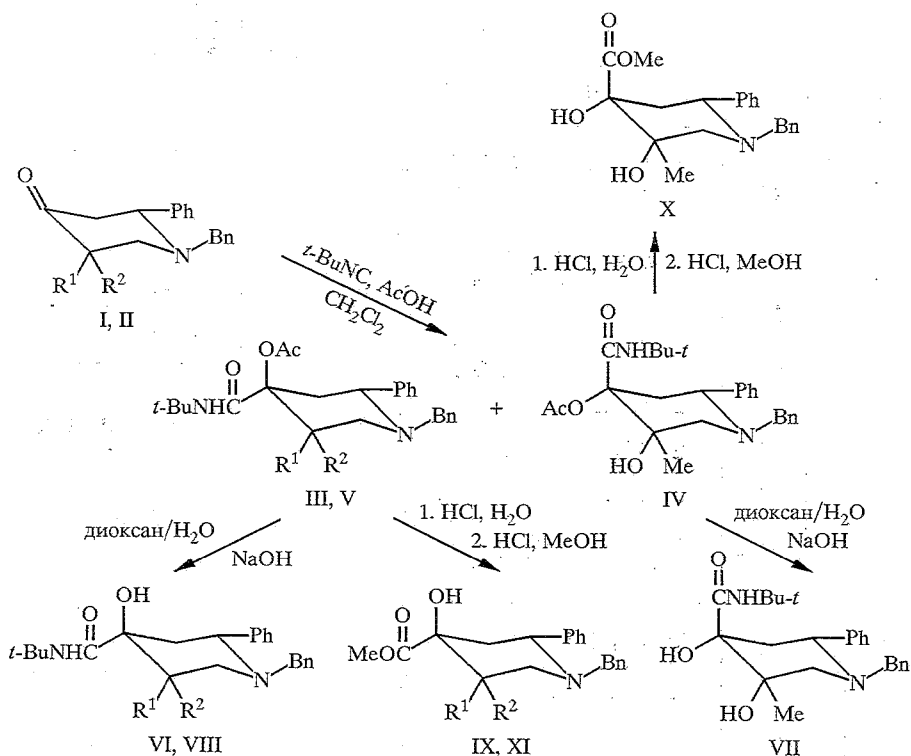


Т. Т. Лахвич, О. Ф. Лахвич, Л. С. Станишевский

СТЕРЕОХИМИЯ И ПРОДУКТЫ ПРИСОЕДИНЕНИЯ
трет-БУТИЛИЗОНИТРИЛА ПО КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЕ
3-ГИДРОКСИПИПЕРИДИН-4-ОНОВ

Изучены стереохимия и продукты присоединения *трет*-бутилизонитрила по карбонильной группе 3-гидроксипиперидин-4-онов. Разработаны препаративные методы синтеза производных 3-гидроксиизоникотиновой кислоты. Установлена ориентация углеродсодержащих заместителей у четвертичного атома углерода с использованием вицинальных КССВ $^3J_{\text{C,H}}$ в спектрах ЯМР ^{13}C .

Трехкомпонентная реакция присоединения изонитрилов по двойной связи кетонов, известная как реакция Пассерини, является эффективным методом синтеза производных α -гидроксикарбоновых кислот [1—4]. Однако до настоящего времени не была изучена стереохимия присоединения изонитрилов по карбонильной группе циклических кетонов. В данной работе нами изучены стереохимия и реакции продуктов присоединения *трет*-бутилизонитрила к 3-гидроксипиперидин-4-онам I, II с целью синтеза производных гидроксиизоникотиновой кислоты, являющихся в зависимости от относительной конфигурации заместителей пиперидинового цикла агонистами или ингибиторами захвата γ -аминомасляной кислоты [5]. Нами показано, что реакция присоединения *трет*-бутилизонитрила к пиперидонам I и II протекает стереоселективно с образованием диастереомерных ацилированных амидов III—V.



I, III, VI, IX $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$; II, V, VIII, XI $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{OH}$; $\text{Bn} = \text{CH}_2\text{Ph}$

Таблица 1

Физико-химические характеристики соединений III—XI

Соединение	Спектр ЯМР $^1\text{H}^*$												ИК спектр, ν , см^{-1}
	химические сдвиги, δ , м. д.									КССВ, J, Гц			
	t-Bu	3-CH ₃	Ac	OCH ₃	$^a\text{H}_6$	$^a\text{H}_5$	$^c\text{H}_5$	H ₂	H ₂	$^a\text{H}_5^a\text{H}_6$	$^c\text{H}_5^a\text{H}_6$	$^a\text{H}_5^c\text{H}_5$	
III	1,35	1,95	2,00	—	3,66	2,46	1,86	3,38	2,62	11,5	3,0	14,5	3560, 3420, 3300, 1740, 1680
IV	1,38	1,56	2,07	—	3,69	1,86	2,87	2,77	2,43	12,0	3,5	13,5	3480, 3420, 1740, 1720, 1680
V	1,34	1,16	2,18	—	3,38	2,22	3,21	2,60	2,60	11,5	3,0	15,0	3420, 3350, 1740, 1690
VI	1,34	1,38	—	—	3,51	2,42	2,72	2,52	2,37	12,0	3,5	14,0	3600, 3510, 3400, 1665
VII	1,38	1,46	—	—	4,06	1,80	2,03	2,82	2,52	12,0	3,5	13,5	3400, 3370, 1660
VIII	1,34	0,98	—	—	3,60	2,34	1,58	2,51	2,49	11,5	3,0	14,5	3320, 1660
IX	—	1,34	—	3,72	3,53	2,37	1,83	2,55	2,44	12,0	3,5	15,0	3610, 3500, 1740
X	—	1,44	—	3,81	3,91	1,83	1,88	2,66	2,53	11,5	4,0	14,0	3580, 3550, 1730
XI	—	1,09	—	3,72	3,54	2,67	1,73	2,52	2,52	11,5	3,0	14,5	3530, 1740

* Спектры ЯМР ^1H соединений III—V записаны в CDCl_3 , VI—XI в CD_3OD .

Таблица 2

Спектры ЯМР ^{13}C соединений IX—XI в CD_3OD

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.								КССВ, J, Гц	
	C ₂ , т	C ₃ , с	C ₄ , с	C ₅ , т	C ₆ , д	3-CH ₃	OCH ₃ , к	CO	CO— $^a\text{H}_5$	CO— $^c\text{H}_5$
IX	59,10	77,24	71,07	41,73	62,56	23,33	51,30	173,26	<2,5	<2,5
X	59,19	78,45	72,47	44,27	64,61	22,89	51,49	174,49	6,5	3,3
XI	59,22	76,32	70,85	40,73	62,36	21,24	51,40	173,82	<2,5	<2,5

Данные элементного анализа соединений III—XI

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °C	Выход, %
		C	H	N		
III	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₄	<u>71.02</u>	<u>7.70</u>	<u>6.20</u>	242...243	67,4
		71,21	7,81	6,39		
IV	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₄	<u>70.98</u>	<u>7.69</u>	<u>6.21</u>	103...104	23,6
		71,21	7,81	6,39		
V	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₄	<u>71.09</u>	<u>7.72</u>	<u>6.24</u>	148...149	92,0
		71,21	7,81	6,39		
VI	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₃	<u>72.54</u>	<u>8.07</u>	<u>6.94</u>	197...198	93,0
		72,70	8,13	7,06		
VII	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₃	<u>72.49</u>	<u>7.99</u>	<u>6.89</u>	165...166	95,0
		72,70	8,13	7,06		
VIII	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₃	<u>72.52</u>	<u>8.04</u>	<u>6.90</u>	152...153	93,0
		72,70	8,13	7,06		
IX	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	<u>70.75</u>	<u>6.96</u>	<u>3.85</u>	130...131	86,0
		70,96	7,09	3,94		
X	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	<u>70.69</u>	<u>6.92</u>	<u>3.78</u>	148...149	87,0
		70,96	7,09	3,94		
XI	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	<u>70.82</u>	<u>7.01</u>	<u>3.86</u>	113...115	90,0
		70,96	7,09	3,94		

При взаимодействии пиперидона I с изонитрилом и уксусной кислотой в дихлорметане образуется смесь амидов III, IV с преобладанием продукта экваториальной атаки реагентом карбонильной группы (75/25) с общим выходом 91%. В случае пиперидона II удалось выделить только продукт с экваториальной ориентацией амидной группы (соединение V) с выходом 92%. При гидролизе ацетата щелочным водно-диоксановым раствором образуются диастереомерные дигидроксамиды VI—VIII с выходом 93...95%. При гидролизе ацилированных амидов в концентрированной соляной кислоте с последующей этерификацией метиловым спиртом образуются соответствующие сложные эфиры IX—XI с общим выходом 86...90%.

Идентификация полученных в индивидуальном состоянии соединений III—XI проведена на основании данных ИК, ЯМР ¹³C и ¹H спектроскопии (табл. 1, 2). Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений III—XI сигналы протонов у C(5) и C(6) наблюдаются в виде трех квадруплетов, а у C(2) в виде двух дублетов или неразрешенной АВ системы с константами, указывающими на кресловидную конформацию пиперидинового цикла [6].

ИК спектры разбавленных растворов амидов и эфиров характеризуются наличием полос колебаний амидной, ацетильной и сложноэфирной карбонильных групп при 1660...1690, 1720...1740 и 1730...1750 см⁻¹ соответственно.

Конфигурация заместителей при C(4) эфиров IX—XI была определена на основании данных ЯМР ¹³C спектроскопии по разработанной ранее методике [7]. Сигналы атомов углерода рассматриваемых соединений расположены в ожидаемых областях (табл. 2). Вид сигнала атома углерода карбонильной группы в CD₃OD при селективном облучении протонов сложноэфирной группы определяется только взаимодействием его через три связи с атомами водорода при C(5), поскольку C(3) и C(4) являются четвертичными. Известно, что существует зависимость величин вицинальных КССВ между атомами ¹³C и ¹H от двугранных углов, аналогичная таковой для атомов водорода и выражаемая уравнением Карплуса [8]. Соединения IX—XI находятся в одной кресловидной конформации и отличаются только ориентацией заместителей при C(4). Очевидно, что в спектре ЯМР ¹³C эфиров с

аксиальной карбонильной группой величина $KCCB^3J_{CO,an}$ должна быть больше, чем соответствующая $KCCB$ в эфирах с экваториальной карбонильной группой.

Оказалось, что сигнал карбонильного атома углерода метоксикарбонильной группы эфира X представляет собой дублет дублетов с наблюдаемым расщеплением 3,0 и 6,5 Гц. Расчет спектральных параметров, выполненный с помощью программы PANIC, входящей в стандартное математическое обеспечение прибора, показал, что эти величины в пределах точности эксперимента являются $KCCB^3J_{CO,en5}$ и $J_{CO,an5}$ соответственно. Сигнал атома углерода карбонильной группы эфиров IX, XI представлен уширенным синглетом с полушириной 2,5 Гц. Приведенные величины $KCCB^3J_{CO,n}$ свидетельствуют об аксиальной ориентации метоксикарбонильной группы эфира X и экваториальной ориентации метоксикарбонильной группы эфиров IX, XI.

Таким образом, изучение реакции Пассерини в ряду 3-гидроксипиперидин-4-онов показывает, что *трет*-бутилизонитрил атакует атом углерода карбонильной группы преимущественно из экваториальной области, а данный подход является весьма эффективным методом синтеза производных изонипекотиновой кислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H растворов соединений в CD_3OD и $CDCl_3$ получены на спектрометре Bruker AC-200 с рабочей частотой 200 МГц для ядер 1H . Спектры ЯМР ^{13}C растворов соединений IX—XI в CD_3OD записаны на приборе Bruker AC-200 при рабочей частоте 50 МГц для ядер ^{13}C . Наряду с обзорными спектрами с полной развязкой и без развязки от протонов с целью увеличения цифрового разрешения для эфиров IX—XI были записаны узкие цифровые интервалы, содержащие сигнал атома углерода карбонильной группы; цифровое разрешение в этом случае составляло 0,3 Гц. ИК спектры разбавленных растворов соединений III—XI (10^{-3} моль/л) в CCl_4 фиксировали на спектрометре Specord-75IP. Контроль хода реакций и чистоты продуктов осуществляли на пластинках ТСХ Kieselgel.

Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

4а-Ацетокси-1е-бензил-3е-гидрокси-3а-метил-6е-фенилпиперидин-4е-(N-*трет*-бутилкарбоксамид) (III, $C_{26}H_{34}N_2O_4$) и 4е-ацетокси-1е-бензил-3е-гидрокси-3а-метил-6е-фенилпиперидин-4а-(N-*трет*-бутилкарбоксамид) (IV, $C_{26}H_{34}N_2O_4$). Растворяют при комнатной температуре 2 г (6,8 ммоль) пиперидона I в 12 мл дихлорметана, затем добавляют 1,5 мл (13,3 ммоль) *трет*-бутилизонитрила и 1,5 мл (26,2 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Через 3 ч растворитель и реагенты отгоняют при пониженном давлении, а остаток растворяют при нагревании в 10 мл толуола. Кристаллизация из толуола при $-15^\circ C$ дает 2,0 г ацилированного амида III. При кристаллизации остатка из смеси гексана и эфира получают 0,7 г амида IV. Количественное соотношение продуктов реакции, вычисленное сравнением интенсивностей сигналов метильной группы эпимерных амидов III и IV в спектре ЯМР 1H реакционной смеси, составляет 75 : 25 соответственно.

4а-Ацетокси-1е-бензил-3а-гидрокси-3е-метил-6е-фенилпиперидин-4е-(N-*трет*-бутилкарбоксамид) (V, $C_{26}H_{34}N_2O_4$) получен аналогично из пиперидона II.

1е-Бензил-3е,4а-гидрокси-3а-метил-6е-фенилпиперидин-4е-(N-*трет*-бутилкарбоксамид) (VI, $C_{24}H_{32}N_2O_3$). Растворяют 0,5 г (1,1 ммоль) ацилированного амида III при нагревании в смеси 20 мл диоксана и 8 мл воды, содержащей 0,3 г NaOH, и кипятят с обратным холодильником 4 ч. По окончании реакции смесь разбавляют 30 мл воды, выпавшие кристаллы отделяют на фильтре.

1е-Бензил-3е,4е-дигидрокси-3а-метил-6е-фенилпиперидин-4а-(N-*трет*-бутилкарбоксамид) (VII, $C_{24}H_{32}N_2O_3$) и 1е-бензил-3а,4а-дигидрокси-3е-метил-6е-фенилпиперидин-4е-(N-*трет*-бутилкарбоксамид) (VIII, $C_{24}H_{32}N_2O_3$) получают аналогично.

Метиловый эфир 1е-бензил-3е,4а-дигидрокси-3а-метил-6е-фенилпиперидин-4е-карбоновой кислоты (IX, $C_{21}H_{25}NO_4$). Растворяют 1 г (2,5 ммоль) амида III в 25 мл концентрированной соляной кислоты и кипятят с обратным холодильником до исчезновения в смеси исходного амида. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении и полученный в остатке гидрохлорид растворяют в 20 мл сухого метилового спирта, насыщенного хлороводородом. По окончании реакции растворитель отгоняют досуха при пониженном давлении, а гидрохлорид растворяют в воде и

подщелачивают раствором гидрокарбоната натрия. Свободное основание IX экстрагируют этилацетатом и после отгонки растворителя кристаллизуют из смеси этилацетата и гексана.

Метилловые эфиры 1*e*-бензил-3*e*,4*e*-дигидрокси-3*a*-метил-6*e*-фенилпиперидин-4*a*-карбоновой кислоты (X, C₂₁H₂₅NO₄) и 1*e*-бензил-3*a*,4*a*-дигидрокси-3*e*-метил-6*e*-фенилпиперидин-4*e*-карбоновой кислоты (XI, C₂₁H₂₅NO₄) получают аналогично.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Isonitrile Chemistry / Ed. I. Uhi. — New York: Academic Press, 1971. — P. 133.
2. Lumma W. C. // J. Org. Chem. — 1981. — Vol. 46. — P. 3668.
3. Seebach D., Adam G., Gees T., Schiess M., Weigand W. // Chem. Ber. — 1988. — Bd 121. — S. 507.
4. Bossio R., Marcaccini St., Pepino R., Torroba T. // Synthesis. — 1993. — N 8. — P. 783.
5. Jacobsen P., Labouta I. M., Shaumburg K., Falch E., Krogsgaard-Larsen P. // J. Med. Chem. — 1982. — Vol. 10. — P. 1157.
6. Быстров В. Ф. // Успехи химии. — 1972. — Т. 41. — С. 512.
7. Лахвич Ф. Ф., Хрипач Н. Б., Станііевскей Л. С. // ХФС. — 1993. — № 5. — С. 673.
8. Werhly S. W., Morchand A. D., Werhly S. // Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra. — Chichester, etc.: J. Wiley, 1988. — P. 79, 126.

Белорусский государственный университет,
Минск 220080

Поступило в редакцию 19.07.96