

А. Т. Солдатенков, И. А. Бекро, Ж. А. Мамырбекова,
С. А. Солдатов, А. И. Чернышев

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЗИНОВ

3*. СИНТЕЗ И ОКИСЛЕНИЕ

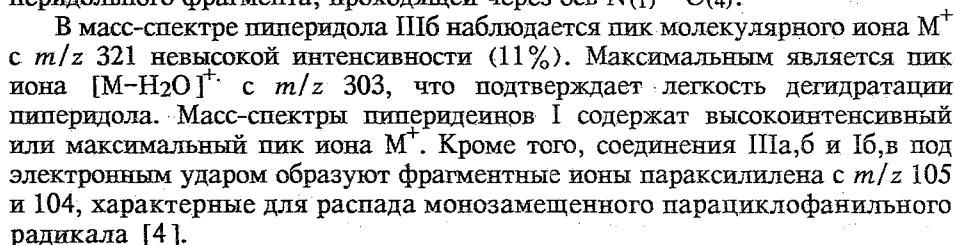
1,2,3,6-ТЕТРАГИДРО-4-([2.2]ПАРАЦИКЛОФАН-4-ИЛ)ПИРИДИНОВ

Конденсацией 2-([2.2]парацicloфан-4-ил)пропена с формальдегидом и аминами получены 4-парацicloфанилзамещенные γ -пиперидолы, которые легко дегидратируются до соответствующих тетрагидропиридинов. Осуществлено окисление N-метилзамещенного 4-парацicloфанилтетрагидропиридина до соответствующего пиперидин-2-она.

В предыдущих работах данной серии [1, 3] мы сообщали о новой реакции окислительного кетодигидроксилирования 4-арилзамещенных тетрагидропиридинов, которая позволяет в одну стадию получать труднодоступные и в то же время потенциально биологически активные лактамдиолы. В связи с введением в пиперидиновое кольцо сразу трех функциональных групп возникает вопрос о последовательности окислительных превращений. Ранее [1] мы высказали предположение, что первичным химическим актом должно являться окисление пиперидеина до ненасыщенного лактама, который затем гидроксилируется. Однако получить экспериментальное подтверждение этому пока не удалось даже при замене фенильного заместителя при атоме C(4) на π -дефицитный пиридинильный, который мог бы затормозить окисление на стадии 2-кетопиперидеина [3]. В настоящей работе была поставлена задача изучить возможность стерического запрета взаимодействия перманганат-аниона с двойной связью пиперидеинона, предполагаемого в качестве промежуточного продукта. В качестве объемного заместителя при атоме C(4) пиперидеина нами был выбран [2.2]парацicloфанил (см. соединение I).

Для синтеза пиперидеинов Ia—в использована конденсация 4-(пропенил-2)парацicloфана (II) [4] с формальдегидом и алкиламинами (или с NH_3), которая в описанных ранее условиях [5] должна была привести к пиперидолам (IIIa—в), дегидратирующимся при нагревании в присутствии кислоты. В работе [5] отмечалось, что в результате конденсации α -метилстиролов с аминами наряду с 4-фенилпиперидолами образуются изомерные им производные оксазина. Мы обнаружили, что при аналогичной гетероциклизации соединения II получается смесь (1 : 1, данные ПМР) соответствующего 4-парацicloфанилзамещенного γ -пиперидола III и продукта его дегидратации — 4-парацicloфанил-1,2,3,6-тетрагидропиридина I. Производные оксазина среди продуктов циклоконденсации обнаружены не были. Таким образом, замена метилстирола на его π -избыточный парацicloфановый аналог повлияла на одно из направлений реакции и, кроме того, отразилась на устойчивости получаемых γ -пиперидолов IIIa—в, которые при нагревании в HCl легко превращаются в соответствующие пиперидеины Ia—в. Образование значительного количества последних в условиях кислотно-катализируемой циклоконденсации связано, по-видимому, с легкостью протонирования группы OH и

* Сообщение 2 см. [1]. Данная статья является также сообщением 4 серии «Синтез, строение и биологическая активность производных [2.2]парацicloфана» (сообщение 3 см. [2]).



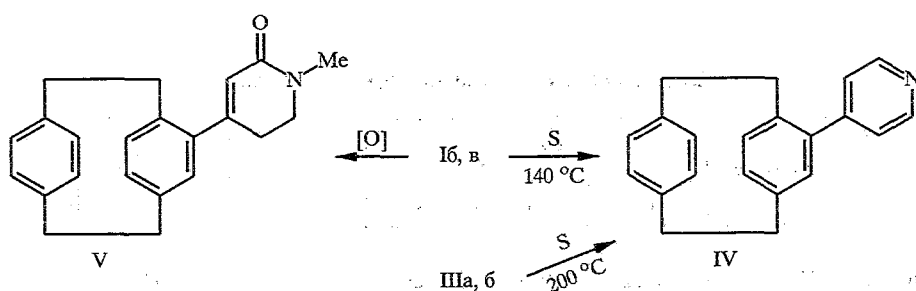
Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Выход, %
		C	H	N			
Iб	C ₂₂ H ₂₅ N	<u>87,22</u> 87,13	<u>8,54</u> 8,25	<u>4,56</u> 4,62	94...96	1640	15*
Iв	C ₂₃ H ₂₇ N	<u>87,19</u> 87,06	<u>8,35</u> 8,52	<u>4,55</u> 4,42	Масло	1637	50
IIIa	C ₂₁ H ₂₅ NO	<u>81,87</u> 82,08	<u>8,33</u> 8,14	<u>4,72</u> 4,56	104...106	3360 шир., 3310 пл	35
IIIб	C ₂₂ H ₂₇ NO	<u>82,31</u> 82,24	<u>8,56</u> 8,41	<u>4,51</u> 4,36	Масло	3360 шир.	30
IV	C ₂₁ H ₁₉ N	<u>88,50</u> 88,40	<u>6,42</u> 6,67	<u>4,83</u> 4,91	110...112		60
V	C ₂₂ H ₂₃ NO	<u>75,26</u> 75,21	<u>7,26</u> 7,12	<u>4,31</u> 4,28	210...212	1654 о. с, 1609 с	50

* Выход продукта циклоконденсации.

В спектре ЯМР ¹H пиперидеина Iб сигнал протона 3-H с химическим сдвигом 5,82 м. д. подтверждает наличие в гетероциклическом фрагменте двойной связи. Он имеет триплетную структуру за счет взаимодействия с двумя соседними протонами при атоме C(2). Отнесение сигналов пиперидиновых протонов в положениях 2, 5 и 6 затруднено из-за перекрывания сложными мультиплетами протонов метиленовых групп парациклофанового заместителя в диапазоне 2,5...3,5 м. д.

Для дополнительного подтверждения образования соединений I и III была осуществлена их ароматизация нагреванием в присутствии серы. Известно, что подобное превращение γ-пиперидолов требует довольно высокой температуры (190...200 °C) и при наличии у них незамещенной группы NH и в случае N-метилпроизводных [6, 7]. Поскольку известно, что [2.2]парациклофановая напряженная система способна к разрыву метиленовых мостиков при температурах >200 °C [8], мы провели предварительный опыт нагревания с серой незамещенного [2.2]парациклофана. При этом было установлено, что в интервале 50...150 °C он не претерпевает заметных превращений, а при нагревании до 180...200 °C практически нацело превращается в материал полимерного характера, из которого не удается выделить какое-либо индивидуальное вещество. В то же время введение пиперидольного заместителя несколько стабилизировало парациклофановую систему, так как выдерживание пиперидолов IIIa,б с серой при 180...200 °C (при более низких температурах эти спирты устойчивы) привело к образованию 4-(γ-пиридил)парациклофана (IV) с выходом до 10% и осмолению остального исходного вещества. В результате замены пиперидильного заместителя на тетрагидропиридинильный (соединения Iб,в) ароматизация протекала гладко уже при 140 °C, что дало возможность получить пиридин IV с препаративно значимым выходом (60%). В его спектре ЯМР ¹H наряду с мультиплетами протонов парациклофанового заместителя в областях 2,4...3,5 и 6,2...6,7 наблюдаются два двухпротонных мультиплета при 8,6 (система AA') и 7,3 м. д. (система BB') α- и β-протонов гетероцикла соответственно с вицинальной КССВ около 5,6 Гц, что однозначно подтверждает образование полностью ароматического γ-замещенного пиридинового кольца.



Полученный парациклофанилзамещенный тетрагидропиридин Ib был также использован в окислительной реакции, проведенной в условиях кетодиоксилирования (перманганатом калия в водно-ацетонитрильной среде) по известному методу [1, 3]. Из реакционной среды с выходом около

Таблица 2

Спектры ПМР синтезированных соединений

Соединение	Химический сдвиг*, δ , м. д., КССВ (J), Гц		
	Протоны гетероцикла	Протоны парациклофана	Другие протоны
Iб	2,05...3,25 (6H, м, 3CH ₂); 5,82 (1H, уш. с, 3-H)	2,55...3,20 (7H, м, 3CH ₂ и 2-H); 3,50 (1H, м, 2-H); 6,25...6,45 (4H, м, H _{аром}); 6,55...6,70 (3H, м, H _{аром})	2,44 (3H, с, CH ₃)
Iв	2,25...3,40 (6H, м, 3CH ₂); 5,75 (1H, уш. с, 3-H)	2,80...3,40 (8H, м, 4CH ₂); 6,05...6,45 (4H, м, H _{аром}); 6,50...6,70 (3H, м, H _{аром})	1,50 (3H, т, CH ₃); 2,55 (2H, к, CH ₂ CH ₃)
IIIа	1,95 (2H, м, 3-H _c , 5-H _a); 2,44 (1H, м, 5-H _c); 2,80...2,95 (3H, м, 3-H _a , 2- и 6-H _c); 3,70 (2H, м, 2- и 6-H _a)	2,80...3,25 (7H, м, 3CH ₂ и 2-H); 3,80 (1H, м, 2-H); 6,10...6,50 (4H, м, H _{аром}); 6,50...6,65 (3H, м, H _{аром})	2,35 (1H, с, OH); 4,00 (1H, уш. с, NH)
IIIб	1,77 (1H, д. д. д. д, 5-H _c); 1,93 (1H, д. д. д. д, 3-H _c); 1,95 (1H, д. д. д, 5-H _a); 2,27 (1H, д. д. д, 3-H _a); 2,43 (1H, д. д. д, 6-H _a); 2,49 (1H, уш. д. д. д, 6-H _c); 2,77 (1H, уш. д. д. д, 2-H _c); $J_{5a,5c} = J_{3a,3c} = 13,7$; $J_{2a,2c} = J_{6a,6c} = J_{2a,3a} = J_{5a,6a} = 11,9$; $J_{2c,3a} = J_{2c,3c} = J_{2a,3c} = J_{3c,5c} = J_{5a,6c} = J_{5c,6a} = 2,8$	2,85...3,25 (7H, м, 3CH ₂ и 2-H); 3,83 (1H, м, 2-H); 6,30 (1H, д, $J = 8$, 8-H); 6,36 (2H, м, 12- и 13-H); 6,48 (1H, д, $J = 8$, 7-H); 6,55 (1H, с, 5-H); 6,62 (2H, м, 15- и 16-H)	1,75 (1H, шир. с, OH); 2,32 (3H, с, CH ₃)
IV	7,30 (2H, д. д, $J = 5,6$ и 1,4; 3- и 5-H); 8,60 (2H, уш. д. д, 2- и 6-H)	2,40...3,50 (8H, м, 4CH ₂); 6,25...6,70 (7H, м, H _{аром})	
V* ²	2,70...3,20 (2H, м, 5-H _c , 5-H _a); 3,64 (1H, д. д, $J = 12,8$ и 2,0, 6-H _c); 3,85 (д. д, $J = 12,8$ и 4,6, 6-H _a); 6,20 (1H, с, 3-H)	2,70...3,25 (7H, м, 3CH ₂ и 2-H); 3,41 (1H, т, $J = 10,1$, 2-H); 6,41 (1H, уш. с, 5-H); 6,41 и 6,66 (2H, м, ABX); 6,49 (1H, 6,52 (1H), 6,57 (1H) и 6,60 (1H) (четыре мультиплета систем AA' и BB'))	3,08 (3H, с, CH ₃)

* Для узких мультиплетных сигналов приведен центр мультиплета.

² Спектр ЯМР ¹³C соединения V: 33,7 (CH₃); 34,66, 34,6, 34,2 и 33,9 (CH₂ группы парациклофановой части); 47,7 и 59,47 (CH₂ группы пиперидина); 122,5, 128,7, 130,75, 132,0, 132,1, 133,1, 133,7, 135,34 (группы =CH); 136,85, 138,4, 138,8, 139,2, 139,5, 153,35 (Счет), 163,74 (NC = O).

Масс-спектры синтезированных соединений, m/z (I , %)

IIa	M^+ 307(55), $[M-MeCHOH]^+$ 262(34)
IIб	M^+ 321(11), $[M-H_2O]^+ = \Phi_1$ 303(100), $[M-103]^+$ 218(16), $[M-104]^+$ 217(22), $[\Phi_1-104]^+ = \Phi_2$ 199(50), $[\Phi_1-105]^+$ 198(39), $[\Phi_2-CH_2CH=NH_2]^+$ 155(72), 105(55), 104(72), 103(12)
IIIб	M^+ 303(86), $[M-Me]^+$ 288(4), $[M-104]^+$ 199(79), 105(43), 104(100)
IIIв	M^+ 317(100), $[M-H]^+$ 316(60), $[M-Me]^+$ 302(22), $[M-104]^+ = \Phi_1$ 213(30), $[\Phi_1-H]^+$ 215(15), 198(5), $[\Phi_1-CH_3CH=NH_2]^+$ 169(4), $[\Phi_1-CH=NH-CH]^+$ 155(10), $[\Phi_1-MeCH=NHCH]^+$ 141(20), 104(5)
IV	M^+ 285(50), $[M-104]^+$ 181(75), 104(100)
V	M^+ 317(8), $[M-H]^+$ 316(29), 243(17), $[M-C_6H_5]^+$ 242(34), 224(7), $[M-C_8H_8]^+$ 213(7), 212(11), 211(12), 199(12), 167(11), 156(39), 141(34), 128(30), 105(53), $[C_8H_8]^+$ 104(87), 91(9), 78(22), 51(17), 44(100)

50% было выделено одно вещество, анализ которого свидетельствует, что оно имеет строение 1,2,5,6-тетрагидро-2-оксо-4-([2.2]парациклофан-4-ил)пиридина (V). В его ИК спектре полосы поглощения при 1654 и 1609 см^{-1} относятся к амидному карбонилу и олефиновой связи соответственно. О преобразовании тетрагидропиридина Ib в его 2-оксопроизводное V свидетельствует спектр ПМР последнего, в котором наблюдается смещение сигналов протонов метильной группы на 0,66 м. д. в слабое поле по сравнению со спектром исходного пиперидеина Ib. Синглет протона 3-H также смещен в слабое поле на 0,4 м. д. за счет влияния атома кислорода. Дублет-дублетные сигналы двух протонов в положении 6 регистрируются при 3,85 и 3,64 м. д. ($KCCB^2J = 12,8$, $^3J = 4,6$ и $2,0$ Гц). Понижение значения вицинальных констант является результатом существенного уплощения тетрагидропиридинового фрагмента в молекуле V. В слабом поле спектра ЯМР ^{13}C лактама V (DMCO-D_6 , 30 °C) сигнал карбонильного атома C(2), входящего в амидный фрагмент, регистрируется при 163,7 м. д. В области 120...155 м. д., характерной для атомов углерода sp^2 -гибридизации, регистрируются шесть сигналов четвертичных и восемь — метиновых атомов углерода. Сигналы атомов C(5) и C(6) лактамного цикла наблюдаются при 47,73 и 59,47 м. д. соответственно. В области 33,8...34,7 м. д. расположены сигналы четырех атомов углерода метиленовых групп парациклофанильного заместителя. Сигнал ^{13}C группы NMe регистрируется при 33,73 м. д. Совокупность приведенных данных свидетельствует о факте окисления лишь одной метиленовой группы из трех, присутствующих в исходном тетрагидропиридине Ib, а именно той, которая входит в алиламинный фрагмент. В масс-спектре лактама V имеются пики ионов M^+ и $[M-H]^+$ небольшой интенсивности, а также пики ионов с m/z 213 и 212, образующиеся в результате характерного для производных парациклофана отщепления параксилиленового фрагмента (ионы с m/z 105 и 104), что также подтверждает строение этого соединения.

Таким образом, введение объемного парациклофанильного заместителя в положение 4 пиперидеина, как и ожидалось, создало эффективное стерическое препятствие для гидроксирования по олефиновой связи, что остановило ступенчатый процесс окисления алиламинного фрагмента на стадии промежуточного тетрагидропиридин-2-она. Этот результат можно считать первым экспериментальным подтверждением предложенной нами ранее [1, 3] последовательности окислительной полифункционализации тетрагидропиридинов до лактамдиолов, протекающей в одном реакторе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WM-400 (400 МГц) для растворов в CDCl_3 . Спектр ЯМР ^{13}C соединения V зарегистрирован в DMCO-D_6 на спектрометре Bruker WP-200

(50,29 МГц). Химические сдвиги измерены по отношению к внутреннему эталону ТМС (^1H , δ 0,00 м. д.) и растворителю DMSO-D_6 (^{13}C , δ 39,5 м. д.). ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках KBr. Масс-спектры получены на приборе LKB-2091 с прямым вводом образца в ионный источник (энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами йода.

Характеристики и данные спектров новых соединений приведены в таблицах 1—3.

Циклоконденсация 1-метил-1-([2.2]парациклофан-4-ил)этилена (II) с формальдегидом и алкиламинами. Смесь 3 ммоль хлористого аммония (или гидрохлорида алкиламина), 12 ммоль 40% формальдегида и 3 ммоль соединения II интенсивно перемешивают на водяной бане при 80...90 °C в течение 5 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, добавляют 10 мл воды и экстрагируют бензолом. Водный слой подщелачивают 50% раствором NaOH до pH 10...12, экстрагируют бензолом. Экстракты сушат MgSO_4 . После удаления растворителя остаток, содержащий смесь (1 : 1) соответствующего пиперидола IIIa—в и пиперидеина Ia—в, хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент эфир). Выделяют следующие продукты: 4-гидрокси-4-([2.2]парациклофан-4-ил)пиперидин (IIIa) (R_f 0,2, элюент хлороформ—спирт, 1 : 1); N-метил-4-гидрокси-4-([2.2]парациклофан-4-ил)пиперидин (IIIб) (R_f 0,11, элюент спирт—эфир, 1 : 1); N-метил-4-([2.2]парациклофан-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин (Iб) (R_f 0,44, элюент хлороформ—спирт, 1 : 1) и N-этил-4-([2.2]парациклофан-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин (Iв) (R_f 0,54, элюент эфир—спирт, 5 : 2).

Дегидратация пиперидола IIIб. Раствор 0,88 г (2,75 ммоль) пиперидола IIIб в 30 мл 18% HCl перемешивают 4 ч при 90...95 °C. Смесь охлаждают до комнатной температуры, отгоняют HCl в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавляют насыщенный водный раствор соды до pH 10 и перемешивают 2 ч при 50 °C. Охлажденную массу экстрагируют эфиром, экстракт сушат сульфатом магния. Получают 0,36 г (40%) пиперидеина Iб в виде бледно-желтого масла.

Ароматизация пиперидола IIIa и пиперидеина Iб. Смесь 0,093 г (0,31 ммоль) пиперидеина Iб или 0,095 г (0,31 ммоль) пиперидола IIIa и 0,02 г атом серы тщательно перемешивают и выдерживают 0,5 ч при температуре 140 °C (180...200 °C в случае пиперидола). Затем смесь охлаждают и экстрагируют эфиром. После отгонки от экстракта эфира остаток очищают на колонке с силикагелем (элюент эфир). Получают светло-желтые кристаллы 4-([2.2]парациклофан-4-ил)пиридина (IV), R_f 0,25 (эфир). Выход 0,01 г (10%) из спирта IIIa и 0,06 г (60%) из соединения Iб.

Окисление пиперидеина Iб. Окисляют 3 ммоль пиперидеина Iб по известной методике [1, 3]. Получают 1,2,5,6-тетрагидро-1-метил-2-оксо-4-([2.2]парациклофан-4-ил)пиридин (V) в виде бесцветных кристаллов (из эфира), R_f 0,12 (эфир). Выход 0,45 г (50%).

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 96-03-33432a) и ГКРФ по ВО НТП «Тонкий органический синтез» (грант ФТ-15).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бекро И. А., Солдатенков А. Т., Сташ А. И., Черникова Н. Ю., Чернышев А. И. // ХГС. — 1996. — № 10. — С. 1372.
2. Лозинская Д., Сиаха Соро, Мамырбекова Ж. А., Анисимов Б. Н., Солдатенков А. Т. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — № 3. — С. 42.
3. Солдатенков А. Т., Бекро И. А., Мамырбекова Ж. А., Солдатова С. А., Темесген А., Сергеева Н. Д., Кулешиова Л. Н., Хрусталева В. Н. // ХГС. — 1996. — № 2. — С. 222.
4. Мамырбекова Ж. А., Бекро И. А., Солдатова С. А., Агеев Е. А., Гурьев В. Н., Солдатенков А. Т. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — № 3. — С. 52.
5. Schmidle C. J., Mansfield R. C. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 5698.
6. Baliah V., Ekambaram A. // Indian J. Chem. — 1955. — Vol. 32. — P. 274.
7. Простаков Н. С., Федоров В. О., Солдатенков А. Т. // ХГС. — 1979. — № 8. — С. 1098.
8. Cram D. J. // Accounts Chem. Res. — 1971. — Vol. 4. — P. 204.