

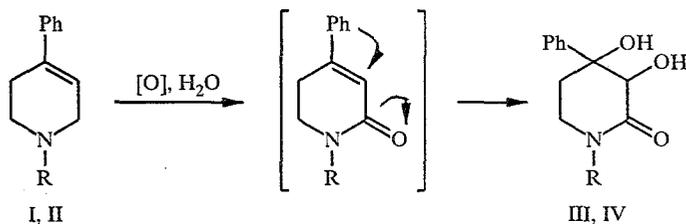
А. Т. Солдатенков, И. А. Бекро, Ж. А. Мамырбекова,  
С. А. Солдатова, А. Темесгев, Н. Д. Сергеева,  
Л. Н. Кулешова, В. Н. Хрусталева

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЗИНОВ

### 1. КЕТОГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ 4-ФЕНИЛ-1,2,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ. СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 3,4-ДИГИДРОКСИ-4-ФЕНИЛПИПЕРИДИН-2-ОНОВ И ИХ АЦЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ

N-Алкилзамещенные 4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридины, не вступающие в реакцию гидроксирования по методу Вагнера, превращаются с хорошими выходами в соответствующие 3,4-дигидрокси-2-оксопиперидины в модифицированных условиях этой реакции. Методом рентгеноструктурного анализа изучено молекулярное строение 3,4-дигидрокси-4-фенилпиперидин-2-она и его диацетата.

В условиях метода Вагнера 4-арилзамещенные 1,2,5,6-тетрагидропиридины остаются инертными к действию водных растворов перманганата калия [1]. Нами изучена возможность гидроксирования N-алкилзамещенных 4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридинов I и II в модифицированных условиях этого метода. При этом установлено, что осуществление реакции в среде водного ацетонитрила при повышенной температуре (20...30 °C) приводит к успешному гидроксированию олефиновой связи, которое, однако, сопровождается окислением  $\alpha$ -метиленовой группы до кетонной. В результате с высоким выходом образуются 3,4-дигидрокси-4-фенилпиперидин-2-оны (III, IV).



I, III R = Me; II, IV R = Et

Повышение температуры реакции, по-видимому, инициирует радикальное окисление метиленовой группы аллиламинного фрагмента до кетонной. Образовавшаяся амидная функция благодаря своим электроноакцепторным свойствам ослабляет сопряжение олефиновой связи с бензольным ядром, способствуя, таким образом, ее взаимодействию с перманганат-анионом.

В ИК спектре лактамдиола III имеются две перекрывающиеся широкие полосы поглощения групп OH при 3400 и 3320  $\text{см}^{-1}$ , а также уширенная интенсивная полоса поглощения амидной группы C=O с центром при 1610  $\text{см}^{-1}$  с двумя перегибами при 1645 и 1655  $\text{см}^{-1}$ . В его масс-спектре максимальный по интенсивности пик принадлежит молекулярному иону  $\text{M}^+$  с  $m/e$  221, что подтверждает брутто-формулу соединения III. Наличие гидроксильной группы при атоме C(4) подтверждается интенсивным пиком фрагментного иона  $[\text{PhCO}]^+$  с  $m/e$  105 (69%). О функционализации пиперидинового кольца свидетельствуют данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . В его спектре ПМР, снятом в  $\text{CDCl}_3$ , два гидроксила дают два очень широких

сигнала с центрами около 4,0 и 3,3 м. д., превращающихся в растворе диметилсульфоксида в два уширенных синглета при 4,55 и 5,20 м. д. Метинный протон при атоме С(3) даёт синглетный сигнал при 4,44 м. д. (на ~1,6 м. д. в более сильном поле по сравнению с исходным пиперидином I), что является результатом изменения конфигурации этого углеродного атома с  $sp^2$  на  $sp^3$ . Четыре протона при атомах углерода С(5) и С(6) образуют спиновую систему типа АВМХ, свидетельствующую о том, что из трех групп  $CH_2$  в исходном соединении I окислилась до кетонной лишь одна, причем та, которая находилась в  $\alpha$ -положении к атому азота в алиламинном фрагменте. Сигнал протонов группы  $N-CH_3$  смещен на ~0,6 м. д. в слабое поле по сравнению с исходным соединением I (при 2,33 м. д.), что также подтверждает образование амидного фрагмента.

Рентгеноструктурным анализом установлено молекулярное строение лактамдиола III (рис. 1)\*. В кристаллическом состоянии это соединение существует в виде димера, в котором независимые молекулы IIIА и IIIБ связаны водородными связями  $O(3)-H...O(1')$  и  $O(3')-H...O(1)$ . Атомы водорода этих гидроксильных групп участвуют в образовании сразу двух водородных связей: внутри- и межмолекулярной, формируя так называемую «вилочную» или трехцентровую связь. Гидроксильные группы  $O(2)-H$  одного димера участвуют в образовании водородной связи с  $O(1')$  другого димера, объединяя эти пары молекул в бесконечные цепи. Атомы N(1) и С(2) в обеих молекулах имеют плоскотригональную конфигурацию (сумма валентных углов составляет  $359,3^\circ \dots 360^\circ$ ). Отклонения атомов С(4) и С(5) от среднеквадратичной плоскости, проведенной через четыре атома  $C(6)-N(1)-C(2)-C(3)$ , составили соответственно  $-0,299 \text{ \AA}$  и  $+0,456 \text{ \AA}$ . Эти данные свидетельствуют, что пиперидиновый цикл имеет конформацию несимметричного полукресла. Фенильный заместитель занимает экваториальное положение и повернут относительно плоскости пиперидина на  $101,7^\circ$ . Группа 3-ОН имеет

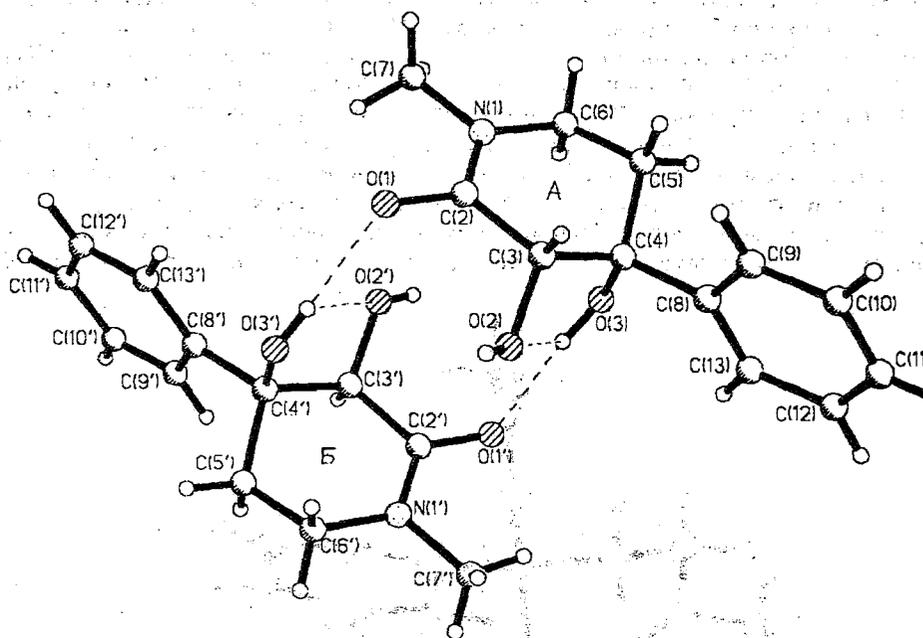
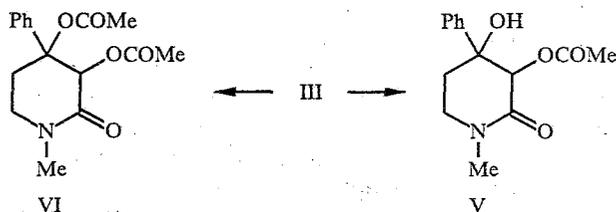


Рис. 1. Общий вид кристаллографически независимых молекул лактамдиола III

\* Подробные количественные данные рентгеноструктурного анализа соединений I и VI будут опубликованы в отдельной работе.

псевдоэкваториальную ориентацию. В молекуле IIIA торсионные углы, характеризующие ориентацию боковых заместителей, имеют следующие значения:  $C(2)-C(3)-C(4)-C(8) +164,4^\circ$ ,  $C(2)-C(3)-C(4)-O(3) -70,6^\circ$ ,  $O(2)-C(3)-C(4)-O(3) +52,0^\circ$ ,  $O(2)-C(3)-C(4)-C(8) -73,0^\circ$ .



Для молекулы Б аналогичные углы при одинаковом численном значении имеют, однако, противоположные знаки, что означает, что независимые молекулы IIIA и IIIB в димере представляют собой пару энантимеров.

С целью синтеза биологически активных соединений, в частности потенциальных анальгетиков и анестетиков, лактамдиол III был превращен действием уксусного ангидрида в моноэфир (V), а его реакцией с хлористым ацетилом — в диацетат (VI). В ИК спектре моноэфира V три полосы поглощения при 3380, 1720 и 1640  $\text{см}^{-1}$  подтверждают этерификацию лишь одной гидроксильной группы. Его масс-спектр имеет интенсивный (67%) пик иона  $M^+$  и пики ионов  $[M-COMe]^+$  и  $[M-COMe-OH]^+$ , что также свидетельствует о моноэтерификации исходного лактамдиола. В его спектре ПМР наблюдается удвоение сигналов протонов 3-H (при 5,85 и 5,27 м. д., синглеты с соотношением интенсивностей 4 : 3, суммарно в одну протонную единицу),  $N-CH_3$  (2,96 и 2,98 м. д.) и  $COCH_3$  (2,0 и 2,03 м. д.), что соответствует присутствию двух диастереомеров. Относительное расположение заместителей при атомах  $C(4)$  и  $C(3)$  этих диастереомеров установлено при исследовании спектра ЯМР  $^{13}C$ , в котором наблюдается двойной набор сигналов для всех атомов углерода, кроме группы  $N-CH_3$ . Отнесение всех сигналов проведено с использованием методик редактирования спектров  $^{13}C$  с широкополосной развязкой. Наблюдение значительного  $\gamma$ -эффекта для атомов углерода  $C(5)$  (31,1 м. д. в преобладающем изомере и 27,9 м. д. в минорном изомере) и сигнал  $C_{\text{четв}}$  фенильной группы (143,2 и 138,4 м. д.) позволяют считать, что в преобладающем изомере сохраняется экваториальная ориентация ацетокси-группы, соответствующая экваториальной ориентации гидроксильной

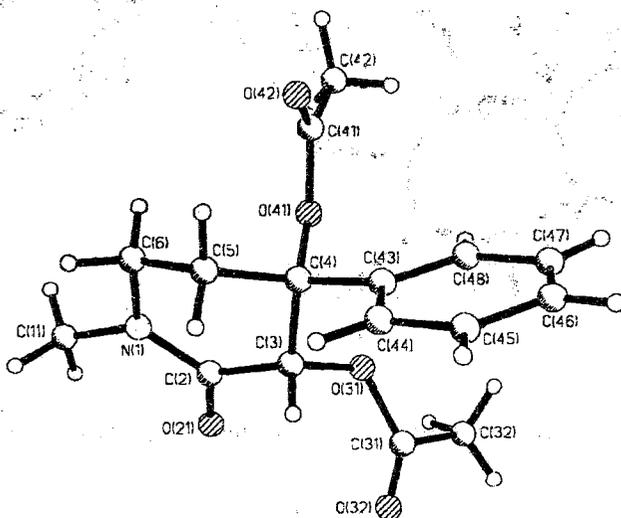


Рис. 2. Геометрия диэфира VI в кристалле и нумерация атомов

группы при  $C(3)$  в исходном диоле III, а образование минорного изомера происходит с обращением конфигурации при  $C(3)$ . Строение диэфира VI подтверждено спектрально (см. эксп. часть) и, кроме того, методом рентгеноструктурного анализа. На рис. 2 представлена геометрия диэфира VI. Характерной особенностью пиперидинового цикла этой молекулы является расположение в одной плоскости не только четырех атомов  $C(6)$ ,  $N(1)$ ,  $C(2)$ ,  $C(3)$ , что является следствием плоскотригональной конфигурации атомов  $N(1)$  и  $C(2)$ , но и атома  $C(4)$ , не обязанного находиться в этой плоскости. Таким образом, конформация пиперидинового цикла — софа, в отличие от лактамдиола III, имеющего конформацию несимметричного полукресла. Вероятной причиной изменения конформации пиперидинового цикла является искажение тетраэдрической конфигурации асимметрического атома  $C(4)$  из-за взаимного отталкивания объемных фенильного и ацетоксильного заместителей: тетраэдрический угол  $C(5)–C(4)–C(3)$ , являющийся одновременно внутрциклическим углом пиперидина, уменьшен до  $104,1^\circ$ , угол  $O(41)–C(4)–C(5)$  уменьшен до  $103,1^\circ$ , а угол  $C(43)–C(4)–C(5)$  увеличен до  $115,4^\circ$  по сравнению со значением идеального тетраэдрического угла  $109,28^\circ$ .

Ориентация боковых заместителей пиперидинового цикла сохраняется такой же, что и в исходном дигидроксипроизводном III — фенильная группа при атоме  $C(4)$  и эфирная группа при атоме  $C(3)$  занимают псевдоэкваториальные положения, а ацилоксигруппа при атоме  $C(4)$  псевдоаксиальна. Торсионные углы  $C(2)–C(3)–C(4)–C(43)$ ,  $O(41)–C(4)–C(3)–O(31)$  и  $C(2)–C(3)–C(4)–C(41)$  составляют соответственно  $171,7^\circ$ ,  $52,7^\circ$  и  $-69,7^\circ$ . Плоскость фенильного кольца повернута на  $106,0^\circ$ , что на  $5^\circ$  превышает соответствующее значение в 3,4-дигидроксипроизводном III. Торсионные углы  $C(4)–O(41)–C(41)–C(42)$  и  $C(3)–O(31)–C(31)–C(32)$  равны соответственно  $171,9^\circ$  и  $175,4^\circ$ , что говорит о *транс*-ориентации метильных групп относительно связей  $C(4)–O(41)$  и  $C(3)–O(31)$ .

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборах Bruker WM-250 (250 МГц) и WM-400 (400 МГц) в растворе  $CDCl_3$ , внутренний эталон ТМС. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках KBr. Масс-спектры получены на приборе LKB-2091 с прямым вводом образца в ионный источник (энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в эфире (соединение III и IV), в системе растворителей бензол—ацетон, 3 : 5 (соединение IV), и эфир—спирт, 1 : 1 (соединение V), проявление параами йода.

Данные элементного анализа всех соединений на С, Н и N соответствуют вычисленным.

Рентгеноструктурный анализ соединений III и VI. Кристаллы лактамдиола III, выращенные из диэтилового эфира ( $C_{12}H_{15}NO_3$ ,  $M = 221,25$ ), ромбические,  $d_{\text{выч}} = 1,296 \text{ г/см}^3$ . Кристаллы эфира VI ( $C_{16}H_{19}NO_5$ ,  $M = 305,32$ ) моноклинные,  $d_{\text{выч}} = 1,281 \text{ г/см}^3$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 2702 отражений для соединения III и 3261 отражений для диэфира VI измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC7. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода гидроксильных групп локализованы объективно в разностном Фурье-синтезе и уточнены в изотропном приближении.

3,4-Дигидрокси-1-метил-4-фенил-2-оксопиперидин (III). К охлажденному до  $0^\circ\text{C}$  раствору 1 г (5,8 ммоль) 1-метил-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиперидина I [2] в смеси 30 мл ацетонитрила и 5 мл воды добавляют при перемешивании за 45 мин 2 г (11,6 ммоль) перманганата калия. Смесь выдерживают 1,5 ч при  $20...30^\circ\text{C}$ , образовавшийся осадок  $MnO_2$  отделяют и промывают горячим ацетонитрилом. Фильтраты объединяют, растворитель отгоняют и остаток экстрагируют хлороформом. Экстракт очищают на колонке с силикагелем (элюент гексан—эфир, 1 : 9). Получают 0,96 г (76%) диола III в виде бесцветных кристаллов,  $T_{\text{пл}} 117^\circ\text{C}$  (из эфира).  $R_f 0,17$ . ИК спектр: 3400, 3320, 1610 (уш.), 1655 (пл), 1645 (пл)  $\text{см}^{-1}$ . Спектр ПМР: 2,97 (3H, уш. с, Me), 4,44 (1H, м,  $J_{\text{вбв}} = 0,73 \text{ Гц}$ , 3-H), 3,3 и 4,4 (два уш. с по 1H, 3-OH и 4-OH), 2,0 и 2,2 (2H, два д. д. в

приближении первого порядка,  $J_{5a5e} = 14,6$ ,  $J_{5aba} = 11,4$ ,  $J_{5abe} = 6,1$ ,  $J_{5eba} = 5,5$ ,  $J_{5ebe} = 1,9$  Гц, 5-He, 5-Ha), 3,22 и 3,65 (2H, два д. д. д.,  $J_{6a6e} = 11,96$  Гц, 6-He, 6-Ha), 7,25...7,5 м. д. (Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 33,7 (C<sub>(5)</sub>), 34,5 (Me), 46,2 (C<sub>(6)</sub>), 72,1 (C<sub>(3)</sub>), 73,2 (C<sub>(4)</sub>), 124,7...144 (Ph), 171 м. д. (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$ , %):  $\text{M}^+$  221 (100), 169 (17), 149 (18),  $[\text{M}-\text{Ph}]^+$  144 (31), 115 (30),  $[\text{PhCO}]^+$  105 (69). Найдено, %: C 65,1, H 6,7, N 6,3.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 65,2, H 6,8, N 6,3. M 221.

3,4-Дигидрокси-1-этил-4-фенил-2-оксопиперидин (IV) получают аналогично из 0,9 г (4,8 ммоль) N-этилпиперидина II, выход 0,5 г (60%) лактамдиола IV в виде густого масла.  $R_f$  0,58. ИК спектр: 3450, 3340, 1670 уш.,  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ПМР: 1,0 (4H, два уш., Me + OH), 1,8 (1H, уш., OH), 2,9...3,55 (6H, м,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 7,0...8,0 м. д. (6H, два м, Ph, 3-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 14,2 (Me), 36,0...42 (3CH<sub>2</sub>), 76...77 (C<sub>(4)</sub>, C<sub>(3)</sub>), 127,3...135 (Ph), 162 м. д. (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$ , %): 217 (2)  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ , 205 (34)  $[\text{M}-\text{H}-\text{Et}]^+$ , Ф<sub>1</sub>, 188 (7)  $[\text{Ф}_1-\text{OH}]^+$ , 187 (6), 105 (100)  $[\text{PhCO}]^+$ , 100 (65), 77 (90). Найдено, %: C 66,3, H 7,0, N 5,9.  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 66,4, H 7,2, N 6,0. M 235.

3-Ацетокси-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-4-фенилпиперидин (V). К охлажденному до 20 °C раствору 2,03 г (10 ммоль) лактамдиола III в 4,5 мл безводного пиридина добавляют 3,7 г (36 ммоль) уксусного ангидрида и выдерживают смесь 48 ч при 20 °C, затем выливают на лед (20 г), экстрагируют хлороформом, экстракт сушат над сульфатом магния. Получают 1,83 г (76%) моноэфира V, бесцветные кристаллы,  $T_{\text{пл}}$  138...140 °C (из эфира).  $R_f$  0,69. ИК спектр: 3380, 1720, 1640  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ПМР (смесь двух изомеров): 2,0 и 2,03 (3H, два с, C-Me), 2,0 (1H, уш., OH), 2,1 (1H, м, 5-He), 2,75 (1H, м, 5-Ha), 2,96 и 2,98 (3H, два с, N-Me), 3,3 (2H, м, 6-He, OH), 3,65 (1H, м, 6-Ha), 5,27 и 5,85 (1H, два уш. с: соотношение интегральных интенсивностей 3 : 4, 3-H), 7,2...7,5 м. д. (5H, м, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ : (приведены химические сдвиги для минорного и преобладающего изомера соответственно): 20,5 и 21,7 (C-Me), 28,0 и 35,1 (C<sub>(5)</sub>), 34,5 (N-Me), 45,4 и 49,9 (C<sub>(6)</sub>), 72,9 и 74,2 (C<sub>(3)</sub>), 74,5 и 81,7 (C<sub>(4)</sub>), 124,6...128,7 (Ph), 138,4 и 143,3 (Счет. аром), 165,2 и 166,5 (O-C=O), 169,6 и 169,9 м. д. (N-C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$ , %):  $\text{M}^+$  263 (87),  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}]^+$  221 (53),  $[\text{M}-\text{MeCO}]^+$  220 (29),  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}]^+$  203 (25),  $[\text{M}-\text{Ph}]^+$  186 (9), 133 (82), 101 (100), 88 (28), 76 (25). Найдено, %: C 64,0, H 6,2, N 5,4.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C 63,9, H 6,5, N 5,3. M 263.

3,4-Диацетокси-1-метил-2-оксо-4-фенилпиперидин (VI). К раствору 0,5 г (2,2 ммоль) лактамдиола III в 20 мл сухого бензола добавляют 0,17 г (2,2 ммоль) хлористого ацетила и 0,45 г (4,4 ммоль) уксусного ангидрида и смесь кипятят 4 ч. Растворители отгоняют под вакуумом, остаток кристаллизуют из эфира. Получают 0,55 г (85%) диэфира VI, бесцветные кристаллы,  $T_{\text{пл}}$  165...167 °C.  $R_f$  0,34. ИК спектр: 1660  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ПМР: 2,06 и 2,16 (6H, два с, C-Me), 3,03 (3H, с, N-Me), 2,75 (1H, м, 5-He), 3,32 (3H, м, 5-Ha, 6-CH<sub>2</sub>), 5,32 (1H, с, 3-H), 7,27...7,38 (5H, м, Ph). Найдено, %: C 62,8, H 6,2, N 4,6.  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: C 63,0, H 6,4, N 5,0. M 305.

*Часть работы выполнена при поддержке внутреннего гранта РУДН за 1995—1996 гг.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Максимова Т. Н., Мочалин В. Б., Унковский Б. В. // ХГС. — 1980. — № 6. — С. 783.
2. Schmidle C. J., Mansfield R. C. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 5698.