

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

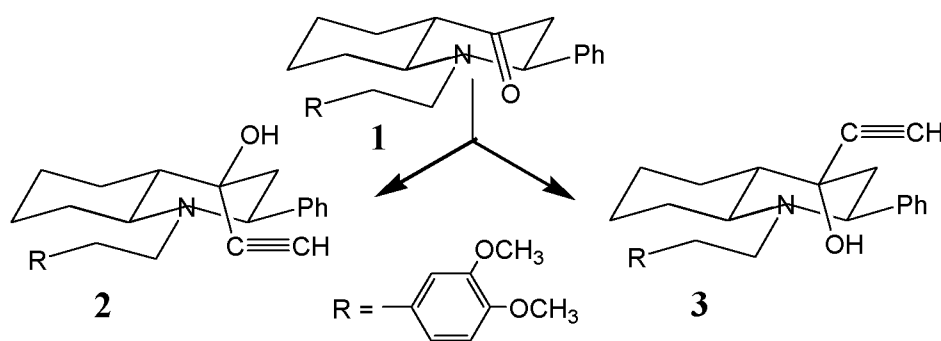


Таблица 1. Данные элементного анализа и некоторые физико-химические характеристики стереоизомеров (2,3)

№№ 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 ₃₄ 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 OH -группы стереоизомеров 2-[2-(3',4'-диметоксифенил)этил]-3*e*-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			$\nu_{\text{OH}}(\Delta\nu/2)$, 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 аминспирте **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]-3*e*-фенил-5-этинил-5-гидрокси-*транс*-2-азабицикло[4.4.0]декан (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 гидролизвали 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., Игнатьева 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 этинилирования *транс*-изомеров 2-фенил-4-кетодакагидрохинолина. // Изв. АН КазССР. Сер.хим. 1987. №1. С. 68-73.
4. Клетикова С.Г., Краснололова Л.П., Агашкин О.В., Жилкибаев О.Т., Пралиев К.Д., Соколов Д.В. Пространственное строение стереоизомеров 2-фенил-4-этинилдакагидрохинолин-4-ола // ХГС. 1986. № 8. С. 1107-1110.
5. Краснололова Л.П., Клетикова 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 карбанионың нуклеофилді қосылу реакциясының стереобағытталуы зерттелген. Азот атомындағы диметоксифенилэтил тобы этинилдеудің стереохимиясына іс жүзінде әсер етпейтіндігі анықталды. Реакция нәтижесінде этинилі аксиалды 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.