

УДК 622.276

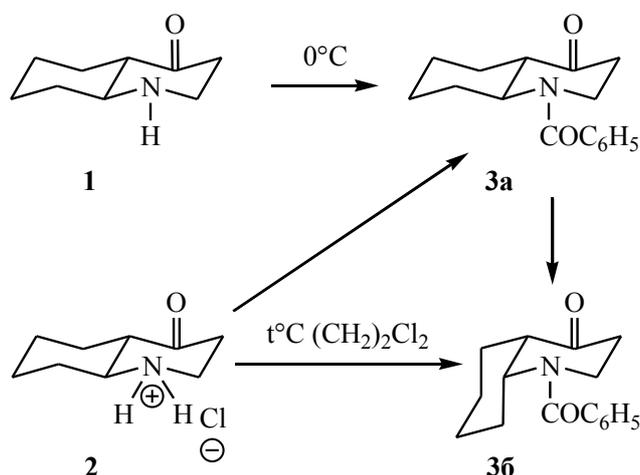
СИНТЕЗ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 1-КАРБЭТОКСИМЕТИЛ-ТРАНС-ДЕКАГИДРОХИНОЛИНА

М.Ж. Турмуханова, В.В. Черных, М.А. Оспанов, Н. Келжанова, А.Ш. МуханбеткалиевКазахский национальный университет им. аль-Фараби, город Алматы
t_mirgul@mail.ru

Представлены данные по синтезу и масс-спектрометрическому исследованию производных 1-карбэтоксиметил-транс-декагидрохинолина.

Декагидрохинолин-4-он является аналогом природного алкалоидом тропана и впервые синтезирован Э.А. Мистрюковым, В.Ф.Кучеровым с сотрудниками [1-4].

Авторами [1-4] аминокетон (1) и его гидрохлорид (2) выделены в виде только одного изомера, которому по аналогии с большей термодинамической устойчивостью *транс*-декагидрохинолина также приписана *транс*-конфигурация. Декагидрохинолон-4 (1) может существовать в виде двух изомеров, отличающихся по типу сочленения колец. Мистрюков Э.А. и В.Ф.Кучеров исследовали оба изомера аминокетона в виде N-бензоильных производных. При бензоилировании *транс*-декагидрохинолин-4-она в зависимости от условий образуются *цис*- и *транс*-бензоильные производные:

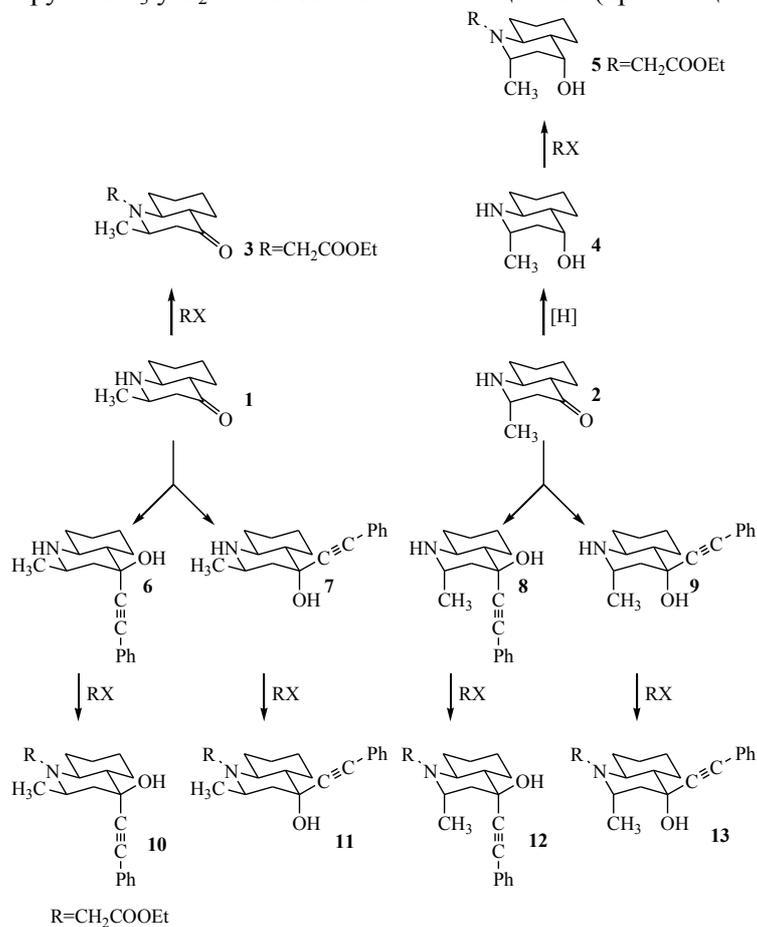


Транс-1-бензоилдекагидрохинолон-4 (3a) образуется из *транс*-декагидрохинолина-4-она (1) и его гидрохлорида (2) в мягких условиях, а при кислотной или щелочной изомеризации превращается в *цис*-1-бензоил-декагидрохинолин-4-она (3b) [2]. Образование *цис*-бензоильного производного наблюдалось также при бензоилировании гидрохлорида *транс*-декагидрохинолин-4-она (2) в кипящем дихлорэтане [5, с. 584]. Из обоих бензоильных производных при кислотном гидролизе можно получить гидрохлорид *транс*-декагидрохинолин-4-она (1). В декагидрохинолин-4-онах при переходе от основания или хлоргидрата к N-бензоильным производным изменяется устойчивый тип сочленения циклов. Мистрюковым Э.А. было высказано предположение, что в основании или хлоргидрате декагидрохинолона наиболее выгодным типом сочленения является *транс*-, и в N-бензоильном производном *цис*-сочленение циклов.

С целью синтеза новых производных декагидрохинолина и выявления закономерностей, связывающих фармакологическое действие с их пространственной структурой, был синтезирован N-карбэтоксиметил-2е-метил-*транс*-декагидрохинолин-4-он (3) алкилированием 2е-метил-*транс*-декагидрохинолин-4-она (1) этиловым эфиром бромуксусной кислоты. N-карбэтоксиметил-2е-метил-*транс*-декагидрохинолин-4-он (3) был получен с выходом (91,1 %) в виде бесцветных игольчатых кристаллов с т.пл. 72-73°C.

В ИК-спектре (3) карбонильная группа проявляется в области 1715 см⁻¹, спектр которого содержит также характеристическую полосу поглощения валентных колебаний эфирного карбонила в области 1740 см⁻¹ и полосу C-O в области 1189 см⁻¹.

Для всех аминов характерно поглощение в области 2780-2830 см^{-1} . В настоящее время его принято называть «больмановским». Это поглощение обусловлено валентными колебаниями связей С-Н, исходящих из α -углеродных (по отношению к азоту) атомов. Очень важно, что появление указанных полос вызывается только аксиальными связями С-Н. На этом основании возможен контроль ориентации групп CH_3 у C_2 и способа сочленения циклов (ориентации Н при C_9).



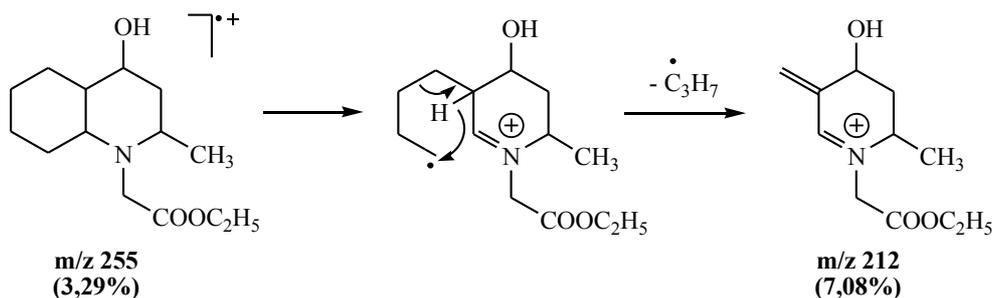
ИК-спектр соединения (3) содержат сильную «больмановскую» полосу, что также подтверждает экваториальное положение метильной группы.

С целью синтеза новых потенциально биологически активных производных декагидрохинолин-4-онов и исследования конформационных и конфигурационных изменений, связанных с переходом карбонильной функции в гидроксигруппу, была проведена реакция алкилирования этиловым эфиром бромуксусной кислоты 2а-метил-4а-окси-*транс*-декагидрохинолина (4). N-карбэтоксиметил-2а-метил-4а-окси-*транс*-декагидрохинолин (5) получен в виде бесцветных игольчатых кристаллов с т.пл. 91-93°C (выход 96,3 %).

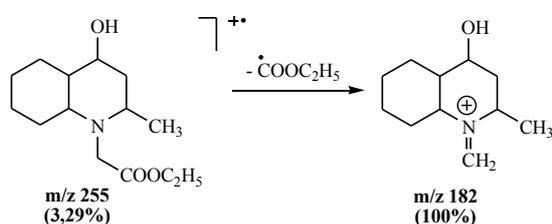
ИК-спектр соединения (5) содержит интенсивную полосу поглощения гидроксильной группы в области 3490 см^{-1} , характерную для димеров. Ряд полос в области 2813 см^{-1} , 2860 см^{-1} , 2927 см^{-1} и 2980 см^{-1} характерен для валентных симметричных и несимметричных колебаний С-Н связи метильной и метиленовой групп. Полоса поглощения при 1449 см^{-1} соответствует деформационным колебаниям метиленовой группы. Сильная полоса поглощения в области 1744 см^{-1} соответствует валентным колебаниям карбонильной группы сложного эфира. Как и для кислот, в спектрах сложных эфиров в области 1300-1050 см^{-1} проявляется одна (или несколько) интенсивных полос, вызванных колебаниями с участием эфирной связи С-О-С (так называемая «эфирная полоса»). Идентифицируется это поглощение по высокой интенсивности, и, как правило, «эфирная полоса» сильнее карбонильной, она более широкая и иногда расщепляется. В ИК-спектре соединения (5) присутствует сильная полоса поглощения в области 1190 см^{-1} , соответствующая «эфирной полосе».

Индивидуальность, состав и строение соединения (5) доказано на основании данных хромато-масс-спектрометрии. Пики молекулярных ионов в масс-спектрах производных декагидрохинолина имеют заметную интенсивность. Основной распад их скелета связан с расщеплением

карбоциклического кольца в результате процесса типа Н-5 [6]. Для синтезированного соединения (5) распад молекулярного иона с m/z 255 (3,29 %) (таблица 1) приводит к иону $[M-43]^+$ (m/z 212 7,08 %):



При отщеплении от молекулярного иона карбэтокси-радикала (m/z 73) образуется стабильный осколочный ион с m/z 182, имеющий максимальную интенсивность. При отщеплении от молекулярного иона метильного радикала происходит образование осколочного иона с m/z 240 (7,72 %).



В масс-спектре отсутствует пик иона, соответствующего отщеплению молекулы воды от молекулярного иона, что говорит о том, что подобное отщепление энергетически невыгодно, и, в отличие от фенилацетиленовых третичных спиртов, в которых образование подобного иона выгодно за счет стабилизации положительного заряда вследствие сопряжения с π -системой фенилацетиленового фрагмента, во вторичных спиртах декагидрохинолинового ряда не осуществляется.

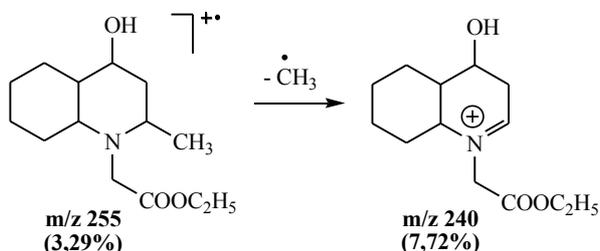


Таблица 1 – Масс-спектральные характеристики соединения (5)

Соединение	Осколочные ионы (m/z : интенсивность, %)				
	$Mr^{\bullet+}$	$Mr^{\bullet+} - C_3H_7^{\bullet}$	$Mr^{\bullet+} - OH^{\bullet}$	$Mr^{\bullet+} - CH_3^{\bullet}$	$Mr^{\bullet+} - COOC_2H_5^{\bullet}$
25	255(3,29)	212(7,08)	-	240(7,72)	182(100)

Фенилацетиленовый заместитель представляет собой удобный синтон для химической модификации. Так, гидратация реакционноспособной тройной связи дает возможность для дальнейшей ее трансформации в кетонную, иминную, гидроксильную, нитрильную, кислотную и т. д. Такой широкий набор реакций предполагает синтез самых разнообразных потенциально биологически активных производных на основе фенилэтинилкарбинолов.

В связи с этим, нами была проведена реакция конденсации γ -изомера 2-метил-декагидрохинолин-4-она с фенилацетиленом в среде безводного диоксана в присутствии технического гидроксида калия [7]. В образующемся фенилацетиленовом спирте появляется дополнительный асимметрический центр, в результате чего происходит образование двух эпимеров по C_4 . Стереохимия этой реакции ранее была изучена Литвиненко Г.С. и Исаковой Т.К. [7].

Строение и индивидуальность соединений (10-13) было доказано на основании данных хромато-масс-спектрометрии (таблица 2). В масс-спектре соединения 10 присутствует пик молекулярного иона (m/z 355) малой интенсивности (2,53 %).

В масс-спектре соединения 11 пика молекулярного иона не наблюдается. При отщеплении метильной или гидроксильной группы от молекулярного иона образуются соответственно осколочные ионы с m/z 340 и m/z 338. Причем, исходя из интенсивностей образующихся осколочных ионов, можно судить о том, что из двух конкурирующих видов распада отщепление гидроксильного радикала энергетически более выгодно как для одного, так и для второго изомера.

И даже распад, по характерному для производных декагидрохинолина пути, с отщеплением пропильного радикала с образованием ионов с m/z 312 не может конкурировать с выбросом карбэтокси-радикала ($\cdot\text{COOC}_2\text{H}_5$) с образованием стабильных осколочных ионов с m/z 282 (100 % во всех случаях).

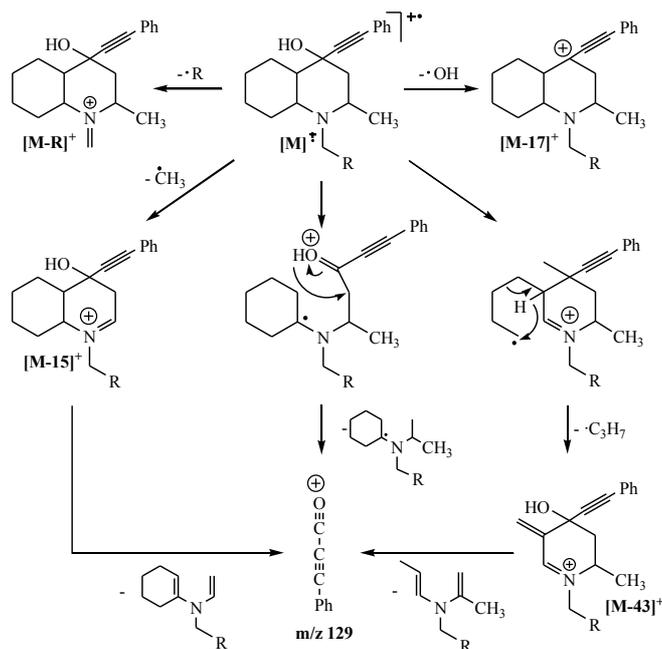


Таблица 2 – Масс-спектральные характеристики соединений 30-43

Соединение	Осколочные ионы (m/z : интенсивность, %)					Фенилпроп-2-инилидин оксоний
	$M^{\bullet+}$	$M^{\bullet+} - 43$	$M^{\bullet+} - 17$	$M^{\bullet+} - 15$	$M^{\bullet+} - R(73)$	
30	355(2,53)	312 (2,4)	338(4,11)	340 (2,1)	282 (100)	129(27,74)
31	-	312 (3,3)	338(2,85)	340 (2,0)	282 (100)	129(23,7)
32	355(2,56)	312(4,32)	338(5,39)	340(6,73)	282 (100)	129(14,09)

Таким образом, из данных ИК и масс-спектров синтезированных соединений следует, что при алкилировании 2-метил-4-фенилэтинил-4-окси-*транс*-декагидрохинолина никаких конформационных изменений в строении молекулы не происходит, сохраняется *транс*-сочленение пиперидинового и циклогексанового колец; ориентация C_2 -метильной, фенилэтинильной и гидроксильной групп соответствует исходным спиртам.

Литература

1. Мистрюков Э.А., Кучеров В.Ф. Влияние азотной функции 4-кето-декагидрохинолина на относительную устойчивость *цис*- и *транс*-изомеров. //Изв. АН СССР. - ОХН. - 1961. - № 7. - С. 1343-1344.
2. Мистрюков Э.А., Кучеров В.Ф. Стереохимия гетероциклических соединений. Сообщение 7. Пространственное строение производных декагидрохинолин-4-она и конфигурация изомерных декагидрохинолинов //Изв. АН СССР. - ОХН. - 1961. - № 10. - С. 1816-1825.
3. Мистрюков Э.А., Кучеров В.Ф. Стереохимия гетероциклических соединений. Сообщение 9. Синтез О-ацетатов изомерных дека-гидрохинололов-4 и изучение возможности $\text{O} \rightarrow \text{N}$ -ацильных миграций в ряду декагидрохинолина //Изв. АН СССР. - ОХН. - 1961. - № 11. - С. 2044-2050.

4. Мистрюков Э.А., Аронова Н.И., Кучеров В.Ф. Стереохимия гетероциклических соединений. Сообщение II. Влияние замещения у азота на конфигурацию декагидрохинолонов-4 и стереохимия некоторых нуклеофильных реакций по кетогруппе //Изв. АН СССР. - ОХН. - 1962. - № 9. - С. 1599-1604.

5. Назаров И.Н., Мистрюков Э.А. Новый метод синтеза 4-пиперидонов действием аммиака и первичных аминов на алкенил-β-диалкиламинокетон. Производные ацетилена //Изв. АН СССР. - ОХН. - 1958. - № 5. - С. 584-590.

6. Вульфсон Н.С., Заикин В.Г., Микая А.И. Масс-спектрокопия органических соединений. - М.: Химия, 1986. - 85 с.

7. Литвиненко Г.С., Исакова Т. К. Стереохимия азотистых гетероциклов. 63. Синтез и конфигурация стереоизомерных 2-метил-4-фенилэтинил-4-окси-*транс*-декагидрохинолинов //Изв. АН КазССР, сер.хим. - 1985. - № 6 - С. 62-69.

1-КАРБЭТОКСИМЕТИЛ-ТРАНС-ДЕКАГИДРОХИНОЛИН ТУЫНДЫЛАРЫН АЛУ ЖӘНЕ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

М.Ж. Турмуханова, В.В. Черных, М.А. Оспанов, Н. Келжанова, А.Ш. Муханбеткалиев

1-Карбэтоксиметил-транс-декагидрохинолин туындыларын алу және масс-спектрометриялық зерттеу нәтижелері көрсетілген.

SYNTHESIS AND MASS SPECTROMETRIC STUDIES OF DERIVATIVES OF 1-CARBETOXYMETHYL-TRANS-DECAHYDROQUINOLINE

M.Zh. Turmukhanova, V.V. Chernykh, M.A. Ospanov, N. Kelzhanova, A.Sh. Mukhanbetkaliev

Represent data on synthesis and mass spectrometric studies of derivatives of 1-carbetoxymethyl-trans-decahydroquinoline.

УДК 622.276

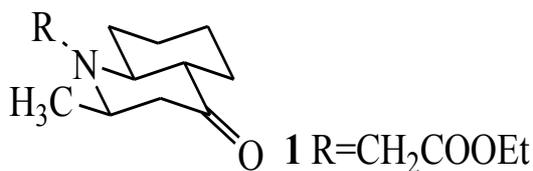
ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 1-КАРБЭТОКСИМЕТИЛ-ТРАНС-ДЕКАГИДРОХИНОЛИНА

М.Ж. Турмуханова, Ж.А. Абилов, В.В. Черных, М.А. Оспанов, Н. Келжанова,

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, город Алматы
t_mirgul@mail.ru

Представлены данные по стереохимии производных 1-карбэтоксиметил-транс-декагидрохинолина.

Конфигурация и конформация N-карбэтоксиметил-2e-метил-*транс*-декагидрохинолин-4-он (1) изучены методом ЯМР-спектроскопии. В конформационном анализе шестичленных гетероциклических соединений обычно пользуются карплусовской зависимостью констант спин-спинового взаимодействия вицинальных протонов от двухгранного угла между ними [1]. В соответствии с этой зависимостью вицинальные константы строго характеристичны. Экспериментально найдено, что для протонов в жестких циклогексановых системах вицинальные константы имеют следующие значения: $^3J_{aa}=8-13$, $^3J_{ae}=2-6$, $^3J_{ee}=1-4$ Гц. Таким образом, задача установления конформации циклов и расположения заместителей в соединении (1) сводится к идентификации сигналов в их спектрах ПМР и нахождению вицинальных констант.



Параметры спектров ПМР соединений (1) приведены в таблице 1.