

О. Т. ЖИЛКИБАЕВ

СООБЩЕНИЕ IX. СТЕРЕОХИМИЯ ЭТИНИЛИРОВАНИЯ ТРАНС-ИЗОМЕРА 2-[2-(3',4'-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ЭТИЛ]-3-ФЕНИЛ- 2-АЗАБИЦИКЛО[4.4.0]ДЕКАН-5-ОНА

Ацетиленовые спирты азабициклодеканов представляют несомненный интерес в плане целенаправленного поиска и создания новых биологически активных веществ, среди которых найден целый ряд перспективных препаратов, например, димедрохин рекомендован к широкому применению в медицинской практике в качестве *n*-холиноблокирующего средства [1-4]. Установление пространственного строения изомеров 2-[2-(3',4'-диметокси-фенил)этил]-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она позволило приступить к изучению стереохимии этинилирования данного аминокетона. С целью выяснения влияния диметоксифенилэтильного заместителя у атома азота на стереонаправленность нуклеофильного присоединения этинильного карбаниона к карбонильной группе и поиска новых эффективных сердечно-сосудистых и спазмолитических и других средств проводили реакцию этинилирования *транс*-изомера, названного азабициклодеканона.

Этинилирование азабициклодеканона (**1**) осуществили в условиях реакции Фаворского в жидком аммиаке в присутствии порошкообразного технического гидроксида калия. При этом с вы-

соким выходом образуется смесь двух эписмерных по C⁵ ацетиленовых спиртов, которые были разделены на индивидуальные формы колоночной хроматографией на окиси алюминия.

Количественные соотношения выделенных стереоизомеров этинилдекагидрохинололов (**2, 3**) приведены в табл. 1.

Пространственное строение выделенных индивидуальных спиртов (**2, 3**) установлено при помощи ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H и масс-спектрометрии.

Определение ориентации гидроксильной группы в эписмерных ацетиленовых спиртах **2** и **3** проводилось по изменению химических сдвигов протонов H³ и H⁴ при смене растворителя CDCl₃ на C₃D₅N. Известно [4,5], что при аксиальной ориентации группы OH дезэкранирование аксиального протона H³ пиридином относительно хлороформа составляет 0,2-0,4 м.д. Дезэкранирование вицинально расположенного к гидроксильной группе протона H⁴ тем больше, чем меньше диэдральный угол между ними. Наблюдаемые в спектрах ПМР изменения при смене растворителя вызваны анизотропией магнитной восприимчивости пиридинового цикла, расположенного

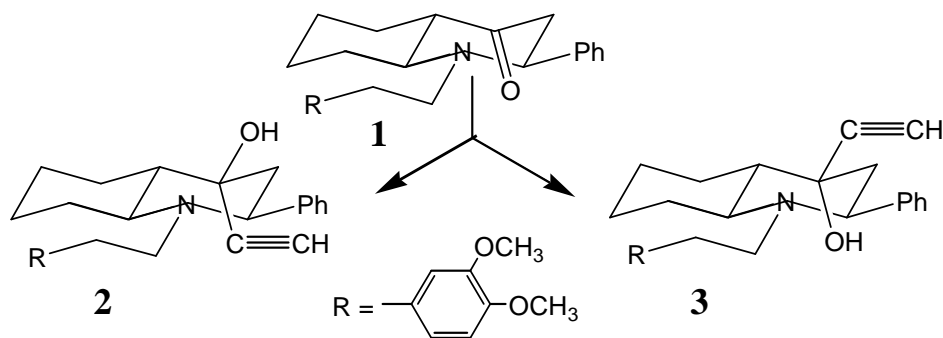


Таблица 1. Данные элементного анализа и некоторые физико-химические характеристики стереоизомеров (**2,3**)

№№ соед.	Выход%	Соотн. изом., %	Т. пл., °C	R _T	Найдено/ Вычислено, %				Брутто-формула
					C	H	N	C	
2	95,4	56,6	118-119	0,51	77,31/77,29	8,04/7,93	3,70/3,34	—	C ₂₇ H ₃₃ NO ₃
3	—	35,0	141-142	0,64	77,32/77,29	8,11/7,92	3,38/3,34	—	C ₂₇ H ₃₃ NO ₃
2-HCl	97,4	—	214-215	—	70,98/71,11	7,49/7,52	2,94/3,07	7,89/7,77	C ₂₇ H ₃₃ NO ₃ Cl
3-HCl	96,8	—	204-205	—	71,27/71,11	7,66/7,52	3,18/3,07	7,96/7,77	C ₂₇ H ₃₄ NO ₃ Cl

Таблица 2. Спектры ЯМР ^1H и частоты валентных колебаний ОН-группы стереоизомеров 2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3е-фенил-5-этинил-5-гидрокси-*транс*-азабицикло[4.4.0]декана (2 и 3)

№ соед.	Растворитель	Хим. сдвиги δ от ТМС, м.д.					КССВ, J, Гц			$\nu_{\text{ОН}}(\Delta\nu_{1/2})$, cm^{-1}
		H^3	H^4_a	H^4_c	$\equiv\text{CH}$	H^1	H^3H^4_a	H^3H^4_c	H^4_aH^4_c	
2	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,12	2,25	2,43	3,37	2,85	10,0	4,0	12,5	3600 (16) (экв)
	CDCl_3 $\Delta\delta$	3,84 0,28	1,91 0,34	2,08 0,35	2,54	2,69 0,16	9,8	4,0	12,5	
3	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,27	2,25	2,39	3,07	–	7,2	7,2	–	3603 (16) (акс)
	CDCl_3 $\Delta\delta$	3,91 0,36	2,08 0,17	2,08 0,31	2,33	2,69 0,33	7,2	7,2	–	

определенным образом относительного растворенной молекулы спирта вследствие образования межмолекулярной водородной связи $\text{OH}\cdots\text{N}$ [5]. На основании этих признаков и величин $\Delta\delta$, приведенных в табл. 2, можно заключить, что сигнал этинильного протона в спектре ацетиленового спирта **3** находится в более сильных полях, чем у спирта **2**, соответственно этинильная группа в аминоспирте **3** ориентирована экваториально, а в **2** – аксиально.

Ориентацию заместителей у атома C^5 определяли также, используя следующие правила для эпимерной пары спиртов: частота валентных колебаний аксиальной гидроксильной группы на 2–7 cm^{-1} выше, чем экваториальной [4], а также протон аксиальной этинильной группы резонирует на δ 0, 1 – 0,2 м.д. в более слабых полях по сравнению с протоном экваториальной группы [5]. Этим правилам соответствуют данные табл. 3, что позволяет приписать ацетиленовому спирту **2** аксиальную ориентацию этинильной группы, а спирту **3** – экваториальную.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что присоединение ацетилена к аминокетону **1** с экваториальным заместителем при C^3 идет стереонаправленно, с преимущественным образованием спирта **2** с аксиальным расположением этинильной группы. Следует отметить, что диметоксифенилэтильный заместитель у атома азота практически не влияет на стереохимию этинилирования. Такая же пространственная направленность присоединения ацетилена была обнаружена и для γ -изомера 3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она [2,3].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записаны на спектрометре UR-20 в растворе CCl_4 основания в таблетках с KBr, гидрохлориды в KCl. ПМР-спектры записывались на спектрометрах WR-360 фирмы «Bruker» (360 МГц) в растворе дейтерированного хлороформа и дейтерированного пиридина с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС или ГМДС (химический сдвиг последнего относительно ТМС-1,94 м.д.).

Эпимерные по C^5 2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3е-фенил-5-этинил-5-гидрокси-*транс*-2-азабицикло[4.4.0]деканы (2, 3). В круглодонную трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и трубкой для барботирования ацетилена помещали 500 мл жидкого аммиака и 5 г (0,09 моль) технического порошкообразного КОН. Реакционную смесь при энергичном перемешивании в течение 1 ч насыщали ацетиленом, после чего за 0,5 ч по каплям прибавляли 12,5 г (0,03 моль) **1** в 200 мл абсолютного эфира. Перемешивание при непрерывном пропускании ацетилена продолжали еще 8 ч. После стояния в течение ночи и испарения большей части аммиака реакционную смесь гидролизovali 50 мл воды, выделившуюся смесь изомерных ацетиленовых спиртов (3,4) многократно экстрагировали эфиром. Эфирные экстракты сушили сульфатом магния и после отгонки растворителя получили 12,66 г (95,4%) кристаллической смеси изомеров ацетиленового спирта (**2, 3**) с R_f 0,51 и 0,64.

Хроматографическое разделение стереоизомерной смеси ацетиленовых спиртов

(2, 3) на индивидуальные формы. 12,66 г стереоизомерной смеси ацетиленовых спиров (2, 3) растворяли в 25 мл эфира и хроматографировали на колонке высотой 80 см и диаметром 4 см, содержащей 1000 г Al_2O_3 примерно третьей степени активности. Элюентом служил эфир, пробы отбирали по 10-15 мл. После разделения и отгонки эфира получили 7,16 г (56,6 % от общего количества смеси) изомера ацетиленового спирта 2 с т. пл. 118-119 °С (из эфира), R_f 0,51 и 4,43 г (35 %) 3 с т. пл. 141-142 °С (из эфира), R_f 0,64.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хлуднева К. И., Литвиненко Г. С., Соколов Д. В. Химия природных и биологически активных веществ в Казахстане. Алма-Ата, 1967. С. 3-22.
2. Кзымицкий Б. Б., Игнатъева Т. Н., Ухова Л. И. и др. // Изв. АН БССР. Сер. хим. 1985. №4. С.76-79.
3. Жилкибаев О. Т., Пралиев К. Д., Соколов Д. В. Stereoхимия этинирования *транс*-изомеров 2-фенил-4-кетодакагидрохинолина. // Изв. АН КазССР. Сер.хим. 1987. №1. С. 68-73.
4. Клепикова С.Г., Красномолова Л.П., Агашкин О.В., Жилкибаев О.Т., Пралиев К.Д., Соколов Д.В. Пространственное строение стереоизомеров 2-фенил-4-этинилдекагидрохинолин-4-ола // ХГС. 1986. № 8. С. 1107-1110.
5. Красномолова Л.П., Клепикова С.Г., Агашкин О.В., Пралиев К.Д., Есеналиева М.З., Тараков С.А. Определение ориентации гидроксильной группы в стереоизомерных ацетиленовых спиртах пиперидинового и декагидроинолинового рядов // Журн. физ. хим. 1984. Т. 58, № 10. С. 2597-2599.

6. Demarco P.V., Parkas E., Doddrell D. et al. Pyridine induced solvent shifts in the nuclear magnetic resonance spectra of hydroxylic compounds // J. Amer. Chem. Soc. 1968. V. 90. P. 5480-5486.

Резюме

2-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онның *транс*-изомеріне этинилді карбанионның нуклеофилді қосылу реакциясының стереобағытталуы зерттелген. Азот атомындағы диметоксифенилэтил тобы этинилдеудің стереохимиясына іс жүзінде әсер етпейтіндігі анықталды. Реакция нәтижесінде этинилі аксилалды бағытталған изомердің басымдылығымен C^5 бойынша эпимер ацетиленді спирттердің қоспасы түзіледі.

Summary

Stereo-direction of the reaction of nucleophilic attachment of ethynyl carbanion to a *trans*-isomer of 2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-3-phenyl-2-azabicyclo[4.4.0]decan-5-one has been studied. It has been established that dimethoxyphenylethyl substituent at a nitrogen atom does not practically effect stereochemistry of ethinylation. As a result of the reaction a mixture of acetylene alcohols, epimeric by C^5 , with the predominant formation of an isomer with axially-oriented ethynyl.

УДК. 547 + 541.634

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

Поступила 30.03.2006 г.

С. А. САКИБАЕВА

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДИСПЕРГИРУЮЩЕГО СМЕШЕНИЯ ИНГРЕДИЕНТОВ РЕЗИНОВЫХ СМЕСЕЙ

Современный технологический процесс производства резин включает в качестве важнейшей стадии диспергирующее смешение каучуков с наполнителями и ингредиентами резиновых смесей, которое определяет режимные параметры последующих стадий и показатели качества конечного продукта. Теоретическое описание этой стадии процесса очень сложно, и даже составление полной математической модели сопряжено с большими трудностями и в настоящее

время не завершено [1]. Поэтому необходима разработка упрощенных, отражающих основные закономерности процесса, математических моделей, так как эмпирический подход не позволяет провести надежное масштабирование [1, 2, 3].

Особенность смешения ингредиентов резиновых смесей в том, что компоненты смеси имеют различные прочностные и реологические характеристики. Хрупкие ингредиенты быстро крошатся при небольших напряжениях, эластич-