

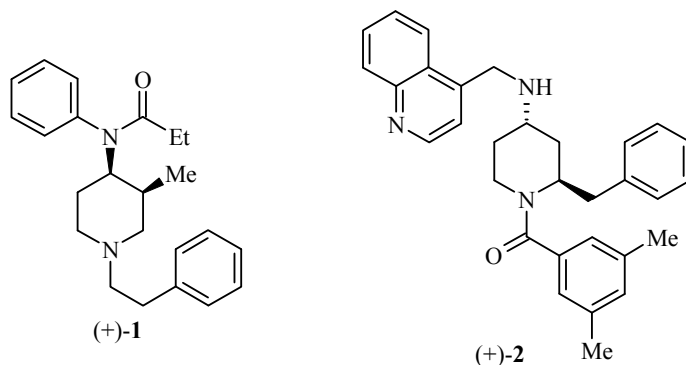
Г. В. Гришина*, Е. Р. Лукьяненко, А. А. Борисенко, М. Ю. Антипин

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ ХИРАЛЬНЫХ *цис*- И *транс*-3-АЛКИЛ-4-АМИНОПИПЕРИДИНОВ

Хиральные нерацемические 3-замещённые *цис*- и *транс*-4-аминопиперидины, предшественники анилидопиперидиновых анальгетиков, получены диастереоселективным синтезом из 1-метил- и 1-бензил-4-[(*S*)-1-фенилэтил]иминопиперидинов с использованием последовательности реакций: металлизирование диэтиламидом лития, алкилирование алкилгалогенидами, гидридное восстановление или гидрирование над никелем Ренея. Определены стерическая направленность процесса, пространственное строение, предпочтительные конформации и абсолютные конфигурации целевых аминов пиперидинового ряда.

Ключевые слова: 3-алкил-4-аминопиперидины, *цис*- и *транс*-изомеры, диастереоселективный синтез, диастереомерный избыток, *Z-E*-изомерия иминов, конформационный анализ.

Функционализированные производные пиперидина, в частности 4-аминопиперидины, занимают особое место среди природных и синтетических веществ с широким спектром биологического действия [1]. Несмотря на обилие информации о биологической активности производных 4-аминопиперидинов – основы анилидопиперидиновых анальгетиков, сведений о синтезе хиральных нерацемических 3-замещённых 4-аминопиперидинов крайне мало. Следует отметить существование сильной взаимосвязи между анальгетической активностью и абсолютной конфигурацией стереогенных центров 2- и 3-замещённых производных 4-аминопиперидинов. Например, анальгетическая активность *in vivo* (+)-энантиомера *цис*-3-метилфентанила (+)-**1** почти в 120 раз выше, чем у (–)-энантиомера и в 6846 раз выше активности морфина [1], а активность *in vitro* мощного селективного антагониста нейрокининового NK₁ рецептора CGP 49823 (+)-**2** в 12 раз превосходит активность (–)-энантиомера [2].

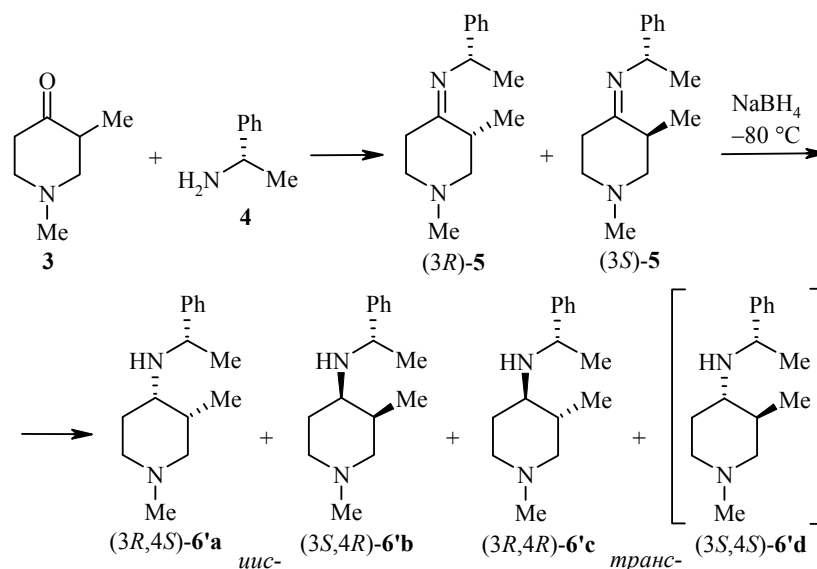


Отсутствие простых и эффективных методов получения оптически чистых 3-замещённых 4-аминопиперидинов является серьёзным препятствием для исследования связи хиральность – биологическая активность. Немногочисленные описанные оптически активные соединения этого класса получены тра-

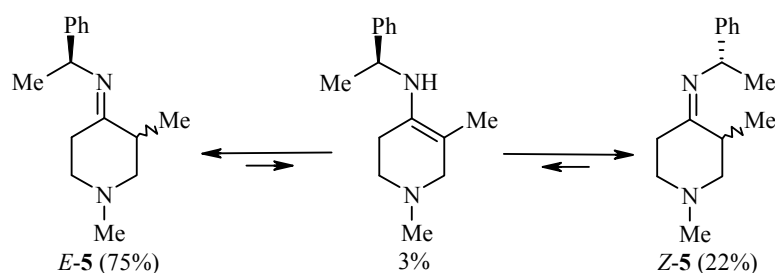
диционным расщеплением рацематов. В литературе описан всего один пример эффективного стереоселективного синтеза *цис*-(3*S*,4*R*)-4-амино-3-фенилпиперидина из имина 3-фенилпиперидин-4-она и (*R*)-1-фенилэтиламина гидрированием имина над никелем Ренея [3]. Поэтому для получения оптически чистых *цис*- и *транс*-изомеров 3-замещённых 4-аминопиперидинов чрезвычайно важно разработать новый диастереоселективный путь синтеза.

В настоящей статье представлена эффективная стратегия получения хиральных нерацемических *цис*- и *транс*-изомеров 3-замещённых 4-аминопиперидинов, ключевым моментом в которой является разная стерическая направленность восстановления *Z*- и *E*-форм 3-алкилпиперидиновых иминов. Предварительное краткое сообщение о восстановлении *Z*-формы 3-алкилпиперидиновых иминов было опубликовано ранее [4].

Для сравнительных экспериментов из 1,3-диметилпиперидин-4-она (**3**) и (1*S*)-1-фенилэтиламина (**4**) получен имин **5** [5]. Ранее при асимметрическом восстановлении 3-метилимина **5** с помощью NaBH₄ в метаноле было установлено образование двух *цис*- и *транс*-диастереомерных пар 1,3-диметил-4-[(*S*)-1-фенилэтил]аминопиперидина **6'a,b** и **6'c,d** в соотношении 3:1. Диастереомерный избыток (*dr*) мажорных изомеров (**6'b** и **6'd**) в *цис*- и *транс*-парах составил 62 и 74% соответственно [5].

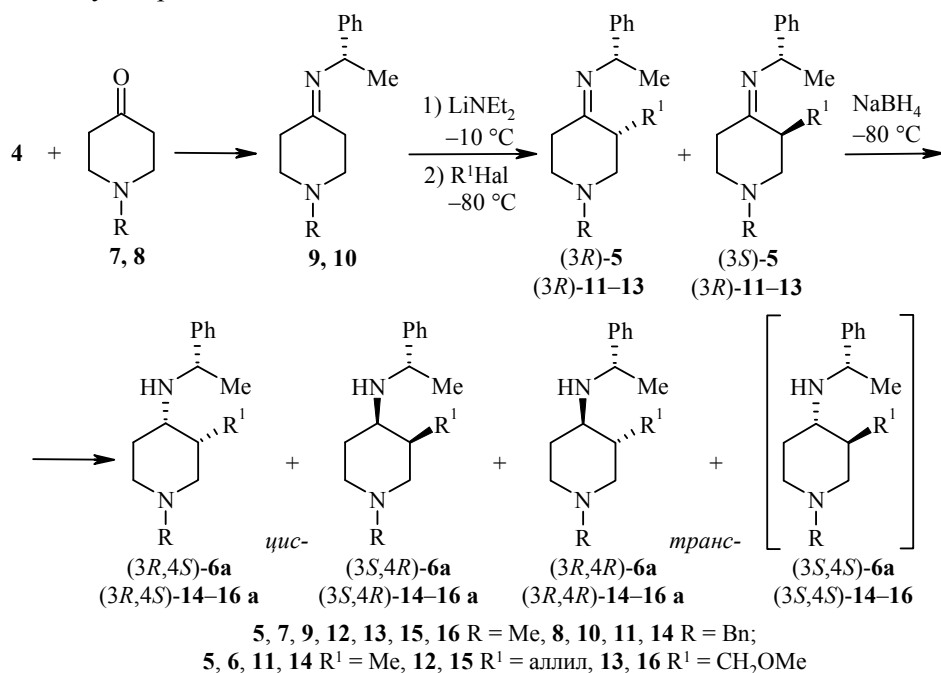


Умеренная стереоселективность восстановления 3-метилимина **5** является следствием его сложного изомерного и конформационного состава. По данным спектров ЯМР ¹H имин **5** образуется в виде пары (3*S*)- и (3*R*)-эпимеров в соотношении 1:1, и для каждого (3*S*)- и (3*R*)-эпимера существует *Z*-*E*-равновесие состава 22:75, изомеризация которых происходит через енаминную форму [6].



Поэтому, для увеличения стереоселективности процесса следует восстанавливать индивидуальные формы *Z*- и *E*-3-алкилимина **5**.

Была проведена также последовательность реакций без выделения интермедиатов: литиирование 3-незамещённого имида, алкилирование азаенолята алкилгалогенидом и восстановление 3-алкилированного имида NaBH_4 [4]. В качестве исходных соединений были выбраны оптически активные имины **9** и **10**, полученные из (1*S*)-1-фенилэтиламина (**4**) и 1-метил- (**7**) и 1-бензилпиперидин-4-она (**8**) соответственно. В результате наряду с соединением **6** был получен ряд 1,3-дизамещённых аналогов **14–16**.



Исследование стереохимии образующегося ключевого интермедиата – алкилированного имида, в котором при С-3 возник новый стереогенный центр с образованием двух *Z*-(3*S*)- и *Z*-(3*R*)-диастереомеров, проведено ЯМР ¹³С спектроскопией на примере уже известного соединения **5**. При анализе пробы реакционной смеси через 2 ч после завершения процесса метилирования при 20 °С действительно установлено образование только *Z*-(3*S*)- и *Z*-(3*R*)-форм 3-метилимина **5**, поскольку в спектре наблюдались 2 углеродных сигнала атома $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{Ph}$ при 65.6 и 65.7 м. д. соответственно. После выдерживания реакционной смеси в течение 7 ч при комнатной температуре в спектре ЯМР ¹³С, наряду с сигналами *Z*-(3*S*)- и *Z*-(3*R*)-форм имида **5**, было зарегистрировано появление двух новых малоинтенсивных сигналов 1-фенилэтильного заместителя *E*-(3*S*)- и *E*-(3*R*)-форм имида при 64.9 и 65.0 м. д. соответственно.

Выравнивание интенсивностей сигналов углерода 1-фенилэтильного заместителя *Z*- и *E*-форм мы наблюдали только через 14 сут, что указывает на значительную кинетическую стабильность *Z*-формы 3-метилимина. Ускорение *Z*→*E*-изомеризации происходит при нагревании реакционной смеси до 50 °С или при удалении из реакционной смеси растворителя, при этом по данным спектра ЯМР ¹Н образуется равновесная смесь *E*- и *Z*-изомеров состава ~3.5:1.0. Следовательно, время существования промежуточно образующейся *Z*-формы 3-замещённого имида **5** вполне достаточно для завершения процесса.

Преобладающее образование *Z*-иминов является следствием "*син*-эффекта", который обусловлен термодинамической предпочтительностью образования азаенолята лития с *син*-ориентацией карбанионного центра и *N*-заместителя и кинетической предпочтительностью сохранения при алкилировании *син*-ориентации алкилированного α -углеродного атома и *N*-заместителя [7]. Эти выводы основаны на исследовании методом ЯМР ^{13}C спектроскопии стереохимии литииминов циклических кетонов и продуктов их алкилирования [8–11].

Таким образом, установлено, что гидридному восстановлению подвергается действительно только *Z*-(3*S*,*R*)-форма 3-метилимина **5**. В реакционной смеси целевого 1,3-диметил-4-аминопиперидина **6** по данным спектров ЯМР ^1H в области 0.85–1.05 м. д. присутствовали сигналы трёх стереоизомеров, которые были отнесены к группам 3- CH_3 *цис*-пары **6a,b** (0.94 и 1.03 м. д соответственно) и к группе 3- CH_3 *транс*-изомера **6c** (0.89 м. д), что хорошо согласуется с ранее полученными данными [5]. Надо также отметить отсутствие в реакционной смеси *транс*-изомера **6d**, о чём более подробно будет говориться ниже. С помощью колоночной хроматографии на оксиде алюминия из реакционной смеси были выделены два индивидуальных соединения с R_f 0.2 и 0.6 (гексан–ацетон, 1:1) в массовом соотношении 1:1 с общим выходом 90%, отнесённые к *транс*-**6c** и *цис*-**6a,b** изомерам целевого амина **6** в соответствии с данными о хроматографической подвижности *транс*- и *цис*-диастереомерных пар амина **6'** [5]. Массовое соотношение полученных индивидуальных изомеров амина **6a–c** составило 0.64:0.36:1.00, что практически совпало с их составом в реакционной смеси по данным спектра ЯМР ^1H . В хромато-масс-спектре амина **6c** с R_f 0.2 также наблюдается единственный пик, а характер распада этого соединения под действием электронного удара соответствует структуре амина **6**.

Спектр ЯМР ^1H изомера **6c** соответствует одному диастереомеру ($dr > 98\%$), который отнесён к *транс*-ряду на основании значения вицинальной КССВ $J_{3,4} = 12.0$ Гц, свидетельствующего о диаксиальном расположении протонов Н-3 и Н-4 и, следовательно, о диэкваториальной ориентации 4-аминной и 3-метильной групп. *транс*-Ориентация 4-аминной и 3-метильной групп в изомере **6c** также подтверждается большими значениями КССВ $J_{2,3} = 10.8$ и $J_{4,5} = 12.4$ Гц. Нужно отметить, что химический сдвиг (0.89 м. д.) сигналов протонов группы 3- CH_3 изомера **6c** совпадает с ранее описанным химическим сдвигом минорного *транс*-амина **6'c** [4].

В хромато-масс-спектре второго вещества *цис*-**6a,b** с R_f 0.6 присутствуют два пика в соотношении 1.76:1.00, масс-спектральный распад которых практически идентичен и отвечает структуре амина **6**. *цис*-Пара **6a,b** и *транс*-амин **6c** в масс-спектре имеют одинаковую фрагментацию, различаются только относительные интенсивности характеристичных ионов m/z 127, 111, 105, 96 и 84. В спектре ЯМР ^1H *цис*-пары **6a,b** присутствуют два набора сигналов в соотношении 1.80:1.00, что совпадает с данными хромато-масс-спектра. Малые значения вицинальных КССВ $J_{3,4} = 4.2$ и $J_{3,4} = 4.3$ Гц, характерные для аксиально-экваториального взаимодействия, соответствуют *цис*-ориентации протонов Н-3 и Н-4 и, следовательно, *цис*-расположению 4-аминной и 3-метильной групп, т. е. пара диастереомеров **6a,b** принадлежит к *цис*-ряду.

В аналогичных условиях была синтезирована серия новых 3-замещённых 4-аминопиперидинов **14–16**, стереоизомеры выделены колоночной хромато-

графией, состав их подтверждён данными элементного анализа, строение установлено методом ЯМР ^1H спектроскопии (табл 1, 2). Наблюдаются одинаковые закономерности в изомерном составе, хроматографической подвижности и пространственном строении изомеров целевых аминов **14–16** и изомеров **6**.

Согласно ЯМР ^1H спектроскопии все изомеры **6с**, **14–16 с** имеют *транс*-строение с экваториальной ориентацией 3-алкильной и 4-*N*-(1-фенилэтил)-аминной групп в соответствии с большим значением вицинальной КССВ $J_{3a,4a}$, $J_{2a,3a}$ и маленьким $J_{2e,3a}$. Кроме того, химический сдвиг при 1.8 м. д. и мультиплетность аксиального протона Н-4 (триплет дублетов) оказались общим критерием для отнесения всех изомеров **6с**, **14–16 с** к *транс*-ряду. Индивидуальные *транс*-амины **6с**, **14–16 с** выделены с $dr > 98\%$.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений *цис*-**6а,б**, **14–16 а,б** усложнены из-за существования конформационного равновесия, линии в спектрах уширены, *цис*-ориентация 4-*N*-заместителя и 3-алкильной группы установлена в соответствии со значениями вицинальных КССВ (табл. 2).

Следует отметить, что *транс*-изомер **6с** по данным спектров ЯМР ^{13}C конформационно однороден, а *цис*-изомер **6а** по данным низкотемпературного спектра ЯМР ^{13}C существует в виде конформационного равновесия $(3a,4e) \leftrightarrow (3e,4a)$, которое определено количественно (табл. 3).

Т а б л и ц а 1

Значения вицинальных КССВ (J , Гц) в спектрах ЯМР ^1H *транс*-аминов **6с**, **14–16 с**

Амин	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	Амин	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$
6с	12.0	12.4	15с	11.9	11.9
14с	10.2	10.2	16с	10.2	10.2

Т а б л и ц а 2

Значения вицинальных КССВ (J , Гц) в спектрах ЯМР ^1H *цис*-изомеров **6а,б**, **14–16 а,б***

Амин	T, °C	$J_{3,4}$	$J_{2,3}$	$J_{4,5}$	Амин	T, °C	$J_{3,4}$	$J_{2,3}$	$J_{4,5}$
6а	20	4.2	-	7.1	15а	60	4.0	7.3	6.7
6б	40	4.3	5.0	9.1	15б	60	4.2	-	6.7
14а	20	4.2	-	6.7	16а	20	3.9	-	7.0
14б	20	4.1	-	8.7	16б	20	4.0	-	8.1

* Спектры соединений **15а,б** зарегистрированы в ДМСО- d_6 , остальных соединений – в CDCl_3 .

Т а б л и ц а 3

Химические сдвиги (δ , м. д.) в спектрах ЯМР ^{13}C соединений *цис*-**6а** (конформационное равновесие $(3a,4e) \leftrightarrow (3e,4a)$ при -65°C , CD_2Cl_2) и *транс*-**6с** (27°C)

Конформер (%)	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	1-CH ₃	3-CH ₃	$\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{Ph}$	$\text{C}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{Ph}$
<i>3a,4e</i> - 6а (62)	59.2	32.6	50.6	26.8	54.0	62.7	11.8	53.7	24.2
<i>3e,4a</i> - 6а (38)	55.3	34.6	53.6	27.7	47.6	63.4	16.2	54.1	25.9
<i>3e,4e</i> - 6с (100)	61.1	37.8	57.9	32.3	53.3	63.3	16.7	54.4	26.1

Соотношение и диастереомерная чистота *цис*- и *транс*-изомеров аминов **6**, **14–16**

Амин	Выход*, %	Соотношение** <i>цис</i> (a + b) / <i>транс</i> (c)	<i>dr</i> ***, %	
			<i>цис</i> -a	<i>транс</i> -c
6	90	1.0:1.0	28	>98
14	54	1.1:1.0	36	>98
15	81	1.9:1.0	38	>98
16	63	2.0:1.0	70	>98

* Общий выход *цис*- и *транс*-изомеров после хроматографического разделения.

** Массовое соотношение после хроматографического выделения.

*** *dr цис*-a аминов **6**, **14**, **15** определён по данным хромато-масс-спектрометрии, амина **16** – по данным ЯМР ¹H спектроскопии, *dr транс*-c аминов **6**, **14**, **15** определён по данным хромато-масс-спектрометрии и ЯМР ¹H спектроскопии, амина **16** – по данным ЯМР ¹H спектроскопии. Индивидуальные изомеры **15a,b** выделены в соотношении 2:1 с *dr* 98 и 90% соответственно.

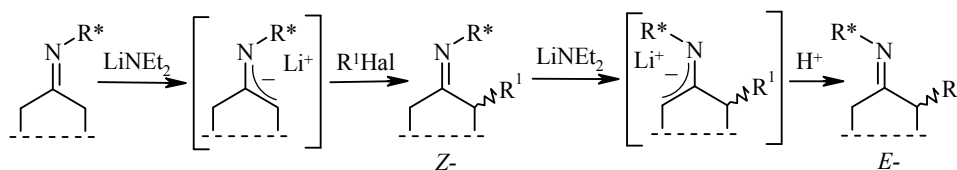
Отнесение изомеров **14–16 a,b** к *цис*-ряду проведено на основе анализа мультиплетности и химического сдвига аксиального протона Н-4. Соотношение *цис*- и *транс*-изомеров и диастереомерная чистота изомеров в *цис*-парах **a,b** представлены в табл. 4.

Из сравнения спектральных данных для *цис*- и *транс*-пары изомеров амина **6** и описанного ранее амина **6'** наблюдается антибатная стерическая направленность гидридного восстановления в обсуждаемых процессах. Так, дублет протонов группы 3-СН₃ при 0.94 м. д. мажорного *цис*-амина **6a** совпадает с химическим сдвигом протонов группы 3-СН₃ минорного компонента *цис*-пары амина **6'a**, минорный *цис*-амин **6b** (1.03 м. д.) соответствует мажорному *цис*-изомеру **6'b**.

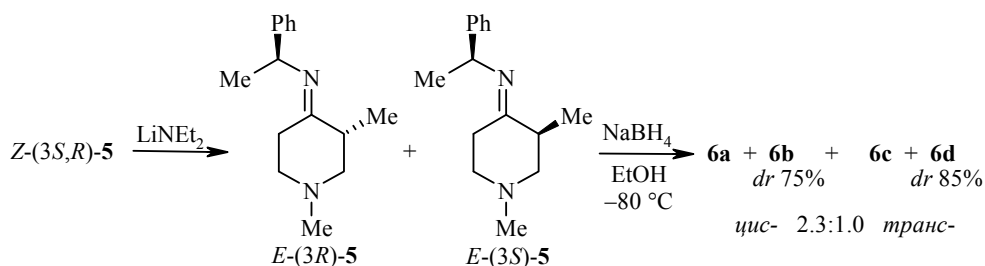
Таким образом, в предложенном варианте гидридного восстановления стереохимически чистой *Z*-формы 3-замещённых иминов получены диастереомерно чистые *транс*-амины **6**, **14–16 c** с *dr* > 98% и обогащённые с *dr* до 70% *цис*-пары **6**, **14–16 a,b** 3-замещённых 4-аминопиперидинов. Разделение *цис*-пар **15**, **16 a,b** дополнительно проведено кристаллизацией гидрохлоридов с последующим ЯМР ¹H анализом свободных оснований.

При исследовании стереохимии (*3S*)- и (*3R*)-форм интермедиата *Z-5* ЯМР ¹³C спектроскопией с использованием методики двойного резонанса установлена аксиальная ориентация 3-метильной группы. В спектре ЯМР ¹³C интермедиата *Z-5* в ТГФ при –78 °С наблюдались два сигнала С-4 при 170.5 и 170.9 м. д., соответствующие *Z*-(*3S*)- и *Z*-(*3R*)-формам интермедиата *Z-5* в соотношении 2.3:1.0. При аксиальной гидридной атаке прохиральной связи С=N из каждой *Z*-формы возникает *цис*-пара: мажорный *цис*-**6a** и минорный *цис*-**6b** изомеры, при этом мажорный *цис*-изомер **6a** образуется из более реакционноспособного *Z*-интермедиата **5**. При экваториальной гидридной атаке связи С=N образуется один *транс*-изомер **6c**, второй *транс*-изомер **6d**, который также должен был возникнуть при экваториальной гидридной атаке, не образуется из-за разной реакционной способности *Z*-(*3S*)- и *Z*-(*3R*)-форм интермедиата **5**. Аналогичная закономерность прослеживается для всего ряда *транс*-изомеров **14–16 c**.

Синтетический потенциал *Z*-формы 3-замещённых иминов был расширен благодаря "переключению" α-алкилированных *Z*-иминов в α'-алкилированные *E*-имины, происходящему при повторном литиировании *Z*-формы имиона по α'-положению.



Релитирование 3-метильного имида **Z-5** проводили действием 3 экв. диэтилаида лития при 20 °С в течение 2 ч, гидролиз полученного литиоимида и восстановление образовавшегося имида **E-5** осуществляли последовательным добавлением при –80 °С раствора 3 экв. гидрохлорида триэтил-аммония в 20 экв. абсолютного EtOH и 1 экв. NaBH₄.



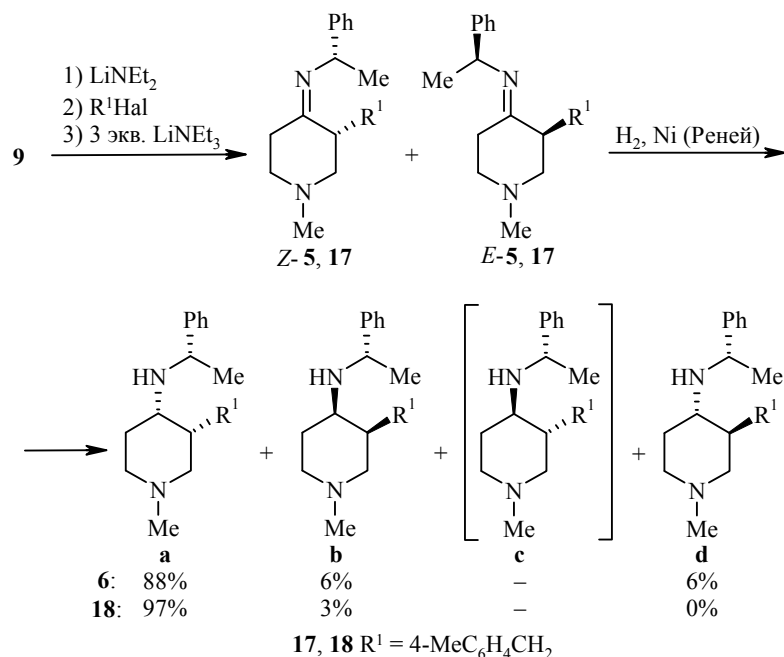
Действительно, в спектре ЯМР ¹³C пробы интермедиата **5** после релитирования наблюдалось присутствие четырёх форм: *E*-(3*S*,*R*) (C-4, 169.8, 170.0 м. д.) и *Z*-(3*S*,*R*) (C-4, 170.5, 170.9 м. д.) в соотношении ~3.5:1.0. Значительные изменения стереохимического состава являются следствием трансформации *Z*-имида в *E*-имин.

После гидридного восстановления и хроматографического разделения были получены *цис*-пара **6a,b** и *транс*-пара **6c,d** с общим выходом 95%. По данным спектра ЯМР ¹H мажорным в *цис*-паре **6a,b** оказался изомер **6b** с *dr* 75%, что установлено по соотношению интегральных интенсивностей дублетов протонов групп 3-CH₃ изомеров **6a** (0.94 м. д.) и **6b** (1.03 м. д.). Аналогично, из соотношения интегральных интенсивностей дублетов 3-CH₃-групп *транс*-изомеров **6c** и **6d** (0.89 и 0.99 м. д.) определено *dr* мажорного изомера **6d** равное 85%. Большие значения вицинальных КССВ ($J_{3,4} = J_{4,5} = 11.7$, $J_{2a,3a} = 11.3$ Гц) подтверждают *транс*-строение амина **6d**, конформационное равновесие для которого полностью сдвинуто в сторону *3e,4e*-конформера.

Следовательно, по сравнению со стереохимией восстановления имида **Z-5** произошло изменение стерической направленности гидридного восстановления имида **E-5**: преобладающими в амине **6** оказались изомеры *цис*-**6b** и *транс*-**6d**. Эти данные свидетельствует о том, что *Z*→*E*-изомеризация 3-метилзамещённого имида **5** при релитировании проходит с высокой конверсией.

Динамическое кинетическое разделение с преобладающим образованием *цис*-амина **6a** с *dr* > 98% происходит при гидрировании в течение 5 сут равновесной релитированной смеси *E*- и *Z*-(3*S*,*R*)-3-метилиминов **5** в присутствии свежеприготовленного никеля Ренея активности W4 в этаноле при 20 атм водорода и 20 °С. Окончание реакции определяли по спектрам ЯМР ¹H проб реакционной смеси по исчезновению сигналов 3-метильной группы имида **5**.

После завершения процесса гидрирования по данным спектра ЯМР ¹H в реакционной смеси наблюдалось 88% *цис*-изомера **6a** с примесью по 6% *цис*-изомера **6b** и *транс*-изомера **6d**. Индивидуальный *цис*-амин **6a** был выделен из реакционной смеси в виде дигидробромида с выходом 55%. После

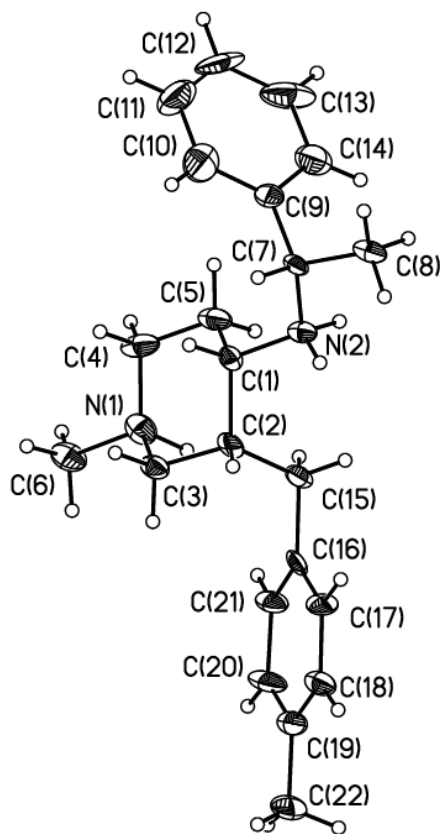


кристаллизации из смеси EtOH (абс.) – эфир *de* амина **6a** по данным спектра ЯМР ^1H составлял >98%. Из имина **9** алкилированием 4-метилбензилхлоридом с последующим релитиированием были получены также *Z*- и *E*-формы 4-имино-3-(4-метилбензил)пиперидина **17**, гидрирование которых проводили 7 сут при 40 °С с меньшим количеством катализатора (0.5 г никеля Ренея на 10 ммоль имина) и давлении 5 атм. В реакционной смеси *dr* целевого *цис*-3-(4-метилбензил)пиперидин-4-амина **18a** по данным ЯМР ^1H спектроскопии составлял 97% (~3% *цис*-изомера **18b**). По данным спектров ЯМР ^1H дигидробромид *цис*-амина **18a** получен с *de* > 98% и выходом 47%.

Таким образом, при получении оптически чистых 3-замещённых 4-аминопиперидинов в последовательности литиирование – алкилирование – гидрирование над никелем Ренея в реакционной среде присутствуют все 4 формы имина (*Z*-(3*S*,3*R*) и *E*-(3*S*,3*R*)), находящиеся в динамическом равновесии из-за взаимной изомеризации, протекающей через енаминную форму [6]. В условиях катализа самый реакционноспособный интермедиат *Z*-(3*R*)-**5** восстанавливается значительно быстрее других, что по мере прохождения гидрирования ускоряет превращение в него других интермедиатов, т. е. реализуется процесс динамического кинетического разделения. Ранее такой подход был применён в работах Фрама при получении разнообразных *цис*-1-амино-2-замещённых циклоалканов высокой диастереомерной чистоты [12–16].

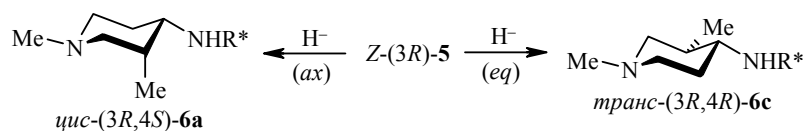
Абсолютная конфигурация дигидробромид *цис*-амина **18a** установлена как (α *S*,3*R*,4*S*) методом PCA (рисунок) с использованием в качестве хиральной метки 1-фенилэтильного заместителя (*S*)-конфигурации. Пиперидиновый цикл находится в конформации практически идеального "кресла" с аксиальным расположением заместителя при атоме С(3) и экваториальным при атоме С(4).

Таким образом, из всех четырёх форм диастереомерных интермедиатов **17** самой реакционноспособной оказалась *Z*-(3*R*)-форма, что и приводит к образованию только оптически чистого *цис*-(3*R*,4*S*)-амина **18a**. В соответствии с этим становится понятной стереохимия гидридного восстановления интермедиата *Z*-(3*R*)-**5**: как указывалось выше, при аксиальной гидридной атаке (*ax*)



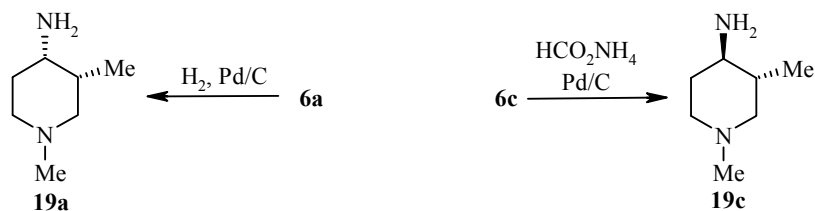
Общий вид дикатиона *цис*-(3*R*,4*S*)-1-метил-3-(4-метилбензил)-4-*N*-[(1*S*)-фенилэтил]пиперидинамина (**18a**) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

прохиральной C=N связи из интермедиата *Z*-(3*R*)-**5** образуется мажорный *цис*-амин **6a**, имеющий (3*R*,4*S*)-конфигурацию, а из интермедиата *Z*-(3*S*)-**5** образуется *цис*-(3*R*,4*S*)-амин **6b**. При экваториальной гидридной атаке (*eq*) C=N связи из интермедиата *Z*-(3*R*)-**5** образуется *транс*-изомер **6c**, абсолютная конфигурация которого должна быть (3*R*,4*R*).

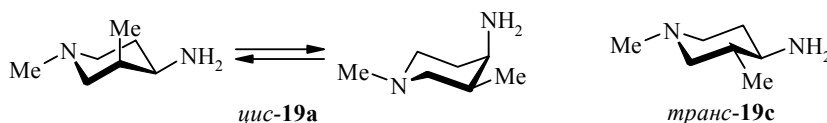


Следовательно, весь ряд *цис*-аминов **14–16 a** также принадлежит к (3*R*,4*S*)-ряду. Из интермедиата *E*-(3*R*,*S*)-**5** при аксиальной гидридной атаке прохиральной C=N связи имина образуется мажорный изомер *цис*-(3*S*,4*R*)-**6b** и минорный изомер *цис*-(3*R*,4*S*)-**6a**, а экваториальная гидридная атака C=N связи имина приводит к мажорному изомеру *транс*-(3*S*,4*S*)-**6d** и минорному изомеру *транс*-(3*R*,4*R*)-**6c**.

При удалении хиральной (*S*)-1-фенилэтильной группы гидрогенолизом в присутствии Pd/C из оптически чистых *цис*-изомера **6a** и *транс*-изомера **6c** образуются также оптически чистые изомеры 1,3-диметилпиперидин-4-амина *цис*-(3*R*,4*S*)-(**19a**) и *транс*-(3*R*,4*R*)-(**19c**), выделенные в виде дигидрохлоридов с выходами 73 и 56% соответственно.



Состав полученных изомерных аминов **19a,c** подтверждён данными элементного анализа. Конфигурация стереогенных центров С-3 и С-4 в изомерах **19a** и **19c** в процессе гидрогенолиза не затрагивается. *транс*-Строение изомера **19c**, существующего исключительно в виде *3e,4e*-конформера, подтверждается большими значениями вицинальных КССВ ($J_{3,4} = 11.9$, $J_{2,3} = 11.1$ и $J_{4,5} = 11.9$ Гц) по данным ЯМР ^1H спектроскопии. Из значений вицинальных КССВ ($J_{3,4} = 7.6$, $J_{4,5} = 6.5$ Гц) следует *цис*-строение изомера **19a**, находящегося в конформационном равновесии $3a,4e \rightleftharpoons 3e,4a$.



Дополнительно абсолютная конфигурация (+)-*цис*-(3*R*,4*S*)-1,3-диметилпиперидин-4-амина (**19a**) подтверждена сравнением знаков удельного вращения этого изомера и его стереохимического аналога (-)-*цис*-(3*S*,4*R*)-3-метил-4-фенилпиперидинамина известной абсолютной конфигурации [1]. Разные знаки их удельного вращения свидетельствуют о противоположных конфигурациях сравниваемых соединений.

Таким образом, простая высокостереоселективная последовательность металлирование – алкилирование – гидридное восстановление иминов пиперидин-4-онов и (*S*)- или (*R*)-энантиомеров 1-фенилэтиламина приводит к образованию разнообразных оптически чистых *транс*-3-замещённых 4-аминопиперидинов. Разработан асимметрический синтез оптически чистых 3-замещённых *цис*-4-аминопиперидинов в условиях металлирование – алкилирование – гидрирование над никелем Ренея 3-замещённых 4-иминопиперидинов. Установлена стерическая направленность исследованных процессов и абсолютная конфигурация всего ряда оптически чистых *цис*- и *транс*-изомеров 3-замещённых 4-аминопиперидинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в тонком слое на спектрометре UR-20. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian XL-400 (400 и 100 МГц соответственно). Конформационный анализ *цис*-**6a** и *транс*-**6c** выполнен на спектрометре Bruker DRX-500 с рабочей частотой 500 и 125 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно, внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектрометрические данные получены на приборе HP-5890 Series II, анализатор с прямым вводом образца, энергия ионизации 70 эВ, колонка HP-5MS 30 м × 0.25 мм с обращённой фазой SPB-5. Масс-спектр высокого разрешения зарегистрирован на приборе JEOL AccuTOF. Удельное вращение $[\alpha]_D^{20}$ определено на поляриметре Perkin Elmer 241, кювета 0.25 дм, концентрация указана в г/100 см³. Анализ ТСХ проведён на пластинах Silufol (соединения **19a,c**) и Alufol (остальные соединения) фирмы Merck. Элементный анализ выполнен на CPNS-анализаторе vario MICRO cube. Колоночная хроматография проведена на нейтральной окиси алюминия фирмы Merck. Реакции металлирования и последу-

ющего алкилирования иминов проводили в атмосфере аргона. Имин **5** для сравнительных экспериментов получен по методике [5], физико-химические и спектральные данные совпадают с литературными [5].

(1S)-N-(1-Метилпиперидин-4-илиден)-1-фенилэтиламин (9) и **(1S)-N-(1-бензилпиперидин-4-илиден)-1-фенилэтиламин (10)** получены согласно методике [17] с выходами 90 и 98% соответственно. Аналитические данные имина **9** соответствуют приведённым в [17]. **Имин 10**: n_D^{20} 1.5634, $[\alpha]_D^{20}$ -40° (*c* 3.8, C₆H₆). ИК спектр, см⁻¹: 1680 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.46 (3H, д, *J* = 7.0, CH(CH₃)Ph); 2.47–2.50 (8H, м, 2,3,5,6-CH₂); 3.53 (2H, с, CH₂Ph); 4.30 (1H, к, *J* = 7.0, CH(Me)Ph); 7.26–7.29 (5H, м, H Ph). Найдено, *m/z*: 293.3996 [M+H]⁺. C₁₉H₂₄N₂, Вычислено, *m/z*: 292.4080.

Гидридное восстановление Z-(3S,R)-формы иминов 5, 11–13. цис- и транс-Изомеры 1,3-диалкилпиперидин-4-ил-N-[(1S)-1-фенилэтил]аминов 6, 14–16 а-с (общая методика (см. также [4])). К раствору LiNEt₂, полученному из 1.32 г (18.0 ммоль) HNEt₂ в 20 мл абс. ТГФ и 11.3 мл (18.0 ммоль) 1.6 н. раствора BuLi в гексане, при перемешивании в течение 10 мин при -10°C добавляют раствор 3.00 г (13.9 ммоль) имина **9**, **10** в 5 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при -10°C , охлаждают до -80°C и прибавляют 18.0 ммоль алкилгалогенида, перемешивают 30 мин, затем последовательно добавляют 2 мл абс. EtOH и 0.50 г (13.9 ммоль) NaBH₄ и перемешивают 1 ч при -80°C . Реакционную смесь доводят до комнатной температуры, растворители отгоняют в вакууме, остаток осторожно разлагают 6 н. HCl, прибавляют 10 мл воды, доводят до pH 12 прибавлением 20% NaOH и экстрагируют CH₂Cl₂ (2 × 30 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над безводным Na₂SO₄, растворитель упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с Al₂O₃, элюент гексан–EtOAc, градиент 30:1 – 1:1.

В реакции имина **9** с MeI получают 1.42 г (44%) *цис*-пары (3*R*,4*S*)-**6a**, (3*S*,4*R*)-**6b** и 0.68 г (21%) *транс*-изомера (3*R*,4*R*)-**6c**. *цис*-Пара (3*R*,4*S*)-**6a**, (3*S*,4*R*)-**6b** *R*_f 0.6; *транс*-изомер (3*R*,4*R*)-**6c** *R*_f 0.2 (гексан–ацетон, 1:1). Аналитический образец изомеров **6a,b** был разделён хромато-масс-спектрометрически, полученные спектральные данные соответствуют литературным [4]. Дипикрат *транс*-изомера **6c** получен при смешивании эфирных растворов амина **6c** и пикриновой кислоты, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH. Найдено, %: C 47.10; H 4.37; N 16.06. C₁₅H₂₄N₂·2C₆H₃N₃O₇. Вычислено, %: C 46.96; H 4.38; N 16.23. Обработкой дипикрата амина **6c** раствором K₂CO₃ с последующей экстракцией Et₂O получено основание *транс*-изомера **6c** с чистотой *dr* > 98% (по данным спектра ЯМР ¹H). Спектральные и аналитические данные соответствуют приведённым в литературе [4].

цис- и транс-1-Бензил-3-метилпиперидин-4-ил-N-[(1S)-1-фенилэтил]амин (14). Изомеры амина **14** получают аналогично из имина **10** и MeI. После хроматографического разделения получают 0.34 г (8%) *цис*-изомера (3*R*,4*S*)-**14a** (*dr* 90%, хромато-масс-спектр), 0.84 г (20%) *цис*-изомера (3*S*,4*R*)-**14b** (*dr* 98%, хромато-масс-спектр) и 1.10 г (26%) *транс*-изомера (3*R*,4*R*)-**14c** (*dr* > 98%, спектр ЯМР ¹H, хромато-масс-спектр). **цис-Изомер 14a**: *R*_f 0.8 (гексан–ацетон, 2:1), $[\alpha]_D^{20}$ -31.6° (*c* 3.48, C₆H₆). Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.97 (3H, д, *J* = 6.8, 3-CH₃); 1.23 (3H, д, *J* = 6.6, CH(CH₃)Ph); 1.54–1.57 (2H, м, H-3*e*,5*a*); 1.73–1.75 (1H, м, H-5*e*); 2.40–2.43 (2H, м, H-2*a*,6*a*); 2.70–2.71 (1H, м, H-2*e*); 2.46 (1H, д. д. д, *J*_{3*e*,4*a*} = 4.0, *J*_{4*a*,5*e*} = 4.0, *J*_{4*a*,5*a*} = 8.0, H-4*a*); 2.51–2.53 (1H, м, H-6*e*); 3.27 (2H, д. д. д, *J* = 13.2, CH₂Ph); 3.74 (1H, к, *J* = 6.8, CH(Me)Ph); 7.10–7.40 (10H, м, H Ph). Масс-спектр (τ 16.30 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 308 [M]⁺ (<1), 203 [M–CH(CH₃)C₆H₅]⁺ (62), 105 [CH(CH₃)C₆H₅]⁺ (31), 91 [CH₂C₆H₅]⁺ (100). **цис-Изомер 14b**: *R*_f 0.75, $[\alpha]_D^{20}$ -69.6° (*c* 3.16, C₆H₆). Спектр ЯМР ¹H (CD₂Cl₂), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.05 (3H, д, *J* = 6.9, 3-CH₃); 1.20 (3H, д, *J* = 6.6, CH(CH₃)Ph); 1.33–1.35 (1H, м, H-5*e*); 1.49–1.51 (1H, м, H-5*a*); 1.75–1.77 (1H, м, H-6*a*); 1.86–1.87 (1H, м, H-3*e*); 2.29–2.31 (1H, м, H-2*e*); 2.41–2.43 (1H, м, H-2*a*,6*a*); 2.40 (1H, д. д. д, *J*_{3*e*,4*a*} = 4.1, *J*_{4*a*,5*e*} = 4.1, *J*_{4*a*,5*a*} = 8.7, H-4*a*); 2.51–2.53 (1H, м, H-6*e*); 3.17 (2H, д. д, *J* = 13.3, CH₂Ph); 3.71 (1H, к, *J* = 6.5, CH(Me)Ph); 7.10–7.40 (10H, м, H Ar). Масс-спектр (τ 16.11 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 308 [M]⁺ (<1), 203 [M–CH(CH₃)C₆H₅]⁺ (79), 105 [CH(CH₃)C₆H₅]⁺ (33), 91 [CH₂C₆H₅]⁺ (100). **транс-Изомер 14c**: *R*_f 0.5, $[\alpha]_D^{20}$ -63.2° (*c* 8.29, C₆H₆). Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆), δ,

м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, д, $J = 6.5$, 3-CH₃); 1.18 (3H, д, $J = 6.5$, CH(CH₃)Ph); 1.37 (1H, д, $J_{2a,3a} = 10.7$, H-2a); 1.49–1.50 (1H, м, H-5a); 1.51–1.53 (1H, м, H-3a); 1.59 (1H, д. д. д, $J_{6a,6e} = 11.7$, $J_{6a,5a} = 11.7$, $J_{6a,5e} = 2.5$, H-6a); 1.80 (1H, д. д. д, $J_{4a,3a} = 10.2$, $J_{4a,5a} = 10.2$, $J_{4a,5e} = 4.1$, H-4a); 1.93–1.95 (1H, м, H-5e); 2.68–2.69 (1H, м, H-2e); 2.73–2.76 (1H, м, H-6e); 3.26 (2H, с, CH₂Ph); 3.84 (1H, к, $J = 6.5$, CH(Me)Ph); 7.05–7.25 (10H, м, H Ph). Масс-спектр (τ 16.28 мин), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 308 [M]⁺ (<1), 203 [M–CH(CH₃)C₆H₅]⁺ (22), 105 [CH(CH₃)C₆H₅]⁺ (27), 91 [CH₂C₆H₅]⁺ (100). Дипикрат смеси диастереомеров **14a–c** получен аналогично дипикрату амина **6c**, т. пл. 235–236 °С (EtOH). Найдено, %: С 51.59; Н 4.39; N 14.37. C₂₁H₂₈N₂·2C₆H₅N₃O₇. Вычислено, %: С 51.70; Н 4.47; N 14.62.

цис- и транс-3-Аллил-1-метилпиперидин-4-ил-N-[(1S)-1-фенилэтил]амин (15). Стереизомеры амина **15** получают аналогично из имина **9** и аллилбромида. После хроматографического разделения получают 1.83 г (51%) *цис*-диастереомерной пары (3*R*,4*S*)-**15a** и (3*S*,4*R*)-**15b** и 0.96 г (27%) *транс*-изомера (3*R*,4*R*)-**15c**. *цис*-Пара: R_f 0.7 (гексан–ацетон, 1:1), $[\alpha]_D^{20} -47.0^\circ$ (c 2.0, C₆H₆). В *цис*-паре преобладает изомер **15a**, dr 38% (хромато-масс-спектр). **цис-Изомер 15a**: спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.23–1.24 (1H, м, H-5a); 1.29 (3H, д, $J = 7.1$, CH(CH₃)Ph); 1.51–1.57 (2H, м, H-3e,2a); 1.64–1.71 (2H, м, H-6a, CH_AH_BCH=CH₂); 1.72 (1H, д. д. д, $J_{4a,3a} = 10.0$, $J_{4a,5a} = 10.0$, $J_{4a,5e} = 3.7$, H-4a); 2.03–2.05 (1H, м, H-5e); 2.22 (3H, с, 1-CH₃); 2.74–2.80 (3H, м, H-2e,6e, CH_AH_BCH=CH₂); 3.82 (1H, к, $J = 7.1$, CH(Me)Ph); 5.65–5.67 (2H м, CH₂CH=CH₂); 5.85–5.87 (1H, м, CH₂CH=CH₂); 7.10–7.35 (5H, м, H Ph). Масс-спектр (τ 14.53 мин), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 258 [M]⁺ (1), 153 [M–CH(CH₃)C₆H₅]⁺ (73), 105 [CH(CH₃)C₆H₅]⁺ (61), 96 (100). **цис-Изомер 15b**: спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.27–1.29 (1H, м, H-5a); 1.31 (3H, д, $J = 7.1$, CH(CH₃)Ph); 1.33 (3H, д, $J = 6.0$, 3-CH₃); 1.46–1.53 (2H, м, H-2a,3e); 1.63–1.77 (2H, м, H-6a, CH_AH_BCH=CH₂); 1.84 (1H, д. д. д, $J_{4a,3a} = 11.9$, $J_{4a,5a} = 11.9$, $J_{4a,5e} = 3.7$, H-4a); 2.12 (1H, м, H-5e); 2.17 (3H, с, 1-CH₃); 2.65–2.70 (1H, м, CH_AH_BCH=CH₂); 2.74–2.80 (2H, м, H-2e,6e); 3.80 (1H, к, $J = 7.1$, CH(Me)Ph); 4.94–5.00 (2H, м) и 5.65–5.69 (1H м, CH=CH₂); 5.70–5.72 (1H, м, CH₂CH=CH₂) 7.10–7.35 (5H, м, H Ph). Масс-спектр (τ 14.60 мин), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 258 [M]⁺ (1), 153 [M–CH(CH₃)C₆H₅]⁺ (58), 105 [CH(CH₃)C₆H₅]⁺ (57), 96 (100). **транс-Изомер 15c**: $dr > 98\%$ R_f 0.3 (гексан–ацетон, 1:1), $[\alpha]_D^{20} -57^\circ$ (c 2.0, C₆H₆). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.40–1.50 (2H, м, H-2a,3a); 1.45–1.48 (1H, м, H-5a); 1.66–1.77 (2H, м, H-6a, CH_AH_BCH=CH₂); 1.84 (1H, д. д. д, $J_{4a,3a} = 10.2$, $J_{4a,5a} = 10.2$, $J_{4a,5e} = 3.7$, H-4a); 2.12–2.14 (1H, м, H-5e); 2.65–2.69 (1H, м, CH_AH_BCH=CH₂); 2.74–2.80 (2H, м, H-2e,6e); 3.96 (1H, к, $J = 6.6$, CH(Me)Ph); 4.94–5.00 (2H, м) и 5.70–5.73 (1H, м, CH=CH₂); 7.20–7.35 (5H, м, H Ph). Масс-спектр (τ 4.60 мин), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 258 [M]⁺ (2), 153 [M–CH(CH₃)C₆H₅]⁺ (26), 105 [CH(CH₃)C₆H₅]⁺ (38), 96 (100). Дипикрат *транс*-изомера **15c** получен аналогично дипикрату амина **6c**. Найдено, %: С 48.45; Н 4.48; N 15.67. C₁₇H₂₆N₂·2C₆H₅N₃O₇. Вычислено, %: С 48.61; Н 4.50; N 15.64.

цис- и транс-1-Метил-3-(метоксиметил)пиперидин-4-ил-N-[(1S)-1-фенилэтил]амин (16). Стереизомеры амина **16** получают по аналогичной методике из имина **9** и хлорметилметилового эфира. После хроматографического разделения получают 1.53 г (42%) *цис*-диастереомерной пары (3*R*,4*S*)-**16a** и (3*S*,4*R*)-**16b** и 0.76 г (21%) *транс*-изомера (3*R*,4*R*)-**16c**. В *цис*-паре преобладает изомер **16a** (dr 71%, спектр ЯМР ¹H). **цис-Изомер 16a**: R_f 0.65 (гексан–ацетон, 1:1), $[\alpha]_D^{20} -33.0^\circ$ (c 4.0, PhMe). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, 60 °С), δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, д, $J = 6.6$, CH(CH₃)Ph); 1.48–1.53 (2H, м, H-3e,5a); 1.71–1.73 (1H, м, H-5e); 2.11 (3H, с, 1-CH₃); 2.32–2.40 (2H, м, H-2a,6a); 2.51–2.57 (1H, м, H-6e); 2.65 (1H, д. д. д, $J_{3e,4a} = 3.9$, $J_{4a,5e} = 3.9$, $J_{4a,5a} = 7.1$, H-4a); 2.73–2.80 (1H, м, H-2e); 3.20 (3H, с, OCH₃); 3.42 (2H, д. д, $J = 7.8$, $J = 4.4$, CH₂OMe); 3.81 (1H, к, $J = 6.6$, CH(Me)Ph); 7.16–7.35 (5H, м, H Ph). **цис-Изомер 16b**: Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, д, $J = 6.5$, CH(CH₃)Ph); 1.58–1.60 (2H, м, H-3e,5a); 1.68–1.72 (1H, м, H-5e); 2.23 (3H, с, 1-CH₃); 2.30–2.35 (2H, м, H-2a,6a); 2.46–2.48 (1H, м, H-6e); 2.60 (1H, д. д. д, $J_{3e,4a} = 3.9$, $J_{4a,5e} = 3.9$, $J_{4a,5a} = 7.0$, H-4a); 2.68–2.70 (1H, м, H-2e); 3.29 (3H, с, OCH₃); 3.45 (2H, д. д, $J = 9.7$, $J = 4.8$, CH₂OMe); 3.80 (1H, к, $J = 6.5$, CH(Me)Ph); 7.58–7.75 (5H, м, H Ph). Дигидробромид изомеров **16a,b** получен прибавлением раствора изомеров **16a,b** в Et₂O к насыщенному раствору HBr в Et₂O при 0 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают,

сушат в вакууме над P_2O_5 , затем над NaOH, перекристаллизовывают из абс. EtOH. Найдено, %: С 45.40; Н 6.34; N 5.97. $C_{16}H_{26}N_2O \cdot 2HBr$. Вычислено, %: С 45.48; Н 6.20; N 6.62. **транс-Изомер 16с**: $dr > 98\%$ (спектр ЯМР 1H), R_f 0.35 (гексан–ацетон, 1:1), $[\alpha]_D^{20} -81.0^\circ$ (c 3.7, PhMe). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, д, $J = 6.6$, $CH(CH_3)Ph$); 1.29 (1H, д. д. д, $J_{5a,4a} = 11.9$, $J_{5a,6a} = 9.4$, $J_{5a,6e} = 3.7$, H-5a); 1.36–1.39 (1H, м, H-3a); 1.58 (1H, д, $J_{2a,3a} = 11.0$, H-2a); 1.89–1.92 (1H, м, H-4a); 1.99 (1H, д. д, $J_{6a,5a} = 9.4$, $J_{6a,5e} = 4.1$, H-6a); 2.12 (1H, д. д. д, $J_{5e,4a} = 2.3$, $J_{5e,6a} = 4.1$, $J_{5e,6e} = 3.6$, H-5e); 2.19 (3H, с, 1- CH_3); 2.76 (1H, д. д, $J_{6e,5a} = 3.7$, $J_{6e,5e} = 3.6$, H-6e); 2.83 (1H, д. д, $J_{2e,3a} = 3.8$, $J_{6e,2e} = 1.9$, H-2e); 3.20 (1H, д. д, $J = 9.7$, $J = 6.2$) и 3.53 (1H, д. д, $J = 9.7$, $J = 4.8$, CH_2OMe); 3.30 (3H, с, OCH_3); 3.93 (1H, к, $J = 6.6$, $CH(Me)Ph$); 7.19–7.35 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 25.7; 31.8; 42.1; 46.2; 53.7; 54.1; 54.7; 58.3; 58.7; 74.2; 126.5, 126.6, 128.2, 146.0. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 262 $[M]^+$ (<5), 157 $[M-CH_3CHC_6H_5]^+$ (37), 105 $[CH_3CHC_6H_5]^+$ (100).

Гидридное восстановление E-(3S,R)-формы имина 5. цис- и транс-Изомеры 1,3-диметилпиперидин-4-ил-N-[(1S)-1-фенилэтил]амин (6). Раствор 3-метилимина **5**, полученный как описано в общей методике выше, после прибавления MeI и выдерживания реакционной смеси 30 мин при $-10^\circ C$ охлаждают до $-30^\circ C$ и прибавляют раствор диэтиламина лития, полученный из 4.10 г (56 ммоль) $HNEt_2$ и 35 мл (56 ммоль) 1.6 н. раствора BuLi в гексане в 50 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь перемешивают 45 мин при $-30^\circ C$, затем 45 мин при $25^\circ C$, охлаждают до $-80^\circ C$ и добавляют 3 мл абс. EtOH и 0.68 г (18 ммоль) $NaBH_4$. Перемешивают 1 ч при $-80^\circ C$, затем оставляют реакционную смесь согреваться до комнатной температуры при интенсивном перемешивании. Растворители упаривают в вакууме, остаток осторожно разлагают 6 н. HCl до окончания выделения водорода, прибавляют 10 мл воды, доводят до pH 12 прибавлением 20% NaOH и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×30 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над безводным Na_2SO_4 , растворитель упаривают в вакууме, остаток хроматографируют над Al_2O_3 , элюент гексан–EtOAc, градиент 30:1 – 1:1 (R_f изомеров **6a–d** см. выше). Получают 2.02 г (68%) *цис*-пары (3R,4S)-**6a**, (3S,4R)-**6b** с преобладанием изомера **6b** (dr 69%), и 0.80 г (25%) *транс*-пары (3R,4R)-**6c**, (3S,4S)-**6d** с преобладанием изомера **6d** (dr 87%). *цис*-Пара: $[\alpha]_D^{20} -48^\circ$ (c 2.0, C_6H_6); *транс*-пара: $[\alpha]_D^{20} +1^\circ$ (c 5.9, PhMe). **транс-Изомер 6d**: спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.99 (3H, д, $J = 6.4$, 3- CH_3); 1.26–1.28 (1H, м, H-5a); 1.29 (3H, д, $J = 6.4$, $CH(CH_3)Ph$); 1.54 (1H, д. д. д, $J_{3a,2a} = 10.8$, $J_{3a,4a} = 11.7$, $J_{3a,2e} = 3.4$, H-3a); 1.63 (1H, д, $J_{2a,3a} = 10.8$, H-2a); 1.73 (1H, д. д. д, $J_{5e,4a} = 2.6$, $J_{5e,6a} = 4.0$, $J_{5e,6e} = 3.3$, H-5e); 1.81 (1H, д. д. д, $J_{4a,3a} = 11.7$, $J_{4a,5a} = 11.7$, $J_{4a,5e} = 2.6$, H-4a); 2.01 (1H, д. д, $J_{6a,5a} = 10.1$, $J_{6a,5e} = 4.0$, H-6a); 2.19 (3H, с, 1- CH_3); 2.68–2.75 (2H, м, H-2e,6e); 3.86 (1H, к, $J = 6.4$, $CH(Me)Ph$); 7.17–7.34 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 16.5; 23.9; 33.1; 37.8; 46.0; 55.2; 56.2; 58.8; 63.0; 126.4; 126.5; 128.1; 147.0.

цис-(3R,4S)-1-Метил-3-метилбензилпиперидин-4-ил-N-[(1S)-1-фенилэтил]амин (18a). К раствору $LiNEt_2$, полученному из 1.32 г (18.0 ммоль) $HNEt_2$ в 20 мл абс. ТГФ и 11.3 мл (18.0 ммоль) 1.6 н. раствора BuLi в гексане, при перемешивании в течение 10 мин при $-10^\circ C$ добавляют раствор 3.00 г (13.9 ммоль) имина **9** в 5.0 мл абс. ТГФ. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при $-10^\circ C$, охлаждают до $-80^\circ C$ и прибавляют 2.56 г (18.0 ммоль) 4- MeC_6H_4Cl . Полученный раствор перемешивают при $-10^\circ C$ в течение 30 мин, затем охлаждают до $-30^\circ C$ и прибавляют раствор диэтиламина лития, полученный из 4.10 г (56.0 ммоль) Et_2NH и 35.0 мл (56.0 ммоль) 1.6 н. раствора BuLi в гексане в 50 мл абсолютного ТГФ. Оставляют реакционную смесь согреваться до комнатной температуры при перемешивании, растворитель упаривают, остаток растворяют в 20 мл абс. EtOH и вносят никель Реня активности W4, свежеприготовленный из 2.8 г сплава Ni/Al. Затем реакционную смесь гидрируют 7 сут при давлении H_2 5 атм. при $40^\circ C$. Катализатор отфильтровывают, растворитель упаривают, к остатку прибавляют 20 мл 5% NaOH и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×30 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над безводным Na_2SO_4 , растворитель упаривают. Остаток растворяют в 10 мл EtOH и доводят до pH ~3 добавлением конц. HBr, раствор упаривают, остаток сушат в вакууме над P_2O_5 и затем над NaOH. После кристаллизации из смеси EtOH– Et_2O , 2:1, получают 3.00 г

(47%) дигидробромида *цис*-(3*R*,4*S*)-изомера **18a** с *dr* > 98%, т. пл. 222–224 °С. Выделение свободного основания *цис*-изомера **18a**: раствор 0.135 г (0.3 ммоль) дигидробромида **18a** в 1 мл воды доводят до pH 10 раствором K₂CO₃ в воде, экстрагируют CH₂Cl₂ (4 × 3 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, растворитель упаривают в вакууме, остаток сушат в вакууме при 40 °С 30 мин. Получают 0.090 г (74%) *цис*-изомера **18a** в виде вязкого масла, [α]_D²⁰ –106° (*c* 2.5, EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.18 (3H, д, *J* = 7.0, CH(CH₃)Ph); 2.26 (3H, с, 1-CH₃); 2.75 (1H, д, д, *J*_{4e,3a} = 7.6, *J*_{4e,5a} = 6.5, H-4e); 1.33–1.35 (1H, м, H-5a); 1.36–1.39 (1H, м, H-3a); 1.66–1.69 (1H, м, H-6a); 2.02 (1H, д, *J*_{4a,5e} = 6.5, H-4a); 2.08–2.10 (1H, м, H-5e); 2.85–2.89 (2H, м, H-2e,6a); 7.30–7.40 (9H, м, H Ar). Найдено, %: C 81.74; H 9.21; N 8.74. C₂₂H₃₀N₂. Вычислено, %: C 81.94; H 9.38; N 8.69.

Дигидробромид *цис*-изомера **6a** получен аналогично предыдущей методике с использованием 1.1 мл (2.56 г, 18.0 ммоль) MeI в качестве алкилирующего агента. Гидрирование проводят в присутствии никеля Ренея, полученного из 3.00 г сплава Ni/Al, в течение 5 сут при давлении H₂ 20 атм. при комнатной температуре. **Дигидробромид изомера **6a****: выход 3.01 г (55%), т. пл. 210–212 °С (EtOH). Свободное основание изомера **6a** выделено из 0.12 г (0.3 ммоль) дигидробромида аналогично предыдущей методике. Выход 0.04 г (55%). Физико-химические и спектральные данные продукта соответствуют опубликованным ранее [4].

(+)-*цис*-(3*R*,4*S*)-1,3-Диметилпиперидин-4-иламин (19a**)**. Раствор 1.18 г (5.1 ммоль) *цис*-(3*R*,4*S*)-изомера **6a** в 20 мл EtOH гидрируют над 0.40 г 10% Pd/C в течение 24 ч при 1 атм. водорода при 20 °С. Катализатор отфильтровывают и к раствору добавляют насыщенный раствор HCl в MeOH до pH ~3.5. Растворители упаривают, остаток сушат в вакууме над P₂O₅, затем над NaOH. Полученный осадок кристаллизуют из смеси абс. EtOH–Et₂O, 2:1, получают 0.75 г (73%) дигидрохлорида *цис*-(3*R*,4*S*)-1,3-диметил-4-аминопиперидина (**19a**), т. пл. 156–157 °С, [α]_D²⁰ –12° (*c* 8.6, H₂O). Свободное основание амина **19a** выделяют из 0.75 г дигидрохлорида в 2 мл воды добавлением сухого K₂CO₃ до pH 9, экстрагируют CH₂Cl₂ (2 × 2 мл), сушат над Na₂SO₄, растворитель упаривают в вакууме. Выход 0.40 г (84%). Бесцветное масло, *R*_f 0.4 (CH₂Cl₂–MeOH, 3:1 + 0.1% NH₃), [α]_D²⁰ –43° (*c* 5.3, C₆H₆). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, 60 °С), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, д, *J* = 7.0, 3-CH₃); 2.08 (1H, д, д, *J*_{3a,2a} = 10.8, *J*_{2e,3a} = 3.9, H-2e); 1.29 (2H, с, NH₂); 1.37–1.49 (1H, м, H-5a); 1.53 (1H, д, д, д, *J*_{3a,2e} = 2.1, *J*_{3a,2a} = 10.8, *J*_{3a,4a} = 12.0, H-3a); 2.11 (3H, с, 1-CH₃); 2.20 (1H, д, *J*_{2a,3a} = 7.6 H-2a); 2.39–2.41 (1H, м, H-6e); 2.75 (1H, д, д, *J*_{4e,3a} = 3.8, *J*_{4e,5a} = 3.8, H-4e); 2.85–2.91 (2H, м, H-6a,5e). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, 60 °С), δ, м. д.: 13.3; 31.5; 34.3; 45.8; 48.4; 51.5; 58.5. **Дигидрохлорид амина **19a****. Найдено, %: C 41.63; H 9.28; N 13.94. C₇H₁₆N₂·2HCl. Вычислено, %: C 41.80; H 9.02; N 13.93.

(–)-*транс*-(3*R*,4*R*)-1,3-Диметилпиперидин-4-иламин (19c**)**. К раствору 0.91 г (3.9 ммоль) *транс*-(3*R*,4*R*)-изомера **6c** в 15 мл MeOH прибавляют 0.40 г 10% Pd/C и 7.38 г (117.0 ммоль) сухого HCOONH₄ последовательно 3 раза по 2.46 г и полученную смесь кипятят 2 ч до полного разложения формиата аммония, окончание реакции определяют методом ТСХ по исчезновению пятна изомера **6c**. Катализатор отфильтровывают и к раствору добавляют насыщенный раствор HCl в метаноле до pH ~3.5. Растворители упаривают, остаток сушат в вакууме над P₂O₅, затем над NaOH. Осадок кристаллизуют и получают 0.44 г (56%) дигидрохлорида *транс*-(3*R*,4*R*)-1,3-диметил-4-аминопиперидина (**19c**), т. пл. 229–231 °С (абс. EtOH–Et₂O, 2:1), [α]_D²⁰ –17° (*c* 3.3, H₂O). Свободное основание амина **19c** выделяют аналогично изомеру **19a**, *R*_f 0.3 (CH₂Cl₂–MeOH, 3:1 + 0.1% NH₃), [α]_D²⁰ –28° (*c* 1.6, MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.94 (3H, д, *J* = 6.7, 3-CH₃); 1.26 (2H, с, NH₂); 1.37–1.49 (2H, м, H-3a,5a); 1.62 (1H, д, *J*_{2a,3a} = 11.1, H-2a); 1.80 (1H, д, д, д, *J*_{5e,4a} = 2.6, *J*_{5e,6e} = 2.6, *J*_{5e,6a} = 4.4, H-5e); 1.95 (1H, д, д, д, *J*_{4a,3a} = 11.9, *J*_{4a,5a} = 11.9, *J*_{4a,5e} = 2.6, H-4a); 2.17 (1H, д, д, *J*_{6a,5a} = 9.7, *J*_{6a,5e} = 4.1, H-6a); 2.25 (3H, с, N-CH₃); 2.75 (1H, д, *J*_{2e,3a} = 3.8, H-2e); 2.84–2.89 (1H, м, H-6e). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 16.3; 29.7; 35.6; 39.7; 46.1; 55.5; 62.7. Найдено, %: C 41.67; H 9.17; N 13.99. C₇H₁₆N₂·2HCl. Вычислено, %: C 41.80; H 9.02; N 13.93.

Т а б л и ц а 5

Основные длины связей (*l*) в молекуле соединения 18a

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N(1)–C(4)	1.488(13)	C(2)–C(3)	1.515(14)
N(1)–C(6)	1.513(14)	C(9)–C(10)	1.410(2)
N(1)–C(3)	1.520(14)	C(10)–C(11)	1.390(2)
N(1)–H(1N1)	1.0877	C(11)–C(12)	1.370(3)
N(2)–C(1)	1.496(12)	C(12)–C(13)	1.380(2)
N(2)–C(7)	1.552(11)	C(13)–C(14)	1.369(18)
N(2)–H(1N2)	0.8437	C(15)–C(16)	1.538(13)
N(2)–H(2N2)	0.9601	C(16)–C(21)	1.377(14)
C(1)–C(5)	1.541(15)	C(17)–C(18)	1.396(18)
C(1)–C(2)	1.548(13)	C(19)–C(20)	1.383(16)
C(2)–C(15)	1.535(14)	C(20)–C(21)	1.409(13)
C(5)–C(1)	1.493(3)	C(22)–H(22)	0.9600
C(1)–O(1)	1.197(2)	C(1S)–C(2S)	1.27(3)
C(4)–C(5)	1.511(16)	C(1S)–H(1SA)	0.9700
C(7)–C(9)	1.499(18)	C(2S)–H(2SA)	0.9600
C(7)–C(8)	1.513(14)	C(2S)–H(2SB)	0.9600
C(2S)–H(2SC)	0.9600	O(1W)–H(1W)	0.0802

Т а б л и ц а 6

Основные валентные углы (ω) в молекуле соединения 18a

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(4)–N(1)–C(6)	111.3(9)	C(1)–N(2)–H(1N2)	116.6 (7)
C(4)–N(1)–C(3)	109.7(8)	C(7)–N(2)–H(1N2)	113.9
C(6)–N(1)–C(3)	111.8(9)	C(1)–N(2)–H(1N2)	96.2
C(4)–N(1)–H(1N1)	114.4(15)	C(7)–N(2)–H(2N2)	109.8
C(6)–N(1)–H(1N1)	106.3	C(4)–N(1)–H(2N2)	109.4
C(3)–N(1)–H(1N1)	103.2	N(2)–C(1)–C(5)	113.1(8)
C(1)–N(2)–C(7)	116.9	N(2)–C(1)–C(2)	110.4(8)
C(5)–C(1)–H(1)	107.2	C(8)–C(7)–N(2)	110.7(8)
C(2)–C(2)–H(1)	107.2	C(9)–C(7)–H(7)	107.5
C(3)–C(2)–C(15)	114.6(9)	H(SA)–C(1S)–H(1SB)	110.4
C(3)–C(2)–C(1)	106.8(8)	C(1S)–C(2S)–H(2SA)	109.5
C(9)–C(7)–N(2)	111.1(8)	C(1S)–C(2S)–H(2SC)	109.5
H(2SA)–C(S)–H(2SB)	109.5	H(2SA)–C(2S)–H(2SC)	109.5
C(1S)–C(2S)–H(2SB)	109.5	H(2SB)–C(2S)–H(2SC)	109.5
H(1W)–O(1W)–H(2W)	106.4	O(1S)–C(1S)–H(1SB)	113.0

Т а б л и ц а 7

Основные торсионные углы (θ) в молекуле соединения 18a

Угол	θ , град.	Угол	θ , град.
C(7)–N(2)–C(1)–C(5)	90.3(10)	C(8)–C(7)–C(9)–C(10)	–117.9(11)
C(7)–N(2)–C(1)–C(2)	–144.0(8)	N(2)–C(7)–C(9)–C(10)	117.6(11)
N(2)–C(1)–C(2)–C(3)	176.7(8)	C(8)–C(7)–C(9)–C(14)	57.7(13)
C(5)–C(1)–C(2)–C(2)	–56.7(11)	N(2)–C(7)–C(9)–C(14)	–66.8(13)
N(2)–C(1)–C(2)–C(15)	70.8(12)	C(14)–C(9)–C(10)–C(11)	2.4(16)
C(15)–C(2)–C(3)–N(1)	–68.7(11)	C(7)–C(9)–C(10)–C(11)	178.2(11)
C(1)–C(2)–C(3)–N(1)	58.4(10)	C(9)–C(10)–C(11)–C(12)	–2.0(2)
C(4)–N(1)–C(3)–C(2)	–61.7(11)	C(10)–C(11)–C(12)–C(13)	1.0(2)
C(6)–N(1)–C(3)–C(2)	174.4(8)	C(7)–C(9)–C(14)–C(13)	178.0(10)
C(3)–N(1)–C(4)–C(5)	60.2(12)	C(1)–C(2)–C(15)–C(16)	177.6(9)
N(1)–C(4)–C(5)–C(1)	–58.6(12)	C(2)–C(15)–C(16)–C(17)	–81.4(12)
N(2)–C(1)–C(5)–C(4)	–177.1(8)	C(21)–C(16)–C(17)–C(18)	–1.8(16)
C(2)–C(1)–C(5)–C(4)	57.8(11)	C(17)–C(16)–C(21)–C(20)	3.9(16)
C(1)–N(2)–C(7)–C(9)	–62.4(12)	C(15)–C(16)–C(21)–C(20)	–177.4(10)
C(1)–N(2)–C(7)–C(8)	172.2(8)	C(19)–C(20)–C(21)–C(16)	–3.6(18)

Рентгеноструктурное исследование дигидробромида 18a. Кристаллы (EtOH) соединения **18a** (C₂₄H₄₀Br₂N₂O₂, *M* 548.40) моноклинные, при 173 К: *a* 12.771(7), *b* 7.393(3), *c* 14.160(6) Å; β 90.94(4)°; *V* 1336.8(11) Å³, пространственная группа *P*2₁; *Z* 2; *d*_{выч} 1.362 г/см³; μ(МоК α) 30.53 мм⁻¹; *F*(000) 568. 3663 отражения измерены на 4-кружном дифрактометре Syntex 2₁ (МоК α графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $\theta_{\text{макс}}$ 28.06°), из них 3442 независимых отражений (*R*_{int} 0.0268) были использованы для расшифровки и уточнения структуры. Структура расшифрована прямым методом и уточнена по *F*² полноматричным МНК в анизотропно-изотропном приближении. Атомы водорода локализованы из разностных синтезов (сольватные молекулы воды и этанола) и рассчитаны для атомов дикатиона и уточнены по модели "наездника". Окончательные факторы расходимости: *wR*₂ 0.1927 по всем отражениям, *R*₁ 0.0778, *GOOF* 0.972 (для 2067 отражений). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 882510). Основные межатомные расстояния, валентные и деформационные углы приведены в табл. 5–7.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 8-03-0026а, 11-03-01034а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. W. F. M. van Bever, C. J. E. Niemegeers, P. A. J. Janssen, *J. Med. Chem.*, **17**, 1047 (1974).
2. S. Ofner, K. Hauser, W. Schilling, A. Vassout, S. J. Veenstra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 1623 (1996).
3. D. Flockerzi, V. Figala, H. Amschler, G. Hummel, DE Pat. Appl. DE4217401. *Chem. Abstr.*, **118**, 254760 (1993).
4. Г. В. Гришина, Е. Л. Гайдарова, Е. Р. Лукьяненко, *ХТС*, 622 (2004). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 525 (2004).]
5. Г. В. Гришина, Е. Л. Гайдарова, *ХТС*, 1072 (1992). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **28**, 898 (1992).]
6. Г. В. Гришина, Е. Л. Гайдарова, А. Е. Алиев, *ХТС*, 1369 (1992). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **28**, 1166 (1992).]
7. R. R. Frazer, J. Banville, K. L. Dhawan, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7999 (1978).
8. A. I. Meyers, D. R. Williams, G. W. Erickson, S. White, M. Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3081 (1981).
9. S. Mangelinckx, N. Giubellina, N. De Kimpe, *Chem. Rev.*, **104**, 2353 (2004).
10. R. R. Frazer, N. Chuaqui-Offermans, *Can. J. Chem.*, **59**, 3007 (1981).
11. R. R. Frazer, J. Banville, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1**, 47 (1979).
12. W. Wiehl, A. W. Frahm, *Chem. Ber.*, **119**, 2668 (1986).
13. F. Omar, A. W. Frahm, *Arch. Pharm.*, **322**, 461 (1989).
14. A. W. Frahm, G. Knupp, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2633 (1981).
15. G. Lauktien, F.-J. Volk, A. W. Frahm, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 3457 (1997).
16. L. K. Liem, A. W. Frahm, *Arch. Pharm.*, **324**, 335 (1991).
17. Г. В. Гришина, В. М. Потапов, С. А. Абдулганеева, *ХТС*, 372 (1986). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **22**, 304 (1986).]

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: grishina@org.chem.msu.ru

Поступило 12.04.2012