

УДК 541.63+547.824

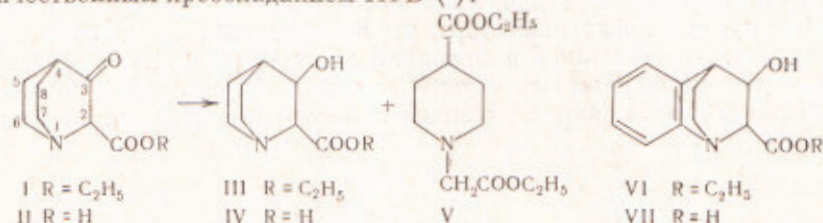
ХИМИЯ

К. Ф. ТУРЧИН, Е. Е. МИХЛИНА, В. Я. ВОРОБЬЕВА, А. Д. ЯНИНА,
Ю. Н. ШЕЙНКЕР, Л. Н. ЯХОНТОВ

**СТЕРЕОХИМИЯ 2-КАРБОТОКСИ-3-ОКСИ-ХИНУКЛИДИНОВ
И 5,6-БЕНЗХИНУКЛИДИНА**

(Представлено академиком М. И. Кабачником 24 XI 1969)

При восстановлении 2-карботокси-3-кетохинуклидина (I) в этаноле над Ni в присутствии триэтиламина образуется смесь диастереомерных 2-карботокси-3-оксихинуклидинов с т. пл. 100—102° (III A) и 147—148° (III B) и количественным преобладанием III B (*).



Как показали наши исследования, в этом случае наряду с восстановлением I до III имеет место кислотное расщепление кетозфира I, что в условиях реакции приводит к 1-карботоксиметил-4-карботоксипиридину (V). При гидрировании I в этаноле над Pt образуется смесь V и преимущественно III A, а в смеси циклогексана и этанола (10 : 1) или в ледяной уксусной кислоте выделен с выходом 80% III A.

При циклизации 1-карботоксиметил-4-карботокси-тетрагидрохинолина (2) по методу (2) получен 2-карботокси-3-кето-5,6-бензхинуклидин, который восстановлен в спиртовом растворе над Pt до 2-карботокси-3-окси-5,6-бензхинуклидина (VI). В выбранных условиях образуется с высоким выходом один изомер VI. Для установления структуры III A, III B, VI и соответствующих кислот IV A, IV B, VII нами были изучены спектры п.м.р. этих соединений. Измеренные величины химических сдвигов (х.с.) δ и значе-

Таблица 1

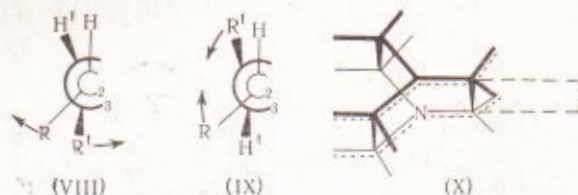
Растворитель	Соединение	δ ₂	δ ₃	δ ₄	δ _{CH₂} ^{Et}	δ _{CH₂} ^{Et}	J _{H₂H₃}	J _{H₃H₄}	⁴ J(H ₂)	⁴ J(H ₃)
CDCl ₃	III A	3,28	4,10	1,90	4,26	1,32	5,4	2,6	1*	1,4
	III B	3,54	4,12	2,04	4,27	1,33	7,5	5,0	1,8	≤1*
	VI	4,06	4,47	3,33	4,11	1,22	7,5	4,0	**	**
D ₂ O	IV A · HCl	3,99	4,40	2,22			6,0	2,9	1,5	1,4
	IV B · HCl	4,43	4,52	2,37			7,7	4,4	1,6	≤1*
	VII · HCl		4,89	3,70						
2NNaOD	IV A	3,02	4,10	1,84			5,6	2,9	1,7	1,4
	IV B	3,38	4,21	1,96			7,6	5,2	1,9	≤1*
	VII	3,86	4,48	3,26			7,5	4,0	**	**

* Линии уширены.

** Ширина линий менее 0,5 гц. Спектры получены на спектрометре JNM-4H-100 с рабочей частотой 100 Мгц.

нии констант спин-спинового взаимодействия (к.с.с.в.) J приведены в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, вицинальные к.с.с.в. J_{H,H_1} , а также J_{H,H_2} , близки по величине в III B, IV B, VI, VII и отличаются от таковых в III A и IV A. Это показывает, что бензхиноклидиновые производные VI и VII совпадают по ориентации заместителей при C_2 и C_3 с B-изомерами III и IV. Согласно литературным данным, константы $J_{\text{цис}}$ и $J_{\text{транс}}$ в оксизамещенных бициклах, близких по стереохимии к хиноклидину, составляют соответственно 8,8—7,2 гц и 3,3—2,5 гц (4). В указанных интервалах лежат к.с.с.в., найденные нами для 3-окси-хиноклидина: $J_{\text{цис}} = 8,0$ гц, $J_{\text{транс}} = 3,0$ гц. Эти величины находятся в хорошем соответствии с к.с.с.в., рассчитанными на основании уравнения Карплюса (5) с учетом эффекта электроотрицательности заместителя (6) для двугранных углов 0 и 120°: $J_{\text{цис}} = 6,9$ гц; $J_{\text{транс}} = 2,8$ гц. Совпадение J_{H,H_2} в III B, IV B, VI и VII с ожидаемой величиной для $J_{\text{цис}}$ является доводом в пользу цис-конфигурации этих соединений. Однако J_{H,H_2} в III A и VI A заметно превышает ожидаемое значение $J_{\text{транс}}$. Поскольку молекула хиноклидина допускает в известной степени поворот тетраэдров связей атомов $N_{(1)}$ и $C_{(4)}$ друг относительно друга (вокруг оси, проходящей через эти атомы), можно предположить, что возрастание $J_{\text{транс}}$ связано с изменением двугранных углов $H-C_2-C_3-H$ за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий заместителей (VIII, IX). В предельном случае такое изменение может привести даже к инверсии констант.



Для проверки этого последнего предположения сопоставим величины х.с. протонов в III B и IV B и их бензхиноклидиновых аналогах. Известная величина анизотропии бензольного кольца позволяет предсказать изменения химических сдвигов в VI и VII по сравнению с III и IV для каждой возможной геометрии молекулы. Оценка анизотропного эффекта бензольного кольца по таблицам Джонсона и Бови (7) показывает, что протоны хиноклидинового ядра бензхиноклидина, находящиеся в син-положении к бензольному ядру, должны претерпевать сильнополюсный сдвиг примерно на 0,03 м.д., а протоны в анти-положении — слабополюсный сдвиг на 0,25 м.д. по отношению к соответствующим производным хиноклидина. На основании литературных данных по производным бицикло-[2,2,2]-октана и бензобифидо-[2,2,2]-октана можно утверждать, что влияние индукционного эффекта бензольного ядра на величины х.с. рассматриваемых протонов незначительно по сравнению с его анизотропным эффектом (8).

Согласно данным табл. 1, сигналы протонов как при C_2 , так и при C_3 в бензхиноклидиновых производных расположены на 0,35—0,45 м. д. в более слабом поле, чем в III B и IV B (в тех же средах) *. Таким образом, оба указанных протона в VI и VII находятся в анти-положении относительно бензольного ядра, т. е. эти соединения (а следовательно и III B и IV B) характеризуются цис-ориентацией заместителей при C_2 и C_3 .

С указанной геометрией III, IV, VI и VII согласуются данные по дальним к.с.с.в. в этих соединениях (табл. 1). Как известно, константа

* Соответственно, сигналы протонов этоксильной группы в VI лежат в более сильном поле, чем в III B, указывая на син-ориентацию $COOC_2H_5$ относительно бензольного ядра.

через 4 σ -связи 4J максимальна при передаче взаимодействия между протонами по W -пути (9). Подобное взаимодействие протонов H_2 и H_3 с другими протонами хинуклидинового ядра проявляется в спектрах III и IV в виде дополнительного расщепления сигналов H_2 и H_3 (на 1,4—1,9 гц) или в виде их значительного уширения. С другой стороны, в спектрах VI и VII эти эффекты отсутствуют. Следовательно, в VI и VII ни для H_2 , ни

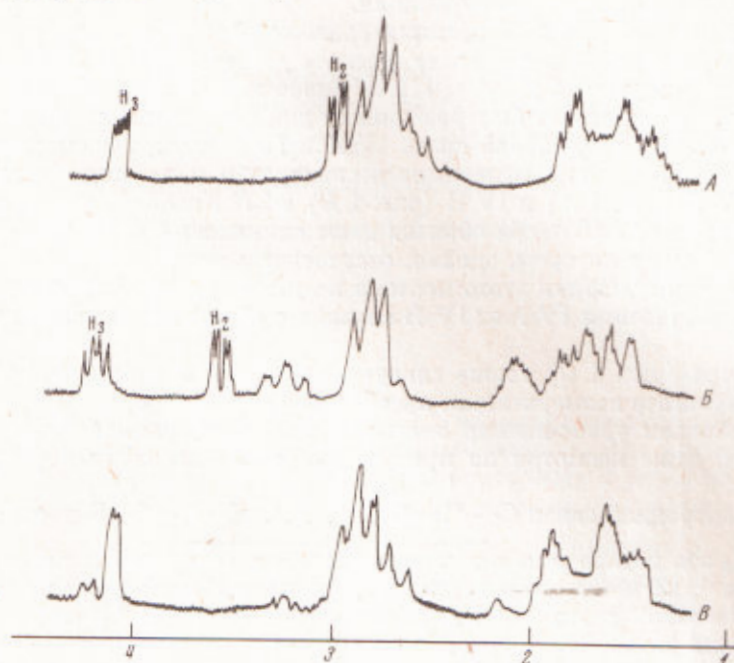


Рис. 1. Спектр п.м.р. А- и В-изомеров 2-карбоксии-3-оксихинуклидинов до (1 А, 1 Б) и после (1 В) кипячения в 2 N NaOD

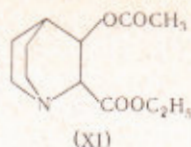
для H_3 не реализуется W -путь взаимодействия с каким-либо протоном хинуклидинового ядра, что возможно только для анти-расположения H_2 и H_3 относительно бензольного ядра (и цис-расположения друг относительно друга). Поэтому величина к.с.с.в. H_2 с H_3 в VI и VII (7,5 гц) отвечает $J_{\text{цис}}$, а В и А являются соответственно цис- и транс-изомерами III и IV.

Таким образом, наблюдаемое увеличение $J_{\text{транс}}$ по сравнению с «карплюсовским» значением можно объяснить взаимодействием заместителей по типу IX. Отклонение двугранных углов фрагмента $N_{(1)} - C_{(2)}(\text{COOR}) - C_3\text{H}(\text{OH}) - C_4$ от 0 и 120° , рассчитанное на основании величины $J_{\text{транс}}$, должно составлять примерно $+15^\circ$ для транс-изомеров III А и IV А. Подобное изменение углов не будет практически влиять на величину цис-константы (уменьшение ее $\leq 6\%$). Поэтому $J_{\text{цис}}$ в III В, IV В, VI и VII соответствуют рассчитанному «карплюсовскому» значению.

Интересно, что константы $J_{\text{H}_2\text{H}_3}$ в В-изомерах больше отличаются от характерной для хинуклидина величины ≈ 3 гц (10) и сильнее зависят от среды, чем в А-изомерах (см. табл. 1).

Брашлер и др. (1), основываясь на большей скорости дегидратации III В и рассматривая эту реакцию как «интрамолекулярное цис-элиминирование промежуточного образующегося ацетата» XI, пришли к обратному выводу о конфигурации III А и III В. Следует, однако, отметить, что дегидратация в условиях, указанных авторами (1) — при нагревании III А и III В с уксусным ангидридом является результатом двух последовательных реакций:

1) образования ацетатов XI A и XI B



и

2) их последующего элиминирования.

Поэтому скорость суммарной реакции зависит от соотношения скоростей каждой из этих реакций и не может служить достаточным основанием для определения стереохимии III A и III B. Более того, в ряде случаев дегидратация спиртов протекает быстрее именно для цис-изомеров^(11, 12).

При кипячении в щелочной среде IV A и IV B быстро изомеризуются. Об этом свидетельствуют изменения в спектрах п. м. р. индивидуальных изомеров IV A (рис. 1 A) и IV B (рис. 1 B) в 2*N* NaOD. После 15-минутного нагревания при 100° оба образца дают одинаковый спектр смеси изомеров (рис. 1 B), в котором, однако, отсутствуют сигналы протона при C₂ (обоих изомеров)*. Обмен этого протона на дейтрон растворителя доказывает, что изомеризация IV A ⇌ IV B связана с обращением конфигурации у атома C₂.

Из спектра (рис. 1 C) также следует, что в смеси изомеров, образующейся в результате изомеризации, преобладает IV A (85%).

Таким образом транс-изомер оказывается термодинамически выгоднее цис-изомера, даже несмотря на присутствие в цис-изомерах внутримолекулярной водородной связи

C₂—C=O H—O—C₃.

В и.к. спектре III B в CCl₄ эта водородная связь проявляется в виде полосы поглощения при 3565 см⁻¹, не меняющейся при 30-кратном разбавлении раствора. Существование такой связи в III B (и отсутствие ее в III A) является дополнительным указанием на цис-конфигурацию B-изомеров, поскольку, как показывает рассмотрение молекулярных моделей, образование внутримолекулярной водородной связи в транс-изомерах невозможно.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе
Москва

Поступило
16 X 1969

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ V. Braschler, C. A. Grob, A. Kaiser, *Helv. chim. acta*, **46**, 2646 (1963).
² А. Д. Янина, Е. Е. Михлина и др., *Хим.-фармацевт. журн.*, № 8, 7 (1969).
³ Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, *ЖОХ*, **29**, 2343 (1959). ⁴ S. Sternhell, *Quart. Rev.*, **23**, 236 (1969). ⁵ K. L. Williamson, W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4623 (1961). ⁶ R. J. Abraham, K. G. R. Pachler, *Mol. Phys.*, **7**, 165 (1964).
⁷ C. E. Johnson, F. A. Vovey, *J. Chem. Phys.*, **29**, 1012 (1958). ⁸ K. Tori, Y. Nata et al., *Canad. J. Chem.*, **42**, 926 (1964). ⁹ Н. Бхакка, Д. Уильямс, *Применение ЯМР в органической химии*, М., 1966, стр. 150. ¹⁰ Л. Н. Яхонтов, Л. И. Мастафанова и др., *ДАН*, **168**, 1085 (1966). ¹¹ Ch. C. Price, J. V. Karabinos, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1159 (1940). ¹² G. Vavon, M. Barbier, *Bull. Soc. chim. France*, **49**, 431 (1969).

* Следует отметить, что аналогичная обработка VII не отражается на спектре этого соединения.