

А. Т. Солдатенков, И. А. Бекро, Ж. А. Мамырбекова,
С. А. Солдатова, Э. Гловер, Н. Д. Сергеева,
Л. Н. Кулешова, В. Н. Хрусталеv

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЗИНОВ

4*. СОЧЕТАНИЕ 4-АРИЛ-1,2,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ С СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ АКТИВИРОВАННУЮ МЕТИЛЬНУЮ ГРУППУ. СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 2-АЦИЛМЕТИЛЕН- И 2-НИТРОМЕТИЛЕН-1,2,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ

На примере 1-алкил-4-арил-1,2,5,6-тетрагидропиридинов открыта новая реакция окислительного $C_{(sp^3)}-C_{(sp^3)}$ сочетания с соединениями, содержащими активную метильную группу. Установлено, что при взаимодействии указанных Δ^3 -пиперидинов с метилкетонами или нитрометаном в присутствии $KMnO_4$ образуются их 2-ацетилметил- или 2-нитрометил-производные соответственно.

Ранее нами было установлено, что окисление 1-алкил-4-арил-1,2,5,6-тетрагидропиридинов в среде вода—ацетонитрил в присутствии $KMnO_4$ приводит к соответствующим β,γ -дигидрокси- α -пиперидонам [2] или 1,2,5,6-тетрагидро- α -пиперидонам [1]. Замена ацетонитрила на ацетон (при сохранении других условий реакции) приводит к изменению направления реакции: вместо окислительного кетогидроксилирования основным становится окислительное сочетание (формально $C_{(sp^3)}-C_{(sp^3)}$) ацетона с аллиламинным фрагментом исходного пиперидина, что приводит к образованию 2-ацетилметилтетрагидропиридиновой системы (об этом мы кратко сообщали в работе [3]). Некоторую аналогию с указанным превращением имеет лишь окислительное сочетание индоксила с образованием индиго, ускоряющееся в щелочной среде [4]. Еще один известный нам пример сочетания 4a,9-диаза-1,2,4a,9a-тетрагидрофлуорена с нитрометаном и рядом метиленактивных соединений в присутствии MnO_2 [5] имеет, однако, в своей основе окисление анилинового фрагмента до *пара*-хинониминного, который затем нуклеофильно сочетается с CN -кислотами (формально $C_{(sp^2)}-C_{(sp^3)}$ сочетание).

В настоящей работе изучалась возможность расширения границ окислительного сочетания в присутствии $KMnO_4$ ряда CN -активных соединений (ацетона, ацетофенона, 2-ацетилтиофена и нитрометана) с 4-арилзамещенными 1,2,5,6-тетрагидропиридинами (Ia—г). Последние имеют при атоме азота метильную или этильную группу, так как их N-незамещенные аналоги в этой реакции полностью осмоляются. В результате взаимодействия указанных реагентов получены 4-ацетилметил- (IIa—д) и 2-нитрометил-4-арил-1,2,5,6-тетрагидропиридины (IIe, ж), характеристики и спектры ЯМР 1H и ^{13}C которых представлены в табл. 1 и 2.

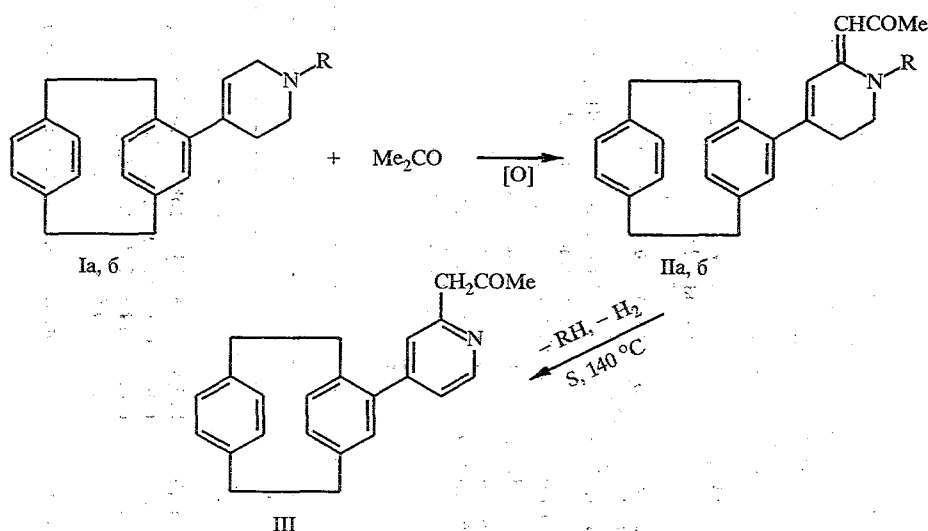
В случае окислительного сочетания пиперидинов Ia, б с ацетоном показано, что увеличение алкильной цепи при атоме азота не оказывает существенного влияния на направление реакции. В обоих случаях с высоким выходом образуются 2-ацетилметил-1-метил- (IIa) и 2-ацетилметил-1-этил-4-([2.2]парациклофан-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиперидин (IIб) соответственно. Введение ацетонилиденового заместителя в одно из α -положений гетероцикла легко подтверждается химическим путем —

* Сообщение 3 см. [1].

Характеристики синтезированных соединений *

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			$T_{пл}, ^\circ C$	R_f (эфир)	ИК спектр, λ, cm^{-1}	Масс-спектр, m/z ($I, \%$)	Выход, %
		C	H	N					
Пб	$C_{26}H_{29}NO$	<u>83.83</u> 84,10	<u>7.92</u> 7,82	<u>4.13</u> 3,77	Масло	0,42	1690	$[M]^+$ 371 отсутствует, $[M - C_3H_4]^+$ 331(10), $[M - C_4H_5]^+$ 319(3), $[M - CH_2COCH_3]^+$ 315(100), 104(70)	70
(E)-Пв	$C_{15}H_{17}NO$	<u>80.10</u> 79,29	<u>7.30</u> 7,48	<u>6.00</u> 6,16	Масло	0,38	1680	$[M]^+$ 227(68), $[M - CH_3]^+$ 219(100), 210(16), $[M - COCH_3]^+$ 184(42), $[M - Ph]^+$ 150(21), $M^+/2$ 113, 59(47), 105(53), 77(63), 57(79)	30
(Z)-Пв	$C_{15}H_{17}NO$	<u>80.05</u> 79,29	<u>7.18</u> 7,48	<u>5.91</u> 6,16	Масло	0,19	1685	M^+ 227	12
Пг	$C_{20}H_{19}NO$	<u>83.45</u> 83,04	<u>6.41</u> 6,57	<u>4.49</u> 4,87	112...115	0,6	1679	$[M]^+$ 289(91), $[M - CH_3]^+$ 272(100)	7
Пд	$C_{18}H_{17}NOS$	<u>73.57</u> 73,22	<u>5.57</u> 5,78	<u>4.80</u> 4,74	131...134	0,6	1682	$[M]^+$ 295(100), $[M - CH_3]^+$ 280(71), $[M - CS]^+$ 251(188), $[M - Ph]^+$ 218(19), $[M - C_4H_3S]^+$ 212(19), $[M - O=C-C_4H_3S]^+$ 184(96), 77(83)	6
Пе	$C_{13}H_{14}N_2O_2$	<u>67.82</u> 67,44	<u>6.07</u> 6,21	<u>12.17</u> 12,09	Масло	0,6* ²	1352, 1537, 1620, 1640	M^+ 230	40
Пж	$C_{14}H_{16}N_2O_2$	<u>68.78</u> 68,37	<u>6.55</u> 6,94	<u>11.47</u> 11,73	Масло	0,76* ²	1371, 1556, 1636	M^+ 244	16
Пз	$C_{24}H_{23}NO$	<u>83.99</u> 84,45	<u>6.50</u> 6,74	<u>4.31</u> 4,10	47...49	0,41	1700	M^+ 341	30

* Характеристики соединения (E)-Па приведены ранее в кратком сообщении [3].
*² В системе бензол-эфир, 2 : 1.



Ia, IIa R = Me; Ib, IIb R = Et

ароматизацией соединений IIa,6 нагреванием с серой. В спектре ПМР получаемого при этом пиридина (III) появляются три сигнала, мультиплетность и химические сдвиги которых однозначно свидетельствуют об ароматизации гетероцикла и замещении при атомах C(4) и C(2). Сигнал при 2,7 м. д. (3H, с) подтверждает наличие группы CH₃ ацетильного фрагмента в молекуле III. Данные РСА ацилметиленипроизводного IIa* [6] показывают, что гетероцикл находится в конформации искаженного полукресла. Расположение заместителей относительно экзоциклической двойной связи свидетельствует о большой (E)-конфигурационной устойчивости молекулы (соединение (E)-IIa получено с выходом 75%). Система парациклофана развернута на угол 29,5° относительно плоскости пиперидина.

Рассмотрение спектров ПМР соединений IIa,6 позволяет сделать (с учетом данных РСА) надежное отнесение двух синглетных сигналов, регистрируемых при 5,13...5,26 и 8,21...8,26 м. д. Первый из них соответствует ожидаемой области резонанса винильного протона, который находится при атоме C(3) гетероцикла. По сравнению с сигналом соответствующего протона в исходных пиперидинах Ia,6 [1] он претерпел сильнополюсный сдвиг на $\Delta\delta = 0,69...0,49$ м. д. благодаря влиянию магнитной анизотропии атома кислорода ацетильной группы. Второй сигнал наблюдается в рекордно слабой для винильных протонов области и относится к экзоциклическому метиновому протону. Столь значительное его смещение связано с влиянием двух электроотрицательных гетероатомов, входящих в систему ацилдиенамина. Указанные два синглета могут служить реперными сигналами при подтверждении строения других аналогичных производных. Действительно, при конденсации 4-фенил- Δ^3 -пиперидина (Iв) с ацетоном, ацетофеноном и 2-ацетилтиофеном были получены 2-ацилметиленипроизводные (IIв—д), в спектрах ПМР которых также регистрируются «характеристические» пары синглетных сигналов в области 5,08...5,78 м. д. (3-H) и 8,33...8,54 м. д. (CH=CO).

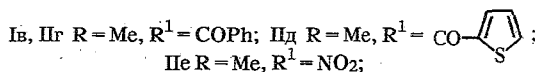
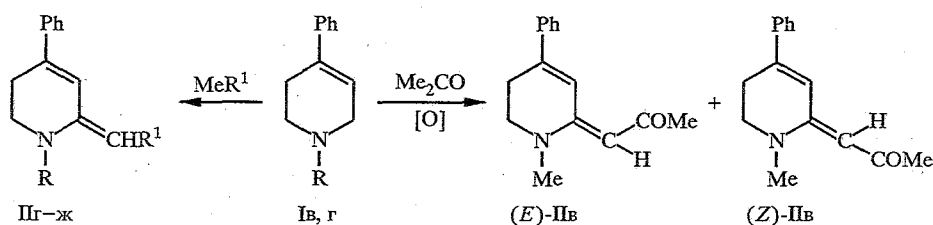
В одном случае удалось хроматографически выделить два конфигурационно изомерных по экзоциклической олефиновой связи продукта (E)-IIв и (Z)-IIв, которые получены с выходом соответственно 30 и 12%. Проблемы отнесения веществ IIв к (E- или Z-) ряду решалась на основании сравнения спектров ЯМР ¹H и ¹³C со спектрами контрольного соединения IIa, (E)-строение которого установлено методом РСА.

Данные спектров ЯМР синтезированных соединений

Соединение	Спектр ПМР, химический сдвиг, δ , м. д., КССВ (J , Гц)						
	Гетероцикл			Заместители			
	3-(1Н)	5-Н	6-Н	=CH(c)	COR ¹	N-R	C(4)-Ar
(E)*-IIa	5,13 (c)	2,45 (1Н, м), 2,79 (1Н, м)	3,40 (2Н, м)	8,21	2,21 (3Н, c)	2,91 (3Н, c)	6,46...6,54 (4Н, м); 6,57 (1Н), 6,68 (1Н) и 6,83 (1Н) (три д. д, $J = 7,9$ и 1,8)
IIб*	5,26 (c)	2,60...2,90 (2Н, м)	3,32 (2Н, м)	8,26	2,25 (3Н, c)	1,26 (3Н, т, CH ₃); 3,4 (2Н, к, CH ₂)	6,36...6,95 (7Н, м)
(E)-IIв	5,08 (c)	2,68 (2Н, т, $J = 7,0$)	3,35 (т, $J = 7,0$)	8,38	2,12 (3Н, c)	2,91 (3Н, c)	7,33 (3Н, м); 7,55 (2Н, д, $J = 8,2$)
(Z)-IIв	5,09 (c)	3,35...3,60 (4Н, уш. м)		8,33	2,15 (3Н, c)	3,0 (3Н, c)	7,33 (3Н, м), 7,6 (2Н, м)
IIг	5,78 (c)	2,77 (2Н, т, $J = 7,0$)	3,47 (т, $J = 7,0$)	8,54	7,40...7,90 (5Н, м)	3,07 (3Н, c)	7,25...7,7 (5Н, м)
IIд	5,08 (c)	2,68 (2Н, т)	3,35 (т, $J = 7,0$)	8,55	7,0...7,40 (3Н, м)	3,07 (3Н, c)	7,3...7,6 (5Н, м)
IIе	6,78 (c)	2,83 (2Н, т, $J = 9,0$)	3,55 (т, $J = 9,0$)	8,28		3,03 (3Н, c)	7,3...7,65 (5Н, м)
IIж	6,67 (c)	2,72 (2Н, т)	3,60 (т, $J = 9,0$)	8,35		1,30...3,55 (5Н, м)	7,2...7,6 (5Н, м)
III*	7,26 (д, $J = 1,8$)	7,24 (1Н, д. д, $J = 5,0$ и 1,8)	8,60 (1Н, д, $J = 5,0$)		2,7 (3Н, c)		6,45...6,75 (7Н, м)

Соединение	Спектр ЯМР ¹³ C, химический сдвиг, δ , м. д.									
	Гетероцикл					Заместители				
	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	=CH	C=O	N-CH ₃	C-CH ₃	Ar
(E)-IIa	140,4	94,4	137,0	29,1	49,4	121,5	194,4	39,1	31,6	129,5...135,8 (CH); 138,8...154,3 (C _{четв})
(E)-IIв	142,8	95,0	138,3	26,1	49,2	118,4	194,7	39,2	31,7	125,5...128,5 (CH); 154,5 (C _{четв})
(Z)-IIв	143,5	94,9	137,1	50,3	60,4	119,7	195,3	38,7	31,7	126,2...129,1 (CH); 154,4 (C _{четв})
IIе	146,9	112,4	137,8	26,1	49,9	115,9		40,1		126,1...129,9 (CH); 153 (C _{четв})

* Протоны четырех метиленовых групп парациклофановой части соединений IIa, б и III резонируют в области 2,8...3,3 м. д. в виде сложных мультиплетов, которые в случае соединения III перекрывают сигналы двух метиленовых протонов группы -CH₂COCH₃ при C(2) пиридинового ядра.



На первый взгляд казалось, что метиновые протоны группировки $\text{C}_{(4)} = \text{C}_{(3)}\text{H} - \text{C}_{(2)} = \text{C}_{(1')}\text{H} - \text{Ac}$ должны быть чувствительны к различному для (E)- или (Z)-изомера химическому окружению. Однако, как показывает анализ спектров ПМР соединений Па,в (см. табл. 2), значения химических сдвигов сигналов указанных протонов для обоих изомеров существенно не отличаются ($\Delta\delta = 0,01 \dots 0,05$ м. д.). В то же время геометрическая изомерия отразилась на параметрах спектра метиленовых протонов при $\text{C}_{(5)}$ и $\text{C}_{(6)}$, т. е. той части пиперидинового кольца, которая значительно удалена от места структурных изменений. Для одного из изомеров Пв химические сдвиги сигналов этих протонов регистрируются при 2,68 и 3,35 м. д., практически совпадая с таковыми одноименных протонов реперного соединения Па ($\Delta\delta = 0,03 \dots 0,07$ м. д.), поэтому ему приписана (E)-конфигурация. У другого изомера Пв, который имеет (Z)-конфигурацию, сигналы аналогичных протонов регистрируются в более слабых полях (при 3,35...3,60 м. д.) в виде уширенных частично перекрывающихся мультиплетов. Аналогичные эффекты наблюдаются и в спектрах ЯМР ^{13}C этих трех веществ: 1) незначительные различия в химических сдвигах сигналов ($\Delta\delta = 0,1 \dots 3,1$ м. д.) всех углеродных атомов в ацетилметилпиперидиновых фрагментах соединений (E)-Па и (E)-Пв; 2) практическое совпадение химических сдвигов сигналов тринадцати (из 15) атомов углерода ($\Delta\delta = 0,0 \dots 1,3$ м. д.) у изомерных соединений (E)- и (Z)-Пв при значительном слабopольном сдвиге сигналов атомов $\text{C}_{(5)}$ и $\text{C}_{(6)}$ (Z)-изомера Пв ($\Delta\delta = 23,9$ и 11,2 м. д. соответственно). Отмеченное влияние (Z,E)-изомерии на параметры спектров ЯМР групп 5-CH_2 и 6-CH_2 может оказаться характерным для подобных 2-метилпиперидинов.

В отличие от ацетона такие ароматические кетоны, как ацетофенон и 2-ацетилтиофен, с трудом вступали в реакцию сочетания с пиперидином Ив, образуя 2-ацилметилпроизводные Пг,ж с низкими выходами. Спектры ПМР этих соединений свидетельствуют о том, что они выделены в виде (E)-изомеров.

Кроме метилкетонов в качестве соединений, содержащих активированную метильную группу, в реакции окислительного сочетания были изучены также ацетонитрил и нитрометан. Первый из них в сочетании не участвует, ускоряя главным образом окислительное гидроксирование [1, 2]. В случае нитрометана были получены продукты его сочетания с пиперидинами Ив,г — 2-нитрометилтетрагидропиридины Пе,ж с выходом 40 и 16% соответственно. В спектре ПМР продукта Пе также наблюдается характерная пара синглетных сигналов двух метиновых протонов диенового фрагмента. При этом протон нитрометиленовой части резонирует в обычной для ацилметиленовой группировки области (при 8,28 м. д.), в то время как, в отличие от соединений Па—д, сигнал протона при $\text{C}_{(3)}$ регистрируется не в более сильном, а в более слабом поле по сравнению с его сигналом в спектре исходного Ив ($\Delta\delta$ на $\sim 0,8$ м. д.). Аналогичный эффект наблюдается для сигнала атома $\text{C}_{(3)}$ в спектре ЯМР ^{13}C нитропродукта Пе, который также расположен в более слабом поле (при 112,4 м. д., $\Delta\delta = 17$ м. д.), по сравнению

с соответствующими сигналами ацетилпроизводных Па,в. Эти факты находят объяснение, если принять во внимание следующие два обстоятельства. Во-первых, выделенный продукт Пе имеет (*E*)-конфигурацию, что следует из сопоставления параметров части спектра ЯМР, относящейся к метиленовым группам в положениях 5 и 6 у пары соединений (*E*)-Па и Пе (ср. их спектры ЯМР ^1H и ^{13}C в табл. 2). Во-вторых, нитрогруппа, по-видимому, не полностью копланарна плоскости диенового фрагмента. Это подтверждается тем, что в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения Пе сигналы протона и углерода нитрометиленовой группы смещены в более сильные поля по сравнению с аналогичными сигналами менее электроноакцепторной ацилметиленовой группы в производном (*E*)-Пв. Из этого следует, что группа $\text{C}_{(3)}-\text{N}$ гетероцикла в (*E*)-изомере соединения Пе должна испытывать влияние магнитной анизотропии нитрогруппы.

Наиболее вероятный путь окислительных превращений $\text{I} \rightarrow \text{II}$ включает, по-видимому, стадии радикального сочетания и гидроксирования, так как этот вывод подтверждается следующими фактами: добавление щелочи не оказывает влияния на выходы конечных продуктов (что можно было ожидать в случае нуклеофильного характера конденсации); проведение реакции сочетания в присутствии серы заметно ее ингибирует; наконец, в предыдущих наших работах [1, 2] показано, что те же пиперидины в аналогичных условиях, но в отсутствие метилкетонов, образуют продукт радикального окисления — пиперидин-2-оны. Таким образом, открыта новая реакция конденсации метилкетонов и нитрометана с 4-арилтетрагидропиридинами. Это окислительное взаимодействие происходит региоселективно (по метиленовой группе аллиламинного фрагмента гетероцикла) и стереоселективно с преимущественным образованием (*E*)-изомеров 2-ацил- или нитрометилентетрагидропиридинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборе UR-20 в таблетках KBr. Масс-спектры получены на приборе МХ-1303. Спектры ЯМР записаны на приборе Bruker W-80 с рабочей частотой 80 МГц для соединений Пб,д и WM-400 (400 МГц) для остальных соединений в растворе CDCl_3 , внутренний эталон TMS. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент эфир. Разделение и очистку веществ проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле марки L-60 (40/100). Характеристики и спектры синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

Окислительное сочетание тетрагидропиридинов Ia—в с метилкетонами. К раствору 1,7 ммоль тетрагидропиридина Ia—г в 30 мл ацетона при комнатной температуре и интенсивном перемешивании добавляют за 40 мин раствор 1,16 ммоль KMnO_4 в 10 мл воды. Смесь перемешивают еще 30 мин, затем осадок MnO_2 отделяют и промывают ацетоном (50 мл). Ацетоновые фильтраты объединяют, растворитель отгоняют под вакуумом, остаток экстрагируют хлороформом. Из экстракта колоночной хроматографией (элюент эфир) выделяют продукт (*E*)-Па — 2-ацетилметил-1,2,5,6-тетрагидро-1-метил-4-([2.2]парациклофан-4-ил)пиридин, Пб — 2-ацетилметил-1,2,5,6-тетрагидро-1-этил-4-([2.2]парациклофан-4-ил)пиридин или (*E*)- и (*Z*)-изомеры продукта Пв — 2-ацетилметил-1,2,5,6-тетрагидро-1-метил-4-фенилпиридина соответственно.

Аналогично из 3,2 ммоль тетрагидропиридина Ib в 30 мл этанола и 3,2 ммоль ацетофенона или 2-ацетилтиофена, используя 4,8 ммоль твердого тонкоизмельченного KMnO_4 и перемешивая реакционную массу 1,5 ч, синтезируют продукт Пг — 2-бензоилметил-1,2,5,6-тетрагидро-1-фенил-4-фенилпиридин или Пд — 2-(2-тиенилкарбонил)метил-1,2,5,6-тетрагидро-4-фенилпиридин соответственно. Хроматографически сначала выделяют непрореагировавшие исходные вещества (63...71% от взятого количества), затем продукт Пг или Пд.

2-Метиленпроизводные Па,г получены в виде желтых кристаллов; соединение Пд — желто-коричневый порошок; соединения Пб,в — желтые густые масла.

Сочетание пиперидинов *Ив*, г с нитрометаном. К раствору 4,5 г (26 ммоль) пиперидина *Ив* в смеси 20 мл хлороформа и 6,3 г (0,1 моль) нитрометана добавляют небольшими порциями за 0,5 ч при комнатной температуре 16 г (0,104 моль) тонкоизмельченного $KMnO_4$. Смесь перемешивают 2 ч (до исчезновения пятна исходного вещества *Ив* при ТСХ), затем обрабатывают как при получении соединений *Па*—*д*. Выделяют 2,36 г продукта *Пе* — 1,2,5,6-тетрагидро-1-метил-2-нитрометил-4-фенилпиридина в виде желтого густого масла. Аналогично из 2,5 г (10 ммоль) 4-фенил-1-этилтетрагидропиридина *Иг* получают 0,36 г продукта *Пж* — 2-нитрометил-4-фенил-2-этилтетрагидропиридина в виде желтого масла.

Ароматизация соединения *Па*. Смесь 150 мг (0,45 ммоль) 2-ацетилметил-тетрагидропиридина *Иа* и 33 мг (2,5 г-атом) серы выдерживают в течение 0,5 ч при 140 °С, далее охлаждают и экстрагируют эфиром. Экстракт очищают на колонке с SiO_2 , элюируя эфиром. Получают 42,9 мг продукта *Пш* — 2-ацетилметил-4-([2.2]парациклофан-4-ил)пиридина в виде желтых кристаллов.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 96-03-33432а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Солдатенков А. Т., Бекро И. А., Мамырбекова Ж. А., Солдатова С. А., Чернышев А. И. // ХГС. — 1997. — № 5. — С. 653.
2. Солдатенков А. Т., Бекро И. А., Мамырбекова Ж. А., Солдатова С. А., Темесген А., Сергеева Н. Д., Кулешова Л. Н., Хрусталева В. Н. // ХГС. — 1996. — № 2. — С. 222.
3. Солдатенков А. Т., Мамырбекова Ж. А., Бекро И. А., Солдатова С. А. // ХГС. — 1996. — № 4. — С. 566.
4. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. — М.: ИЛ, 1954. — Т. 3. — С. 146.
5. Слабко О. Ю., Меженная Л. В., Каминский В. А., Тиличенко М. Н. // ХГС. — 1990. — № 6. — С. 779.
6. Кулешова Л. Н., Хрусталева В. Н., Стручков Ю. Т., Солдатенков А. Т., Мамырбекова Ж. А., Бекро И. А., Солдатова С. А., Гурьев В. Н. // Ж. структур. химии. — 1996. — Т. 37. — С. 957.

Российский университет дружбы народов,
Москва 117198

Поступило в редакцию 26.07.96
После переработки 06.11.96