

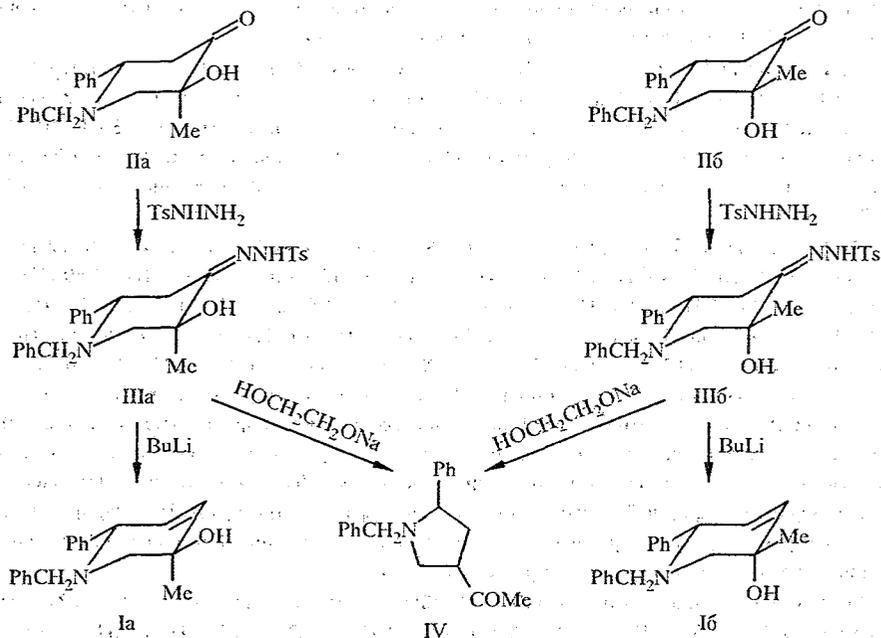
А. М. Звонок, Е. Б. Окаев

**РЕАКЦИЯ ШАПИРО В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА.  
СИНТЕЗ 3-ГИДРОКСИ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ**

Показано, что реакция тозилгидразонов 3-гидрокси-1-бензил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиперидинов с основаниями в зависимости от природы последних приводит к перегруппировке с сужением гетероцикла и образованием ацетилпирролидинов либо к получению 3-гидрокси-1,2,3,6-тетрагидропиперидинов.

Соединения ряда 1,2,3,6-тетрагидропиперидина (называемые в литературе часто также 3-пиперидеинами) начали привлекать к себе возрастающее внимание исследователей с тех пор, как была обнаружена чрезвычайно высокая нейротоксическая активность 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиперидина (МРТР). Физиологическим свойствам этого соединения и его аналогов посвящено большое количество работ, в том числе обзорных [1]. В то же время данные о синтезе и биологической активности гидроксильированных в ядро 3-пиперидеинов в литературе последних лет отсутствуют.

Диастереомерные 1-бензил-3-гидрокси-3-метил-6-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиперидины (Ia,б) были получены нами двухстадийным синтезом, включающим превращение соответствующих 3-гидрокси-1-бензил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиперидинов (IIa,б) с последующей их обработкой бутиллитием (реакция Бэмфорда—Стивенса в модификации Шапиро). Однако попытка осуществить данное превращение в классических условиях реакции Бэмфорда—Стивенса (натрий в этиленгликоле) в случае соединений как IIIa, так и IIIб привела к одной и той же смеси (1 : 1, данные ПМР) эпимерных ацетилпирролидинов (V) с низким выходом. Выделение индивидуальных изомеров из этой смеси оказалось затруднительным ввиду их одинаковой хроматографической подвижности. Полученный результат коррелирует с литературными данными [2], согласно которым в апротонном растворителе реакция



протекает через карбеновый интермедиат, а в протонном — через карбокатион, что резко повышает вероятность перегруппировки. Следует отметить, что образование одной и той же смеси из изомеров IIIa и IIIб не является доказательством нестереоселективности перегруппировки, так как в условиях реакции *цис*- и *транс*-изомеры соединения IV должны легко превращаться друг в друга за счет енолизации.

Строение синтезированных соединений подтверждается спектральными данными. Так, спектры ПМР тозилгидразонов III содержат в дополнение к сигналам, характерным для пиперидинов II [3], сигналы протонов метильной группы, связанной с ароматическим кольцом (в области 2,4 м. д.) и протонов *п*-дизамещенного ароматического цикла, а в их ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения гидроксильной группы при 3470...3490, связи N—H при 3200 и 3295 и связи C=N при 1650  $\text{см}^{-1}$ . В спектре ПМР смеси ацетилпирролидинов IV обнаруживаются два близких по интенсивности сигнала протонов ацетильных групп при 2,07 и 2,13 м. д., а в ИК спектре этой смеси — полоса поглощения карбонильной группы при 1715  $\text{см}^{-1}$ .

Особенностью спектров ПМР тетрагидропиридинов Ia,б является присутствие в них двух «дальних» констант спин-спинового взаимодействия  $J_{4-H,6-Ha}$  (1,6...2,0 Гц) и  $J_{4-H,2-He}$  (0,8...1,3 Гц). В ИК спектрах соединений Ia,б имеются полосы поглощения двойной связи C=C при 1630 и гидроксильной группы при 3595 (Ia) или 3545  $\text{см}^{-1}$  (Iб).

Таким образом, расщепление тозилгидразонов 3-гидрокси-1-метил-4-онон протекает различным образом под действием бутиллития и натрия в этиленгликоле: в одном случае получают производные 3-гидрокси-1,2,3,6-тетрагидропиридина, в другом основным превращением является перегруппировка с сужением цикла и образованием ацетилпирролидинов.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировались на приборе Tesla BS-567 А с рабочей частотой 100 МГц в растворах  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре Specord 75 IR в растворах  $\text{CCl}_4$  или  $\text{CDCl}_3$ . Анализ реакционных смесей проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol, элюент эфир—гексан.

Тозилгидразоны I-бензил-3-гидрокси-3-метил-6-фенилпиперидин-4-онон (IIIa,б). Кипятят 2,95 г (0,01 моль) соединения IIIa,б и 1,86 г (0,01 моль) тозилгидразина в 20 мл этанола в течение 0,5 ч, после чего реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок продукта III отделяют и перекристаллизовывают из этанола.

Тозилгидразон IIIa. Выход 84%.  $T_{\text{пл}}$  175...176 °С. Спектр ПМР: 1,50 (3H, с, 3-Me); 2,14 (1H, д,  $J = 11,8$  Гц, 2-Ha); 2,17 (1H, д, д,  $J = 14,6$  Гц, 10,6 Гц, 5-Ha); 2,42 (3H, с, Me<sub>3</sub>); 2,72 (1H, д, д,  $J = 14,6$  Гц, 4,1 Гц, 5-He); 2,94 (1H, д,  $J = 11,8$  Гц, 2-He); 2,98 и 3,61 (2H, д,  $J = 13,6$  Гц, PhCH<sub>2</sub>); 3,33 (1H, д, д,  $J = 10,6$  Гц, 4,1 Гц, 6-Ha); 4,07 (1H, уш. с, OH); 7,30 (12H, м, H<sub>аром</sub>); 7,77 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, H<sub>аром</sub>). Найдено, %: C 67,29; H 7,07; S 6,44.  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 67,35; H 6,31; S 6,92.

Тозилгидразон IIIб. Выход 86%.  $T_{\text{пл}}$  179...181 °С. Спектр ПМР: 1,18 (3H, с, 3-Me); 2,15 (1H, д,  $J = 11,9$  Гц, 2-Ha); 2,38 (3H, с, Me<sub>3</sub>); 2,41 (1H, д, д,  $J = 15,0$  Гц, 11,3 Гц, 5-Ha); 2,69 (1H, д, д,  $J = 14,6$  Гц, 4,1 Гц, 5-He); 2,86 (1H, д,  $J = 11,8$  Гц, 2-He); 2,95 и 3,61 (2H, д,  $J = 13,6$  Гц, PhCH<sub>2</sub>); 3,32 (1H, д, д,  $J = 10,6$  Гц, 4,1 Гц, 6-Ha); 7,26 (12H, м, H<sub>аром</sub>); 7,75 (2H, д,  $J = 8,4$  Гц, H<sub>аром</sub>). Найдено, %: C 66,70; H 7,05; S 6,27.  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 67,35; H 6,31; S 6,92.

1-Бензил-3-гидрокси-3-метил-6-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридины (Ia,б). К суспензии 0,232 г (0,0005 моль) тозилгидразона IIIa,б в 15 мл абсолютного эфира прибавляют 2,3 мл 1,09 М раствора бутиллития в гексане, смесь перемешивают в дозе сухого аргона в течение 3 ч, после чего оставляют на ночь при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют 10 мл насыщенного раствора NaCl, эфирный слой отделяют, из водной фазы экстрагируют 10 мл эфира. Объединенные экстракты сушат сульфатом натрия и упаривают. Соединения Ia,б очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент эфир—гексан, 1 : 2).

Ia. Выход 71%. Масло. Спектр ПМР: 1,39 (3H, с, Me); 1,49 (1H, уш. с, OH); 2,31 (1H, д,  $J = 10,8$  Гц, 2-Ha); 2,83 (1H, д, д,  $J = 10,8, 0,8$  Гц, 2-He); 3,27 и 3,51 (2H, д, CH,  $J = 13,5$  Гц,

PhCH<sub>2</sub>); 4,06 (1H, д. д,  $J = 2,3$  Гц, 1,6 Гц, 6-H<sub>a</sub>); 5,55 (1H, д. д,  $J = 10,0$  Гц, 2;3 Гц, 5-H); 5,73 (1H, д. д. д,  $J = 10,0$  Гц, 2,3 Гц, 0,8 Гц, 4-H); 7,30 (10H, м, H<sub>аром</sub>). Найдено, %: С 81,22; Н 7,21. С<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO. Вычислено, %: С 81,68; Н 7,58.

Иб. Выход 62%. Масло. Спектр ПМР: 1,18 (3H, с, Me); 2,30 (1H, д,  $J = 11,2$  Гц, 2-H<sub>a</sub>); 2,78 (1H, уш. с, OH); 2,81 (1H, д. д,  $J = 11,2$ , 1,3 Гц, 2-H<sub>c</sub>); 3,12 и 3,84 (2H, д. д,  $J = 13,3$  Гц, PhCH<sub>2</sub>); 3,87 (1H, д. д,  $J = 2,0$  Гц, 1,6 Гц, 6-H<sub>a</sub>); 5,52 (1H, д. д,  $J = 10,2$  Гц, 1,6 Гц, 5-H); 5,73 (1H, д. д. д,  $J = 10,2$  Гц, 2,0 Гц, 1,3 Гц, 4-H); 7,30 (10H, м, H<sub>аром</sub>). Найдено, %: С 82,22; Н 7,39. С<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO. Вычислено, %: С 81,68; Н 7,58.

Расщепление тозилгидразонов Ша,б по Бэмфорду—Стивенсу. К раствору 0,035 г (0,0015 моль) натрия в 10 мл этиленгликоля прибавляют 0,466 г (0,001 моль) тозилгидразона Ша,б. Смесь нагревают на масляной бане при 125...135 °С в течение 30 мин, затем выливают в 100 мл холодной воды и экстрагируют эфиром (3 × 15 мл). Объединенные экстракты сушат сульфатом натрия, упаривают, остаток растворяют в смеси эфир—гексан, 1 : 2, и фильтруют сквозь слой силикагеля 40/100. Растворитель отгоняют, выделяя маслообразную смесь (~1 : 1) *цис*- и *транс*-3-ацетил-1-бензил-5-фенилпирролидинов IV. Выход 33% (из Ша), 39% (из Шб). Для смеси соединений IV найдено, %: С 82,22; Н 7,39. С<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO. Вычислено, %: С 81,68; Н 7,58.

*Авторы выражают признательность ассоциации INTAS за финансовую поддержку настоящего исследования.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гришина Г. В., Бачурин С. О., Ткаченко С. Е., Зефиоров Н. С. // ХГС. — 1993. — № 7. — С. 913.
2. Shapiro R. H. // Org. React. — 1976. — Vol. 26. — P. 405.
3. Звонок А. М., Биба В. И., Станишевский Л. С. // ХГС. — 1988. — № 10. — С. 1344.

Белорусский государственный  
технологический университет, Минск 220030

Поступило в редакцию 26.06.95