

О. Т. ЖИЛКИБАЕВ

СООБЩЕНИЕ XII. СТЕРЕОНАПРАВЛЕННОСТЬ РЕАКЦИИ ЭТИНИЛИРОВАНИЯ ТРАНС-ИЗОМЕРОВ 2-МЕТИЛ-3- ФЕНИЛ-2-АЗАБИЦИКЛО[4.4.0]ДЕКАН-5-ОНОВ

Изучена стереохимия реакции этинилирования эпимерных по C³ транс-изомеров 2-метил-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она. При этинилировании азабициклогеканона с экваториальной фенильной группой образуется смесь эпимерных по C⁵ транс-изомеров с преобладанием спирта с аксиальной этинильной группой. Присоединение ацетилена к изомеру с аксиальным фенильным радикалом при C³ протекает стереонаправленно, с образованием только единственного транс-спирта с экваториальной этинильной группой. В результате частичной изомеризации этого азабициклогеканона в цис-кетон в небольшом количестве образуется 2-метил-3-*e*-5-этинил-5-окси-3-фенил-цис-2-азабицикло[4.4.0]декан.

В предыдущих сообщениях [1,2] нами рассмотрено этинилирование транс-изомеров 3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-она ($1\gamma, \alpha$) в условиях реакции Фаворского в среде жидкого аммиака в присутствии технического порошкообразного KOH при атмосферном давлении. Конформации полученных изомерных ацетиленовых спиртов (2–5) установлены различными физическими и химическими методами.

Физико-химические характеристики полученных соединений и данные их элементного анализа приведены в табл. 1.

Пространственное строение синтезированных соединений (11–18) и их производных установлено

но нами на основании данных ИК-, ПМР-спектроскопии (табл. 2).

Ориентацию заместителей у атома C⁵ эпимерных спиртов 4 и 5 определяли, используя следующие правила для эпимерной пары спиртов: частота валентных колебаний аксиальной группы OH на 2–7 см⁻¹ выше, чем экваториальной, и протон аксиальной этинильной группы резонирует на 0,1–0,2 м.д. в более слабых полях по сравнению с протоном экваториальной группы [3, 4]. Различия частот колебаний группы OH и химических сдвигов этинильных протонов позволяют сделать вывод, что в спирте 4 гидроксильная группа ориентирована аксиально, а в его эпимере 5 – экваториально.

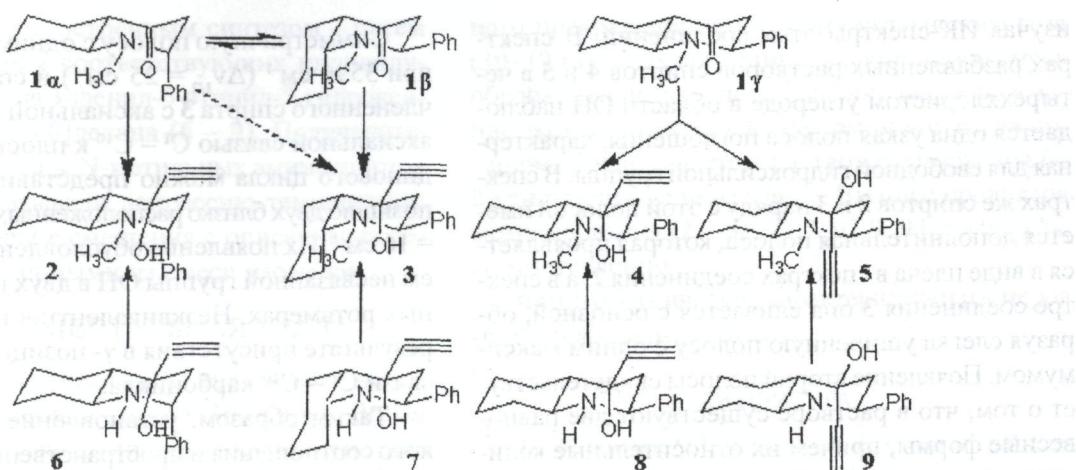


Таблица 1. Данные элементного анализа и физико-химические характеристики аминоспиртов (2–5) и их гидрохлоридов

№ соед.	Выход, %	Соотн., %	Т. пл., °C	R_f	Найдено/Вычислено, %				Брутто-формула
					C	H	N	Cl	
2	63,6	7,2	110–111	0,70	80,36/80,25	8,67/8,61	5,11/5,20	—	$C_{18}H_{23}NO$
3		86,1	171–172	0,82	80,17/80,25	8,54/8,61	5,28/5,20	—	$C_{18}H_{23}ON$
4	96,3	32	145–146	0,72	80,33/80,25	8,54/8,61	5,33/5,20	—	$C_{18}H_{23}NO$
5		64	104–105	0,46	80,21/80,25	8,71/8,61	5,17/5,20	—	$C_{18}H_{23}NO$
2·HCl	98,5	—	245–246	—	70,62/70,69	7,88/7,91	4,62/4,58	11,61/11,59	$C_{18}H_{24}ONCl$
3·HCl	96,8	—	271–272	—	70,71/70,69	7,94/7,91	4,61/4,58	11,51/11,59	$C_{18}H_{24}ONCl$
4·HCl	97,9	—	248–249	—	70,71/70,69	7,99/7,91	4,54/4,58	11,63/11,59	$C_{18}H_{24}ONCl$
5·HCl	98,1	—	260–261	—	70,72/70,69	7,84/7,91	4,67/4,58	11,70/11,59	$C_{18}H_{24}ONCl$

Таблица 2. Спектры ЯМР ^1H и частоты валентных колебаний OH-группы стереоизомеров 2-метил-5-этинил-5-окси-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декана (2–5)

Инд. соед.	Раство-ритель	Химические сдвиги, δ от ТМС, м.д.						КССВ, J, Гц			$\nu_{OH}, \text{см}^{-1}$ ($\Delta\nu/2$)
		H^3	H^4_a	H^4_e	H^1	$=\text{CH}$	$\text{N}-\text{CH}_3$	H^3H^4_a	H^3H^4_e	H^4_aH^4_e	
2	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	3,99	2,59	2,59	3,25	3,11	2,34	4,5	4,5	-	3600(16)
	CDCl_3	4,01	2,53	2,45	2,99	2,36	2,43	5,0	3,5	12,0	3572(28)
	$\Delta\delta$	-0,02	0,06	0,14	0,26						
3	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,00	2,19	2,28	2,96	3,10	2,06	8,0	6,0	10,2	3596 (25)
	CDCl_3	3,74	2,19	1,09	2,94	2,37	2,05	11,0	3,2	12,2	
	$\Delta\delta$	0,26	0,00	0,38	0,02						
4	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	3,72	2,17	2,31	2,43	3,11	2,00	9,8	5,0	11,2	3604 (16)
	CDCl_3	3,37	2,08	2,08	2,15	2,36	1,97	7,0	7,0	-	
	$\Delta\delta$	0,35	0,09	0,23	0,28						
5	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	3,55	2,17	2,35	2,40	3,34	1,98	10,2	4,0	11,4	3600 (16)
	CDCl_3	3,31	1,89	2,06	2,09	2,52	1,96	10,0	4,2	11,8	
	$\Delta\delta$	0,24	0,28	0,29							

Ориентация гидроксильной группы в спиртах **2** и **3**, не являющихся эпимерными парами, определялась по изменению химических сдвигов протонов H^3 и H^4 при смене растворителя. Известно, что при аксиальной ориентации группы OH дезэкранирование аксиального протона H^3 пиридином относительно хлороформа составляет 0,2–

0,4 м.д. [3, 4]. На основании этих признаков и величин $\Delta\delta$, приведенных в табл. 3, можно заключить, что группа OH в спиртах **2** и **3** направлена аксиально.

Дополнительную информацию о расположении группы OH, ее взаимодействии и наличии поворотных изомеров в растворе мы получили,

изучая ИК-спектры этих соединений. В спектрах разбавленных растворов спиртов **4** и **5** в четыреххлористом углероде в области OH наблюдается одна узкая полоса поглощения, характерная для свободной гидроксильной группы. В спектрах же спиртов **2** и **3** наряду с этой полосой имеется дополнительная полоса, которая проявляется в виде плеча в спектрах соединения **2**, а в спектре соединения **3** она сливаются с основной, образуя слегка уширенную полосу с одним максимумом. Появление второй полосы свидетельствует о том, что в растворе существуют две равновесные формы, причем их относительные количества не зависят от концентрации, а определяются внутримолекулярными силами и природой растворителя.

Появление двух или нескольких полос в области ν_{OH} в спектрах разбавленных растворов спиртов в литературе объясняется [5, 6] внутримолекулярным взаимодействием OH группы с неподеленной парой азота (широкая полоса) и π -электронами фенильного кольца (узкая полоса). Сложную полосу, полуширина которой не превышает 30 см^{-1} , в спектрах аксиальных и экваториальных третичных спиртов авторы указанных работ связывают с явлением заторможенного вращения гидроксильной группы вокруг связи C – O.

Таким образом, учитывая возможность заторможенного вращения группы OH вокруг связи C – O и ее участия в образовании относительно слабых внутримолекулярных водородных связей с гетероатомами или π -системами, можно понять сложный характер поглощения группы OH в ИК-спектрах ацетиленовых азабициклодеканолов **2** и **3**.

В спектрах ацетиленового спирта **2**, у которого гидроксил и фенил диаксиальны, обнаруживаются в каждом случае по две частично перекрывающиеся полосы при 3596 см^{-1} ($\Delta\nu_{1/2} = 25 \text{ см}^{-1}$) и ($\nu_{\text{OH}} = 3600, \Delta\nu_{1/2} = 28 \text{ см}^{-1}$), которые можно отнести к поглощению свободной и связанной группы OH, включенной во внутримолекулярную водородную связь с π -электронами фенильного кольца (см. табл. 3). Одновременное присутствие двух полос указывает на то, что энергия образования такой связи недостаточна для реализации в растворе одного поворотного изомера. Отметим, что полуширина полосы поглощения связанной гидроксильной группы больше полуширины свободной, а ее сдвиг относительно несвязанной составляет 28 см^{-1} .

Симметричную полосу с одним максимумом при 3596 см^{-1} ($\Delta\nu_{1/2} = 25 \text{ см}^{-1}$) в спектре *цик*-сочлененного спирта **3** с аксиальной группой OH и аксиальной связью C¹ – C¹⁰ к плоскости пипердинового цикла можно представить как суперпозицию двух близко расположенных полос с $\Delta\nu_{1/2} = 16 \text{ см}^{-1}$. Их появление обусловлено поглощением несвязанной группы OH в двух неэквивалентных ротамерах. Неэквивалентность возникает в результате присутствия в γ -позиции аксиальной связи C¹ – C¹⁰ карбоцикла.

Таким образом, установление количественного соотношения и пространственного строения эпимерных ацетиленовых спиртов **2** – **5** позволяет сделать вывод о стереонаправленности присоединения ацетилена к карбонильной группе *транс*-изомеров азабициклодеканона (**1 α**, **1 γ**). Этинилирование пространственно незатрудненного азабициклодеканона (**1 γ**) с экваториальной фенильной группой при C³ идет стереонаправленно, с образованием смеси двух эпимерных по C⁵ ацетиленовых спиртов (**4** и **5**) с преобладанием спирта **5** с аксиальной этинильной группой. При этинилировании же аминокетона **1 α** с аксиальным фенилом при C³ присоединение ацетилена протекает строго стереонаправленно, с образованием только одного спирта экваториальным этинилом **2**. Эпимерный ему *транс*-спирт с аксиальным этинилом в продуктах реакции отсутствует из-за пространственного затруднения, создаваемого аксиальным фенильным радикалом при атоме C³, вследствие чего атака карбонильной группы азабициклодеканона **1 α** этинильным карбанионом происходит только из экваториальной области. При этом помимо целевого продукта (**2**) реакции удается выделить и незначительное количество изомера **3**, который является производным *цик*-аминокетона **1 β**. Образование же второго изомера в продукте реакции объясняется инверсией цикла и частичной изомеризацией азабициклодеканона **1 α** в сильнощелочных условиях реакции этинилирования в – **1 β**. Этинилирование **1 β** протекает также строго стереонаправленно, с образованием единственного изомера *цик*-спирта (**3**) с экваториальным расположением этинильной группы. Такая стерическая направленность объясняется пространственным затруднением карбонильной группы аминокетона **1 β**, создаваемой аксиальной C¹ – C¹⁰ связью.

Правильность установления пространственных строений стереоизомерных спиртов (**2** – **5**)

подтверждается и встречным синтезом – путем N-метилирования соответствующих индивидуальных изомеров 3-фенил-5-этинил-5-гидрокси-2-азабицикло[4.4.0]декана (6 – 9). Полученные этим путем образцы N-метильных аминоспиртов (2 – 5) не показывали депрессию температуры плавления в пробе смешения с описанными образцами, выделенными из смеси изомеров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записаны на спектрофотометре UR-20, ПМР-спектры – на WP-360 фирмы Bruker (360 МГц). Физико-химические характеристики полученных изомеров 2-метил-5-этинил-5-окси-3-фенил-2-азабицикло-[4.4.0]декана 6–9 приведены в работах [1,2].

Эпимерные по С⁵ 2-метил-3-*e*-фенил-5-этинил-5-гидрокси-*транс*-2-азабицикло[4.4.0]деканы (4, 5). В круглодонную трехгорловую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и трубкой для барботирования ацетилена, помещали 500 мл жидкого аммиака и 5 г (0,09 моль) технического порошкообразного KOH. Реакционную смесь при энергичном перемешивании в течение 1 ч насыщали ацетиленом, после чего за 0,5 ч по каплям прибавляли 12,0 г (0,049 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 гидролизовали 50 мл воды, выделившуюся смесь изомерных ацетиленовых спиртов (3,4) многократно экстрагировали эфиrom. Эфирные экстракты сушили сульфатом магния и после отгонки растворителя получили 12,79 г (96,3%) кристаллической смеси изомеров ацетиленового спирта (4, 5) с R_f 0,72 и 0,46.

Синтез и разделение смеси ацетиленовых спиртов (2,3) на индивидуальные формы осуществили, как описано выше. Выходы и характеристики аминоспиртов (2, 3) и их гидрохлоридов приведены в табл. 1.

Встречный синтез стереоизомерных 2-метил-5-этинил-5-окси-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]деканов (2–5). Целевые продукты получали нагреванием на кипящей водяной бане соответствующего стереоизомерного аминоспирта (6–9) со смесью 85 % муравьиной кислоты и 30 % формалина, взятого с 10 % избытком. Нагревание реакционной смеси проводили до пол-

ного прекращения выделения углекислого газа (30–40 мин). Охлажденную реакционную смесь обрабатывали поташом, выделившееся основание экстрагировали хлороформом и сушили поташом. После удаления растворителя спирты 6–8 кристаллизовали из эфира. Выходы продуктов метилирования (2 – 5): 93,7, 92,9, 94,9 и 94,5 %, соответственно.

Физико-химические характеристики изомеров (6–9) приведены в табл.1.

ЛИТЕРАТУРА

- Жилкибаев О.Т., Пралиев К.Д., Соколов Д.В. Стереохимия азотистых гетероциклов. 71. Стереохимия этинилирования *транс*-изомеров 2-фенил-4-кетодекагидрохинолина // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1987. № 1. С. 68-73.
- Клепикова С.Г., Красномолова Л.П., Агашин 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.
- Красномолова Л.П., Клепикова С.Г., Агашин О.В., Пралиев К.Д., Есеналиева М.З., Тараков С.А. Определение ориентации гидроксильной группы в стереоизомерных ацетиленовых спиртах пиперидинового и декагидроинолинового рядов // Ж. физ. хим. 1984. Т. 58, № 10. С. 2597-2599.
- 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.
- Lutz E.T.G., van der Maas I.H. Structural information from OH stretching frequencies. VII. Prefential OH-rotamers in saturated tertiary alcohols // Spectrochim. Acta. 1982. V. 37A, N8. P. 693-697.
- Van der Maas I.H., Lutz E.T.G. Structural information from OH stretching frequencies. X. OH-rotamer in axial tertiary cyclohexanols // Spectrochim. Acta. 1982. V. 38A, N8. P. 927-931.

Резюме

2-метил-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-оның С³-байынша эпимерлі *транс*-изомерлерін этинилдеу реакциясының стереохимиясы зерттелді. Фенил тобы экваториалды азабициклогеканонды этинилдегенде этинил тобы аксиалды спирттің басымдылығымен С⁵ атомы байынша эпимерлі *транс*-изомерлердің көспасы түзілді. С³-тегі фенил радикалы аксиалды изомере ацетиленнің косылуы стереобағытала жүріп, этинил тобы экваториалды бағытталған *транс*-спирт қана түзілді. Бұл азабициклогеканонның ішінәра *цис*-аминокетонға изомерлененүі нәтижесінде болмашы мөлшерде 2-метил-3-*e*-фенил-5-этинил-5-окси-*цис*-2-азабицикло[4.4.0]декан түзілді.

Институт химических наук

им. А. Б. Бектурова НАН МОН РК

г. Алматы

Поступила 13.09.2006 г.