

Ле Туан Ань, К. Б. Полянский^а, Ж. А. Мамырбекова^б,
А. Т. Солдатенков, С. А. Солдатова, В. В. Курилкин, П. Б. Терентьев^в

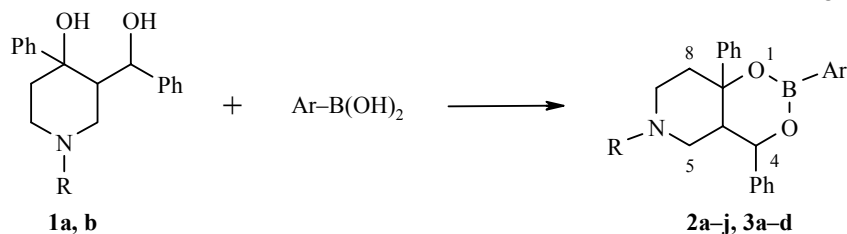
**СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
2-АРИЛ-6-МЕТИЛ(БЕНЗИЛ)-4,8а-ДИФЕНИЛЗАМЕЩЕННЫХ
ПЕРГИДРО[1,3,2]ДИОКСАБОРИНИНО[5,4-с]ПИРИДИНОВ**

Из N-метил- и N-бензил-3-(α -гидроксибензил)-4-фенил- γ -пиперидолов циклоконденсацией с арилбороновыми кислотами синтезированы арил-N-метил(бензил)-B-замещенные 4,8а-дифенилпергидро[1,3,2]диоксаборинино[5,4-с]пиридины – представители новой бициклической системы, содержащей четыре гетероатома. Рассмотрены данные ЯМР ¹H и масс-спектров указанных соединений, а также масс-спектров их аналогов, полученных ранее.

Ключевые слова: N-алкил-2,4,8а-триарилпергидро[1,3,2]диоксаборинино[5,4-с]-пиридины, арилбороновые кислоты, 3-(α -гидроксибензил)-4-фенил- γ -пиперидолы, масс-спектры.

Ранее мы сообщали о синтезе из N-метилзамещенного диола **1a** и ряда арилбороновых кислот соединений **2a–f** – первых представителей новой системы пергидро[1,3,2]диоксаборинино[5,4-с]пиридина, включающей четыре циклических гетероатома [1, 2]. В настоящей работе описано получение из диола **1a**, а также N-бензилзамещенного диола **1b** и арилбороновых кислот новых N-метил- и N-бензилзамещенных 2-арил-4,8а-дифенилпергидродиоксаборининопиридинов **2g–j** и **3a–d** соответственно (схема 1); рассмотрены их спектры ЯМР ¹H и масс-спектры соединений **2a–j**, **3b**. Продукты **2g–j** и **3a–d** были синтезированы, как соединения **2a–f**, в результате тандемной диэтерификации пиперидолов **1a,b** с арилбороновыми кислотами при их кипячении в толуоле. Эти вещества выделялись колоночной хроматографией, их состав и строение подтверждены результатами элементного анализа и данными спектров ЯМР ¹H (табл. 1 и 2), а также характером их распада под электронным ударом (табл. 3).

Схема 1



1a, 2a–j R = Me; **1b, 3a–d** R = Bn; **2a** Ar = Ph [1,2], **b** Ar = 4-Tol [1], **c** Ar = 3-Tol [2],
d Ar = 2-Tol [2], **e** Ar = 2,4,5-Me₃C₆H₂ [2], **f** Ar = 3-CF₃C₆H₄ [2], **g** Ar = 4-MeOC₆H₄,
h Ar = 4-NCC₆H₄, **i** Ar = 2-тиенил, **j** Ar = 3-F,4-ClC₆H₃; **3a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-Tol,
c Ar = 3-Tol, **d** Ar = 3-F,4-ClC₆H₃

Характеристики соединений 2, 3

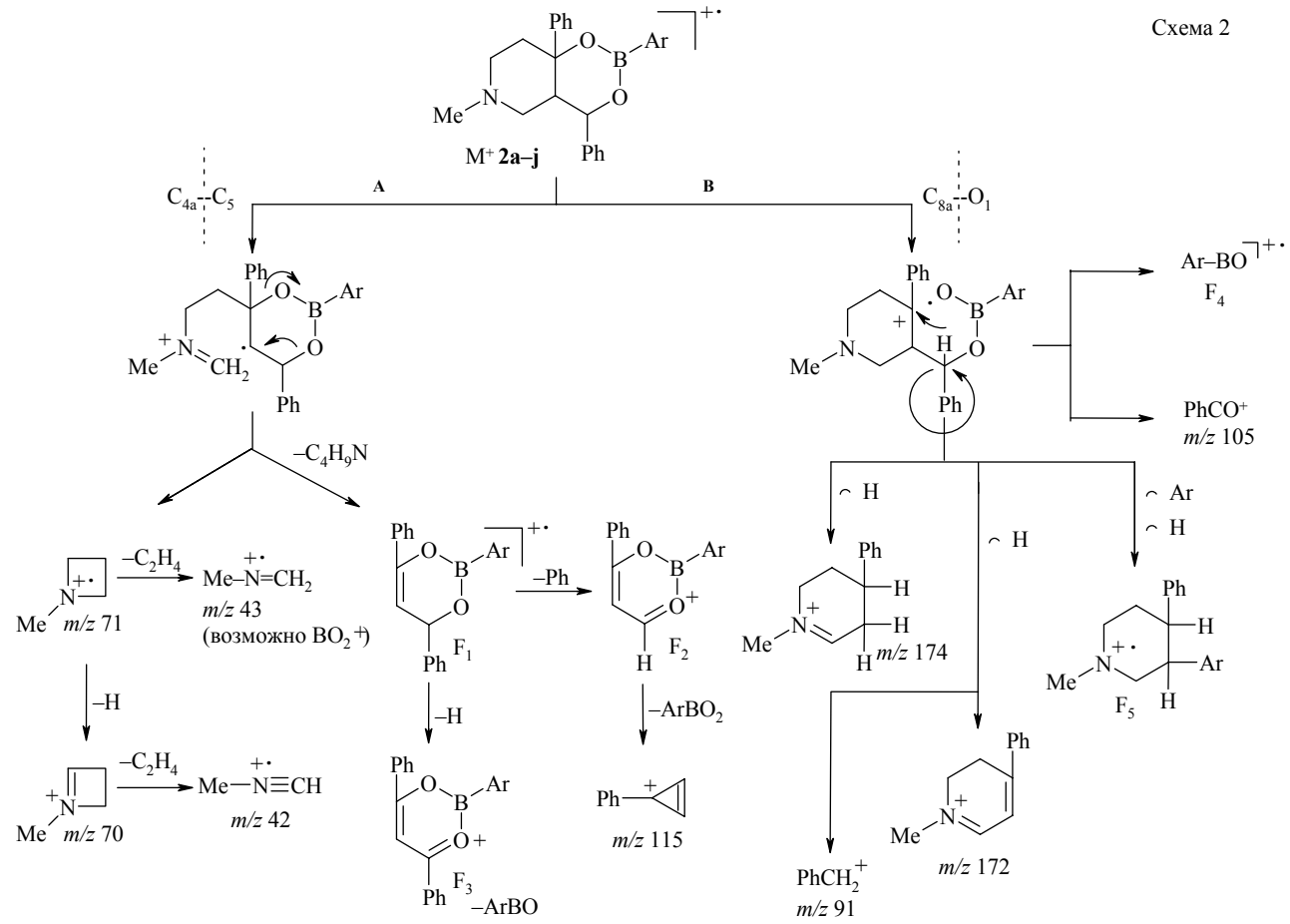
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2g	C ₂₆ H ₂₈ BNO ₃	<u>75.23</u>	<u>6.90</u>	<u>3.50</u>	92–94	89
		75.55	6.83	3.39		
2h	C ₂₆ H ₂₅ BN ₂ O ₂	<u>76.68</u>	<u>5.95</u>	<u>7.05</u>	124–126	61
		76.48	6.17	6.86		
2i	C ₂₃ H ₂₄ BNO ₂ S	<u>71.25</u>	<u>6.40</u>	<u>3.47</u>	162–164	66
		70.96	6.21	3.60		
2j	C ₂₅ H ₂₄ BCIFNO ₂	<u>69.15</u>	<u>5.37</u>	<u>3.37</u>	88–90	62
		68.91	5.55	3.21		
3a	C ₃₁ H ₃₀ BNO ₂	<u>80.84</u>	<u>6.89</u>	<u>3.40</u>	86–88	63
		81.05	6.58	3.05		
3b	C ₃₂ H ₃₂ BNO ₂	<u>80.90</u>	<u>6.90</u>	<u>2.82</u>	90–92	72
		81.19	6.81	2.96		
3c	C ₃₂ H ₃₂ BNO ₂	<u>81.36</u>	<u>6.89</u>	<u>3.07</u>	Масло	65
		81.19	6.81	2.96		
3d	C ₃₁ H ₂₈ BCIFNO ₂	<u>72.51</u>	<u>5.83</u>	<u>2.59</u>	Масло	60
		72.75	5.51	2.74		

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2g–i**, **3a,b** наиболее информативным является сигнал протона Н-4а, форма которого (триплет) и большая КССВ (10.08–11.3 Гц) позволяют, по аналогии с подобными характеристиками для системы циклогексана, полагать, что этот протон имеет аксиальную ориентацию относительно обоих *цис*-сочлененных циклов (что подтверждают и полученные ранее данные РСА для соединения **2a** [2]), а также находится в *транс*-положении относительно протонов Н-4 и Н_ε-5. Аксиальную ориентацию протона Н-4 подтверждает большая ширина на уровне полувысоты его неразрешенного сигнала.

Для идентификации представителей новой гетероциклической системы было проанализировано также поведение соединений **2b–j** и **3b** в условиях ионизации электронами в масс-спектрометре. Поскольку энергия ионизации соединений Me₂O, Me₃B и Me₃N снижается в указанной последовательности (10.0, 8.8 и 7.8 эВ соответственно [4]), можно было полагать, что при образовании молекулярных ионов изучаемых соединений положительный заряд будет локализоваться преимущественно на атоме азота и пики азотсодержащих ионов будут в спектрах преобладать (табл. 4).

В масс-спектрах всех исследованных соединений наблюдаются достаточно интенсивные (от 20 до 100%) пики молекулярных ионов (табл. 3), первоначальный распад которых (схема 2) связан с расщеплением связи С(5)–С(4а) азотсодержащего кольца с образованием преимущественно ионов *m/z* 71 и 70 или (в меньшей степени) борсодержащих ионов F₁–F₃, интенсивность которых, как правило, в 3–4 раза ниже интенсивности азотсодержащих ионов. Второй путь распада молекулярных ионов соединений **2** и **3** связан с расщеплением борсодержащего цикла молекулы

Схема 2



Спектры ЯМР ^1H соединений 2g–j, 3a–d

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)					
	H-4 (1H, уш. с)	H-4a, (1H, т)	CH ₂ -N-CH ₂ (м)	C ₍₈₎ H ₂ (1H, м), (1H, м)	CH ₃ (3H, с)	H аром.
2g	5.12	2.53 ($J = 11.0$)	2.45 (1H); 2.72 (1H); 3.02 (1H); 3.11 (1H)	1.91, 2.10	2.39 (NCH ₃) 3.89 (OCH ₃)	6.86–6.92 (8H, уш. с); 7.09 (1H, уш. с); 7.10 (2H, д, д, $J_1 = 5.8$, $J_2 = 2.2$); 7.42 (1H, т, $J = 2.2$); 7.62 (1H, уш. с); 7.71 (1H, д, $J = 5.8$)
2h	5.15	2.47 ($J = 11.1$)	2.38 (1H); 2.65 (1H); 2.98 (1H); 3.08 (1H)	1.97, 2.11	2.36 (NCH ₃)	6.87–7.06 (10H, уш. с); 7.71 (2H, д, $J = 7.8$); 8.12 (2H, д, $J = 7.3$)
2i	5.08	2.55 ($J = 11.0$)	2.44 (1H); 2.66 (1H); 3.01 (1H); 3.10 (1H)	1.92, 2.08	2.39 (NCH ₃)	6.83–6.90 (9H, уш. с); 7.09 (1H, уш. с); 7.28 (1H, д, д, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 4.3$); 7.69 (1H, д, $J = 4.3$); 7.84 (1H, д, $J = 3.6$)
2j	5.12	2.48 ($J = 11.3$)	2.40 (1H); 2.65 (1H); 2.95 (1H); 3.08 (1H)	1.97, 2.19	2.37 (NCH ₃)	6.85–7.05 (10H, уш. с); 7.47 (1H, т, $J = 7.4$); 7.68 (1H, д, $J = 6.2$); 7.74 (1H, д, $J = 7.9$)
3a	5.17	2.64 ($J = 10.8$)	2.53 (1H); 2.74 (1H); 3.03 (2H); 3.72*	2.06, 2.22		6.90–7.50 (18H, м); 8.05 (2H, д, $J = 6.3$)
3b	5.24	2.74 ($J = 11.0$)	2.70 (1H); 2.83 (1H); 2.90 (1H); 3.14 (1H); 3.70*	2.15, 2.29	2.64 (C _{Ar} CH ₃)	7.04–7.60 (17H, м); 8.19 (2H, д, $J = 6.3$)
3c	5.15	2.62 ($J = 10.8$)	2.60 (1H); 2.75 (1H); 3.00 (2H); 3.57*	2.00, 2.14	2.68 (C _{Ar} CH ₃)	6.94–7.50 (17H, м); 8.10 (2H, м)
3d	5.10	2.54 ($J = 11.0$)	2.70 (1H); 2.83 (1H); 2.95 (1H); 3.22 (1H); 3.59*	1.95, 2.15		6.80–7.93 (18H, м)

* PhCH₂ (2H, с).

Масс-спектры соединений **2b–j**, **3b**

Соединение	m/z (I_{\max} , %)*
2b	397 [M] (29), 326 (10), 325 (12), 265 (7), 234 (5), 174 (29), 172 (34), 159 (20), 117 (29), 115 (33), 105 (37), 91 (38), 77 (32), 71 (29), 70 (49), 57 (69)
2c	397 [M] (33), 326 (27), 325 (32), 265 (22), 174 (33), 172 (43), 159 (19), 117 (20), 115 (25), 105 (50), 104 (27), 91 (40), 77 (45), 71 (37), 70 (55), 57 (79)
2d	397 [M] (30), 326 (12), 325 (13), 265 (11), 174 (30), 172 (35), 159 (21), 117 (15), 115 (20), 105 (37), 103 (20), 91 (37), 77 (32), 71 (30), 70 (50), 57 (64)
2e	425 [M] (59), 354 (11), 174 (27), 172 (45), 159 (30), 147 (15), 146 (20), 131 (25), 117 (23), 115 (37), 105 (78), 103 (32), 91 (49), 77 (47), 71 (29), 70 (54), 57 (88)
2f	451 [M] (20), 380 (5), 379 (7), 174 (13), 172 (24), 159 (7), 129 (10), 117 (10), 115 (27), 105 (4), 103 (17), 91 (27), 77 (30), 71 (21), 70 (27), 57 (56)
2g	413 [M] (45), 342 (8), 341 (13), 281 (13), 174 (26), 172 (47), 159 (16), 134 (26), 115 (21), 105 (47), 103 (37), 91 (39), 77 (48), 71 (34), 70 (47), 57 (48)
2h	408 [M] (35), 336 (10), 174 (37), 172 (37), 159 (15), 130 (7), 129 (11), 117 (12), 115 (28), 105 (40), 103 (26), 91 (35), 77 (50), 71 (44), 70 (70), 57 (98)
2i	389 [M] (34), 318 (7), 317 (8), 174 (8), 172 (15), 159 (6), 115 (14), 111 (6), 110 (7), 105 (19), 103 (11), 91 (12), 77 (30), 71 (20), 70 (32), 57 (73)
2j	435** [M] (20), 364** (10), 363** (13), 302 (7), 174 (67), 172 (74), 159 (30), 117 (16), 115 (40), 105 (60), 103 (37), 91 (33), 77 (55), 71 (39), 70 (61), 57 (90)
3b	473 [M] (22), 326 (2), 325 (5), 250 (21), 248 (17), 159 (3), 146 (6), 120 (9), 117 (12), 115 (7), 105 (19), 103 (6), 91 (100), 79 (13), 77 (20), 65 (14)

* Приведены 15 наиболее интенсивных пиков ионов в интервале $M^+ - m/z$ 57 (в масс-спектрах соединений **2b–j**, **3b** максимальными являются пики ионов с m/z 42–44).

** Приведены m/z ионов, содержащих изотопы ^{11}B и ^{35}Cl .

по связи C(8a)–C(1) с образованием азотсодержащих ионов m/z 174 и 172, сопровождающимся миграцией протонов или радикала Ag к образующемуся пиперидиновому фрагменту, а также с образованием ионов F₄, m/z 105 и 91. При распаде молекулярного иона по пути **B** более интенсивны пики ионов азотсодержащих или углеводородных фрагментов, чем борсодержащих осколков F₄. Такой путь фрагментации характерен для всех производных пиперидина [5, 6].

Таким образом, распад молекулярных ионов, образующихся при ионизации электронами всех исследованных бициклических соединений **2b–j** и **3b** протекает единообразно. При этом как строение, так и электронные свойства заместителя Ag не влияют на характер процесса благодаря большой удаленности Ag от места локализации положительного заряда (атома азота), но сказываются на интенсивности многих характеристических ионов.

Соединения **2a,c–j** и **3a,b** не проявили активности в тестах на бактериях вида *E. coli* 1157 (госпитальный штамм раневых инфекций) и *Staphylococcus albus*.

Интенсивности пиков характеристических ионов в масс-спектрах соединений 2b–j, 3b (ΣI)*

Соединение	W_M	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	m/z 174	m/z 172	m/z 115	m/z 105	m/z 91	m/z 77	m/z 71	m/z 70	$\Sigma m/z$ 42–44	Σ_N	Σ_B	ΣI , %
2b	2.8	1.0	0.1	1.3	3.0	2.1	1.8	3.6	3.5	3.9	4.0	3.4	3.1	5.0	28.0	17.9	2.4	65.6
2c	6.8	2.1	0.4	2.5	1.5	2.5	2.9	3.3	1.9	3.9	3.1	3.5	2.8	4.3	21.8	15.9	5.0	63.3
2d	4.4	1.2	0.2	1.3	1.2	2.9	2.7	3.4	1.9	3.6	3.6	3.1	2.9	4.8	29.4	17.1	2.7	65.8
2e	5.4	0.7	0.1	0.8	0.9	2.0	2.5	3.4	2.0	4.5	3.6	2.2	1.6	2.0	20.6	11.4	1.6	52.3
2f	4.7	0.6	0.2	0.9	2.0	1.4	0.9	1.7	2.2	2.6	1.9	3.9	2.4	3.4	20.8	10.3	1.7	49.6
2g	3.0	0.2	0.1	0.8	2.2	3.0	1.9	3.0	2.3	3.3	2.9	4.1	3.6	5.8	23.0	17.4	1.6	46.0
2h	3.7	0.6	0.2	0.8	0.6	1.5	2.8	2.8	3.1	4.7	3.1	3.5	2.4	3.1	27.3	11.1	1.6	60.4
2i	6.5	0.8	0.1	0.9	0.8	0.8	0.6	0.9	1.6	2.3	2.0	3.5	2.4	3.8	31.0	9.4	1.8	58.0
2j	4.9	0.6	0.4	0.8	0.2	4.2	4.2	4.8	2.5	3.7	2.1	3.4	2.4	3.8	18.0	17.5	1.8	56.0
3b**	6.8	0.4	2.1	0.9	1.8	4.0	3.9 ^a	3.1 ^b	1.3	3.5	19.0	3.8	0.9 ^c	1.1 ^d	6.8	8.8	3.4	53.6

* Σ_N – сумма первичных азотсодержащих ионов; Σ_B – сумма первичных борсодержащих ионов; ΣI – суммарная интенсивность молекулярных и приведенных в таблице ионов.

** Для соединения **3b** приведены: ^a ион m/z 250 [(174+76 (C₆H₄))], ^b ион m/z 248 [(172+76 (C₆H₄))], ^c ион m/z 147 [(71+76 (C₆H₄))], ^d ион m/z 146 [(70+76 (C₆H₄))].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры (ЭУ) получали на приборе Finnigan MAT IncoS 50 с прямым вводом образца в источник ионов при энергии ионизации 70 эВ. Спектры ЯМР ^1H записывали на приборе Bruker WM-400 (400 МГц) в CDCl_3 , внутренний эталон ТМС. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки L-60 (40/100). Для контроля за ходом реакции и чистотой выделяемых целевых веществ использовали ТСХ (пластинки Silufol UV-254, элюент этилацетат; проявление парами иода). Пиперидолы **1a,b** получали в три стадии: конденсацией ацето- фенона с формальдегидом и метил(или бензил)амином, приводящей к соответствующим солям Манниха [3], циклизацией последних в 3-бензил-4-фенил- пиперидолы [3], восстановленных далее до 1,3-диолов [2, 3].

2-Арил-6-метил- (2a-j) и 2-арил-6-бензил-4,8a-дифенилпергидро[1,3,2]диоксаборинино[5,4-c]пиридины 3a-d (общая методика). Раствор 2.72 ммоль арилбороновой кислоты и 2.69 ммоль 4-гидрокси-3-(α -гидроксибензил)-1-метил- (**1a**) или 1-бензил-4-фенилпиперидина (**1b**) в 50 мл толуола кипятят в приборе Дина-Старка 3–5 ч. Смесь охлаждают, наносят на колонку с SiO_2 , элюируют толуолом примеси, а затем ацетоном – целевой продукт, который после упаривания растворителя кристаллизуют из толуола. Получают соединение **2** или **3** в виде белых или желтоватых кристаллов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К. Б. Полянский, Ле Туан Ань, А. Н. Андресюк, А. Т. Солдатенков, *ЖОрХ*, **39**, 1439 (2003).
2. Ле Туан Ань, К. Б. Полянский, А. Н. Андресюк, А. Т. Солдатенков, Ж. А. Мамырбекова, Л. Н. Кулешова, В. Н. Хрусталева, *Изв. АН, Сер. хим.*, 806 (2004).
3. J. T. Plati, W. Wenner, *J. Org. Chem.*, **14**, 543 (1949).
4. *Энергия разрыва химических связей, потенциалы ионизации и средство к электрону*, под ред. В. Н. Кондратьева, Наука, Москва, 1974.
5. П. Б. Терентьев, А. П. Станкявичус, *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс, 1981.
6. А. Т. Лебедев, *Масс-спектрометрия в органической химии*, БИНОМ, Москва, 2003.

Российский университет дружбы народов,
Москва 117198
e-mail: ssoldatova@sci.pfu.edu.ru

^aChemBridge Corporation,
Москва 119048
e-mail: kirill198@post.ru

^bУниверситет Авово-Аджаме,
Республика Кот Д'Ивуар, Абиджан
e-mail: bekro2001@yahoo.com

^вМосковский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899, Россия
e-mail: petr terentev@mail.ru

Поступило 26.10.2007
После доработки 07.02.2008