

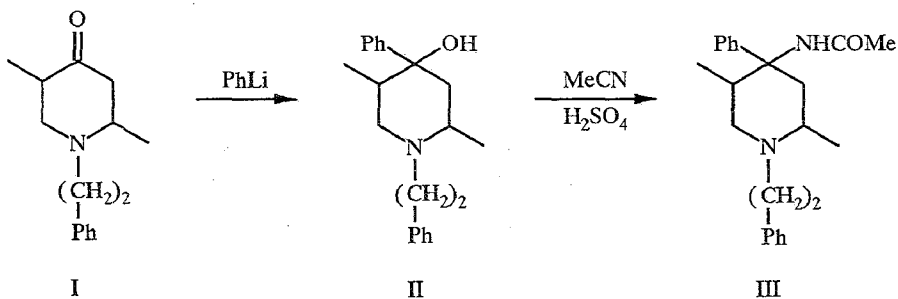
В. О. Мартиросян, А. А. Карапетян, Р. С. Вартанян,
Ю. Т. Стручков

ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРЕОНАПРАВЛЕННОСТИ
РЕАКЦИИ РИТТЕРА.
КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ
N-(2-ФЕНЭТИЛ)-2,5-ДИМЕТИЛ-4-ФЕНИЛПИПЕРИДОЛА-4 И
N-(2-ФЕНЭТИЛ)-2,5-ДИМЕТИЛ-4-ФЕНИЛ-4-АЦЕТИЛАМИНО-
ПИПЕРИДИНА

Исследована пространственная направленность превращения N-(2-фенэтил)-2,5-диметил-4-фенилпиперидола-4 в соответствующий амид в условиях реакции Риттера. Рентгеноструктурным исследованием установлено, что превращение происходит с сохранением конфигурации атома C(4) пиперидинового кольца.

В продолжение изучения возможностей реакции Риттера в ряду функциональных производных пиперидина [1] в настоящей работе исследована пространственная направленность превращения N-(2-фенэтил)-2,5-диметил-4-фенилпиперидола-4 в соответствующий амид в условиях реакции Риттера.

Синтез N-(2-фенэтил)-2,5-диметил-4-фенил-4-ацетиламинопиперидина (III) был осуществлен по следующей схеме:



Взаимодействием N-(2-фенэтил)-2,5-диметилпиперидин-4-она (I) с фениллитием получен третичный спирт (II), который при взаимодействии с ацетонитрилом в концентрированной серной кислоте легко превращается в N-(2-фенэтил)-2,5-диметил-4-фенил-4-ацетиламинопиперидин (III). Согласно хроматографическим данным, соединения II и III получаются в виде одного изомера. Влияние характера замещения у атома азота пиперидин-4-онов на стереохимию фениллитиевого синтеза обсуждалось ранее [2, 3]. Учитывая данные, приведенные в этих работах, можно было предположить, что спирт II получается в виде одного изомера с аксиальной ориентацией группы OH. Наши предположения были подтверждены данными рентгеноструктурного исследования, согласно которым как 4-гидрокси-, так и 4-ацетиламинная группировки в полученных соединениях II и III ориентированы аксиально.

Строение независимой части структуры II и катиона III с длинами связей показаны на рис. 1 и 2. В табл. 1 и 2 приведены значения валентных углов для соединений II и III.

но 0,095, -0,134, -0,574 и 0,329 Å в молекуле А; в молекуле Б эти значения составляют 0,333, -0,176, -0,281 и 0,287 Å. Отклонения атома О(7) гидроксильной группы в молекулах А и Б от плоскости кольца равны соответственно 1,588 и 1,666 Å, что указывает на аксиальное положение ОН-группы в обеих кристаллографически независимых молекулах.

В структуре II конформации независимых молекул А и Б несколько различаются. Так, двугранный угол между среднеквадратичными плоскостями пиперидинового кольца и 4-Ph цикла в молекуле А составляет 86,8°, в молекуле Б — лишь -59,6°. Более существенно различаются значения двугранных углов между среднеквадратичными плоскостями пиперидинового и Ph кольца 1-фенэтильного заместителя — в молекуле А значение этого угла составляет 26,7°, в молекуле Б достигает -104,7°. Различаются также конформации 1-фенэтильных заместителей относительно пи-

Таблица 1

Валентные углы τ (град.) в структуре II

Угол	τ (°)	
	молекула А	молекула В
C(2)—N(1)—C(6)	111,1(4)	109,9(5)
C(2)—N(1)—C(14)	116,9(5)	110,0(5)
C(6)—N(1)—C(14)	110,1(5)	110,2(6)
N(1)—C(2)—C(3)	108,3(5)	109,8(5)
N(1)—C(2)—C(22)	112,2(5)	112,4(6)
C(3)—C(2)—C(22)	110,3(5)	110,7(6)
C(2)—C(3)—C(4)	114,9(5)	114,8(5)
C(3)—C(4)—C(5)	110,0(5)	106,0(5)
C(3)—C(4)—O(7)	107,1(5)	110,2(5)
C(3)—C(4)—C(8)	113,9(6)	114,2(6)
C(5)—C(4)—O(7)	105,2(5)	105,3(5)
C(5)—C(4)—C(8)	109,1(5)	112,2(5)
O(7)—C(4)—C(8)	111,3(5)	108,7(5)
C(4)—C(5)—C(6)	112,0(5)	111,0(5)
C(4)—C(5)—C(23)	112,7(6)	114,4(5)
C(6)—C(5)—C(23)	112,2(6)	107,4(6)
N(1)—C(6)—C(5)	113,0(5)	113,4(6)
C(4)—C(8)—C(9)	123,0(6)	122,8(6)
C(4)—C(8)—C(13)	120,2(6)	121,1(6)
C(9)—C(8)—C(13)	116,9(7)	116,1(7)
C(8)—C(9)—C(10)	122,2(8)	123,6(8)
C(9)—C(10)—C(11)	119,4(9)	121,6(9)
C(10)—C(11)—C(12)	119,9(9)	116,7(9)
C(11)—C(12)—C(13)	120,1(9)	120,2(8)
C(8)—C(13)—C(12)	121,3(8)	121,6(7)
N(1)—C(14)—C(15)	116,9(6)	118,4(7)
C(14)—C(15)—C(16)	115,6(7)	114,0(8)
C(15)—C(16)—C(17)	123,6(8)	120,9(8)
C(15)—C(16)—C(21)	120,1(8)	121,5(9)
C(17)—C(16)—C(21)	116,3(8)	117,6(9)
C(16)—C(17)—C(18)	122,3(9)	119,4(9)
C(17)—C(18)—C(19)	120,5(9)	123(1)
C(18)—C(19)—C(20)	120,6(9)	117(1)
C(19)—C(20)—C(21)	119,8(9)	120(1)
C(16)—C(21)—C(20)	120,5(8)	123(1)

Валентные углы τ (град.) в структуре III

Угол	τ (°)	Угол	τ (°)
O(S1)—S—O(S2)	106,1(2)	C(4)—N(7)—C(8)	125,4(3)
O(S1)—S—O(S3)	111,8(2)	N(7)—C(8)—C(9)	116,5(3)
O(S1)—S—O(S4)	112,1(2)	N(7)—C(8)—O(26)	122,0(3)
O(S2)—S—O(S3)	102,7(2)	C(9)—C(8)—O(26)	121,5(3)
O(S2)—S—O(S4)	107,9(2)	C(4)—C(10)—C(11)	122,8(3)
O(S3)—S—O(S4)	115,2(2)	C(4)—C(10)—C(15)	119,8(3)
C(2)—N(1)—C(6)	111,0(3)	C(11)—C(10)—C(15)	117,3(3)
C(2)—N(1)—C(16)	117,0(3)	C(10)—C(11)—C(12)	120,3(4)
C(6)—N(1)—C(16)	111,3(3)	C(11)—C(12)—C(13)	121,4(5)
N(1)—C(2)—C(3)	108,4(3)	C(12)—C(13)—C(14)	118,6(5)
N(1)—C(2)—C(24)	112,1(3)	C(13)—C(14)—C(15)	121,2(5)
C(3)—C(2)—C(24)	109,5(3)	C(10)—C(15)—C(14)	121,3(4)
C(2)—C(3)—C(4)	114,8(3)	N(1)—C(16)—C(17)	117,6(5)
C(3)—C(4)—C(5)	106,5(3)	C(16)—C(17)—C(18)	106,8(5)
C(3)—C(4)—N(7)	109,8(3)	C(17)—C(18)—C(19)	120,4(6)
C(3)—C(4)—C(10)	110,7(3)	C(17)—C(18)—C(23)	119,6(6)
C(5)—C(4)—N(7)	108,5(3)	C(19)—C(18)—C(23)	119,5(7)
C(5)—C(4)—C(10)	109,7(3)	C(18)—C(19)—C(20)	121,0(6)
N(7)—C(4)—C(10)	111,4(3)	C(19)—C(20)—C(21)	120,1(5)
C(4)—C(5)—C(6)	111,3(3)	C(20)—C(21)—C(22)	119,9(5)
C(4)—C(5)—C(25)	114,8(3)	C(21)—C(22)—C(23)	121,4(6)
C(6)—C(5)—C(25)	109,5(3)	C(18)—C(23)—C(22)	117,8(7)
N(1)—C(6)—C(5)	112,7(3)		

перидинового цикла. Хотя в обеих молекулах фенэтильный заместитель имеет вытянутую конформацию (торсионный угол $N(1)C(14)-C(15)C(16)$ в А и Б соответственно $173(1)$ и $178(1)^\circ$, его ориентация относительно пиперидинового цикла различна (торсионный угол $C(2)N(1)-C(14)C(15)$ в молекулах А и Б равен $-64(1)$ и $168(1)^\circ$ соответственно).

В кристалле II активные атомы Н обеих молекул участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей. Посредством связей $O(7A)-H...N(1B)$ ($O...N$ 2,993(7), $O-H$ 1,07, $H...O$ 1,94 Å, $O-H...N$ 167°) и $O(7B)-H...N(1A)$ ($O...N$ 2,886(6), $O-H$ 0,82, $H...N$ 2,12 Å, $O-H...N$ 155°) молекулы II образуют цепи вдоль [001].

В структуре III пиперидиновый гетероцикл также имеет конформацию кресла (отклонения атомов $N(1)$ и $C(4)$ от среднеквадратичной плоскости атомов $C(2)$, $C(3)$, $C(5)$ и $C(6)$ соответственно 0,665 и 0,700 Å). Отклонения атомов $C(16)$, $C(24)$, $C(10)$, $N(7)$ и $C(25)$ от среднеквадратичной плоскости пиперидинового кольца соответственно -0,124, 0,236, 0,425, -1,697 и -0,151 Å, т. е. 1-фенэтильный, 2-Ме, 4-Ph и 5-Ме заместители занимают экваториальное, а 4-ацетиламинный заместитель — аксиальное положение относительно пиперидинового цикла.

В катионе III ориентация 4-Ph и Ph группы 1-фенэтильного заместителя относительно пиперидинового кольца близка ориентации, характерной для молекулы А структуры II. Двугранные углы, образуемые среднеквадратичными плоскостями Ph колец в положении 4 и в 1-фенэтильном заместителе со среднеквадратичной плоскостью пиперидинового кольца, равны соответственно 83 и 27° . Вытянутая конформация (торсионный угол $N(1)C(16)-C(17)C(18)$ -173°) 1-фенэтильного заместителя и его ориентация

Таблица 3

Координаты неводородных атомов ($\times 10^4$; для атомов Н группы ОН $\times 10^3$),
структуры II и параметры их эквивалентных температурных факторов, \AA^2

Атом	x/a	y/b	z/c	$B_{\text{Изо}}^{\text{ЭКВ}}$
Молекула А				
N(1)	1951(3)	6747(4)	4219	4,0(2)
C(2)	2299(3)	5933(6)	3696(3)	4,0(2)
C(3)	1890(3)	4747(6)	3729(3)	4,2(2)
C(4)	1068(3)	4826(6)	3595(4)	4,4(2)
C(5)	736(3)	5831(6)	4066(4)	4,2(2)
C(6)	1192(4)	6943(6)	4031(4)	4,7(2)
O(7)	966(2)	5200(4)	2826(2)	5,2(1)
C(8)	666(4)	3709(6)	3751(4)	4,9(2)
C(9)	202(4)	3149(7)	3225(5)	6,4(3)
C(10)	-191(4)	2179(8)	3388(6)	8,5(4)
C(11)	-105(5)	1638(9)	4090(7)	10,3(4)
C(12)	361(5)	2128(8)	4603(6)	8,3(3)
C(13)	748(4)	3145(7)	4435(5)	6,3(3)
C(14)	2322(4)	7886(6)	4347(4)	5,4(2)
C(15)	2382(5)	8702(6)	3704(6)	7,6(3)
C(16)	2677(5)	9901(7)	3871(5)	6,8(3)
C(17)	3315(4)	10328(8)	3586(6)	7,6(3)
C(18)	3571(5)	11445(7)	3746(7)	8,6(3)
C(19)	3190(5)	12165(7)	4202(7)	8,7(4)
C(20)	2561(5)	11810(7)	4498(6)	7,5(3)
C(21)	2295(5)	10657(8)	4351(6)	8,1(3)
C(22)	3108(4)	5753(6)	3861(4)	5,0(2)
C(23)	-71(4)	6064(7)	3886(4)	6,0(2)
Молекула В				
N(1)	1812(3)	3912(5)	1659(3)	5,0(2)
C(2)	1629(3)	4699(3)	1042(4)	4,5(2)
C(3)	2014(3)	5895(6)	1144(4)	4,3(2)
C(4)	2841(3)	5830(6)	1181(4)	4,5(2)
C(5)	3022(3)	4950(6)	1821(3)	4,4(2)
C(6)	2619(3)	3779(6)	1715(6)	5,1(2)
O(7)	3126(2)	5286(4)	525(2)	4,8(1)
C(8)	3210(4)	7009(6)	1284(4)	4,9(2)
C(9)	3916(4)	7237(8)	1041(5)	6,8(3)
C(10)	4254(5)	8275(8)	1131(6)	8,5(3)
C(11)	3892(5)	9253(7)	1436(6)	8,2(3)
C(12)	3178(5)	9055(7)	1712(6)	7,6(3)
C(13)	2849(4)	7946(6)	1635(5)	5,9(3)
C(14)	1467(4)	2756(7)	1551(5)	6,3(3)
C(15)	1697(5)	1762(8)	2033(6)	7,8(3)
C(16)	1287(5)	626(7)	1893(6)	7,3(3)
C(17)	1310(5)	67(9)	1186(7)	9,3(4)
C(18)	953(6)	-1011(8)	1086(8)	11,0(4)
C(19)	573(6)	-1546(8)	1629(9)	12,8(6)
C(20)	561(6)	-982(9)	2338(8)	11,2(5)
C(21)	909(5)	82(9)	2433(7)	9,6(4)
C(22)	811(4)	4867(7)	955(4)	5,6(2)
C(23)	3843(4)	4667(7)	1908(5)	6,1(2)

Таблица 4

Координаты атомов* ($\times 10^4$; $\times 10^5$ для атома S; $\times 10^3$ для атомов Н) структуры III и параметры их эквивалентных изотропных температурных факторов ($B_{\text{изо}}$ для атомов Н), Å^2

Атом	x/a	y/b	z/c	$B_{\text{изо}}^{\text{экв}}$
S	13330(3)	22275(10)	9702(7)	3,8
O(s1)	1017(1)	2378(4)	100(2)	6,7
O(s2)	1234(1)	2312(3)	1982(2)	4,7
O(s3)	1477(1)	798(3)	1028(2)	6,6
O(s4)	1570(1)	3352(4)	1012(3)	9,5
N(1)	1536(1)	9124(3)	2756(2)	3,8
C(2)	1503(1)	7600(4)	2333(2)	3,8
C(3)	1139(1)	7407(4)	1565(2)	3,4
C(4)	840(1)	7680(3)	2030(2)	3,1
C(5)	890(1)	9224(3)	2407(2)	3,2
C(6)	1256(1)	9443(4)	3237(2)	3,4
N(7)	871(1)	6669(3)	2910(2)	3,2
C(8)	896(1)	5249(4)	2862(3)	3,7
C(9)	938(1)	4433(4)	3865(3)	5,3
C(10)	481(1)	7548(4)	1175(2)	3,4
C(11)	213(1)	6758(4)	1308(3)	5,1
C(12)	-110(1)	6731(6)	523(4)	7,2
C(13)	-166(1)	7456(6)	-396(4)	6,8
C(14)	99(1)	8230(6)	-532(3)	7,3
C(15)	420(1)	8289(5)	237(3)	5,7
C(16)	1886(1)	9579(6)	3462(3)	7,1
C(17)	2040(2)	8754(7)	4331(5)	8,8
C(18)	2386(1)	9588(10)	5007(4)	12,3
C(19)	2688(1)	9547(10)	4707(4)	10,7
C(20)	2997(1)	10110(6)	5342(4)	7,1
C(21)	3013(1)	10725(6)	6266(4)	7,3
C(22)	2722(2)	10830(9)	6549(5)	11,8
C(23)	2401(1)	10180(9)	5939(4)	11,0
C(24)	1770(1)	7274(5)	1784(4)	5,8
C(25)	620(1)	9703(4)	2987(3)	4,3
O(26)	883(1)	4619(3)	2033(2)	4,9
H(N1)	150(1)	961(3)	220(2)	4,0
H(N7)	89(1)	702(4)	353(2)	3,8
H(5)	111(1)	304(4)	203(3)	6,2

* Приведены координаты только активных атомов Н.

относительно пиперидинового кольца близки найденным для молекулы A структуры II (значение торсионного угла $C(2)N(1)-C(16)C(17)$ составляет -55°).

В кристалле III все три активных атома Н участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей. Посредством связи $O(s2)-H(s)...O(26)$ ($O...O$ 2,560(4), $O-H$ 0,83(4), $H...O$ 1,74(4) Å, $O-H...O$ 176(4) $^\circ$) образуются катион-анионные пары, которые за счет связей $N(1)-H(1)...O(s3)$ ($x, 1+y, z$) ($N...O$ 2,736(4), $N-H$ 0,84(4), $H...O$ 1,90(4) Å, $N-H...O$ 172(3) $^\circ$) и $N(7)-H(7)...O(s1)$ ($x, 1-y, 0,5+z$) ($N...O$ 2,940(4), $N-H$ 0,87(3), $H...O$ 2,08(3) Å, $N-H...O$ 170(3) $^\circ$) образует сетки, параллельные (100).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

N-(2-фенэтил)-2,5-диметил-4-фенилпиперидинол-4 (II). К раствору фениллития, полученному из 17,0 г (0,1 моль) бромбензола и 1,4 г (0,2 г-атом) лития в 300 мл абсолютного эфира, при перемешивании добавляют по каплям раствор 13,8 г (0,06 моль) I в 100 мл абсолютного эфира, перемешивают 5 ч при 30 °С. Реакционную смесь подщелачивают водным раствором поташа. Эфирный слой отделяют, промывают водой и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 12,0 г (64,2%) II с $T_{\text{кип}}$ 208...210 °С/1 мм, кристаллизующегося при стоянии, $T_{\text{пл}}$ 89...90 °С, R_f 0,31.

N-(2-фенэтил)-2,5-диметил-4-фенил-4-ацетиламинопиперидин (III). К смеси 7,0 г (0,02 моль) II и 5 г (0,1 моль) ацетонитрила при перемешивании добавляют 5 мл концентрированной серной кислоты так, чтобы температура не превышала 60 °С, 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 4,6 г (58%) амида III в виде белых кристаллов с $T_{\text{пл}}$ 158...159 °С, R_f 0,62:

Монокристаллы низкого качества, но все же пригодные для рентгеноструктурных исследований (поскольку основная задача состояла в установлении стереохимии молекул и их конформации) были получены медленным испарением раствора соединений II (в виде основания) и III (в виде кислого сульфата) в этиловом спирте.

Рентгенодифракционные измерения для обеих структур проведены на 4-кружном автоматическом дифрактометре Хилгер—Уоттс (MoK α , графитовый монохроматор).

Кристаллы II ромбические: $a = 18,237(2)$, $b = 11,306(1)$, $c = 18,095(2)$ Å, $V = 3731,1(8)$ Å³, $M = 303,4$, $d_{\text{ввч}} = 1,102$ г/см³, $Z = 8$ (C₂₁H₂₇NO), пространственная группа Pca2₁, две независимые молекулы в общем положении.

Кристаллы кислого сульфата III моноклинные: $a = 40,358(3)$, $b = 9,288(1)$, $c = 13,401(1)$ Å, $\beta = 108,62(1)^\circ$, $V = 4760,4(6)$ Å³, $M = 448,6$, $d_{\text{ввч}} = 1,251$ г/см³, $Z = 8$ [C₂₃H₃₁NO]XHSO₄, пространственная группа C2/c.

Интенсивности 1580 ($\theta \leq 26^\circ$) для II и 3168 ($\theta \leq 28^\circ$) для III независимых отражений измерены $\theta/2\theta$ -сканированием. Структуры расшифрованы прямым методом по программе MULTAN и уточнены МНК в полнометричном анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов Н в структуре II рассчитаны геометрически, кроме положений атомов Н_{ме} и ОН групп. В структуре II вклад атомов Н с фиксированными позиционными и изотропными ($V_{\text{изо}} = 7,5$ Å²) тепловыми параметрами уточнены в расчете $F_{\text{ввч}}$. В структуре III положения всех атомов Н локализованы объективно и включены в уточнение в изотропном приближении. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0,062$ и $R_w = 0,065$ для II по 1543 отражениям с $F^2 \geq 4\sigma$ и $R = 0,069$ и $R_w = 0,081$ для III по 3168 отражениям с $F^2 \geq 4,5\sigma$. Все кристаллоструктурные расчеты проведены на ЭВМ Eclipse S/200 по программе INEXTL [5].

Координаты неводородных атомов для структур II и III приведены в табл. 3 и 4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мартиросян В. О., Колозян К. Р., Вартамян Р. С. // Арм. хим. журн. — 1992. — Т. 45, № 1—2. — С. 66.
2. Мистрюков Э. А., Аронова Н. И. // Изв. АН СССР. Отд. хим. наук. — 1964. — № 5. — С. 877.
3. Мистрюков Э. А., Аронова Н. И. // Изв. АН СССР. Отд. хим. наук. — 1967. — № 1. — С. 138.
4. Allen F. H., Kennard O., Watson D. G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1987. — P. S1.
5. Герр Р. Г., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. // Кристаллография. — 1983. — Т. 28, № 5. — С. 1029.