

Г. В. Гришина, Е. Л. Гайдарова, Е. Р. Лукьяненко,
А. А. Борисенко

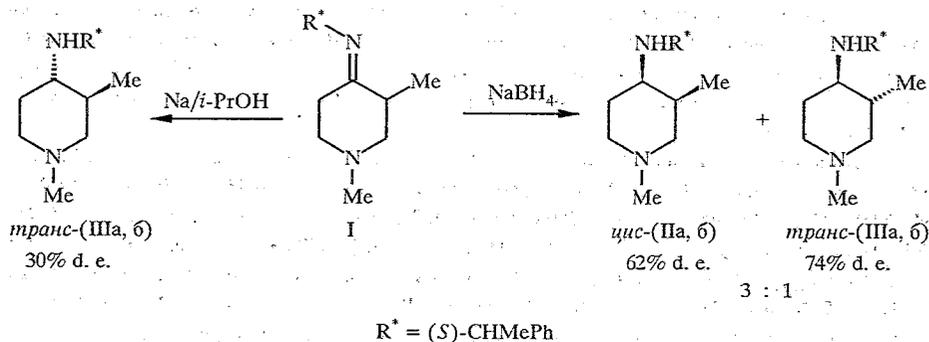
**СТЕРЕОХИМИЯ АСИММЕТРИЧЕСКОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ
(1'S)-1,3-ДИМЕТИЛ-4-(1'-ФЕНИЛЭТИЛИМИНО)ПИПЕРИДИНА**

Исследована стереохимия асимметрического восстановления имина, полученного из 1,3-диметилпиперидин-4-она и (S)- α -фенилэтиламина. Показано, что гидридное восстановление имина I натрийборгидридом в метаноле является асимметрическим и приводит к образованию *цис*- и *транс*-диастереомерных пар 1,3-диметил-4-(α -фенилэтиламино)пиперидина в соотношении 3 : 1. При использовании натрия в изопропиловом спирте наблюдается образование только одной *транс*-диастереомерной пары. Методом ЯМР ^1H установлены пространственное строение и диастереомерная чистота выделенных с помощью колоночной хроматографии *цис*- и *транс*-изомеров 1,3-диметил-4-(α -фенилэтиламино)пиперидина.

Производные 4-аминопиперидина проявляют чрезвычайно широкий спектр биологической активности. На их основе создано большое число лекарственных средств. Особое место среди производных 4-аминопиперидина принадлежит высокоэффективным анальгетикам.

Данные по асимметрическому синтезу оптически активных производных 4-аминопиперидина в литературе отсутствуют. Однако имеются сведения о разном анальгетическом эффекте оптических изомеров производных 4-аминопиперидина. Так, (+)-*цис*-(3R,4S)-1-(2-фенилэтил)-3-метил-4-(N-фенил-N-пропиониламино)пиперидин активнее (-)-*цис*-(3S,4R)-энантиомера в 100 раз [1].

Мы нашли, что восстановление прохиральной азометиновой группы (1'S)-1,3-диметил-4-(1'-фенилэтилимино)пиперидина (I), в молекуле которого присутствует асимметризирующий α -фенилэтильный заместитель S-конфигурации, является стереоселективным.



В результате восстановления хирального имина I боргидридом натрия в метиловом спирте с выходом 80% был получен (1'S)-1,3-диметил-4-(1'-фенилэтиламино)пиперидин, образующийся в виде смеси *цис*-(IIa,б) и *транс*-(IIIa,б)-диастереомерных пар в соотношении 3 : 1. *цис*-*транс*-Диастереомерные пары (IIa,б) и (IIIa,б) разделены с помощью колоночной хроматографии на оксиде алюминия. По данным спектроскопии ЯМР ^1H в *цис*-паре соотношение диастереомеров IIa : IIб составляет 81 : 19, а образующие *транс*-пару диастереомеры IIIa : IIIб присутствуют в соотношении 87 : 13. Следовательно, диастереомерная чистота *цис*- и *транс*-пар составляет 62 и 74% соответственно.

При восстановлении (1'S)-1,3-диметил-4-(1'-фенилэтилимино)пиперидина (I) натрием в изопропиловом спирте с выходом 70% образуется только *транс*-диастереомерная пара (1'S)-1,3-диметил-4-(1'-фенилэтиламино)пиперидина (IIIa,б). Соотношение диастереомеров IIIa : IIIб составляет 35 : 65, что соответствует оптической чистоте 30%. Нужно отметить, что преобладающим в этой паре является диастереомер IIIб, который при гидридном восстановлении хирального имина I был минорным.

Пространственное строение *цис*- и *транс*-изомеров (1'S)-1,3-диметил-4-(1'-фенилэтиламино)пиперидина установлено с помощью спектроскопии ЯМР ¹H. Преобладающий *цис*-II является конформационно неоднородным и существует преимущественно в (1e,3a,4e)-конформации, а для минорного *транс*-III конформационное равновесие полностью смещено в сторону конформера с экваториально ориентированными 3-метильной и 4-фенилэтиламиногруппами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометрах Varian XL-300 и Bruker WM-400 при комнатной температуре в растворах C₆D₅CD₃. Внутренний стандарт TMS. Химические сдвиги даны в шкале δ. Масс-спектры получены на спектрометре MX-1321 с прямым вводом образца в ионный источник при температуре испарителя 150...200 °C и энергии ионизации 70 эВ. Удельное вращение образцов измерялось на поляриметре ЕПО-1 в кюветках 10,25 дм при 20 °C. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках DC-Alufolien Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ фирмы Merck в системе этилацетат—гептан, 5 : 1.

(1'S)-(-)-1,3-Диметил-4-(1'-фенилэтилимино)пиперидин (I) получают по методике [2].

цис- и *транс*-Диастереомерные пары (1'S)-1,3-диметил-4-(1'-фенилэтиламино)пиперидина IIIa,б и IIIб. К охлажденному до 0 °C смеси льда и соли раствору 3,00 г (13,04 ммоль) (-)-1,3-диметил-4-(1'-фенилэтилимино)пиперидина I в 30 мл метанола при интенсивном перемешивании небольшими порциями добавляют 0,60 г (15,79 ммоль) натрийборгидрида в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревают за 30 мин до комнатной температуры и перемешивают еще 2 ч. Метанол упаривают в вакууме, к остатку добавляют 15 мл воды для растворения солей и затем 2 мл 5 н. водного раствора NaOH до pH 10. Экстрагируют эфиром (4 × 10 мл), объединенные органические вытяжки последовательно промывают 5 мл воды, 5 мл насыщенного водного раствора NaCl, сушат Na₂SO₄. Растворитель упаривают в вакууме. Остаток (3,07 г) наносят на колонку, заполненную оксидом алюминия. Элюируют системой этилацетат—гептан, 5 : 1. Хроматографические однородные фракции объединяют. Получают 1,81 г *цис*-диастереомерной пары (1'S)-1,3-диметил-4-(1'-фенилэтиламино)пиперидина II в виде бесцветного масла с R_f 0,6 и 0,61 г *транс*-диастереомерной пары III в виде бесцветного масла с R_f 0,25. Общий выход (1'S)-1,3-диметил-4-(1'-фенилэтиламино)пиперидина 80%. Соотношение *цис*-*транс*-изомеров II : III составляет 3 : 1.

цис-Диастереомерная пара (IIIa,б): [α]_D²⁰ 56,2° (с 7,2 в бензоле). Масс-спектр: M⁺ 232. M_{выч} 232. Спектр ПМР: 0,94 (3H, д, J = 7 Гц, 3-CH₃), 1,03 (3H, д, J = 7 Гц, 3-CH₃), 1,20 (3H, д, J = 7 Гц, CH(CH₃)C₆H₅), 1,22 (3H, д, J = 7 Гц, CH(CH₃)C₆H₅), 2,01 (3H, с, N-CH₃), 2,06 (3H, с, N-CH₃), 3,72 (1H, кв, J = 7 Гц, CH(CH₃)C₆H₅), 3,90 (1H, кв, J = 7 Гц, CH(CH₃)C₆H₅), 7,05...7,25 м. д. (5H, м, CH(CH₃)C₆H₅). Дипикрат. T_{пл} 210...211 °C (из этанола). Найдено, %: C 46,37, 46,23; H 4,47, 4,45; N 16,42, 16,45. C₁₅H₂₄N₂ · 2C₆H₅N₃O₇. Вычислено, %: C 46,96, H 4,38, N 16,23. Соотношение диастереомеров IIa : IIб составляет 81 : 19. Диастереомерная чистота 62%.

транс-Диастереомерная пара (IIIa,б): [α]_D²⁰ 10,8° (с 5,1 в бензоле). Масс-спектр: M⁺ 232. M_{выч} 232. Спектр ПМР: 0,89 (3H, д, J = 7 Гц, 3-CH₃), 0,96 (3H, д, J = 7 Гц, 3-CH₃), 1,20 (3H, д, J = 7 Гц, CH(CH₃)C₆H₅), 1,21 (3H, д, J = 7 Гц, CH(CH₃)C₆H₅), 2,03 (3H, с, N-CH₃), 2,07 (3H, с, N-CH₃), 3,76 (1H, кв, J = 7 Гц, CH(CH₃)C₆H₅), 3,87 (1H, кв, J = 7 Гц, CH(CH₃)C₆H₅), 7,00...7,32 м. д. (5H, м, CH(CH₃)C₆H₅). Соотношение диастереомеров IIIa : IIIб составляет 87 : 13. Диастереомерная чистота 74%.

транс-Диастереомерная пара (1'S)-1,3-диметил-4-(1'-фенилэтиламино)пиперидина (IIIa,б). К интенсивно перемешиваемой суспензии 1,05 г (45,65 ммоль) мелкодисперсного металлического натрия в сухом бензоле (40 мл) добавляют по каплям в течение 20 мин раствор 3,00 г (13,04 ммоль) (1'S)-1,3-диметил-4-(1'-фенилэтилимино)пиперидина I в смеси изопропилового спирта и сухого бензола (60 мл, 1 : 1). Реакционную смесь кипятят 3 ч, добавляют 10 мл

изопропилового спирта и кипятят еще 1 ч. Охлаждают, растворитель упаривают в вакууме. К остатку добавляют 15 мл воды, экстрагируют эфиром (4 × 10 мл). Объединенные органические вытяжки промывают 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора NaCl. Сушат Na₂SO₄. Эфир отгоняют в вакууме. После очистки сырого продукта реакции на колонке, заполненной оксидом алюминия, получают 2,12 г (70%) *транс*-диастереомерной пары (1'*S*)-1,3-диметил-4-(1'-фенилэтиламино)пиперидина (IIIa,б) в виде бесцветного масла. *R*_f 0,25. ИК-спектр (в тонком слое): 3300 см⁻¹ (N—H). [α]_D²⁰ 66,1° (с 6,8 в бензоле). Масс-спектр: M⁺ 232. M_{выч} 232. Спектр ПМР: 0,90 (3H, д, J = 7 Гц, 3-CH₃), 0,97 (3H, д, J = 7 Гц, 3-CH₃), 1,20 (3H, д, J = 7 Гц, CH(CH₃)C₆H₅), 1,22 (3H, д, J = 7 Гц, CH(CH₃)C₆H₅), 2,03 (3H, с, N—CH₃), 2,07 (3H, с, N—CH₃), 3,87 (1H, кв, J = 7 Гц, CH(CH₃)C₆H₅), 3,94 (1H, кв, J = 7 Гц, CH(CH₃)C₆H₅), 7,20...7,40 м. д. (5H, м, CH(CH₃)C₆H₅). Соотношение диастереомеров IIIa : IIIб составляет 35 : 65. Диастереомерная чистота 30%.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 95-03-09340а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bever W. F. M. van, Niemegeers C. J. E., Janssen P. A. J. // J Med. Chem. — 1974. — Vol. 17. — P. 1047.
2. Гришина Г. В., Гайдарова Е. Л. // ХГС. — 1992. — № 8. — С. 1072.

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

Поступило в редакцию 28.12.95