

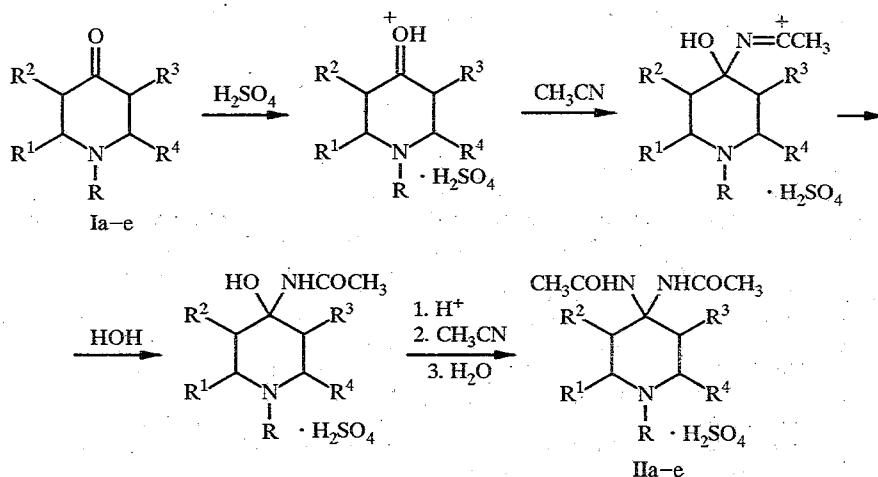
Т. Д. Соколова, И. П. Бойко, Г. В. Черкаев,
А. С. Московкин, Н. В. Дубровина

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 4,4-ДИАЦЕТИЛАМИНОПИПЕРИДИНОВ

Взаимодействием ранее описанных 4-пиперидонов с ацетонитрилом в присутствии конц. серной кислоты осуществлен синтез ряда 4,4-диацетиламинопиперидинов. Структура и пространственное строение подтверждены данными ИК, ПМР и масс-спектров.

Известно, что соединения, содержащие в молекуле амидную и аминогруппы, обладают разнообразной биологической активностью [1], в связи с чем синтез подобных бифункциональных соединений пиперидинового ряда представляет большой интерес.

В литературе имеются данные о том, что некоторые альдегиды реагируют с ацетонитрилом и бензонитрилом с образованием N,N^1 -алкилиденбисамидов ($RCH(NHCOR^1)_2$, где $R, R^1 = H, C_6H_5$), однако аналогичные превращения кетонов не известны [2—4]. Нам удалось осуществить реакцию некоторых замещенных 4-пиперидонов с ацетонитрилом в присутствии конц. H_2SO_4 . В качестве исходных соединений использовались следующие пиперидоны: 1-метил-(Ia) [5], 1,2,5-триметил-(Iб) — промышленный продукт, 1,3(1,5)-диметил-2-фенил-(Iв,г) [6], 2,6-дифенил-(Iд) и 1-метил-2,6-дифенил-(Iе)-4-пиперидоны [7]. Реакцию 4-пиперидонов (Ia—e) с ацетонитрилом проводили в кислой среде при комнатной температуре или при $60^\circ C$, в результате чего были получены соответствующие 4,4-диацетиламинопиперидины (IIa—e). Можно предположить, что протонирование карбонильной группы пиперидонов (Ia—e) приводит к образованию карбокатиона, который подвергается нуклеофильной атаке молекулой ацетонитрила, приводящей к возникновению амидной группы по аналогии с общепринятым механизмом реакции Риттера [3].



I, II a $R = CH_3, R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$; б $R = R^1 = R^3 = CH_3, R^2 = R^4 = H$; в $R = R^2 = CH_3, R^1 = C_6H_5, R^3 = R^4 = H$; г $R = R^3 = CH_3, R^1 = C_6H_5, R^2 = R^4 = H$; д $R = R^2 = R^3 = H, R^1 = R^4 = C_6H_5$; е $R = CH_3, R^1 = R^4 = C_6H_5, R^2 = R^3 = H$

Замещенные 4,4-диацетиламинопиперидины Па—е

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$ (гексан—ацетон)	Выход, %
Па	$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2^*$ · $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_7$	173...174*	78
Пб	$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2^*$ · $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_7$	142...143* ²	81
Пв	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$	190...191	92
Пг	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$	189...190	85
Пд	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$	235...235,5	56
Пе	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$	272...273* ²	70

* Охарактеризованы в виде пикратов.
² Очистка промыванием эфиром.

Свойства и выходы синтезированных соединений приведены в табл. 1. Пространственное строение и структура соединений подтверждены данными ИК, ПМР и масс-спектров. В ИК спектрах диамидов (Па—е) присутствуют полосы поглощения $\sim 1650 \text{ см}^{-1}$ (I амидная полоса) и $\sim 1520 \text{ см}^{-1}$ (II амидная полоса). Параметры спектров ПМР диамидов (Па—е) представлены в табл. 2. Из приведенных данных видно, что гемдиацетиламиногруппы оказывают необычно сильное дезэкранирующее влияние на вицинальные протоны.

Строение соединений Па—е подтверждено также их масс-спектрами (табл. 3). Основным процессом распада молекулярных ионов M^+ этих соединений является последовательный отрыв двух нейтральных молекул

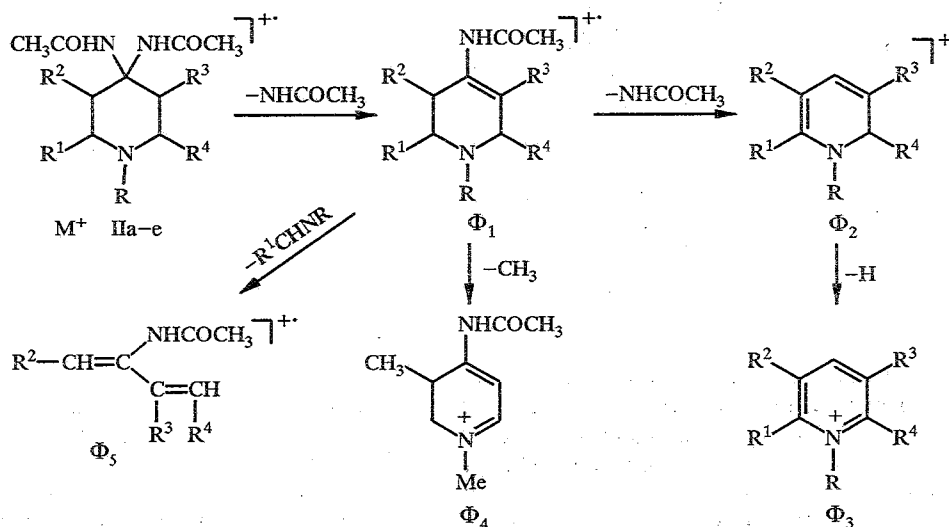
Таблица 2

Параметры спектров ПМР 4,4-диацетиламинопиперидинов Па—е

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.	КССВ протонов, J, Гц
Па	1,93 (6H, с, COCH_3), 2,26 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$), 2,40 (8H, ш. с, протоны цикла), 6,79 (2H, с, NH)	—
Пб	0,91 (3H, д, 5- CH_3), 1,06 (3H, д, 2- CH_3), 1,94 (3H, уш. с, COCH_3), 2,03 (3H, уш. с, COCH_3), 2,03 (3H, м, 2a-H, 3a-H и 5a-H), 2,24 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$), 2,57 (1H, д. д, 3e-H), 2,70 (1H, д. д, 5e-H), 3,04 (1H, м, 5a-H)	$J_{2a\text{CH}_3} = 5,9$, $J_{2a3e} = 1,7$, $J_{3a3e} = 11,0$, $J_{5a\text{CH}_3} = 7,1$, $J_{5a6a} = 11,7$, $J_{5a6e} = 4,2$, $J_{6a6e} = 12,5$
Пв	0,56 (3H, д, 3- CH_3), 1,92 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$), 1,95 (3H, с, COCH_3), 2,11 (3H, с, COCH_3), 2,29 (1H, м, 6a-H), 2,60 (1H, д. д, 2a-H), 2,67 (2H, м, 5a-H и 5e-H), 2,91 (1H, д. т, 6e-H), 3,27 (1H, м, 3a-H), 5,73 (1H, уш. с, NH), 7,26 (5H, м, 2- C_6H_5), 6,90 (1H, уш. с, NH)	$J_{2a3a} = 10,7$, $J_{3a\text{CH}_3} = 7,1$, $J_{5a6e} = 12,0$, $J_{5e6e} = 3,4$, $J_{6a6e} = 12,0$
Пг	0,96 (3H, д, 5- CH_3), 1,91 (3H, с, COCH_3), 1,99 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$), 2,09 (1H, д. д, 6a-H), 2,10 (3H, с, COCH_3), 2,34 (1H, д. д, 3a-H), 2,71 (1H, д. д, 3e-H), 2,88 (1H, д. д, 6e-H), 2,93 (1H, д. д, 2a-H), 3,38 (1H, м, 5a-H), 5,84 (1H, уш. с, NH), 6,88 (1H, уш. с, NH), 7,2...7,3 (5H, м, 2- C_6H_5)	$J_{2a3e} = 2,9$, $J_{2a3a} = 12,2$, $J_{3a3e} = 13,7$, $J_{5a\text{CH}_3} = 6,5$, $J_{5a6a} = 12,0$, $J_{5a6e} = 4,1$, $J_{6a6e} = 12,0$
Пд	1,65 (2H, уш. д. д, 3a-H и 5a-H), 1,86 (3H, с, COCH_3), 2,04 (3H, с, COCH_3), 3,14 (2H, уш. д. д, 3e-H и 5e-H), 4,04 (2H, д. д, 2a-H и 6a-H), 6,19 (1H, уш. с, NH), 6,57 (1H, уш. с, NH), 7,26...7,44 (1H, м, 2- C_6H_5 и 6- C_6H_5)	$J_{3a3e} = J_{5a5e} = 13,2$, $J_{2a3a} = J_{5a6a} = 12,0$, $J_{2a3e} = J_{5e6a} = 1,7$
Пе	1,60 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$), 1,81 (2H, м, 3a-H и 5a-H), 1,85 (3H, с, COCH_3), 2,09 (3H, с, COCH_3), 3,06 (2H, уш. д, 3e-H и 5e-H), 3,30 (2H, д, 2a-H и 6a-H), 6,06 (1H, уш. с, NH), 6,37 (1H, уш. с, NH), 7,20...7,44 (1H, м, 2- C_6H_5 и 6- C_6H_5)	$J_{3a3e} = J_{5a5e} = 12,7$, $J_{2a3a} = J_{5a6a} = 12,2$, $J_{2a3e} = J_{5e6a} = 2,2$

ацетамида и атома водорода с образованием ионов Φ_1 — Φ_3 (схема). Пики ионов Φ_3 имеют максимальную интенсивность в спектрах соединений Па, г, д, е. Для соединения Пб более вероятной представляется потеря ионом Φ_1 метильного радикала.

Схема



Характерной особенностью соединений Па—е является присутствие в их масс-спектрах пиков ионов Φ_5 , образующихся в результате ретродиенового распада ионов Φ_1 . В отличие от ранее изученных нами масс-спектров 2-фенил-4-пиперидонов [8] и 4-пиперидолов [9] фрагментация ионов M^+ соединений Пв—е, связанная с отрывом фенильного радикала, практически не протекает.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker M-250 для 2% растворов в $CDCl_3$. Химические сдвиги протонов измеряли по отношению к внутреннему эталону ГМДС (0,055 м. д.). Масс-спектры регистрировали 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 75...240 °С.

Т а б л и ц а 3

Масс-спектры* соединений Па—е

Соединение	Значения m/z (интенсивность, %)
Па	213(14), 154(40), 153(12), 111(41), 96(32), 95(85), 94(100), 70(27), 44(15), 43(31), 42(24)
Пб	241(8), 182(38), 167(100), 139(13), 125(31), 124(24), 123(24), 108(30), 57(18), 43(26), 42(18)
Пв	303(8), 245(27), 244(76), 229(57), 186(40), 185(100), 170(52), 160(26), 142(32), 126(42), 118(44)
Пг	303(5), 244(59), 229(41), 201(26), 186(39), 185(60), 184(100), 172(24), 170(62), 118(34), 43(33)
Пд	351(0,8), 247(17), 233(46), 232(100), 204(20), 194(22), 193(14), 189(26), 188(18), 104(27), 43(21)
Пе	365(2), 261(21), 247(41), 246(100), 232(32), 202(83), 189(30), 159(29), 118(56), 43(26)

* Приведены пик молекулярного иона и 10 наиболее интенсивных пиков.

Данные элементного анализа на С, Н и N соответствуют вычисленным.

Синтез замещенных 4-пиперидонов осуществляли по методикам: Ia [5], Ib,г [6], Id,е [7].

4,4-Диацетиламино-2,6-дифенилпиперидин (Ид). К смеси 3 г (12 ммоль) 2,6-дифенил-4-пиперидона (Ид) и 2,51 мл (64 ммоль) ацетонитрила при охлаждении ледяной водой добавляют по каплям 10,2 мл конц. серной кислоты. Реакционную смесь нагревают 2 ч при 60 °С. Затем добавляют ~20 г льда, нейтральные продукты экстрагируют эфиром. Остаток нейтрализуют 15% раствором K₂CO₃, экстрагируют хлороформом, сушат MgSO₄. Растворитель отгоняют, получают 2,34 г диамида Ид.

Аналогично получают диамиды Па,б,е.

4,4-Диацетиламино-1,3-диметил-2-фенилпиперидин (Ив). К смеси 0,5 г (2,5 ммоль) 1,3-диметил-2-фенил-4-пиперидона (Ив) и 0,52 мл (10 ммоль) ацетонитрила при охлаждении ледяной водой добавляют по каплям 1,7 мл конц. серной кислоты, выдерживают при комнатной температуре ~16 ч. Обрабатывают как описано выше. Получают 0,7 г диамида Ив.

Аналогично получают диамид Иг.

Основные характеристики синтезированных диамидов Па—е приведены в табл. 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г. А., Борисова Е. Я., Черкашин М. И., Комаров В. М., Арзамасцев Е. В. // Успехи химии. — 1991. — Т. 60. — С. 852.
2. Зильберман Б. Н. // Успехи химии. — 1960. — Т. 29. — С. 709.
3. Schaefer F. C. The Chemistry of the Cyano Group / Ed. Z. Rappoport. — New York: Interscience, 1970. — Ch. 6. — P. 290.
4. Хорлин А. Я., Чижов О. С., Кочетков Н. К. // ЖОХ. — 1959. — Т. 29. — С. 3411.
5. Рубцов М. В., Байчиков А. Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. — М.: Медицина, 1971. — С. 161.
6. Дьяков М. Ю., Соколова Т. Д., Перетокин А. В., Московкин А. С., Унковский Б. В. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 224.
7. Balasubramanian M., Rajma N. // Tetrahedron. — 1963. — Vol. 19. — P. 2135.
8. Московкин А. С., Дьяков М. Ю., Соколова Т. Д., Унковский Б. В. // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 634.
9. Соколова Т. Д., Бойко И. П., Черкаев Г. В., Московкин А. С., Хрулева О. Н. // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 941.

Московская государственная академия
тонкой химической технологии,
Москва 117571

Поступило в редакцию 15.11.94