

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°С с хорошими выходами синтезированы гидрохлориды соответствующих стереоизомеров 2-метил-3-фенил-5-этинил-5-ацетокси-2-азабицикло[4.4.0]декана (4–6).

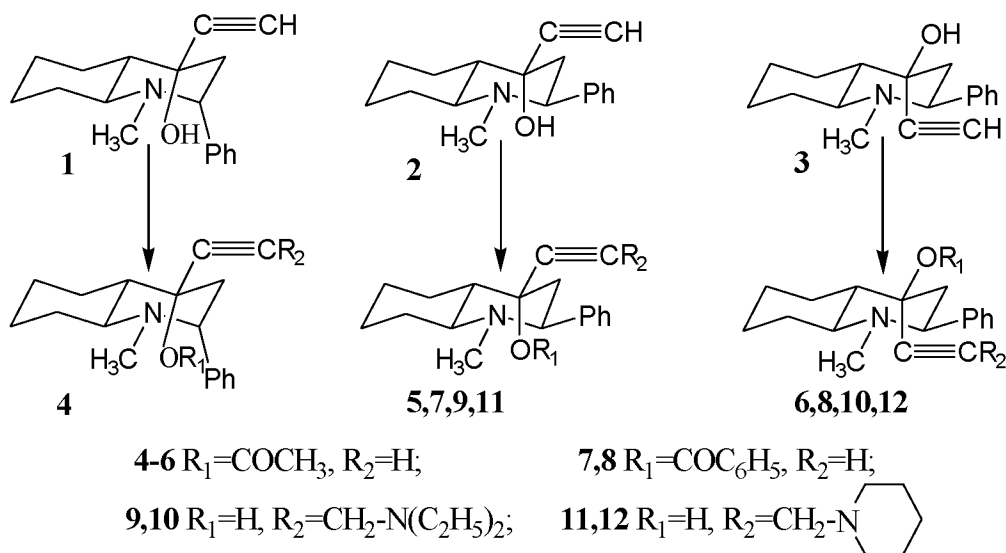
Бензоилирование аминоспиртов (2,3) идет труднее и с более низкими выходами целевых продуктов (7,8). Так, при ацилировании гидрохлоридов ацетиленовых спиртов 2 и 3 хло-

ристым бензоилом без растворителя протекает в течение 5–10 мин при 190°С. Однако из-за высокой температуры реакционная смесь значительно осмоляется, 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-¹Н 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⁻¹, соответствующие ν_{C=O} сложноэфирной группы. В их ИК-спектрах обнаруживаются характеристичные



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 _f | Найдено / вычислено, % | | | | Брутто-формула |
|------------------|-------------|---------------|----------------|------------------------|-----------|-----------|-------------|--|
| | | | | С | Н | Н | 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 ₂₀ H ₂₆ NO ₂ 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 ₂₀ H ₂₆ NO ₂ 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 ₂₀ H ₂₆ NO ₂ 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 ₂₅ H ₂₈ NO ₂ Cl |
| 8-HCl | 71,2 | 228-229 | | 76,51/76,21 | 7,08/7,17 | 3,55/3,55 | 8,87/9,00 | C ₂₅ H ₂₈ NO ₂ Cl |
| 9 | 72,4 | 135-136 | 0,34 | 78,05/77,92 | 9,71/9,67 | 7,86/7,90 | – | C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O |
| 9-HCl | 93,8 | 219-220 | | 70,79/70,83 | 8,94/9,05 | 7,25/7,18 | 9,12/9,09 | C ₂₃ H ₃₅ N ₂ OCl |
| 10 | 87,0 | 178-179 | 0,17 | 77,83/77,92 | 9,64/9,67 | 7,95/7,90 | – | C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O |
| 10-HCl | 92,3 | 211-212 | | 70,91/70,83 | 9,12/9,05 | 7,12/7,18 | 9,03/9,09 | C ₂₃ H ₃₅ N ₂ OCl |
| 11 | 67,4 | 140-141 | 0,41 | 78,71/78,64 | 9,39/9,35 | 7,59/7,64 | – | C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O |
| 11-HCl | 95,7 | 176-177 | | 71,46/71,53 | 8,82/8,75 | 7,02/6,95 | 8,73/8,80 | C ₂₄ H ₃₅ N ₂ OCl |
| 12 | 74,3 | 115-116 | 0,25 | 78,58/78,64 | 9,32/9,35 | 7,61/7,64 | – | C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O |
| 12-HCl | 96,1 | 195-196 | | 71,48/71,53 | 8,77/8,75 | 6,87/6,95 | 8,75/8,80 | C ₂₄ H ₃₅ N ₂ OCl |

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

В ряду стероидов известно правило [5,6], согласно которому в ИК-спектрах уксусных эфиров аксиальных спиртов в области 1200–1300 cm^{-1} наблюдается расщепленная полоса валентного колебания $\text{C}-\text{O}$, 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, CCl_4) полученных нами изомерных ацетатов 4–6 показал, что ацетат экваториального спирта 6 имеет синглетную полосу ν $\text{C}-\text{O}$ (1236 cm^{-1}), а ацетаты аксиальных спиртов 4 и 5 – расщепленную полосу при 1230–1245 и 1228–1243 cm^{-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^3 . Ориентацию заместителей при C^5 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 α -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]деканы (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⁻¹, чем 9 и 11. В ИК-спектрах диаминоспиртов (9–12) имеются полосы поглощения С≡С связи в области 2100–2120 см⁻¹. Кроме того, в спектрах всех соединений исчезают характерные полосы поглощения для терминального ацетиленового водорода (3297–3308 см⁻¹).

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 ¹H – 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-оксидакагидрохинолина (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]декан (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]декан (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 MgSO₄. 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 оксидакагидрохинолинового 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-оксидакагидрохинолина // 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., Прашев 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-окси декагидрохинолина // 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]decanes. 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.