

А. С. Фисюк, Н. В. Поендаев

**N-3-ОКСОАЛКИЛАМИДЫ И -ТИОАМИДЫ В СИНТЕЗЕ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

**6\*. О ВЛИЯНИИ СТРУКТУРНЫХ ФАКТОРОВ НА РЕГИОНАПРАВЛЕННОСТЬ  
ЦИКЛИЗАЦИИ ПИРИДИНИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-(3-ОКСОАЛКИЛ)-  
ХЛОРАЦЕТАМИДОВ. СТРОЕНИЕ 1-(4-ГИДРОКСИ-4,6,6-ТРИМЕТИЛ-2-  
ОКСОПИПЕРИДИЛ-3)ПИРИДИНИЙХЛОРИДА**

Установлено строение 1-(4-гидрокси-4,6,6-триметил-2-оксопиперидил-3)-пиридинийхлорида. Найдены причины, влияющие на регионаправленность циклизации пиридиниевых производных N-(3-оксоалкил)хлорацетамидов.

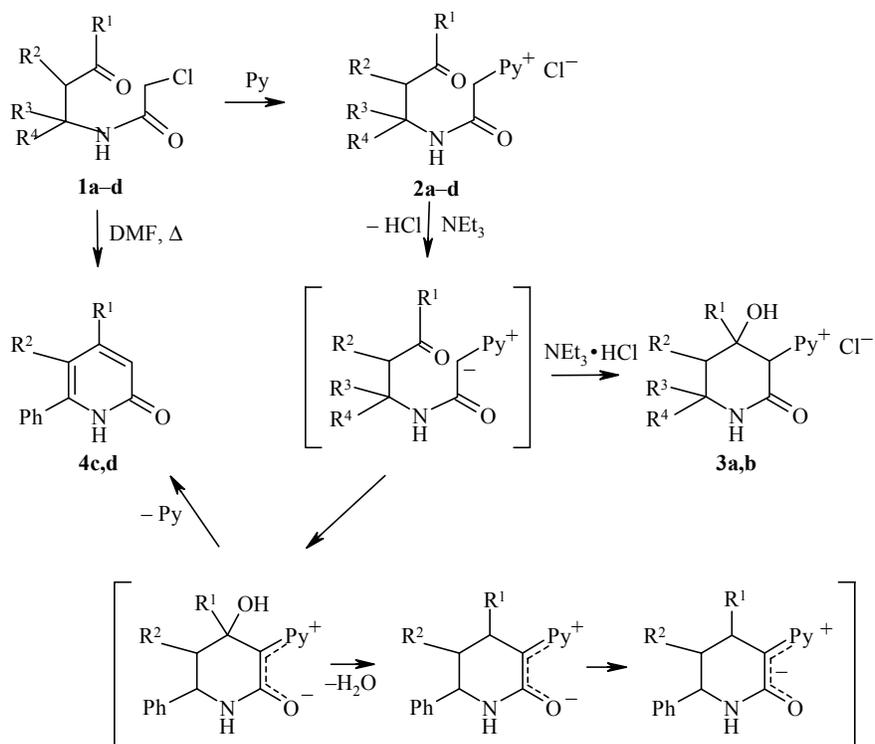
**Ключевые слова:** 1-(4-гидрокси-2-оксопиперидил-3)пиридинийхлориды, N-(3-оксоалкил)хлорацетамиды, пиридиниевые соли, внутримолекулярная циклизация, спектры ЯМР.

Пиридиниевые соли **2a–d** в зависимости от природы заместителей в 3-оксоалкильном фрагменте в основной среде циклизуются в 1-(4-гидрокси-2-оксопиперидил-3)пиридинийхлориды **3a,b** или претерпевают более глубокое превращение с образованием пиридонов-2 **4c,d** [1].

Необходимо отметить, что при циклизации соединений **2a,b** в 1-(4-гидрокси-2-пиперидинил-3)пиридинийхлориды **3a,b** образуются два новых асимметрических центра. Наличие в спектрах ЯМР этих соединений сигналов лишь единственного изомера свидетельствует о диастереоспецифичности реакции, причины которой оставались невыясненными. С целью обнаружения причин, влияющих на регионаправленность циклизации, мы изучили строение 1-(4-гидрокси-4,6,6-триметил-2-оксопиперидил-3)пиридинийхлорида (**3b**).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **3b** в растворе  $\text{DMSO-d}_6$  присутствуют сигналы двух магнитно-неэквивалентных протонов при атоме  $\text{C}_{(5)}$  (AB-система), синглетные сигналы протонов трех метильных групп, гидроксила и протона  $\text{NH}$ . Сигналы пиридиниевого катиона фиксируются в виде уширенного синглета  $\alpha\text{-H}$  при 8.99 и двух триплетов при 8.75 ( $\gamma\text{-H}$ ) и 8.22 м. д. ( $\beta\text{-H}$ ), что свидетельствует о заторможенности его вращения вокруг связи  $\text{C}_{(3)}\text{-Ru}$ . На основании этого, можно предположить наличие в гетероцикле **3b** донорно-акцепторного взаимодействия между  $\pi$ -дефицитным заместителем пиридиния и  $p$ -электронами кислорода гидроксильной группы, стабилизирующего конформацию с их *транс*-дизэкваториальным расположением *транс*-**3b**. Подобное внутримолекулярное взаимодействие было отмечено для 2-гидрокси-3-(1-пиридинию)-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолатов [2].

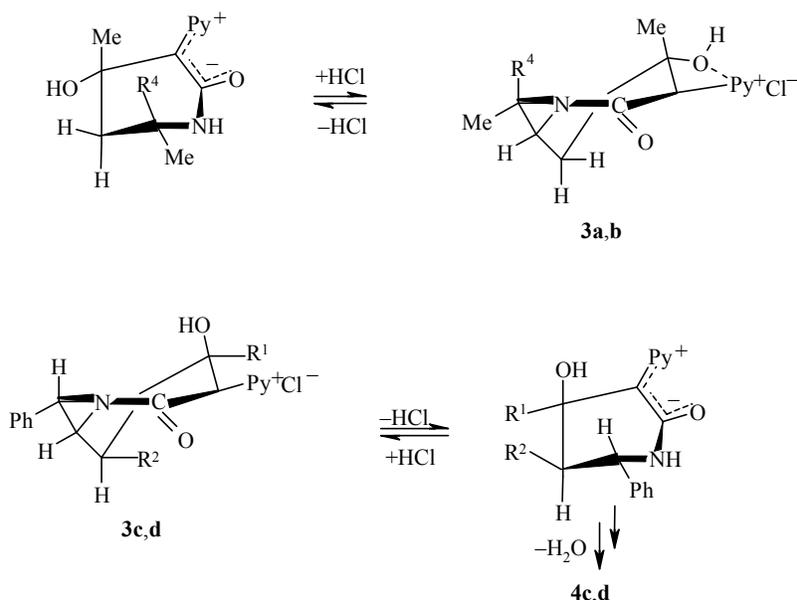
\* Сообщение 5 см. [1].



1-3 **a**  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$ , **b**  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **1, 2, 4 c**  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$ , **d**  $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^4 = \text{H}$

Добавление к раствору соединения *транс-3b* в ДМСО- $d_6$  каталитических количеств дейтеротрифторуксусной кислоты приводит к тому, что сигнал протонов  $\alpha$ -Н пиридиниевого ядра сужается и разрешается в виде дублета. По-видимому, при протонировании гидроксильной группы донорно-акцепторные взаимодействия ослабевают, что приводит к повышению лабильности пиридиниевого катиона.

В спектре соединения **3b** в растворе  $\text{CD}_3\text{OD}$  сигналы протонов  $\text{NH}$  и  $\text{OH}$  в результате обмена с растворителем отсутствуют. Протоны пиридиниевого катиона  $\alpha$ -Н оказываются магнитно-эквивалентными. Их сигнал находится при 8.98 м. д. в виде дублета, что свидетельствует о свободном вращения  $\text{Py}^+$  вокруг связи  $\text{C}_{(3)}\text{-Py}$ . Большая конформационная лабильность соединения **3b** в метаноле, по сравнению с раствором в ДМСО, обусловлена образованием водородных связей с растворителем, блокирующих *p*-электроны кислорода гидроксильной группы, что также приводит к ослаблению донорно-акцепторного взаимодействия пиридиниевого катиона с гидроксидом. Понижение температуры приводит к торможению такого вращения. Протоны  $\alpha$ -Н ( $-7^\circ\text{C}$ ) и  $\beta$ -Н ( $-25^\circ\text{C}$ ) пиридиния вначале фиксируются как уширенные синглеты, а затем, при  $-30^\circ\text{C}$ , каждый протон пиридиниевого катиона дает отдельный сигнал.



Атом водорода подвижен и при температуре  $\sim 30$  °C подвергается дейтерообмену с периодом полуобмена 0.5 ч. Отщепление протона 3-Н в соединении **3b**, вероятно, должно приводить к образованию бетаина, стабилизирующегося распределением зарядов во фрагментах  $\text{Py}^+$  и  $\text{C}_{(3)}=\text{CO}^- \leftrightarrow ^-\text{C}_{(3)}\text{C}=\text{O}$ . Необходимо отметить, что в результате дейтерообмена изменения конфигурации *транс-3b* не происходит, что свидетельствует о том, что дейтерий входит с той же стороны молекулы, с которой отщепляется протон.

На основании изложенного выше можно предположить, что региона-правленность циклизации N-(3-оксоалкил)амидов **2a–d** контролируется природой заместителей, находящихся в  $\alpha$ -положениях по отношению к карбонильной группе, а возможность дальнейших превращений образующихся при этом гетероциклов **3** зависит от их конфигурации. Когда  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  связаны в цикл, а также при наличии объемного заместителя  $\text{R}^1$ , аксиальная ориентация  $\text{R}^1$  в образующемся соединении **3** становится невыгодной. В отличие от метилзамещенных соединений **2a,b** при циклизации **2c,d** структурные факторы способствуют образованию *цис*-изомеров **3c,d**, имеющих экваториальное расположение заместителей  $\text{R}^1$  и  $\text{Py}^+$ . По-видимому, отщепление воды из соединений **3** протекает по одностадийному синхронному механизму, требующему *анти*-перипланарного расположения протона и уходящей группы, что реализуется в *цис-3c,d*. Дальнейшие превращения образующихся интермедиатов связаны с миграцией двойной связи в положение  $\text{C}_{(5)}=\text{C}_{(6)}$  и последующим отщеплением гидрохлорида пиридиния.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **3b** записаны на приборе Bruker-AC 200 P (200 и 50 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС.

**Соединение 3b** получено по методике работы [1].

**1-(4-Гидрокси-4,6,6-триметил-2-оксопиперидил-3)пиридинийхлорид (3b)**. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  м. д. ( $J$ , Гц): 8.98, 8.71, 8.16 (5H, д, т, т, Py); 5.89 (1H, с,  $\text{C}_{(3)}\text{-H}$ ); 2.18 (2H, с,  $\text{C}_{(5)}\text{H}_2$ ); 1.54 (3H, с,  $\text{C}_{(6)}\text{-CH}_3$ ); 1.29 (3H, с,  $\text{C}_{(6)}\text{-CH}_3$ ); 1.13 (3H, с,  $\text{C}_{(4)}\text{-CH}_3$ ); (ДМСО- $d_6$ ): 8.99, 8.75, 8.22 (5H, уш. с, т, т, Py); 8.50 (1H, с, NH); 6.15 (1H, с, OH); 5.90 (1H, с,  $\text{C}_{(3)}\text{-H}$ ); 2.11 (1H, д,  $^2J = 14.5$ ,  $\text{C}_{(5)}\text{-H}$ ); 2.02 (1H, д,  $^2J = 14.5$ ,  $\text{C}_{(5)}\text{-H}$ ); 1.45 (3H, с,  $\text{C}_{(6)}\text{-CH}_3$ ); 1.28 (3H, с,  $\text{C}_{(6)}\text{-CH}_3$ ); 1.04 (3H, с,  $\text{C}_{(4)}\text{-CH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 163.4 (NCO); 146.5, 146.5, 146.4, 127.1, 127.1 (Py); 75.4 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 70.5 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 51.4 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 45.9 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 32.7 ( $\text{C}_{(6)}\text{-CH}_3$ ); 30.6 ( $\text{C}_{(6)}\text{-CH}_3$ ); 25.8 ( $\text{C}_{(4)}\text{-CH}_3$ ).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 99-03-33013а).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. С. Фисюк, Н. В. Поендаев, Ю. Г. Бундель, ХГС, 1682 (1998).
2. А. М. Шестопапов, Ю. А. Шаранин, Л. А. Родиновская, В. П. Литвинов, ЖОрХ, 26, 1588 (1990).

Омский государственный университет,  
Омск 644077, Россия  
e-mail: fis@univer.omsk.su

Поступило в редакцию 18.09.2000