

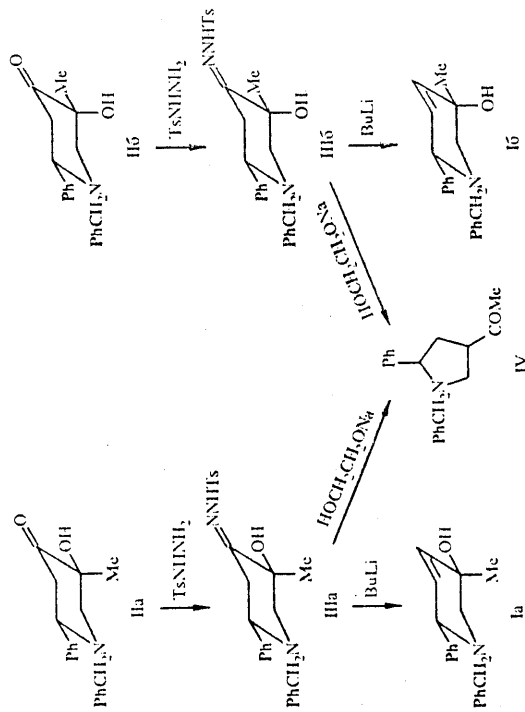
А. М. Звонук, Е. Б. Оксая

РЕАКЦИЯ ШАПИРО В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА. СИНТЕЗ 3-ГИДРОКСИ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ

Показано, что реакция тоталитеразона 3-гидроксиинтеридин-4-онов с основными и донорными природными окислителями приводит к перерушению суженных гетероциклов и образованию инертных пиридинолов. Любопытно, что 3-гидрокси-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

Соединения ряда 1,2,3,6-тетрагидропиридина (называемые в литературе часто также 3-пиперидинами) начали привлекать к себе возрастающее внимание исследователей с тех пор, как была обнаружена чрезвычайно высокая нейротоксическая активность 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МТТР). Физиологическим свойствам этого соединения и его аналогов посвящено большое количество работ, в том числе обзорных [1]. В то же время данные о синтезе и биологической активности гидроксиинтеридинов в ядре 3-пиперидинов в литературе последних лет отсутствуют.

Диастереомерные 1-бензил-3-гидрокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинны (Ia, б) были получены нами двухстадийным синтезом, включающим превращение соответствующих 3-гидроксиинтеридин-4-онов (IIa, б) с последующим их обработкой бутиллитием (реакция Вэмфорта—Стивенса в модификации Шапиро). Однако попытка осуществить данное превращение в классических условиях реакции Вэмфорта—Стивенса (натрий в этиленгликоле) в случае соединений как IIa, так и IIб привела к одной и той же смеси (I : I), данные ПМР) энимерных ацетилпиперидинов (V) с низким выходом. Выделенные индивидуальные изомеры из этой смеси оказались затруднительным ввиду их одинаковой хроматографической подвижности. Полученный результат коррелирует с литературными данными [2], согласно которым в апротонном растворителе реакция



Энергии образования (ккал/моль) изомеров Ia—Iz, рассчитанные полуэмпирическими квантово-химическими методами MNDO, AM1, PM3, и экспериментальные данные по их процентному содержанию в равновесной смеси

Изомер I	а	б	в	г	д	е	ж	з
MNDO	40,5	40,6	34,3	35,3	34,2	34,2	35,3	34,2
AM1	36,4	36,9	33,3	33,1	33,5	33,6	33,1	33,5
PM3	21,6	21,6	18,4	19,9	19,4	19,3	19,9	19,4
¹ H NMR	0			61%			23%	16%

этиламинопиперидина с экваториальной ориентацией боковых метильных групп. Энергии двух диастереомеров практически не различаются. (1e,3e)-Изомер менее стабилен на 0,4...0,5 ккал/моль. При этом диастереомер с 3-S ориентацией метильной группы несколько стабильнее 3-R-аналога. В отличие от E-изомера Z-изомер конформационно однороден: конформер с экваториальной ориентацией метильной группы в положении 3 заместо менее стабилен (1e,3a)-конформера. Стабильность последнего является промежуточной между стабильностью (1e,3e)- и (1e,3e)-конформеров E-изомера. Рассчитанное на основе этих данных отношение E- и Z-изомеров в равновесной смеси при 298 К (3 : 1) хорошо воспроизводит экспериментальные данные. Рассчитанное отношение (1e,3e) : (1e,3a) для E-изомера, однако, слегка занижено (2 : 1) по сравнению с экспериментальным.

Расчеты методами MNDO и PM3 дают сходные результаты по относительным энергиям E- и Z-изомеров, но превышают стабильность (1e,3a)-конформера E-изомера по сравнению с (1e,3e)-конформером. Таким образом, можно сделать вывод, что полуэмпирические методы достаточно хорошо воспроизводят экспериментальные данные по относительной стабильности различных изомеров 1,3-диметил-4-(S-фенилэтиламино)пиперидина. Наиболее согласен с экспериментом достигается при использовании расчетной схемы AM1, которая, следовательно, может быть рекомендована для теоретического изучения реакционной способности, регио- и стереоселективности реакций иминов замещенных пиперидинов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 95-03-09340а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dewar M. J. S., Thiel W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1977. — Vol. 99. — P. 4899.
2. Dewar M. J. S., Zebisch E. G., Healy E. F., Stewart J. J. P. // J. Amer. Chem. Soc. — 1985. — Vol. 107. — P. 3902.
3. Stewart J. J. P. // J. Comput. Chem. — 1989. — Vol. 10. — P. 209.
4. Gaidarova E. L., Grishina G. V. // Synlett. — 1992. — N. 1. — P. 89.
5. Grishina G. V., Gaidarova E. L. // ХГС. — 1992. — № 8. — С. 1072.

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 03.01.96

протекст через карбонный интермидат, а в протонном — через карбокатион, что резко повышает вероятность перегруппировки. Следует отметить, что образование одной и той же смеси из изомеров IIIа и IIIб не является доказательством нестереоселективности перегруппировки, так как в условиях реакции *цис-* и *транс*-изомеры соединения IV легко превращаются друг в друга за счет энантизации.

Строение синтезированных соединений подтверждается спектральными данными. Так, спектры ПМР тозилгидразонов III содержат в дополнении к сигналам, характерным для пиперидинов III [3], сигналы протонов метильной группы, связанной с ароматическим кольцом (в области 2,4 м.д.) и протонов *n*-дизамещенного ароматического цикла, а в их ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения гидроксильной группы при 3470...3490 см⁻¹ связи N—H при 3200 и 3295 см⁻¹ связи C=N при 1650 см⁻¹. В спектре ПМР смеси ацетилпиперидинов IV обнаруживаются два близких по интенсивности сигнала протонов ацильных групп при 2,07 и 2,13 м.д., а в ИК спектре этой смеси — полоса поглощения карбонильной группы при 1715 см⁻¹.

Особенностью спектров ПМР тетрагидропиперидинов Ia,б является присутствие в них двух «дальних» констант спин-спинового взаимодействия *J*_{4-11,6-1a} (1,6...2,0 Гц) и *J*_{4-11,2-1c} (0,8...1,3 Гц). В ИК спектрах соединений Ia,б имеются полосы поглощения двойной связи C=C при 1630 и гидроксильной группы при 3595 (Ia) или 3545 см⁻¹ (Iб).

Таким образом, расщепление тозилгидразонов 3-гидроксилиперидин-4-онов протекает различным образом под действием бутылитата и натрия в этиленгликоле: в одном случае получают производные 3-гидрокси-1,2,3,6-тетрагидропиперидина, в другом — основным превращением является перегруппировка с сужением цикла и образованием ацетилпиперидинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировались на приборе Tesla BS-567 А с рабочей частотой 100 МГц в растворах CDCl₃ интрузивный стандарт ГМС. ИК спектры записаны на спектрометре Spectord 75 IR в растворах CCl₄ или CDCl₃. Анализа реакционных смесей проводилась при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol, элюент эфир—гексан.

Тозилгидразоны 1-бензил-3-гидрокси-3-метил-6-фенилпиперидин-4-онов (IIIa,б). Кипит 2,95 г (0,01 моль) соединения IIIa,б и 1,86 г (0,01 моль) тозилгидразина в 20 мл этанола в течение 0,5 ч, после чего реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок продукта III отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Тозилгидразон IIIa. Выход 84%. Тпл 175...176 °С. Спектр ПМР: τ 1,50 (3H, с, 3-Me), 2,14 (1H, д, *J* = 11,8 Гц, 2-11a); 2,17 (1H, д, д, *J* = 14,6 Гц, 10,6 Гц, 5-11a); 2,42 (3H, с, Метг); 2,72 (1H, д, д, *J* = 14,6 Гц, 4,1 Гц, 5-11a); 2,94 (1H, д, *J* = 11,8 Гц, 2-11c); 2,98 и 3,61 (2H, д, *J* = 13,6 Гц, PhCH₂); 3,33 (1H, д, д, *J* = 10,6 Гц, 4,1 Гц, 6-11a); 4,07 (1H, уш. с, OH); 7,30 (2H, м, H_{аром}); 7,77 (2H, д, *J* = 8,0 Гц, H_{аром}). Найдено, %: С 67,29; Н 7,07; S 6,44. С₂₆H₂₆N₂O₃S. Вычислено, %: С 67,35; Н 6,31; S 6,92.

Тозилгидразон IIIб. Выход 86%. Тпл 179...181 °С. Спектр ПМР: τ 1,18 (3H, с, 3-Me), 2,15 (1H, д, *J* = 11,9 Гц, 2-11b); 2,38 (3H, с, Метг); 2,41 (1H, д, д, *J* = 15,0 Гц, 11,3 Гц, 5-11b); 2,69 (1H, д, д, *J* = 14,6 Гц, 4,1 Гц, 5-11b); 2,86 (1H, д, *J* = 11,8 Гц, 2-11c); 2,95 и 3,61 (2H, д, *J* = 13,6 Гц, PhCH₂); 3,32 (1H, д, д, *J* = 10,6 Гц, 4,1 Гц, 6-11b); 7,26 (2H, м, H_{аром}); 7,75 (2H, д, *J* = 8,4 Гц, H_{аром}). Найдено, %: С 66,70; Н 7,05; S 6,27. С₂₆H₂₆N₂O₃S. Вычислено, %: С 67,35; Н 6,31; S 6,92.

1-Бензил-3-гидрокси-3-метил-6-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиперидины (Ia,б). К суспензии 0,232 г (0,0005 моль) тозилгидразона IIIa,б и 15 мл абсолютного эфира прибавляют 2,3 мл 1,09 М раствора бутылита в гексане, смесь перемешивают в токе сухого аргона и течение 3 ч, после чего отфильтровывают на ночь при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют 10 мл насыщенного раствора NaCl, эфирный слой отделивают, на водной фазе экстрагируют 10 мл эфира. Объединенные экстракты сушат сульфатом натрия и упаривают. Соединения Ia,б отфильтровывают фаворитом на силикагеле (элюент эфир—гексан, 1 : 2).

Ia. Выход 71%. Масло. Спектр ПМР: τ 1,39 (3H, с, Me); 1,49 (1H, уш. с, OH); 2,31 (1H, д, *J* = 10,8 Гц, 2-11a); 2,83 (1H, д, д, *J* = 10,8, 0,8 Гц, 2-11c); 3,27 и 3,51 (2H, д, CH₂, *J* = 13,5 Гц,

PhCH₂); 4,06 (1H, д, д, *J* = 2,3 Гц, 1,6 Гц, 6-11a); 5,55 (1H, д, д, *J* = 10,9 Гц, 2,3 Гц, 5-11a); 5,73 (1H, д, д, *J* = 10,0 Гц, 2,3 Гц, 0,8 Гц, 4-11d); 7,36 (10H, м, H_{аром}). Найдено, %: С 81,22; Н 7,21. С₂₆H₂₆N₂O. Вычислено, %: С 81,68; Н 7,58.

Iб. Выход 62%. Масло. Спектр ПМР: τ 1,18 (3H, с, Me); 2,30 (1H, д, *J* = 11,2 Гц, 2-11b); 2,78 (1H, уш. с, OH); 2,81 (1H, д, д, *J* = 11,2, 1,3 Гц, 2-11c); 3,12 и 3,84 (2H, д, д, *J* = 13,3 Гц, PhCH₂); 3,87 (1H, д, д, *J* = 2,0 Гц, 1,6 Гц, 6-11a); 5,52 (1H, д, д, *J* = 10,2 Гц, 1,6 Гц, 5-11b); 5,73 (1H, д, д, *J* = 10,2 Гц, 2,0 Гц, 1,3 Гц, 4-11d); 7,30 (10H, м, H_{аром}). Найдено, %: С 82,22; Н 7,39. С₂₆H₂₆N₂O. Вычислено, %: С 81,68; Н 7,58.

Расщепление тозилгидразонов IIIa,б по Бэмфорду—Стивенсу. К раствору 0,035 г (0,0015 моль) натрия в 10 мл этанолата прибавляют 0,466 г (0,001 моль) тозилгидразона IIIa,б. Смесь нагревают на масляной бане при 125...135 °С в течение 30 мин; затем выливают в 100 мл холодной воды и экстрагируют эфиром (3 × 15 мл). Объединенные экстракты сушат сульфатом натрия, упаривают, остаток растворяют в смеси эфир—гексан, 1 : 2, и фильтруют сквозь слой силикагеля 40/100. Растворитель отгоняют, выделяют маслообразную смесь (с = 1 : 1 *цис-* и *транс*—3-ацетил-1-бензил-5-фенилпиперидинов IV. Выход 33% (из IIIa), 39% (из IIIб). Для смеси соединений IV найдено, %: С 82,22; Н 7,39. С₂₆H₂₆N₂O. Вычислено, %: С 81,68; Н 7,58.

Авторы выражают признательность ассоциации INTAS за финансовую поддержку настоящего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гринина Г. В., Валури С. О., Тихонко С. Е., Зарифов Н. С. // ХГС. — 1993. — № 7. — С. 913.
2. Shapiro R. H. // Org. React. — 1976. — Vol. 26. — P. 405.
3. Зайков А. М., Бибов В. И., Стапицкий Д. С. // ХГС. — 1988. — № 10. — С. 1344.

Белорусский государственный
технологический университет, Минск 220630

Поступило в редакцию 26.06.95