

Т. К. ИСКАКОВА, З. О. ОРЫНБЕКОВА, К. Д. ПРАЛИЕВ

## СТЕРЕОХИМИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ 1-(2-ФЕНИЛЭТИЛ)- 2e-МЕТИЛ-4-КЕТО-ТРАНС-ДЕКАГИДРОХИНОЛИНА

Изучены методы восстановления 1-(2-фенилэтил)-2e-метил-4-кето-*транс*-декагидрохинолина ( $\gamma$ -изомер) в различных условиях. Показано, что стереохимический итог реакции восстановления зависит от природы восстанавливающего агента.

Моно- и бициклические производные пиперидина являются структурными фрагментами природных и синтетических лекарственных препаратов и играют важную роль в их фармакологической активности. Не менее важное значение эти соединения имеют для стереохимических исследований, будучи модельными соединениями для конформационного анализа, так как только на основе конформационного анализа может быть понята связь между пространственным строением и химическими, физическими и биологическими свойствами соединений. Стереизомеры циклических спиртов и их гетероаналогов, имеющие различную пространственную ориентацию, зачастую проявляют различную биологическую активность. В связи с этим большое значение имеет выявление зависимости стереической направленности реакций гетероциклических кетонов от условий синтеза и строения исходных карбонилсодержащих соединений, что позволит осуществлять целенаправленный синтез стереоизомерных соединений с заданной конфигурацией.

В настоящей статье рассматриваются: 1) синтез и строение новых производных декагидрохинолина и 2) стереохимия некоторых превращений по карбонильной группе бициклического кетона.

Для исследования влияния природы N-заместителя на направленность реакции нами было изучено восстановление конформационно жесткого  $\gamma$ -изомера 1-(2-фенилэтил)-2-метил-4-кето-декагидрохинолина (1 $\gamma$ ) [1, 2] с использованием таких методов, которые обычно отличаются хорошими выходами и протекают, как правило, стереоизбирательно [3, 4].

Как известно [5], восстановление незатрудненных циклических шестичленных кетонов натрием в спирте протекает строго стереонаправленно, с образованием практически одного экваториального изомера аминспирта. Восстановление 1-(2-фенилэтил)-2e-метил-4-гидрокси-*транс*-декагидрохинолина (1 $\gamma$ ) в указанных условиях привело к образованию одного продукта (2) с т.пл. 118-120°C.

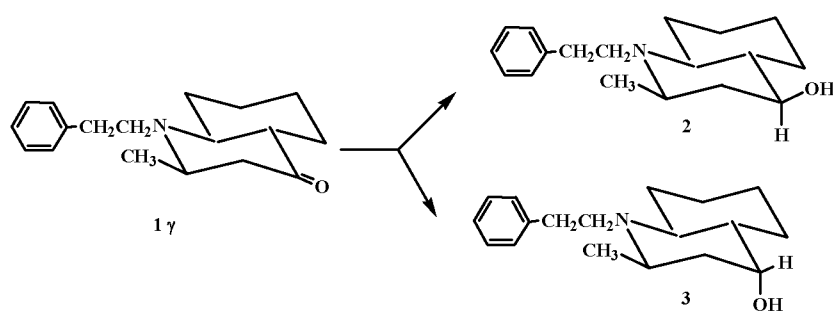


Таблица 1. Выходы, физико-химические и спектральные характеристики стереоизомерных 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-гидрокси-*транс*-декагидрохинолинов (2, 3)

Соединение	Т.пл., °С	Найдено, % Вычислено			Брутто- формула	ИК-спектр, ν, см <sup>-1</sup>	ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д. (ДМСО)
		С	Н	Н			
2	118-120	79,01	9,76	5,38	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO	3200	4,59
		79,12	9,89	5,13			
3	110-112	79,33	9,97	5,25	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO	3400	4,45
		79,12	9,89	5,13			

Поскольку изопропилат алюминия является стереоселективным восстанавливающим реагентом, дающим при восстановлении незатрудненных циклических кетонов преимущественно спирты с аксиальной гидроксильной группой [5], для получения малодоступного аксиального спирта нами было осуществлено восстановление  $\gamma$ -изомера декагидрохинолона (1 $\gamma$ ) с помощью изопропилата алюминия в абсолютном изопропаноле, при этом, как и ожидалось, образуется спирт (3).

Определение пространственного строения полученных изомеров (2, 3) было осуществлено на основании анализа спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C. В ИК-спектре 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-гидрокси-*транс*-декагидрохинолина (2) с т.пл. 118–120 °С имеется широкая полоса поглощения гидроксильной группы в области 3200 см<sup>-1</sup>.

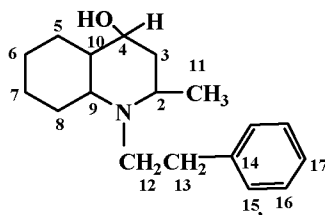
В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (2) (CD<sub>3</sub>OD:CDCl<sub>3</sub> – 1:1) сигнал протона при C<sub>4</sub> в виде триплета дублетов, проявляющийся в области 3,24 м.д. с большой константой расщепления, равной 11,3 Гц, и <sup>3</sup>J 5,0 Гц, свидетельствует об аксиальной ориентации указанного протона и об экваториальном расположении гидроксильной группы.

Известно, что сигнал протона экваториальной гидроксильной группы в растворе ДМСО наблюдается в более слабом поле, чем сигнал

протона аксиального гидроксила. Как показали спектры спиртов, декагидрохинолол (2) с т.пл. 118–120 °С имеет экваториально ориентированную гидроксильную группу ( $\delta_{\text{OH}}$  4,59 м.д.), а спирт (3) с т.пл. 110-112 °С ( $\delta_{\text{OH}}$  4,45 м.д.) – аксиальный гидроксил. В протонном спектре 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-гидрокси-*транс*-декагидрохинолина (3), записанном в смеси метанола и хлороформа (1:1), наличие триплета дублетов с химическим сдвигом 3,29 м.д. с КССВ 5,8 и 2,0 Гц, принадлежащего протону при C<sub>4</sub>, характерно для экваториальной ориентации протона при C<sub>4</sub> и аксиальной ориентации гидроксильной группы.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C (табл. 2), эпимерных по C<sub>4</sub> 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-гидрокси-*транс*-декагидрохинолинов (2, 3),  $\alpha$ -эффект гидроксильной группы (72,9 м.д.) спирта (2) значительно выше, чем у спирта (3) (69,4 м.д., следовательно, спирт (2) имеет экваториально расположенную гидроксильную группу, а спирт (3) – аксиальную. Это также подтверждается химическими сдвигами сигналов углеродов C<sub>2</sub> и C<sub>9</sub> ( $\gamma$ -эффект гидроксильной группы): 52,9 и 61,8 м.д. в спирте (2) и 48,7 и 55,6 м.д. в спирте (3) соответственно.

Таким образом, строго доказанная конфигурация индивидуальных стереоизомерных 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-гидрокси-*транс*-декагидрохинолинов (2, 3) дает возможность изучить

Таблица 2. Химические сдвиги атомов углерода 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-гидрокси-*транс*-декагидрохинолинов (2, 3)

Изомер	Химические сдвиги атомов углеродов, $\delta$ , м.д.															
	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>13</sub>	C <sub>14</sub>	C <sub>15</sub>	C <sub>16</sub>	C <sub>17</sub>
2	52,9	43,2	72,9	28,2	25,6	25,0	30,4	61,8	48,7	21,1	48,5	29,4	140,4	128,5	128,5	125,9
3	48,7	41,5	69,4	28,4	25,5	25,7	30,5	55,6	44,4	20,7	48,7	29,5	140,4	128,5	128,5	125,8

стереохимию восстановления 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-кето-*транс*-декагидрохинолина (1γ).

Так, при восстановлении незатрудненного γ-изомера (1γ) с помощью LiAlH<sub>4</sub> в абсолютном эфире с высоким выходом (91,8%) образуется смесь изомерных спиртов, состоящая в основном из экваториального спирта с т.пл. 118–120 °С, восстановление в этиловом спирте на Ni/Re также приводит к смеси изомеров с преобладающим количеством спирта с экваториальной гидроксильной группой.

При восстановлении 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-кето-*транс*-декагидрохинолина изопропилатом алюминия в абсолютном изопропанол, как уже отмечалось, образуется аксиальный спирт (3). Соотношение спиртов во всех случаях определялось по соотношению площадей пиков гидроксильной группы в спектрах ПМР в ДМСО. Результаты исследований представлены в табл. 2.

Следовательно, 2-фенилэтильный заместитель при атоме азота не оказывает существенного влияния на пространственную направленность реакции восстановления декагидрохинолона (1γ).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и индивидуальность соединений контролируют методом ТСХ на оксида алюми-

ния III степени активности с проявлением пятен парами йода. ИК-спектры записаны на спектрометре Nicolet 5700 в таблетках KBr, спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C- на спектрометре Mercury-300.

#### 1-(2-Фенилэтил)-2е-метил-4е-гидрокси-*транс*-декагидрохинолин (2).

а) К раствору 0,3 г (0,0011 М) 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-кето-*транс*-декагидрохинолина (1γ) в 15 мл абсолютного этанола при интенсивном перемешивании добавляют в течение 30 мин небольшими порциями 0,51 г (0,0220 М) металлического натрия и нагревают смесь 10 ч при 80 °С. Реакционную смесь при охлаждении льдом обрабатывают 3,5 мл концентрированной соляной кислоты. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в воде, промывают эфиром и на холоду подщелачивают избытком гранулированной NaOH. Выделившееся основание экстрагируют эфиром, сушат над MgSO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровывают, остаток упаривают. Получают 0,25 г эпимерной смеси спиртов (2 и 3) с выходом 83,3% (от теоретического), перекристаллизацией которой из абсолютного этанола выделяют 0,22 г экваториального спирта (2) с выходом 88,0% (от общего количества смеси изомеров) и т. пл. 118–120 °С.

б) В плоскодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, двурогой насадкой, капельной

Таблица 3. Восстановление 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-кето-*транс*-декагидрохинолина (1γ)

Восстанавливающий агент	Растворитель	Общий выход спиртов, %	Соотношение эпимерных спиртов в смеси, %	
			Аксиальный	Экваториальный
Na + этанол	Абс. этанол	83,3	5	95
LiAlH <sub>4</sub>	Абс. диэтиловый эфир	91,8	5	95
NaBH <sub>4</sub>	Абс. i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH	91,5	5	95
H <sub>2</sub> /Ni	Абс. этанол	96,0	20	80
Al(Oi-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>3</sub>	Абс. i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH	76,7	90	10

воронкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 0,49 г (0,0129 М)  $\text{LiAlH}_4$  в 20 мл абсолютного диэтилового эфира. К полученной суспензии при кипении растворителя по каплям добавляют 0,5 г (0,0018 М) 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-кето-*транс*-декагидрохинолина (1γ) в 15 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, разлагают водой, при этом образуется белый студенистый осадок  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , который отфильтровывают и промывают бензолом. Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , последний отфильтровывают, фильтрат упаривают и получают 0,45 г эпимерной смеси спиртов (2 и 3) с выходом 91,8% (от теоретического). Перекристаллизацией смеси из абсолютного диэтилового эфира выделяют 0,39 г экваториального спирта (2) с выходом 86,7% (от общего количества смеси изомеров) и т. пл. 118–120°C.

в) К смеси 0,28 г (0,0074 М)  $\text{NaBH}_4$  в 7,5 мл абсолютного изопропанола при перемешивании медленно добавляют раствор 2,0 г (0,0074 М) 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-кето-*транс*-декагидрохинолина (1γ) в 75 мл абсолютного изопропанола. Смесь перемешивают при комнатной температуре 3 ч и при 80–85 °С 1 ч. К реакционной смеси при охлаждении по каплям добавляют разбавленную (1:1) соляную кислоту до полного прекращения выделения газа (рН~3). После этого раствор подщелачивают  $\text{NaOH}$  до рН 9–10 и экстрагируют эфиром. Объединенные экстракты сушат над  $\text{MgSO}_4$ , последний отфильтровывают, а фильтрат упаривают в вакууме водоструйного насоса. Получают 1,84 г эпимерной смеси спиртов (2 и 3) с выходом 91,5% (от теоретического), перекристаллизацией из абсолютного изопропанола выделяют 1,67 г экваториального спирта (2) с выходом 90,8% (от общего количества смеси изомеров) и т. пл. 118–120°C.

г) В каталитическую «утку» помещают никель Ренея, приготовленный из 1,0 г никель-алюминиевого сплава (1:1) в 25 мл абсолютного этанола. После насыщения катализатора водородом добавляют 0,5 г (0,0018 М) 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-кето-*транс*-декагидрохинолина (1γ) в 10 мл абсолютного этанола. По окончании реакции катализатор отфильтровывают, раствор упаривают и получают 0,48 г эпимерной смеси спиртов (2 и 3) с выходом 96,0% (от теоретического). Перекристаллизацией из абсолютного этанола выде-

ляют 0,42 г экваториального спирта (2) с выходом 87,5% (от общего количества смеси изомеров) и т. пл. 118–120 °С.

**1-(2-Фенилэтил)-2е-метил-4а-гидрокситранс-декагидрохинолин (3).** Смесь 0,3 г 1-(2-фенилэтил)-2е-метил-4-кето-*транс*-декагидрохинолина (1γ) в 12,5 мл абсолютного изопропанола и 0,22 г изопротилата алюминия в 7,5 мл абсолютного изопропанола кипятят на масляной бане при 100–110 °С в течение 6,5 ч, отгоняя одновременно смесь ацетона с изопропанолом. Когда проба на ацетон становится отрицательной, растворитель отгоняют, остаток при охлаждении льдом разлагают водой, экстрагируют хлороформом. Органический слой упаривают, остаток перекристаллизовывают из изопропанола и получают 0,23 г эпимерной смеси спиртов (2 и 3) с выходом 76,7% (от теоретического). Перекристаллизацией из абсолютного изопропанола выделяют 0,20 г экваториального спирта (2) с выходом 86,9% (от общего количества смеси изомеров) и т. пл. 110–112 °С.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Орынбекова З.О., Исакова Т.К., Пралиев К.Д. Синтез и стереохимия 1-(2-этоксиэтил)- и 1-(2-фенилэтил)-2-метил-4-кетодексагидрохинолина // Химический журнал Казахстана. 2006. №1. С. 179-184.
- Исакова Т.К., Клетикова С.Г., Орынбекова З.О., Пралиев К.Д. Пространственное строение стереоизомеров 1-(2-фенилэтил)-2-метил-4-кетодексагидрохинолина // Химический журнал Казахстана. 2006. №1. С. 185-192.
- Литвиненко Г.С., Хлуднева К.И., Соколов Д.В., Волженина Т.Б., Яловенко Е.Г. // Стереохимия азотистых гетероциклов. XLIII. Синтез и конфигурация изомеров 10-метилдекагидрохинолинола-5 // Изв. АН КазССР. Сер.хим. 1979. №5. С. 56-61.
- Литвиненко Г.С., Яловенко Е.Г., Хлуднева К.И. Стереохимия азотистых гетероциклов. 58. Стереохимия восстановления *транс*- и *цис*-изомеров 10-метил-5-кетодексагидрохинолина изопротилатом алюминия // Изв. АН КазССР. Сер.хим. 1985. №1. С. 55-59.
- Илиел Э., Алинджер Н., Энжисал С., Моррисон Г. // Конформационный анализ. М.: ИЛ, 1969. 592 с.

#### Резюме

1-(2-фенилэтил)-2-метил-4-кетодексагидрохинолиннің г-изомерін тотықсыздандырудың әдістері зерттелінді. Реакцияның стереохимиялық қорытындысы тотықсыздандыру агентінің табиғатына байланысты екендігі көрсетілді.

Институт химических наук  
им. А.Б. Бектурова,  
г. Алматы

Поступила 17.02.2006 г.