

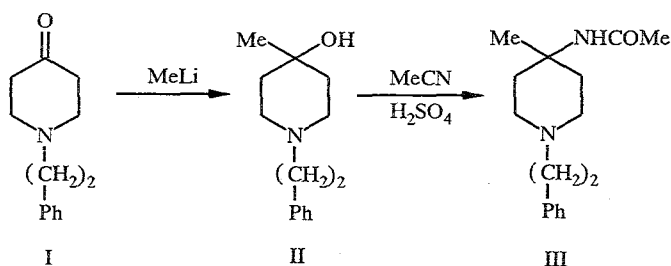
В. О. Мартиросян, А. А. Карапетян, Р. С. Вартанян,
Ю. Т. Стручков

ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРЕОНАПРАВЛЕННОСТИ
РЕАКЦИИ РИТТЕРА.
КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ
N-(2-ФЕНЭТИЛ)-4-МЕТИЛПИПЕРИДОЛА-4
И N-(2-ФЕНЭТИЛ)-4-МЕТИЛ-4-АЦЕТИЛАМИНОПИПЕРИДИНА

Исследована пространственная направленность превращения N-(2-фенэтил)-4-метилпиперидинола-4 в условиях реакции Риттера в соответствующий амид. Рентгеноструктурным методом установлено, что превращение происходит с сохранением конфигурации атома C(4) пиперидинового кольца; предпринята попытка объяснить стереонаправленность реакции.

В продолжение исследований реакции Риттера в ряду пиперидинов-4 [1] интересно было проследить влияние алкильных групп в пиперидиновом кольце на стереонаправленность этой реакции, в частности исследовать влияние метильного заместителя в положении 4 пиперидинового кольца на стереохимию превращения N-(2-фенэтил)-4-метилпиперидинола-4 (II) в N-(2-фенэтил)-4-метил-4-ацетиламинопиперидин в условиях реакции Риттера.

В реакции N-(2-фенэтил)пиперидин-4-она (I) с метиллитием получен спирт, который при взаимодействии с ацетонитрилом в присутствии избытка концентрированной серной кислоты при 50...60 °С превращается в N-(2-фенэтил)-4-метил-4-ацетиламинопиперидин (III).



Согласно хроматографическим данным, соединения II и III получают в виде одного изомера. Для определения пространственного строения полученных соединений проведено рентгеноструктурное исследование. Установлено, что как 4-гидрокси-, так и 4-ацетиламинозаместители ориентированы аксиально относительно пиперидинового кольца. Такую пространственную направленность реакции Риттера можно связывать с ее предполагаемым механизмом.

Реакция 4-алкил(арил)пиперидинов-4 [1] в присутствии концентрированной серной кислоты протекает по механизму мономолекулярного нуклеофильного замещения S_N¹ [2] с образованием карбокатиона, который подвергается атаке нуклеофила с образованием термодинамически более стабильного продукта с экваториальным расположением Me или Ph группы.

Валентные углы в структуре II

Угол	ω (град.)	
	молекула А	молекула Б
C(2)N(1)C(6)	108,8(3)	109,5(4)
C(2)N(1)C(9)	106,7(3)	112,6(4)
C(6)N(1)C(9)	112,8(3)	108,4(4)
N(1)C(2)C(3)	111,9(3)	111,3(4)
C(2)C(3)C(4)	113,0(4)	111,3(4)
C(3)C(4)C(5)	109,0(4)	107,6(4)
C(3)C(4)O(7)	107,2(3)	110,7(4)
C(3)C(4)C(8)	110,9(4)	109,2(4)
C(5)C(4)O(7)	109,6(3)	105,3(4)
C(5)C(4)C(8)	112,0(4)	113,8(4)
O(7)C(4)C(8)	108,0(4)	110,1(4)
C(4)C(5)C(6)	112,4(4)	113,2(4)
C(5)C(6)N(1)	111,1(3)	110,8(4)
N(1)C(9)C(10)	114,5(4)	114,1(5)
C(9)C(10)C(11)	110,4(4)	116,5(5)
C(10)C(11)C(12)	121,4(5)	124,2(5)
C(10)C(11)C(16)	119,7(5)	117,7(5)
C(12)C(11)C(16)	118,9(5)	118,0(5)
C(11)C(12)C(13)	120,3(6)	119,7(5)
C(12)C(13)C(14)	118,7(7)	121,2(6)
C(13)C(14)C(15)	119,8(8)	119,5(6)
C(14)C(15)C(16)	121,3(7)	120,6(7)
C(15)C(16)C(11)	121,0(6)	120,9(6)

Валентные углы в структуре III

Угол	ω (град.)		
	Угол	ω (град.)	
C(2)N(1)C(6)	N(7)C(8)O(9)	109,1(2)	123,8(2)
C(2)N(1)C(12)	N(7)C(8)C(10)	109,9(2)	115,8(2)
C(6)N(1)C(12)	O(9)C(8)C(10)	112,8(2)	120,3(2)
N(1)C(2)C(3)	N(1)C(12)C(13)	112,2(2)	114,3(2)
C(2)C(3)C(4)	C(12)C(13)C(14)	113,4(2)	112,8(2)
C(3)C(4)C(5)	C(13)C(14)C(15)	108,1(2)	120,5(2)
C(3)C(4)N(7)	C(13)C(14)C(15)	107,8(2)	122,0(3)
C(3)C(4)C(11)	C(15)C(14)C(9)	110,6(2)	117,5(3)
C(5)C(4)N(7)	C(14)C(15)C(16)	110,1(2)	121,4(3)
C(5)C(4)C(11)	C(15)C(16)C(17)	111,1(2)	121,0(3)
N(7)C(4)C(11)	C(16)C(17)C(18)	109,2(2)	118,6(3)
C(4)C(5)C(6)	C(17)C(18)C(19)	113,2(2)	121,4(3)
N(1)C(6)C(5)	C(14)C(19)C(18)	110,9(2)	120,1(3)
C(4)N(7)C(8)		125,7(2)	

Координаты неводородных атомов ($\times 10^4$) структуры II
 и их эквивалентные изотропные температурные факторы (\AA^2)

Атом	x/a	y/b	z/c	$B_{\text{изо}}^{\text{ЭКВ}}$
Молекула А				
N(1)	2675	925(3)	3968	4,0(1)
C(2)	3931(5)	1654(3)	4270(4)	4,5(1)
C(3)	5046(5)	1081(4)	3862(4)	4,6(1)
C(4)	4593(5)	842(3)	2640(3)	4,1(1)
C(5)	3240(5)	174(3)	2338(4)	4,6(1)
C(6)	2189(5)	807(4)	2770(4)	4,8(1)
O(7)	4419(4)	2010(2)	2099(3)	4,5(1)
C(8)	5684(6)	139(4)	2295(5)	5,9(1)
C(9)	1686(5)	1563(3)	4420(4)	4,8(1)
C(10)	314(6)	930(4)	4201(5)	6,2(2)
C(11)	-543(5)	1537(4)	4866(4)	5,4(1)
C(12)	-956(7)	2724(5)	4690(5)	7,4(2)
C(13)	-1722(7)	3263(6)	5319(6)	8,9(2)
C(14)	-2058(8)	2565(10)	6106(6)	9,1(3)
C(15)	-1638(7)	1392(8)	6261(5)	8,7(2)
C(16)	-898(5)	881(5)	5660(4)	6,4(2)
O _w	3739(4)	1527(2)	-140(3)	4,6(1)
Молекула Б				
N(1)	2137(4)	6503(3)	3689(3)	4,6(1)
C(2)	2827(5)	5360(3)	4125(4)	5,0(1)
C(3)	4211(5)	5264(3)	3920(4)	4,6(1)
C(4)	4074(5)	5325(3)	2705(4)	4,4(1)
C(5)	3289(6)	6473(3)	2255(4)	5,4(1)
C(6)	1940(6)	6564(4)	2500(4)	5,4(1)
O(7)	3246(4)	4345(2)	2127(3)	5,0(1)
C(8)	5490(6)	5269(5)	2549(5)	7,7(2)
C(9)	781(6)	6629(5)	3881(5)	6,9(2)
C(10)	843(6)	7082(5)	4958(5)	7,7(2)
C(11)	-490(5)	7095(4)	5251(5)	5,4(1)
C(12)	-1690(6)	7674(5)	4623(5)	6,8(2)
C(13)	-2817(5)	7710(5)	5002(6)	7,1(2)
C(14)	-2802(6)	7185(5)	5937(6)	7,2(2)
C(15)	-1650(8)	6585(7)	6538(5)	8,9(2)
C(16)	-506(5)	6554(5)	6194(5)	6,9(2)

Цель настоящей работы заключалась в определении строения и конформации молекул II и III, поэтому наблюдаемый значительный разброс некоторых геометрических параметров, вызванный, по-видимому, невысоким качеством монокристаллов, в настоящей работе не анализируется. Тем не менее проведенное рентгеноструктурное исследование однозначно отвечает на поставленный вопрос: сохраняется ли конфигурация атома C(4) пиперидинового гетероцикла в условиях реакции Риттера?

В обеих независимых молекулах структуры II пиперидиновое кольцо имеет слабоискаженную конформацию кресла. В молекуле А выходы атомов N(1) и C(4) из среднеквадратичной плоскости остальных четырех атомов цикла составляют $-0,685$ и $0,626$ \AA , в молекуле Б $-0,675$ и $0,670$ \AA

Таблица 4

Координаты неводородных атомов ($\times 10^4$) структуры III и их эквивалентные изотропные температурные факторы (\AA^2)

Атом	x/a	y/b	z/c	$B_{\text{Визо}}^{\text{ЭКВ}}$
N(1)	1381	1439(2)	6493	3,6(1)
C(2)	1621(4)	2230(2)	7661(3)	4,0(2)
C(3)	-392(4)	2827(2)	7482(3)	4,4(2)
C(4)	-1323(4)	3378(2)	5985(3)	3,8(2)
C(5)	-1361(4)	2555(2)	4799(3)	3,9(2)
C(6)	711(4)	1997(2)	5070(3)	3,9(2)
N(7)	43(3)	4294(1)	5941(2)	3,1(2)
C(8)	-212(4)	4947(2)	4803(3)	3,6(2)
O(9)	-1642(3)	4862(1)	3628(2)	4,7(2)
C(10)	1372(5)	5833(2)	5031(3)	5,1(3)
C(11)	-3522(5)	3802(3)	5778(4)	6,1(3)
C(12)	3328(4)	838(2)	6769(3)	4,1(2)
C(13)	3295(5)	33(2)	5566(3)	4,6(2)
C(14)	5056(4)	-764(2)	6046(3)	4,0(2)
C(15)	4660(4)	-1847(2)	6173(3)	4,1(2)
C(16)	6248(5)	-2588(2)	6619(3)	5,2(3)
C(17)	8314(5)	-2272(3)	6978(3)	5,4(3)
C(18)	8741(4)	-1212(3)	6863(3)	5,9(3)
C(19)	7148(5)	-449(3)	6387(3)	5,4(3)

соответственно. Отклонения атомов C(9), C(8) и O(7) от среднеквадратичной плоскости пиперидинового цикла соответственно равны $-0,659$, $0,484$ и $2,031 \text{ \AA}$ в молекуле А и $-0,689$, $0,589$ и $2,036 \text{ \AA}$ — в молекуле Б, т. е. в обеих молекулах структуры II 1-фенэтильный и 4-Ме заместители занимают экваториальные положения, а 4-ОН заместитель — аксиальное.

В молекулах А и Б структуры II 1-фенэтильные заместители имеют вытянутую конформацию (торсионный угол $N(1)C(9)-C(10)C(11)$ равен 170° в молекуле А и -173° в молекуле Б), однако взаимная ориентация пиперидинового цикла и Ph кольца существенно различна (двугранный угол между среднеквадратичными плоскостями пиперидинового цикла и Ph кольца составляет 85° в молекуле А и 18° — в молекуле Б). Это, возможно, связано с разной ориентацией Ph группы и этильного фрагмента в этих молекулах (торсионный угол $C(9)C(10)-C(11)C(12)$ в молекулах А и Б равен соответственно 63 и -55°) и в целом обусловлено разным кристаллическим окружением независимых молекул.

Кристаллы II стабилизированы межмолекулярными Н-связями. Посредством связей $O(7B)-H...O(7A)$ ($O...O$ $2,830(4)$, $O-H$ $0,82$, $H...O$ $2,07 \text{ \AA}$, $O-H...O$ 154°) и $O(7A)-H...O_w$ ($O...O$ $2,778(5)$, $O-H$ $0,76$, $H...O$ $2,04 \text{ \AA}$, $O-H...O_w$ 166°) две кристаллографически независимые молекулы и сольватная молекула воды образуют повторяющийся мотив, который за счет Н-связей $O_w-H(A)...N(1A)$ ($x, -y, -0,5+z$) ($O_w...N$ $2,993(4)$, $O-H$ $0,82$, $H-N$ $2,20 \text{ \AA}$, $O_w-H...N$ 162°) и $O_w-H(B)...N(1B)$ ($x, 1-y, -0,5+z$) ($O_w...N$ $2,850(5)$, O_w-H $0,84$, $H...N$ $2,02 \text{ \AA}$, $O_w-H...N$ 174°) образует бесконечные ленты вдоль c .

В структуре III пиперидиновое кольцо также имеет слабоискаженную конформацию кресла (отклонения атомов N(1) и C(4) от среднеквадратичной плоскости атомов C(2), C(3), C(5) и C(6) $-0,686$ и $0,630 \text{ \AA}$ соответственно). Отклонения атомов C(12), C(11) и N(7) от среднеквадратичной плоскости пиперидинового цикла соответственно составляют $0,422$, $-0,674$ и $1,558 \text{ \AA}$, т. е. 1-фенэтильный и 4-Ме заместители занимают экваториальные, а 4-ациламинный заместитель — аксиальное положение относительно пиперидинового кольца. 1-Фенэтильный фрагмент имеет вытянутую конформацию (торсионный угол $N(1)C(12)-C(13)C(14)$ равен -165°), а

значение двугранного угла между среднеквадратичными плоскостями пиперидинового цикла и Ph кольца, характеризующего взаимную ориентацию этих колец, составляет 97° .

Кристаллическая структура III стабилизирована слабыми межмолекулярными Н-связями $N_{(7)}-H...O_{(9)}$ ($0,5+x, 1-y, 0,5+z$) ($N...O$ 3,002(3), $N-H$ 0,80, $H...O$ 2,22 Å, $N-H...O$ 165°), за счет которых молекулы образуют цепи вдоль *ac*.

Таким образом, исследованиями, проведенными в [1] и настоящей работой, однозначно и объективно установлено, что конфигурация атома $C_{(4)}$ пиперидинового гетероцикла в условиях реакции Риттера сохраняется независимо от относительных объемов заместителей (Me или Ph) в положении 4.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ТСХ проводили на пластинках Poligram Sil G/UV-254 (в системе метанол—хлороформ, 1 : 5).

N-(2-Фенэтил)-4-метилпиперидиол-4 (II). К раствору метиллития, полученному из 10,0 г (0,07 моль) метилйодида и 1,4 г (0,2 моль) лития в 300 мл абсолютного эфира, при перемешивании добавляют по каплям раствор 10,0 г (0,05 моль) N-(2-фенэтил)пиперидин-4-она в 100 мл абсолютного эфира. Перемешивают 5 ч при 20°C . Реакционную смесь подщелачивают водным раствором поташа. Эфирный слой отделяют, промывают водой и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 6,4 г (55%) соединения II с $T_{\text{кип}} 149...150^\circ\text{C}/2$ мм в виде вязкой жидкости, R_f 0,42.

N-(2-Фенэтил)-4-метил-4-ацетиламинопиперидин (III). К смеси 2,0 г (0,01 моль) II и 2,0 г (0,03 моль) ацетонитрила при перемешивании добавляют 5 мл концентрированной серной кислоты так, чтобы температура не превышала 60°C . Перемешивают 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают на 20 г льда, нейтрализуют аммиачной водой, экстрагируют хлороформом и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя получают 1,0 г (41,7%) соединения III в виде белых кристаллов с $T_{\text{пл}} 168...169^\circ\text{C}$, R_f 0,57.

Монокристаллы II и III, пригодные для рентгеноструктурных исследований, выращены из смеси вода—этиловый спирт. Установлено, что структура II представляет собой гемигидрат 1-фенэтил-4-метил-4-гидроксипиперидина.

Рентгенодифракционные эксперименты проведены на 4-кружном автоматическом дифрактометре Хилгер—Уоттс (МоК α , графитовый монохроматор).

Кристаллы II моноклинные: $a = 10,222(1)$, $b = 10,959(1)$, $c = 12,731(1)$ Å, $\beta = 107,20^\circ$, $V = 1362,3(2)$ Å³, $M = 228,4$, $Z = 4[(C_{14}H_{21}NO) 1/2 H_2O]$, $d_{\text{выч}} = 1,120$ г/см³, пространственная группа P_с.

Кристаллы III моноклинные: $a = 6,795(1)$, $b = 12,392(1)$, $c = 9,679(1)$ Å, $\beta = 109,59(1)^\circ$, $V = 767,8(1)$ Å³, $M = 260,4$, $Z = 2$, $d_{\text{выч}} = 1,132$ г/см³, пространственная группа P_л.

Интенсивность 1926 ($\theta < 27^\circ$) для II и 1479 ($\theta < 28^\circ$) для III независимых отражений измерена методом $\theta/2\theta$ -сканирования. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении для неводородных атомов. В обеих структурах положения атомов Н локализованы в разностном синтезе электронной плотности и их вклады с фиксированными позиционными и температурными параметрами учтены в расчете $F_{\text{выч}}$. Окончательные значения факторов расходимости равны: $R = 0,046$ и $R_w = 0,054$ для II и $R = 0,039$ и $R_w = 0,044$ для III. Координаты неводородных атомов для соединений II и III приведены в табл. 3 и 4. Все расчеты проведены по программам INEXTL [3] на ЭВМ Eclipse S/200.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мартиросян В. О., Карапетян А. А., Вартамян Р. С., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1994. — № 10. — С. 1384.
2. Зильберман Е. Н. // Усп. химии. — 1960. — Т. 29, № 6. — С. 700.
3. Герр Р. Г., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. // Кристаллография. — 1983. — Т. 28, № 5. — С. 1029.