

При элюировании колонки смесью бензол-этилацетат (9:1) выделили вещество (7) состава $C_{29}H_{30}O_4N_2$, R_f 0,37 (этилацетат–петр. эф. 3:2). Выход 210 мг (56 %). $[\alpha]_D^{20} +28^\circ$ (с 0,001; хлф). ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 3400, 2940, 1765, 1710, 1675, 1595, 1465, 1270, 1160, 1120, 1010, 960, 895, 830.

Список литературы

1. Адекенов С.М., Кагарлицкий А.Д. Химия сесквитерпеновых лактонов. — Алма-Ата: Гылым, 1990. — 187 с.
2. Тарасов В.А., Абдуллаев Н.Д. // Химия природ. соедин. — 1976. — № 2. — С. 263.
3. Bohlmann F., Zdero C. // Phytochemistry. — 1982. — Vol. 21. — № 10. — P. 56.
4. Irwin M.A., Geisman T.A. // Phytochemistry. — 1973. — Vol. 12. — № 4. — P. 871.

УДК 547.314.332.315.2

Н.Мерхатулы, С.К.Жокижанова, Г.М.Жаксыбай,
Л.Т.Балмагамбетова, Ю.Ю.Смоленков, С.М.Адекенов

Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ ПРИСОЕДИНЕНИЙ АМИНОВ К ЭВДЕСМАНОЛИДУ α -САНТОНИНУ. СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ

α -Сантониннің аминдендіру реакцияларының нәтижесінде практикалық маңызды азот атомынан тұратын туындылары синтезделді. Синтезделген қосылыстардың құрылысы ИҚ-, ЯМР 1H -спектрлері мәліметтерінің негізінде анықталды.

As a result of amination of α -santonine practically important nitrogenated derivatives derivatives have been synthesized. The structure of the synthesized compounds IR-, NMR 1H -spectral data have been established.

Доступный и оптически чистый (-)- α -сантонин (1) представляет большой интерес с точки зрения изучения реакций нуклеофильных присоединений аминов, а также синтеза новых, потенциально биологически активных азотсодержащих производных, в том числе хиральных [1, 2].

Наибольший интерес вызывают реакции присоединения аминов к сопряженной циклогексадиеновой системе молекулы (системе с делокализованной химической связью), по структуре напоминающей кросс-сопряженное соединение, где поляризуемость связей ниже, чем в обычных α,β -ненасыщенных (т.е. винилогичных) карбонильных соединениях. Но в то же время, как показывают данные литературы [3, 4] и собственные результаты, циклогексадиеновая система сантонина склонна к процессу ароматизации, например, легко подвергается в присутствии кислотных катализаторов диенон-фенольной перегруппировке по Вагнеру-Меервейну, с образованием ароматического соединения. Нами были изучены реакции сантонина с различными аминами. Так, взаимодействие α -сантонина (1) с первичными алифатическими и жирноароматическими аминами: моноэтаноломином, метиламином и бензиламином в этанольной среде при кипячении приводит к образованию только продуктов аминолита лактонного цикла сантонина — 6-гидрокси-амидам (2), (3) и (4), с выходами 81, 74 и 50 % соответственно (схема 1).

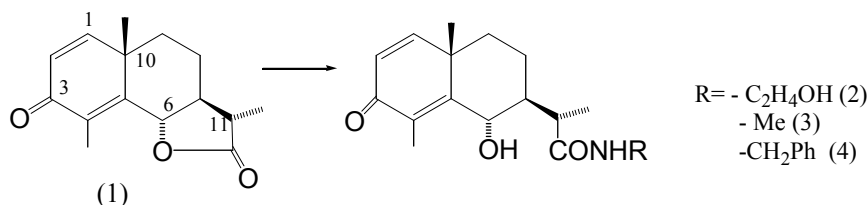


Схема 1

Низкий выход гидроксиамида (4) (всего 50 %), очевидно, связан со слабыми основными свойствами бензиламина по сравнению с первичными алифатическими аминами.

Моноэтаноламид сантонина (2) является кристаллическим веществом состава $C_{17}H_{24}O_4N$ (R_f 0,24; ТСХ этилацетат–бензол, 3:2) с температурой плавления 134–137 °С (спирт этиловый) и $[\alpha]_D^{20} -121^\circ$ (c 0,1; этанол).

В ИК-спектре данной молекулы (2) присутствуют полосы поглощения амидной группы (1660, 3450 cm^{-1}) и гидроксильной группы (3540 cm^{-1}).

В ЯМР 1H -спектре (2) (табл. 1) наблюдаются сигналы протонов метильной группы при C_{10} в виде синглета при 1,03 δ , сигналы протонов метильной группы при C_4 — синглет при 2,69 δ , а также сигналы вторичных метильных протонов при C_{11} в виде дублета при 1,37 δ ($J = 7,5$ Гц), сигнал гем-гидроксильного протона при C_6 в виде уширенного дублета при 4,77 δ ($J = 11$ Гц). Кроме того, отмечается сигнал, отнесенный к протону связанного с атомом азота моноэтанольного фрагмента — квартет при 3,55 δ ($J = 7,5$ и 7 Гц), сигналы метиленовых групп в виде квинтета при 3,78 δ ($J = 12,5$; 5 Гц) и триплет при 4,01 δ ($J = 5$ Гц), сигналы протонов гидроксильной группы — уширенный синглет при 5,05 м.д., а также присутствуют сигналы олефиновых протонов при C_1 и C_2 — два дублета при 6,32 и 6,53 δ ($J = 10$ Гц).

Метиламид (3) — это бесцветное кристаллическое вещество состава $C_{16}H_{23}O_3N$, R_f 0,26 (ТСХ этилацетат–бензол, 3:2), т. пл. 159–161 °С (из этилового спирта) $[\alpha]_D^{22} -36,8^\circ$ (c 0,05, хлороформ).

По ИК-спектру данной молекулы (3) подтверждается наличие амидной (1660, 3450 cm^{-1}) и гидроксильной групп (3550 cm^{-1}).

В ЯМР 1H -спектре (3) (табл. 1) присутствуют сигналы протонов углеродной метильной группы при C_{10} в виде синглета при 1,04 δ , сигналы протонов метильной группы при C_4 — синглет при 2,69 δ , сигналы вторичных метильных групп при C_{11} — дублет при 1,35 δ ($J = 7,5$ Гц). А также сигналы протонов метиленовой группы при двойной связи — дублет при 2,91 δ ($J = 5$ Гц), сигнал протона у атома азота в виде квартета при 3,51 δ ($J = 6,5$ и 4 Гц), сигнал гем-гидроксильного протона при C_6 — дублет при 4,76 δ ($J = 10$ Гц). Отмечаются сигналы олефиновых протонов при C_1 и C_2 в виде двух дублетов при 6,34 и 6,76 δ ($J = 10$ Гц), а также сигнал гидроксильного протона — синглет при 4,90 δ .

Бензиламид (4) также является кристаллическим веществом состава $C_{22}H_{27}O_3N$ с температурой плавления 176–179 °С (из этилового спирта) и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} -99,3^\circ$ (c 0,01; спирт этиловый).

В ИК-спектре данной молекулы (4) присутствуют полосы поглощения карбонила амидной группы (1660, 3450 cm^{-1}), гидроксильной группы (3540 cm^{-1}) и ароматического ядра (1600, 1510 cm^{-1}). Данные спектров ЯМР 1H амида (4) приведены в таблице 1.

Реакция α -сантонина (1) с вторичными алифатическими аминами — диэтиламином и диэтиламином, в тех же условиях, в основном приводит к образованию продуктов аминолиза лактонного цикла — амидам (5) и (7) с выходами 53 и 58 %, а также, хотя и с минорными выходами, к продуктам присоединения к циклодиеновой системе по Михаэлю — аминокаддуктам (6) и (8) с выходами 14 и 15 % (схема 2).

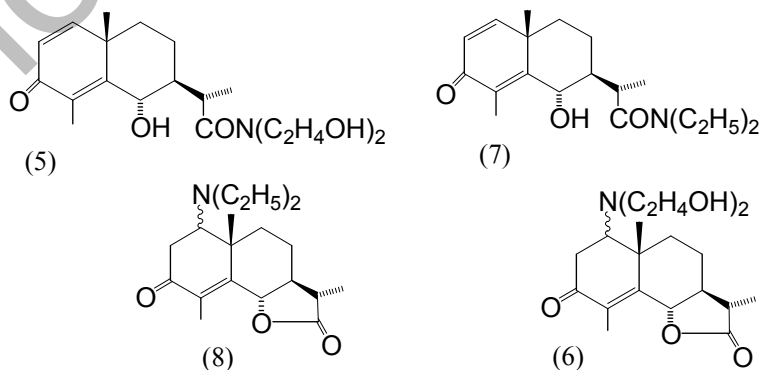


Схема 2

Гидроксидиэтанолламид (5) является хиральным кристаллическим веществом состава $C_{19}H_{29}O_5N$ (R_f 0,12) с температурой плавления 189–191 °С (из этанола) и удельным вращением $[\alpha]_D^{20} -115,6^\circ$ (c 0,01; спирт этиловый).

В ИК-спектре данной молекулы (5) присутствуют полосы поглощения амидной группы (1660 см^{-1}), гидроксильной группы (3540 см^{-1}), кетогруппы (1700 см^{-1}) и C–N связи (1185 см^{-1}).

Диэтиламин сантонина (6) — хиральное кристаллическое вещество состава $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$ с температурой плавления $149\text{--}151^\circ$ (из этанола) и $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -103,1^\circ$ ($c\ 0,01$; спирт этиловый).

В ИК-спектре аминокаддукта (6) присутствуют полосы поглощения карбонильной группы лактонного цикла (1750 см^{-1}), кетогруппы (1700 см^{-1}), C–N связи (1185 см^{-1}) и гидроксильной группы (3530 см^{-1}).

Т а б л и ц а 1

Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для сантонина (1) и его производных (2)–(4)

Протоны	Соединения			
	(1)	(2)	(3)	(4)
Me-4	2,15 уш. с.	2,61 с.	2,69 с.	2,70 с.
Me-10	1,33 с.	1,03 с.	1,04 с.	1,04 с.
H-1	6,28 д. (10)	6,32 д. (10)	6,34 д. (10)	6,34 д. (10)
H-6	4,80 уш. д. (11)	4,77 уш. д. (11)	4,76 д. (10)	4,72 д. (10)
Другие протоны	–	CONH(CH ₂) ₂ OH: 3,55 к. (1H, 7,5; 4 Гц); 3,78 кв. (1H, 12,5; 5 Гц); 4,01 тр. (1H, 5 Гц); 5,05 уш. с. (1H)	–CONHCH ₃ 3,51 к. (1H, 6,5; 4 Гц); 2,92 д. (3H, 5 Гц)	–COCH ₂ Ph 3,50 д. (2H, 6,5 Гц); Аром. ядро 7,06 уш. с. (5H)

В ЯМР ^1H -спектре (6) отмечаются сигналы протонов диэтиламинного фрагмента в виде мультиплета (8H) при $3,56\ \delta$, протоны метильной группы при C_4 в виде уширенного синглета при $2,87\ \delta$, протоны ангулярной метильной группы у C_{10} — синглет при $1,53\ \delta$, сигналы вторичных метильных протонов при C_{11} — дублет при $1,56\ \delta$ (КССВ $7,5\ \text{Гц}$), а также присутствуют сигнал лактонного протона H_6 в виде уширенного дублета при $4,87\ \text{м.д.}$ (КССВ $9\ \text{Гц}$), сигнал, отнесенный к *гем*-аминному протону при C_1 в виде уширенного синглета при $3,96\ \text{м.д.}$

Диэтиламин сантонина (7) является оптически чистым с $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -67^\circ$ ($c\ 0,002$; хлороформ) кристаллическим веществом состава $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$ и температурой плавления $163\text{--}165^\circ\text{C}$ (из этанола).

В ИК-спектре данного амида (7) наблюдаются полосы поглощения амидной группы (1660 см^{-1}) и гидроксильной группы (3540 см^{-1}), кетогруппы (1700 см^{-1}) и двойной связи (1640 см^{-1}).

В ЯМР ^1H -спектре (7) присутствуют сигналы протонов ангулярной метильной группы при C_{10} в виде синглета при $1,09\ \delta$, сигналы протонов метильной группы при C_4 — синглет при $1,93\ \delta$, сигналы протонов вторичной метильной группы при C_{11} — дублет при $1,18\ \delta$ ($J = 6,2\ \text{Гц}$). Кроме того, отмечаются сигналы олефиновых протонов при C_1 и C_2 в виде двух дублетов при $6,09$ и $6,78\ \text{м.д.}$ (каждый по $J = 10\ \text{Гц}$), сигнал *гем*-гидроксильного протона при C_6 — уширенный дублет при $4,90\ \delta$ с КССВ $9,5\ \text{Гц}$, а также сигналы протонов N-диэтильного остатка с интенсивностью 10H в виде уширенного мультиплета с центром при $1,59\ \text{м.д.}$

Аминокаддукт (8) имеет состав $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$ ($R_f\ 0,7$). Является кристаллическим веществом с температурой плавления $123\text{--}125^\circ\text{C}$ (из этанола), а также хиральным соединением с удельным вращением $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -87^\circ$ ($c\ 0,002$; хлороформ).

В ИК-спектре аддукта (8) присутствуют полосы поглощения C–N связи (1185 см^{-1}), кетогруппы (1700 см^{-1}), карбонильной группы γ -лактона (1750 см^{-1}).

В ЯМР ^1H -спектре (8) наблюдаются сигналы протонов метильной группы при C_4 в виде синглета при $1,93\ \delta$, сигналы протонов ангулярной метильной группы при C_{10} в виде синглета при $1,25\ \delta$. Кроме того, присутствуют сигналы протонов диэтиламинного фрагмента — мультиплет при $1,59\ \delta$ (с интенсивностью 10H). Также присутствует сигнал, отнесенный к лактонному протону H_6 в виде уширенного дублета при $4,18\ \delta$ с $J = 9\ \text{Гц}$ и сигнал *гем*-аминного протона при C_1 — уширенный синглет при $3,53\ \text{м.д.}$

Образование продуктов реакции Михаэля (6) и (8) (схема 2), с одной стороны, подтверждают предположение о кросс-сопряженной природе циклодиеноновой системы сантонина (1) (а не о преобладающем ароматическом характере), а с другой — о высокой реакционной способности с проявлением свойств пограничных оснований вторичных алифатических аминов.

Убедительное подтверждение о кросс-сопряженности циклодиеноновой системы сантонина (1) получено в реакциях с гидросиламином, семикарбазидом и фенилгидразином (схема 3).

Известно [1] (в том числе и по результатам собственных исследований [2]), что реакция оксимирования α -сантонина с солянокислым гидросиламином при обычных условиях, т.е. в присутствии метилата натрия в метаноле или в этиловом спирте в присутствии ацетата натрия, при продолжительном (10–12 часов) кипячении приводит к образованию не только целевого оксима (9) с минорным 20 %-ным выходом, но и двух продуктов тандемных реакций по типу Михаэля и Кневенагеля — соединений (10) и (11) (схема 3).

Оксим сантонина (9) является бесцветным кристаллическим веществом состава $C_{15}H_{19}O_3N$, с температурой плавления 203–205 °С (из этилового спирта) и удельным вращением $[\alpha]_D^{18} -108^\circ$ (c 0,02; хлороформ). В ИК-спектре оксима (9) отсутствует полоса поглощения карбонильной группы при C_3 , а наблюдается полоса поглощения $C=N$ связи оксимной группы при 1620 см^{-1} , кроме того, отмечается полоса поглощения OH -группы оксима при 3300 см^{-1} , а также карбонильной группы лактонного цикла при 1780 см^{-1} . Данные спектров ЯМР 1H приведены в таблице 2.

Соединение (10) также является бесцветным кристаллическим веществом состава $C_{15}H_{22}O_4N_2$, с температурой плавления 217–219 °С (из этилового спирта) и удельным вращением $[\alpha]_D^{18} -99^\circ$ (c 0,02; хлороформ). В ИК-спектре аддукта (10) отсутствует полоса поглощения карбонильной группы при C_3 , а наблюдается полоса поглощения $C=N$ связи оксимной группы при 1630 см^{-1} , кроме того, отмечается полоса поглощения OH оксима (3400), а также карбонильной группы лактонного цикла при 1780 см^{-1} и гидроксильной группы амина при 3600 см^{-1} . Данные спектров ЯМР 1H приведены в таблице 2.

Надо полагать, что образование продуктов тандемных реакций осуществляется в результате первоначальной реакции сопряженного присоединения по Михаэлю, а затем только реакции по типу конденсации Кневенагеля. Доминирующая реализация реакции Михаэля, с образованием продуктов сопряженного присоединения (10) и (11), подтверждает предположение о том, что гидросиламин является пограничным основанием, тогда как его аналоги — семикарбазид и фенилгидразин — являются жесткими основаниями, поскольку их взаимодействия с сантонином (1) в вышеуказанных условиях приводят только лишь к продуктам конденсации по типу Кневенагеля — *Z*-семикарбазону (12) и *Z*-фенилгидразону (13) с выходами 60 и 65 % (схема 3).

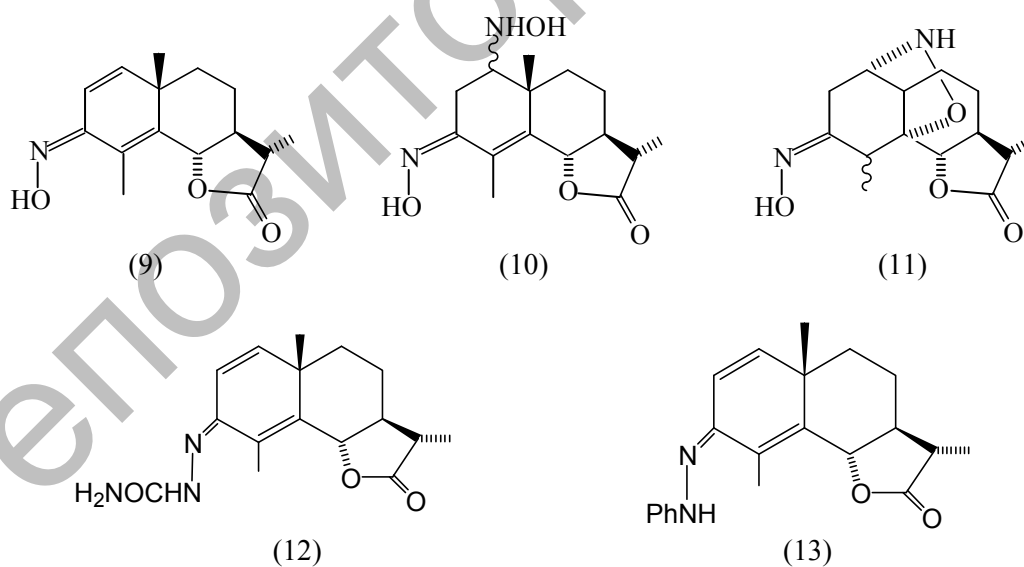


Схема 3

Семикарбазон (12) является кристаллическим веществом состава $C_{16}H_{22}O_3N_2$ с низкой температурой плавления 53–55 °С (из этанола) и удельным вращением $[\alpha]_D^{22} +13,5^\circ$ (c 0,002; хлороформ).

В ИК-спектре молекулы (12) отсутствует полоса поглощения карбонильной группы при C_3 , а наблюдается полоса поглощения $C=N$ -связи иминной группы при 1645 см^{-1} , кроме того, отмечается полоса поглощения $-HNCONH_2$ при 3380 см^{-1} , а также карбонильной группы лактонного цикла при 1750 см^{-1} . Данные спектров ЯМР 1H семикарбазона (12) приведены в таблице 2.

Фенилгидразон (13) имеет $C_{21}H_{25}O_2N_2$ молекулярную формулу. Является бесцветным кристаллическим веществом с температурой плавления 190–192 °С (этанол) и удельным вращением $[\alpha]^{22}_D +19,2^\circ$ (c 0,002; хлороформ).

В ИК-спектре молекулы (13) отсутствует полоса поглощения карбонильной группы при C_3 , а наблюдается полоса поглощения $C=N$ -связи при 1650 см^{-1} , кроме того, отмечается полоса поглощения NH -группы при 3410 см^{-1} , а также полосы поглощения ароматического ядра при 1600 и 1510 см^{-1} . Данные спектров ЯМР- 1H фенилгидразона (13) приведены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2

Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для сантонина (1) и его производных (9), (10), (12) и (13)

Протоны	Соединения				
	(1)	(9)	(10)	(12)	(13)
Me-4	2,15 уш. с.	2,06 с.	1,7 с.	2,43 с.	2,43 с.
Me-10	1,33 с.	–	–	1,14 с.	1,14 с.
H-1	6,28 д. (10)	5,96 д. (10)	5,19 д. (10)	6,05 д. (10)	6,05 д. (10)
H-6	4,80 уш. д. (11)	–	–	4,87 д. (10)	4,87 д. (10)
Другие протоны	–	=NOH; 9,21 уш. с. (1H)	CHNH-OH 3,5 тр. (1H)	–HNCO-NH ₂ ; 5,04 уш. с. (3H)	–HN-NH ₂ ; 4,54 уш. с. (1H). Аром. ядро 7,02 уш. с. (5H)

Примечание. с. — синглет; д. — дублет; тр. — триплет; к. — квартет; м — мультиплет; дд. — дублет дублетов; уш. — уширенный

Для того чтобы направленно и с высокими выходами синтезировать оксим-производное сантонина, являющееся ключевой молекулой в синтезе новых соединений, необходимо было повысить основность и соответственно жесткость гидросиламина.

В результате многочисленных экспериментов нами была разработана методика одностадийного препаративного синтеза оксимсантонина, согласно которой реакцию α -сантонина (1) с солянокислым гидросиламином проводят в пиридине при кипячении в течение 5–7 часов, в результате чего образуется исключительно оксимсантонин (9) с количественным 96–98 %-ным выходом.

Список литературы

1. Edward J.T., Davis M.J. Reaction of Santonin with Hydroxylamine // J. Org. Chem. — 1978. — Vol. 43. — № 4. — P. 537–539.
2. Адекенов С.М., Казарлицкий А.Д. Химия сесквитерпеновых лактонов. — Алма-Ата: Ғылым, 1990. — 187 с.
3. Flohlich A., Maura P., Ishikawa K., McMurry T.B.H., Ranc D. // Proc r. Ir. Acad. — 1983. — Vol. 83. — P. 65.
4. Woodward R.B., Brutschy F., Baer H. // J. Amer. Soc. — 1948. — Vol. 70. — P. 4216.