\_\_\_\_\_ ХИМИЯ \_\_\_\_\_

УДК 547

# ОБРАЗОВАНИЕ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ *N*-БЕНЗИЛ-1,5-ДИМЕТИЛ-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОЛА ПРИ ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ТЕРМИНАЛЬНЫМИ ДИБРОМАЛКАНАМИ

© 2021 г. А. И. Далингер<sup>1</sup>, А. В. Чураков<sup>2</sup>, С. З. Вацадзе<sup>1,3,\*</sup>

Представлено академиком РАН М.П. Егоровым 10.09.2021 г. Поступило 06.09.2021 г. После доработки 08.10.2021 г. Принято к публикации 12.10.2021 г.

Впервые получены четвертичные спироциклические соли *N*-бензил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола путем его взаимодействия с 1,4-дибромбутаном и 1,5-дибромпентаном. Для кристаллов полученных солей проведен рентгеноструктурный анализ.

*Ключевые слова:* биспидин, каркасные диамины, четвертичные соли аммония, PCA **DOI:** 10.31857/S2686953521050046

## введение

Сочетая в своей структуре жесткий бициклический каркас и два близко расположенных друг к другу в конформации "кресло-кресло" атома азота, производные 3.7-диазабицикло[3.3.1]нонана (далее – биспидина) представляют собой эффективные бидентатные лиганды, способные образовывать устойчивые комплексы с переходными металлами [1-3]. Благодаря указанным свойствам биспидины представляют большой интерес при разработке радиофармацевтических препаратов для ядерной медицины, например, препаратов на основе <sup>64</sup>Си для ПЭТ-диагностики [4]. Кроме того, биспидины обладают широким спектром биологической активности [5]. Введение различных фрагментов, в том числе хиральных, в бициклическую структуру биспидина позволяет получать лиганды с заданными свойствами для осуществления определенных металлокомплексных превращений [6]. Например, в работах [7, 8] было успешно продемонстрировано использова-

<sup>1</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия <sup>2</sup> Институт общей и неорганической химии

им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, 119991 Москва, Россия ние ряда хиральных лигандов на основе биспидина в энантиоселективном Cu(II)-катализируемом присоединении нитроалканов к альдегидам различной природы — реакции Анри.

Ранее в работе [9] нами был описан синтез ряда хиральных моно- и дизамещенных лигандов на основе 1,5-диметилбиспидинов, в том числе *N*-бензил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола, содержащих пиненовые фрагменты. Впервые было показано, что такие конъюгаты биспидина и хиральных монотерпеноидов способны выступать в качестве катализаторов реакции Анри как самостоятельно, так и в виде металлокомплексов в присутствии солей Cu(II) и Zn(II).

Для изучения влияния структуры лиганда и его хелатирующих свойств на каталитические свойства металлокомплексов в реакции Анри в настоящей работе нами была предпринята попытка сдваивания двух фрагментов *N*-бензил-1,5-диметилбиспидин-9-ола 1 по атомам азота через алкильный линкер путем взаимодействия с терминальными дибромалканами с различной длиной углеродной цепи.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При проведении реакции взаимодействия эквимольных количеств биспидинола **1**, полученного согласно методике [10], с 1,4-дибромбутаном и 1,5-дибромпентаном в хлороформе в присутствии триэтиламина в качестве основания вместо ожидаемых продуктов "сшивки" были вы-

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991 Москва, Россия

<sup>\*</sup>E-mail: zurabych@gmail.com



**Схема 1.** Взаимодействие биспидинола 1 с 1,4-дибромбутаном и 1,5-дибромпентаном.

делены только спироциклические четвертичные соли биспидина 2 и 3 (схема 1) с выходами после очистки путем перекристаллизации и промывания твердого осадка водой 21 и 14% соответственно.

Полученные соли **2** и **3** были полностью охарактеризованы с использованием современных методов анализа: спектроскопии <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Структура полученных солей **2** и **3** также подтверждена результатами рентгеноструктурного исследования их кристаллов (рис. 1, 2).

Оба соединения 2 и 3 ионные, состоят из органического катиона, бромид-иона и гидратной воды с соотношением  $Br^-/H_2O$ , равным 1 : 1 (рис. 1, 3). Строение биспидиновых катионов традиционное: во всех случаях азотсодержащие шестичленные циклы принимают конформацию "кресла" с внутримолекулярными межазотными расстояниями, лежащими в пределах 3.127–3.214 Å [11]. Во всех случаях (2 независимых катиона в соединении 2 и один – в структуре соединения 3) гидроксильные группы располагаются со стороны третичного атома азота, а бензильные заместители занимают экваториальное положение по отношению к пиперидиновому циклу.

Как и следовало ожидать, длины связей N–C для четвертичных атомов азота примерно на 0.05 Å больше, чем для третичных [12]. Для обеих независимых молекул **2** геометрия расположения заместителей вокруг четвертичных атомов азота несколько искажена по сравнению с идеальной тетраэдрической. По-видимому, это можно объяснить стерическими требованиями пятичленных циклов, в которых минимальные внутрициклические углы  $C-N_{\rm четв}-C$  близки к 100° (табл. 1).

В обеих структурах все "активные" атомы водорода вовлечены в образование водородных связей, давая во всех трех случаях центросимметричный островной кластер с центральным фрагмен-Br(...HOH...)<sub>2</sub>Br (рис. 2, 4). том Анализ Кембриджского банка структурных данных (вер. 5.42 май 2021 г. [13]) показал наличие 8 ранее исследованных структур (FIWPAE, GEYVIS, GIQSOR, MIKYIP, SIHJIC, XOJRAR, XOJREV, YEMJIM) c точно таким же островным Н-связанным мотивом CO-H...Br(...HOH...)<sub>2</sub>Br...H-OC, где оба аниона брома вовлечены в образование трех водородных связей с двумя молекулами воды и спиртовой группой с расстояниями Br...О в пределах 3.127–3.214 Å. Аналогичные значения для этих водородных связей наблюдаются и для соединений 2 и 3 (см. табл. 2 и 3).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате взаимодействия *N*-бензил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола 1 с терминальными дибромалканами в присутствии основания вместо ожидаемых продуктов межмолекулярного "сдваивания" молекул биспидина происходит реакция внутримолекулярной циклизации с образованием спироциклических четвертичных аммониевых солей, структура которых определена с помощью рентгеноструктурного анализа. Полученные трициклы 2 и 3 являются первыми примерами нового типа спироциклических каркасов в ряду биспидинов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker Avance 400 (рабочие частоты  ${}^{1}\text{H} - 400 \text{ MFu}$ ,  ${}^{13}\text{C} - 101 \text{ MFu}$ ) при 298 К. Химические сдвиги для ядер  ${}^{1}\text{H}$  и  ${}^{13}\text{C}$  приведены относительно тетраметилсилана. Масс-спектры высокого разрешения при ионизации электрораспылением (ESI-HRMS)

Таблица 1. Величины длин связей и валентных углов в структурах 2 и 3

		2	2	3
		молекула 1	молекула 2	
Длина связи, Å	C–OH	1.424 (3)	1.420 (3)	1.4191 (18)
	N <sub>TPET</sub> -C	1.459 (3)-1.465 (3)	1.465 (3)-1.466 (3)	1.4624 (18)-1.4637 (18)
	N <sub>четв</sub> -С	1.514 (3)–1.529 (3)	1.516 (3)-1.525 (3)	1.5220 (18)-1.5292 (18)
Валентный угол, град.	C-N <sub>TPet</sub> -C	109.59 (18)–111.93 (18)	108.32 (18)–111.76 (18)	108.90 (11)-112.12 (11)
	С-N <sub>четв</sub> -С	100.30 (18)-113.73 (18)	99.79 (18)-115.46 (18)	105.69 (11)–114.47 (11)



**Рис. 1.** Независимая область в структуре соединения **2**. Тепловые эллипсоиды приведены с 50%-й вероятностью. Водородные связи показаны пунктирными линиями.

зарегистрированы на приборе Bruker MicroOTOFII (Германия). Контроль протекания реакций и чистоты полученных соединений осуществлялся методом TCX на пластинках Merck TLC Silica gel 60G  $F_{254}$  (Германия). Все использованные в работе реагенты и растворители (чистота 90.0–99.9+ %) получены из коммерческих источников (Sigma-Aldrich, abcr GmbH, Химмед), при необходимости подвергнуты дополнительной очистке до достижения аналитической чистоты стандартным образом непосредственно перед использованием. Исходный *N*-бензил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ол **1** получен согласно методике [10].

Синтез 7-бензил-9-гидрокси-1,5-диметил-7азаспиро(бицикло[3.3.1]нонан-3,1'-пирролидин)-3иум бромида **2**. К раствору 1 г (3.8 ммоль) *N*-бензил-1,5-диметилбиспидин-9-ола 1 в 60 мл хлороформа было добавлено 0.46 мл (3.8 ммоль) 1,4дибромбутана и 0.53 мл (3.8 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Образовавшийся бесцветный осадок отфильтровали, а фильтрат упарили при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный при упаривании фильтрата маслообразный продукт закристаллизовали растиранием в петролейном эфире с последующей перекристаллизацией из хлороформа. Отфильтрованный осадок и закристаллизованный продукт промыли небольшим количеством ледяной воды на стеклянном фильтре для удаления примеси соли Et<sub>3</sub>N · HBr, объединили и высушили в вакуум-эксикаторе над Р<sub>2</sub>О<sub>5</sub>. Выход: 0.313 г (0.79 ммоль), 21%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,



Рис. 2. Фрагмент упаковки в структуре 2. Водородные связи показаны пунктирными линиями.

δ, м. д., *J*, Гц): 0.78 (с, 6H), 1.90–1.98 (м, 2H), 2.05–2.13 (м, 2H), 2.28 (д, *J* 11.0, 2H), 2.38 (д, *J* 11.1, 2H), 3.34–3.38 (м, 3H), 3.46 (д, *J* 12.6, 4H), 3.54 (т, *J* 7.0, 2H), 4.17 (т, *J* 7.5, 2H), 5.27 (д, *J* 5.2, 1H), 7.21–7.35 (м, 5H). <sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м. д.): 20.50, 21.36, 21.67, 37.17, 53.95, 61.89, 68.41, 68.91, 71.85, 72.12, 127.25, 128.30, 129.73, 136.76. Масс-спектр: найдено, *m/z*: 315.2430 [M]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>: 315.2431.

Синтез 7-бензил-9-гидрокси-1,5-диметил-7азаспиро(бицикло[3.3.1]нонан-3,1'-пиперидин)-3*иум бромида* **3** проводили аналогично синтезу соединения **2** с использованием 1 г (3.8 ммоль) *N*-бензил-1,5-диметилбиспидин-9-ола **1**, 0.52 мл (3.8 ммоль) 1,5-дибромпентана и 0.53 мл (3.8 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный маслообразный продукт закристаллизовали растиранием в петролейном эфире с последующей перекристаллизацией из хлороформа. Перекристаллизованное твердое бесцветное вещество затем промыли на фильтре небольшим

	<i>d</i> (O−H), Å	<i>d</i> (BrH), Å	<i>d</i> (OBr), Å	∠(O-HBr), град.
O1-H1Br1	0.70(3)	2.70(3)	3.380(2)	165(3)
O2-H2Br2	0.72(4)	2.60(4)	3.301(2)	164(4)
O11-H3Br1	0.85	2.55	3.403(2)	179.8
O11-H4Br1 <sup>a</sup>	0.85	2.53	3.383(2)	179.8
O12-H5Br2	0.85	2.49	3.343(3)	179.7
O12–H6Br $2^{\delta}$	0.85	2.65	3.499(3)	179.8

Таблица 2.	Параметры водородн	ых связей в структур	e 2
------------	--------------------	----------------------	-----

Операции симметрии: a - x, 2 - y, 1 - z; b = 1 - x, 1 - y, 1 - z.

количеством ледяной воды для удаления примеси  $Et_3N \cdot HBr$  и высушили в вакуум-эксикаторе над  $P_2O_5$ . Выход: 0.220 г (0.54 ммоль), 14%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д., J, Гц): 0.82 (с, 6H), 1.46–1.51 (м, 2H), 1.69–1.77 (м, 4H), 2.30 (кв, J 11.2, 4H), 3.14 (д, J 14.1, 2H), 3.35–3.42 (м, 5H), 3.61 (д, J 14.1, 2H), 4.52 (уш. с, 2H), 5.31 (д, J 5.2, 1H), 7.16–7.34 (м, 5H). <sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 19.68, 20.37, 20.75, 21.67, 37.53, 54.08, 61.81, 63.80, 68.78, 69.53, 71.85, 127.28, 128.37, 129.49, 137.13. Масс-спектр: найдено, m/z: 329.2587 [M]<sup>+</sup>; вычислено для  $C_{21}H_{33}N_2O^+$ : 329.2587.

Кристаллы соединений 2 и 3 получены путем медленного испарения их водных растворов на воздухе.

РСА соединений 2 и 3 выполнен на автоматическом дифрактометре Bruker SMART APEX II (Германия) при температуре 150 К (МоК<sub>α</sub>-излучение,  $\lambda = 0.71073$  Å, графитовый монохроматор). Адсорбционная коррекция введена на основании измерений интенсивностей эквивалентных отражений [14]. Структуры расшифрованы прямым методом; все неводородные атомы уточнены поланизотропным МНК  $F^2$ номатричным по (SHELXTL [15]). Все атомы водорода (за исключением гидроксильных групп и молекул воды в соединении 3) помещены в рассчитанные позиции и уточнены с использованием схемы "наездника". Все атомы водорода при атомах кислорода найдены из разных рядов и уточнены изотропно.

Кристаллы **2** ( $C_{20}H_{33}Br_1N_2O_2$ , Fw = 413.39) триклинные, пр. гр. P-1, a = 8.6520(7) Å, b == 15.3152(13) Å, c = 15.7514(12) Å,  $\alpha = 75.295(3)^\circ$ ,  $\beta = 85.149(3)^\circ$ ,  $\gamma = 87.024(3)^\circ$ , V = 2010.6(3) Å<sup>3</sup>, Z = 4,  $\rho_{выч} = 1.366$  г см<sup>-3</sup>,  $\mu(MoK_{\alpha}) = 2.060$  мм<sup>-1</sup>, F(000) == 872. Интенсивности 26 675 отражений (из них 26 675 независимых,  $R_{int} = 0.0442$ ) измерены методом  $\omega$ -сканирования в интервале 2.15° <  $\theta < 25.50^\circ$ ( $-10 \le h \le 10$ ,  $-18 \le k \le 18$ ,  $-19 \le l \le 19$ ). Окончательное значение факторов расходимости составило  $R_1 = 0.0354$  для 6076 отражений с  $I > 2\sigma(I)$  и  $wR_2 = 0.0830$  по всему массиву данных с использованием 463 параметров уточнения. GOF = 1.025,  $\Delta \rho_{min/max} = -0.430/0.437$ .

Кристаллы **3** (C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Fw = 427.42) моноклинные, пр. гр.  $P2_1/c$ , a = 14.3249(12) Å, b =



**Рис. 3.** Независимая область в структуре соединения **3**. Тепловые эллипсоиды приведены с 50%-й вероятностью. Водородные связи показаны пунктирными линиями.

= 9.4129(8) Å, c = 16.0643(13) Å,  $\beta = 104.229(1)^{\circ}$ , V = 2099.6(3) Å<sup>3</sup>, Z = 4,  $\rho_{выч} = 1.352$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu$ (Мо $K_{\alpha}$ ) = = 1.975 мм<sup>-1</sup>, F(000) = 904. Интенсивности 18513 отражений (из них 5010 независимых,  $R_{int} =$ = 0.0239) измерены методом  $\omega$ -сканирования в интервале 2.53° <  $\theta$  < 28.00° ( $-18 \le h \le 18, -12 \le k \le 12,$   $-21 \le l \le 21$ ). Окончательное значение факторов расходимости составило  $R_1 = 0.0278$  для 4279 отражений с  $I > 2\sigma(I)$  и  $wR_2 = 0.0758$  по всему массиву данных с использованием 249 параметров уточнения. GOF = 1.059,  $\Delta \rho_{min/max} = -0.298/0.437$ .

	d(O-H), Å	<i>d</i> (BrH), Å	<i>d</i> (OBr), Å	∠(O−HBr), град.
O1-H1Br1 <sup>a</sup>	0.74(2)	2.51(2)	3.2434(12)	172.2(19)
O2–H2Br1 <sup>δ</sup>	0.93(3)	2.47(4)	3.3834(16)	169(3)
O2–H3Br1 <sup><i>e</i></sup>	0.92(3)	2.43(3)	3.3540(17)	177(2)

Таблица 3. Параметры водородных связей в структуре 3

Операции симметрии: <sup>*a*</sup> x, 1.5 – y, 0.5 – z; <sup>*b*</sup> 1 – x, -0.5 + y, 1.5 – z; <sup>*e*</sup> x, 0.5 – y, 0.5 – z.



Рис. 4. Фрагмент упаковки в структуре 3. Водородные связи показаны пунктирными линиями.

Структуры 2 и 3 депонированы в Кембриджском банке структурных данных под номерами ССDС-2106878 и 2106877 соответственно.

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Рентгеноструктурный анализ образцов выполнен в ЦКП ИОНХ РАН.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 19-73-20090.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Comba P., Schiek W. // Coord. Chem. Rev. 2003, V. 238–239. P. 21–29. https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00294-1
- Zefirov N.S., Palyulin V.A. In : Iliel E.L., Wilen S.H., eds. Top. Stereochem. John Wiley & Sons, Inc. New York/Chichester/Brisbane/Toronto/Singapore, 1991. ISBN 9780471508014. P. 171–230. https://doi.org/10.1002/9780470147290.ch3
- 3. Comba P., Kerscher M., Schiek W. In: Karlin K.D., ed. Progress in Inorganic Chemistry. Wiley-Interscience Publications, 2007. ISBN 9780471682424. P. 613–704. https://doi.org/10.1002/9780470144428.ch9

- Comba P., Kerscher M., Rück K., Starke M. // Dalt. Trans. 2018. V. 47. P. 9202–9220. https://doi.org/10.1039/C8DT01108G
- Tomassoli I., Gündisch D. // Curr. Top. Med. Chem. 2016. V. 16. P. 1314–1342. https://doi.org/10.2174/1568026615666150915111434
- Breuning M., Steiner M. // Synthesis. 2008. V. 2008. P. 2841–2867. https://doi.org/10.1055/s-2008-1067241
- Scharnagel D., Müller A., Prause F., Eck M., Goller J., Milius W., Breuning M. // Chem. Eur. J. 2015. V. 21. P. 12488–12500. https://doi.org/10.1002/chem.201502090
- Rossetti A., Landoni S., Meneghetti F., Castellano C., Mori M., Dugoni G.C., Sacchetti A. // New J. Chem. 2018. V. 42. P. 12072–12081. https://doi.org/10.1039/c8nj01930d
- Можайцев Е.С., Пономарев К.Ю., Патрушева О.С., Медведько А.В., Далингер А.И., Рогачев А.Д., Комарова Н.И., Корчагина Д.В., Суслов Е.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Вацадзе С.З. // ЖОрХ. 2020. Т. 56. С. 1768–1783. https://doi.org/10.31857/S0514749220110129
- Вацадзе С.З., Тюрин В.С., Зацман А.И., Манаенкова М.А., Семашко В.С., Крутько Д.П., Зык Н.В., Чураков А.В., Кузьмина Л.Г. // ЖОрХ. 2006. Т. 42. 1244– 1249.

https://doi.org/10.1134/S1070428006080215

11. Medved'ko A., Dalinger A., Nuriev V., Semashko V., Filatov A., Ezhov A., Churakov A., Howard J., Shiryaev A., Baranchikov A., Ivanov V., Vatsadze S. // Nanomateri-

ДОКЛАДЫ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК. ХИМИЯ, НАУКИ О МАТЕРИАЛАХ том 500 2021

als. 2019. V. 9. P. 89. https://doi.org/10.3390/nano9010089

12. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A. G., Taylor R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1987. V. 2. P. S1–S19. https://doi.org/10.1039/P298700000S1

 Groom C.R., Bruno I.J., Lightfoot M.P., Ward S.C. // Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater. 2016. V. 72. P. 171-179.

https://doi.org/10.1107/S2052520616003954

- 14. *Sheldrick G.*, SADABS. Program for scaling and correction of area detector data. University of Göttingen. Germany, 1997.
- Sheldrick G. // Acta Crystallogr. Sect. A. 2008. V. 64. P. 112–122. https://doi.org/10.1107/S0108767307043930

## FORMATION OF SPIROCYCLIC QUATERNARY AMMONIUM SALTS OF *N*-BENZYL-1,5-DIMETHYL-3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONAN-9-OL DUE TO ITS INTERACTION WITH TERMINAL DIBROMOALKANES

A. I. Dalinger<sup>a</sup>, A. V. Churakov<sup>b</sup>, and S. Z. Vatsadze<sup>a,c,#</sup>

<sup>a</sup> Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, 119991 Moscow, Russian Federation <sup>b</sup> N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation #E-mail: zurabych@gmail.com

Presented by Academician of the RAS M.P. Egorov 10.09.2021

Quaternary spirocyclic salts of *N*-benzyl-1,5-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol were obtained for the first time by its interaction with 1,4-dibromobutane and 1,5-dibromopentane. X-ray study for crystals of the obtained salts was performed.

Keywords: bispidine, framework diamines, quaternary ammonium salts, X-Ray study