

Л. М. Косточка, В. П. Лезина

ИМИН-ЕНАМИННАЯ ТАУТОМЕРИЯ ОСНОВАНИЙ ШИФФА ТРОПАНОНА

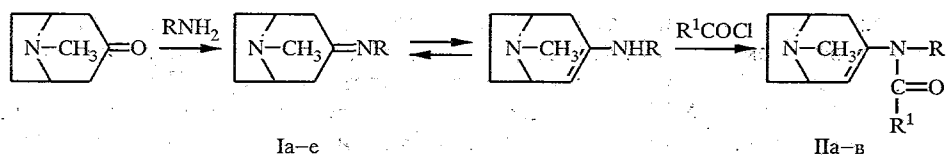
Методом спектроскопии ПМР показано наличие имин-енаминной таутомерии и оптически активных форм в основаниях Шиффа тропанона. Изучено влияние растворителей и заместителей на таутомерное равновесие системы. Реакцией с хлорангидридами кислот получены продукты N-ацилирования енаминной формы оснований Шиффа.

Основания Шиффа, содержащие в α -положении по отношению к двойной связи углерод-азот подвижный атом водорода, могут проявлять имин-енаминную таутомерию [1].

Известно, что сдвиг таутомерного равновесия в сторону енамина наблюдается в полярных растворителях, способных акцептировать протон и образовывать межмолекулярную водородную связь [1—4]. Аналогичный сдвиг в сторону енамина наблюдается в N-арилзамещенных системах в результате сопряжения электронной пары атома азота с ароматической системой [5—8]. Алкильные заместители при атоме азота сдвигают равновесие в сторону иминной формы [6—8]. Имин-енаминная таутомерия оснований Шиффа тропанона и их реакционная способность не изучены.

В связи с этим представлялось целесообразным выяснить наличие имин-енаминной таутомерии и установить, укладывается ли она в рамки существующих в литературе представлений о влиянии указанных выше факторов на таутомерное равновесие. При этом имеется в виду не только теоретический, но и практический интерес, связанный с синтезом потенциальных физиологически активных соединений.

С этой целью мы синтезировали ряд иминов тропанона Ia—e взаимодействием соответствующего амина с тропаноном в бензоле и толуоле с азеотропной отгонкой воды (табл. 1).



I a R = C₄H₉; б R = *cyclo*-C₆H₁₁; в R = C₆H₅CH—CH₃; г R = C₆H₅CH₂—CH₂; д R = C₆H₅;
е R = *p*-CH₃OC₆H₄; II a R = C₄H₉, R¹ = CH₃; б R = C₆H₅, R¹ = C₃H₇; в R = C₆H₅, R¹ = *p*-ClC₆H₄

Изучение полученных иминов тропанона Ia—e методом ПМР проводили в трех растворителях (CDCl₃, C₅D₅N, (CD₃)₂SO), существенно различающихся по полярности и способности смещать равновесие в сторону образования енаминной формы [3].

Отнесение сигналов в спектрах ПМР проведено на основании литературных данных по тропановым производным [10] и экспериментов по двойному резонансу (табл. 2).

Анализ спектров ПМР соединений Ia—e показал, что в CDCl₃ для всех исследуемых соединений с точностью до $\pm 1\%$ присутствует только иминная форма.

Характеристика и таутомерный состав соединений Ia—e

Соединение	Брутто-формула	$T_{\text{кип.}}^{\circ}\text{C}$ (мм.рт. ст.)	M^+	Содержание енаминной формы в %		Выход, %
				C_5D_5N	$(CD_3)_2SO$	
Ia	$C_{12}H_{22}N_2$	105...108 (1)	194	10	5	78
Iб	$C_{14}H_{24}N_2$	112...115 (1)	220	10	2,5	77
Iв	$C_{16}H_{22}N_2$	134...136 (1)	242	22	6,5	69
Iг	$C_{16}H_{22}N_2$	140...141 (1)	242	8	3	76
Id	$C_{14}H_{18}N_2$	135...137 (1)	214	9	8	30
Ie	$C_{15}H_{20}N_2O$	170...173 (1)	244	15	5	40

Иная картина наблюдается в $(CD_3)_2SO$. Для производных тропанона Ia—e наряду с иминной зафиксирована также енаминная форма, содержание которой колеблется от 2,5% для соединения Iб до 8% для Id. Енаминная форма в спектрах ПМР проявляется в виде дублетного сигнала винильного протона при 4,1...5,0 м. д. и уширенного сигнала протона NH при 3,8...5,0 м. д., мультиплетность которого зависит от заместителя при атоме азота.

Правильность отнесения сигналов в области 3,8...5,0 м. д. к протонам группы $HC=$ и NH енаминной формы в $(CD_3)_2SO$ подтверждена экспериментами по двойному резонансу. Действительно, в случае соединения Ia облучение на резонансной частоте протонов 1-Н, 5-Н (3,19 м. д.) приводит к превращению дублетного сигнала при 4,12 м. д. в синглет, что свидетельствует о наличии взаимодействия между протоном $HC=$ и протоном 1-Н, 5-Н ($J = 5,5$ Гц) енаминной формы. Облучение протонов α -метиленовой группы заместителя при 3,20 м. д. сопровождается превращением триплета при 4,0 м. д. (взаимодействие протонов группы CH_2 с протоном NH енаминной формы, $J = 4,9$ Гц) в синглет.

Для соединения Iб облучение на резонансной частоте протонов 1-Н, 5-Н (3,19 м. д.), а также протона циклогексанового кольца (3,28 м. д.) сопровождается переходом дублетных сигналов при 4,16 ($HC=$, $J = 5,1$ Гц) и 3,81 м. д. (NH, $J = 7,1$ Гц) в синглеты. Для соединения Iг в спектре наблюдалось наложение триплета от протона NH и дублета от $HC=$ енаминной формы (4,20 и 4,22 м. д.), что также подтверждено экспериментами по двойному резонансу при облучении протонов 1-Н, 5-Н (3,14 м. д.) и протонов группы NCH_2 при 2,81 м. д. Для остальных исследуемых соединений химические сдвиги протонов $HC=$ и NH также близки, и при оценке содержания енаминной формы в растворе $(CD_3)_2SO$ учитывалось, что сигнал в области 4,2...5,0 м. д. обусловлен двумя протонами ($HC=$ и NH).

Следует отметить, что поскольку различия в химических сдвигах остальных протонов двух таутомерных форм невелики, расчет содержания енаминной формы проводили из сопоставления интегральной интенсивности сигнала $HC=$, NH или обоих вместе и суммарной интенсивности выделенных сигналов в спектрах ПМР, обусловленных вкладом как иминной, так и енаминной форм.

Более сложная картина наблюдалась в случае C_5D_5N . К сожалению, нам не удалось полностью избавиться от присутствия следов воды в растворителе, сигнал которой перекрывается с сигналами протонов $HC=$ и NH енаминной формы, поэтому определение содержания енаминной формы было проведено косвенно, путем вычитания из суммарной интегральной интенсивности сигнала в области 4,9...5,0 м. д. доли интегральной интенсивности воды.

Таблица 2

Спектры ПМР оснований Шиффа тропанона Ia—e

Соединение	Растворитель	Изомер	Химические сдвиги, δ , м. д.
1	2	3	4
Ia	CDCl ₃		0,85...1,70 и 3,25 (9H, м, C ₄ H ₉); 1,25...1,70 и 2,04 (4H, м, 6-H, 7-H); 2,15...2,75 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,41 (3H, с, NCH ₃); 3,32 (2H, м, 1-H, 5-H)
	C ₆ D ₁₂		0,90...1,70 и 3,20 (9H, м, C ₄ H ₉); 1,25...1,65 и 1,92 (4H, м, 6-H, 7-H); 2,10...2,60 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,31 (3H, с, NCH ₃); 3,14 (2H, м, 1-H, 5-H)
	(CD ₃) ₂ SO		0,87...1,55 и 3,20 (9H, м, C ₄ H ₉); 1,20...1,50 и 1,90 (4H, м, 6-H, 7-H); 1,92...2,15 и 2,37...2,56 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,27 (3H, с, NCH ₃); 3,19 (2H, м, 1-H, 5-H); 4,00 (1H, т, J = 4,9 Гц, NH, енамин); 4,12 (1H, д, J = 5,5 Гц, HC=, енамин)
	C ₅ D ₅ N		0,90...1,75 и 3,20...3,45 (9H, м, C ₄ H ₉); 1,25...1,75 и 1,88 (4H, м, 6-H, 7-H); 2,10...2,79 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,28 (3H, с, NCH ₃); 3,17 (2H, м, 1-H, 5-H); 4,96 (усред. сигнал HC=, NH, енамин)
Iб	CDCl ₃		1,20...1,70 и 3,30 (11H, м, цикло); 1,15...1,80 и 2,04 (4H, м, 6-H, 7-H); 2,10...2,75 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,42 (3H, с, NCH ₃); 3,30 (2H, м, 1-H, 5-H)
	(CD ₃) ₂ SO		1,05...1,75 и 3,28 (11H, м, цикло); 1,15...1,80 и 1,90 (4H, м, 6-H, 7-H); 1,90...2,55 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,27 (3H, с, NCH ₃); 3,19 (2H, м, 1-H, 5-H); 3,81 (1H, д, J = 7,1 Гц, NH, енамин); 4,16 (1H, д, J = 5,1 Гц, HC=, енамин)
	C ₅ D ₅ N		1,10...1,80 и 3,39 (11H, м, цикло); 1,10...2,00 (4H, м, 6-H, 7-H); 2,10...2,75 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,29 (3H, с, NCH ₃); 3,17 (2H, м, 1-H, 5-H); 4,90 (уср. сигнал HC=, NH, енамин)
Iв	CDCl ₃	I	0,8...2,80 (8H, м, 2-H, 4-H, 6-H, 7-H); 1,46 (3H, д, J = 6,6 Гц, CH ₃); 2,37 (3H, с, NCH ₃); 3,32 (2H, м, 1-H, 5-H); 4,63 (2H, кв, CH); 7,20...7,35 (5H, м, ArH)
		II	0,80...2,80 (8H, м, 2-H, 4-H, 6-H, 7-H); 1,50 (3H, д, J = 6,6 Гц, CH ₃); 2,38 (3H, с, NCH ₃); 3,20 (2H, м, 1-H, 5-H); 4,68 (2H, кв, CH); 7,10...7,30 (5H, м, ArH)
	(CD ₃) ₂ SO	I	0,72...2,70 (8H, м, 2-H, 4-H, 6-H, 7-H); 1,28 (3H, д, J = 6,6 Гц, CH ₃); 2,25 (3H, с, NCH ₃); 3,20 (2H, м, 1-H, 5-H); 4,66 (2H, кв, CH); 3,88 (1H, д, HC=, енамин); 4,12 (1H, м, NH, енамин); 7,25...7,40 (5H, м, ArH)
		II	0,72...2,70 (8H, м, 2-H, 4-H, 6-H, 7-H); 1,33 (3H, д, J = 6,6 Гц, CH ₃); 2,27 (3H, с, NCH ₃); 3,11 (2H, м, 1-H, 5-H); 4,68 (2H, кв, CH); 3,88 (1H, д, HC=, енамин); 4,12 (1H, м, NH, енамин); 7,10...7,30 (5H, м, ArH)
	C ₅ D ₅ N	I	0,86...2,82 (8H, м, 2-H, 4-H, 6-H, 7-H); 1,46 (3H, д, J = 6,60 Гц, CH ₃); 2,26 (3H, с, NCH ₃); 3,16 (2H, м, 1-H, 5-H); 4,78 (2H, кв, CH); 4,97 (уср. сигнал HC=, NH, енамин); 7,15...7,64 (5H, м, ArH)
		II	0,86...2,82 (8H, м, 2-H, 4-H, 6-H, 7-H); 1,51 (3H, д, J = 6,6 Гц, CH ₃); 2,26 (3H, с, NCH ₃); 3,09 (2H, м, 1-H, 5-H); 4,76 (2H, кв, CH); 4,97 (уср. сигнал HC=, NH, енамин); 7,15...7,64 (5H, м, ArH)
Iг	CDCl ₃		1,05...1,60 и 1,94 (4H, м, 6-H, 7-H); 2,00...2,75 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,36 (3H, с, NCH ₃); 2,95...3,55 (4H, м, (CH ₂) ₂); 3,20 и 3,28 (2H, м, 1-H, 5-H); 7,10...7,30 (5H, м, ArH)
	C ₆ D ₁₂		0,90...1,58 и 1,82 (4H, м, 6-H, 7-H); 1,85...2,60 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,25 (3H, с, NCH ₃); 2,86 и 3,40 (4H, м, (CH ₂) ₂); 3,01...3,10 (2H, м, 1-H, 5-H); 7,00...7,20 (5H, м, ArH)
	(CD ₃) ₂ SO		0,97...1,49 и 1,83 (4H, м, 6-H, 7-H); 1,89...2,57 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,23 (3H, с, NCH ₃); 2,81 (2H, т, CH ₂ N); 3,14 (2H, м, 1-H, 5-H); 3,30...3,60 (2H, м, CH ₂); 4,20 (1H, уш. т, NH, енамин); 4,22 (1H, д, HC=, енамин); 7,10...7,37 (5H, м, ArH)
	C ₅ D ₅ N		1,05...1,55 и 1,82 (4H, м, 6-H, 7-H); 1,95...2,75 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,25 (3H, с, NCH ₃); 3,06...3,20 (2H, м, 1-H, 5-H); 3,00 и 3,42...3,75 (4H, м, (CH ₂) ₂); 4,88 (2H, уср. сигнал HC=, NH, енамин); 7,12...7,43 (5H, м, ArH)

1	2	3	4
Id	CDCl ₃		1,35...1,83 и 2,02 (4H, м, 6-H, 7-H); 2,20...2,90 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,42 (3H, с, NCH ₃); 3,20 и 3,40 (2H, м, 1-H, 5-H); 3,78 (3H, с, OCH ₃); 6,64 и 6,84 (4H, м, ArH)
	(CD ₃) ₂ SO		1,10...1,70 и 1,91 (4H, м, 6-H, 7-H); 2,10...2,80 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,30 (3H, с, NCH ₃); 3,11 и 3,30 (2H, м, 1-H, 5-H); 3,62 (3H, с, OCH ₃ , енамин); 3,71 (3H, с, OCH ₃); 4,61 (2H, уш. с, HC=, NH, енамин); 6,52 и 6,65 (4H, м, ArH, енамин); 6,59 и 6,86 (4H, м, ArH)
	C ₅ D ₅ N		1,25...1,75 и 1,89 (4H, м, 6-H, 7-H); 2,25...2,50 и 2,86 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,32 (3H, с, NCH ₃); 3,11 и 3,28 (2H, м, 1-H, 5-H); 3,64 (3H, с, OCH ₃ , енамин); 3,71 (3H, с, OCH ₃); 5,00 (уш. сигнал, HC=, NH, енамин); 6,76...7,08 (4H, м, ArH)
Ie	CDCl ₃		1,30...1,85 и 2,03 (4H, м, 6-H, 7-H); 2,12...2,45 и 2,85 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,42 (3H, с, NCH ₃); 3,12...3,31 (2H, м, 1-H, 5-H); 3,78 (3H, с, OCH ₃); 6,65...7,85 (5H, м, ArH)
	(CD ₃) ₂ SO		1,20...1,70 и 1,93 (4H, м, 6-H, 7-H); 1,93...2,80 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,30 (3H, с, NCH ₃); 3,12...3,31 (2H, м, 1-H, 5-H); 3,75 (3H, с, OCH ₃); 5,00 (уш. с, HC=, NH, енамин); 6,42...7,10 (5H, м, енамин); 6,50...7,43 (5H, м, ArH)
	C ₅ D ₅ N		1,25...1,75 и 1,88 (4H, м, 6-H, 7-H); 2,10...2,90 (4H, м, 2-H, 4-H); 2,28 (3H, с, NCH ₃); 3,04 и 3,24 (2H, м, 1-H, 5-H); 3,70 (3H, с, OCH ₃); 5,05 (уш. сигнал, HC=, NH, енамин); 6,80...7,44 (5H, м, ArH)

Однако необходимо отметить, что хотя растворители дейтеропиридин и диметилсульфоксид оказывают влияние на образование енаминной формы, тем не менее для всех исследованных тропановых производных Ia—e содержание иминной формы в указанных растворителях преобладало.

Известные литературные данные о том, что циклогексан максимально сдвигает таутомерное равновесие оснований Шиффа в сторону образования енаминной формы, превосходя тем самым дейтеропиридин, ДМСО, ДМФО [3], в нашем случае не подтвердились.

Из данных, приведенных в табл. 1, следует, что содержание енаминной формы в пиридине в целом превосходит содержание ее в (CD₃)₂SO, хотя последний является более полярным растворителем, чем пиридин. Это можно объяснить стерическими затруднениями, вызываемыми структурой тропанового кольца, при образовании межмолекулярных водородных связей в случае более объемного (CD₃)₂SO по сравнению с пиридином. Необходимо отметить, что на увеличение содержания енаминной формы может оказывать влияние также π -электронная система пиридина, которая отсутствует в случае (CD₃)₂SO.

Исходя из данных, приведенных в табл. 1, нельзя также сделать однозначный вывод о том, что ароматические заместители в соединениях Id,e существенно сдвигают равновесие в сторону образования енаминной формы по сравнению с алкильными заместителями в соединениях Ia—г. Так, соединения Ib в пиридине по содержанию енаминной формы превосходит все соединения этого ряда, включая их растворы в (CD₃)₂SO. Это не противоречит известным литературным данным о смещении равновесия в сторону енаминной формы вследствие сопряжения π -электронов ароматического кольца с p -электронами атома азота, так как в данном случае, по всей вероятности, в результате стерических затруднений, связанных с пространственным строением тропанового цикла, ароматическое кольцо в соединениях Id,e ориентировано в пространстве так, что отсутствует максимальное перекрывание π - и p -орбиталей, а соответственно и сопряжение. Это предположение наряду с полученными экспериментальными

ми данными хорошо согласуется с рассмотрением моделей Дрейдинга, которое показывает, что предпочтительным является расположение ароматического кольца вне плоскости пиперидинового фрагмента тропанового цикла.

Известно, что оксим тропинона вследствие асимметрии тропанового цикла может существовать в виде двух оптически активных форм, вследствие асимметрии тропанового цикла, отличающихся геометрией фрагмента $=N-OH$ [11]. Основания Шиффа тропанона Ia—е могут также существовать в виде двух оптически активных форм из-за нарушения плоскости симметрии тропанового кольца фрагмента $=N-R$.

Мы впервые показали, что в спектре ПМР соединения Ib, содержащего в качестве второго асимметрического центра (–)- α -фенилэтиламин, наблюдается двойной набор сигналов, характерный для присутствия двух диастереомеров (см. табл. 2). Это явление было характерно для всех исследованных растворителей. Для остальных оснований Шиффа набор сигналов в спектре ПМР соответствовал индивидуальному соединению.

Енаминная форма оснований Шиффа тропанона Ia,д реагирует с хорошими выходами с хлорангидридами кислот в стандартных условиях [12] с образованием соответствующих енамидов, на что указывает присутствие в спектрах ПМР сигналов винильных протонов при 5,7...5,9 м. д. с интегральной интенсивностью 1H.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР соединений Ia—е сняты на спектрометре Bruker AC-250 при комнатной температуре в $CDCl_3$, $(CD_3)_2SO$, C_5D_5N , C_6D_{12} , внутренний стандарт ТМС. Определение таутомерного состава выполнено интегрированием соответствующих сигналов в спектрах. Равновесие имин-енаминной формы устанавливалось в течение 30 мин, контроль проводили путем регистрации спектров во времени. Спектры ПМР соединений Па—е сняты на спектрометре Varian T-60.

Молекулярные массы соединений Ia—е определены масс-спектрометрически на спектрометре Varian MAT-112 при ионизирующем напряжении 70 эВ. Чистоту полученных соединений контролировали с помощью ГЖХ на хроматографе Цвет-152 (колонка $l=0,7$ м, $d=0,4$ мм, твердый носитель хроматон NAW-0,16, жидкая фаза SE-30/5%. Условия: $T_{исп}$ 300 °C, программирование температуры 75...300 °C/10 °C в мин, расход азота 60 мл/мин.

Температуры плавления определялись на столике Voetius.

Данные элементных анализов соединений Ia—е и Па—в соответствуют вычисленным.

Общая методика получения иминов тропанона Ia—е. Раствор тропанона 35 г (0,25 моль) и 0,5 моль соответствующего амина в 150 мл бензола для соединений Ia—г и в 150 мл толуола для Ia,е кипятят с насадкой Дина—Старка до максимального выделения воды. Растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме. Соединение Ie синтезировано ранее [13].

3-(N-Бутил-N-ацетил)амино-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октен-3 (IIa). Выход 50%, $T_{кип}$ 165...168 °C (1мм). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 0,82...1,9 и 3,3 (9H, м, C_4H_9); 1,25...2,85 и 3,30 (8H, м, троп. кольцо); 2,05 (3H, с, $COCH_3$); 2,41 (3H, с, NCH_3); 5,70 м. д. (1H, д, $HC=$).

3-(N-Арил-N-бутирил)амино-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октен-3 (IIб). Выход 69%, $T_{пл}$ 175...178 °C. Спектр ПМР (CD_3OD): 0,70...3,0 (7H, м, C_3H_7); 1,30...3,20 и 4,15 (8H, м, троп. кольцо); 2,94 (3H, с, NCH_3); 5,90 (1H, д, $HC=$); 7,43 м. д. (5H, м, ArH).

3-(N-Арил-N-р-хлорбензоил)амино-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октен-3 (IIв). Выход 50%, $T_{пл}$ 188...189 °C. Спектр ПМР (CD_3OD): 1,73...3,10 и 4,10 (8H, м, троп. кольцо); 2,85 (3H, с, NCH_3); 5,80 (1H, д, $HC=$); 7,10...7,55 м. д. (9H, м, ArH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шаинян Б. А., Мирскова А. Н. // Усп. химии. — 1979. — Т. 48. — С. 201.
2. Duhamel L., Duhamel P., Legal J. C. // Bull. sol. chim. France. — 1972. — P. 3230.
3. Quast H., Heubleih A. // Chem. Ber. — 1975. — Bd 108. — S. 2574.
4. Каюкова Л. А., Ержанов К. Б., Дюсенова З. М. // ЖОрХ. — 1985. — Т. 21. — С. 1396.

5. Ahlbrecht H., Blecher J., Hanisch H., Papke G., Reiner M. // *Tetrahedron*. — 1973. — Vol. 29. — P. 3079.
6. Savignat A., Latters A. // *Bull. sol. chim. France*. — 1970. — P. 4476.
7. Ahlbrecht H., Blecher J., Krohnke F. // *Tetrahedron*. — 1971. — Vol. 27. — P. 2169.
8. Ahlbrecht H., Fischer S. // *Tetrahedron*. — 1973. — Vol. 29. — P. 659.
9. Ahlbrecht H., Hanisch H., Funk W., Klaus R. D. // *Tetrahedron*. — 1972. — Vol. 28. — P. 5481.
10. Glaser R., Qin-ji Peng, Perlin A. S. // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53. — P. 2172.
11. Singh H., Razdan B. // *Tetrah. Lett.* — 1966. — N 28. — P. 3243.
12. Каюкова Л. А., Дюсенова З. М., Блехман И. М., Уразов К.-Б. С., Ержанов К. Б. // *Хим. фарм. журнал*. — 1986. — № 2. — С. 156.
13. Riley T. N., Bagley J. R. // *J. Med. Chem.* — 1979. — Vol. 22. — P. 1167.

НИИ фармакологии РАМН,
Москва 125315

Поступило в редакцию 28.01.94