4'); 149.1 (C-5); 149.3 (C-3'); 178.2 (C-2). Найдено, *m/z*: 400.2471 [M+H]⁺. C₂₄H₃₃NO₄. Вычислено, *m/z*: 400.2488.

(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-3-[4-Гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-илметил]-8a-метил-5-метилендекагидронафто[2,3-*b*]фуран-2-он (3b). Выход 0.369 г (83%), т. пл. 137–138 °С. $[\alpha]_D^{20} +42^\circ$ (с 0.1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1106 (Ph-Cl), 1762 и (O=C=O), 3590 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.82 (3H, с, 8a-CH₃); 1.18 (1H, к, *J* = 13.0, 4-CH α); 1.26 (1H, т, *J* = 12.1, 8-CH α); 1.49 (1H, д, д, *J* = 15.6, *J* = 3.5, 9-CH α); 1.56 (1H, д, *J* = 12.1, 8-CH β); 1.58–1.65 (2H, м, 7-CH₂); 1.69–1.78 (2H, м, 5'-CH_{ax}, 4-CH β); 1.83 (1H, д, *J* = 12.7, H-4a); 1.97–2.07 (3H, м, 3'-CH_{ax}, 5'-CH_{eq}, 6-CH α); 2.12 (1H, т, д, *J* = 13.6, *J* = 3.8, 3'-CH_{eq}); 2.19 (1H, д, д, *J* = 15.6, *J* = 1.3, 9-CH β); 2.36 (1H, д, *J* = 12.1, 6-CH β); 2.48 (1H, т, *J* = 11.0, 6'-CH_{ax}); 2.55 (1H, т, д, д, *J* = 13.0, *J* = 5.5, *J* = 1.5, H-3a); 2.64 (1H, т, *J* = 11.5, 2'-CH_{ax}); 2.70–2.76 (2H, м, CHCH₂N, 2'-CH_{eq}); 2.83–2.89 (2H, м, CHCH₂N, 6'-CH_{eq}); 2.96–3.04 (1H, м, H-3); 4.50 (2H, уш. с, (*Z*)-CH=C, H-9a); 4.80 (1H, с, (*E*)-CH=C); 7.32 (2H, д, *J* = 8.4, H-5",3"); 7.45 (2H, д, *J* = 8.4, H-6",2"). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.9 (8a-CH₃); 21.1 (C-4); 22.7 (C-7); 34.9 (C-8a); 36.8 (C-6); 38.5 (C-3'); 38.5 (C-5'); 39.5 (C-3a); 41.6 (C-9); 42.3 (C-8); 45.7 (C-3); 46.6 (C-4a); 48.6 (C-6'); 50.6 (C-2'); 53.2 (3-CH₂); 70.9 (C-4'); 78.3 (C-9a); 106.5 (5-CH₂); 126.1 (C-6"); 126.1 (C-2"); 128.4 (C-5"); 128.5 (C-3"); 132.9 (C-4"); 146.9 (C-1"); 149.5 (C-5); 177.9 (C-2). Найдено, *m/z*: 444.2289 [M+H]⁺. C₂₆H₃₄ClNO₃. Вычислено, *m/z*: 444.2305.

(3R,3aR,5S,8aR,9aR)-Этил-1-(5,8a-диметил-2-оксо-3a,5,6,7,8,8a,9,9a-октагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-илметил)пиперидин-4-карбоксилат (3c). Выход 0.312 г (80%), т. пл. 135–137 °С. $[\alpha]_D^{20} +42^\circ$ (с 0.1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1722 и 1756 (O=C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.11–1.15 (1H, м, 8-CH α); 1.16 (3H, д, *J* = 7.5, 5-CH₃); 1.26 (3H, с, 8a-CH₃); 1.29 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 1.46 (1H, д, кв, *J* = 13.9, *J* = 3.5, 7-CH α); 1.56 (1H, д, д, *J* = 14.7, *J* = 2.5, 9-CH α); 1.58–1.69 (3H, м, 6-CH₂, 8-CH β); 1.69–1.83 (2H, м, 3'-CH₂); 1.83–1.89 (1H, м, 7-CH β); 1.91–1.97 (2H, м, 5'-CH₂); 2.02 (1H, т, д, *J* = 11.4, *J* = 2.0, 6'-CH_{ax}); 2.14 (1H, д, д, *J* = 14.7, *J* = 3.2, 9-CH β); 2.25 (1H, т, д, *J* = 11.4, *J* = 2.3, 2'-CH_{ax}); 2.33 (1H, т, т, *J* = 11.3, *J* = 4.0, H-4'); 2.53 (1H, т, д, *J* = 7.5, *J* = 2.3, H-5); 2.62 (1H, д, д, *J* = 13.0, *J* = 11.3) и 2.69 (1H, д, д, *J* = 13.0, *J* = 4.6, CHCH₂N); 2.83 (1H, д, т,

$J = 10.7$, $J = 3.5$, 2'-CH_{eq}); 3.01 (1H, д. т, $J = 11.3$, $J = 4.0$, 6'-CH_{eq}); 3.07 (1H, д. д. д, $J = 11.3$, $J = 8.4$, $J = 4.3$, H-3); 3.16 (1H, д. д. д, $J = 8.5$, $J = 5.5$, $J = 3.3$, H-3a); 4.17 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 4.76 (1H, д. т, $J = 5.4$, $J = 2.6$, H-9a); 5.36 (1H, д, $J = 2.9$, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.2 (OCH₂CH₃); 16.9 (C-7); 23.1 (5-CH₃); 28.3 (C-3'); 28.6 (C-5'); 28.7 (8a-CH₃); 33.0 (C-6); 33.2 (C-8a); 38.1 (C-3a); 38.7 (C-5); 41.2 (C-4'); 42.4 (C-8); 42.9 (C-9); 43.8 (C-3); 51.6 (C-2'); 54.4 (C-6'); 54.5 (3-CH₂); 60.3 (OCH₂CH₃); 77.40 (C-9a); 115.8 (C-4); 150.9 (C-4a); 175.2 (C=O); 177.6 (C-2). Найдено, m/z : 390.2654 [M+H]⁺. C₂₃H₃₅NO₄. Вычислено, m/z : 390.2644.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Ghantous, H. Gali-Muhtasib, H. Vuorela, N. A. Saliba, N. Darwiche, *Drug Discovery Today*, **15**, 668 (2010).
2. I. Merfort, *Curr. Drug Targets*, **12**, 1560 (2011).
3. С. М. Адекенов, А. Т. Кулыясов, *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. В. Г. Карцева, IBS Press, Москва, 2003, т. 2, с. 7.
4. К. С. Рыбалко, *Природные сесквитерпеновые лактоны*, Медицина, Москва, 1978.
5. H. D. Flack, *Acta Crystallogr.*, **A39**, 876 (1983).
6. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).
7. С. Г. Клочков, С. В. Афанасьева, А. Н. Пушин, *Химия природ. соединений*, 325 (2006).

Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный пр., 1, Черноголовка 142432, Россия
e-mail: klochkov@iras.ac.ru

Поступило 29.02.2012

^a Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия
e-mail: i.ananyev@gmail.com