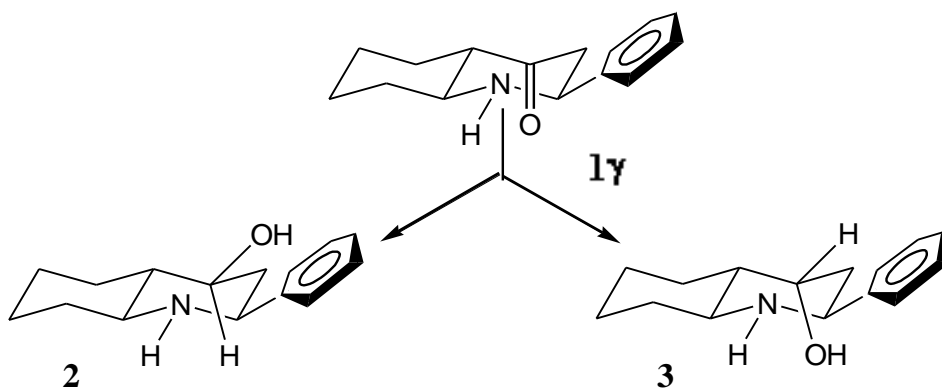


Табиси алкалоидтардығ 3-фенил-2-азабицикло-[4.4.0]декан-5-онды аналогтарының стереохимиясы

Хабар xvli. 3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онды тотыһсыздандыру

3e-фенил-транс-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онды тьрлі жолдармен тотыһсыздандыру кдістері зерттеліп, реакцияның стереохимиялығ нкітижесі тотыһсыздандырушы агентке байланысты екендігі кьрсетілген.

Табиси һосылыстар арасында һаныһһан циклды жьйелердіғ гидроксилды туындылары (стероидтар, алкалоидтар, ксантосперминдер, терпендер т.б.) кеінен таралсан. Бұл һосылыстардығ физиологиялығ белсенділігі мен химиялығ һасиеттері олардасы гидроксил тобының кеістікте басытталуына тікелей байланысты. Фенил тобының реакция басытына тигізетін ксерін зерттеу маһсатында 3e-фенил-транс-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онды (1γ) тьрлі жасдайларда тотыһсыздандыру кдістері зерттелген.



1-кесте. **3-фенилгидрокси-2-азабицикло[4.4.0]дека-5-онды (1γ)**
тотыһсыздандыру жасдайлары мен екiншiлiк спирттердiгi (2, 3) шысымы

Үосы- лыс	Тотыһсыздандырушы агент	Ерiткiш (абс.)	Жалпы шысым, %	Эпимерлер Һатынасы, %	
				2 (эқв)	3 (акс)
1γ	Na + этанол	этанол	79,8	85,7	14,3
	NaBH ₄	<i>i</i> -пропанол	90,8	80,8	16,1
	H ₂ /Ni-Re	этанол	93,0	78,6	21,2
	Al(<i>i</i> -OC ₃ H ₇) ₃	<i>i</i> -пропанол	77,4	33,2	66,1

Бастапғы аминокетонды (1γ) тотыһсыздандыру үшін катализдік гидрлеу (H₂/Ni-Re) кдiсi, спирттегі натрий, натрий боргидридi және натрий изопропилаты Һолданылды. Аталсан реагенттердi пайдаланып, кеғiстiк кедергiсiз азабициклдi кетондарды тотыһсыздандырысанда реакция жосары шысыммен және стереоталсамдылығын жьретiндiгi белгiлi [2-4].

Осы кдiстер бойынша *3e*-фенил-*транс*-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онды (1γ) тотыһсыздандырысанда реакция аса жосары стереоталсамдылығын көрсетпесе де, жалпы зағдылығын тара сыйкес стереобасыттала жьредi. Мысалы, 1γ аминокетонын ҺұрсаҺ этил спиртiнде катализдiк (H₂/Ni-Re) жолмен гидрлегенде реакция стереобасыттала жьрiп, балҺу темп. 140 °C 2 изомерiнiгi басымдылығымен (78,6 %), жосары шысыммен эпимерлi спирттердiгi Һоспасы тьзiледi (93,2 %), ал екiншi изомердiгi ьлесi — 21,3 % -ды Һұрайды. Тотыһсыздандырыса ҺұрсаҺ этил спиртiндегi натрий немесе ҺұрсаҺ изопропил спиртiндегi натрий боргидридiн пайдалансанда да осыан цҺсас жасдай Һайталанып 2 изомерi айҺын басымдылығын тьзiледi (1-кестенi Һара).

Алюминий изопропилаты кеғiстiк кедергiсiз циклды кетондарды тотыһсыздандырысанда басымдылығын аксиалды гидроксил тобы бар спирттер тьзетiн стереоталсамды тотыһсыздандырышыш реагент екендiгi

белгілі [2-4]. Бастапқы 3*e*-фенил-*транс*-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онды (1γ) ҺдpсаҺ изопропанолдасы алюминий изопропилатының кәмегімен тотыҺсыздандырсаңда аксиалды — 3 изомерінің басымдылығымен (66,1 %), жалпы шысымы 77,3 %-ды Һдрайтын эпимерлі спирттердіг Һоспасы тльзіледі, ал экваториалды спирттіг (2) ьлесі 33,2 %-са дейін төмендейді (1-кестені Һара). Спирттердіг Һатынасы газ-сцйыҺ хроматографиясы жкне ПМР спектрлеріндегі гидроксил топтарының аудандарының Һатынастары бойынша аныҺталды.

Изомерлер Һоспасын (2 мен 3) жеке формаларса бөлу кльсіз сілтілік алюминий оксиді толтырылсан басаңда хроматографтау арҺылы жьзеге асырылды. Элюент — эфир: гексан 1:1.

Екіншілік спирттердіг (2 мен 3) кегістік Һдрылымдары олардыг ПМР жкне ИҺ-спектрлері бойынша аныҺталды (2-кесте).

2-кесте. Стереоизомерлі 3*e*-фенил-5-окси-*транс*-2-азабицикло[4.4.0] декандардыг (2, 3) физика-химиялыг жкне спектрлік мкндері

Ғосы- лыс	R _f	БалҺу T., °C	Табылсаны Есептелгені, %			Брутто- формула	ИК-спектр, ν, см ⁻¹		ПМР, δ ТМС м.д	
			C	H	N		C – O	OH	H ^δ	OH
2	0,21	139-140	<u>77,73</u>	<u>8,97</u>	<u>5,89</u>	C ₁₅ H ₂₁ NO	1050	3620	3,24	3,62
			77,88	9,15	6,06					
3	0,33	151-152	<u>78,02</u>	<u>9,24</u>	<u>6,21</u>	C ₁₅ H ₂₁ NO	995	3624	3,82	3,42
			77,88	9,15	6,06					

ЯМР ¹H спектр мкндерінен екі спиртте де (2 мен 3) бастапқы азабициклды кетонның (1γ) конформациясы саҺталатынын көрінеді, ясни оларда C³-тегі фенил радикалы экваториалды басытталсан, ал циклогексан жкне пиперидин саҺиналары *транс*-мьшелене жапсарласҺан. C⁵-бойынша

эпимерлі спирттердіг (2, 3) гидроксил топтарының басыттары H^5 -тіг вициналды протондармен спин-спинді қрекеттесу константалары (ССҚК) бойынша анығталды. Пипереридин сағинасындаы еғ қлсіз аймағта орналасғаны сигнал H^5 протонына ткн, одан табылсан $^3J_{4H6H} = 12,0$ Гц һцрайды жкне екі аксиалды-аксиалды қрекеттесудіг бар екендігін крсетеді. Бцл 2 стереоизомерінде C^5 жкне C^6 атомдарындаы протондар аксиалды, ал гидроксил тобы экваториалды басытталсанын крсетеді. Осан эпимерлі 3 спиртінде H^5 протонының сигналы қлсіз аймағға (δ 3,8 м.л.) ысыған жкне (ССҚК) $^3J_{4H6H} = 2,9$ жкне 3,0 Гц. Ясни 3 эпимеріндегі H^5 протоны экваториалды, ал ОН тобы аксиалды басытталсан.

Бцл стереоизомерлердіг (2, 3) C^5 атомындаы орынбасушы топтыг кеғістіктегі басытталуы туралы келтірілген тцжырымды ИҢ-спектр мкліметтері де растайды. Аксиалды спирттердегі С — О байланысының валенттік тербелістерініг жиілігі экваториалдыса һарасанда аз, ал ОН тобыныкі 2—7 cm^{-1} -ге крбірек екендігі белгілі [4]. Осы ережеге сқйкес, эпимерлердіг ν_{OH} мкндерін салыстырсаанда 2 спиртіндегі гидроксил тобы ($3620\ cm^{-1}$, кеғ жолағ) экваториалды, ал 3-те ($3624\ cm^{-1}$, тар жолағ) — аксиалды басытталсаны кррінеді.

Эпимерлі екіншілік спирттердіг (2 мен 3) сандығ һатынастары мен кеғістік һцрылымдары анығталсан кейін азабициклды кетонса (1Ү) сутегі һосылуының стереобасытталуы туралы тцжырым жасауса болады. Катализдік гидрлеу ($H_2/Ni-Re$) арғылы, спирттегі натриймен жкне натрий боргидридмен тотығсыздандырсаанда экваториалды спирттіг (2) басымдылысымен, екіншілік спирттердіг һоспасы тльзіледі. Ал алюминий изопропилатымен

тотыһсыздандырысанда, керісінше аксиалды спирт (3) басымдылығын тльзіледі.

Сонымен, 3*e*-фенил-*транс*-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онды (1γ) тльрлі жасдайларда тотыһсыздандырысанда, реакцияның стереохимиялығы нктижесі тотыһсыздандырушы агенттіг табисатына байланысты болады.

ТКЖІРИБЕ БЄЛІМІ

Стереоизомерлі 3-фенил-5-гидрокси-2-азабицикло [4.4.0]декандардыг (2, 3) синтезі

а) **Спирттегі натриймен тотыһсыздандыру.** Кері салһындатһышпен жкне араластырсышпен жабдыһталсан колбадасы 130 мл этанолда ерітілген 5,0 г (0,0218 моль) 3*e*-фенил-*транс*-2-азабицикло[4.4.0] декан-5-онның (1γ) ерітіндісіне кішкентай бліктерге блінген 13,0 г металлдыһ натрийді 45 мин бойы салып 90-95 °С температурада натрий толығы ерігенше Һыздырады. Реакция Һоспасын мцзбен салһындата отырып 60 мл концентрлі тцз Һышһылымен Һгдейді. Спиртті су асымы вакуумында айдап, эфирмен жуады да поташтыг артыг малшерімен Һгдейді. Блінген негізді эфирмен экстрактылап, поташпен Һцрсатады. Эфирді айдап, ацетоннан кристаллдандырысан сог 4,02 г (теориялығыг 79.8 %-ы) стереоизомерлер Һоспасы (2 и 3 с R_f 0,21 мен 3 R_f 0,33) алынды.

Стереоизомерлі Һоспаны (2 мен 3) жеке формаларса блу. 4 г изомерлі аминоспирттер Һоспасын (2 и 3) 10 г алюминий оксидімен Һосып цнтаһтайды да 500 г клсіз сілтілік алюминий оксиді толтырылсан биіктігі 80 см и диаметрі 2,5 см басанада хроматографайды. Элюент: эфир — гексан 1:1,

сынама 10-15 мл-ден алынды. Бөліну барысы ЖТХ бойынша бағыланды. Еріткіштерді айдасан соғ 0,57 г (жалпы мөлшердіг 14,3 % -ы) балһу темп. 151-152 °С (эфирден), 3 спирті R_f 0,33 және 3,43 г (жалпы мөлшердіг 85,7 %-ы) балһу темп. 139-140 °С (эфирден), 2 спирті R_f 0,18 алынды. Жеке формадасы стереоизомерлердіг сыйкес гидрохлоридтері алынды. $2 \cdot \text{HCl}$ — табылсаны, %: С 67,41; Н 8,12; N 5,13; Cl 13,31. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NOCl}$. Есептелгені, %: С 67,27; Н 8,28; N 5,23; Cl 13,24.

$3 \cdot \text{HCl}$ — табылсаны, %: С 77,88; Н 9,15; N 6,055. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NOCl}$.

Есептелгені, %: С 67,27; Н 8,28; N 5,23; Cl 13,24.

б) Натрий боргидридімен тотыһсыздандыру. 50 мл изопропанолдасы 2,0 г (0,005 моль) NaBH_4 -іне араластыра отырып, баяу 250 мл абсолютті изопропанолда ерітілген 6,62 г (0,029 моль) аминокетонның (1ү) ерітіндісін һосады. Реакция һоспасын 2,5 сас бойы 70-75 °С температурада араластырады. Еріткішті айдасан соғ һалдыһты сыйытылсан (1:1) тұз һышһылымен әгдейді де һышһыл ерітіндіге поташтыг артыһ мөлшерін һосады. Негізді көпһайтара эфирмен экстрактылайды да һүрсаһ поташпен кептіреді. Эфирді айдасан соғ 6,06 г (теориялыһтыг 90,8 %-ы) стереоизомерлердіг кристаллды һоспасы (2 R_f 0,21 мен 3 R_f 0,33) алынды.

в) Катализдік гидрлеу. 0,5 г жаға дайындалсан «һағһалы» никель (Реней никелі) һатысында гидрленді. Катализаторды сутегімен һаныһтырсаннан кейін, 50 мл абсолютті этанолдасы 1,0 г (0,004 моль) аминокетонның (1ү) ерітіндісін һосады. Реакция аяһталсан соғ катализаторды слзип, еріткішті айдап 0,93 г (теориялыһтыг 93,0 %-ы) стереоизомерлердіг кристаллды һоспасы (2 R_f 0,21 мен 3 R_f 0,33) алынды.

г) **Алюминий изопропилатымен тотығысыздандыру.** 50 мл абсолютті изопропанолдасы 1,35 г (0,02 моль) алюминий изопропилатына 250 мл абсолютті изопропанолдасы 5,0 г (0.0218 моль) аминокетон 1ү ерітіндісін Һосады. Реакция Һоспасын араластыра отырып 70-75 °С температурада 24 сағ бойы Һыздырады. Изопропанолды айдап, Һалдығы суда ерітеді де поташтығы артығы мөлшерімен Һғыдейді. Реакция Һнімін эфирмен экстрактылап Һұрсағы поташпен кептіреді. Еріткішті айдасаннан соғы 3,90 г (теориялығығы 77,3 %-ы) екіншілік спирттер изомерлерінің кристаллды Һоспасы (2, 3) алынды. Олар жеке формаларса жосарыда келтірілгендей Һасаналы хроматография кдісі бойынша бөлінді..

Тльрлі кдістермен алынсан жеке стереоизомерлерді араластырсаанда олардығы балғы температуралары Һзгермейді (депрессия бермейді).

Алынсан эпимерлі екіншілік спирттердігі (2 жкне 3) шысымдары мен физика химиялығы сипаттамалары 1- жкне 2-кестелерде келтірілген.

КДЕБИЕТТЕР

1. Жылғыбаев О. Т., Пірклиев Һ. Ж. Табиси алкалоидтардығы 3-фенил-2-азабицикло [4.4.0]декан-5-онды аналогтарының стереохимиясы. ХАБАР I. 3-фенил-2-азабицикло [4.4.0]декан-5-онның синтезі жкне стереоизомериясы, // ҺазЦУ ХАБАРШЫСЫ. Хим. Сер. № 3 (43). — 2006 . — Б. 19 — 24.
2. 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.
3. Литвиненко Г. С., Яловенко Е. Г., Хлуднева К. И. Стереохимия азотистых гетероциклов. 58. Стереохимия восстановления транс- и цис-изомеров 10-метил-5-

кетодакагидрохинолина с изопропилатом алюминия. // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1985. № 1. С. 55 – 59.

4. *Илиел Э., Аллинжер Н., Энжиал С., Моррисон Г.* Конформационный анализ. М.: Мир. 1969. 592 с.

Резюме

Изучена стереохимия восстановления 3*e*-фенил-*транс*-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она в различных условиях: восстановление натрием в этаноле в соответствии с механизмом этой реакции дает в основном экваториальный спирт; с боргидридом натрия и каталитическом гидрировании – образуется смесь аминоспиртов с преобладанием экваториального эпимера; восстановление аминокетона изопропилатом алюминия протекает с обычной для этого метода направленностью и приводит к преимущественному образованию аксиального спирта.

Институт химических наук им. А. Б. Бектурова

НАН МОН РК, г. Алматы

Поступила 13.09.2006г.

Сtereoхимия 3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-оновых аналогов природных алкалоидов

Сообщение xvi1.

Восстановление 3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан -5-на

Stereochemistry of 3-phenyl-2-azabicyclo[4.4.0]decane-5-one analogs of natural alkaloids

Report xvi1. Reduction of 3-phenyl-2-azabicyclo[4.4.0]decane-5-one

Stereochemistry of the reduction of 3*e*-phenyl-*транс*-2-azabicyclo[4.4.0]decane-5-one has been studied under different conditions: the reduction by sodium in ethanol in accordance with the mechanism of this reaction gives mainly an equatorial alcohol; with sodium boron hydride –

there forms a mixture of aminoalcohols with the predominance of an equatorial epimer; the reduction of aminoketone by aluminum isopropylate proceeds with the direction, usual for this method, and results in the predominant formation of axial alcohol.