

О. Т. ЖИЛКИБАЕВ, К. Д. ПРАЛИЕВ

**СТЕРЕОХИМИЯ 3-ФЕНИЛ-2-АЗАБИЦИКЛО[4.4.0]ДЕКАН-5-ОНОВЫХ  
АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ  
СООБЩЕНИЕ XVI. НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ  
СТЕРЕОИЗОМЕРОВ 2-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛ-5-ЭТИНИЛ-5-ОКСИ-  
ТРАНС-2-АЗАБИЦИКЛО[4.4.0]ДЕКАНА**

В предыдущих сообщениях [1, 2] нами рассмотрено этинилирование транс-изомеров 2-метил-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декана в условиях реакции Фаворского в среде жидкого аммиака в присутствии технического порошкообразного КОН при атмосферном давлении. Конфигурации полученных изомерных ацетиленовых спиртов (1–3) установлены различными физическими и химическими методами.

Для получения потенциальных местноанестезирующих веществ проведена реакция ацилирования, поскольку известно, что бензойные эфиры этинилазабициклодеканов проявляют выраженную местноанестезирующую активность [3, 4]. Ацилированием трех доступных транс-изомеров смесью хлористого ацетила и уксусного ангидрида при 90–95°C с хорошими выходами синтезированы гидрохлориды соответствующих стереоизомеров 2-метил-3-фенил-5-этинил-5-ацетокси-2-азабицикло[4.4.0]декана (4–6).

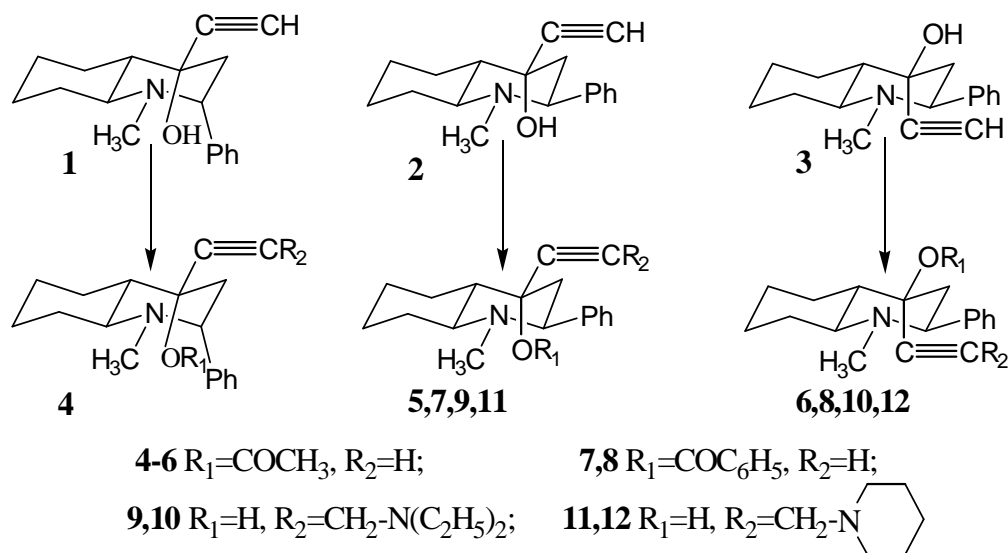
Бензоилирование аминоспиртов (2,3) идет труднее и с более низкими выходами целевых продуктов (7,8). Так, при ацилировании гидрохлоридов ацетиленовых спиртов 2 и 3 хло-

ристым бензоилом без растворителя протекает в течение 5–10 мин при 190°C. Однако из-за высокой температуры реакционная смесь значительно осмолается, и выход реакции бензоилирования составляет 16,3 и 29, 8% соответственно. Поэтому этерификация проводилась нами в более мягких условиях – нагреванием соответствующего ацетиленового спирта с хлористым бензоилом в растворе кипящего пиридина при 130–135 °С. В этом случае время реакции увеличивается до 1 ч, выход продуктов (7,8) возрастает более чем в два раза (37,3 и 71,2 % соответственно).

Физико-химические характеристики полученных соединений и данные их элементного анализа приведены в таблице.

Пространственное строение синтезированных соединений (4–12) установлено на основании данных ИК- и ЯМР-<sup>1</sup>Н спектроскопии.

В ИК-спектрах сложных эфиров (4–8) исчезают полосы поглощения валентных колебаний ОН групп и появляются интенсивные полосы поглощения в области 1718–1732 см<sup>-1</sup>, соответствующие ν<sub>C=O</sub> сложноэфирной группы. В их ИК-спектрах обнаруживаются характерные



Данные элементного анализа и физико-химические характеристики производных  
2-метил-3-фенил-5-этинил-5-окси-2-азабицикло[4.4.0]декана (4–12) и их гидрохлоридов

Индекс соед-я	Выход, %	Т. пл., °С	R <sub>f</sub>	Найдено / вычислено, %				Брутто-формула
				C	H	N	Cl	
4-HCl	56,4	215-216	0,55	68,96/69,05	7,44/7,53	3,92/4,03	10,11/10,19	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>2</sub> Cl
5-HCl	46,3	154-155	0,61	68,93/69,05	7,57/7,53	4,07/4,03	10,08/10,19	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>2</sub> Cl
6-HCl	71,6	205-206	0,74	69,14/69,05	7,61/7,53	4,11/4,03	10,26/10,19	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>2</sub> Cl
7-HCl	37,3	212-213	0,80	76,49/76,21	6,99/7,17	3,36/3,55	8,80/9,00	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>2</sub> Cl
8-HCl	71,2	228-229		76,51/76,21	7,08/7,17	3,55/3,55	8,87/9,00	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>2</sub> Cl
9	72,4	135-136	0,34	78,05/77,92	9,71/9,67	7,86/7,90	–	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O
9-HCl	93,8	219-220		70,79/70,83	8,94/9,05	7,25/7,18	9,12/9,09	C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> OCl
10	87,0	178-179	0,17	77,83/77,92	9,64/9,67	7,95/7,90	–	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O
10-HCl	92,3	211-212		70,91/70,83	9,12/9,05	7,12/7,18	9,03/9,09	C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> OCl
11	67,4	140-141	0,41	78,71/78,64	9,39/9,35	7,59/7,64	–	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O
11-HCl	95,7	176-177		71,46/71,53	8,82/8,75	7,02/6,95	8,73/8,80	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> OCl
12	74,3	115-116	0,25	78,58/78,64	9,32/9,35	7,61/7,64	–	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O
12-HCl	96,1	195-196		71,48/71,53	8,77/8,75	6,87/6,95	8,75/8,80	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> OCl

полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям тройной связи  $\text{—C}\equiv\text{C—}$  ( $\nu$ 2100–2120  $\text{см}^{-1}$ ), терминального водорода  $\equiv\text{C—H}$  ( $\nu$ 3297–3308  $\text{см}^{-1}$ ).

В ряду стероидов известно правило [5,6], согласно которому в ИК-спектрах уксусных эфиров аксиальных спиртов в области 1200–1300  $\text{см}^{-1}$  наблюдается расщепленная полоса валентного колебания C–O, в то время как ацетаты экваториальных спиртов имеют единственную (нерасщепленную) полосу поглощения. Эта закономерность имеет место в случае конформационно жестких эфиров с *транс*-сочленением циклов. Анализ ИК-спектров растворов гидрохлоридов (10 моль/л,  $\text{CCl}_4$ ) полученных нами изомерных ацетатов 4–6 показал, что ацетат экваториального спирта 6 имеет синглетную полосу  $\nu$  C–O (1236  $\text{см}^{-1}$ ), а ацетаты аксиальных спиртов 4 и 5 – расщепленную полосу при 1230–1245 и 1228–1243  $\text{см}^{-1}$  соответственно.

Строение 5-ацетоксипроизводных 2 и 3 подтверждено также с помощью спектров ПМР. Данные спектра свидетельствуют о *транс*-сочленении колец и экваториальной ориентации фенильной группы при C<sup>3</sup>. Ориентацию заместителей при C<sup>5</sup> у ацетатов 2 и 3 определяли, используя правило: протон аксиальной этинильной группы резонирует на 0,1–0,2 м. д. в более слабых полях по сравнению с протоном экваториальной группы. Различия химических сдвигов этинильных протонов ацетатов 2 и 3, в свете указанного

правила, позволяют сделать вывод о том, что в ацетате 6 этинильная группа аксиальна, а в 5 – экваториальна.

Далее нами изучена реакция аминотетирования *транс*-аминоспиртов (1–3) по реакции Манниха в растворе сухого диоксана в присутствии каталитических количеств однохлористой меди с помощью параформа и вторичных аминов: диэтиламина и пиперидина. Предпосылкой для проведения данных исследований послужила достаточно простая препаративная возможность введения второго аминного фрагмента, который сам по себе несет дополнительный фармакологический потенциал, кроме того, является в некоторых случаях реакционным центром для дальнейшей химической модификации. Синтезированные ацетиленовые диаминоспирты в большинстве случаев представляют собой вязкие жидкости слегка желтоватого цвета, легко кристаллизующиеся при растирании стеклянной палочкой в гексане.

Известно [7], что наличие в исходном ацетиленовом соединении гидроксильной группы в  $\alpha$ -положении к тройной связи тормозит реакцию аминотетирования по терминальному ацетиленовому водороду. Однако в присутствии небольших количеств соединений одновалентной меди этинилкарбинолы легко вступают в эту реакцию [8]. Аминотетирование спиртов 2 и 3 по подвижному ацетиленовому водороду проводилось в растворе диоксана в присутствии ката-

литических количеств однохлористой меди с помощью параформа и вторичных аминов: диэтиламина и пиперидина. Следует отметить, что природа вторичных аминов не оказывает существенного влияния на ход (течение) реакций. При этом соответствующие 2-метил-3-фенил-5-(3-диалкиламинопропин-1-ил)-5-гидрокси-2-азабицикло[4.4.0]декананы (**9–12**) образуются в течение 1–5 ч с выходами 68–81 % от теоретического.

Индивидуальность и строение полученных третичных спиртов (**9–12**) подтверждены данными тонкослойной хроматографии на окиси алюминия и ИК-спектроскопией. В ИК-спектрах этих соединений присутствуют полосы поглощения валентных колебаний гидроксильной группы, причем третичные спирты (**10, 12**), полученные на основе аминокетона (**3**) с экваториальной гидроксильной группой, имеют частоту валентных колебаний ОН группы ниже на 5–8 см<sup>-1</sup>, чем **9** и **11**. В ИК-спектрах диаминоспиртов (**9–12**) имеются полосы поглощения С≡С связи в области 2100–2120 см<sup>-1</sup>. Кроме того, в спектрах всех соединений исчезают характерные полосы поглощения для терминального ацетиленового водорода (3297–3308 см<sup>-1</sup>).

Таким образом, во всех описанных превращениях этинилазабициклодеканолов **2** и **3** скорость реакции заметно зависит от пространственного расположения этинильной группы: реакции проходят быстрее с ацетиленовым спиртом **2**, в котором этинильная группа расположена экваториально.

**Экспериментальная часть.** Ход реакции и индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на оксиде алюминия с проявлением пятен парами йода. ИК-спектры записаны на спектрометре Nicolet-5700, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на спектрометре Mercury-300. Физико-химические характеристики полученных изомеров 3-фенил-5-этинил-5-окси-2-азабицикло[4.4.0]декана **2-5** описаны в работах [1, 2].

**Гидрохлориды стереоизомерных 2-метил-3-фенил-5-этинил-5-ацетокси-2-азабицикло[4.4.0]декана (**4–6**)** получали нагреванием на водяной бане гидрохлоридов 1-метил-2-фенил-4-этинил-4-оксидагидрохинолина (**1–3**) со смесью уксусного ангидрида и хлористого ацетила в десятикратном избытке. После окончания реакции (по ТСХ) избыток реагентов отгоняли в вакууме водоструйного насоса, остаток перекристаллизовали из этанола.

Выходы и характеристики полученных уксусных эфиров (**4 – 6**) приведены в таблице.

**2-метил-3-фенил-5-этинил-5-бензоилокси-2-азабицикло[4.4.0]декананы (**7,8**).** Смесь 2 г (0,006 моля) **1**·HCl, 3 мл (0,02 моля) хлористого бензоила и 5 мл пиридина нагревали при 135–140°C. Ход реакции контролировали ТСХ. После окончания этерификации к охлажденной смеси добавляли эфир, выпавший осадок отфильтровывали, многократно промывали эфиром и перекристаллизовывали из ацетона. Получали 1,81 г 7·HCl с 67%-м выходом.

Аналогично синтезировали **8** и **9**, выходы и характеристики приведены в таблице.

**Сtereoизомерные 2-метил-3-фенил-5-(3-диалкиламинопропин-1-ил)-5-гидрокси-2-азабицикло[4.4.0]декананы (**9,10** и **11,12**).** Смесь 0,004 моля соответствующего вторичного амина, 0,006 моля параформа и каталитическое количество (0,02 г) свежеприготовленной CuCl в 50 мл безводного диоксана при перемешивании нагревали на водяной бане при 55–80°C в течение 1–5 ч. После окончания реакции катализатор отфильтровывали и промывали диоксаном. Фильтрат отогнали до 15 мл, обрабатывали водой или водным раствором аммиака, продукты аминометилирования многократно экстрагировали эфиром и сушили MgSO<sub>4</sub>. Эфир удаляли и кристаллизацией остатка получали аминоспирты (**9 – 12**).

Выходы и физико-химические характеристики синтезированных диаминоспиртов (**9–12**) и их гидрохлоридов приведены в таблице.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Жилкибаев О. Т. Сообщение XI. Синтез и стереоизомерия 2-метил-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она // Известия НАН РК. Сер. хим. 2006. № 5 (359). С. 81-84.
2. Жилкибаев О.Т. Стереонаправленность реакции этилирования *транс*-изомеров 2-метил-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она // Известия НАН РК. Сер. хим. 2006. № 6 (360). С. 68-73.
3. Чебакова И.И. Некоторые фармакологические свойства и зависимость их от химической структуры новых местноанестезирующих средств – производных оксидагидрохинолинового ряда // Труды Института физиологии АН КазССР. Алма-Ата: Наука, 1965. С. 53-58.
4. А. с. 561563 (СССР). Способ получения анестетиков пространственно-изомерных бензойных эфиров 1-алкил(алкинил)-2-метил-4-оксидагидрохинолина // Соколов Д.В., Литвиненко Г.С., Хлуднева К.И. Опубл. в Б.И. 1977. № 22.
5. Красномолова Л.П., Клепикова С.Г., Агашкин О.В., Пращев 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.

7. *Либман Н.М., Кузнецов Г.С.* Получение 1,1-дизамещенных 4-диалкиламинобутин-2-олов-1 // Журн. общ. хим. 1960. Т. 30. С. 1197-1202.

8. *Соколов Д.В., Пралиев К.Д.* Аминометилирование изомеров 1,2-диметил-4-этинил-4-оксидакагидрохинолина // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1969. № 2. С. 69-74.

### Резюме

Ацетиленді спирттердің гидроксил тобын қатыстырып түрлендіру мақсатында стереоизомерлі 2-метил-3-фенил-5-этинил-5-окси-2-азабицикло[4.4.0]декандарды ацилдеу жүзеге асырылған. Сонымен қатар параформ мен екіншілік аминдер: диэтиламин және пиперидин көмегімен құрғақ диоксан ерітіндісінде бірхлорлы мыстың каталиттік мөлшері

қатысында Манних бойынша аминметилдеу реакциясы зерттелді. Екіншілік аминдердің табиғатының реакция ағымына айтарлықтай әсер етпейтіндігі анықталды.

### Summary

With the purpose of modification of acetylene alcohol with the participation of a hydroxyl group there has been carried out acetylation of stereoisomeric 2-methyl-3-phenyl-5-ethynyl-5-oxo-2-azabicyclo[4.4.0]decane. There has been also studied a reaction of Mannich aminomethylation in the solution of dry dioxane in the presence of catalytic quantities of copper (I) chloride with the help of paraform and secondary amines: diethylamine and piperidine. It has been established that the nature of secondary amines does not produce a significant effect upon the course of the reaction.

УДК 547.831.8+547.314

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

*Поступила 13.09.06г.*

*Е. АРИНОВ*

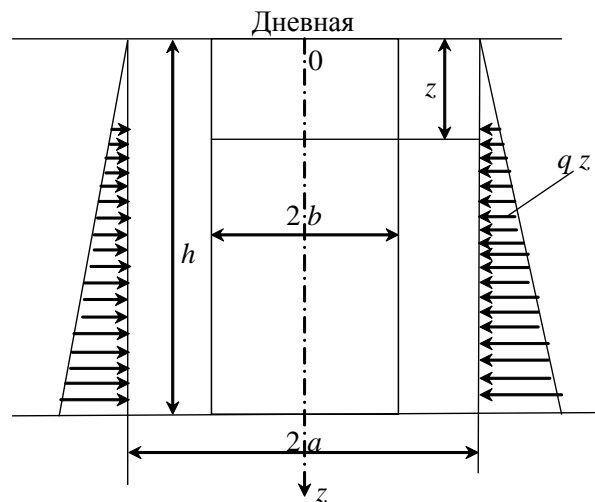
## КОНЦЕНТРАЦИЯ НАПРЯЖЕНИЙ В ОКРЕСТНОСТИ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ЦИЛИНДРИЧЕСКОЙ ГОРНОЙ ВЫРАБОТКИ БЕЗ ПОДКРЕПЛЕНИЯ

Рассмотрим вертикальную горную выработку круговой цилиндрической формы глубиной  $h$ . Решение проводим в цилиндрической системе координат для случая меридиональной деформации. Начало координат поместим на оси цилиндрической выработки на дневной поверхности. При этом положения точек характеризуем цилиндрическими координатами: полярным радиусом  $r$  и координатой  $z$ , отсчитываемой от дневной поверхности вглубь, в выбранном положительном направлении (см. рис.).

Введем вместо  $r$ ,  $z$  безразмерные переменные  $x$ ,  $\xi$ :

$$x = \frac{r}{a}, \quad \xi = \frac{z}{a}, \quad (1)$$

где  $a$  – наружный радиус цилиндра, за пределами которого не учитывается влияние концентрации напряжений, т. е. 5–6 радиусов выработки, как это принято в механике горных пород. На уровне глубины  $z$  на внешнюю границу  $r = a$  цилиндра действует равномерное давление, равное



Расчетная схема вертикальной круговой цилиндрической горной выработки, квершлага (сечение вертикальной плоскостью, проходящей через ось  $O_z$  выработки)

$\gamma z$ , где  $\gamma$  – удельный вес материала среды,  $z$  – произвольная глубина. Для полого цилиндра длины  $h$ , т. е. глубины выработки с внутренним радиусом  $b$  – радиусом выработки: