

А. М. Звонок, Е. Б. Окаев

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИПЕРИДИН-4-СПИРО-2'-ОКСИРАНОВ

Взаимодействие 5 α -арил-3-гидрокси-3-метилпиперидин-4-онов с диазометаном получили пиперидин-4-спиро-2'-оксираны. Показано, что реакция протекает стереоспецифически с образованием 4 α -О-спирооксидов. Изучены некоторые химические свойства синтезируемых пиперидин-4-спиро-2'-оксиранов.

Разработка методов синтеза соединений ряда гидроксипиперидина, среди которых имеется много природных физиологически активных производных [1, 2], представляет несомненный интерес.

В настоящей работе осуществлен синтез спироциклических эпоксидов на основе 3-гидроксипиперидин-4-онов, исследована стереохимия реакции метилирования, а также изучены некоторые химические свойства полученных эпоксидов. Последние могут играть роль удобных предшественников разнообразных гидрокси- и аминопроизводных пиперидина.

В качестве метилирующего агента использован диазометан как нейтральный с точки зрения кислотно-основных свойств реагент, поскольку 3-гидроксипиперидин-4-оны в кислой и основной средах способны претерпевать перегруппировки с сужением пиперидинового цикла [3].

Реакция стереоизомерных 3 α - и 3 ϵ -гидроксипиперидин-4-онов I—V с диазометаном приводит к образованию аддуктов по карбонильной группе — спироциклических оксадиазолинов. Наличие последних было зарегистрировано хроматографически, однако выделить в чистом виде эти продукты не удалось ввиду самопроизвольного превращения в соответствующие спиро-эпоксиды VI—X.

3 ϵ -Гидроксипиперидин-4-оны взаимодействуют с диазометаном значительно медленнее, чем их 3 α -гидроксианалоги. Так, после выдерживания соединения I с диазометаном в течение 48 ч выход эпоксида VI составляет только 10% (75% исходного вещества). При увеличении времени реакции до 300 ч (в случае соединения II) выход соответствующего эпоксида VII составляет 36%, но исходное вещество выделить не удается.

3 α -Гидроксипиперидин-4-оны III—V реагируют с диазометаном в течение 18...24 ч, образуя соответствующие эпоксиды VIII—X с выходом, близким к количественному. Такое различие в реакционной способности, возможно, связано с наличием в молекулах 3 ϵ -гидроксипиперидин-4-онов

Таблица 1

Характеристики соединений VI—XIII

Соединение	Брутто-формула	Тпл., °С	Выход, %	Соединение	Брутто-формула	Тпл., °С	Выход, %
VI	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	95...97	10	X	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂	123...124	92
VII	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂	60...61	35	XI	C ₂₀ H ₂₄ BrN ₂ O ₂	130...131	87
VIII*	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	—	82	XII	C ₂₁ H ₂₇ N ₂ O ₃	139...140	85**
IX	C ₁₅ H ₂₁ N ₂ O ₃	58...59	83	XIII	C ₂₀ H ₂₅ N ₂ O ₃	158...160	74

* Выделено в виде чиста.
** Приведен выход по методике А.

соединения III из реакционной смески с выходом ~20% нам удалось выделить индивидуализированный β -стерсонзомер.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H исследуемых соединений записывали на спектрометре Bruker WM-250 для 2...3% растворов в ДМСО-*d*₆. Внутренний эталон — ГМДС (δ 0,055). Спектры ЯМР ¹³C записывали для 20...40% растворов в ДМСО-*d*₆ на спектрометрах Bruker WP-80 DC и Bruker WM-400 при частоте 20,15 и 100,6 МГц соответственно. Химические сдвиги ядер ¹³C измеряли по спектрам, записанным в режиме полной развязки от протонов, по отношению к внутреннему эталону ДМСО-*d*₆ (δ 39,6 м. д.). При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ¹³C крме значительных химических сдвигов учитывались также мультиплетности сигналов в спектрах с неполной развязкой от протонов.

Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют вычисленным.

1,2,5-Триметилпиперидин-4-спиро-5'-амидазолидин-2',4'-дион (II) синтезировали по методу [5].
1,2,5-Триметилпиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-дитион (III, C₁₀H₁₄N₂S₂). Смесь 3,68 г (0,026 моль) 1,2,5-триметил-4-пиперидона (I), 2 г (0,043 моль) цианида натрия, 2,1 г (0,04 моль) гидрохлорида аммония и 3,3 г (0,043 моль) сероуглерода в 35 мл этилового спирта нагревают в течение 24 ч при 50...55°C. Горючий раствор фильтруют, матоник упаривают до 0,5 объема и охлаждают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, получают 1,1 г (18%) 1,2,5-триметилпиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-дитиона (III). Тпл 283...284°C с раз. (из спирта). Спектр ЯМР ¹H (табл. 2). Спектр ЯМР ¹³C (табл. 1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дьяков М. Ю., Соколова Т. Д., Унковский Б. В., Рожнов В. Б. // ХГС. — 1990. — № 10. — С. 1359.
2. Унковский Б. В., Дьяков М. Ю., Соколова Т. Д., Рожнов В. Б., Черкаев Г. В. // ХГС. — 1992. — № 12. — С. 1621.
3. Edward J. T., Hittigszel S. // *Synthes*. — 1975. — Vol. 53. — P. 3339.
4. Простаков Н. С., Фомичев А. А., Голощев Н. Н., Резаков В. А., Варламов А. В. // ЖОРХ. — 1985. — Т. 24. — С. 2313.
5. Урилович Е. М. Конформационные исследования в ряду стереоизомерных 4-этинил- и 4-цианопиперидоли-4 и некоторых их производных. Дис. ... канд. хим. наук. — М., 1967.
6. Тосунян А. О., Маджян В. Н., Мирзоян Р. Г., Варламан С. А. // Арх. хим. журн. — 1975. — Т. 28. — С. 216.
7. Сергеев Н. М. Спектроскопия ЯМР. — М.: Моск. ун-т, 1981. — С. 279.
8. Ионин Б. И., Ершов Б. А., Кольцов А. И. ЯМР-спектроскопия в органической химии. — М.: Химия, 1983. — С. 269.
9. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. — М.: Мир, 1984. — С. 478.

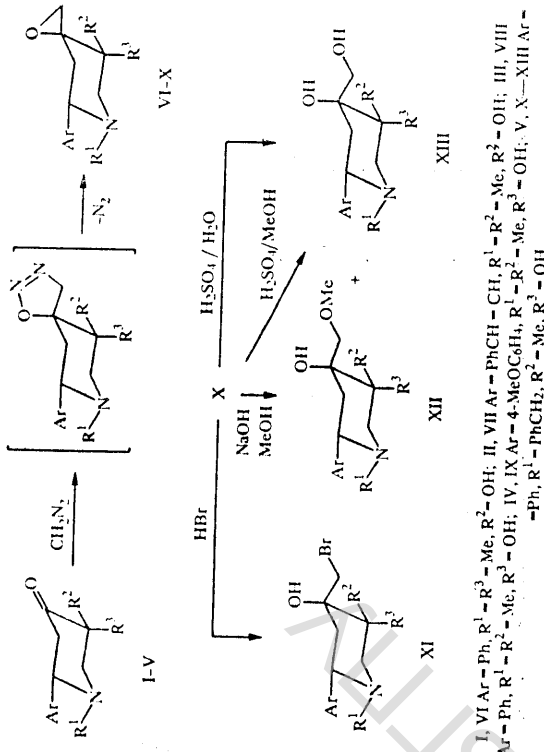
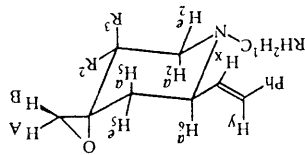
Поступило в редакцию 20.07.92

Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, Москва 117571

Спектры ПМР соединений VI—XIII*

Соединение	Химический сдвиг, м.д.															
	H ¹ H ² C	R ²	R ³	Ar	H ⁵	H ⁶	H ⁵	H ⁶	H ² H ³	H ¹ H ² R						
VI	2,00	2,20	1,56	7,30	2,85	2,25	1,42	2,35	2,18	2,78	2,53	3,12	2,56	3,05	2,98	2,77
VII	2,21	—	1,41	7,42	2,74	2,12	1,30	2,35	2,18	2,78	2,53	3,12	2,56	3,05	2,98	2,77
VIII	2,01	1,00	3,77	7,27	2,68	2,49	1,21	2,55	2,18	2,78	2,53	3,12	2,56	3,05	2,98	2,77
IX ^a	2,00	0,98	3,74	6,82	2,68	2,46	1,20	2,53	2,18	2,78	2,53	3,12	2,56	3,05	2,98	2,77
X	2,98	0,93	3,63	7,28	2,73	2,37	1,35	2,67	2,18	2,78	2,53	3,12	2,56	3,05	2,98	2,77
XI	2,95	1,12	2,03	7,27	2,65	2,51	2,02	2,67	2,18	2,78	2,53	3,12	2,56	3,05	2,98	2,77
XI ^b	2,94	1,09	2,64	7,23	2,60	2,45	1,80	2,59	2,18	2,78	2,53	3,12	2,56	3,05	2,98	2,77
XII ^c	2,94	1,09	2,64	7,23	2,60	2,45	1,80	2,59	2,18	2,78	2,53	3,12	2,56	3,05	2,98	2,77
XIII	2,98	1,12	2,16	7,26	2,59	2,47	1,72	2,16	2,18	2,78	2,53	3,12	2,56	3,05	2,98	2,77

* Спектры соединений VI—X записаны в CDCl₃, соединения XI—XIII - в этаноле-d₆. (a) сигнал метоксигруппы в IX - при 3,74 м.д. (b) сигнал метоксигруппы в XII - при 3,32 м.д.



внутримолекулярной водородной связи атома водорода гидроксильной группы с карбонильным кислородом. Однако, как оказалось, триметилсилиловый эфир пиперидона Ia в реакцию с диазометаном вообще не вступает, что позволяет предполагать, что наблюдаемое различие в поведении диастереомеров обусловлено, вероятно, стерической доступностью карбонильной группы.

В ИК спектрах веществ VI—X наблюдается полоса поглощения гидроксильной группы (3490...3500 см⁻¹) и отсутствует характерная полоса при 1720 см⁻¹, принадлежащая карбонильной группе. В спектрах ПМР присутствуют сигналы ароматических протонов в области 7...7,5 м.д., сигнал протона 3-метильной группы в виде синглета и сигналы протонов пиперидинового и эпоксианного циклов, причем последние проявляются в виде двух дублетов с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 3,8...4,8 Гц.

Конфигурация продуктов VI—X такова, что кислород эпоксицикла занимает аксиальное положение. В спектрах ПМР эпоксидов сигнал протона H-5 сдвигается в среднем на 1,5...1,8 м.д. в более сильное поле по сравнению с сигналом пиперидинов I—V, что свидетельствует об экранирующем влиянии на данный протон неподеленных электронных пар атома кислорода, которому, очевидно, следует приписать синглинальное расположение по отношению к экваториальному атому водорода при C(5).

Ни в одном из исследованных случаев не удалось выделить соединения с экваториальной ориентацией кислорода эпоксицикла, что указывает на стереоспецифичность реакции. Не обнаруживаются в реакционной смеси также и продукты побочной реакции расширения цикла, имеющей место при взаимодействии тетрагидропиперан-4-онов с диазометаном [5].

Спироциклический эпоксид X был введен в реакции с нуклеофильными и электрофильными реагентами. Так, при взаимодействии соединения X с бромоводородной кислотой в качестве единственного продукта образуется бромгидрин XI, в спектре ПМР которого сигналы протонов бромметильной группы образуют два дублета с КССВ 11,3 Гц. Реакция эпоксида X с гидроксидом натрия в метаноле приводит к образованию соединения XII, строение которого подтверждается как спектром ПМР, так и встречным синтезом из бромгидрина XI. Катализируемое серной кислотой присое-

гидрокарбоната натрия поделено органическому фазе. Хлороформный слой сушат над сульфатом магния и упаривают, остаток кристаллизуют из гексана. Продукт не отличается от пиперидина I по хроматографической подвижности и не дает депрессии температуры плавления при смешении с лавандовым эфиром в соотношении 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fleet G. W. J., Kurpas A., Dwek R. A. *et al* // *FEBS Letters*. — 1988. — Vol. 237, N 12. — P. 128.
2. Fahrman U., Vitek E., Plešch H // *Vyschim. et Biophys. Asp.* — 1985. — Vol. 125, N 2. — P. 95.
3. Звонюк А. М., Кузьменок И. М., Станишевский Л. С. // *У Всесоюз. симпозиум по органическому синтезу: Тез. докл.* — М., 1988. — С. 120.
4. Станишевский Л. С., Ташерко И. Г., Гуляков А. Я. // *Журн. хим. физ.* — 1971. — Т. 7, № 12. — С. 2612.
5. Варшавин Р. // *Арм. хим. журн.* — 1985. — Т. 38, № 3. — С. 166.
6. Станишевский Л. С., Ташерко И. Г., Звонюк А. М. // *ХГС* — 1975. — № 5. — С. 670.
7. Звонюк А. М., Кузьменок И. М., Станишевский Л. С. // *ХГС* — 1982. — № 5. — С. 679.

Научно-исследовательский институт
физико-химических проблем Государственного
университета Беларуси, Минск 220080

Получено в редакцию 16.12.91

единение воды к эпоскиду X дает триол структуры XIII. Структура соединения XIII доказана спектрально, а также окислением его йодной кислотой в пиперидон I.

При кипячении эпоскида X в метаноле в присутствии серной кислоты с последующей нейтрализацией реакционной смеси гидрокарбонатом натрия была выделена смесь соединений XII и XIII в соотношении 1 : 2. Получение триола XIII является неожиданным фактом, так как прямое раскрытие эпоскида водой в данных условиях исключается. Образование продукта XIII, вероятно, обусловлено первичным присоединением метилсульфата или серной кислоты и гидролизом образующегося эфира до триола на стадии его выделения в виде осадка.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР растворов веществ в CDCl₃ или ацетоне-d₆ получены на приборах Bruker WM-360 (360 МГц) и Varian BS-567A (100 МГц), внутрений стандарт ТМС. ИК спектры 0,1 моль растворов веществ в CCl₄ записаны на спектрометре Srescod IR-75. Анализ реакционных смесей проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol или неактивированном слое силикагеля. Исходные пиперидин-4-оны получены по методикам, описанным в [4, 6], а диазометан — щелочным разложением N-нитрозометилмочевины [7]. Выходы соединений, температуры плавления и спектральные характеристики приведены в табл. 1, 2.

1-R'-3-гидрокси-3-метил-5ε-арилпиперидин-4-спиро-2'-оксираны (VI—X). А. К раствору 0,01 моль пиперидона III—V в 50 мл эфира добавляют 50 мл эфирного раствора диазометана, полученного из 0,03 моль N-нитрозометилмочевины, и оставляют при комнатной температуре в течение на 18...24 ч, закрыв колбу капшоном Буизена, после чего раствор упаривают, остаток кристаллизуют из смеси гексан—четырёххлористый углерод, 5 : 1, получают эпоскиды IX, X. Соединение VIII выделяется в виде масла, которое очищают, растворяя при нагревании в гексане и профильтровав через слой окиси алюминия толщиной 1 см.

Б. Для соединения I реакцию проводят аналогично методике А, но реакционную смесь подвергают хроматографии на колонке с окисью алюминия (элюент эфир—гексан, 1 : 2), выделяя непрореагировавший пиперидон I и эпоскид VI.

В. Для соединения II реакцию и обработку реакционной смеси проводят по методике Б, но время реакции увеличивают до 300 ч. Выделяют эпоскид VII в виде масла, кристаллизующегося при стоянии.

1-Бензил-4ε-бромметил-3α,4α-дигидрокси-3ε-метил-5ε-фенилпиперидин (XI), C₂₁H₂₇O₂NBr). К раствору 2,5 ммоль эпоскида X в 10 мл 1,4-диоксана добавляют 1 мл 47% бромоводородной кислоты (8 ммоль). Через 3 ч реакционную смесь выливают в 50 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия и экстрагируют эфиром (3 × 30 мл). Эфирные вытяжки промывают водой, сушат над сульфатом магния, упаривают досуха и остаток кристаллизуют из гексана, выделяя бромиды XI.

1-Бензил-3α,4α-дигидрокси-3ε-метил-4ε-метоксиметил-5ε-фенилпиперидин (XII), C₂₁H₂₇O₃N). А. К раствору 2,5 ммоль эпоскида X в 40 мл метанола добавляют 1 мл 20% раствора гидроксида натрия в метаноле. Смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч, метанол отгоняют, остаток кристаллизуют из гексана, получая соединение XII.

Б. К раствору 1 ммоль бромиды XI в 20 мл метанола добавляют 1 мл 20% раствора гидроксида натрия в метаноле и кипятят 1 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь фильтруют и упаривают досуха. Остаток растворяют в 20 мл эфира, промывают водой (2 × 10 мл). Эфирный раствор сушат над сульфатом магния, эфир отгоняют, получая кристаллическое соединение XII.

1-Бензил-4ε-гидрокси-3α,4α-дигидрокси-3ε-метил-5ε-фенилпиперидин (XIII), C₂₀H₂₅O₃N). 2,5 ммоль эпоскида X растворяют в 20 мл 10% раствора серной кислоты и выдерживают при комнатной температуре 24 ч. Реакционную смесь нейтрализуют 5% раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и экстрагируют эфиром (4 × 50 мл). Эфирные вытяжки сушат над сульфатом магния и упаривают, получая кристаллическое соединение XIII.

Реакция 1-бензил-4ε-гидрокси-3α,4α-дигидрокси-3ε-метил-5ε-фенилпиперидина (XIII) с йодной кислотой. 0,5 ммоль соединения XIII растворяют в 10 мл хлороформа, добавляют раствор 1,5 ммоль йодной кислоты в 20 мл воды и 0,01 г триэтилбензиламмонийхлорида. Перемешивают при комнатной температуре 3 ч, нейтрализуют смесь 10 мл 5% раствора