

Т. Д. Соколова, Г. В. Черкаев, И. П. Бойко,
А. С. Московкин

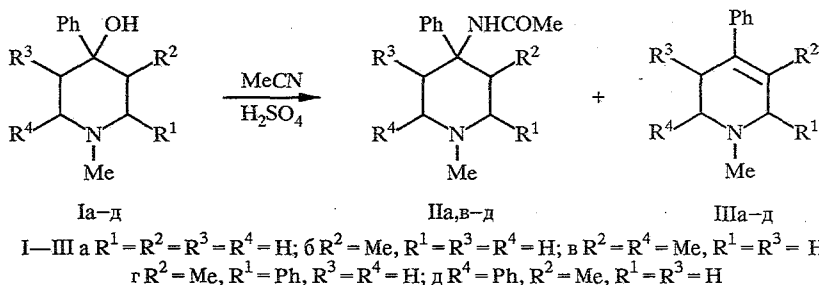
СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-АЦЕТИЛАМИНО-4-ФЕНИЛПИПЕРИДИНОВ ИЗ СООТВЕТСТВУЮЩИХ 4-ПИПЕРИДОЛОВ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ РИТТЕРА

Взаимодействие замещенных 4-фенил-4-пиперидолов с ацетонитрилом в условиях реакции Риттера приводит к образованию смесей соответствующих 4-ацетиламино-4-фенилпиперидинов и 1,2,5,6-тетрагидропиперидинов, дробной кристаллизацией которых выделены целевые амиды.

Взаимодействие 4-алкил-4-пиперидолов с ацетонитрилом в присутствии конц. H_2SO_4 по Риттеру, приводящее к образованию замещенных 4-ацетиламинопиперидинов, описано в работе [1]. Соединения этого типа, относящиеся к классу аминоксидов, представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества [2].

Мы изучили возможность синтеза 4-ацетиламинопиперидинов из 1-метил-, [3], 1,3-диметил-, [4], 1,2,5-триметил-, [5] 4-фенил-4-пиперидолов (Ia—в), а также 1,3(1,5)-диметил-2,4-дифенил-4-пиперидолов (Iг,д) [6]. Фенильные спирты Ia—д без предварительного разделения на индивидуальные стереоизомеры были введены в реакцию с ацетонитрилом в присутствии конц. H_2SO_4 (~20 °C, 12...24 ч). В результате получены соответствующие замещенные 4-ацетиламино-4-фенилпиперидины IIa,в—д в виде индивидуальных пространственных изомеров и продукты дегидратации 4-пиперидолов — 4-фенилтетрагидропиперидины IIIa—д.

4-Фенил-4-пиперидол (Ia) практически полностью превращается в желаемый 4-ацетиламино-4-фенилпиперидин (IIa); выход амидов IIв,г составляет 32 и 67% соответственно; из 1,3-диметил-4-фенил-4-пиперидола (Iб) в этих условиях образуется исключительно 1,3-диметил-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиперидин (IIIб); амид IIд удалось выделить в чистом виде с выходом ~3,5%. Различное поведение фенильных спиртов Ia—д в условиях реакции Риттера связано, вероятно, с пространственным строением молекул и со стабильностью промежуточного карбокатиона, который образуется в соответствии с общепринятым механизмом реакции Риттера [7].



Образующиеся 4-фенилтетрагидропиперидины IIIa—д были идентифицированы с помощью ТСХ сопоставлением с ранее описанными соединениями [8—10], имеющими $R_f \sim 0,8$ (система Б), в то время как амиды IIa,в—д во всех случаях имеют меньшую величину R_f . Структура неопisanного тетрагидропиперидина IIIг подтверждена спектром ПМР, в котором присутствуют сигналы протонов двух структурных изомеров, образующихся

Таблица 1

Характеристики замещенных
4-ацетиламино-4-фенилпиперидинов (Па,в—д)

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т _{пл.} °С (гексан)	Выход, %
		С	Н	N		
Па	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O	72,36 72,38	8,63 8,68	11,86 12,06	143...144	86
Пв	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O	74,13 73,81	9,55 9,29	10,44 10,76	177...179 (эф.-хлф.)	32
Пг	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O · 1/2 H ₂ O	76,84 76,10	7,91 8,21	8,09 8,45	195...196	67
Пд	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O · H ₂ O	73,80 74,08	7,47 8,29	8,19 8,23	174...175	3

примерно в равных количествах — 1,3-диметил-2,4-дифенил-1,2,5,6-тетрагидропиридина (IIIг): 1,24 (с, 3-CH₃); 2,20 (с, N—CH₃); 3,64 м. д. (уш. с, 2-Н) и 1,5-диметил-4,6-дифенил-1,2,5,6-тетрагидропиридина: 0,77 (д, 5-CH₃); 2,06 (с, N—CH₃); 3,01 (д, 6-Н); 3,38 (м, 2-Н); 5,89 м. д. (м, 3-Н).

Свойства и выходы синтезированных замещенных 4-ацетиламино-4-фенилпиперидинов Па,в—д приведены в табл. 1. В ИК спектрах соединений Па,в—д присутствуют полосы поглощения ~3500...3300 (вал. NH), ~1640 (полоса «амид I») и ~1530 см⁻¹ (полоса «амид II»). Параметры спектров ПМР амидов Па,в—д приведены в табл. 2.

На основании данных спектров ПМР по значениям величин КССВ протонов 2-, 3-, 5- и 6-Н пиперидинового цикла была определена относительная конфигурация заместителей при атомах С(2), С(3), С(5) амидов Пв—д. Все заместители в указанных положениях пиперидинового цикла расположены экваториально. Наиболее трудным является определение ориентации геминальных фенильной и ацетиламиногрупп при атоме С(4) цикла. Известно [11], что для решения подобных задач используют

Таблица 2

Параметры спектров ПМР замещенных
4-ацетиламино-4-фенилпиперидинов Па,в—д

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д.	КССВ протонов, J, Гц
Па	2,0 (3Н, с, СОСН ₃); 2,31 (3Н, с, N—CH ₃); 2,1...2,4 и 2,73 (м, протоны цикла); 5,63 (1Н, уш. с, NH); 7,2...7,3 (5Н, м, 4-С ₆ H ₅)	
Пв	0,59 (3Н, д, 5-CH ₃); 1,12 (3Н, д, 2-CH ₃); 1,89 (1Н, д. д. д, 3а-Н); 2,13 (3Н, с, СОСН ₃); 2,18 (3Н, м, 2а-Н, 5а-Н, 6а-Н); 2,32 (3Н, с, N—CH ₃); 2,77 (1Н, м, 6е-Н); 3,02 (1Н, д. д, 3е-Н); 5,47 (1Н, уш. с, NH); 7,4...7,2 (5Н, м, 4-С ₆ H ₅)	$J_{5a,CH_3} = 6,6$; $J_{2a,CH_3} = 6,1$; $J_{3a,3e} = 14,1$; $J_{3a,2a} = 11,2$; $J_{3a,NH} = 0,7$; $J_{3e,2e} = 2,2$
Пг	0,26 (3Н, д, 3-CH ₃); 2,01 (1Н, д. к, 3а-Н); 2,10 (3Н, с, СОСН ₃); 2,39 (1Н, д. д. д. д, 5а-Н); 2,51 (1Н, д. д. д, 6а-Н); 2,86 (1Н, д. д. д, 6е-Н); 3,15 (1Н, д, 2а-Н); 3,15 (1Н, д. д. д, 5е-Н)	$J_{3a,CH_3} = 7,08$; $J_{3a,2a} = 10,25$; $J_{5a,5e} = 12,5$; $J_{5a,NH} = 0,5$; $J_{6a,6e} = J_{6a,5a} = 12,5$; $J_{6e,5a} = J_{6a,5e} = 3,42$; $J_{5e,6e} = 2,0$
Пд*	0,72 (3Н, д, 5-CH ₃); 1,81 (3Н, с, N—CH ₃); 2,13 (3Н, с, СОСН ₃); 3,09 (1Н, д. д. к, 5а-Н); 3,19 (1Н, д. д, 3е-Н); 3,37 (1Н, д. д. д, 3а-Н); 3,60 (1Н, д. д, 6е-Н); 4,04 (1Н, д. д, 6а-Н); 4,70 (1Н, д. д, 2а-Н); 7,21...7,45 (протоны С ₆ H ₅); 7,72 (1Н, уш. с, NH)	$J_{5a,CH_3} = 7,30$; $J_{5a,6a} = 12,20$; $J_{5a,6e} = 3,4$; $J_{3e,3a} = 14,30$; $J_{3e,2a} = 2,40$; $J_{3a,2a} = 11,90$; $J_{3a,NH} = 0,60$; $J_{6e,6a} = 12,20$

* Растворитель (CD₃)₂CO.

Масс-спектры* соединений Па, в—д

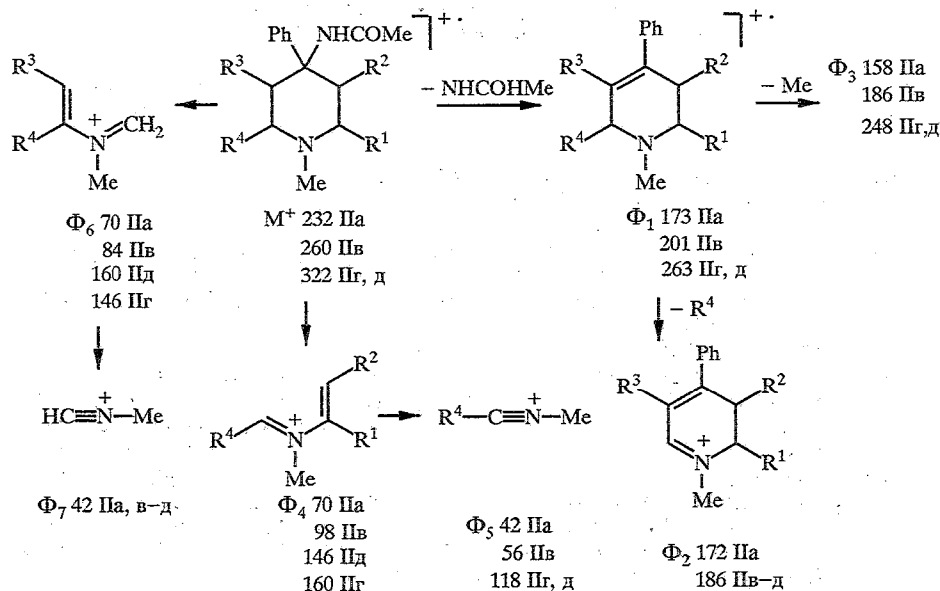
Соединение	Значения m/z (интенсивность, %)
Па	232 (8), 174 (11), 173 (100), 172 (55), 96 (21), 91 (12), 71 (14), 70 (12), 44 (13), 43 (33), 42 (44)
Пв	260 (9), 245 (12), 201 (16), 200 (7), 187 (15), 186 (100), 85 (14), 71 (8), 56 (6), 43 (5), 42 (7)
Пг	322 (9), 248 (53), 204 (100), 161 (39), 160 (36), 146 (31), 133 (33), 132 (97), 118 (51), 117 (22), 91 (25)
Пд	322 (4), 263 (32), 248 (100), 218 (47), 186 (32), 146 (37), 132 (38), 118 (49), 104 (33), 91 (43), 42 (43)

* Приведены пик молекулярного иона и 10 наиболее интенсивных пиков.

сравнение полуширин сигналов атомов $C_{(1)}$ фенильного кольца в спектрах ЯМР ^{13}C двух пространственных изомеров. Нами было обнаружено дальнейшее спин-спиновое взаимодействие протона $3-H_a$ с протоном ацетиламиногруппы с КССВ $^4J = 0,5...0,7$ Гц. В соответствии с известными стереохимическими требованиями к величинам констант 4J [12] можно заключить, что ацетиламиногруппа имеет аксиальную ориентацию. Интересно отметить, что дальнейшее спин-спиновое взаимодействие 4J в данном случае передается по W-образной цепочке атомов, один из которых азот: $NH-C-C-N$. Подобное взаимодействие с участием атома кислорода отмечено нами ранее для изомеров спиртов с аксиальным расположением гидроксильной группы [6].

Таким образом, синтезированные соединения имеют следующие конфигурации: Пв 4*r*-ацетиламино-1,2*t*,5*c*-триметил-4-фенил-; Пг 4*r*-ацетиламино-1,3*c*-диметил-2*t*,4-дифенил-; Пд 4*r*-ацетиламино-1,5*c*-диметил-2*t*,4-дифенилпиперидины.

Строение соединений Па, в—д подтверждено их масс-спектрами (табл. 3). Интенсивность пиков молекулярных ионов M^+ в спектрах этих соединений не превышает 10%, а основным процессом распада ионов M^+ является



Приведенные на схеме числа обозначают отношение массы к заряду иона m/z .

последовательный отрыв нейтральной молекулы ацетамида и заместителя R⁴ или метильного радикала с образованием ионов Ф₁—Ф₃ (схема). Типичное для замещенных пиперидинов раскрытие пиперидинового цикла в ионах М⁺ приводит к появлению в спектрах соединений Па,в—д довольно интенсивных пиков ионов Ф₄—Ф₇.

В отличие от ранее изученных нами масс-спектров 2-фенил-4-пиперидинов [13] и 4-пиперидолов [6] для соединений Пг,д практически отсутствует фрагментация ионов М⁺, связанная с отрывом фенильного радикала. Аналогичное различие в процессах распада ионов М⁺ отмечено нами при изучении масс-спектров 4,4-диацетиламинопиперидинов [14].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР исследуемых соединений записаны на спектрометре WM-250 (Bruker) для 2% растворов в CDCl₃. Химические сдвиги протонов измеряли по отношению к внутреннему эталону ГМДС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT-90 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ методом прямого ввода образца в источник. Температура ионизационной камеры 200 °С, температура испарения образцов 35...135 °С. ИК спектры синтезированных соединений регистрировали на приборе Shimadzu IR-435 в вазелиновом масле. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках с незакрепленным слоем окиси алюминия II ст. акт. в системе растворителей: гексан—этилацетат, 1 : 1 (А); эфир—метанол, 10 : 0,5 (Б); эфир (В).

Замещенные 4-фенил-4-пиперидолы синтезированы по методикам: Ia [3], Ib [4], Iv [5], Иг,д [6].

4-Ацетиламино-4-фенилпиперидин (Па). К смеси 0,63 г (0,0033 моль) 1-метил-4-фенил-4-пиперидола (Ia) и 0,27 г (0,0066 моль) ацетонитрила при перемешивании добавляют 1,1 мл конц. H₂SO₄ с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 60...70 °С. Реакционную массу выдерживают 1 сут при ~20 °С, выливают на лед (~10 г), экстрагируют эфиром (2×50 мл), затем подщелачивают насыщенным раствором поташа, экстрагируют эфиром, хлороформом, сушат. Растворители отгоняют, получают 0,8 г смеси 4-ацетиламино-4-фенилпиперидина (Па) и 4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридина (Пш), R_f 0,2 и 0,7 (система А) соответственно. Дробной кристаллизацией из гексана выделяют 0,65 г соединения Па, R_f 0,2 (система А).

4-Ацетиламино-1,2,5-триметил-4-фенилпиперидин (Пв). По аналогичной методике из 4 г (0,018 моль) 1,2,5-триметил-4-фенил-4-пиперидола (Iв), 1,6 г (0,036 моль) ацетонитрила и 6 мл конц. H₂SO₄ получают 4,59 г смеси, содержащей исходный пиперидол Iv, 4-ацетиламино-1,2,5-триметил-4-фенилпиперидин (Пв) и 1,3,6-триметил-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин (Пшв), R_f 0,7, 0,6 и 0,8 соответственно (система Б). Дробной кристаллизацией из гексана и последующей перекристаллизацией из смеси эфира с хлороформом получают 1,3 г амида Пв.

4-Ацетиламино-1,3-диметил-2,4-дифенилпиперидин (Пг). По аналогичной методике из 1,1 г (0,004 моль) 1,3-диметил-2,4-дифенил-4-пиперидола (Iг), 0,3 г (0,008 моль) ацетонитрила и 1,33 мл конц. H₂SO₄ получают 1,09 г смеси амида Пг и тетрагидропиридина Пшг, R_f 0,15 и 0,8 соответственно (система В). Дробной кристаллизацией из гексана выделяют 0,86 г амида Пг, R_f 0,15 (система В).

4-Ацетиламино-1,5-диметил-2,4-дифенилпиперидин (Пд). По аналогичной методике из 2,7 г (0,0096 моль) 1,5-диметил-2,4-дифенил-4-пиперидола (Id), 0,79 г (0,0192 моль) ацетонитрила и 3,2 мл конц. H₂SO₄ получают 2,96 г смеси соединений с R_f 0,8; 0,6; 0,3; 0,1 (система В). Смесь хроматографируют на колонке с Al₂O₃ (~60 г) и выделяют 1,59 г тетрагидропиридина Пшд, R_f 0,8 (система В), используя элюент гексан, и смесь веществ с R_f 0,6; 0,3 и 0,1 (элюент эфир), из которой дробной кристаллизацией из гексана получают 0,1 г 4-ацетиламино-1,5-диметил-2,4-дифенилпиперидина (Пд), R_f 0,3 (система В).

1,3-Диметил-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин (Пшб). По аналогичной методике в реакцию вводят 0,9 г (0,0044 моль) 1,3-диметил-4-фенил-4-пиперидола (Iб), 0,36 г (0,0088 моль) ацетонитрила и 1,4 мл конц. H₂SO₄. Через 12 ч, по данным ТСХ, в реакционной смеси содержится исходный Ib и Пшб, R_f 0,3 и 0,6 соответственно (система А). Нагревание реакционной смеси при 30...40 °С в течение 8 ч приводит к образованию исключительно тетрагидропиридина Пшб, R_f 0,6 (система А).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Загоревский В. А., Лопатина К. И. // ЖОХ. — 1963. — Т. 33. — С. 2525.
2. Толстиков Г. А., Борисова Е. Я., Черкашин М. И., Комаров В. М., Арзамасцев Е. В. // Успехи химии. — 1991. — Т. 60. — С. 852.
3. Schmidle C. J., Mansfield R. C. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 5698.
4. Ziering A., Motchane A., Lee J. // J. Org. Chem. — 1957. — Vol. 22. — P. 1521.
5. Назаров И. Н., Простаков Н. С., Михеева Н. Н. // ЖОХ. — 1958. — Т. 28. — С. 2746.
6. Соколова Т. Д., Бойко И. П., Черкаев Г. В., Московкин А. С., Хрулева О. Н. // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 941.
7. Марч Дж. // Органическая химия. — М.: Мир, 1987. — Т. 3. — С. 416.
8. McElvain S. M., Safranski J. C. // J. Amer. Chem. Soc. — 1950. — Vol. 72. — P. 3134.
9. Jones A. J., Casy A. F., McErlane K. M. J. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1973. — N 9. — P. 2576.
10. McErlane K. M. J., Casy A. F. // Can. J. Chem. — 1972. — Vol. 50. — P. 2149.
11. Рожнов В. Б., Агашкин О. В., Соколова Т. Д., Унковский Б. В., Малина Ю. Ф. // ЖОрХ. — 1985. — Т. 21. — С. 1097.
12. Бхакка Н., Уильямс Д. // Применение ЯМР в органической химии. — М.: Мир, 1966. — С. 150.
13. Московкин А. С., Дьяков М. Ю., Соколова Т. Д., Унковский Б. В. // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 634.
14. Соколова Т. Д., Бойко И. П., Черкаев Г. В., Московкин А. С., Дубровина Н. В. // ХГС. — 1995. — № 1. — С. 76.

Государственная академия тонкой
химической технологии им. М. В. Ломоносова,
Москва 117571

Поступило в редакцию 27.12.96