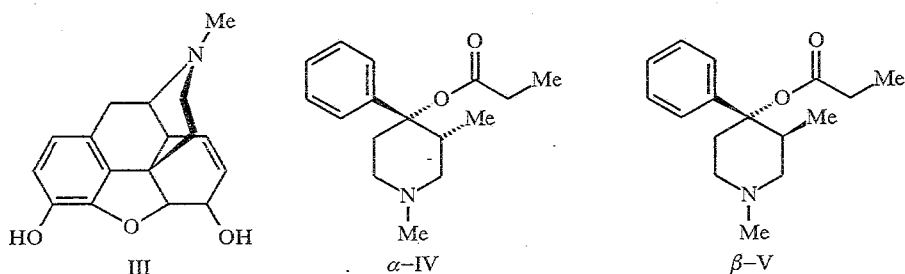


свойств. Например, 2,2-диметил-4-арилпиперидин-4-олы оказывают смешанное стимулирующее и угнетающее действие на центральную нервную систему [3]. Среди производных пиперидин-4-онов найдены соединения с антидепрессантной и антиаритмической [4, 5], антитромбогенной [6] и спазмолитической активностью [7], транквилизаторы и агенты, снижающие содержание холестерина в крови [8]. Найдены также антитоды, используемые при отравлениях тиофосом [9].

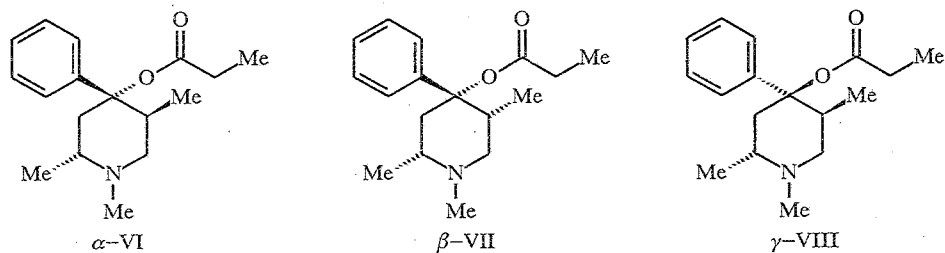
Серьезные успехи конформационного анализа насыщенных азотсодержащих гетероциклов создали к настоящему времени базу для детального изучения особенностей взаимодействия различных стереоизомеров хиральных производных пиперидина с рецепторами [10].

СВЯЗЬ "ХИРАЛЬНОСТЬ—АКТИВНОСТЬ" В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА

Установлено, что физиологическое действие хиральных производных пиперидина зависит не только от природы заместителей и их положения в цикле, но и от их пространственной ориентации и абсолютной конфигурации хиральных центров. Например, в серии эфиров 2-фенил- (или бензил) и 4-фенилпиперидин-4-олов пропионат 1,3-диметил-4-фенилпиперидин-4-ола (продин) обладает наиболее сильным анальгетическим действием, превышающим активность морфина III в несколько раз. При этом α -изомер продина IV оказывается активнее морфина в 4...5 раз, тогда как его β -изомер V — только в 2...3 раза [11—14].



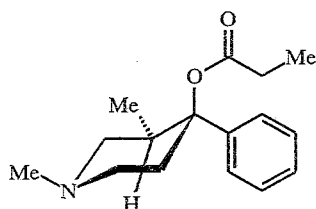
Различной оказывается и анальгетическая активность стереоизомеров применяемого в отечественной медицине рацемата промедола, представляющего смесь стереоизомеров пропионата 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидин-4-ола: α -изомер VI превышает по активности морфин в 8...10 раз, β -изомер VII — в 4...5 раз, в то время как γ -изомер VIII — всего в 2...3 раза при сохранении одинаковой токсичности [15, 16].



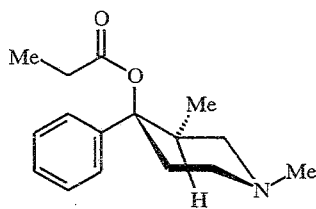
Число сведений о сравнении хиральной дискриминации энантиомеров в физиологических процессах крайне незначительно.

Так, в работах П. С. Портогезе [17, 18] приведены данные анализа зависимости активности стереоизомеров морфиноподобных анальгетиков продина и промедола от конфигурации асимметрических центров.

Оказалось, что анальгетические рецепторы способны различать энантиотропные стороны пиперидинового цикла. Кроме того, было установлено, что (+)-(3*R*,4*S*)-энантиомер α -продина IX в 25 раз активнее (-)-(3*S*,4*R*)-энантиомера X и только в 2 раза активнее рацемата [17].

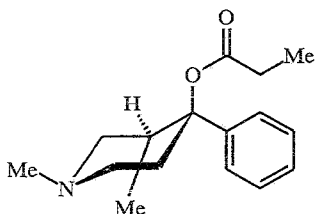


α -(+)-(3*R*, 4*S*)-IX

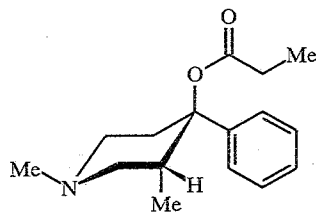


α -(-)-(3*S*, 4*R*)-X

Аналогичная закономерность наблюдается и для энантиомеров β -изомера продина: (+)-(3*S*,4*S*)-энантиомер XI в 1,3 раза активнее рацемата и в 13 раз активнее (-)-(3*R*,4*R*)-энантиомера XII [17].

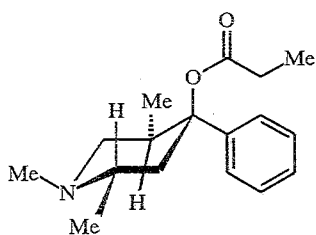


β -(+)-(3*S*, 4*S*)-XI

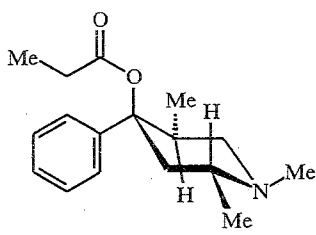


β -(-)-(3*R*, 4*R*)-XII

Изучение анальгетической активности энантиомеров γ -промедола показало, что (+)-(2*S*,4*S*,5*R*)-энантиомер XIII в 9 раз активнее (-)-(2*R*,4*R*,5*S*)-энантиомера XIV, но практически равен по активности рацемату и морфину [18].



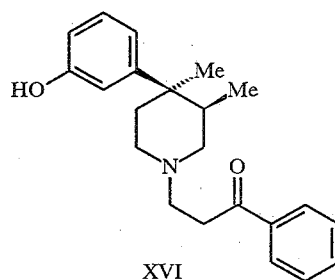
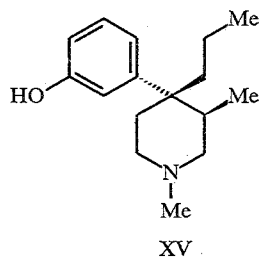
γ -(+)-(2*S*, 4*S*, 5*R*)-XIII



γ -(-)-(2*R*, 4*R*, 5*S*)-XIV

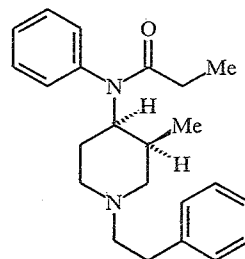
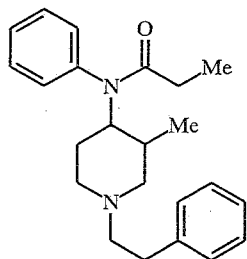
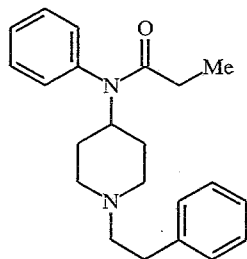
По мнению авторов, основное влияние на силу анальгетической активности в ряду морфиноподобных анальгетиков оказывает абсолютная конфигурация центров С(4) и С(3) (или С(5)), тогда как роль группы 2-СН₃ при взаимодействиях с рецептором оказывается незначительной [19]. По-видимому, наилучший контакт пиперидинового анальгетика с опиатными рецепторами мозга достигается при экваториальной ориентации фенильной и аксиальной ориентации пропионильной группы, которая реализуется в (+)-(3*R*,4*S*)- α -продине IX и в (+)-(2*S*,4*S*,5*R*)- γ -промедоле XIII [20—23].

Сильный анальгетик пиценадол XV (*транс*-1,3-диметил-4-(3-гидрокси-фенил)-4-*н*-пропилпиперидин) в рацемической форме проявляет смешанные опиоидные свойства. Оказалось, что необычная результирующая активность рацемата складывается из агонистической активности (+)-энантиомера и антагонистической активности (-)-изомера [24, 25].



Цис-1-(2-бензоилэтил)-3,4-диметил-4-(3-гидроксифенил)пиперидин (XVI), содержащий также, как и пиценадол, четвертичный центр С(4), проявляет свойства сильнейшего антагониста морфина. В триаде его стереоизомеров (+)-энантиомер проявляет антагонистическую активность, в 6 раз превышающую активность (-)-энантиомера и в 2 раза — активность рацемата [26].

Систематический поиск эффективных анальгетиков в ряду производных пиперидина привел к открытию нового класса анальгетиков, блокирующих иной, чем морфин, продин и промедол, участок опиатного рецептора мозга. Их основу составляют 4-анилидопроизводные пиперидина. Родоначальником этого класса сильнейших анальгетических препаратов является нашедший широкое применение в медицинской практике фентанил XVII [1-(2-фенилэтил)-4-(N-фенил-N-пропиониламидо)пиперидин] [27], который превышает по анальгетической активности морфин в 350 раз [28]. При введении в положение 3 пиперидинового цикла метильной группы анальгетическая активность 4-анилидопиперидинов усиливается: анальгетическая активность 3-метильного аналога фентанила XVIII превышает активность фентанила в 19 раз [29, 30], а нитрат *цис*-(+)-(3*S*,4*R*)-изомера 3-метилфентанила XIX оказывается уже в 6684 раз активнее морфина [31].

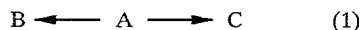


Ключевыми соединениями для получения разнообразных хиральных производных пиперидина служат главным образом оптически активные пиперидин-4-оны. Однако разделить пиперидин-4-оны на оптические изомеры классическими методами расщепления невозможно. Практически единственным методом их получения является асимметрический синтез. Поэтому в настоящем обзоре проведен анализ основных путей стереоселективного синтеза хиральных пиперидин-4-онов и их бициклических аналогов, являющихся разносторонними хиральными синтонами (хиронами).

ОСНОВЫ СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОГО СИНТЕЗА

Напомним, что эффективность стереоселективного процесса, т. е. соотношение образующихся стереоизомеров, контролируется или кинетически (относительными скоростями образования стереоизомеров), или термодинамически (константой равновесия образующихся стереоизомеров), или конкурентным влиянием этих двух факторов одновременно [32].

Относительные скорости образования стереоизомеров в кинетически контролируемом процессе (1) определяются разностью соответствующих свободных энергий активации $\Delta\Delta G_{BC}^\ddagger$.



$$-RT \ln([B]/[C]) = \Delta G_B^\ddagger - \Delta G_C^\ddagger = \Delta\Delta G_{BC}^\ddagger$$

Константа равновесия стереоизомеров, образующихся в термодинамически контролируемом процессе (2), определяется только различием их свободных энергий в стандартном состоянии ΔG_{BC}^0 :



$$K = [C]/[B]$$

$$-RT \ln K = G_C^0 - G_B^0 = \Delta G_{BC}^0$$

Отсюда становится очевидным, что энантио- и диастереоселективный синтез должен, во-первых, быть именно кинетически контролируемым процессом, а во-вторых, включать в себя превращения только конформационно жестких субстратов. Он происходит только в том случае, когда субстрат и реагент, один из которых хирален, образуют диастереомерные переходные состояния, отличающиеся свободной энергией активированных комплексов ($\Delta\Delta G^\ddagger$). Для того, чтобы такие диастереомерные переходные состояния могли образоваться, сближение реагента и субстрата должно контролироваться либо специфическими стереоэлектронными эффектами, либо чисто пространственными факторами. Критерием эффективности стереоселективного синтеза, таким образом, является величина $\Delta\Delta G^\ddagger$. Однако, по расчетным данным, для получения хирального соединения с оптической чистотой 98% достаточно, чтобы величина $\Delta\Delta G^\ddagger$ при 25 °C составляла 2,7 ккал/моль [32].

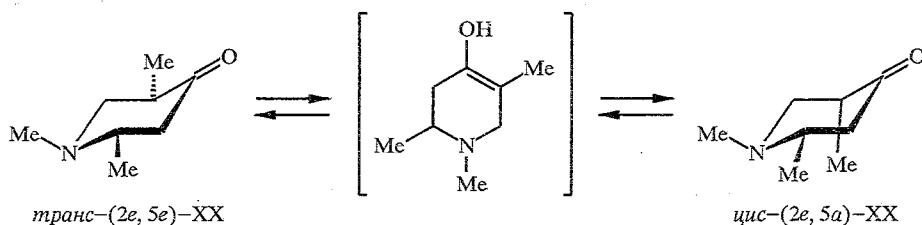
Избыток одного из энантиомеров (или диастереомеров) соответствует энантиомерной чистоте (или диастереомерному избытку) образующегося соединения и называется оптическим выходом стереоселективного синтеза.

Следовательно, разработка стратегии стереоселективного синтеза должна заключаться в выборе таких химических процессов, в которых достигается максимальное значение $\Delta\Delta G^\ddagger$. Однако такой синтез подразумевает тщательный анализ механизма реакции, структуры субстрата и реагента.

ПИПЕРИДИН-4-ОНЫ КАК СУБСТРАТЫ В СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОМ СИНТЕЗЕ

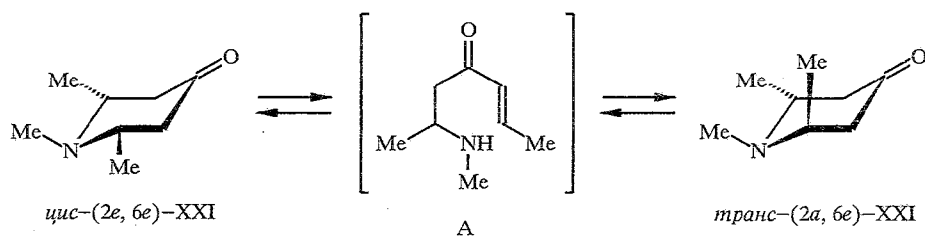
Пиперидин-4-оны отличаются рядом специфических химических свойств, которые в значительной степени затрудняют осуществление для них стереоконтролируемых процессов.

Для 2,3-, 3,5- и 2,5-дизамещенных пиперидин-4-онов в щелочных средах наблюдается легкий процесс *цис-транс*-изомеризации. Например, соотношение *транс*-(2*e*,5*e*)- и *цис*-(2*e*,5*a*)-эпимеров 1,2,5-триметилпиперидин-4-она (XX) составляет 95 : 5 при 20 °C, тогда как через 20 ч нагревания в смеси *трет*-бутиламин—вода, 2 : 1, достигает уже 31 : 69 [33].

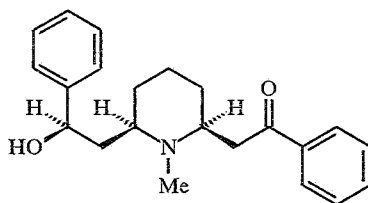


Эпимеризация по атому C(5) происходит из-за енолизации карбонильной группы, в значительной мере ускоряемой их высокой основностью (pK_a 9) [34].

Для 2,6-дизамещенных пиперидин-4-онов в водно-щелочных средах обнаружен еще один тип *цис-транс*-изомерии. По данным ГЖХ, при выдерживании *цис*-(2e, 6e)-1,2,5-триметилпиперидин-4-она (XXI) в течение 2 ч при 50 °С в смеси *трет*-бутиламин—вода, 2 : 1, наблюдается образование эпимерной смеси *цис*-(2e, 6e)—*транс*-(2a, 6e) состава 51 : 49 [33].

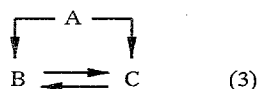


В этом случае эпимеризация по атому C(2) является результатом легкого раскрытия пиперидинового цикла по связи C(2)—N с образованием промежуточного еноамина А и последующей его рециклизации. Аналогичный процесс обнаружен и для спиртового раствора алкалоида лобелина XXII [35].



XXII

Для стереохимически лабильных пиперидин-4-онов отмеченное своеобразие их химических свойств приводит к тому, что стереоселективный синтез в их ряду будет контролироваться конкурентным влиянием кинетического и термодинамического факторов. Другими словами, стереоселективный синтез будет описываться схемой



Это, в свою очередь, может привести к потере селективности. Следовательно, для осуществления асимметрических превращений в ряду пиперидин-4-онов требуется особо тщательный выбор модельных реакций. Видимо, именно по

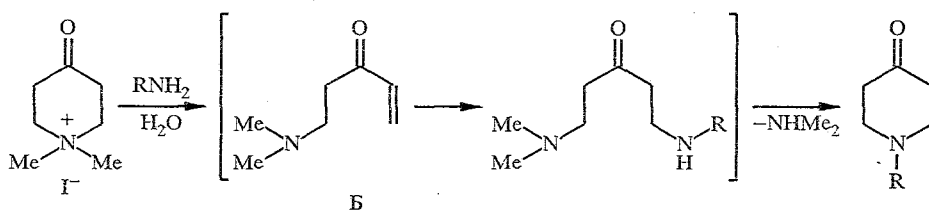
этим причинам сведения по асимметрическому синтезу в ряду пиперидин-4-онов долгое время практически отсутствовали.

Рассмотрим круг стереоселективных превращений в ряду пиперидин-4-онов и их бициклических аналогов.

ПРИНЦИП "ДЕРАЦЕМИЗАЦИИ" ПРИ АСИММЕТРИЧЕСКОМ ПЕРЕАМИНИРОВАНИИ

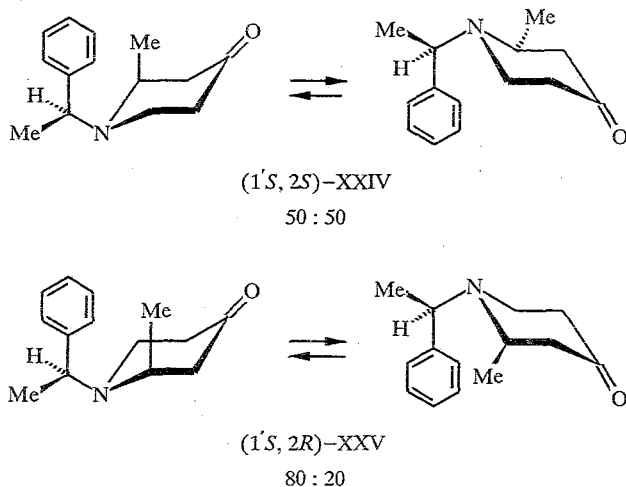
N-Замещенные 2-метилпиперидин-4-оны

Известен метод получения N-замещенных пиперидин-4-онов, основанный на взаимодействии йодметилата N-метилпиперидин-4-она с различными первичными аминами [36].



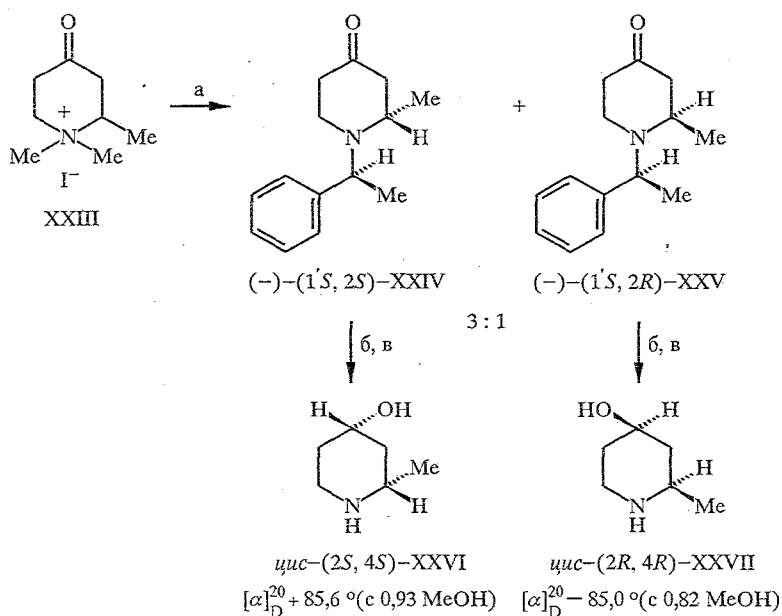
Ключевой интермедиат — еноамин Б, возникающий при раскрытии пиперидинового цикла по связи C(2)—N, изящно использован в диастереоселективном синтезе N-замещенных пиперидин-4-онов в работах [37—40].

Действительно, при переаминировании йодметилата 1,2-диметилпиперидин-4-она (XXIII) (S)-1-фенилэтиламином 1-(1-фенилэтил)-2-метилпиперидин-4-он образуется в виде двух диастереомеров (1'S,2S)-XXIV и (1'S,2R)-XXV (схема 1) [37—39]. Индивидуальные диастереомеры пиперидин-4-онов XXIV и XXV выделены с помощью хроматографических методов в соотношении 3 : 1. Их диастереомерная чистота, по данным ЯМР, составляет не менее 95%. Пространственное строение и абсолютная конфигурация 2-метилпиперидин-4-онов XXIV и XXV установлены по данным ЯМР ¹³C и кругового дихроизма [38, 39, 41].



Протекание диастереоселективного переаминирования подтверждено синтезом энантиомерных 2-метилпиперидин-4-олов XXVI и XXVII из индивидуальных диастереомеров XXIV и XXV (схема 1).

Схема 1

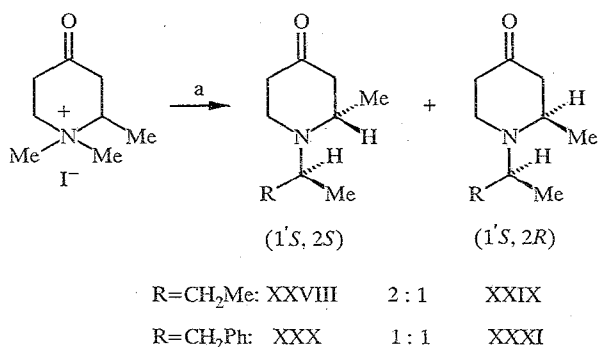


Реагенты и условия: а (-)-(S)-H₂NCHMePh, H₂O, 25 °С, 2 ч;
 б NaBH₄, C₂H₅OH—H₂O, 1 : 1, 25 °С, 2 ч; в H₂, Pd—C, C₂H₅OH, 25 °С, 3 ч

Таким образом, стереохимическим результатом переаминирования йодметилата 1,2-диметилпиперидин-4-она (XXIII) является предпочтительное образование (1'S, 2S)-1-(1-фенилэтил)-2-метилпиперидин-4-она (XXIV) с оптическим выходом 50%.

При переаминировании в аналогичных условиях йодметилата XXIII (+)-(S)-втор-бутиламином и (+)-(S)-1-бензилэтиламином соответствующие оптически активные N-замещенные 2-метилпиперидин-4-оны также образуются в виде диастереомерных пар XXVIII, XXIX и XXX, XXXI (схема 2) [38]. В диастереомерной паре 1-втор-бутил-2-метилпиперидин-4-она преобладающим вновь является (1'S, 2S)-диастереомер XXVIII, но оптический выход составляет всего 30%. Диастереомеры 1-(1-бензилэтил)-2-метилпиперидин-4-она (1'S, 2S)-XXX и (1'S, 2R)-XXXI выделены в соотношении 1 : 1, т. е. в данном случае диастереоселективность падает до нуля.

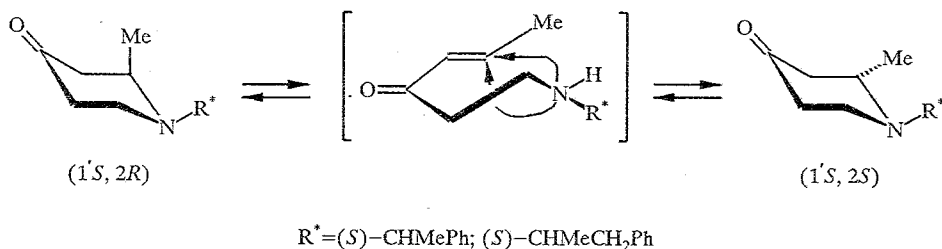
Схема 2



Реагенты и условия: а (+)-(S)-H₂NCH(CH₃)CH₂CH₃
 или (+)-(S)-H₂NCH(CH₃)CH₂C₆H₅ H₂O, 25 °С, 2 ч

Таким образом, максимальный оптический выход (50%) достигается при переаминировании йодметилата 1,2-диметилпиперидин-4-она (XXIII) (*S*)-1-фенилэтиламиноом.

Уменьшение диастереоселективности в реакции переаминирования, по мнению авторов, является следствием разной термодинамической устойчивости образующихся *N*-замещенных 2-метилпиперидин-4-онов [39]. Установлено, что в условиях термодинамического контроля (при выдерживании и кипячении в растворителях различной полярности) индивидуальные диастереомеры 1-(1-фенилэтил)-2-метилпиперидин-4-она (XXIV) и (XXV) превращаются в смеси диастереомеров XXIV и XXV разного состава, т. е. наблюдается их взаимная изомеризация в результате эпимеризации по центру $C_{(2)}$ [38]. Процесс изомеризации значительно ускоряется в присутствии силикагеля, в условиях кислого и щелочного катализа. Аналогичная, но более быстрая изомеризация наблюдается для пары диастереомеров 1-(1-бензилэтил)-2-метилпиперидин-4-она (XXX и XXXI). Неожиданным и важным результатом является найденная для диастереомерной пары 1-(1-бензилэтил)-2-метилпиперидин-4-она (XXX, XXXI) самопроизвольная эпимеризация, которая происходит в неполярных апротонных растворителях при 20 °С. Следует полагать, что для 2-метилпиперидин-4-онов эпимеризация по центру $C_{(2)}$ может осуществляться при раскрытии пиперидинового цикла по связи $C_{(2)}-N$ с последующей рециклизацией. Явление самопроизвольной эпимеризации отражает собственное, специфическое свойство 2-метилпиперидин-4-онов, определяемое их структурой и характером *N*-заместителя.



Переаминирование йодметилата 1,2-диметилпиперидин-4-она (XXIII) проводят в основной среде, т. е., как показано ранее [33], в условиях, сильно ускоряющих процесс раскрытия пиперидинового цикла по связи $C_{(2)}-N$. Следовательно, соотношение диастереомеров 2-метилпиперидин-4-онов, полученное в результате переаминирования, определяется суммарным эффектом кинетически контролируемого асимметрического синтеза и термодинамической устойчивости образующихся *N*-замещенных 2-метилпиперидин-4-онов.

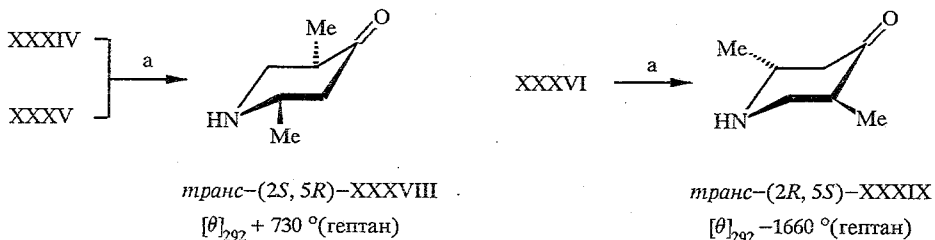
Такой тип асимметрических превращений в ряду пиперидин-4-онов формально назван "рацемизирующим" переаминированием, поскольку приводит к образованию из рацемического 1,2-диметилпиперидин-4-она оптически активных диастереомеров *N*-замещенных 2-метилпиперидин-4-онов.

N-Замещенные 1,2,5-триметилпиперидин-4-оны

Довольно интересной оказалась стереохимия диастереоселективного переаминирования йодметилата *транс*-1,2,5-триметилпиперидин-4-она (XXXIII) [40]. Исходный 1,2,5-триметилпиперидин-4-он (XXXII) является сложной стереохимической моделью. По данным ЯМР ^{13}C , он существует в виде смеси *цис*-(2*e*,5*a*)- и *транс*-(2*e*,5*e*)-эпимеров по атому $C_{(5)}$ в

Получение энантиомеров *транс*-2,5-диметилпиперидин-4-она XXXVIII и XXXIX при удалении с помощью гидрогенолиза в присутствии палладиевой черни (*S*)-фенилэтильного заместителя с атома азота в диастереомерной паре А и в *транс*-изомере XXXVI подтверждает протекание асимметрического синтеза при переаминировании йодметилата 1,2,5-триметилпиперидин-4-она (XXXIII) оптически активным α -фенилэтиламином (схема 4).

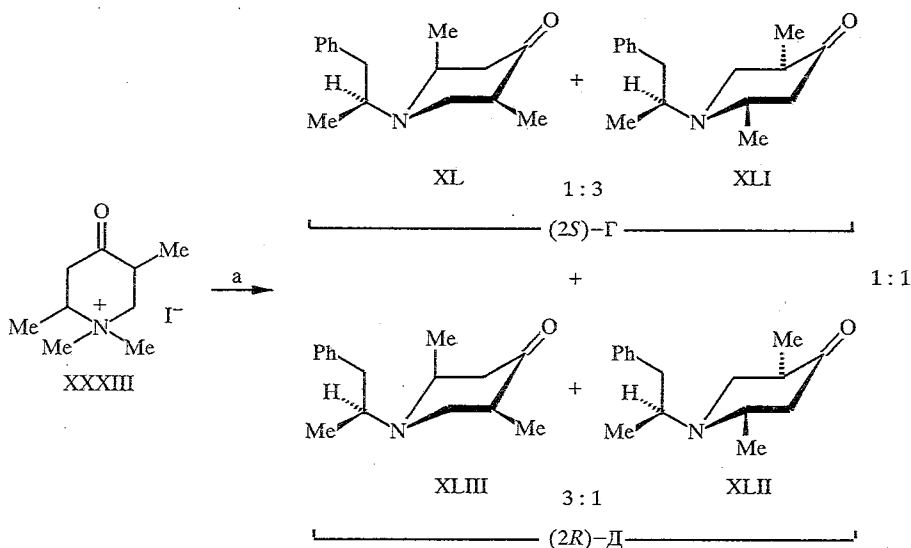
Схема 4



Реагенты и условия: а H_2 , Pd, CH_3COOH , 25°C

Переаминирование йодметилата XXXIII (+)-(*S*)-1-бензилэтиламином в аналогичных условиях приводит к образованию 1-(1-бензилэтил)-2,5-диметилпиперидин-4-она в виде двух *цис-транс*-диастереомерных пар Г и Д в соотношении 1 : 1 (схема 5). По данным ЯМР ^{13}C , каждая из пар Г-(XL, XLI) и Д-(XLII, XLIII) является смесью *цис*-(2*a*,5*e*)- и *транс*-(2*e*,5*e*)-изомеров в соотношении 1 : 3 с преобладанием *транс*-изомеров XLI и XLIII.

Схема 5



Реагенты и условия: а (+)-(*S*)- $\text{H}_2\text{NCHMeCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, H_2O , 25°C , 2 ч

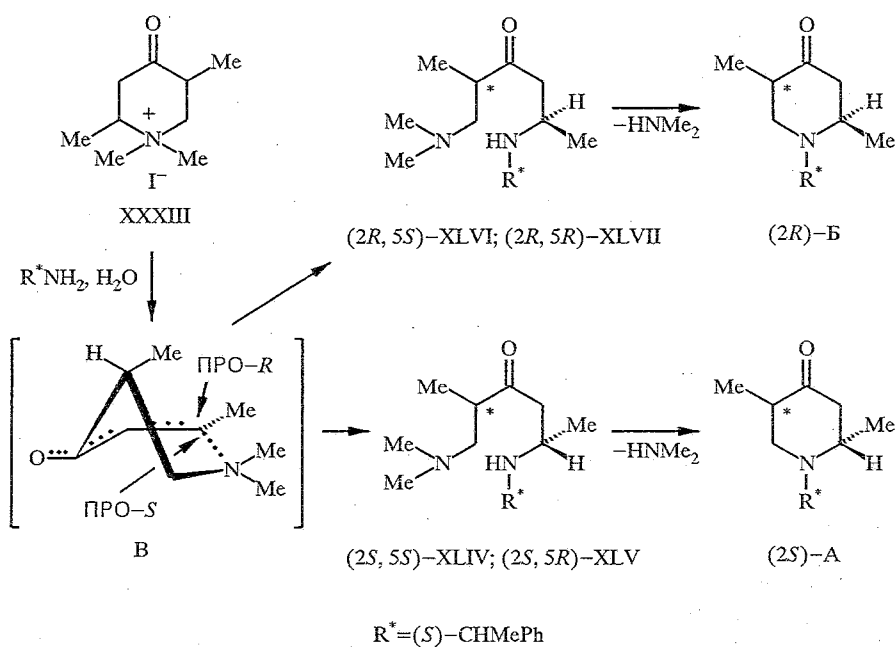
В данном случае обратим внимание только на тот факт, что также, как и при переаминировании йодметилата 1,2-диметилпиперидин-4-она (XXIII), использование в качестве хирализующего агента (*S*)-1-бензилэтиламина приводит к полной потере диастереоселективности переаминирования. По-видимому, термодинамическая устойчивость стереоизомеров замещенных пиперидин-4-онов, содержащих N-1-бензилэтильный заместитель, оказывается значительно ниже, чем их N-1-фенилэтильных аналогов.

Сделаем некоторые общие выводы. Переаминирование йодметилатов рацемических 2 и 2,5-замещенных пиперидин-4-онов хиральными первич-

ными аминами протекает как дерацемизирующее и приводит с разной стереоселективностью к образованию оптически активных 2- и 2,5-замещенных пиперидин-4-онов. Предпочтительное образование диастереомеров 2- и 2,5-замещенных пиперидин-4-онов, имеющих (*S*)-конфигурацию хирального центра C(2), наблюдается при использовании α -фенилэтиламина (*S*)-конфигурации. Самый высокий оптический выход достигается при образовании термодинамически более устойчивых стереоизомеров пиперидин-4-онов, содержащих α -фенилэтильный заместитель у атома азота. Следовательно, асимметрическое пераминарование йодметилатов замещенных пиперидин-4-онов управляется конкурентным влиянием кинетического и термодинамического контроля и, таким образом, описывается уравнением (3), в котором конечное соотношение продуктов реакции определяется их термодинамической устойчивостью.

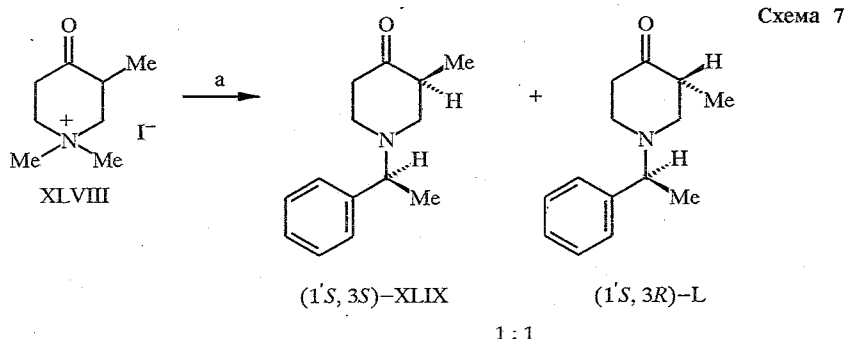
На основании стереохимии полученного ряда оптически активных *N*-замещенных пиперидин-4-онов предложена схема асимметрического пераминарования (схема 6) [40]. Существует мнение, что пераминарование йодметилата XXXIII протекает не через открытую форму α,β -непредельного аминокетона Б, как предполагалось ранее [33], а через квазициклическое переходное состояние В. Ключевой стадией, на которой происходит формирование нового хирального центра C(2), является кинетически контролируемое нуклеофильное присоединение (*S*)-1-фенилэтиламина к прохиральной двойной связи C(2)=C(3) интермедиата В. При этом *Re*- и *Si*-подход амина оказывается неравноценным: он стерически затруднен наличием группы 5-CH₃ с про-(*R*)-стороны, и поэтому атака (*S*)-фенилэтиламина осуществляется предпочтительно с про-(*S*)-стороны, приводя к преимущественному образованию диастереомерной пары диаминокетонов XLIV и XLV, имеющих (*S*)-конфигурацию нового асимметрического центра C(2). Внутримолекулярная циклизация диаминокетонов XLIV—XLVII с выбросом молекулы диметиламина приводит к предпочтительному образованию 1-(1-фенилэтил)-2,5-диметилпиперидин-4-она в виде стереохимически лабильной *цис-транс*-диастереомерной пары (2*S*)-А.

Схема 6



N-Замещенные 3-метилпиперидин-4-оны

Использование методологии "деацемизации" для получения хиральных N-замещенных 3-метилпиперидин-4-онов не приводит к желаемому результату: при переаминировании йодметилата 1,3-диметилпиперидин-4-она (XLVIII) (*S*)-1-фенилэтиламин 1-(1-фенилэтил)-3-метилпиперидин-4-он, по данным ЯМР ^1H и ^{13}C , образуется в виде неразделяемой смеси (*1'S,3S*)- и (*1'S,3R*)-диастереомеров XLIX и L в соотношении 1 : 1 вследствие чрезвычайно легкой эпимеризации по атому С(3), вызванной енолизацией карбонильной группы (схема 7).



Реагенты и условия: а (*S*)- $\text{H}_2\text{NCHMePh}$, H_2O , 25 °С, 2 ч

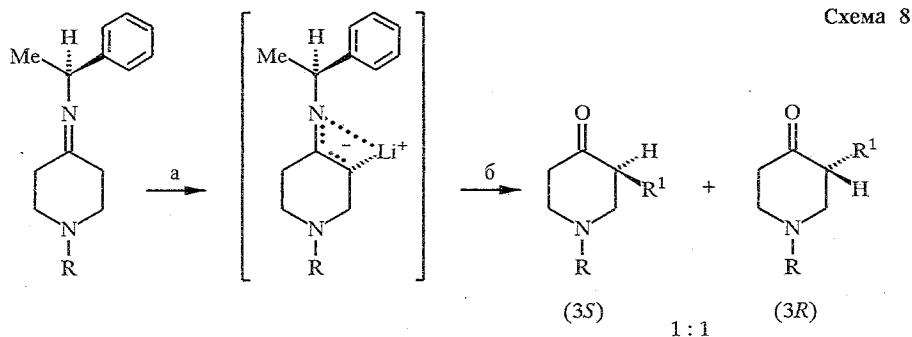
АЛКИЛИРОВАНИЕ ХИРАЛЬНЫХ ЕНАМИНОВ И МЕТАЛЛИРОВАННЫХ ИМИНОВ ПИПЕРИДИН-4-ОНОВ

3-Замещенные пиперидин-4-оны

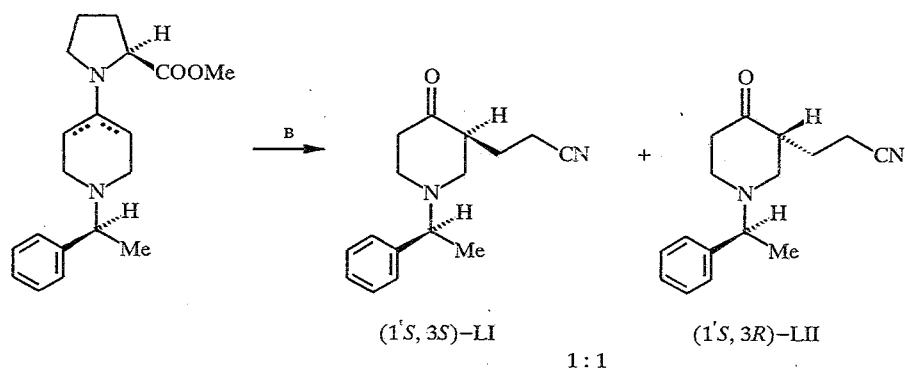
Большая практическая значимость производных пиперидина, содержащих метильную группу в положении 3, предопределила интенсивный поиск эффективных методов получения хиральных 3-замещенных пиперидин-4-онов.

Известно, что алкилирование хиральных енаминов [43—47] и хиральных металлированных иминов циклогексанона [48—51] приводит к образованию α -замещенных циклогексанонов с практически 100% оптическим выходом.

Распространение этой стратегии для стереоселективного введения заместителя в положение 3 пиперидинового цикла, т. е. создание третичного хирального центра С(3), всегда сопровождалось образованием равных количеств диастереомеров 3-замещенных пиперидин-4-онов (схема 8) [52—55].



$\text{R}=\text{Me}$, C_6H_5 , (*S*)- CHMePh ; $\text{R}^1=\text{Me}$, CH_2Ph



Реагенты и условия: а LDA, -20 °С, ТГФ, 1,5 ч; б R¹X, -78 °С, 3 ч;
в CH₂=CH-CN, бензол, Δ, 4 ч

Отсутствие диастереоселективности при создании третичного хирального центра в α-положении к карбонильной группе обусловлено чрезвычайно легко протекающей эпимеризацией по С(3).

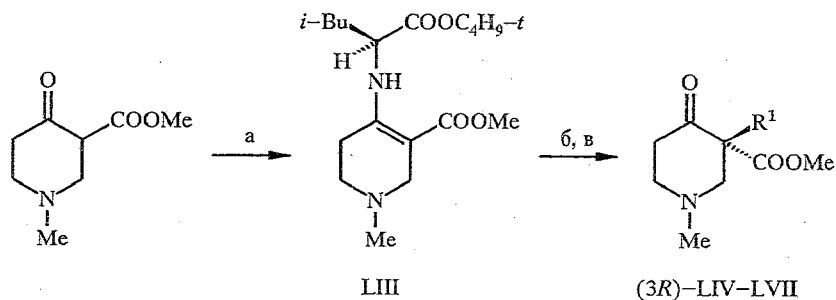
Тем не менее найден простой и препаративно удобный способ выделения (1'S,3S)-1-(1-фенилэтил)-3-(2-цианоэтил)пиперидин-4-она (LI). Практически 100% диастереомерная чистота изомера LI легко достигается трехкратной перекристаллизацией смеси диастереомеров LI и LII состава 1 : 1. Его абсолютная конфигурация определена с помощью PCA [55].

3-Метоксикарбонил-3-алкилпиперидин-4-оны

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что стратегия эффективного энантиоселективного синтеза 3-замещенных пиперидин-4-онов сводится к созданию четвертичного углеродного центра в α-положении к карбонильной группе, что, естественно, исключает возможность процессов эпимеризации и рацемизации.

Первым примером развития этой стратегии явился успешный энантиоселективный синтез ряда (3R)-3-метоксикарбонил-3-алкилпиперидин-4-онов LIV—LVII [56]. Оптически активные пиперидин-4-оны LIV—LVII образуются при алкилировании алкилбромидами ключевого литиевого производного — хирального енаминоэфира LIII (схема 9).

Схема 9



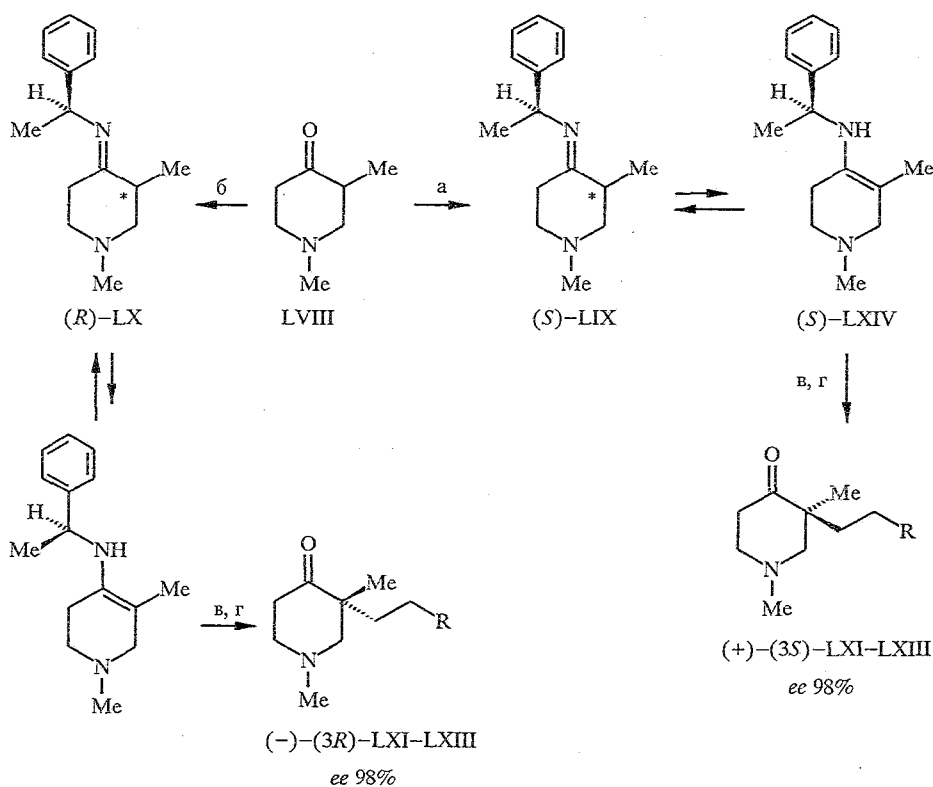
LIV R¹=CH₂Ph (ee 85%); LV R¹=CH₂CH=CH₂; LVI R¹=CH₂-C≡CH; LVII R¹=CH₂COOEt

Реагенты и условия: а (S)-H₂NCH(*i*-C₃H₇)COO-*t*-C₄H₉, бензол, Δ, 5 ч; б диизопропиламид лития, -80 °С, толуол, 1 ч; в R¹Br, -80 °С, 1,5 ч; затем 10 ч при 25 °С

3,3-Дизамещенные пиперидин-4-оны

Эффективный энантиоселективный синтез 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов высокой оптической чистоты описан в работах [57, 58]. Этот путь асимметрического синтеза основан на использовании одного из изящных методов создания хирального четвертичного центра, развитого ранее в ряду циклических кетонов [59]. Суть метода состоит в региоселективном дерацемизирующем алкилировании рацемического 1,3-диметилпиперидин-4-она (LVIII), которое осуществляется в процессе сопряженного присоединения по Михаэлю электрофильных олефинов к его хиральным иминам (S)-LIX и (R)-LX, и приводит к образованию (+)- и (-)-энантимеров 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов LXI—LXIII (схема 10).

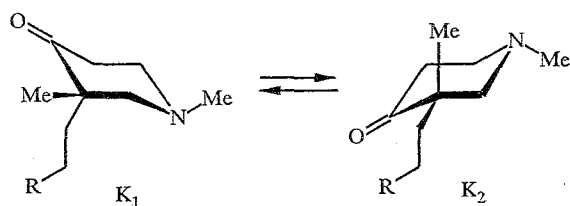
Схема 10



LXI R=CN; LXII R=COOMe; LXIII R=COMe

Реагенты и условия: а (S)-H₂NCHMePh, бензол, Δ, 5 ч; б (R)-H₂NCHMePh, бензол, Δ; в CH₂=CH-R, ТГФ, Δ, 72 ч; г SiO₂

Энантиомерная чистота 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов LXI—LXIII определена с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C при использовании хиральных сдвигающих реагентов трис[(гептафторпропил)оксиметил]-D-камфорат] и трис[3-трифторацетил-(1R)-камфорат] (европия и составляет 98%. Абсолютная конфигурация (+)- и (-)-энантимеров 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов LXI—LXIII установлена с помощью метода стереохимической корреляции с (1'S,3S)-1-(1-фенилэтил)-3-(2-цианоэтил)пиперидин-4-оном (LI). Их пространственное строение установлено с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C [58].



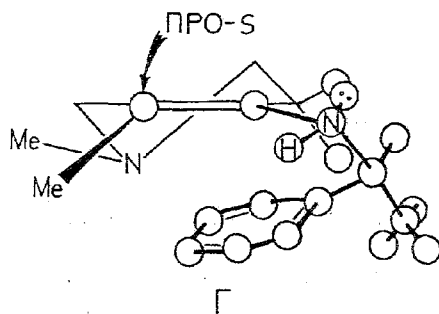
$K_1 : K_2$

LXI R=CN 55 : 45

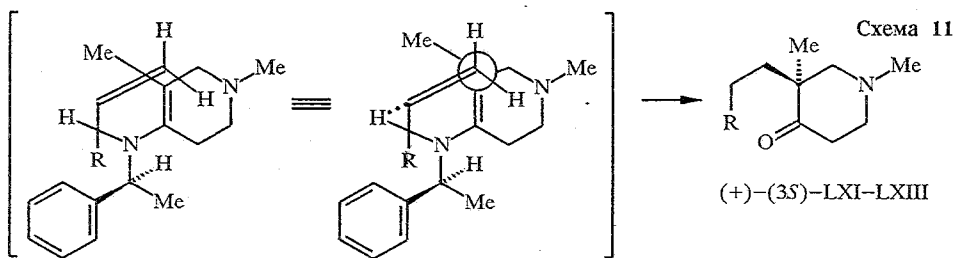
LXII R=COOMe 71 : 29

LXIII R=COMe 70 : 30

Ключевой субстрат реакции — хиральный имин LIX, полученный из рацемического 1,3-диметилпиперидин-4-она (LVIII) и (*S*)-1-фенилэтиламина, существует в виде двух диастереомеров (*1'S,3S*)- и (*1'S,3R*)-конфигурации в соотношении 1 : 1 [57]. Однако реакционной формой, в которой хиральный имин LIX вступает во взаимодействие с электронодефицитными алкенами, является вторичный тетразамещенный енамин LXIV, в молекуле которого присутствует только один хиральный центр (*S*)-конфигурации *N*-1-фенилэтильной группы. Предпочтительной реакционной конформацией вторичного енамина LXIV является конформация Г, в которой минимизируются основные стерические взаимодействия. Сближенными в ней оказываются атомы водорода при атоме *C*(5) пиперидинового цикла и атом водорода *N*-фенилэтильного заместителя. Вследствие этого атом водорода связи *N*—*H* оказывается в плоскости, образованной триадой атомов *C*(3)=*C*(4)—*N*, а сама эта связь имеет *син*-расположение по отношению к двойной связи енамина. При такой геометрии молекулы енамина LXIV про-(*R*)-сторона прохиральной двойной связи *C*(3)=*C*(4) оказывается полностью экранированной фенильным кольцом и поэтому атака электронодефицитных алкенов осуществляется только с незащеленной про-(*S*)-стороны.



Реакция протекает через квазициклическое переходное состояние Д при синклинальном сближении реагентов. При этом водород связи *N*—*H* оказывается сближенным с α -углеродным атомом электронодефицитного алкена и легко переносится к нему в кресловидном шестичленном переходном состоянии, по-видимому, согласованно с образованием новой углеродной связи *C*(3)—*C* β (схема 11).



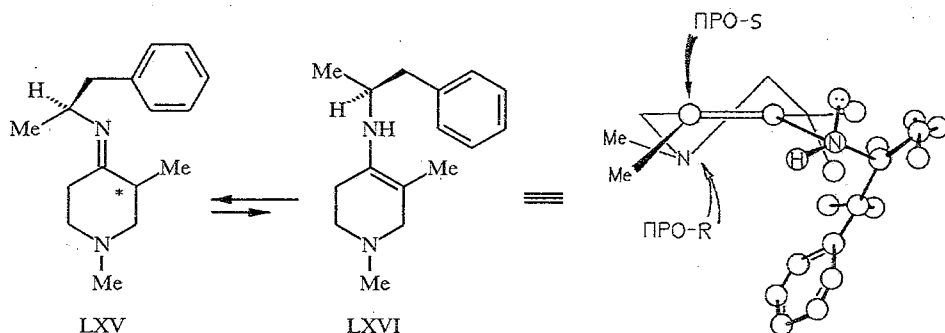
Д

Конечным результатом такого взаимодействия является образование нового четвертичного центра С(3) именно (*S*)-конфигурации.

Высокая энантиоселективность при образовании нового четвертичного центра С(3) именно (*S*)-конфигурации контролируется наличием *N*-(*S*)-1-фенилэтильного заместителя, который обуславливает подход электрофильного олефина к прохиральной двойной связи С(3)=С(4) енамина LXIV только с про-(*S*)-стороны. Естественно, α -фенилэтильный заместитель (*R*)-конфигурации способствует подходу только с про-(*R*)-стороны.

Энантиоселективность реакции зависит от многих факторов [58]. Изменение строения исходного пиперидин-4-она, природы асимметризирующего амина, положения хиральной метки в молекуле имина приводят к значительному уменьшению энантиоселективности. Этот факт оказывается вполне объяснимым в рамках топологической схемы 11. Так, например, при взаимодействии акрилонитрила и метилакрилата с хиральным имином LXV, полученным из 1,3-диметилпиперидин-4-она (LVIII) и (+)-(*S*)-1-бензилэтиламина, оптическая чистота образующегося при этом (+)-(*1S,3S*)-1,3-диметил-3-(2-карбометоксиэтил)пиперидин-4-она (LXII) составляет всего 45%, а для (+)-(*1S,3S*)-1,3-диметил-3-(2-цианоэтил)пиперидин-4-она (LXI) падает до 30%. Снижение энантиоселективности становится понятным при рассмотрении молекулярных моделей енамина LXVI. Появление в молекуле таутомерного вторичного енамина LXVI бензильной группы в асимметризирующем *N*-заместителе, т. е. удаление фенильной группы от асимметрического атома углерода на одно метиленовое звено, приводит к сильному уменьшению степени экранирования про-(*S*)-стороны двойной связи енамина, и, как следствие, к разрешенной про-(*R*)-атаке. По этой причине и происходит уменьшение стереоселективности алкилирования хиральных иминов пиперидин-4-онов по Михаэлю.

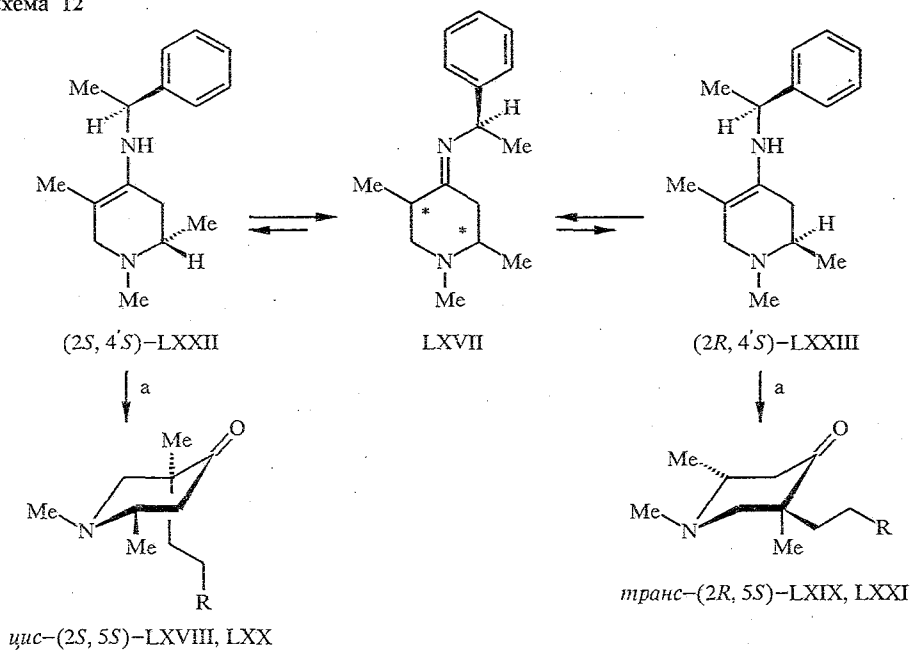
Большой удачей явилось проведение энантиоселективного твердофазного синтеза (+)- и (-)-энантиомеров 3,3-дизамещенных пиперидин-4-онов LXI—LXIII, в котором ключевую стереоселективную стадию — присоединение электронодефицитных алкенов к хиральному имину LIX — проводят на поверхности активированной окиси алюминия или модифицированной целлюлозы ДЭАЭ без участия органических растворителей [58]. Это первый пример энантиоселективного синтеза, проходящего на поверхности твердой фазы.



2,5,5-Тризамещенные пиперидин-4-оны

В соответствии с топологической схемой 11 был предсказан стереохимический результат дерацемизирующего алкилирования по Михаэлю хирального имина 1,2,5-триметилпиперидин-4-она (LXVII) [60]. Экспериментально при этом наблюдается образование (+)-*цис*-(2*S*,5*S*)- и (-)-*транс*-(2*R*,5*S*)-диастереомеров 1,2,5-триметил-5-(2-цианоэтил)- и 1,2,5-триметил-5-(2-метоксикарбонилэтил)пиперидин-4-онов LXVIII, LXIX и LXX, LXXI соответственно (схема 12). В каждом случае соотношение *цис*-*транс*-диастереомеров составляет 3 : 1. Энантиомерная чистота пиперидин-4-онов составляет: LXVIII — 80, LXIX — 66; LXX — 86, LXXI — 70%.

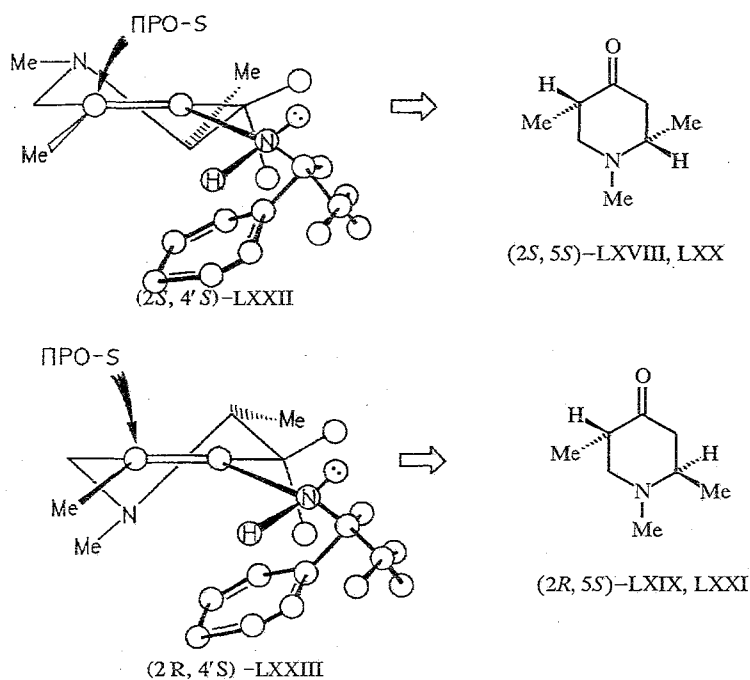
Схема 12



LXVIII, LXIX R=CN; LXX, LXXI R=COOMe

Реагенты и условия: а $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$, ТГФ, Δ , 72 ч

В молекуле реакционной формы вторичного енамина — таутомера хирального имина LXVII — присутствуют два асимметрических атома: $\text{C}(2)$ и (*S*)- $\text{C}(4')$, и поэтому он существует в виде смеси двух диастереомеров (2*S*,4'*S*)-LXXII и (2*R*,4'*S*)-LXXIII. Важным для прогноза является то, что диастереомерные енамины LXXII и LXXIII вступают во взаимодействие с электронодефицитным алкеном как индивидуальные соединения. Тогда, в рамках топологической схемы 11 возникающий в процессе алкилирования енаминов (2*S*)-LXXII и (2*R*)-LXXIII новый четвертичный центр $\text{C}(5)$ должен иметь (*S*)-конфигурацию, а конфигурация хирального центра $\text{C}(2)$ при этом остается той же, что и в исходных енаминах. При атаке олефинов на прохиральную двойную связь $\text{C}(4)=\text{C}(5)$ из енамина (2*S*,4'*S*)-LXXII должны образовываться *цис*-(2*S*,5*S*)-изомеры 5,5-дизамещенных пиперидин-4-онов LXVIII и LXX, а из енамина (2*R*,4'*S*)-LXXIII — *транс*-(2*R*,5*S*)-изомеры LXIX и LXXI. Именно такая стереохимия экспериментально установлена с помощью спектроскопии ЯМР и методом стереохимической корреляции для преимущественно образующихся и минорных стереоизомеров 5,5-дизамещенных пиперидин-4-онов.



Таким образом, развитая в цитируемых работах стратегия стереоселективного синтеза в ряду пиперидин-4-онов позволяет получать широкий ряд разнообразных хиральных пиперидин-4-онов высокой оптической чистоты и требуемой стереохимии и открывает перспективу для использования их в качестве хиронов в тонком органическом синтезе.

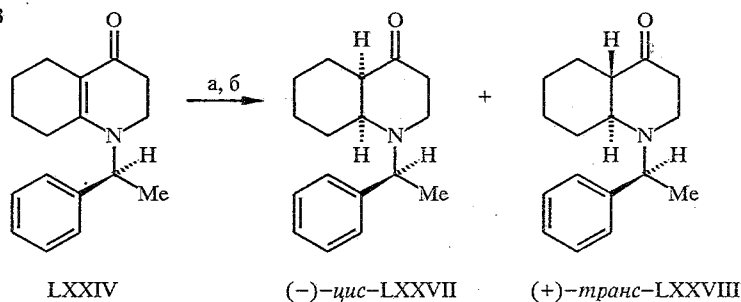
ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ 1,4-ГИДРИДНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ К ЕНАМИНОКЕТОНАМ

Циклоалкано-2,3-пиперидин-4-оны

Эффективный диастереоселективный синтез хиральных *цис*- и *транс*-изомеров декагидрохинолин-4-онов, октагидропириндин-4-онов и циклогептано-2,3-пиперидин-4-онов осуществлен при применении в качестве субстратов бициклических енаминокетонов LXXIV-LXXVI, в молекуле которых хиральный заместитель (*S*)-конфигурации находится у атома азота, т. е. асимметризирующий центр в данном случае является частью молекулы субстрата. Восстановление енаминокетонов LXXIV-LXXVI алюмогидридом лития протекает как асимметрическое 1,4-гидридное присоединение к енаминокетонному фрагменту. При этом в образующихся циклоалкано-2,3-пиперидин-4-онах возникают два новых хиральных центра.

Подробно стереохимия этого процесса рассмотрена на примере енаминокетона LXXIV [61-63]. При его восстановлении с выходом 69% получен (*1'S*)-1-(1-фенилэтил)декагидрохинолин-4-он в виде смеси двух изомеров LXXVII и LXXVIII (схема 13). Присутствие изомера LXXVIII в процессе восстановления обнаруживается хроматографически только в следовых количествах. Однако из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии изомеры LXXVII и LXXVIII выделены в весовом соотношении 3 : 1. Следовательно, образование (*1'S*)-1-(1-фенилэтил)декагидрохинолин-4-она (LXXVII) происходит в результате кинетически контролируемого стереоселективного восстановления енаминокетона LXXIV алюмогидридом лития. Образование же (*1'S*)-1-(1-фенилэтил)декагидрохи-

Схема 13

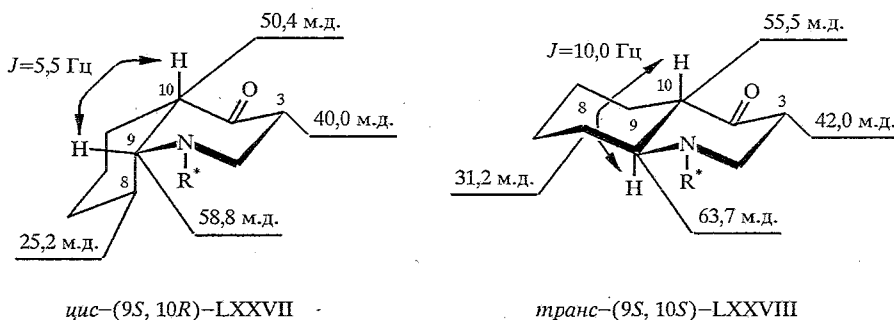


3 : 1

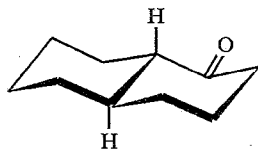
Реагенты и условия: а LiAlH₄, эфир, 25 °С, 3 ч; б SiO₂

нолин-4-она (LXXVIII) является следствием протекающей при контакте с сорбентом изомеризации, вызванной енолизацией карбонильной группы. Изомеры LXXVII и LXXVIII, таким образом, являются эпимерами по центру С(10). Диастереомерная чистота выделенных в индивидуальном виде изомеров LXXVII и LXXVIII, по данным ЯМР ¹H, составляет 97%.

Пространственное строение и предпочтительные конформации декагидрохинолин-4-онов LXXVII и LXXVIII установлены с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C [64, 65]. При этом найдено, что химические сдвиги атомов С(3), С(8), С(9) и С(10) являются характеристичными и могут служить критерием отнесения изомеров декагидрохинолин-4-онов к *цис*- и *транс*-ряду.

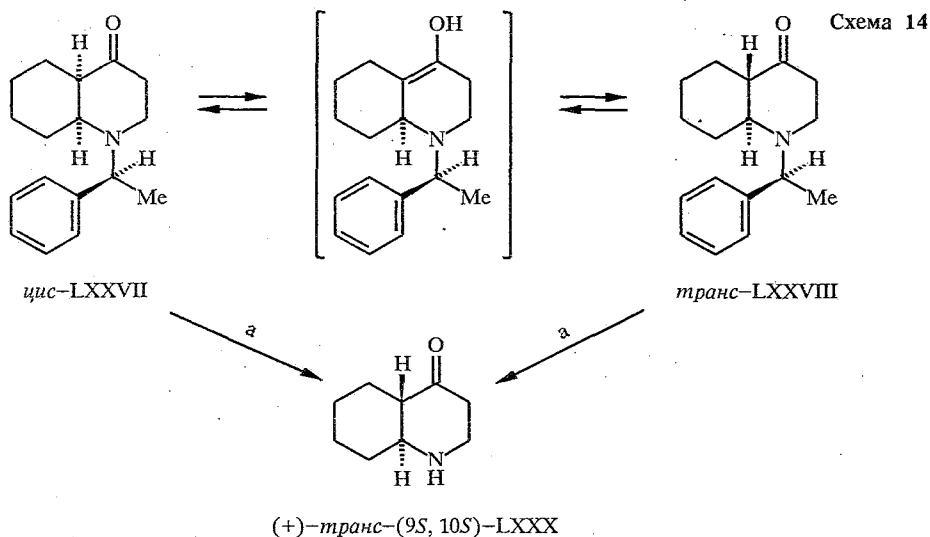


Абсолютная конфигурация новых хиральных центров С(9) и С(10) в *цис*- и *транс*-изомерах декагидрохинолин-4-онов LXXVII и LXXVIII установлена с помощью корреляционных методов стереохимии с использованием в качестве эталона сравнения *транс*-(-)-(3S,4R)-декалин-1-она (LXXIX) [63].



LXXIX

Процесс диастереоселективного восстановления енаминокетона LXXIV подтверждается удалением (*S*)-фенилэтильного заместителя в индивидуальных *цис*- и *транс*-декагидрохинолин-4-онах LXXVII и LXXVIII с помощью гидрогенолиза в присутствии палладиевой черни. Результат оказался поразительным: из *цис*-LXXVII и *транс*-LXXVIII получен один и тот же

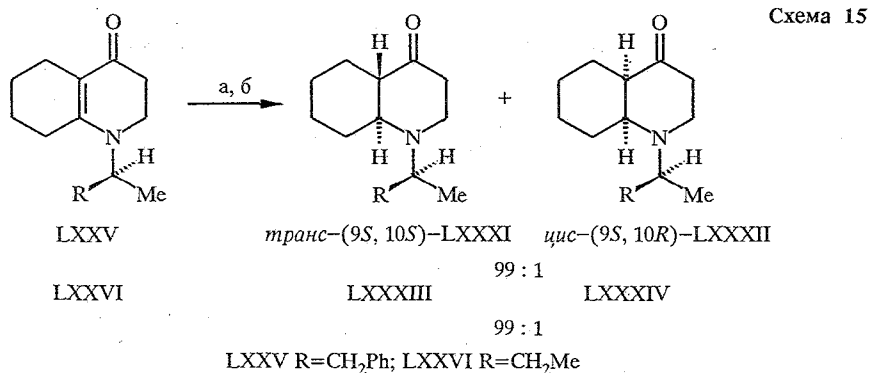


термодинамически более устойчивый (+)-(9*S*,10*S*)-*транс*-декагидрохинолин-4-он (LXXX). Эти данные, безусловно, подтверждают генетическую связь стереохимически лабильной эпитимерной пары диастереомеров LXXVII и LXXVIII, отличающихся только абсолютной конфигурацией центра C₍₁₀₎ (схема 14).

Таким образом, 1,4-гидридное присоединение алюмогидрида лития к енаминокетону LXXIV является асимметрическим кинетически контролируемым процессом и приводит к образованию *цис*-(-)-(9*S*,10*R*)-декагидрохинолин-4-она LXXVII с практически 100% диастереоселективностью. Далее в результате внутренней стереохимической лабильности, вызванной енолизацией карбонильной группы, *цис*-(-)-(9*S*,10*R*)-LXXVII в условиях термодинамического контроля эпитимеризуется по центру C₍₁₀₎ с образованием равновесной смеси изомеров LXXVII и LXXVIII состава 3 : 1. Следовательно, оптический выход реакции в данном случае близок к 100%.

Важно подчеркнуть, что *цис*-изомеры рацемических *N*-алкилдекагидрохинолин-4-онов в литературе не известны [66, 67].

Стереохимия 1,4-гидридного присоединения к енаминокетонам LXXV и LXXVI, имеющих на атоме азота алкильные (*S*)-1-бензилэтильный и (*S*)-*втор*-бутильный заместители, оказалась противоположной [68]. Восстановление енаминокетонов LXXV и LXXVI также является асимметрическим, но приводит к образованию практически только *транс*-(+)-(1'*S*,9*S*,10*S*)-изомеров 1-(1-бензилэтил)декагидрохинолин-4-онов (LXXXI) и 1-(1-*втор*-бутил)декагидрохинолин-4-онов (LXXXIII) (схема 15). *Цис*-(9*S*,10*R*)-декагидрохинолин-4-оны LXXXII и LXXXIV, хотя и фиксируются хроматографически, фактически выделены не были. Следовательно,

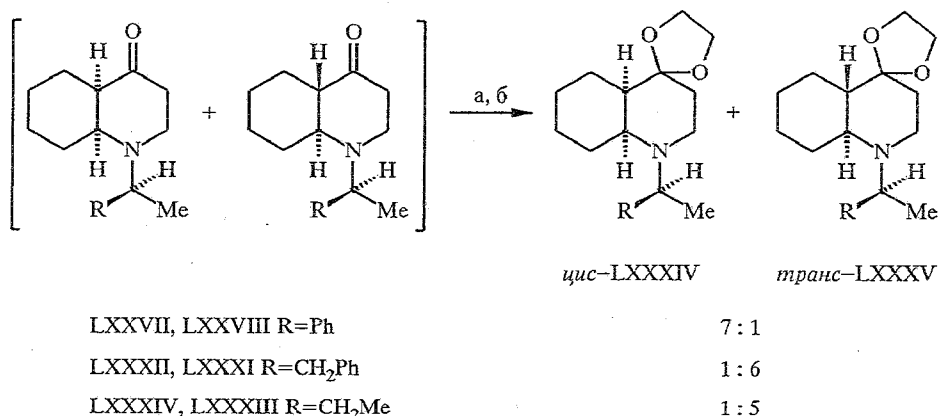


Реагенты и условия: а LiAlH₄, эфир, 25 °С, 3 ч; б SiO₂

оптически активные *транс*-декагидрохинолин-4-оны LXXXI и LXXXIII, имеющие N-алкильные заместители, образуются в процессе асимметрического восстановления енаминокетонов LXXV и LXXVI с практически 100% диастереоселективностью. Стереохимия и абсолютная конфигурация *транс*-декагидрохинолин-4-онов LXXXI и LXXXIII установлены с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C [64, 68] и методов стереохимической корреляции [68].

Разная термодинамическая устойчивость *цис*- и *транс*-диастереомеров декагидрохинолин-4-онов, имеющих N-алкильные и N-фенилэтильный заместители на атоме азота, продемонстрирована синтезом на их основе устойчивых в стереохимическом отношении аминокеталей *цис*-LXXXIV и *транс*-LXXXV (схема 16). Соотношение образующихся в условиях термодинамического контроля *цис*- и *транс*-кеталей LXXXIV и LXXXV отражает состав исходных декагидрохинолин-4-онов внутри пар N-1-фенилэтил- (LXXVII, LXXVIII), N-1-бензилэтил- (LXXXI, LXXXII) и N-втор-бутил- (LXXXIII, LXXXIV) декагидрохинолин-4-онов. Важно, что *цис*-декагидрохинолин-4-он LXXVII и в достаточно жестких условиях образования кетала остается устойчивым.

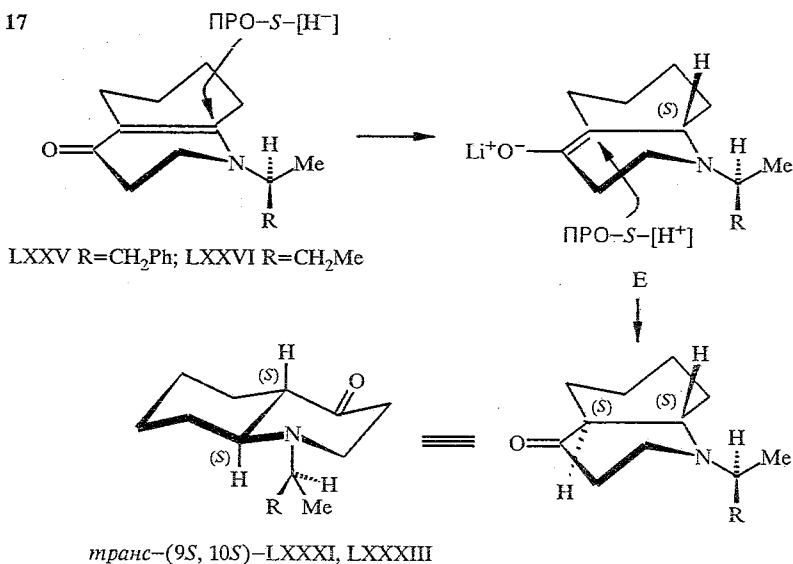
Схема 16



Реагенты и условия: а HOCH₂CH₂OH, *p*-TsOH, бензол, Δ, 3 ч; б SiO₂

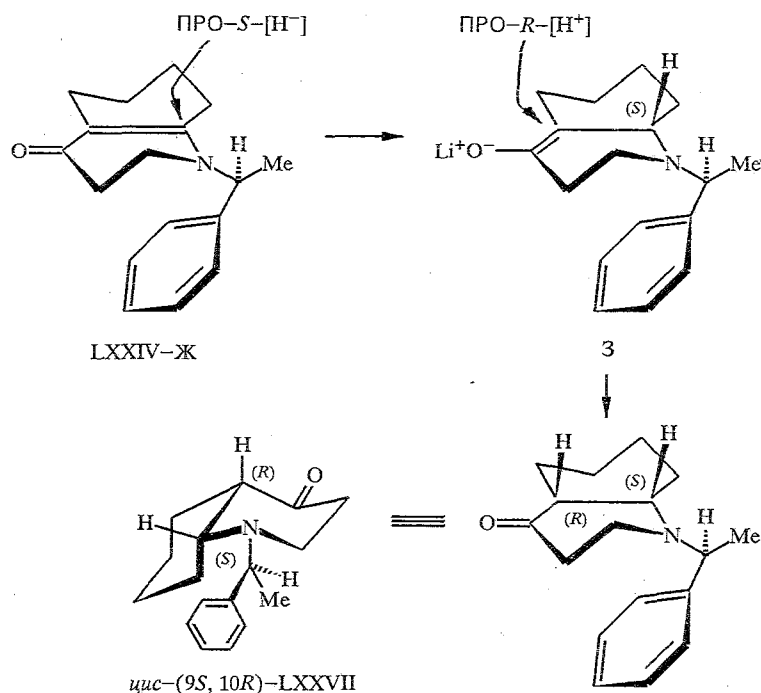
В соответствии со стереохимией полученных *транс*-декагидрохинолин-4-онов LXXXI и LXXXIII схема асимметрического 1,4-гидридного присоединения к енаминокетонному фрагменту выглядит следующим

Схема 17



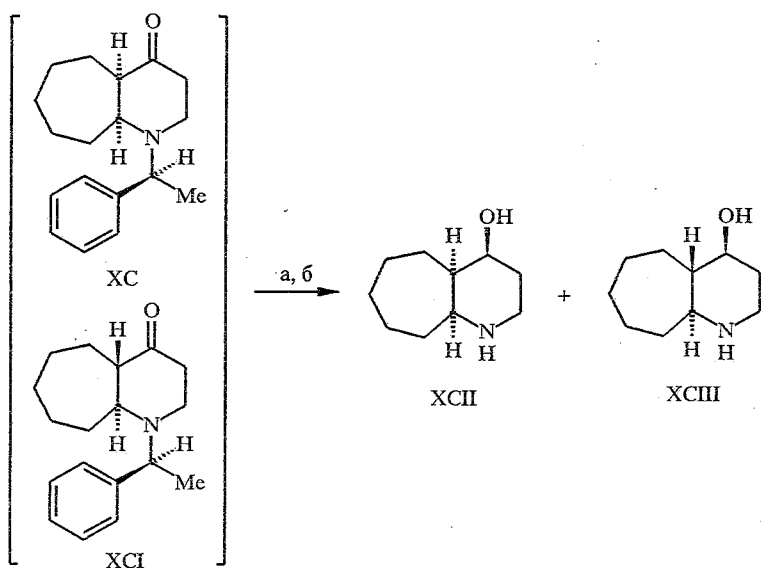
образом (схема 17). Ключевая стереоселективная стадия этого процесса заключается в подходе гидрид-иона к прохиральной связи C(9)=C(10) енаминокетонов LXXV и LXXVI со стерически незатрудненной про-(*S*)-стороны. Это приводит к возникновению в образующемся при этом еноляте E нового хирального центра C(9) (*S*)-конфигурации. Вторая стадия — формирование хирального центра C(10) (*S*)-конфигурации при подходе протона с про-(*S*)-стороны енолята E при кетонизации — контролируется термодинамической устойчивостью образующегося при этом *транс*-диастереомера циклоалкано-2,3-пиперидин-4-она. Следовательно, образование только конформационно жестких *транс*-изомеров LXXXI и LXXXIII N-алкилзамещенных пиперидин-4-онов является результатом согласованного управления 1,4-гидридным присоединением к енаминокетонному фрагменту кинетических и термодинамических факторов.

Схема 18



На основании анализа спектральных и хироптических данных [69—71], конформационного моделирования методом молекулярной механики [72] установлено, что для бициклического енаминокетона LXXIV, содержащего на атоме азота (*S*)-фенилэтильный заместитель, преобладающим в конформационном равновесии является конформер Ж. Высокую предпочтительность компактной конформации Ж связывают с внутримолекулярным гомосопряжением енаминокетонного и фенильного хромофоров [73]. Именно такая конформация енаминокетона LXXIV восстанавливается алюмогидридом лития.

Образование нового хирального центра C(9) (*S*)-конфигурации в *цис*-декагидрохиолин-4-оне LXXVII предполагает, что асимметрическое восстановление енаминокетона LXXIV на первой стадии протекает в рамках топологической схемы 17, предсказывающей предпочтительное образование хирального центра C(9) (*S*)-конфигурации. Однако протонирование образующегося при этом енолята 3 происходит предпочтительно с про-(*R*)-стороны, приводя к образованию *цис*-(9*S*,10*R*)-изомера LXXVII (схема 18). Важно подчеркнуть, что в данном случае стереохимический результат реакции контролируется именно стереоэлектронными факторами.



Реагенты и условия: а NaBH_4 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ (1 : 1), 25 °С, 1 ч;
 б H_2 , Pd, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 25 °С, 3 ч

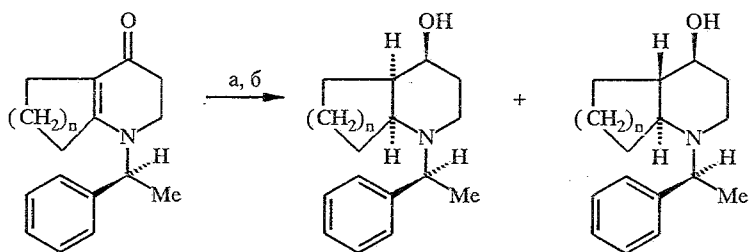
Подтверждением асимметрического характера восстановления енамино-кетонов LXXXVI и LXXXVII с образованием стереохимически лабильных циклогептано-2,3-пиперидин-4-олов XC и XCI является получение оптически активных циклогептано-2,3-пиперидин-4-олов XII и XIII при восстановлении смеси *цис*- и *транс*-изомеров XC, XCI (схема 21).

ПОЛНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЕНАМИНОКЕТОННОГО ФРАГМЕНТА

Циклоалкано-2,3-пиперидин-4-олы

Полное асимметрическое восстановление енаминокетонного фрагмента происходит при взаимодействии енаминокетонов LXXIV, LXXXVI и LXXXVII с боргидридом натрия и приводит к образованию оптически активных циклоалкано-2,3-пиперидин-4-олов XCIV—XCIX (схема 22) [75].

Схема 22

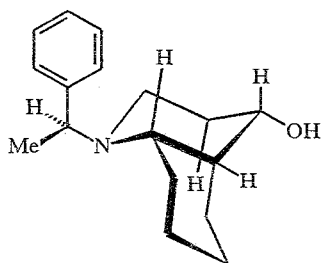


	<i>цис</i> -изомеры	<i>транс</i> -изомеры
LXXIV n=2	(-)-XCIV	(+)-XCV
		2 : 1
LXXXVI n=1	(+)-XCVI	(+)-XCVII
		1 : 1
LXXXVII n=3	(+)-XCVIII	(-)-XCIX
		1 : 1

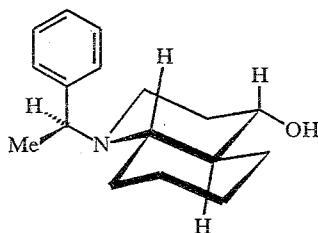
Реагенты и условия: а NaBH_4 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{Py}$, 1 : 1, Δ , 10 ч; б SiO_2

В процессе восстановления енаминокетонов LXXIV, LXXXVI и LXXXVII возникает три новых асимметрических центра и, следовательно, можно ожидать образования четырех диастереомерных пар 1,4-аминоспиртов. Результатом реакции является преимущественное образование только одной *цис-транс*-диастереомерной пары циклоалкано-2,3-пиперидин-4-олов.

По данным РСА и ЯМР ^{13}C , *цис*-декагидрохинолин-4-ол (XCIV) имеет (1'S,4S,9S,10R)-конфигурацию и существует в кристалле и в растворе предпочтительно в конформации И. Минорный конформационно жесткий *транс*-(1'S,4S,9S,10S)-декагидрохинолин-4-ол (XCV), по данным ЯМР ^{13}C , существует в конформации К. Пространственное строение *цис-транс*-диастереомерных пар пергидропириндин-4-ола XCVI, XCVII и циклогептано-2,3-пиперидин-4-ола XCVIII, XCIX установлено стереохимической корреляцией с использованием в качестве эталона *цис*- и *транс*-изомеров декагидрохинолин-4-олов XCIV, XCV.



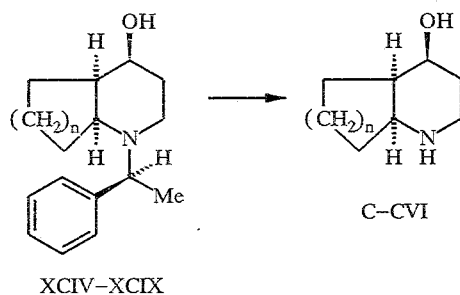
И
цис-(4S, 9S, 10R)-XCIV



К
транс-(4S, 9S, 10S)-XCV

При удалении хиральной (*S*)-фенилэтильной группы в *цис*- и *транс*-изомерах N-замещенных циклоалкано-2,3-пиперидин-4-олов XCIV—XCIX получены оптически активные циклоалкано-2,3-пиперидин-4-олы С—СVI, что еще раз подтверждает асимметрический характер восстановления енаминокетонов LXXIV, LXXXVI и LXXXVII боргидридом натрия (схема 23).

Схема 23



Реагенты и условия: H_2 , Pd, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 25 °С, 3 ч

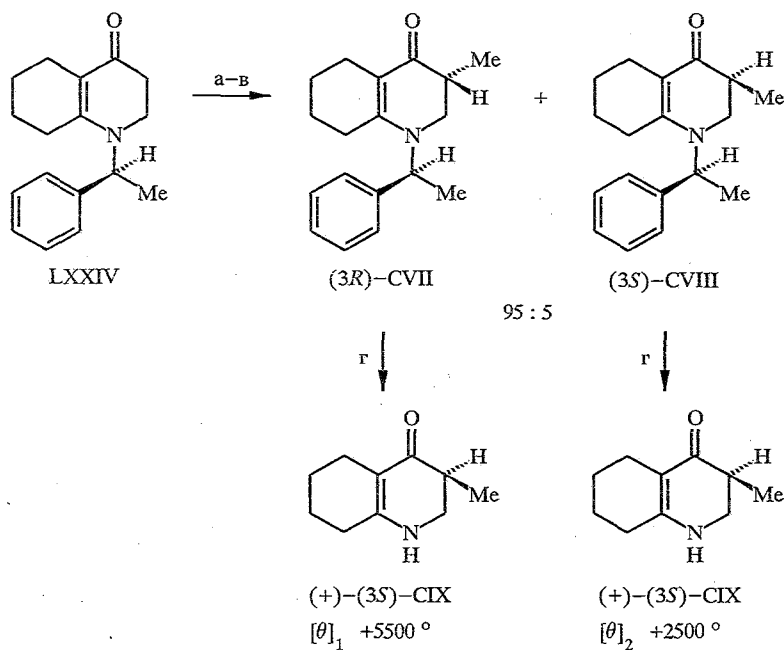
Таким образом, полное восстановление енаминокетонов LXXIV, LXXXVI и LXXXVII боргидридом натрия протекает с высокой стереоселективностью и приводит к преимущественному образованию неизвестных ранее оптически активных циклоалкано-2,3-пиперидин-4-олов в виде одной *цис-транс*-диастереомерной пары.

АСИММЕТРИЧЕСКОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ МЕТАЛЛИРОВАННЫХ
ЕНАМИНОКЕТОНОВ

3-Метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-оны

В работе [76] развито еще одно направление асимметрических трансформаций в ряду бициклических енаминокетонных: показана принципиальная возможность проведения диастереоселективного электрофильного замещения металлированных бициклических енаминокетонных по положению 3. Метилирование литиевого производного (1'*S*)-1-(1-фенилэтил)- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-она (LXXIV) в условиях кинетического контроля со 100% региоселективностью и 90% оптическим выходом приводит к образованию (+)-(1'*S*,3*R*)-1-(1-фенилэтил)-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-она (CVII) (схема 24). Его абсолютная конфигурация установлена методом стереохимической корреляции.

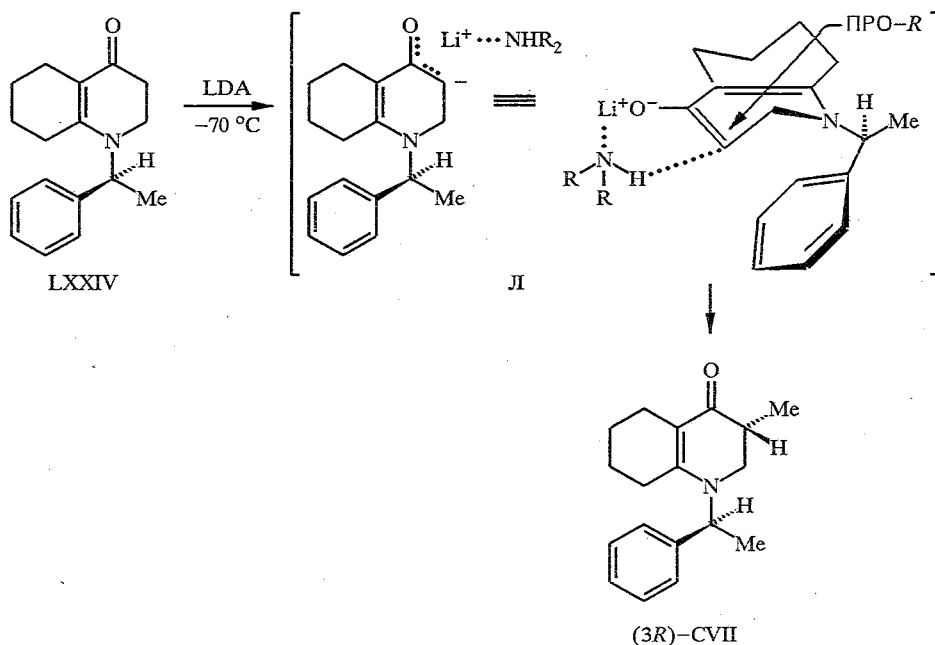
Схема 24



Реагенты и условия: а диаэтиламид лития (2 экв), -70°C , гексан—ТГФ, 10 : 1, 1 ч;
б CH_3I , -7°C , 30 мин; в SiO_2 ; г H_2 , Pd, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 25°C , 3 ч

Обращает на себя внимание высокая термодинамическая устойчивость минорного (1'*S*,3*S*)-1-(1-фенилэтил)-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-она (CVIII). При удалении хиральной метки в диастереомерах (1'*S*,3*R*)-CVII и (1'*S*,3*S*)-CVIII образуется один и тот же (+)-(3*S*)-энантиомер CIX, имеющий, однако, разную оптическую чистоту (схема 24). Эти данные показали, что процесс гидрогенолиза сопровождается предварительной эпимеризацией (3*R*)-диастереомера CVII в термодинамически более устойчивый (3*S*)-диастереомер CVIII.

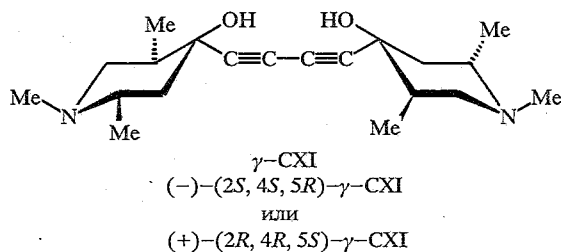
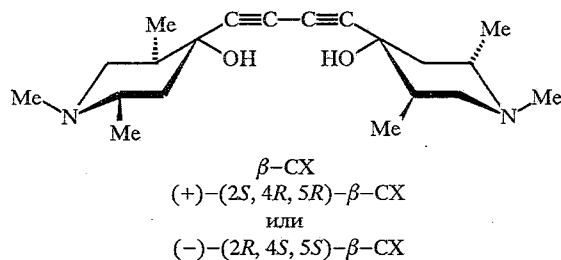
Таким образом, предпочтительное образование (3*R*)-диастереомера CVII в процессе асимметрического алкилирования контролируется кинетически, а его термодинамическая неустойчивость приводит к появлению в реакционной смеси (3*S*)-CVIII.



В соответствии с этими данными становится понятной стерическая направленность асимметрического алкилирования металлизированных енаминокетонов: под действием сильного основания кинетически контролируемое монодепротонирование енаминокетона LXXIV по положению 3 приводит к образованию азааниона II, конформационная жесткость которого обусловлена координацией с диизопропиламином. Это в свою очередь приводит к дифференциации прохиральных сторон связи $C(3)=C(4)$. Атака галоидного прола происходит предпочтительно со стерически не затрудненной про-(*R*)-стороны и обеспечивает высокую стереоселективность при образовании нового хирального центра $C(3)$ (*R*)-конфигурации.

На стереоселективность процесса алкилирования енаминокетона LXXIV существенно влияют условия проведения реакции: при увеличении объема алкилирующего агента, повышении температуры и изменении соотношения амид лития: субстрат диастереоселективность падает.

Завершая анализ стереоселективных путей синтеза пиперидин-4-онов и их бициклических аналогов, вновь вернемся к проблеме "хиральность—активность". Ранее было показано, что рацемические β -(2*e*,4*a*,5*e*)-CX и



γ -(2e,4e,5e)-CXI изомеры гликоля 1,4-бис(1,2,5-триметил-4-оксиперидил-4)бутадиин-1,3 стимулируют рост растений, причем γ -гликоль CXI обладает большей активностью, чем β -изомер CX [77]. В работе [78] авторы показали, что (+)- и (-)-энантимеры β -гликоля CX оказывают антагонистическое действие на дыхание клеток табака и хлореллы, тогда как (+)- и (-)-энантимеры γ -гликоля CXI показывают одинаковую положительную активность. Вполне вероятно, что и разная ростстимулирующая активность рацемических гликолей β -CX и γ -CXI связана с различным биологическим действием их (+)- и (-)-энантимеров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Whitesides G. M., Lewis D. W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1970. — Vol. 92. — P. 6979.
2. The Merk Index/ Eleventh Ed. — Merk & Co., Inc., Rahway, N. Y., U. S. — 1989.
3. Ganellin C. R., Spickett R. G. // J. Med. Chem. — 1965. — Vol. 8. — P. 619.
4. Pat. 12643 Eur. / Champseix A. A., Lefur G. R. // C. A. — 1981. — Vol. 94. — 15175.
5. Pat. 2642856 Ger. / Sanczuk S., Hermans H. K. F. // C. A. — 1977. — Vol. 87. — 53094.
6. Pat. 2437405 Fr. / Ciba-Geigy A. // C. A. — 1981. — Vol. 94. — 83739.
7. Abignente E., Biniecka-Picazio M. // Acta Pol. Pharm. — 1977. — Vol. 34. — P. 241.
8. Pat. 7403987 Jpn. / Nalanishi M., Shiraki M., Kobayakawa T., Kobayashi R. // C. A. — 1974. — Vol. 81. — 120485.
9. Назаров И. Н., Простаков Н. С., Михеева Н. А., Добрынина В. Н. // Изв. Вузов. Химия и хим. техн. — 1959. — Т. 2. — С. 726.
10. Portoghese P. S. // J. Pharm. Sci. — 1966. — Vol. 55. — P. 865.
11. Ziering A., Lee I. // J. Org. Chem. — 1947. — Vol. 12. — P. 911.
12. Lee I., Ziering A., Heinemann S. D., Berger L. // J. Org. Chem. — 1947. — Vol. 12. — P. 885.
13. Ziering A., Heinemann S. D., Lee I. // J. Org. Chem. — 1947. — Vol. 12. — P. 894.
14. Berger L., Ziering A., Lee I. // J. Org. Chem. — 1947. — Vol. 12. — P. 904.
15. Назаров И. Н. Избранные труды. — М.: Изд-во АН СССР, 1961 — С. 588.
16. Простаков Н. С., Гайворонская Л. А. // Усп. хим. — 1978. — Т. 47. — С. 859.
17. Larson D. L., Portoghese P. S. // J. Med. Chem. — 1973. — Vol. 16. — P. 195.
18. Fries D. S., Portoghese P. S. // J. Med. Chem. — 1974. — Vol. 17. — P. 990.
19. Fries D. S., Portoghese P. S. // J. Med. Chem. — 1976. — Vol. 19. — P. 1155.
20. Fries D. S., Dodge R. D., Hope H., Portoghese P. S. // J. Med. Chem. — 1982. — Vol. 25. — P. 9.
21. Portoghese P. S., Gomas Z. S. D., Larson D. L. // J. Med. Chem. — 1973. — Vol. 16. — P. 199.
22. Bell K. H., Portoghese P. S. // J. Med. Chem. — 1974. — Vol. 17. — P. 129.
23. Froimowitz M. // J. Med. Chem. — 1982. — Vol. 25. — P. 1127.
24. Barnett C. J., Copley-Merriman C. R., Maki J. // J. Org. Chem. — 1989. — Vol. 54. — P. 4795.
25. Pat. 4081450 U. S. / Zimmerman D. M. // C. A. — 1978. — Vol. 89. — 109113.
26. Zimmerman D. M., Nickander R., Horng J. S., Wong D. T. // Nature. — 1978. — Vol. 275. — P. 332.
27. Jonczyk A., Jawdosiuik M., Makosza M., Czyzewski J. // Prezem. Chem. — 1978. — Vol. 57. — P. 131.
28. Lalinde N., Moliterni J., Wright D., Spenatr H. K., Ossipov M. N., Spaulding T. C., Rudo F. G. // J. Med. Chem. — 1990. — Vol. 33. — P. 2876.
29. Pat. 1411783 GB / Archibald J. L. // C. A. — 1976. — Vol. 84. — 43876.
30. Riley T. N., Hale D. S., Wilson M. C. // J. Pharm. Sci. — 1973. — Vol. 62. — P. 983.
31. Bever W. F. M. van, Niemegeers C. J. E., Janssen P. A. J. // J. Med. Chem. — 1974. — Vol. 17. — P. 1047.
32. Ногради М. Стереоселективный синтез. — М.: Мир. 1986.
33. Mystryukov E. A., Smirnova G. N. // Tetrahedron. — 1971. — Vol. 27. — P. 375.
34. Geneste P., Hugon J., Reminiac C., Lamaty G., Roque J. P. // Bull. soc. chim. France. — 1976. — N 5—6. — P. 845.
35. Lyle R. E., Lyle G. G. // J. Org. Chem. — 1959. — Vol. 24. — P. 1679.
36. Мистрюков Э. А., Аронова Н. И., Кучеров В. Ф. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1961. — № 5. — С. 932.
37. Гришина Г. В., Потапов В. М., Абдулганеева С. А., Гудашева Т. А., Лещева И. Ф., Сергеев Н. М., Кудрявцева Т. А., Корчагина Е. Ю. // ХГС. — 1983. — № 12. — С. 1693.
38. Гришина Г. В., Потапов В. М., Гудашева Т. А., Абдулганеева С. А. // ХГС. — 1985. — № 10. — С. 1378.
39. Гришина Г. В., Потапов В. М., Абдулганеева С. А., Корчагина Е. Ю. // ХГС. — 1985. — № 12. — С. 1648.
40. Гришина Г. В., Потапов В. М., Абдулганеева С. А., Гудашева Т. А., Карпетян А. А., Еспенбетов А. А. // ХГС. — 1986. — № 12. — С. 1641.

41. Лещева И. Ф., Сергеев Н. М., Гришина Г. В., Потапов В. М. // ХГС. — 1986. — № 11. — С. 1503.
42. Ашев А. Э., Фомичев А. А., Гришина Г. В., Эльманов Ю. И., Костяновский Р. Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1990. — № 8. — С. 1760.
43. Yamada S.-I., Hiroi K., Achiwa K. // Tetrah. Lett. — 1969. — N 48. — P. 4233.
44. Hiroi K., Achiwa K., Yamada S.-I. // Chem. Bull. Pharm. — 1972. — Vol. 20. — P. 246.
45. Whitesell J. K., Feiman S. W. // J. Org. Chem. — 1977. — Vol. 42. — P. 1663.
46. Blarer S. J., Schweizer W. B., Seebach D. // Helv. Chim. Acta. — 1982. — Vol. 65. — P. 1637.
47. Stetin C., De Jeso B., Pommier J.-C. // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 3863.
48. Meyers A. I., Williams D. R., Druelinger M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1976. — Vol. 98. — P. 3032.
49. Whitesell J. K., Whitesell M. A. // J. Org. Chem. — 1977. — Vol. 42. — P. 377.
50. Hashimoto D. I., Koga K. // Tetrah. Lett. — 1978. — N 6. — P. 573.
51. Meyers A. I., Williams D. R., Erickson G. W., White S., Druelinger M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1981. — Vol. 103. — P. 3081.
52. Гришина Г. В., Потапов В. М., Абдулганеева С. А. // Вестник МГУ. — Химия. — 1983. — Т. 24. — С. 507.
53. Гришина Г. В., Потапов В. М., Абдулганеева С. А. // ХГС. — 1986. — № 3. — С. 372.
54. Гришина Г. В., Потапов В. М., Абдулганеева С. А., Иванова И. А. // ХГС. — 1983. — № 11. — С. 1510.
55. Гришина Г. В., Абдулганеева С. А., Потапов В. М., Иванова И. А., Еспенбетов А. А., Стручков Ю. Т., Гришина И. А., Луценко А. И. // ХГС. — 1985. — № 12. — С. 1656.
56. Schilay V., Alyev A., Grishina G. // Bull. soc. chem. Belg. — 1992. — N 8. — P. 742.
57. Гришина Г. В., Гайдарова Е. Л. // ХГС. — 1992. — № 8. — С. 1072.
58. Gaidarova E. L., Grishina G. V. // Synlett. — 1992. — N 1. — P. 89.
59. d'Angelo J., Desmaele D., Dumas F., Guingant A. // Tetrahedron: Asymmetry. — 1992. — Vol. 3. — P. 459.
60. Гришина Г. В., Гайдарова Е. Л., Алиев А. Э. // ХГС. — 1992. — № 10. — С. 1369.
61. Потапов В. М., Кирюшкина Г. В. (Гришина), Токмаков Г. П. // ХГС. — 1972. — № 12. — С. 1656.
62. Потапов В. М., Гришина Г. В., Голов Е. А., Терентьев П. Б., Херциу Р. // ХГС. — 1976. — № 7. — С. 953.
63. Потапов В. М., Гришина Г. В., Голов Е. А. // ХГС. — 1976. — № 8. — С. 1093.
64. Лещева И. Ф., Сергеев Н. М., Гришина Г. В., Потапов В. М. // ХГС. — 1983. — № 2. — С. 230.
65. Алиев А. Э., Гришина Г. В. // ХГС. — 1989. — № 2. — С. 271.
66. Artalego W. L. F. Stereochemistry of Heterocyclic Compounds. Part I. Nitrogen Heterocycles. — Wiley. Intersc., — 1977. — P. 141.
67. Гришина Г. В., Потапов В. М. // ХГС. — 1987. — № 5. — С. 579.
68. Гришина Г. В., Агафонов Н. Е., Потапов В. М. // ХГС. — 1983. — № 4. — С. 519.
69. Гришина Г. В., Коваль Г. Н., Потапов В. М. // ХГС. — 1978. — № 9. — С. 1230.
70. Потапов В. М., Гришина Г. В., Коваль Г. Н. // ХГС. — 1978. — № 4. — С. 508.
71. Потапов В. М., Гришина Г. В., Коротков Е. В., Коваль Г. Н. // ХГС. — 1976. — № 4. — С. 511.
72. Кутуля Л. А., Хандримайлова Т. В., Гришина Г. В., Макеев Г. М., Корнилов М. Ю. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 2165.
73. Потапов В. М., Гришина Г. В., Коваль Г. Н. // ХГС. — 1976. — № 9. — С. 1286.
74. Потапов В. М., Гришина Г. В., Либерчук Т. А. // ХГС. — 1978. — № 2. — С. 240.
75. Потапов В. М., Гришина Г. В., Гудашева Т. А. // ХГС. — 1980. — № 1. — С. 101.
76. Гришина Г. В., Потапов В. М., Тыртыш Т. В. // ХГС. — 1984. — № 3. — С. 389.
77. Азербайев И. Н., Ержанов К. Б., Садыков Т. С., Полатбеков Н. П., Решетов В. П. // Материалы Междунар. симпозиума стран-членов СЭВ. — Пушино, 1975. — Ч. I. — С. 148.
78. Абдулганеева С. А., Гришина Г. В., Потапов В. М., Ержанов К. Б., Шаповалов А. А. // ХГС. — 1983. — № 4. — С. 501.