

54  
A87

шкн

АКАДЕМИЯ НАУК КАЗАХСКОЙ ССР  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК

---

На правах рукописи

В.И.АРТЮХИН

СИНТЕЗЫ СТЕРЕОИЗОМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДЕКАГИДРО-  
КИНОЛИНА И ЗАВИСИМОСТЬ ИХ ОСНОВНОСТИ ОТ  
ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ  
(072 - органическая химия)

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Алма-Ата - 1969.

16

СК

Работа выполнена в лаборатории органического синтеза  
Ордена Трудового Красного Знамени института химических наук  
АН КазССР.

Научные руководители:

доктор химических наук Соколов Д.В.,  
кандидат химических наук Литвиненко Г.С.

Официальные оппоненты:

академик АН КазССР, доктор технических наук,  
профессор Горлев М.И.,  
кандидат химических наук Дембицкий А.Д.

Диссертация направлена на отзыв на кафедру органической  
химии Казахского государственного университета им.С.М.Кирова.

Автореферат рассмотрен "27" мая 1969 г.

Защита состоится " июнь июня 1969 г.

на заседании Ученого совета Института химических наук АН  
КазССР, г.Алма-Ата, ул.Красная, 106.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института.

Ученый секретарь Совета,  
кандидат химических  
наук

(Ю.А.Кушников)

54  
А87

Одним из важнейших направлений развития органической  
химии является изучение зависимости реакционной способнос-  
ти органических соединений от строения. Значительный вклад  
в развитие этой проблемы, как проблемы количественного изу-  
чения химических превращений, внесло применение в органи-  
ческой химии корреляционных уравнений (уравнений Гаммета,  
Тафта и других), связывающих характеристики реакционной  
способности с параметрами строения. Плодотворность приме-  
нения этих уравнений для количественной оценки реакционной  
способности, установленны механизмы реакций, определены  
характера передачи электронных влияний в молекуле, а также  
ряда других вопросов, относящихся к проблеме взаимного влия-  
ния между непосредственно несвязанными атомами в молекуле,  
была убедительно показана на большом числе примеров.

Количественные исследования связи между строением и  
реакционной способностью в первую очередь коснулись ароматических  
и алифатических соединений. Подобные исследования в области  
намоленных карбоциклических и гетероциклических  
систем имеют незначительный объем и в основном связаны с  
изучением систем, в которых взаимное расположение замести-  
телей и реакционного центра постоянно (4-Х-бицикло[2.2.2]-  
октан- в транс-4-Х-циклогексан-1-карбовые кислоты). Иссле-  
дование стереоизомерных рядов, в которых изменяется как по-  
лярность заместителей, так и их пространственная ориентация,  
только последнее время начинают появляться в литературе.

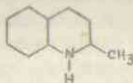
В настоящей работе мы изучили влияние полярности и про-  
странственной ориентации заместителей на основность изомерных  
производных транс-декагидрохинолина. Жесткое (транс) со-  
членение пиперидинового и циклогексанового колец исключает  
их конверсию и таким образом стабилизирует пространственное  
положение заместителей.

Поскольку решение вопроса о зависимости химических  
свойств стереоизомеров от пространственного строения свя-  
зано с надежностью определения конфигураций, в работе уде-  
лено значительное место доказательству строения синтезиро-  
ванных модельных соединений.

Центральная научная  
БИБЛИОТЕКА  
Академии наук Казахской ССР

I. Синтез и стереоизомерия декагидрохинональдина

Декагидрохинональдин, полученный Сабатье и Миратом гидрированием хинональдина в газовой фазе, И.И.Назаровым и В.А.Руденко восстановлением смеси изомеров 2-метил-4-кетодехагидрохинолина по Кижнеру, описан ими как индивидуальное соединение. Однако, имея три асимметрических атома углерода, он должен существовать в виде четырех рацематов, отличающихся сочетанием циклопентанового и пиперидинового циклов и положением метильного радикала.

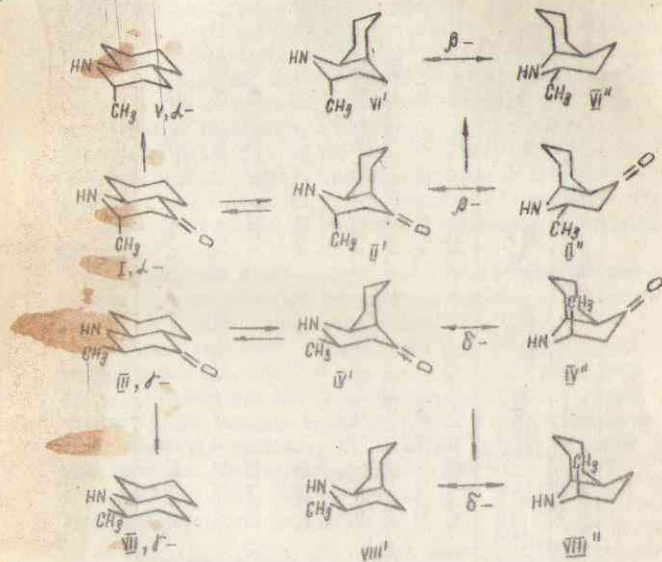


Нами получены все четыре теоретически возможные изомеры декагидрохинональдина восстановлением по Кижнеру индивидуальных изомеров 2-метил-4-кетодехагидрохинолина (схема I).

При восстановлении каждого из изомеров I, II, III образуется смесь двух энантимеров. Так как, согласно механизму реакции Кижнера, в процессе восстановления асимметрия атомов, в том числе и стоящих в  $\alpha$ -положении к карбонилу, не затрагивается, образование из индивидуальных кетонов смеси транс- и цис-изомеров декагидрохинональдина связано с изомеризацией кетонов или гидразонов. Так восстановление  $\alpha$ - и  $\beta$ -кетонов (I и II) дает смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров декагидрохинональдина (V и VI) примерно в одном и том же соотношении (~ 5:1). Восстановление  $\gamma$ -кетона (III) также дает смесь изомеров декагидрохинональдина VII и VIII, но с большим преобладанием транс-изомера (93:7).

Полученные изомеры декагидрохинональдина, как и их производные, согласно анализу и масс-спектрометрическим исследованиям, имеют элементарный состав и молекулярный вес, соответствующий расчетному.

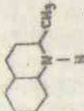
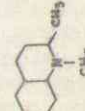
Схема I



Строение изомеров доказано встречным синтезом транс-изомеров декагидрохинональдина (V и VI) путем восстановления дитиоэлимогидридом 4-хлорпроизводных, полученных из соответствующих изомеров 2-метил-4-оксидехагидрохинолина, изомерия которых была изучена ранее. В таблице I приведем физико-химические характеристики изомеров декагидрохинональдина, 1-метилдекагидрохинональдина, а также их различных производных. Рассмотрение этих характеристик с точки зрения конформационного анализа позволяет в сочетании с химичес-



Таблица 1

Формула	Изомер и индекс	Производное		Плотность	Физико-химические константы		MR
		т. кип., °С	т. пл., °С		20	20	
		Остаток	Циклогалоген	Докристалл	$d_4^{20}$	Вязк. Коэф. при 20°	
	$\alpha$ -I	88-89(12)	284-285	145-146	1,4855	0,9266	47,42
	$\beta$ -II	78-79(7)	221-222	192-195	1,4862	0,9287	47,03
	$\gamma$ -III	75-75,5(8)	295-294	149-150	1,4785	0,9060	47,36
	$\delta$ -VIII	86,5-87,5 (14)	260-261	166-167	1,4850	0,9234	47,00
	$\alpha$ -	220-221 (690)		169-170	1,4850	0,9204	51,85
	$\beta$ -	78-78,5(2)	157-158		1,4870	0,9284	51,85
	$\gamma$ -	215-217 (690)	140-141	203-204	1,4785	0,9085	52,00
	$\delta$ -	68-69(2)	149-150		1,4860	0,9185	52,00

ким способом доказательства конфигурации оделать заключение о конформациях изомеров декагидрохиналдрина и I-метилдекагидрохиналдрина. Так, согласно правилу Ауверса, изомеры с экваториальными заместителями должны иметь меньшую плотность, показатель преломления и температуру кипения и большую молекулярную рефракцию. Соответственно этому  $\gamma$ -изомер имеет все заместители в экваториальном положении (УП), а его эпимер -  $\delta$  должен отличаться от него сочленением циклов (УП).  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеры должны иметь одиназовое количество аксиальных и экваториальных заместителей, что соблюдается, если приписать  $\beta$ -изомеру вывернутую по отношению к транс-изомеру конформацию У1".

Инфракрасные и ПМР-спектры изомеров декагидрохиналдрина полностью подтверждают конформации, приписанные на основе химических и физико-химических данных.

Изомеры декагидрохиналдрина были получены нами также гидрированием хиналдрина на скелетном никелевом катализаторе под давлением при 200°C. Комбинацией двух хроматографических методов анализа - газожидкостного и тонкослойного на окиси алюминия - показано, что катализат состоит из смеси трех изомерных декагидрохиналдринов - 16%  $\alpha$ -изомера (У), 46%  $\gamma$ -изомера (УП), 34%  $\delta$ -изомера (УП) и около 4% неидентифицированного соединения.

## II. Синтез и пространственное строение изомеров 2-метил-4-хлордекагидрохинолина и 2-метил-октагидрохинолина

Изомеры 2-метил-4-хлордекагидрохинолина и 2-метил-октагидрохинолина получены из индивидуальных изомеров 2-метил-4-оксидекагидрохинолина действием пятихлористого фосфора и хлористого тионила. Известно, что в ряду стероидных соединений нуклеофильное замещение гидроксила на хлор под действием хлоридов фосфора протекает с обращением конфигурации, а при действии хлористого тионила - без обращения, но в присутствии аминов, как и в первом случае, - с обращением. В ряду производных пиперидина реакция замещения изучена

в значительно меньшей степени, чем в ряду циклогексана. Кроме того, исследования проводились на конформационно-лабильных моноциклических производных пиперидола-4, стереохимическая картина в которых усложнена возможностью инверсии цикла.

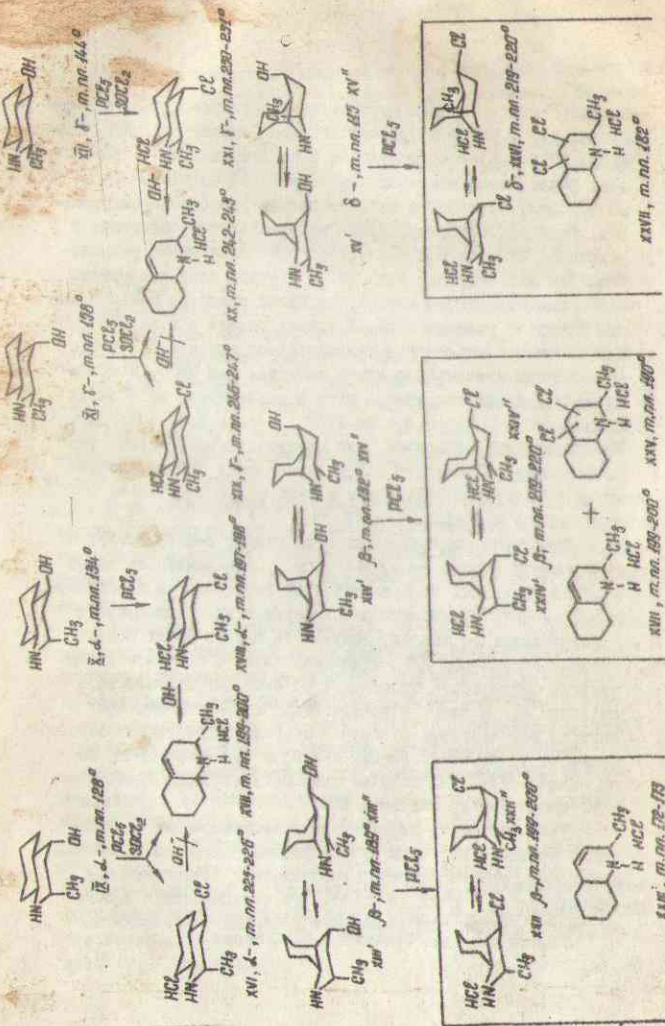
Нами изучалось замещение гидроксильной группы на четырех транс- и трех цис-изомерах 2-метил-4-оксидекагидрохинолина. На схеме 2 показаны пути синтеза и продукты реакций. Для анализа продуктов нами использовались ИК-спектры, тонко-слойная хроматография, реакция дегидрохлорирования. Анализируя результаты, полученные при реакции замещения, можно сделать следующие заключения.

2-Метил-4-оксидекагидрохинолин при замещении гидроксильной группой действовал как пятичленный фосфор, так и хлористого тионил, образуя хлорпроизводные с тем же строением углеродного декагидрохинолинового скелета, но с обращенной конфигурацией заместителя при C<sub>2</sub>. В ИК-спектрах 2-метил-4-хлор-транс-декагидрохинолинов XVI, XVII, полученных из аминоспиртов IX и XI с аксиальной гидроксильной группой, имеются интенсивные полосы в области 780 см<sup>-1</sup>, свидетельствующие о наличии экваториальной C-Cl связи. Эти хлорированные при действии на них спиртового раствора щелочи не отщепляют галогеноводород. Изомеры 2-метил-4-хлор-транс-декагидрохинолина XVIII, XIX, полученные из эпимеров с экваториальной гидроксильной группой, в ИК-спектре имеют поглощение в области 650-750 см<sup>-1</sup> и легко дегидрохлорируются под действием щелочи. Эти факты свидетельствуют в пользу аксиальной связи C-Cl.

Нуклеофильное замещение гидроксильной группы на хлор в ряду эпимерных транс-аминоспиртов с экваториальной оксигруппой приводит к количественному выходу аксиальных хлорпроизводных, замещение в ряду изомеров с аксиальной гидроксильной группой смеси экваториального хлорпроизводного и соответствующего 2-метил-4-оксидекагидрохинолина. Таким образом отщепление воды от спиртов под действием нуклеофильных агентов является стереоспецифическим процессом.

Спирты цис-ряда, способные к инверсии, существуют,

Схема 2





согласно нашим прежним определениям, преимущественно (спирт с т.пл. 115°, XV) или предпочтительно (спирты с т.пл. 189°, 132°, XII и XIV) в конформациях с экваториальными гидроксильными группами. Образование неопределенных соединений из цис-спиртов, по-видимому, связано с существованием равновесия конформеров. Количество образующегося неопределенного соединения в некоторой степени может отражать состояние этого равновесия. Так для спирта с т.пл. 132° β-ряда доля конформера XIV<sup>1</sup> значительна, и следствием этого является больший выход продукта дегидратации. В случае спирта с т.пл. 189° (XII), конформация с аксиальной гидроксильной группой XII<sup>1</sup> термодинамически значительно менее выгодна, чем XII<sup>2</sup>, и поэтому неопределенное соединение хотя и образуется, но с очень малым выходом. Спирт с т.пл. 115° δ-ряда вообще не дает 2-метилоктагидрохинолина, что свидетельствует о том, что конформация XV<sup>1</sup> в тесной взаимосвязи с тремя 1,3-диаксиметальными взаимодействиями не реализуется совершенно и этот спирт существует исключительно в конформации XV<sup>2</sup>.

Положение двойной связи в изомерных 2-метилоктагидрохинолинах в ряду α-β-изомеров устанавливалось на основании следующих соображений. Тот факт, что из аминоспиртов IX и XIV, отличающихся сочетанием циклогексанового и пипериданового циклов, получается одно и то же неопределенное соединение XII<sup>1</sup>, свидетельствует о том, что дегидратация аминоспирта происходит за счет углового водородда при C<sub>10</sub> и ведет к исчезновению цис-транс-изомерии циклов. Соответственно второму неопределенному соединению, имеющему ту же конфигурацию при C<sub>2</sub> и C<sub>9</sub>, полученному из цис-аминоспирта XII, следует приписать строение 2-метил-Δ<sup>3</sup>-цис-октагидрохинолина XIII.

Таким образом, хотя для всех исследованных соединений в принципе возможен для направления реакции 1,2-эламинирования, из рассмотренных результатов, полученных для изомеров α-β ряда, следует, что реализуется с высокой стереоспецифичностью сцепление третьего водорода со-

гласно правилу Вайцева. В соответствии с этим, наиболее вероятной структурой 2-метилоктагидрохинолина, получаемого из аминоспирта γ-ряда (XI) действием хлористого тионила и пятихлористого фосфора и из 2-метил-4-хлордекагидрохинолина XII действием спиртового раствора едкого кали, является структура XX.

### III. Пространственное строение и основность производных декагидрохинолина

В одной из наших первых работ (1965 г.) нами на конформационно-жесткой модели 2-метил-4-оксидекагидрохинолина было показано, что основность изомеров зависит от пространственной направленности гидроксильной группы и метильного радикала и не связана, как ранее полагали в случае тропинов, с образованием внутримолекулярной водородной связи между N и OH в форме ваины. В исследованных нами изомерах образование такого рода связи невозможно вследствие жесткого сочетания пиперидинового и циклогексанового циклов.

С целью изучения этой зависимости, имея в виду дать ей количественную оценку, мы рассмотрели влияние на основность полярности и пространственной направленности заместителей в положении 1, 2 и 4 в ряду изомерных производных декагидрохинолина.

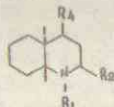
Измерения рКа проводились в воде при 25°C потенциометрическим титрованием O,01 н. растворов гидроксидов O,1 н. раствором едкого кали в инертной атмосфере на приборе ЛМН-60 со стеклянным электродом НИТ-5579, калиброванным по двум буферным растворам - насыщенному раствору бикарбоната калия и 0,05 М раствору бури. В качестве электрода сравнения использовался насыщенный хлоридный электрод. Величины рКа рассчитывались по уравнению

$$pKa = pH - \lg \frac{[A_m]}{[AH^+]}$$

с учетом поправки на концентрацию ионов гидроксида. Каждое соединение титровалось не менее трех раз. Воспроизводимость результатов на независимо приготовленных растворах составляла ±0,04 ед. рКа.

При изучении влияния полярности заместителей на основность варьируемыми параметрами являлись алкильный радикал при N в третичных аминах и заместитель, находящийся в  $\gamma$ -положении к азоту во вторичных аминах. В соответствии с этим отдельно рассматривается влияние электроотрицательности алкильного радикала и влияние электроотрицательности и пространственной ориентации заместителя в  $\gamma$ -положении.

Основность третичных аминов - изомерных производных декагидрохинолина общей формулы



представлена в таблице 2.

Строение изомеров декагидрохинолина обсуждено в первой части данной работы, а строение изомеров 2-метил-4-окси-декагидрохинолина и соответствующих 1-алкильных производных опубликованы ранее и приведены на схемах 2 и 3.

На рис. I отложены  $pK_a$  аминов в зависимости от индукционных констант Тафта  $\sigma^*$  N-алкильных заместителей производных транс-декагидрохинолина.

Корреляция основности аминов (преимущественно алифатических) с индукционными константами заместителей была исследована ранее Холлом. Им было показано, что основность третичных аминов хорошо коррелируется с  $\sigma^*$  константами согласно уравнению  $pK_a = -3,30\sum\sigma^* + 9,61$ , где  $\sum\sigma^*$  - сумма  $\sigma^*$  заместителей у азота.

На рис. I видно, что все исследованные нами 1-алкил-транс-декагидрохинолины, независимо от строения и степени замещения, дают прямые, параллельные прямой корреляции третичных аминов Холла (на рис. I - прерывистая линия). Поскольку с этой прямой хорошо коррелирует практически все третичные амины, независимо от величины заместителей, есть основание считать, что полученные для производных декагидрохинолина корреляционные прямые тоже должны совпадать с этой прямой, если учесть величину  $\sigma^*$  циклического безазотисто-

Таблица 2

Основность 2,4-замещенных 1-алкил-транс-декагидрохинолина в воде при 25°C

№ п/п	№ №	R			T, пл, °C		pKa
		R <sub>4</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	гидро-хлорид	основ-янина	
1	-	H	H	CH <sub>3</sub>	191-192	жидк.	10,08
2	Уа	"	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	162-163	"	10,61
3	Уб	"	"	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	133-134	"	11,01
4	УПа	"	"	CH <sub>3</sub>	140-141	"	10,40
5	УПб	"	"	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	125-126	"	10,76
6	IXа	OH	"	CH <sub>3</sub>	257-258	148-149	9,88
7	IXб	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	201-202	125-126	10,32
8	IXв	"	"	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	247-248	88-89	10,32
9	IXг	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	203-204	102-103	9,52
10	IXд	"	"	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	195-196	86-87	10,44
11	IXе	"	"	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	140-141	81-81,5	10,45
12	XIа	"	"	CH <sub>3</sub>	152-153	130-131	9,63
13	XIб	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	177-179	125-127	10,01
14	XIв	"	"	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	не крист.	131-132	10,01
15	XIг	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	"	114-115	9,16
16	Xa	"	"	CH <sub>3</sub>	238-239	116-117	9,45
17	Xб	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	224-225	97-98	9,86
18	Xв	"	"	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	219-220	жидк.	9,81
19	Xг	"	"	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	235-236	92,5-93	9,08
20	Xд	"	"	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	214-215	56-57	9,88
21	Xе	"	"	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	225-226	43-44	10,06
22	XПа	"	"	CH <sub>3</sub>	173-175	87-88	9,26
23	XПб	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	237-238	132-134	9,67
24	XПв	"	"	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	21-213	109-110	9,56
25	XПг	"	"	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	153-154	121,5-123	8,82
26	XПд	"	"	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	203-204	113-114	9,65



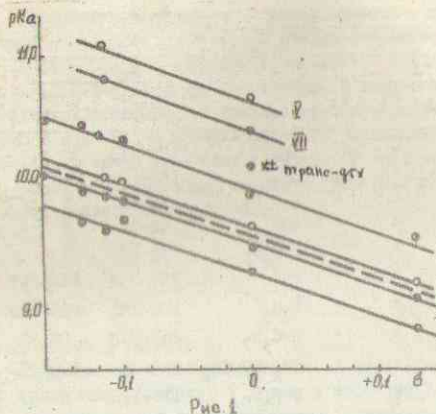


Рис. 1

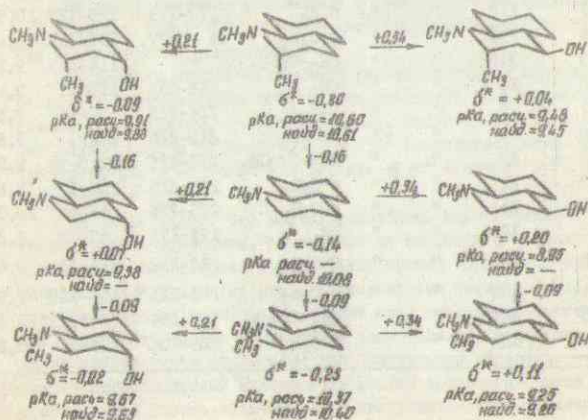


Схема 3

го радикала. Различные сдвиги от прямой Холла свидетельствуют о том, что в случае стереоизомеров  $\sigma^{\text{H}}$  этих радикалов различны (см. таблицу 3). Такой метод определения "вторичных"  $\sigma^{\text{H}}$ -констант был применен Холлом для нахождения индукционных констант безазотистых радикалов пиперидина, морфолина и других сложных заместителей.

Таблица 3  
Индукционные константы замещенных безазотистых декагидрохинолиновых бирадикалов

Радикалы							
Индекс структур	-	V	VII	IX	XI	X	XII
$\sigma^{\text{H}}$	-0,14	-0,30	-0,23	-0,10	-0,01	+0,05	+0,11

Таким образом, нами найдена для незамещенного транс-декагидрохинолинового радикала  $\sigma^{\text{H}} = -0,14$ . Далее, используя эту величину, можно количественно оценить влияние заместителей. Так, замещение экваториального водорода на метил в  $\alpha$ -положении дает  $\Delta \sigma^{\text{H}} \text{CH}_3 (\text{экв.}) = -0,09$ , то же для аксиального метила дает  $\Delta \sigma^{\text{H}} \text{CH}_3 (\text{акс.}) = -0,16$ . Сравнение изомеров 2-метилдекагидрохинолина с изомерами 2-метил-4-оксидекагидрохинолина дает средние значения для аксиального гидроксидла  $\Delta \sigma^{\text{H}} \text{OH} (\text{акс.}) = +0,21$ , для экваториального гидроксидла  $\Delta \sigma^{\text{H}} \text{OH} (\text{экв.}) = +0,34$ . На основании этих данных построена схема 3, которая позволяет рассчитывать значения  $pK_a$  для I-алкильных замещенных декагидрохинолинов, декагидрохинолинов и их 4-оксипроизводных.

Из представленных данных вытекают следующие следствия.  
I. Электроноакцентное (донорное) действие заместителей, присоединенного к циклу, зависит от его пространственного расположения относительно цикла.



2. Действие заместителей разного рода (полярных и алкильных) аддитивно.

Как было показано выше замещение экваториального или аксиального водорода на метил дает разницу  $\sigma^{\#}$  соответственно  $-0,09$  и  $-0,16$ . Поскольку метил по условиям нормировки имеет  $\sigma^{\#} \text{CH}_3 = 0$ , то отсюда вытекает, что действие на реакционный центр (п-пара азота) экваториального водорода составляет  $+0,09$ , а аксиального  $+0,16$ . С другой стороны, известно, что проводимость действия алкилов и водорода через углерод в алициклических соединениях равна  $0,204$ . Таким образом действие водорода через углеродный атом в ряду алифатических соединений составляет  $+0,49 \cdot 0,204 = +0,10$ . Экспериментально найденное нами влияние экваториального  $\alpha$ -водорода на азот равно практически той же величине ( $+0,09$ ). Следовательно, экваториальный  $\alpha$ -водород по своим свойствам равноценен водороду в алифатических соединениях. Вклад же аксиального  $\alpha$ -водорода оказывается значительно большим. Можно было бы предположить, что различная основность эимеров, отличающихся ориентацией метила в  $\alpha$ -положении, обусловлена стерическим фактором - различным пространственным затруднением сольватации азота, вызываемым аксиальной и экваториальной метильными группами. Однако, как показано Холлом, у третичных аминов пространственные затруднения сольватации, по-видимому, не существенны. Например, в ряду  $\alpha$ -замещенных пиперидина наибольшей основностью обладает 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин. Аналогично и в нашем случае, замена водорода на более объемистый радикал - метил - приводит не к уменьшению основности, а, наоборот, к ее увеличению. Таким образом, разницу в основности изомеров с аксиальным и экваториальным метилом следовало бы отнести, по нашему мнению за счет специфического взаимодействия аксиального  $\alpha$ -водорода с аксиальной п-парой азота, проявление которого у производных пиперидина отмечалось ранее рядом авторов на основании изучения ИК-спектров и спектров ПМР.

Как уже отмечалось, аксиальный и экваториальный гидро-

ксид также аддитивно вносят вполне определенный вклад в суммарную  $\sigma^{\#}$  замещенного безазотистого транс-декагидрохинолинового радикала. С целью показать общий характер этого влияния, нами проведено исследование зависимости основности производных 2-метил-транс-декагидрохинолина от полярности и пространственной ориентации заместителей при  $C_4$ .

Конфигурация исследованных стереоизомерных рядов представляют полный набор вариантов, возможных для данной структуры



где X = H, OH, OSOCH<sub>3</sub>, Cl, ONO<sub>2</sub>.

Если иметь в виду, что среди алифатических соединений исследовано только несколько серий, включающих заместителей в жесткие циклические структуры, а серии с переменным положением полярного заместителя почти отсутствуют, исследование таких пространственно-изомерных серий нам казалось заслуживающим внимания.

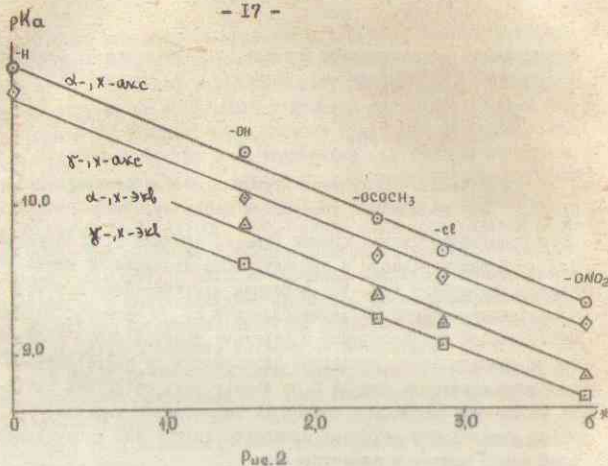
В таблице 4 приведены значения pK<sub>a</sub> изученных соединений и их конфигурации, на графике 2 представлена зависимость величин pK<sub>a</sub> от  $\sigma^{\#}$ . Выбор заместителей сделан таким, чтобы по возможности охватить больший интервал шкалы  $\sigma^{\#}$ .

Как видно, для всех стереоизомерных серий, независимо от пространственной направленности заместителей, наблюдается хорошая корреляция основности от индукционных констант. Различия в основности, найденные выше для эимерных аминоспиртов, сохраняются для других заместителей при  $C_4$ . Общим правилом для этих производных является то, что изомеры с аксиальным полярным заместителем имеют большую константу основности, чем изомеры с экваториальным заместителем. Зависимость основности от положения метила при  $C_2$  сохраняется

Таблица 4

Значения рКа изомерных 4-замещенных 2-метил-  
транс-декагидрохинолина в воде при 25°C.

№ п/п	Соответствующий индекс	Заместитель	Сочленение	Положение	рКа	$\sigma_x^*$	
п/п	структура	Индекс	циклов	циклов			
	Тиддеманна			группы			
	гидрохинолина			и связи			
				C <sub>8</sub> -O <sub>9</sub>			
1	α	У	Н, Н	транс	транс	10,91	0
2	β	УI	Н, Н	цис	транс	10,91	0
3	γ	УII	Н, Н	транс	цис	10,73	0
4	δ	УIII	Н, Н	цис	цис	10,75	0
5	α	IX	Н, OH(акс.)	транс	транс	10,34	+1,55
6	α	X	Н, OH(эkv.)	транс	транс	9,88	"
7	γ	XI	Н, OH(акс.)	транс	цис	10,07	"
8	γ	XII	Н, OH(эkv.)	транс	цис	9,64	"
9	α	XIII	Н, Cl(акс.)	транс	транс	9,67	+2,90
10	α	XIV	Н, Cl(эkv.)	транс	транс	9,19	"
11	γ	XV	Н, Cl(акс.)	транс	цис	9,58	"
12	δ	XVI	Н, Cl(эkv.)	транс	цис	9,08	"
13	α	XVII	Н, OSOCH <sub>3</sub> (акс.)	транс	транс	9,90	+2,45
14	α	XVIII	Н, OSOCH <sub>3</sub> (эkv.)	транс	транс	9,36	"
15	γ	XIX	Н, OSOCH <sub>3</sub> (акс.)	транс	цис	9,68	"
16	δ	XX	Н, OSOCH <sub>3</sub> (эkv.)	транс	цис	9,22	"
17	α	XXI	Н, ONO <sub>2</sub> (акс.)	транс	транс	9,36	+3,85
18	α	XXII	Н, ONO <sub>2</sub> (эkv.)	транс	транс	8,88	"
19	δ	XXIII	Н, ONO <sub>2</sub> (акс.)	транс	цис	9,24	"
20	γ	XXIV	Н, ONO <sub>2</sub> (эkv.)	транс	цис	8,75	"



такой же, как и в случае описанных выше изомеров I-эkvил-4-  
оксидекагидрохинолина.

Таблица 5

Корреляция основности стереоизомерных рядов 2-метил-  
4-X-транс-декагидрохинолина с индукционным постоянными  
или  $\sigma_x^*$  (вода, 25°C)

Серия	$\rho^*$	$r$	s	рКа	$\Delta Z_{цикл.} = \frac{\rho^*_{X-цикл.}-\rho^*_{H-Y}}{\rho^*_{X-Y}}$
α-,X-акс	-0,41±0,01	0,998	0,05	10,92	0,128±0,002
α-,X-эkv	-0,43±0,01	0,998	0,04	10,49	0,133±0,006
γ-,X-акс	-0,39±0,02	0,992	0,08	10,69	0,121±0,007
γ-,X-эkv	-0,38±0,01	0,999	0,02	10,22	0,118±0,005

Центральная научная  
БИБЛИОТЕКА  
Академии наук Кыргызской ССР



Проводимость индукционного влияния, рассчитанная из фактора затухания  $Z_{CH_2} = 0,388$  по уравнению (I), равна 0,117.

$$Z_{св.} = \sum_i^N (Z_{CH_2})^{n_i} \quad (I)$$

( $n_i$  - количество углеродных атомов в  $i$ -той углеродной цепочке,  $N$  - количество углеродных цепочек).

Одинаковый наклон прямых (рис. 2, таблица 5) и совпадение экспериментального и рассчитанного значений  $Z$  цикла свидетельствует о том, что передача индукционного эффекта в циклических системах осуществляется по  $\sigma$ -связям. Однако классическое представление о передаче индукционного эффекта по  $\sigma$ -связям не предполагает зависимости от пространственной направленности связей и не в состоянии объяснить причину различной основности эномеров. Естественно выглядит попытка связать эти различия с электростатическим взаимодействием между азотом и заместителем.

Используя для этой цели уравнение Кирквуда-Вестгеймера, мы получим

$$\lg \left( \frac{K_N}{K_N} \right)_{акс.} - \lg \left( \frac{K_N}{K_N} \right)_{экв.} = \mu_x \left[ \frac{\cos \theta}{D_e \cdot r^2} (акс.) - \frac{\cos \theta}{D_e \cdot r^2} (экв.) \right] \frac{N \cdot e}{2,3RT}$$

или при условии равенства  $D_e$  и постоянства  $\theta$  и  $r$  аксиально и экваториально замещенных соединений

$$\lg K_{x,акс.} - \lg K_{x,экв.} = \mu_x \cdot const$$

Таким образом, при увеличении полярности связи  $C_N-X$ , т.е. с возрастанием величины  $\sigma^N$  заместителя, мы должны получить в случае эномеров прямые, расходящиеся под некоторым углом из точки для незамещенного соединения. С другой стороны, можно было бы представить, что различие в основности аксиальных и экваториальных изомеров обусловлено различной сольватацией аксиальных и экваториальных заместителей вследствие различной их пространственной затрудненности. Хотя различия в сольватации не исключаются, они, по-видимому, не являются существенными по следующим причинам. Так, при ис-

следовании способности гидроксильных изомеров 2-метил-4-оксиде-нагидрохинолина к образованию водородных связей с дибутыловым эфиром было показано отсутствие корреляции между предэкспоненциальным множителем уравнения Аррениуса и углом доступности гидроксильной группы от его ориентации. Корреляция между основностью и индукционными константами сохраняется и в растворителях, неспособных к сольватации заместителей. Наличие корреляции для различных по характеру сольватации заместителей  $-N$ ,  $OH$ ,  $Cl$ ,  $ONO_2$  также свидетельствует в пользу того, что различие в сольватации заместителей, во всяком случае, не является главной причиной различной основности аксиальных и экваториальных изомеров. Таким образом, ни один из известных механизмов передачи индукционного влияния не может полностью объяснить полученный результат.

В молекуле X-цикл-У можно рассматривать заместитель X и реакционный центр (цикл -У), либо заместитель (X-цикл-) и реакционный центр-У.

При этом независимо от способа рассмотрения выполняется уравнение Тафта

$$\lg K_x = \rho_{цикл-У}^* \cdot \sigma_x^* + \lg K_{x_0-цикл} \quad (2)$$

$$\lg K_x = \rho_y^* \cdot \sigma_{x-цикл}^* + \lg K_{x_0} \quad (3)$$

В зависимости от способа рассмотрения, различия в основных свойствах эномеров можно отнести в первом случае за счет неравенства

$$\lg K_{x_0(акс.)-цикл} \neq \lg K_{x_0(экв.)-цикл}$$

во втором - за счет

$$\sigma_{x(акс.)-цикл}^* \neq \sigma_{x(экв.)-цикл}^*$$

Но при любом способе рассмотрения можно сказать, что физический смысл различий в свойствах эномеров связан с различным взаимодействием аксиальных и экваториальных заместителей с циклом.

На рис. 3 представлена зависимость, выражаемая уравнением (2). Для стереоизомерных рядов, отличающихся только положением заместителя при  $C_N$ , в качестве незамещенного сое-

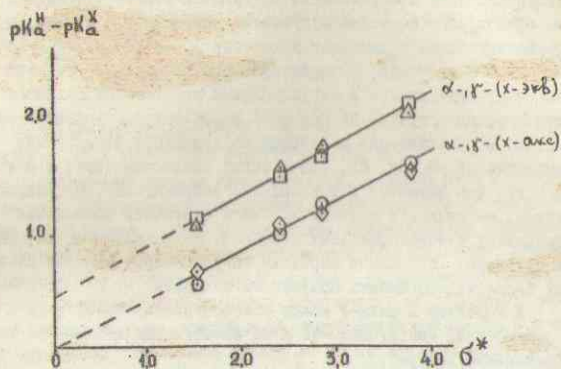


Рис. 3

динения служит один изомер - соответствующий декагидро-  
 жинальдин. Поэтому на оси ординат (рис.3) отложена разность  
 $pK_a$  замещенного и соответствующего незамещенного соединения.  
 Тот факт, что корреляционная прямая для аксиальных замести-  
 телей ( $\alpha$ -, X-акс;  $\gamma$ -, X-акс) проходит через начало координат,  
 говорит о том, что замещение аксиального атома водорода  
 (при сохранении экваториального) вызывает только индукцион-  
 ное влияние по  $\beta$ -связям. Замещение экваториального водо-  
 рода (при сохранении аксиального) вызывает дополнительное  
 влияние, не связанное с индукционными свойствами полярных за-  
 местителей. Это заставляет сделать предположение либо о не-  
 эквивалентности замещаемых атомов водорода, либо вообще о  
 различном взаимодействии аксиальных и экваториальных поляр-  
 ных и неполярных заместителей с ядром. Это различие харак-  
 терно для самой циклической системы и поэтому остается по-  
 стоянным и не зависит от индукционных свойств заместителей.

Физическая природа этого явления не может быть полностью по-  
 ятна без привлечения к решению задачи квантовой химии, физи-  
 ческих методов исследования молекул, в первую очередь таких  
 как ЯМР, ЭПР, рентгеноструктурный анализ, измерение диполь-  
 ных моментов.

Исследование основности и связи ее со строением имеет  
 и практический аспект. Закономерности, найденные на конфор-  
 мационно жестких молекулах, могут быть использованы как ме-  
 тод определения конфигурации замещенных пиперидиновых систем  
 и изучения конформационных равновесий, что нами и было ис-  
 пользовано для доказательства конфигураций некоторых произ-  
 водных *цис*-декагидрохинолина и пиперидина.

Синтезированные нами соединения, а именно хлоритово-  
 дородные соли  $\alpha$ - и  $\gamma$ -транс-изомеров декагидрохинальдина,  
 1-метилдекагидрохинальдина и йодметилата, были испытаны в ка-  
 честве веществ, понижающих кровяное давление. Фармакологи-  
 ческие исследования, проведенные в Институте физиологии АН  
 КазССР, показали перспективность некоторых из синтезиро-  
 ванных препаратов и позволили найти определенную зависи-  
 мость физиологического действия от пространственного строе-  
 ния.

## В В О Д Й

### I

1. Восстановлением стереоизомеров 2-метил-4-метилдека-  
 гидрохинолина по Кижнеру получены четыре теоретически воз-  
 можных изомера декагидрохинальдина. Строение полученных  
 изомеров доказано химическими (встречные синтезы, стерео-  
 химические правила) и физическими (инфракрасная спектро-  
 скопия и ядерно-магнитный резонанс) методами.

2. В условиях восстановления по Кижнеру происходит  
 изомеризация циклических кетонов при  $C_{10}$  с сохранением  
 конфигурации у  $C_2$  и  $C_9$ .



3. При гидрировании хинаялина на скелетном никелевом катализаторе образуется смесь транс- и цис-изомеров декагидрохинаялина с подавляющим преобладанием изомеров с экваториальной метильной группой.

II

1. На основе семи изомеров 2-метил-4-окси-декагидрохинолина синтезированы стереоизомерные 2-метил-4-хлордекагидрохинолины и 2-метилхлордекагидрохинолины. Строение их установлено на основании ИК-спектров и изучения реакций дегидрохлорирования.

2. На конформационно-жестких соединениях показано, что нуклеофильное замещение гидроксильной группы на хлор под действием пятихлористого фосфора и хлористого тионила в ряду пиперидин-содержащих циклических систем идет с обращением конфигурации.

3. На основании изучения продуктов реакции элиминирования, отсутствующей нуклеофильному замещению, показано, что отщепление воды происходит почти исключительно из 4,10-диаксиального положения. Подобная стереохимическая направленность реакции элиминирования наблюдается и при действии спиртового раствора щелочи на изомеры 2-метил-4-хлордекагидрохинолина.

III

1. Изучена основность изомеров I-алкил-2-метил- и I-алкил-2-метил-4-окси-декагидрохинолина с жестким (транс)-сочленением циклов в воде при 25°C в зависимости от пространственного строения изомеров и индукционных свойств заместителей у азота. Показано:

а) основность изученных изомеров хорошо коррелирует с индукционными константами алкильных заместителей у азота;

б) основность изомерных спиртов зависит от пространственной направленности гидроксильной группы в положении 2. Вклад в изменение основности гидроксильной группы метила аддитивен;

в) различное влияние метила в положении 2 обусловлено замещением неравноценных по своему действию атомов водорода.

Влияние на основность аксиального  $\alpha$ -водорода значительно сильнее, чем экваториального. Предполагается, что это

связано с транс-копланарным взаимодействием аксиальных  $\alpha$ -водородов со свободной электронной парой азота.

2. Изучена основность стереоизомеров 2-метил-4-X-транс-декагидрохинолина ( $X = H, OH, OCOCH_3, Cl, ONO_2$ ) в зависимости от строения изомеров и полярности заместителей в положении 4. Показано:

а) основность каждой стереоизомерной серии хорошо коррелирует с индукционными константами полярных заместителей в положении 4, причем проводимость цикла, независимо от пространственной направленности заместителя (ано-, энв-), в пределах точности эксперимента одинакова;

б) изомеры с аксиальными полярными заместителями в положении 4 и аксиальным метилом в положении 2 имеют большую основность, чем изомеры с соответствующими экваториальными заместителями;

в) разница основности между рядами с аксиальными и экваториальными заместителями в положении 4 на всем исследованном интервале индукционных констант постоянна и не зависит от величины индукционных констант.

3. Ни эффект поля, ни классический индукционный эффект по  $\sigma$ -связям не могут объяснить одинаковую проводимость влияния аксиальных и экваториальных заместителей и постоянной разницы между основностями аксиальных и экваториальных изомеров. В связи с этим возможны следующие предположения:

а) неэквивалентность водородов в неэтиленной циклической системе или

б) зависимость передачи индукционного эффекта по  $\sigma$ -связям от их пространственной направленности, или

с) существование дополнительного механизма передачи влияния, связанного с жестким антикопланарным расположением связей цикла и заместителя, приближающегося в случае пространственно ориентированных жестких промежуточных цепей и исчезающего при их свободном вращении.

Результаты работы изложены в статьях.

1. Д.В.Соколов, Г.С.Литвиненко, В.И.Артекин. Стереохимия азотистых гетероциклов. X. Относительно пространственной направленности гидрирования изомеров 2-метил-4-нордекагидрохинолина. Изв. АН КазССР, сер.хим., 1961, вып. I (19), 75.
2. Д.В.Соколов, Г.С.Литвиненко, В.И.Артекин, А.А.Андрусенко. Стереохимия азотистых гетероциклов. XI. Влияние пространственной ориентации и полярности заместителей на основность производных декагидрохинолина и пиперидина. Изв. АН КазССР, сер.хим., 1965, вып. 4, 73.
3. В.И.Артекин, Д.В.Соколов, Г.С.Литвиненко, Л.К.Оразбаева. Стереохимия азотистых гетероциклов. XII. Синтез и пространственное строение изомеров декагидрохиналидина. Изв. АН КазССР, сер.хим., 1967, № 5, 57.
4. Г.С.Литвиненко, В.И.Артекин, А.А.Андрусенко, Д.В.Соколов, К.И.Хлуднева. Стереохимия азотистых гетероциклов. XIII. Относительно проводимости влияния водорода в шестичленной гетероциклической системе. Реакционная способность орг. соединений. 1968, 5, вып. I, 263.
5. А.Е.Люц, О.В.Агашкин, В.И.Артекин, Г.С.Литвиненко, Д.В.Соколов. Конфигурация и реакционная способность циклических и гетероциклических соединений. II. Масс-спектры стереоизомерных декагидрохиналидинов. Изв. АН КазССР, сер.хим., 1968, № 2, 48.
6. С.С.Часликова, В.И.Артекин, О.В.Агашкин, Г.С.Литвиненко, Д.В.Соколов. Конфигурация и реакционная способность циклических и гетероциклических соединений. III. Влияние геометрии аминок спиртов на свойства аминок групп. Изв. АН КазССР, сер.хим., 1968, № 3, 52.
7. О.В.Агашкин, В.И.Артекин, Г.С.Литвиненко и др. Атлас инфракрасных спектров пространственных изомеров производных декагидрохинолина. Изд-во "Наука", АН КазССР, 1969.
8. В.И.Артекин, Г.С.Литвиненко, Д.В.Соколов. Стереохимия азотистых гетероциклов. XIV. Синтез и пространственное строение изомеров 2-метил-4-хлордекагидрохинолина и 2-метил-октагидрохинолина. Изв. АН КазССР, сер.хим., 1969 (в печати)

Основные положения диссертационной работы доложены:

- 1) на II Всесоюзной конференции по исследованию строения и реакционной способности физическими методами. 1966, г. Фрунзе. (Тезисы докладов конференции, стр.150);
- 2) на Всесоюзной конференции "Связь химического строения и свойств в ряду азотсодержащих гетероциклов". 1967, г. Свердловск. (Тезисы докладов конференции, стр.44).



Подписано к печати 20 мая 1969г.  
Тираж 200 экз. УГ № 02805. Отпечатано  
на роталпринте ИЯФ АН КазССР.  
Заказ № 346.