

А. Т. Солдатенков, А. В. Темесген, И. А. Бекро

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЗИНОВ

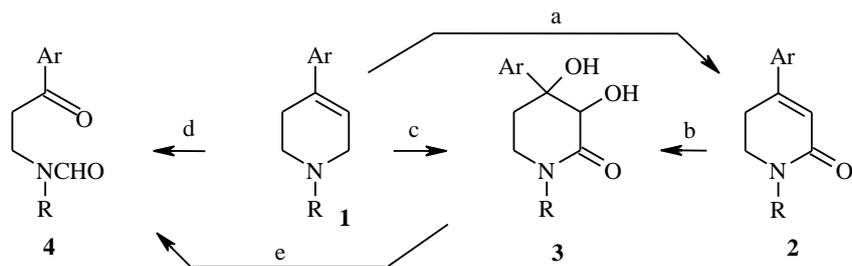
9*. КАСКАДНОЕ И ПОСТАДИЙНОЕ ОКИСЛЕНИЕ 1,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ ПЕРМАНГНАТОМ КАЛИЯ

Разработана общая схема каскадного и постадийного окисления 1,4-дизамещенных 1,2,3,6-тетрагидропиридинов перманганатом калия, в основе которой лежит последовательное окисление аллильной триады углеродных атомов пиперидеинового цикла. В случае 4-арилтетрагидропиридинов сначала образуются 2-оксотетрагидропиридины, затем 3,4-дигидроксипиперидин-2-оны и, наконец, 1-аминоалкан-3-оны. Окисление 4-метилзамещенных тетрагидропиридинов до аналогичных 1-аминоалканонов начинается иначе – с 3,4-дигидроксилирования с последующей лактамизацией пиперидиндиолов.

Ключевые слова: 1-аминоалкан-3-он, 1,2,3,6-тетрагидропиридины, реакции окисления.

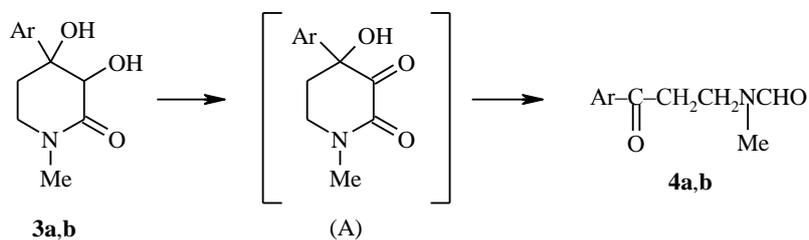
Систематическое изучение превращений 1,2,3,6-тетрагидропиридинов (ТГП) под действием перманганата калия показывает, что их реакционная способность и глубина окисления в значительной степени зависят от строения субстрата и условий проведения реакций [1–10]. Так, N-замещенные 4-метил-ТГП в условиях классической реакции Вагнера (охлаждение, спирт) успешно дигидроксилируются, в то время как 4-фенил-ТГП типа **1** оказываются инертными субстратами [2]. Однако реакционная способность последних резко возрастает при, казалось бы, незначительной модификации метода Вагнера – при окислении без охлаждения (комнатная температура) в ацетонитриле, что привело к введению в пиперидиновое ядро сразу трех функциональных групп [3]. Открытие этой реакции оксодигидроксилирования пиперидинов-3 позволило разработать однореакторный препаративный метод синтеза (пути с) новой важной группы соединений – 4-арилзамещенных 3,4-дигидроксипиперидин-2-онов **3** [3–5]. Позднее экспериментально было показано, что подобные лактамдиолы образуются ступенчато (по пути а, b) через промежуточные ненасыщенные лактамы **2**, которые удается выделить (при сокращении времени окисления исходных ТГП **1** [6–8]), а затем в отдельных опытах гладко дигидроксилировать, как по методу Вагнера, так и в модифицированных условиях [8, 9]. Осуществлено также каскадное окисление 4-арил-ТГП **1** (пути d) в 1-(N-формил)аминоалкан-3-оны **4** [1, 6, 9].

* Сообщение 8 см. [1].



Ar = Ph, C₆H₄Me-*p*, C₆H₄OMe-*p*, 4-Py; R = Me, Et, Bn, CH₂C₆H₄Cl-*p*

Содержанием настоящей работы является дальнейшее изучение превращений 1,2,3,6-тетрагидропиридинов под действием перманганата калия с целью разработки общей схемы их каскадного и поэтапного окисления. Прежде всего решалась задача экспериментально установить возможность протекания третьей ступени в изучаемой реакционной последовательности – окислительной дециклизации лактамдиолов **3** (путь e). С этой целью дигидроксизамещенные 4-фенил- **3a** и 4-пиридилпиперидоны **3b** были окислены перманганатом калия при умеренном нагревании их ацетонитрильных растворов. При этом из реакционной смеси хроматографически были выделены с выходом 34–58% соответствующие амиды, спектральные характеристики которых оказались идентичными таковым заведомых образцов амидов **4a,b**, полученных ранее каскадным путем d [1, 6].

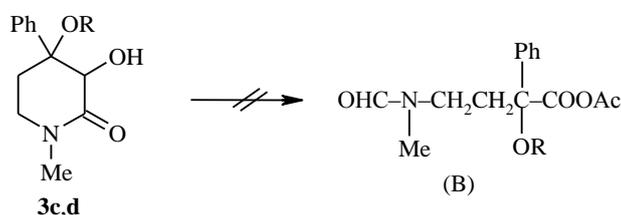


3a, 4a Ar = Ph; **3b, 4b** Ar = 4-Py

Логично было предположить, что стадии дециклизации должно предшествовать образование 2,3-диоксопиперидолов типа (A), которые могли затем расщепляться по связям C₍₂₎-C₍₃₎ или C₍₃₎-C₍₄₎ с последующим элиминированием одного атома углерода. Однако выделить подобные diketолы A нам не удалось ни при каскадном, ни при ступенчатом окислении субстратов, что, по-видимому, связано с их малой устойчивостью и быстрым превращением в стабильные в изученных условиях реакций нециклические амидокетоны **4**.

Казалось, что окислительная дециклизация моноэфира **3c** и диэфира **3d** (получены нами ранее [3]) даст возможность установить предпочтительное место расщепления гетероцикла и, кроме того, синтезировать производные природного нейромедиатора – 4-аминоасляной кислоты (соединения типа B). Однако окисление моноэфира **3c** (ацетон, 20–50 °С, 2–3 ч; или кипячение в ацетонитриле, 5 ч) не привело к его дециклизации – он

возвращался непрореагировавшим (выход 67–90%). В случае диэфира **3d** более длительное нагревание (кипячение в ацетонитриле, ацетоне или этаноле до 15 ч) также не позволило получить нециклический амид. Тем не менее при этом было выделено с выходом 55–75% вещество, которое, хотя и имело спектры ЯМР ^1H и масс-спектры, идентичные спектрам исходного вещества, по своей температуре плавления (190–192 °С) сильно отличалось от исходного *цис*-диэфира (т. пл. 165–167 °С), строение которого было ранее однозначно установлено методом РСА [3]. Неоднократное получение этого высокоплавкого вещества с использованием при окислении различных растворителей исключает образование полиморфной структуры диэфира **3d**. Авторы полагают, что при окислении *цис*-диэфира **3d** происходит инверсия стереохимии при одном из двух асимметрических центров благодаря окислительной дециклизации–рециклизации с образованием *транс*-диэфира **3d**, имеющего более высокую температуру плавления.



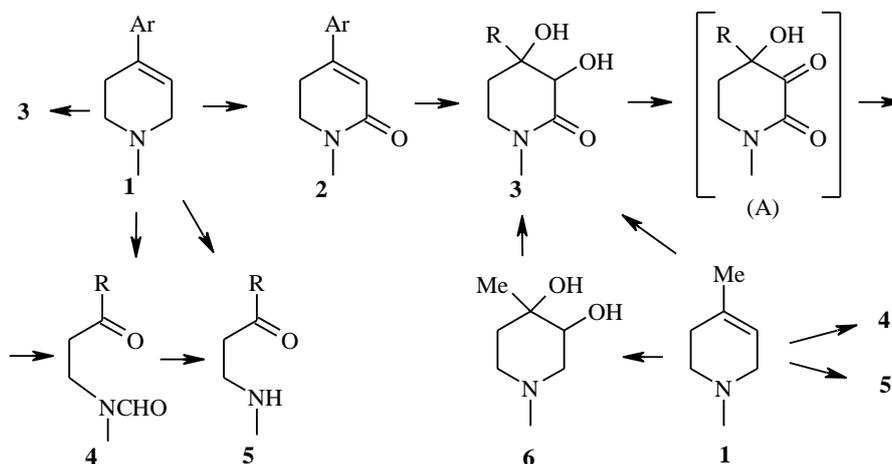
Известно, что N-формилзамещенные третичные амины могут превращаться во вторичные, отщепляя формильную группу в присутствии диоксида марганца [11] или в условиях щелочного гидролиза [12]. В связи с тем, что окисление перманганатом калия происходит с выделением диоксида марганца и повышением pH среды до щелочных значений, была предпринята попытка каскадного окисления 4-фенилпиперидина **1a** до вторичного амина **5**. Действительно, при более длительном нагревании реакционной смеси (до 8 ч вместо двух, требуемых в случае синтеза амидов **4**) после ее обработки удалось выделить с выходом 12–20% ожидаемый вторичный амин **5**.



В спектре ЯМР ^1H соединения **5** отсутствует сигнал формильного протона и не наблюдается удвоения сигналов протонов алифатических групп, характерного для амидов **4** [1]. В то же время сигналы протонов N-метильной и N-метиленовой групп претерпевают смещение в сильное поле на $\Delta\delta$ 0.4 и 1.0 м. д. соответственно по сравнению с аналогичным спектром исходного амида. В ИК спектре амина **5** присутствуют полосы поглощения кетонной (при 1678 см^{-1}) и NH групп (при 3345 и 3450 см^{-1}). В его масс-спектре наблюдаются пик молекулярного иона M^+ с m/z 163 малой интенсивности и высокоинтенсивные пики фрагментных ионов

[PhCO]⁺• и [CH NHMe]⁺•, также подтверждающие структуру вторичного амина **5**. Было также осуществлено прямое деформилирование амида **4a**. Эта ступень в изучаемой последовательности окислительных превращений реализована при выдерживании водно-спиртового раствора амида **4a** в присутствии щелочи и диоксида марганца (8 ч при 20 °С). Вторичный амин **5** выделен при этом с выходом 60.6%.

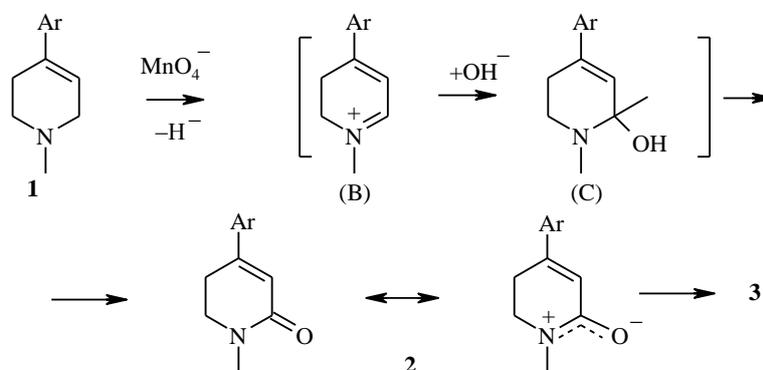
Для установления общности и различия в последовательности превращений 4-замещенных тетрагидропиридинов в присутствии перманганата калия были окислены также 4-метил-ТГП (**1e,f**). При окислении N-бензил-ТГП **1f** на холоду (1 ч по методу Вагнера [2]) был выделен с выходом 29% продукт дигидроксилирования – 1-бензил-4-метилпиперидин-3,4-диол (**6**). N-Этил-ТГП **1e** был подвергнут кратковременному действию окислителя (0.5 ч) при комнатной температуре, что позволило осуществить его оксодигидроксилирование, т. е. синтезировать 3,4-дигидрокси-4-метил-2-этилпиперидон-2 (**3e**, выход 40%). В обоих случаях не удалось выделить из реакционных смесей ненасыщенные лактамы типа **2** и промежуточные diketолы типа (A).



Таким образом, совокупность данных, полученных в настоящей работе и опубликованных ранее [1–9], позволяет предложить обобщенную схему каскадных и постадийных превращений двух групп субстратов – 4-арил- и 4-алкилзамещенных тетрагидропиридинов – в присутствии перманганата калия. Общую основу разработанной схемы составляет постепенное увеличение степени окисления триады углеродных атомов, входящих в аллиламинный фрагмент гидропиридинового ядра. Обе группы субстратов окисляются в лактамдиолы **3**, которые затем дециклизуются (вероятно, через промежуточные diketолы A) с элиминированием одного или двух атомов углерода. В то же время установлено существенное различие в последовательности первых двух стадий их превращений, обусловленное природой заместителей при C₍₄₎ в исходных соединениях. Так, окислительный каскад реакций 4-метил-ТГП начинается с обычного (для классического метода Вагнера) электрофильного присоединения перманганат-иона к двойной связи гетероцикла, чему благоприятствует электронодонорный метильный заместитель. Образовавшийся на первой

стадии 1,2-диол типа **6** при наличии дополнительного эквивалента окислителя и при повышении температуры до комнатной (модифицированные условия) легко превращается при кратковременной выдержке в лактамдиол **3**, а затем (при более длительном окислении) в продукты дециклизации **4**, **5**.

В случае 4-арил-ТПП в условиях метода Вагнера дигидроксилирование не происходит, что, по-видимому, объясняется уменьшением электронной плотности на двойной связи пиперидина за счет π -сопряжения с ароматическим кольцом. При модификации метода Вагнера (увеличении температуры) полностью изменяется место первичной атаки субстрата **1** перманганат-ионом, которая в этом случае начинается с отрыва гидрид-иона от метиленовой группы аллиламинного фрагмента. К образовавшемуся карбокатиону, стабилизированному в виде иминий-катиона (В), нуклеофильно присоединяется гидроксид-анион, что приводит к неустойчивым вицинальным аминалам (С), быстро окисляющимся в ненасыщенные лактамы **2**.



Участие двух электроотрицательных гетероатомов амидной функции в удлинившейся цепи π -сопряжения оказалось настолько эффективным, что реакционная способность арилзамещенных лактамов **2** к электрофильному дигидроксилированию становится сопоставимой с таковой 4-алкилтетрагидропиридинов.

Разработанная схема окисления тетрагидропиридинов может оказаться полезной для уточнения механизмов окисления различных групп гетероциклических соединений, а также способна служить эффективным лабораторным методом синтеза нескольких важных классов соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker WM-250 (250 МГц), стандарт ТМС, в CDCl_3 . ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-20 в таблетках КВг. Масс-спектры получены на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник (энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью соединений устанавливали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Разделение и очистку веществ осуществляли колоночной хроматографией на силикагеле марки L-60 (40/100).

Окисление лактамдиолов **3a,b до 1-(N-формиламино)-3-арилпропан-3-онов (**4a,b**).** К раствору 0.74 г (3 ммоль) фенолзамещенного лактамдиола **3a** в 30 мл ацетона добавляют за 15 мин при комнатной температуре 0.71 г (4.5 ммоль) перманганата калия, перемешивают смесь 1 ч, затем нагревают при 50 °С в течение 30 мин. Осадок диоксида марганца отделяют и промывают ацетоном (60 мл). Объединенные фильтраты упаривают под вакуумом и остаток разделяют на хроматографической колонке. Получают 0.22 г (34%)

амида **4a**, спектр ЯМР ^1H которого идентичен спектру амида, полученного ранее каскадным окислением 4-фенил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**1a**) [1, 6]. Аналогично окислением раствора 0.1 г (0.45 ммоль) диола **3b** в 50 мл ацетонитрила получают 50 мг (58%) вещества, спектральные характеристики которого идентичны таковым амида **4b**, синтезированного ранее каскадным окислением 4-(4-пиридил)-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**1b**) [1].

Попытка окислительного расщепления 3-ацетокси-4-гидрокси-1-метил-4-фенилпиперидона-2 (3c). А. К раствору 0.3 г (1.14 ммоль) моноэфира **3c** в смеси 30 мл ацетона и 1 мл уксусной кислоты добавляют 0.22 г (1.4 ммоль) перманганата калия и выдерживают 2 ч при комнатной температуре. После аналогичной (см. выше) обработки реакционной смеси хроматографически выделяют 0.21 г (72%) вещества, идентичного по спектру ЯМР ^1H и т. пл. (136–137 °С) исходному эфиру **3c** [3].

В. Аналогичную смесь исходных нагревают 3 ч при 50 °С. После обработки выделяют непрореагировавший моноэфир **3c** с выходом 67%.

С. К раствору 0.2 г (0.76 ммоль) моноэфира **3c** в 50 мл ацетонитрила добавляют при 70 °С 0.18 г (1.14 ммоль) перманганата калия и смесь кипятят 5 ч. После аналогичной обработки получают 0.18 г (90%) исходного вещества **3c**.

Окисление 3,4-(цис-диацетокси)-1-метил-4-фенилпиперидона-2 (3d). А. К раствору 0.5 г (1.6 ммоль) *цис*-диэфира **3d** в 30 мл ацетонитрила добавляют за 15 мин 0.4 г (2.4 ммоль) перманганата калия и смесь выдерживают 3 ч при комнатной температуре. После аналогичной (см. выше) обработки реакционной смеси получают 0.42 г (84%) вещества, хроматографическая подвижность R_f 0.72 (ацетон), т. пл. (165–167 °С) и спектр ЯМР ^1H которого идентичны таковым исходного диэфира **3d** [3].

В. К раствору 0.3 г (0.98 ммоль) *цис*-диэфира **3d** в 30 мл ацетона добавляют 0.23 г (1.47 ммоль) перманганата калия и смесь выдерживают 2 ч при комнатной температуре, а затем 1.5 ч при 50 °С. После обработки выделяют 0.22 г (73%) исходного *цис*-диэфира.

С. Смесь 0.4 г (1.3 ммоль) *цис*-диэфира **3d** с 0.2 г (1.3 ммоль) перманганата калия в 50 мл ацетона кипятят 3 ч и после обычной обработки получают 0.32 г (70%) бесцветного кристаллического вещества (вероятно, *транс*-диэфира **3d**), имеющего идентичные с исходным *цис*-диэфиром спектр ЯМР ^1H , масс-спектр и хроматографическую подвижность, но т. пл. которого (190–192 °С) превышает на 25 °С таковую *цис*-диэфира **3d**.

Д. Смесь 0.2 г (0.65 ммоль) *цис*-диэфира **3d** с 0.15 г (0.98 ммоль) перманганата калия в 50 мл ацетонитрила кипятят 12 ч, затем выдерживают при комнатной температуре 12 ч. После стандартной обработки выделяют 0.11 г (55%) соединения с т. пл. 190–192 °С, идентичного по свойствам соединению, полученному методом С.

Е. Смесь 0.12 г (0.39 ммоль) *цис*-диэфира **3d** с 0.13 г (0.78 ммоль) перманганата калия в 50 мл этанола кипятят 15 ч, затем выдерживают 48 ч при комнатной температуре. Получают 0.09 г (75%) соединения с т. пл. 190–192 °С, идентичного по свойствам соединению, полученному в опытах С, D.

1-(N-Метиламино)-3-фенилпропан-3-он (5). А. К раствору 1 г (5.8 ммоль) 4-фенил-ТГП **1a** в 15 мл водного ацетонитрила добавляют за 15 мин 1.8 г (11.6 ммоль) перманганата калия. Смесь перемешивают 8 ч при 50–60 °С. Диоксид марганца отфильтровывают и промывают ацетонитрилом (30 мл). Объединенные экстракты упаривают под вакуумом и остаток разделяют хроматографически. Получают 0.11 г (12%) вторичного амина **5** в виде желтого (темнеющего со временем) масла. R_f 0.5 (ацетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.15 (1H, ш. с, NH); 2.20 (2H, т, $J = 11.5$, 2-H); 2.40 (3H, с, Me); 3.83 (2H, т, $J = 11.5$, 1-H); 7.45–7.6 (3H, м, Ph); 7.79 (2H, д, $J = 7.4$, Ph). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450, 3345 (NH), 2805 (NMe), 1678 (PhC=O). Масс-спектр, m/z (%): 163 (3) [M^+], 131 (8), 120 (30), 105 (100) [PhCO^+], 77 (83), 58 (45) [M-PhCO^+], 44 (42) [CH_2NHMe^+], 43 (90). Найдено, %: N 8.37. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$. Вычислено, %: N 8.59.

В. Опыт проводят аналогично, нагревая 2 ч при 50–60 °С, а затем выдерживая смесь 24 ч при комнатной температуре. Получают 0.18 г (20%) амина **5**.

С. К раствору 0.78 г (3.66 ммоль) нециклического амида **4a** в 30 мл этанола добавляют 0.2 г (5.5 ммоль) диоксида марганца и 2 мл 10% водного раствора гидроксида натрия. Смесь перемешивают 8 ч при комнатной температуре, затем спирт отгоняют под вакуумом, а остаток экстрагируют хлороформом (3×20 мл). Из экстракта после удаления растворителя выделяют хроматографическим путем 0.4 г (60.6%) маслообразного вещества, которое по хроматографической подвижности и спектральным характеристикам идентично вторичному амину **5**, полученному каскадным окислением ТГП **1a** по методам А и В.

1-Бензил-4-метилпиперидин-3,4-диол (1f). К раствору 1.2 г (6.4 ммоль) 1-бензил-4-метил-ТГП **1f** в 40 мл этанола добавляют раствор 1 г (6.4 ммоль) перманганата калия и 0.77 г (6.4 ммоль) сульфата магния в 100 мл воды с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 1 °С. Смесь выдерживают при этой температуре еще один час, затем отделяют диоксид марганца и промывают его этанолом (30 мл). Экстракты упаривают и остаток экстрагируют горячим хлороформом (3×15 мл). Экстракт очищают на колонке с силикагелем и получают 0.42 г (29%) диола **6** в виде густого масла. R_f 0.8 (гексан-хлороформ-этанол, 4:8:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.82–2.2 (2H, м, 5-H); 2.0 и 2.1 (по 1,5H каждый, оба с, Me); 2.3–2.65 (4H, м, 2- и 6-H); 2.73 (1H, м, 3-H); 2.8 и 3.9 (по 1H каждый, ш. с, OH); 3.5 и 3.6 (по 1H каждый, оба с, CH_2Ar); 7.2–7.5 (5H, м, Ph). Масс-спектр, m/z (%): 221 (10) [M], 204 (5), 203 (4), 130 (7), 112 (4), 91 (100). ИК спектр: шир. полоса с центром при 3330 см^{-1} . Найдено, %: C 70.8; H 8.89; N 6.57. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 70.59; H 8.6; N 6.34.

4-Метил-1-этилпиперидин-3,4-диол-2-он (3e). К раствору 1 г (8 ммоль) 4-метил-1-этилтетрагидропиперидина **1e** в 40 мл ацетона добавляют за 20 мин при 10 °С водный раствор 1.9 г (12 ммоль) перманганата калия. Смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре, затем оксид марганца отделяют и промывают его ацетоном (40 мл). Фильтраты упаривают и остаток экстрагируют хлороформом (3×20 мл). Из экстракта после хроматографического разделения получают 0.55 г (40%) лактамдиола **3e** в виде густого бесцветного масла. ИК спектр: 3350 (шир. полоса); 1640 (NC=O) см^{-1} . Масс-спектр, m/z (%): 173 (42) [M] $^+$; 156 (17) [M–OH] $^{+\cdot}$; 155 (15); 144 (35) [M–Et] $^{+\cdot}$; 126 (25) [M–Et–H $_2$ O] $^{+\cdot}$; 114 (25); 102 (30) [M–EtNCO] $^{+\cdot}$; 100 (58); 86 (100); 72 (58); 71 (55) [EtNCO] $^{+\cdot}$. Найдено, %: C 55.12; H 9.03; N 7.81. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 55.49; H 8.67; N 8.09.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 99-03-32940а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Т. Солдатенков, А. В. Темесген, К. Б. Полянский, И. А. Бекро, С. А. Солдатова, А. А. Пупов, Н. Д. Сергеева, *ХГС*, 916 (2001).
2. Т. Н. Максимова, В. Б. Мочалин, Б. В. Унковский, *ХГС*, 783 (1980).
3. А. Т. Солдатенков, И. А. Бекро, Ж. А. Мамырбекова, С. А. Солдатова, А. В. Темесген, Н. Д. Сергеева, Л. Н. Кулешова, В. Н. Хрусталева, *ХГС*, 222 (1996).
4. И. А. Бекро, А. Т. Солдатенков, А. И. Сташ, Н. Ю. Черникова, А. И. Чернышев, *ХГС*, 1372 (1996).
5. А. Т. Солдатенков, И. А. Бекро, С. А. Солдатова, Э. Гловер, А. В. Темесген, Л. Н. Кулешова, В. Н. Хрусталева, Н. Д. Сергеева, *Изв. РАН, Сер. хим.*, 2020 (1997).
6. А. Т. Soldatenkov, A.W. Temesgen, I. A. Bekro, T. P. Khristoforova, S. A. Soldatova, B. N. Anissimov, *Mendeleev Commun.*, 243 (1997).
7. А. Т. Солдатенков, И. А. Бекро, Ж. А. Мамырбекова, С. А. Солдатова, А. И. Чернышев, *ХГС*, 653 (1997).
8. А. Т. Солдатенков, А. Темесген, И. А. Бекро, С. А. Солдатова, Н. И. Головцов, Н. Д. Сергеева, *ХГС*, 1661 (2000).
9. А. Т. Soldatenkov, A. W. Temesgen, I. A. Bekro, S. A. Soldatova, B. N. Anissimov, *Mendeleev Commun.*, 137 (1998).
10. А. Т. Soldatenkov, A. W. Temesgen, L. N. Kuleshova, V. N. Khrustalev, *Mendeleev Commun.*, 193 (1998).
11. С. П. Коршунов, Л. И. Верещагин, *Успехи химии*, **35**, 2255 (1966).
12. T. Shinohara, J. Toda, T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 813 (1997).

*Российский университет дружбы народов,
Москва, 117193
e-mail: asoldatenkov@sci.pfu.edu.ru*

Поступило в редакцию 06.09. 1999