

А. Т. Солдатенков, А. В. Темесген, К. Б. Полянский,  
И. А. Бекро, С. А. Солдатова, А. А. Пунов, Н. Д. Сергеева

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЗИНОВ

### 8\*. ОДНОРЕАКТОРНОЕ ОКИСЛЕНИЕ 4-АРИЛ- И 4-МЕТИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ В 1-ФОРМИЛАМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ АЛКАН-3-ОНЫ

Осуществлено однореакторное окисление перманганатом калия ряда 4-арил- и 4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов в 1-формиламинозамещенные 3-арилпропан-3-оны и бутан-3-оны. Изучено влияние природы субстрата, температуры и катализаторов межфазного переноса на выход аминоканонов. Предполагается, что реакция протекает через промежуточное образование 3,4-дигидроксипиперидин-2-онов, которые затем претерпевают окислительную дедикализацию с элиминированием одного атома углерода.

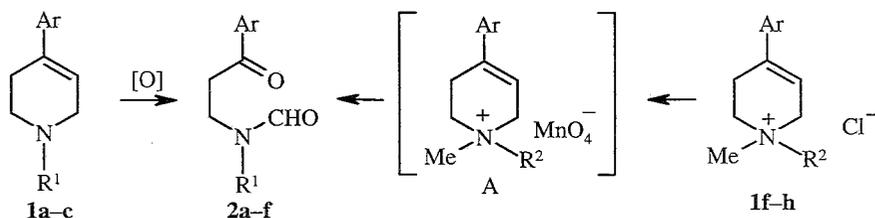
**Ключевые слова:** 1-аминобутан-3а, окисление 1,2,3,6-тетрагидропиридинов.

Проведение классической реакции Вагнера при несколько повышенных температурах (20–30 °С) позволяет активировать 4-арилтетрагидропиридины и ввести сразу три функциональные группы в пиперидиновое кольцо [2, 3]. В этих условиях стабильными продуктами оказываются 3,4-дигидроксипиперидин-2-оны. Позднее нами было установлено (см. предварительное сообщение [4]), что если в качестве окисляемого субстрата использовать гидрохлорид 1-метил-4-фенилтетрагидропиридина (**1a**), то в тех же мягких условиях реакция останавливается на стадии образования 1-(N-формил-N-метил)амино-3-фенилпропан-2-она (**2a**) — продукта более глубокого окислительного процесса. В связи с этим в настоящей работе изучено влияние строения субстрата, температуры, катализаторов межфазного переноса и растворителей на глубину окисления тетрагидропиридинов перманганатом калия.

Прежде всего представлялось важным установить возможность и степень более глубокого окисления различных 4-арилтетрагидропиридинов **1a–e** в виде свободных оснований при более высоких температурах по сравнению с условиями, изложенными в работах [2, 3]. Оказалось, что, во-первых, субстраты **1a–e** окислялись перманганатом калия в ацетонитриле при 50–60 °С до 1-(N-метил-N-формил)амино-3-арилалкан-3-онов **2a–e** и, во-вторых, выход последних (48–56%) мало зависел от замены в исходных

\* Сообщение 7 см. [1].

веществах фенильной группы при C<sub>(4)</sub> на электроноакцепторную γ-пиридильную (субстраты **1a,c**) или N-метильной группы на N-(*para*-хлор)-бензильную (субстраты **1a,b**). Введение в *para*-положение фенильного заместителя при C<sub>(4)</sub> пиперидеинового цикла таких электронодонорных заместителей, как метильная или метоксильная группа (т. е. переход от исходного **1a** к субстратам **1d,e**), резко сказывается на процессе окисления. В диапазоне температур 50–60 °C субстраты **1d,e** окислялись (продолжительность реакции 0.5–1 ч) с образованием сложных смесей продуктов, из которых аминокетоны **2d,e** удалось выделить с малыми выходами и лишь осуществление реакции при охлаждении до –15–20 °C (продолжительность реакции 2 ч) позволяет их получить с удовлетворительными выходами (47–63%). При этом субстрат с метоксильной группой является более реакционноспособным и его окисление должно проводиться только при минусовых температурах.



**1a,b,f,g, 2a,b,f** Ar = Ph; **1c,h, 2c** Ar = 4-Py; **1d, 2d** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-*p*;  
**1e, 2e** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-*p*; **1a,c-e, 2a,c-e** R<sup>1</sup> = Me; **1b, 2b** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-*p*;  
**1f, 2f** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>Ph; **1g,h** R<sup>2</sup> = H

Поскольку окисление в условиях межфазного катализа позволяет более эффективно использовать окислитель и снизить температуру окисления [5], мы изучили окисление тетрагидропиридинов **1a,b** перманганатом калия (в соотношении 1:1) в присутствии некоторых четвертичных солей аммония в качестве катализаторов межфазного переноса (см. экспериментальную часть). Установлено, что окисление происходит также с образованием аминокетонов **2a,b** и наблюдается уже при комнатной температуре, выход (40–48%) в незначительной мере определяется строением использованных субстрата и катализатора. При охлаждении до 0 °C эта реакция, как и оксидигидроксилирование, не идет (по данным ТСХ). Окисление субстрата **1a** до аминокетона **2a** протекает и в отсутствие перманганата калия, если в качестве окислителя использовать воздух, барботируемый через реакционную смесь, содержащую тетрабензиламмоний-йодид, при температуре 80 °C.

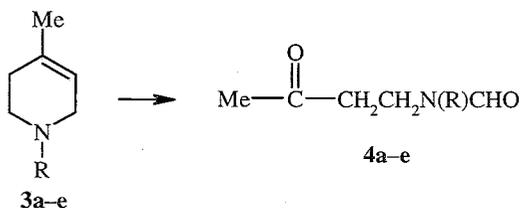
Необходимость очистки реакционной смеси от катализатора и продуктов его окисления снижает эффективность процесса, поэтому была изучена возможность окисления субстратов **1a,c** (в виде гидрохлоридов **1g,h**) без добавления внешнего катализатора. Ожидалось, что четвертичные соли **1g,h** могут служить моделью межфазных катализаторов за счет образования промежуточных продуктов замещения аниона хлора на перманганат-анион. Подобные продукты (A), являющиеся носителями перманганат-аниона как противоиона, по-видимому, могут подвергаться самоокислению (по типу автокатализа). В данном же случае при комнатной

температуре вместо диоллактамов [2, 3] наблюдалось образование продуктов более глубокого окисления: четвертичные соли **1g,h** легко превращались в аминокетоны **2a,c** (выход 43–85%).

При аналогичном окислении *N*-бензил-*N*-метилтетрагидропиридиний-хлорида **1f** ожидаемое раскрытие гетероцикла должно сопровождаться не только элиминированием одного циклического атома углерода  $C_{(3)}$ , но и отщеплением *N*-метильной или *N*-бензильной группы. Из полученной при этом сложной смеси продуктов удалось выделить и охарактеризовать лишь *N*-бензильное производное аминоканона **2f** (выход 7%).

Окисление 4-арилтетрагидропиридина **1a** в виде свободного основания в аминокетон **2a** может быть резко ускорено добавлением в реакционную смесь уксусной кислоты. В этом случае исходный субстрат **1a** реагирует полностью (ТСХ контроль) при комнатной температуре за 15 мин, по-видимому, за счет более эффективного разложения окислителя в кислой среде, а также протонирования субстрата **1a**.

При изучении окисления ряда 4-метилзамещенных тетрагидропиридинов **3a–e** установлено, что уже при комнатной температуре все исходные соединения, независимо от природы заместителя при атоме азота, под действием перманганата калия гладко превращаются в *N*-формиламинобутан-3-оны **4a–e**, полученные, как и аминоканоны **2a–f**, в виде бесцветных вязких жидкостей (выход 60–69%). Использование межфазного катализатора в случае окисления субстрата **3e** привело к снижению выхода аминоканона **4e** почти вдвое.



a R = Me; b R = Et; c R =  $CH_2Ph$ ; d R =  $CH_2C_6H_4Cl-p$ ; e R =  $CH_2$ -нафтил-1

Эти результаты свидетельствуют о том, что замена арильного заместителя при  $C_{(4)}$  на метильный уменьшает устойчивость промежуточных продуктов окисления типа пиперидиндиолов и лактамдиолов и приводит к более эффективному протеканию последующих процессов дециклизации-элиминирования с образованием стабильных в мягких температурных условиях *N*-формиламинобутанонов.

Строение всех аминоканонов подтверждено элементарным анализом и спектральными данными (см. табл. 1 и 2). В их ИК спектрах присутствуют по две полосы поглощения карбонильных групп (кетонной при 1716–1660 и амидной при 1660–1635  $cm^{-1}$ ). Для спектров ЯМР  $^1H$  аминоканонов типичным является наличие триплетных сигналов протонов двух метиленовых групп, находящихся между амидным азотом и карбонильной группой (в области 2.4–3.8 м. д.,  $J = 6.0–6.7$ ), и синглетного сигнала формильного протона (при 8.01–8.37 м. д.), причем сигналы указанных групп удвоены, что свидетельствует о существовании *Z'*-, *E'*-конформационных изомеров за счет заторможенности вращения вокруг амидной связи.

## Физико-химические характеристики аминоканонов 2 и 4

Окисляемое соединение/ метод синтеза	Синте- зированное соединение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	$M^+$	Выход, % (метод синтеза)
			C	H	N			
1a/A/Б/Г	2a	$C_{11}H_{13}NO_2$	<u>68.93</u> 69.11	<u>7.22</u> 6.81	<u>7.10</u> 7.33	1675, 1545	191	53 (A), 48 (B), 30 (Г)
1g/B	2a							85 (B)
1b/A/Б	2b	$C_{17}H_{16}ClNO_2$	<u>67.02</u> 67.66	<u>5.75</u> 5.31	<u>4.66</u> 4.64	1680, 1640	301	56 (A), 40 (B)
1c/A	2c	$C_{10}H_{12}N_2O_2$	<u>61.96</u> 62.50	<u>6.47</u> 6.25	<u>14.21</u> 14.58	1676, 1646	192	48 (A)
1h/B	2c							43 (B)
1d/A	2d	$C_{12}H_{15}NO_2$	<u>70.13</u> 70.24	<u>7.45</u> 7.32	<u>6.72</u> 6.83	1700, 1640	205	63 (A)
1e/A	2e	$C_{12}H_{15}NO_3$	<u>65.32</u> 65.16	<u>6.96</u> 6.79	<u>6.21</u> 6.34	1700, 1640	221	47 (A)
1f/B	2f	$C_{17}H_{17}NO_2$	<u>76.33</u> 76.41	<u>6.61</u> 6.37	<u>5.11</u> 5.24	1705, 1660	267	7 (B)
3a/A	4a	$C_6H_{11}NO_2$	<u>55.78</u> 55.81	<u>8.50</u> 8.53	<u>10.13</u> 10.85	1680, 1635	129	65 (A)
3b/A	4b	$C_7H_{13}NO_2$	<u>58.57</u> 58.74	<u>9.29</u> 9.09	<u>9.29</u> 9.79	1678, 1636	143	60 (A)
3c/A	4c	$C_{12}H_{15}NO_2$	<u>70.75</u> 70.24	<u>6.83</u> 7.32	<u>6.49</u> 6.83	1707, 1660	205	69 (A)
3d/A	4d	$C_{12}H_{14}ClNO_2$	<u>60.40</u> 60.13	<u>5.98</u> 5.85	<u>5.93</u> 5.85	1713, 1649	239	65 (A)
3e/A/Б	4e	$C_{16}H_{17}NO_2$	<u>75.59</u> 75.29	<u>6.83</u> 6.67	<u>5.69</u> 5.49	1685, 1640	255	60 (A), 30 (B)

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н аминоканонных 2а-г и 4а-е (δ, м. д., J (Гц))

Соединение	1-CH <sub>2</sub> (2 т по 1Н)	2-CH <sub>2</sub> (2 т по 1Н, J = 6.0–6.7)	1-NCHO (2 с по 0.5Н)	3-R <sup>2</sup>	1-NR <sup>1</sup>
<b>2а*</b>	3.74 и 3.72	3.23 и 3.30	8.02 и 8.18	7.48–7.94 (5Н, м, Ph)	2.88 и 3.03 (по 1.5 Н, 2 с, Me)
<b>2б</b>	3.65 и 3.70	3.12 и 3.28	8.28 и 8.37	7.15–7.9 (5Н, м, Ph)	4.51 и 4.53 (по 1Н, 2 с, CH <sub>2</sub> Ar); 7.15–7.9 (4Н, м, H <sub>аром</sub> )
<b>2с</b>	3.80 и 3.76	3.25 и 3.30	8.01 и 8.2	7.75 и 8.85 (по 2Н, д. д, J = 4.5 и 1.5)	2.92 и 3.12 (по 1.5 Н, с, Me)
<b>2д</b>	3.75 и 3.73	3.25 и 3.28	8.05 и 8.13	2.38 (3Н, с, 4-ArMe); 7.25 и 7.83 (по 2Н, д. д, J = 8.0 и 2.0, H <sub>аром</sub> )	2.81 и 3.12 (по 1.5 Н, 2 с, Me)
<b>2е*<sup>2</sup></b>	3.67 и 3.70	3.13 и 3.2	8.0 и 8.13	3.85 (3Н, с, OMe); 6.91 и 7.9 (по 2Н, д. д, J = 8.7 и 3.3 и т, J = 8.1, H <sub>аром</sub> )	2.84 и 2.99 (по 1.5 Н, 2 с, Me)
<b>2г</b>	3.9–4.2 (м)	3.4–3.6(м)	8.02 и 8.11	7.1–7.7 (5Н, м, Ph)	4.45 (2Н, уш. с, CH <sub>2</sub> Ar); 7.1–7.7 (5Н, м, Ph)
<b>4а*<sup>3</sup></b>	3.23 и 3.21	2.43 и 2.45	7.65 и 7.77	1.85 (1Н, с, Me)	2.5 и 2.66 (по 1.5 Н, 2 с, Me)
<b>4б</b>	3.38 и 3.36	2.58 и 2.61	7.87 и 7.91	2.0 и 2.05 (по 1.5 Н, 2с, Me)	0.96 и 1.03 (по 1.5Н, т, J = 8.0, Et); 3.16 (2Н, к, Et)
<b>4с</b>	3.30 и 3.28	2.42 и 2.5	8.05 и 8.1	1.8 и 1.9 (по 1.5 Н, 2с, Me)	4.25 и 4.33 (по 1Н, 2с, CH <sub>2</sub> ); 7.05–7.2 (5Н, м, Ph)
<b>4д</b>	3.48 и 3.43	2.58 и 2.71	8.2 и 8.26	2.03 и 2.1 (по 1.5 Н, 2с, Me)	4.4 и 4.45 ( по 1Н, 2 с, CH <sub>2</sub> ); 7.16 и 7.33 (по 2Н, 2 д, J = 8.5, H <sub>аром</sub> )
<b>4е</b>	3.56 и 3.41	2.4 и 2.72	8.3 и 8.35	1.9 и 2.05 (по 1.5 Н, 2с, Me)	4.93 и 5.05 (по 1Н, 2 д, J = 14.0, CH <sub>2</sub> ); 7.4–8.1 (7Н, м, H <sub>аром</sub> )

\* Расчетный спектр ЯМР <sup>1</sup>Н для Z'-изомера **2а**: 3.02 (NMe); 3.06 (2-CH<sub>2</sub>); 3.55 (1-CH<sub>2</sub>); 7.39 (3CH, Ph); 7.97 (2CH, Ph); 8.57 (CHO). Спектры ЯМР <sup>13</sup>С **2а**: Экспериментальный: 29.43 и 35.39 (Me); 36.05 и 36.58 (2-С); 40.38 и 44.36 (1-С); 127.8, 128.5, 133.4 и 136.45 (6 × С, Ph); 162.7 и 163.0 (NCHO); 197.2 и 198.3 (С=О). Расчетный для Z'-изомера (в квадратных скобках для E'-изомера): 34.9 (Me) [29.8]; 37.6 (2-С) [37.6]; 42.2 (1-С) [52.6]; 127.48 и 127.54 (4 × С, Ph) [127.4 и 127.54]; 132.7 (С, Ph) [132.7]; 135.3 (С<sub>четв</sub>, Ph) [135.3]; 166.9 (NCHO) [166.9]; 194.7 (С=О) [194.7].

\*<sup>2</sup> Спектр ЯМР <sup>13</sup>С **2е**: 29.6 (NMe); 35.6–44.65 (2- и 1-CH<sub>2</sub>); 55.5 (OMe); 113.8, 113.9, 129.6, 113.02 и 113.33 (Ph); 162.7 и 163.8 (NCO); 195.6 и 196.75 (С–С=О).

\*<sup>3</sup> В спектрах ЯМР <sup>13</sup>С соединений **2а–е** карбонильный углерод групп NCHO дает сигнал при 162–163 м. д., а групп COMe – при 205–207 м. д.

Интегральная интенсивность этих сигналов свидетельствует о том, что рассматриваемые поворотные изомеры образуются в соотношении 1:1 для всех синтезированных аминоканонных.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  карбонильный углерод амидной группы всех соединений резонирует в области 162–163.8, кетонный углерод – 195–198 м. д. в случае арилкетонов **2а–е**, и при 205–207 м. д. – в случае бутанонов **4а–е**. Сопоставление химических сдвигов в расчетных и экспериментальных спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , полученных для молекулы **2а**, показывает их хорошую сходимость (см. табл. 2).

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод о возможности более глубокого однореакторного окисления 4-арил- и 4-метилзамещенных 1,2,3,6-тетрагидропиридинов перманганатом калия до 1-(формил)аминоканон-3-онов. Наличие электронодонорных заместителей при  $\text{C}_{(4)}$  тетрагидропиридинов, применение катализаторов межфазного переноса, окисление субстратов в виде четвертичных солей или в присутствии уксусной кислоты приводят к ускорению реакций окисления тетрагидропиридинов до N-формиламиноканонных и дает возможность препаративного синтеза последних при комнатной или более низкой температуре. Варьирование строения алкильных и арилалкильных заместителей при атоме азота пиперидинового цикла не оказывает существенного влияния на направление окисления и выход алканонных.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  регистрировали в импульсном режиме на спектрометрах Bruker AM-300 (300 МГц) и AC-200 (200 МГц) в растворах дейтерохлороформа. Различие между сигналами  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}$  и  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{\text{четв}}$  в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  получено при использовании стандартной программы JMODXN для редактирования спектра. Расчеты спектров ЯМР проводили с использованием программы ACDlabs. ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках KBr. Масс-спектры получены на приборе MX-1303. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Разделение и очистку осуществляли колоночной хроматографией на силикагеле марки L-60 (40/100). Физико-химические характеристики и данные спектров ЯМР представлены в табл. 1 и 2.

**1-(N-Формил)амино-3-арилпропан-3-оны (2а–е).** (Общая методика). А. К раствору 2.4 ммоль 4-арилтетрагидропиридинов **1а–с** в смеси 50 мл ацетонитрила и 5 мл воды добавляют за 10 мин при комнатной температуре 0.57 г (3.6 ммоль) перманганата калия, смесь перемешивают 1 ч при 50 °С (ТСХ контроль). Осадок диоксида марганца отделяют и промывают горячим ацетонитрилом (3 × 20 мл). Фильтраты упаривают под вакуумом, остаток очищают на колонке с силикагелем (элюент гексан, затем эфир). Соединения **2а–с** – густое бесцветное масло. В случае синтеза соединений **2d,e** окисление субстрата **1d** проводят аналогично при охлаждении реакционной смеси до –15–0 °С, а субстрата **1e** – при 0–+20 °С.

Б. К раствору 3 ммоль 4-фенилтетрагидропиридинов **1а, б** в 30 мл хлористого метилена добавляют 1.5 ммоль катализатора межфазного переноса (тетрабутиламмонийиодида (ТБАИ), триэтилбензиламмонийхлорида (ТЭБАХ) или цетилтриметиламмонийбромид (ЦТМАБ)) и затем при комнатной температуре за 10 мин раствор 3 ммоль перманганата калия в 30 мл воды. Смесь перемешивают 1 ч (ТСХ контроль). Осадок диоксида марганца отделяют и промывают хлористым метиленом (5 × 10 мл). Фильтраты объединяют и после экстракции водой катализатора упаривают под вакуумом. Остаток разделяют колоночной хроматографией. По данным ТСХ, при 0 °С реакция окисления не идет. Аналогичное окисление субстрата **1а** в бензоле воздухом приводит к образованию аминокетона **2а** с выходом 10%.

В. К суспензии 0.5 г (2.4 ммоль) гидрохлорида 1-метил-4-фенилтетрагидропиридина **1g** в смеси 25 мл ацетона с 10 мл воды добавляют за 10 мин 0.76 г (4.81 ммоль) перманганата калия и перемешивают реакционную смесь 2 ч при комнатной температуре. Далее, обрабатывая по методу А, получают 0.4 г (85%) амидокетона **2a**.  $R_f$  0.73 (ацетон) и 0.49 (эфир). Аналогично из 2 г (7.7 ммоль) гидрохлорида 1-метил-4-(4-пиридил)тетрагидропиридина **1h** получают 0.78 г (43%) амидокетона **2c**.  $R_f$  0.4 (ацетон). Аналогично окислением 0.5 г (1.67 ммоль) бензилхлорида 1-метил-4-фенилтетрагидропиридина **1f** с выходом 7% синтезируют амидокетон **2f**.  $R_f$  0.73 (ацетон).

Г. К раствору 1.6 г (9 ммоль) пиперидина **1a** в смеси 56 мл ацетона, 12 мл воды и 1.2 мл уксусной кислоты добавляют за 5 мин при комнатной температуре раствор 2 г (12.5 ммоль) перманганата калия в смеси 35 мл ацетона и 8 мл воды. Смесь перемешивают 15 мин (ТСХ контроль). Затем к смеси, охлажденной до 0 °С, добавляют 1 г нитрата натрия и 20 мл разбавленной (1 : 8) серной кислоты и перемешивают до полного растворения диоксида марганца. Образовавшийся раствор насыщают хлоридом натрия и экстрагируют эфиром (3 × 20 мл). Эфирный экстракт промывают 5% водным раствором гидроксида натрия, затем насыщенным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителей получают 0.53 г (30%) амидокетона **2a**.

**N-Замещенные 1-(формиламино)бутан-3-оны (4a–e)** получают по методу А, добавляя окислитель при охлаждении и затем перемешивая смесь 1.5–2 ч при комнатной температуре. Соединение **4e** получают также по методу Б.

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 99-03-32940a).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Т. Солдатенков, Т. П. Христофорова, А. В. Темесген, Б. Н. Анисимов, Б. Б. Аверкиев, Л. Н. Кулешова, В. Н. Хрусталева, М. Ю. Антипин, Н. Н. Лобанов, *ХТС*, 776 (2001).
2. А. Т. Солдатенков, И. А. Бекро, Ж. А. Мамырбекова, С. А. Солдатова, А. Темесген, Н. Д. Сергеева, Л. Н. Кулешова, В. Н. Хрусталева, *ХТС*, 222 (1996).
3. А. Т. Солдатенков, И. А. Бекро, С. А. Солдатова, Э. Гловер, А. Темесген, Л. Н. Кулешова, В. Н. Хрусталева, Н. Д. Сергеева, *Изв. РАН. Сер. хим.*, 2020 (1997).
4. А. Т. Soldatenkov, A. W. Temesgen, I. A. Bekro, T. P. Khristoforova, S. A. Soldatova, V. N. Anissimov, *Mendeleev Commun.*, No. 6, 243 (1997).
5. Э. Демлов, З. Демлов, *Межфазный катализ*, Мир, Москва, 1987, 485.

Российский университет дружбы народов,  
Москва 117198  
e-mail: NVENSKOVSKI @ mx.pfu.edu.ru

Поступило в редакцию 16.06.99