

УДК 547.841+541.634

О. Т. ЖИЛКИБАЕВ

## Сообщение VI. СТЕРЕОХИМИЯ РЕАКЦИИ ЭТИНИЛИРОВАНИЯ 3-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ-2-АЗАБИЦИКЛО[4.4.0]ДЕКАН-5-ОНОВ

(Представлена академиком НАН РК К. Д. Пралиевым)

Реакцию этинилирования доступных  $\gamma$ -изомеров азабициклогеканонов проводили с целью изучения влияния двух метоксильных групп и их положения в фенильном кольце при  $C^3$  на стереонаправленность присоединения ацетилена к карбонильной группе. При этом в каждом случае с высоким выходом образуется смесь двух эпимерных по  $C^5$  ацетиленовых спиртов, которые были разделены на индивидуальные формы. Введение двух метоксильных радикалов в положение 3', 4' и 3', 5' фенильного кольца при  $C^3$  азабициклогеканонов идет стереонаправленно, с преимущественным образованием ацетиленовых спиртов с аксиальным расположением этинильной группы, и практически не сказывается на стереохимии реакции этинилирования. В случае аминокетонов, имеющих при  $C^3$  2', 3'-, 2', 4'- и 2', 5'-диметоксифенильные заместители, обнаружен дальний стереоконтроль этинилирования за счет орто-групп в Зе-фенильном заместителе, которые изменяют преимущественное направление нуклеофильной атаки по карбонильной группе с аксиального на экваториальное.

Ранее нами изучена стереохимия этинилирования стереоизомерных 3-фенил-транс-2-азабицикло[4.4.0]декан-5-онов (1-5) в условиях реакции Фаворского [1, 2]. Показано, что пространственная направленность реакции этинилирования находится в прямой зависимости от строения исходных изомеров и условий реакции.

Данную работу проводили с целью изучения влияния двух метоксильных групп и их положения в фенильном кольце на стереохимию этинилирования.

Синтезированные стереоизомерные ацетиленовые спирты и их производные являются интересными объектами в плане поиска и создания новых сердечно-сосудистых и спазмолитических средств благодаря наличию в их молекуле трех реакционноспособных центров (тройная связь, терминальный этинильный водород и водород у атома азота).

Этинилирование доступных  $\gamma$ -изомеров азабициклогеканонов (1-5) осуществили в условиях реакции Фаворского в жидким аммиаке в присутствии порошкообразного технического гидроксида калия. При этом в каждом случае с высоким выходом образуется смесь эпимерных по  $C^5$  ацетиленовых

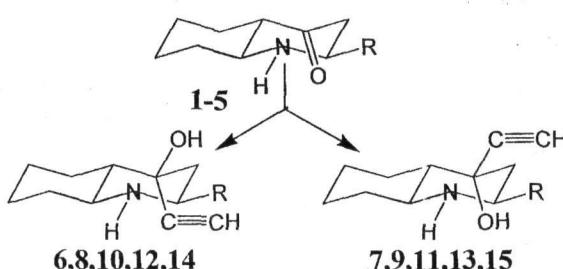
спиртов, которые были разделены на индивидуальные формы колоночной хроматографией на окиси алюминия. Количественные соотношения выделенных стереоизомеров этинилазабициклогеканолов (6-15) приведены в табл. 1.

Пространственное строение эпимерных пар ацетиленовых азабициклогеканолов установлено методом ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

Химические сдвиги и КССВ протонов в стереоизомерных ацетиленовых спиртах (6-15) приведены в табл. 2 и 3.

На основании анализа данных табл. 2 и 3 можно заключить, что этинильный протон в спектре ЯМР ацетиленового спирта 6 резонирует в более сильных полях (разница в химических сдвигах составляет  $\Delta\delta = 0,15$  м.д.), чем соответствующий протон эпимерного спирта 7 (табл. 2, 3).

Исходя из правила [3-5], найденного для эпимерных по  $C^5$  пар ацетиленовых спиртов азабициклогеканового ряда, следует, что сигнал протона экваториальной этинильной группы находится в более сильных полях по сравнению с аксиальной на  $\delta$  0,1-0,2 м.д. Следовательно, в спирте 6 этинильная группа аксиальна, а в 7 экваториальна. Следует отметить, что изменение



	R
1, 6, 7	3',4'-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -;
2, 8, 9	3',5'-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -;
3, 10, 11	2',3'-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -;
4, 12, 13	2',4'-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -;
5, 14, 15	2',5'-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -.

Таблица 1. Данные элементного анализа и некоторые физико-химические характеристики стереоизомеров 3-диметоксифенил-5-этинил-5-окси-2-азабицикло[4.4.0]деканов (6-15) и их гидрохлоридов

№ соед.	Выход, %	Соотн. изом., %	Т. пл. °C	$R_f$	Найдено/ вычислено, %				Брутто- формула
					C	H	N	Cl	
6	97,6	60,5	91-92	0,16	72,43/72,35	8,11/7,99	4,60/4,44	-	$C_{19}H_{25}NO_3$
7		39,5	150-151	0,24	72,52/72,35	7,81/7,99	4,47/4,44	-	$C_{19}H_{25}NO_3$
6-HCl	98,4	-	179-180	-	64,70/64,85	7,28/7,45	4,04/3,98	9,93/10,08	$C_{19}H_{26}NO_3Cl$
7-HCl	99,1	-	237-278	-	64,89/64,85	7,53/7,45	4,12/3,98	10,17/10,08	$C_{19}H_{26}NO_3Cl$
8	97,3	62,3	-	0,18	72,51/72,35	8,03/7,99	4,57/4,44	-	$C_{19}H_{25}NO_3$
9		37,6	-	0,26	72,26/72,35	7,84/7,99	4,38/4,44	-	$C_{19}H_{25}NO_3$
8-HCl	98,6	-	-	-	64,73/64,85	7,51/7,45	4,07/3,98	10,16/10,08	$C_{19}H_{26}NO_3Cl$
9-HCl	98,8	-	-	-	64,93/64,85	7,33/7,45	3,87/3,98	9,91/10,08	$C_{19}H_{26}NO_3Cl$
10	96,4	45,1	123-124	0,20	72,39/72,35	8,12/7,99	4,53/4,44	-	$C_{19}H_{25}NO_3$
11		50,6	170-171	0,26	72,23/72,35	7,91/7,99	4,35/4,44	-	$C_{19}H_{25}NO_3$
10-HCl	97,9	-	241-242	-	65,01/64,85	7,36/7,45	4,08/3,98	9,89/10,90	$C_{19}H_{26}NO_3Cl$
11-HCl	98,6	-	217-218	-	64,91/64,85	7,42/7,45	4,11/3,98	10,34/10,08	$C_{19}H_{26}NO_3Cl$
12	94,9	39,2	138-139	0,14	72,19/72,35	8,03/7,99	4,14/4,44	-	$C_{19}H_{25}NO_3$
13		54,7	104-105	0,28	72,43/72,35	8,17/7,99	4,48/4,44	-	$C_{19}H_{25}NO_3$
12-HCl	98,2	-	213-214	-	64,89/64,85	7,49/7,45	3,87/3,98	9,92/10,08	$C_{19}H_{26}NO_3Cl$
13-HCl	97,7	-	171-172	-	64,72/64,85	7,64/7,45	3,92/3,98	10,26/10,08	$C_{19}H_{26}NO_3Cl$
14	94,2	41,3	143-144	0,16	72,21/72,35	7,91/7,99	4,38/4,44	-	$C_{19}H_{25}NO_3$
15		52,8	193-194	0,24	72,46/72,35	8,08/7,99	4,53/4,44	-	$C_{19}H_{25}NO_3$
14-HCl	98,1	-	218-219	-	64,93/64,85	7,53/7,45	4,10/3,98	9,96/10,08	$C_{19}H_{26}NO_3Cl$
15-HCl	97,6	-	209-210	-	64,76/64,85	7,37/7,45	4,06/3,98	10,21/10,08	$C_{19}H_{26}NO_3Cl$

Таблица 2. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  эпимермерных по  $\text{C}^5$  3-диметоксифенил-5-этинил-5-окси-2-азабицикло[4.4.0]деканов (6-15)

Индекс соед.	Раство- ритель	Химические сдвиги, $\delta$ от ТМС, м.д.					КССВ, J, м.д.		
		$\text{H}^p$	$\text{H}^q_a$	$\text{H}^q_c$	$\equiv\text{CH}$	$\text{H}^l$	$\text{H}^p\text{H}^q_a$	$\text{H}^p\text{H}^q_c$	$\text{H}^q_a\text{H}^q_c$
6	$\text{CDCl}_3$	3,91	1,75	2,13	2,54	2,56	11,5	2,5	12,4
	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,14	2,11	2,47	3,27	2,72	11,2	2,2	12,2
7	$\text{CDCl}_3$	4,01	1,95	2,14	3,39	2,73	10,8	3,8	14,0
	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,36	2,14	2,44	3,11	3,05	11,0	3,2	13,0
8	$\text{CDCl}_3$	3,93	1,73	2,12	2,52	2,54	11,4	2,5	12,4
	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,19	2,13	2,49	3,25	2,74	11,2	2,3	12,3
9	$\text{CDCl}_3$	4,16	1,77	2,46	3,25	2,70	10,6	3,6	13,8
	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,56	1,94	2,77	2,97	3,04	10,8	3,0	12,8
10	$\text{CDCl}_3$	4,33	1,74	2,11	2,52	2,58	11,5	2,5	12,2
	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,76	2,10	2,55	3,28	2,77	11,5	2,2	12,0
11	$\text{CDCl}_3$	4,43	1,95	2,16	2,37	2,79	10,6	3,8	14,0
	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,93	2,12	2,48	3,09	3,08	11,2	2,6	13,0
12	$\text{CDCl}_3$	4,21	1,79	2,12	2,51	2,59	11,5	2,5	12,2
	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,66	2,12	2,57	3,26	2,77	12,0	2,4	12,0
13	$\text{CDCl}_3$	4,32	1,94	2,11	2,37	2,74	9,5	4,5	14,0
	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,85	2,09	2,51	3,07	3,09	11,2	2,5	12,6
14	$\text{CDCl}_3$	4,27	1,77	2,11	2,51	2,59	11,5	2,5	12,4
	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,71	2,18	2,56	3,27	2,78	11,7	2,3	12,0
15	$\text{CDCl}_3$	4,38	1,94	2,18	2,37	2,77	10,1	4,2	13,8
	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	4,89	2,11	2,49	3,08	3,09	11,2	2,5	12,8

Таблица 3. Изменения химических сдвигов протонов ( $\Delta\delta = \delta_{C_5D_5N} - \delta_{CDCl_3}$ ) и частоты валентных колебаний OH-группы эпимеров (6-15)

Индекс соед.	$\Delta\delta$ , м.д.				$\delta$ , м.д. $\equiv CH$ в $CDCl_3$	$\nu_{OH}$ ( $\Delta\nu 1/2$ ), $\text{см}^{-1}$	Ориентация	
	$H^3$	$H^4_a$	$H^4_c$	$H^1$			$OH$	$C\equiv CH$
6	0,23	0,36	0,34	0,16	2,54	3600 (16)	экв	акс
7	0,35	0,19	0,30	0,32	2,39	3603 (16)	акс	экв
8	0,26	0,38	0,36	0,18	2,54	3599 (16)	экв	акс
9	0,40	0,17	0,31	0,34	2,39	3603 (16)	акс	экв
10	0,43	0,46	0,44	0,19	2,52	3598 (16)	экв	акс
11	0,50	0,17	0,32	0,29	2,37	3602 (16)	акс	экв
12	0,45	0,33	0,45	0,18	2,51	3598 (16)	экв	акс
13	0,53	0,15	0,40	0,35	2,37	3602 (16)	акс	экв
14	0,40	0,39	0,45	0,19	2,51	3599 (16)	экв	акс
15	0,51	0,17	0,31	0,32	2,37	3603 (16)	акс	экв

ориентации заместителей при  $C^5$  (от эпимера 6 к эпимеру 7) приводит к смещению сигналов протонов  $H^4_a$ ,  $H^1_a$ ,  $H^6_a$  в сильные поля, а этинильного протона – в слабые.

Правильность определения ориентации гидроксильной группы в эпимерных спиртах 6 и 7 подтверждается и другими способами: по изменению химических сдвигов ( $\Delta\delta$ ) протонов при  $C^3$  и  $C^4$  при смене растворителя хлороформа на пиридин и по частоте валентных колебаний группы OH (табл. 3). При этом воспользовались правилом [3-5]: если протон  $H^3$  и OH группа имеют 1,3-диаксиальное расположение, то этот протон дезэкранируется пиридином на  $\delta$  0,2–0,4 м.д. по сравнению с хлороформом. Как видно из данных табл. 2, сильное дезэкранирование  $H^3$  пиридином наблюдается для спирта 6, что указывает на 1,3-диаксиальное расположение оксигруппы и протона у  $C^3$ . Следовательно, гидроксильная группа в этом спирте расположена аксиально, а в его эпимере – экваториально.

Известно, что в ряду эпимерных пар циклических спиртов частоты валентных колебаний аксиальной OH группы на  $3\text{--}4 \text{ см}^{-1}$  выше экваториальной [3–5]. Эта закономерность соблюдается в ряду эпимерных пар этинилазабициклогеканолов 6–15. У спирта 6  $\nu_{OH}$  на  $3 \text{ см}^{-1}$  больше, чем  $\nu_{OH}$  эпимерного ему спирта 7. Следовательно, спирт 6 имеет аксиальную гидроксильную группу, а его эпимер 7 – экваториальную.

Пространственное строение остальных пар эпимерных спиртов (8 и 9), (10 и 11), (12 и 13) и (12 и 13) установлено аналогично на основании

анализа данных табл. 2 и 3 с привлечением всех известных эмпирических закономерностей, описанных выше.

Установление пространственного строения и количественного соотношения эпимерных пар ацетиленовых спиртов позволяет сделать некоторые выводы о стереохимической направленности присоединения ацетилена к карбонильной группе аминокетонов (1–5).

Присоединение ацетилена к карбонильной группе пространственно незатрудненных 3-(3',4'-диметоксифенил)- (1) и 3-(3',5'-диметоксифенил)-2-азабицикл[4.4.0]декан-5-онов (2) с экваториальной ориентацией заместителя при  $C^3$  идет стереонаправленно с преимущественным образованием ацетиленовых спиртов 6 и 8 с аксиальным расположением этинильной группы. Такая же пространственная направленность присоединения ацетилена обнаружена и для Зе-фенил-транс-2-азабицикл[4.4.0]декан-5-она [1, 2]. Из этих данных следует, что введение двух метоксильных радикалов в положение 3',4' и 3',5' фенильного кольца азабициклогеканонов 1 и 2 практически не сказывается на стереохимии реакции этинилирования. При изучении ацетиленового синтеза аминокетонов 3–5, имеющих при  $C^3$  2',3'- (3), 2',4'- (4) и 2',5'-диметоксифенильные заместители (5), обнаружен дальний стереоконтроль этинилирования за счет орто-групп в Зе-фенильном заместителе, которые изменяют преимущественное направление нуклеофильной атаки по карбонильной группе с аксиального на экваториальное.

## Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на спектрометре UR-20 в растворе  $\text{CCl}_4$ , основания в таблетках с  $\text{KBr}$ , гидрохлориды в таблетках  $\text{KCl}$ . Для определения интегральных интенсивностей полос поглощения гидроксильных групп ИК-спектры разбавленных растворов аминоспиртов ( $C = 5 \cdot 10^{-3} - 1 \cdot 10^{-3}$  моль/л) в записаны в области  $\nu_{\text{OH}}$ . ПМР спектры записывались на спектрометре WR-360 фирмы «Bruker» (360 МГц) в растворе дейтерированного хлороформа и пиридина с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС или ГМДС (химический сдвиг последнего относительно ТМС-1,94 м.д.).

### Синтез эпимерных по С<sup>5</sup> 3-(3',4'-диметоксифенил)- (6, 7), 3-(3',5'-диметоксифенил)- (8,9),

3-(2',3'-диметоксифенил)- (10, 11),

3-(2',4'-диметоксифенил)- (12, 13)

и 3-(2',5'-диметоксифенил)-5-этиил-

5-гидрокси-транс-2-азабицикло[4.4.0]деканов (14, 15)

**3-(3',4'-диметоксифенил)-5-этиил-5-гидрокси-2-азабицикло[4.4.0]-деканы (6, 7).** В круглодонную трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и трубкой для барботирования ацетилена помещали 500 мл жидкого аммиака и 2,36 г (0,042 моль) технического порошкообразного KOH. Реакционную смесь при энергичном перемешивании в течение 1 ч насыщали ацетиленом, после чего за 0,5 ч по каплям прибавляли 4,0 г (0,014 моль) аминокетона 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 (6, 7) многократно экстрагировали эфиrom. Эфирные экстракты сушили поташом, после отгонки растворителя получили 4,29 г (97,6 % от теоретического) кристаллической смеси эпимеров ацетиленового спирта (6, 7).

**Хроматографическое разделение эпимерной пары ацетиленовых спиртов (6, 7) на индивидуальные формы.** 4,0 г эпимерной смеси ацетиленовых спиртов (6, 7) растворяли в 25 мл эфира и хроматографировали на колонке высотой 80 см и диаметром 4 см, содержащей 500 г  $\text{Al}_2\text{O}_3$  примерно третьей степени активности.

Элюентом служил эфир, пробы отбирали по 10–15 мл. После разделения и отгонки эфира получили 2,42 г (60,5 % от общего количества смеси) изомера ацетиленового спирта 6 с т. пл. 91–92 °C (из эфира),  $R_f$  0,16 и 2,41 г (35,5 %) 7 с т. пл. 150–151 °C (из эфира),  $R_f$  0,24.

Синтез и разделение смеси эпимерных пар ацетиленовых спиртов (6–15) на индивидуальные формы осуществили, как описано выше. Выходы и характеристики аминоспиртов (6–15) и их гидрохлоридов приведены в табл. 1, 2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жилкибаев О.Т., Пралиев К.Д., Рожнов В.Б., Соколов Д.В. Стереохимия азотистых гетероциклов. VI. Стереоизомерия 2-фенилдекагидрохинолона-4 // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1984. № 2. С. 81–86.

2. Люц А.Е., Замкова В.В., Агашин О.В., Пралиев К.Д., Жилкибаев О.Т., Есеналиева М.З. Масс-спектрометическое изучение стереоизомеров 2-фурил-, 2-фенилдекагидрохинолин-4-она и их третичных спиртов // ХГС. 1986. № 2. С. 242–247.

3. 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.

4. 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 // Журн. физ. хим. 1984. Т. 58, № 10. С. 2597–2599.

5. 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

Азабициклогидандардың негізгі  $\gamma$ -изомерлерін этинилдеу реакциясы С<sup>3</sup>-тегі фенил радикалындағы екі метоксил мен олардың орындарының ацетиленнің карбонил тобына қосылуының стереобағытталуына тигізетін әсерін анықтау мақсатында жүргізілді. Әрбір жағдайда жоғарғы шығыммен С<sup>3</sup>-бойынша эпимерлі екі ацетиленді спирттің қоспасы түзіледі, олар жеке формаларға бөлінді. Екі метоксил радикалын азабициклогиданонның С<sup>3</sup>-тегі фенил сақинасының 3', 4'– және 3', 5'-орындарына-енгізгенде реакция стереобағытталады жүріп, этинил тобы аксиалды орналасқан ацетиленді спирттер басымдылықпен түзіледі. Ал С<sup>3</sup>-те 2',3'-, 2',4'- және 2',5'-диметоксифенилді орынбасушылары бар аминокетондарда карбонил тобына нуклеофилді шабуылдың басымырақ бағыты, 3-фенил радикалындағы орто-толтың этинилдеуді алыстан стереобағытлауына байланысты, аксиалдыдан – экваториалдыға аудасады.

### Summary

The reaction of ethinylation of available-isomers of azabicyclodecanes has been carried out with the purpose of studying of the effect of two methoxyl groups and their location in the phenyl ring at C<sup>3</sup> upon stereodirection of the attachment of acetylene to a carbonyl group. Incidentally, in each case a mixture of two acetylene alcohols, epimeric by C<sup>5</sup>, divided into individual groups, has been formed. An introduction of two methoxyl radicals in the position 3, 4 and 3, 5 of the phenyl

ring at C<sup>3</sup> of azabicyclodecanones proceeds stereo-directed, with the predominant formation of acetylene alcohols with an axial orientation of an ethynyl group, and practically does not effect stereochemistry of the reaction of ethinylation. In case of aminoketones, possessing at C<sup>3</sup> 2,3-, 2,4- and 2,5-dimethoxyphenyl substituents, a remote stereo-control of ethinylation is determined due to ortho-groups in the 3d phenyl substituent, which change the predominant direction of a nucleophilic attack by a carbonyl group from axial to equatorial one.

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

Поступила 30.03.06г.