

УДК 574.833 + 541.634

СИНТЕЗ И СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ 1-МЕТИЛ-2-ФЕНИЛДЕКАГИДРОХИНОЛИН-4-ОНА

Жилкибаев О.Т., Шоинбекова С.А.

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, e-mail: zhilkibaevoral@mail.ru

Синтезирована и изучена стереоизомерия 1-метил-2-фенилдекагидрохинолин-4-оновых аналогов природных алкалоидов. Выделены индивидуальные стереоизомеры и установлены их пространственные структуры. Устойчивые стереоизомеры (α и γ) имеют термодинамически более выгодные конформации с транс-сочленением циклов, отличаясь лишь различной ориентацией (e,a) фенильной группы при С3. Третий изомер (β) имеет конформацию с цис-сочленением колец с экваториальным фенильным радикалом. Структура этих стереоизомеров подтверждена также встречным синтезом – путем N-метилирования соответствующих индивидуальных стереоизомеров 2-фенилдекагидрохинолин-4-оновых формалином в муравьиной кислоте.

Ключевые слова: декагидрохинолины, синтез, стереоизомерия

SYNTHESIS AND STEREOISOMERY OF 1-METHYL-2-PHENYLDECAHYDROQUINOLINE-4-ONES

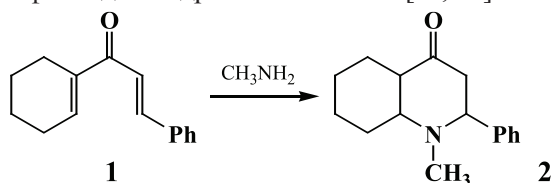
Zhilkibayev O.T., Shoinbekova S.A.

al-Farabi Kazakh National university, Almaty, e-mail: zhilkibaevoral@mail.ru

Stereoisomery of 1-methyl-2-phenyldecahydroquinoline-4-one analogs of natural alkaloids has been synthesized and studied. Individual isomers have been isolated and their spatial structures have been established: stable stereoisomers 3 α and 3 γ possess thermodynamically more profitable conformations of two chairs with equatorial-equatorial trans-coupling of piperidine and cyclohexane rings, differing from each other only by different spatial orientation (e,a) of a phenyl radical at C₃. Isomer 3 β possesses a conformation with cis-coupling of the cycles with equatorial orientation of a phenyl group. Structure of these stereoisomers also proved or confirmed as N-methylation, the relevant individual stereoisomers 2-phenyldecahydroquinoline-4-one with formalin in formic acid.

Keywords: decahydroquinolines, synthesis, stereoisomers

Изыскание лекарственных средств, близких по структуре к природным, является одним из наиболее перспективных путей поиска новых препаратов. Декагидрохинолиновый каркас составляет основу многих природных алкалоидов (лобиналин, пумилилотоксин С, лепадины) [1, 2]. Среди производных декагидрохинолина известны соединения, обладающие выраженной обезболивающей, психостимулирующей и другой фармакологической активностью [3–10]. В связи с этим нами синтезирован и изучен стереоизомерный состав N-метильного производного 2-фенилдекагидрохинолин-4-она [11, 12].



Реакция β -стирил- Δ^2 -циклогексенилкетона (1) с водным раствором метиламина приводит к образованию смеси трех стереоизомеров аминокетона 2 с общим выходом 74%. Разделение смеси на индивидуальные формы (2 α , β , γ) осуществляют колоночной хроматографией на окиси алюминия. При этом виде выделено 63,9% индивидуального 2 γ , 6,3% стереоизомера 2 α и в незначительном количестве 1,2% цис-изомера 2 β .

Пространственное строение индивидуальных изомеров 2 α , β , γ доказано с помо-

щью данных ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК-спектрах изомеров 2 α , β , γ наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 1695–1700 см⁻¹, принадлежащая валентному колебанию карбонильной группы, а также имеются все характеристичные полосы поглощения исходного декагидрохинолина (3 α , β , γ), за исключением полосы при 3320 см⁻¹, соответствующей валентным колебаниям N–H группы. Больмановская полоса в спектре 2 γ более интенсивна, чем у γ -изомера 2-фенилдекагидрохинолин-4-она. Такое усиление интенсивности больмановской полосы связано с наличием дополнительного транс-фрагмента, включающего связь N–C–N-метильной группы и неподеленной пары азота. Известно, что интенсивность полос в больмановской области поглощения для третичных аминов, так же, как и для вторичных аминов, зависит от числа транс-фрагментов и, следовательно, отражает ориентацию заместителя при С₃ [13, 14].

В ПМР спектре изомера 2 α сигнал протона Н² расположен при δ 3,99 м.д. в виде триплета с расщеплением 4,8 Гц. Химические сдвиги протонов при С³ совпадают, т.к. проявляется случайная магнитная эквивалентность Н³_a, Н³_c. Сигналы этих протонов представлены дублетом с таким же расщеплением и составляют 9,2 Гц, что соответствует экваториальному расположению

протона при C_2 и аксиальному – фенильной группы. Сигнал протона $2H$ в спектре 2α представлен дублетом (6,6 Гц) дублетов (2,6 Гц). Сигналы обоих ангулярных прото-

нов α -изомера отчетливо наблюдаются при δ 2,10 м.д. и δ 2,27 м.д. в виде триплетов (9,8 Гц) дублетов (2,8 Гц) и свидетельствуют о транс-сочленении колец.

Таблица 1

Некоторые физико-химические характеристики стереоизомеров (2α , 2β , 2γ)

| Номер соединения | Выход, % | Соотн. изом., % | Темп. пл., °C | R_f | Найдено / Вычислено, % | | | Брутто-формула |
|------------------|----------|-----------------|---------------|-------|------------------------|------------|------------|------------------|
| | | | | | C | H | N | |
| 2α | 73,8 | 63,6 | 86–87 | 0,38 | 78,89/78,97 | 8,78/ 8,70 | 5,63/ 5,76 | $C_{16}H_{21}ON$ |
| 2β | | 6,3 | 111–112 | 0,59 | 78,91/78,97 | 8,61/ 8,70 | 5,82/ 5,76 | $C_{16}H_{21}ON$ |
| 2γ | | 1,2 | 50–51 | 0,78 | 79,07/78,97 | 8,63/ 8,70 | 5,69/ 5,76 | $C_{16}H_{21}ON$ |

В ПМР спектре соединения 2γ хорошо видны сигналы протонов H^2 , H^3_a , H^3_e (табл. 2). Значения вицинальных констант $^2J_{H^2H^3_a} = 11,2$ Гц и $^2J_{H^2H^3_e} = 4,0$ Гц подтверждают экваториальное расположение заместителя при C_3 . Сигналы ангулярных протонов (H^9 , H^{10}), по форме которых определяются способы сочленения, пере-

крыты другими. В спектре гидрохлорида – $2\gamma \cdot HCl$ в D_2O сигналы протонов H^2 и H^9 приблизительно на δ 1,4 м.д. сдвинуты в слабые поля и наблюдаются отдельно. Сигнал протона H^9 представляет собой триплет (10 Гц) дублетов (3,5 Гц), что однозначно указывает на транс-сочленение циклов.

Таблица 2

Спектры ЯМР 1H стереоизомеров азабициклодекана (2α , 2β , 2γ)

| Индекс соединения | Химические сдвиги, δ от TMS, м.д. | | | | | | КССВ, J, Гц | | |
|-------------------|--|---------|---------|-------|----------|------|-------------|------------|--------------|
| | H^2 | H^3_a | H^3_e | H^9 | H^{10} | Ph | $H^2H^3_a$ | $H^2H^3_e$ | $H^3_aH^3_e$ |
| 2α | 3,99 | 3,05 | 2,81 | 2,27 | 2,10 | 7,21 | 6,2 | 2,8 | – |
| 2β | 3,67 | 2,60 | 2,45 | 3,23 | 2,90 | 7,29 | 8,2 | 6,3 | – |
| 2γ | 3,32 | 2,72 | 2,42 | 2,40 | 2,12 | 7,26 | 12,2 | 3,0 | 13,6 |

Изомерный ему аминокетон 3β отличается только способом сочленения циклов. Этот вывод следует из данных ПМР-спектра, в слабых полях отдельно от других сигналов наблюдаются сигналы, соответствующие протонам при C_9 , C_2 и C_6 . Химические сдвиги протонов при C_3 совпадают, их суммарное расщепление 14,6 Гц указывает на аксиальную ориентацию протона H^2 и экваториальную – фенила. Сигнал протона H^9 представляет собой дублет (9,5 Гц) триплетов (5,0 Гц), сигнал протона H^{10} обнаруживается в виде размытого триплета с константой в 5,0 Гц. Оба сигнала значительно смещены в слабые поля по сравнению с их расположением в спектрах изомеров 2γ и 2α . Отличие по форме сигналов ангулярных протонов в изомере 2β и величины их химических сдвигов свидетельствует о дис-

сочленении циклов. Из величины расщеплений следует, что протон H^9 испытывает одно диаксиальное и два аксиально-экваториальных взаимодействия, в то время как протон H^{10} испытывает три аксиально-экваториальных взаимодействия, приблизительно равных по величине, и не имеет ни одного диаксиального. Такие виды взаимодействий ангулярных протонов с соседними возможны лишь при экваториальном расположении протона при C_9 аксиальном – протона при C_{10} относительно пиперидинового цикла. В спектре гидрохлорида аминокетона 2β дублет триплетов испытывает сдвиг в слабые поля на δ 0,55 м.д., тогда как триплет смещен на δ 0,3 м.д. Эти данные подтверждают правильность отнесения сигналов при δ 3,23 и δ 2,90 м.д. протоном H_9 и H_{10} соответственно (см. табл. 2).

Таблица 3

Химические сдвиги атомов углерода стереоизомеров (2α , 2β , 2γ)

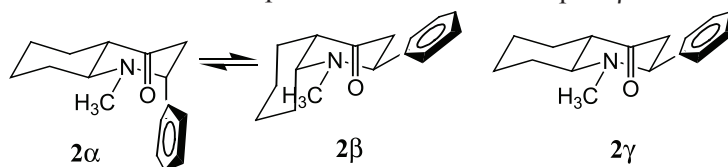
| Изомер | C_2 | C_3 | C_4 | C_5 | C_6 | C_7 | C_8 | C_9 | C_{10} | C_i |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-------|
| 2α | 56,9 | 44,5 | 210,1 | 23,9 | 25,6 | 25,2 | 33,0 | 57,5 | 56,7 | 140,2 |
| 2β | 57,4 | 49,6 | 209,7 | 21,3 | 25,7 | 25,2 | 29,1 | 53,2 | 49,7 | 143,7 |
| 2γ | 62,5 | 49,8 | 209,8 | 24,0 | 25,5 | 25,1 | 32,8 | 63,7 | 55,2 | 142,4 |

Спектры ЯМР ^{13}C изомеров 2α и 2γ практически совпадают за исключением сигналов от C_9 , C_2 , C_3 и C_i что вызвано

различной ориентацией фенила в пространстве. В спектре α -изомера эти сигналы испытывают сильнополюсный сдвиг, что

соответствует аксиальному положению фенила при C_2 . Кроме того, существенное смещение в сильное поле ($\Delta\delta = 2,2$ м.д.) претерпевает химический сдвиг C_1 (ipso-углеродный атом в фенильном радикале), что связано с аксиальной ориентацией фенильной группы в последнем. Спектр ЯМР

^{13}C изомера 2β отличается от двух предыдущих большим сдвигом в сильные поля сигнала C^9 и появлением сильнополюсного сдвига C^{10} . Это является дополнительным подтверждением о транс-сочленении циклов в изомерах 2α и 2γ и цис-сочленении – в изомере 2β .



Установлено, что устойчивые стереоизомеры 1-метил-2-фенилдекагидрохинолин-4-она (2γ , α) имеют термодинамически более выгодные конформации двух кресел с экваториально-экваториальным транс-сочленением пиперидинового и циклогексанового колец, отличаясь лишь различной пространственной ориентацией фенильного радикала при C_2 . Изомер 2β имеет цис-сочленение колец с экваториальным фенилом.

Встречный синтез стереоизомеров 2α , β , γ осуществляли путем N-метилирования соответствующих изомеров 2-фенилдекагидрохинолин-4-она формалином в муравьиной кислоте. Выходы продуктов метилирования: 3α – 77,8%, 3β – 72,6 и 3γ – 80,3% соответственно.

Выходы, константы и данные элементного анализа стереоизомеров 2α , β , γ и их гидрохлоридов приведены в табл. 1.

Правильность установленных структур стереоизомеров (2α , γ , β) подтверждается и встречным синтезом – путем N-метилирования соответствующих индивидуальных изомеров 2-фенилдекагидрохинолин-4-она. Полученные образцы N-метильных декагидрохинолинов (2α , β , γ) не показывали депрессию температуры плавления в пробе смешения с вышеописанными образцами, выделенными из смеси изомеров.

Список литературы

1. The skeletal structure of lobinaline / M.M. Robison, W.G. Pierson, L. Dorfman, B.F. Lamber, R.A. Luser // J.Org. Chem. – 1966. Vol. 31, №10. – P. 3206–3213.
2. The stereochemistry and synthesis of the Lobinaline ring system / M.M. Robison, B.F. Lamber, L. Dorfman, W.G. Pierson // J.Org.Chem. – 1966. – Vol. 31, №10. – P. 3220–3223.
3. Elderfield R.C., Wark B.H. Dihydroquinolines. I. The action of metal hydrides on quaternary quinolinium salts // Acta polon.pharmac. – 1968. Vol. 25, №2. – P. 543–548.
4. Koelsch C.F., Ostercamp D.L. Synthesis of angularly substituted octa- and decahydroquinolines // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26. – P. 1104–1106.
5. Sigumoto N., Kugita H., Fujita T. Syntheses of hydrogenated quinolines and isoquinolines as analgesics // Pharm. Soc. Japan. – 1955. – Vol. 75. – P. 177–179.
6. Sigumoto N., Oshiro S. // Tetrahedron. – 1960. – Vol. 8. – P. 296–303.
7. Murakosi J., Murata H. // Pharm. Soc. Japan. – 1964. – Vol. 84, № 7. – P. 674–679.
8. Способ получения 2,4-дифенилпергидрохинолина: Авт. свид. СССР №374303 / М.Н. Тиличенко, Т.В. Москвина, А.П. Гилев, В.М. Куриленко.
9. Гидрохлориды эпимеров по положению 5 1,2e-диметил-транс-декагидрохинолин-4-спиро-2-(5-оксиметил-3-дигидрофурана), проявляющего противоритмическую активность, способы их получения: Авт. свид. СССР №675825 / А.А. Ахрем, Л.И. Ухова, Б.Б. Кузьмицкий и др.
10. Decahydroquinolinol derivatives and methods of theartining cardiac arrytmias or indysing local anaesthesia with them: Патент США № 4332805 / Prost M., Urbain M.
11. Стереохимия азотистых гетероциклов. VI. Стереоизомерия 2-фенилдекагидрохинолона-4 / О.Т. Жилкибаев, К.Д. Пралиев, В.Б. Рожнов, Д.В. Соколов // Изв. АН КазССР. Сер. хим. – 1984. – № 2. – С. 81–86.
12. Жилкибаев О.Т., Пралиев К.Д., Клепкиова С.Г. // Химия природных и синтетических биологически активных соединений: труды ИХН МОН РК. – 2001. – Т. 76. – С. 113–115.

Экспериментальная часть
Синтез стереоизомерных 1-метил-2-фенилдекагидрохинолин-4-онов (2α , β , γ). К 60,5 г (0,248 моля) β -стирил- Δ^2 -циклогексенилкетона (1) прибавляли 235 мл водного раствора метиламина в 120 мл этилового спирта. Смесь нагревали при 75–80 °С в течение 5 ч, после охлаждения подкисляли соляной кислотой (1:1) и нейтральные продукты многократно экстрагировали эфиром. Водно-кислый раствор при охлаждении насыщали поташом, смесь изомеров в основной экстрагировали эфиром и сушили над $MgSO_4$. Отгонкой эфира получали 64,53 г (73,8% от теоретического) смеси изомеров 2α , β , γ с температурой кипения 139–140 °С при 1,5 мм рт. ст., n_D^{20} 1,5350.

Разделение смеси стереоизомеров (2α , β , γ) на индивидуальные формы. В стеклянную хроматографическую колонку с внутренним диаметром 4 см, высотой 120 см загружали 500 г оксида алюминия III степени активности. Затем в хроматографическую колонку засыпали хорошо растертый с адсорбентом 12 г смеси изомеров (2α , β , γ) и элюировали смесью эфир – гексан (2:1). Отбор фракции элюата производили по 10–15 мл. В результате разделения в индивидуальном виде получали 7,66 г (63,9% от общего количества смеси) изомера – 2γ , 0,76 г (6,3%) – 2α и 0,14 г (1,2%) – 2β .

Рецензенты:

Курманкулов Н.Б., д.х.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории химии физиологически активных веществ, АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», г. Алматы;

Ю В.К., д.х.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории химии лекарственных веществ, АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», г. Алматы.

Работа поступила в редакцию 08.11.2011.