

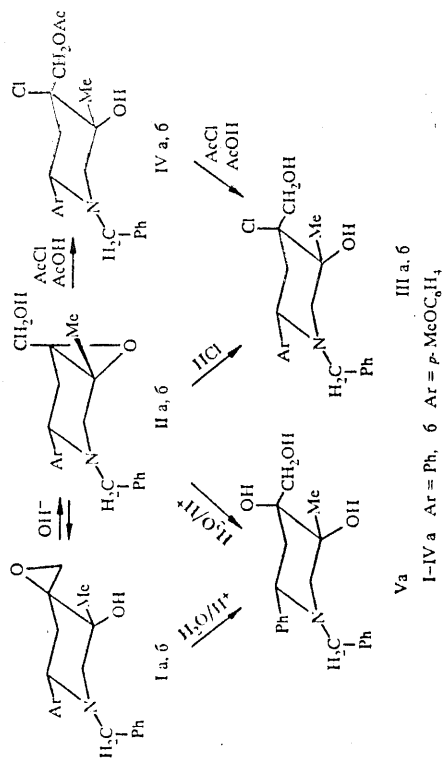
А. М. Звонук, Е. Б. Оклев

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ
СПИРО[3a-ГИДРОКСИПИПЕРИДИН-4,2'-ОКСИРАНОВ]
В ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЕ

Показано, что при нагревании с водной щелочью спиро[3a-гидрокси-пиперидин-4,2'-оксиран] обратимо перегруппировываются в пролиновые 3,4-эпоксипиперидины. Стреление последних подтверждено спектральными данными и химическими превращениями.

Спиро[3-гидроксипиперидин-4,2'-оксираны], синтезированные нами ранее [1], могут служить удобными предшественниками для получения различных производных пиперидина, обладающих биологической активностью (антиаритмической, местноанестезирующей и др.) [2]. В предыдущей работе [3] было показано, что раскрытие эпоксидного цикла спиро[3-гидроксипиперидин-4,2'-оксиранов] различными нуклеофилами протекает исключительно со стороны менее замещенного атома углерода. Можно ожидать, что в условиях основного катализа присутствующая в молекуле этих соединений гидроксильная группа будет выступать предшественником внутреннего нуклеофила — алколат-иона. Внутримолекулярная атака последнего на α - или β -углеродный атом должна привести к образованию соответственно эпокси- или окстанопиперидинов.

С целью выяснения региоселективности раскрытия оксиранового цикла нами изучено поведение соединений (Ia, б) под действием щелочи при нагревании в водном тетрагидрофуране и установлено, что они частично превращаются в 3,4-эпоксипиперидины (IIa, б). Эта реакция является обратимой, что подтверждает образование соединений I из заведомых образцов II в тех же условиях. Следует отметить, что рециклизация α -гидроксиэпоксидов под действием оснований была известна ранее, в том числе и в ряду азотсодержащих гетероциклов [4], однако, как правило, она протекает необратимо.



IV a, б
III a, б
I—IV a Ar = Ph, б Ar = *p*-MeOC₆H₄

Эпоксида IIa, б при выдерживании в водном растворе HCl и даже при попытке получения их гидрохлоридов действием HCl в абсолютном эфире превращаются в соответствующие хлоридины (IIIa, б). Стреление соединений III согласуется с данными, согласно которым при раскрытии эпоксидного цикла, конденсированного с шестичленным, атака реагента происходит из аксальной области [5]. Ацилирование как хлоридинов IIIa, б, так и эпоксиэпиртов IIa, б ацетилпиперидинам (IVa, б) соответственно. При гидратации эпоксида IIa в кислой среде последний превращается в триол (Va), полученный ранее из эпоксида Ia [1].

Стреление синтезированных веществ подтверждено спектральными данными. Так, в спектрах ПМР соединений II—IV наблюдаются сигналы протонов ароматических ядер, метильных групп при C(3) пиперидинового цикла, а также метиленовых групп заместителей при атоме азота и C(4). Интересной особенностью спектров ПМР эпоксидов II является тот факт, что сигналы протонов при C(5) и C(6) проявляются не в виде АВ-спиновой системы, как в соединениях I [1], а в виде системы A₂B с КССВ 7,9...8,1 Гц. Причиной вырождения спектра, вероятно, является предпочтительность конформации искаженной ванны для соединений II (что подтверждено расчетом оптимальной геометрии молекулы IIa с использованием программы РС MODEL), в результате чего двугранный угол между связями C(6)—Ha и C(5)—Ha близок к 90°, а соответствующая КССВ — к нулю. В то же время при регистрации спектра ПМР эпоксида IIa в дейтерометаноле протоны 5-He, 5-Ha и 6-Ha дают сигналы в виде АМХ-спиновой системы с КССВ J_{5-He 5-Ha} = 15,4, J_{5-He 6-Ha} = 5,5, J_{5-He 6-Ha} = 10,3 Гц, что, очевидно, связано с изменением конформации его молекулы за счет образования водородных связей с растворителем.

Таким образом, в случае внутримолекулярного нуклеофильного раскрытия эпоксидного цикла спиро[пиперидин-4,2'-оксиранов] в отличие от реакций с внешними нуклеофилами, атака реагента направлена на более замещенный углеродный атом эпоксицикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировались на приборе Tesla BS-567 A с рабочей частотой 100 МГц в растворах CDCl₃, внутривольный стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре Spex 675 в растворах CCl₄. Анализа реакционных смесей проводился при помощи толкослойной хроматографии на пластинках Silibol. Исходные вещества Ia, б синтезированы по методике, описанной в работе [1].

6-Арил-1-бензил-4 α -гидрокси-метил-3 α -метил-3 α ,4 α -эпоксипиперидины (IIa, б). К раствору 0,005 моль соединения Ia, б в 20 мл тетрагидрофурана добавляют 20 мл 10% водного раствора и 0,02 г триэтилбензильаммонийхлорида. Смесь кипятят 8...10 ч с обратным холодильником, контролируя ход реакции с помощью ТСХ, после чего охлаждают до комнатной температуры, водную фазу отделяют и экстрагируют хлористым метилом (2 \times 30 мл). Экстракт объединяют с органической фазой и сушат безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, остаток подвергают хроматографическому разделению на колонке с оксидом алюминия 40/100 (элемент хлористый метилен—гексан, 1:2...2:1), выделяя непрореагировавшие соединения Ia, б и продукт IIa, б.

IIa, б: C₂₀H₂₃NO₂. Выход 32%. Масло. ИК спектр: 3434 см⁻¹ (ОН). Спектр ПМР: 1,28 (3H, с, CH₃), 2,22 (2H, д, J = 7,9 Гц, 5-He и 5-Ha), 2,26 (1H, д, J = 12,1 Гц, 2-Ha), 2,54 (1H, с, OH), 2,82 (1H, д, J = 12,1 Гц, N—CH₂), 3,13 (1H, д, J = 12,1 Гц, 2-He), 3,25 (1H, т, J = 7,9 Гц, 6-Ha), 3,67 (2H, с, CH₂O), 3,74 (1H, д, J = 12,1 Гц, N—CH₂), 7,27 (10H, м, Нр_а).
IIб: C₂₁H₂₅NO₂. Выход 28%. Масло. ИК спектр: 3440 см⁻¹ (ОН). Спектр ПМР: 1,26 (3H, с, CH₃), 2,20 (2H, д, J = 8,1 Гц, 5-He и 5-Ha), 2,25 (1H, д, J = 12,2 Гц, 2-Ha), 2,50 (1H, с, OH), 2,77 (1H, д, J = 12,7 Гц, N—CH₂), 3,10 (1H, д, J = 12,2 Гц, 2-He), 3,21 (1H, т, J = 8,1 Гц, 6-Ha), 3,59 (2H, с, CH₂O), 3,71 (1H, д, J = 12,7 Гц, N—CH₂), 3,79 (3H, т, OCH₃), 6,90 (2H, д, J = 8,5 Гц, Ha_б), 7,23 (5H, м, Нр_а), 7,35 (2H, д, J = 8,5 Гц, Ha_б).

Эпоксиды Ia, б при выдерживании в водном растворе HCl и даже при попытке получения их гидрохлоридов действием HCl в абсолютном эфире превращаются в соответствующие хлоргидрины (IIIa, б). Строение соединений III согласуется с данными, согласно которым при раскрытии эпосидного цикла, конденсированного с шестичленным, атака реагента происходит из аксиальной области [5]. Ацилирование как хлоргидринов IIIa, б, так и эпоксиэпимеров Ia, б ацетилхлоридом в уксусной кислоте приводит к 4е-ацетоксиметил-4е-хлорпиперидинам (IVa, б) соответственно. При гидратации эпосида IIa в кислой среде последний превращается в триол (Va), полученный ранее из эпосида Ia [1].

Строение синтезированных веществ подтверждено спектральными данными. Так, в спектрах ПМР соединений II—IV наблюдаются сигналы протонов ароматических ядер, метильных групп при C(3) пиперидинового цикла, а также метиловых групп заместителей при атоме азота и C(4). Интересной особенностью спектров ПМР эпосидов II является тот факт, что сигналы протонов при C(5) и C(6) проявляются не в виде АВХ-спиновой системы, как в соединениях I [1], а в виде системы A₂B в КССВ 7,9...8,1 Гц. Причиной вырождения спектра, вероятно, является предпочтительность конформации искаженной ванны для соединений II (что подтверждено расчетом оптимальной геометрии молекулы IIa с использованием программы PC MODEL), в результате чего двугранный угол между связями C(6)—Ha и C(5)—Ha близок к 90°, а соответствующая КССВ — к нулю. В то же время при регистрации спектра ПМР эпосида IIa в дейтерометаноле протоны 5-He, 5-Ha и 6-Ha дают сигналы в виде АМХ-спиновой системы с КССВ J_{5-He 5-Ha} = 15,4, J_{5-He 6-Ha} = 5,5, J_{5-Ha 6-Ha} = 10,3 Гц, что, очевидно, связано с изменением конформации-его молекулы за счет образования водородных связей с растворителем.

Таким образом, в случае внутримолекулярного нуклеофильного раскрытия эпосидного цикла спиропиперидин-4,2-оксиранов, в отличие от раскладок с внешними нуклеофилами, атака реагента направлена на более замещенный углеродный атом эпосидного цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировались на приборе Tesla BS-567 А с рабочей частотой 100 МГц в растворах CDCl₃, внутреннего стандарта ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре Sрсogrd IR-75 в растворах CCl₄. Анализ реакционных смесей проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol. Исходные вещества Ia, б синтезированы по методике, описанной в работе [1].

6-Арил-1-бензил-3-гидрокси-4е-метил-3е-метил-4е-эпоксиниперидины (IIIa, б). К раствору 0,005 моль соединения Ia, б в 20 мл тетрагидрофурана добавляют 20 мл 10% водного раствора и 0,02 г триэтилбензилдимонийхлорида. Смесь кипятят 8...10 ч с обратным холодильником, контролируя ход реакции с помощью ТСХ, после чего охлаждают до комнатной температуры, водную фазу отделяют и экстрагируют хлористым метилом (2 × 30 мл). Экстракт объединяют с органической фазой и сушат безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, остаток подвергают хроматографическому разделению на колонке с оксидом алюминия 40/100 (элюент хлористый метилен—гексан, 1:2...2:1), выделяя непропорциональные соединения Ia, б и продукт IIIa, б.

IIIa: C₂₁H₂₃N₃O₂. Выход 32%. Масло. ИК спектр: 3434 см⁻¹ (ОН). Спектр ПМР: 1,28 (3H, с, Cl), 2,22 (2H, д, J = 7,9 Гц, 5-He и 5-Ha), 2,26 (1H, д, J = 12,1 Гц, 2-He), 2,54 (1H, с, OH), 2,82 (1H, д, J = 12,1 Гц, N—CH₂), 3,13 (1H, д, J = 12,1 Гц, 2-He), 3,25 (1H, т, J = 7,9 Гц, 6-Ha), 3,67 (2H, с, CH₂O), 3,74 (1H, д, J = 12,1 Гц, N—CH₂), 7,27 (10H, м, H_{ар}).

IIIб: C₂₁H₂₃N₃O₂. Выход 28%. Масло. ИК спектр: 3440 см⁻¹ (ОН). Спектр ПМР: 1,26 (3H, с, Cl), 2,20 (2H, д, J = 8,1 Гц, 5-He и 5-Ha), 2,25 (1H, д, J = 12,2 Гц, 2-He), 2,50 (1H, с, OH), 2,77 (1H, д, J = 12,7 Гц, N—CH₂), 3,10 (1H, д, J = 12,2 Гц, 2-He), 3,21 (1H, т, J = 8,1 Гц, 6-Ha), 3,59 (2H, с, CH₂O), 3,71 (1H, д, J = 12,7 Гц, N—CH₂), 3,79 (3H, с, OCH₃), 6,90 (2H, д, J = 8,5 Гц, H_{ар}), 7,23 (5H, м, H_{ар}), 7,35 (2H, д, J = 8,5 Гц, H_{ар}).

6-Арил-1-бензил-3-гидрокси-4е-гидрокси-3е-метил-4е-хлориниперидины (IVa, б). К раствору 0,001 моль эпосида IIIa, б в 5 мл 1,4-диоксана добавляют 10 мл 10% раствора HCl. Смесь выдерживают 1...2 ч при комнатной температуре, после чего обрабатывают 30 мл 5% раствора NaHCO₃ и экстрагируют хлористым метилом (3 × 15 мл). Экстракт сушат безводным сульфатом натрия и растворяют в диэтиловом эфире. Соединение IIa кристаллизуют из гексана, концентрируя 1/6 выделяется в виде масла.

IIIa: C₂₁H₂₃N₃O₂. Выход 87%. Тлп 95...96°С. ИК спектр: 3395, 3310, 3244 см⁻¹ (OH). Спектр ПМР: 1,24 (3H, с, Cl), 2,00 (1H, д, J = 14,6 и 3,1 Гц, 5-He), 2,50 (1H, д, J = 11,9 Гц, 2-He), 2,61 (1H, д, J = 14,6 и 10,7 Гц, 5-Ha), 2,75 (1H, д, J = 11,9 Гц, 2-He), 2,98 (1H, д, J = 13,2 Гц, NCH₂), 3,69 (1H, д, J = 11,3 Гц, O—CH₂), 3,73 (1H, д, J = 10,7 и 3,1 Гц, 6-Ha), 3,80 (1H, д, J = 13,2 Гц, N—CH₂), 4,06 (1H, д, J = 11,3 Гц, O—CH₂), 7,27 (10H, м, H_{ар}).

IIIб: C₂₁H₂₃N₃O₂. Выход 90%. Масло. ИК спектр: 3400, 3312, 3241 см⁻¹ (OH). Спектр ПМР: 1,27 (3H, с, Cl), 2,01 (1H, д, J = 15,0 и 3,1 Гц, 5-He), 2,55 (1H, д, J = 11,9 Гц, 2-He), 2,68 (1H, д, J = 15,0 и 10,9 Гц, 5-Ha), 2,79 (1H, д, J = 11,9 Гц, 2-He), 3,04 (1H, д, J = 13,1 Гц, N—CH₂), 3,70 (1H, д, J = 12,2 Гц, O—CH₂), 3,74 (1H, д, J = 10,9 и 3,1 Гц, 6-Ha), 3,78 (3H, с, OCH₃), 3,89 (1H, д, J = 13,1 Гц, N—CH₂), 4,10 (1H, д, J = 12,2 Гц, O—CH₂), 6,92 (2H, д, J = 8,4 Гц, H_{ар}), 7,23 (3H, м, H_{ар}), 7,40 (2H, д, J = 8,4 Гц, H_{ар}).

6-Арил-4е-ацетоксиметил-1-бензил-3-гидрокси-3е-метил-4е-хлориниперидины (IVa, б). К раствору 0,001 моль эпосида IIIa, б в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 0,5 мл (0,007 моль) ацетилхлорида. Смесь выдерживают 4...5 ч при комнатной температуре, после чего нейтрализуют 100 мл 5% раствора NaHCO₃ и экстрагируют хлористым метилом (3 × 15 мл). Обесцветный экстракт сушат сульфатом натрия, растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют на гексана.

В. В описанных выше условиях ацилируют соединения IIIa, б.

IVa: C₂₁H₂₃N₃O₂. Выход 70% (А). Тлп 98...99°С. ИК спектр: 3433 (OH), 1736 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 1,24 (3H, с, Cl), 1,57 (1H, с, OH), 2,03 (3H, с, ClCH₂O), 2,17 (1H, д, J = 11,2 и 5,0 Гц, 5-He), 2,25 (1H, д, J = 11,2 и 9,1 Гц, 5-Ha), 2,51 (1H, д, J = 12,1 Гц, 2-He), 2,82 (1H, д, J = 12,1 Гц, 2-He), 2,96 (1H, д, J = 13,2 Гц, N—CH₂), 3,67 (1H, д, J = 9,1 и 5,0 Гц, 6-Ha), 3,78 (1H, д, J = 13,2 Гц, N—CH₂), 4,47 (2H, с, CH₂O), 7,27 (10H, м, H_{ар}).

IVб: C₂₁H₂₃N₃O₂. Выход 67% (А). Тлп 100...102°С. ИК спектр: 3430 (OH), 1736 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 1,25 (3H, с, Cl), 1,59 (1H, с, OH), 2,04 (3H, с, ClCH₂O), 2,19 (1H, д, J = 11,4 и 5,3 Гц, 5-He), 2,26 (1H, д, J = 11,4 и 9,1 Гц, 5-Ha), 2,51 (1H, д, J = 11,9 Гц, 2-He), 2,83 (1H, д, J = 11,9 Гц, 2-He), 2,97 (1H, д, J = 13,2 Гц, N—CH₂), 3,67 (1H, д, J = 9,1 и 5,3 Гц, 6-Ha), 3,79 (3H, с, OCH₃), 3,80 (1H, д, J = 13,2 Гц, N—CH₂), 4,49 (2H, с, ClCH₂O), 6,90 (2H, д, J = 8,4 Гц, H_{ар}), 7,24 (5H, м, H_{ар}), 7,37 (2H, д, J = 8,4 Гц, H_{ар}).

1-Бензил-4е-гидрокси-3е-метил-5е-фенилниперидины Va. К раствору 0,155 г (0,0005 моль) эпосида IIIa в 5 мл 1,4-диоксана добавляют 10 мл 10% водного раствора HClO₄. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 20...30 ч, после чего нейтрализуют 40 мл 5% раствора NaHCO₃ и экстрагируют хлористым метилом (3 × 10 мл). Обесцветный экстракт сушат сульфатом натрия и упаривают. Остаток кристаллизуют из гексана, получая 0,11 г (67%) продукта, по спектральным данным и температуры плавления идентичного соединению Va [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Звонков А. М., Окаев Е. Б. // ХГС. — 1992. — № 12. — С. 1631.
2. Захаревский А. С., Звонков А. М., Луговский А. П. // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 2. — С. 178.
3. Звонков А. М., Окаев Е. Б. // ХГС. — 1993. — № 11. — С. 1440.
4. Ухова Л. И., Токарева Б. А., Зыкин В. Г. // ХГС. — 1982. — № 1. — С. 72.
5. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона, В. Д. Олдеса. — М.: Химия, 1982. — Т. 2. — С. 386.

Белорусский государственный
технологический университет, Минск 220030

Поступило в редакцию 29.07.94