

Ф. Ф. Лахвич, Н. Б. Хрипач, Л. С. Станишевский

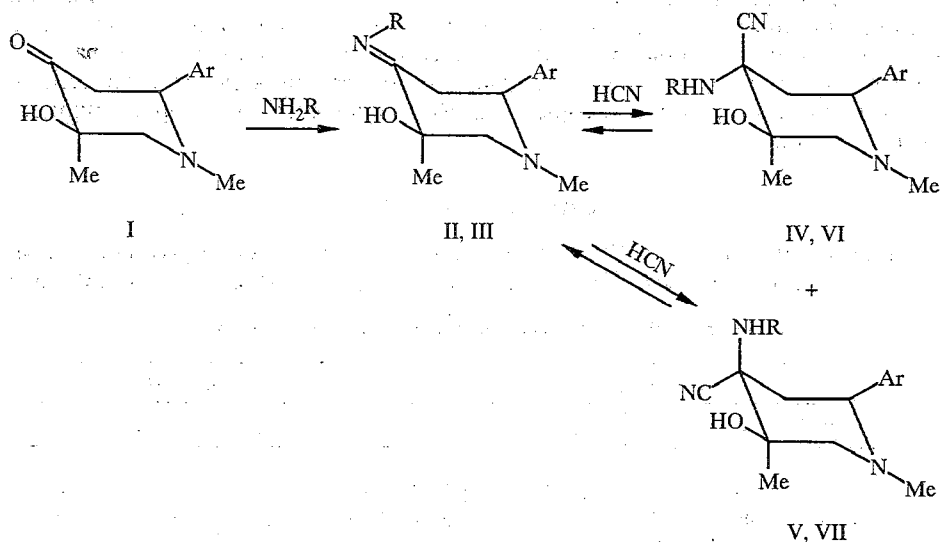
**СТЕРЕОХИМИЯ ГИДРОЦИАНИРОВАНИЯ
3-ГИДРОКСИ-4-АЛКИЛИМИНОПИПЕРИДИНОВ**

Изучена стереохимия гидроцианирования 3-гидрокси-4-алкилиминопиперидинов. Разработаны препаративные методы синтеза стереоизомерных 4-алкиламино-3 α -гидрокси-1,3 α -диметил-6 ϵ -(4-хлорфенил) пиперидинов.

Реакция гидроцианирования циклических кетонов и соответствующих им азометинов, представляющая интерес для изучения стереохимии нуклеофильного присоединения по двойной связи [1—3], является также важным методом получения исходных соединений для синтеза биологически активных веществ, в частности конформационно жестких аналогов γ -аминомасляной кислоты [4].

В предыдущих работах нами было изучено присоединение цианводорода к 3-гидроксипиперидин-4-оном [5, 6]. При этом показано, что реакция протекает стереоселективно и в условиях кинетического или термодинамического контроля образуются продукты с различной ориентацией цианогруппы. В данной работе исследованы стереохимия и продукты гидроцианирования азометинов II и III, полученных из пиперидона I и первичных аминов.

Установлено, что при взаимодействии соединений II, III с цианистым водородом в диэтиловом эфире или бензоле образуются смеси аминонитрилов IV и V, VI и VII соответственно. Реакция протекает в обоих случаях с высокой стереоселективностью, и при кристаллизации аминонитрилы IV, VI выделяются практически в чистом состоянии с выходом 85...90%. При проведении указанных реакций в ацетонитриле в течение нескольких дней из реакционных смесей кристаллизуются аминонитрилы V, VII с выходом 70...75%.



I-VII Ar = 4-ClC₆H₄; II, IV, V R = CH₂Ph; III, VI, VII R = Me

Идентификация полученных соединений проведена на основании данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Так, ИК спектры азометинов II, III характеризуются наличием полос валентных колебаний связи $\text{C}=\text{N}$ в области 1670...1675 и гидроксильной группы, связанной внутримолекулярной водородной связью с неподеленной электронной парой атома азота азометиновой группировки при 3390...3400 cm^{-1} . В ИК спектрах аминонитрилов V, VII валентные колебания группы OH наблюдаются при 3600...3610 cm^{-1} , что отвечает валентным колебаниям свободной гидроксильной группы [7]. В спектрах же аминонитрилов IV, VI имеются две полосы валентных колебаний группы OH: не связанной внутримолекулярной водородной связью при 3600...3620 и связанной слабой внутримолекулярной водородной связью с нитрильной группой при 3570...3580 cm^{-1} . Валентные колебания группы NH аминонитрилов наблюдаются в области 3330...3360 cm^{-1} .

В спектрах ЯМР ^1H соединений IV—VII (см. таблицу) сигналы протонов при C(5) и C(6) наблюдаются в виде трех квадруплетов, а при C(2) — в виде двух дублетов с КССВ, указывающими на кресловидную конформацию пиреридинового цикла [8].

Ориентация заместителей при C(4) аминонитрилов IV—VII была подтверждена на основании данных спектроскопии ЯМР ^{13}C по предложенной ранее методике [5]. Оказалось, что сигнал атома углерода нитрильной группы аминонитрилов IV, VI в спектрах без развязки от протонов при подавлении взаимодействия с протоном аминогруппы представляет собой дублет дублетов с наблюдаемым расщеплением 3,0 и 10,5 Гц. Расчет спектральных параметров, выполненный с помощью программы PANIC, входящей в стандартное математическое обеспечение прибора, показал, что эти величины являются $J_{\text{CN}_a 5\text{-H}_a}$ и $J_{\text{CN}_a 5\text{-H}_c}$ соответственно. Сигнал атома углерода нитрильной группы соединений V, VII представлен уширенным синглетом с полушириной 4 Гц. Приведенные величины соответствуют литературным данным для родственных систем [5, 6, 9] и свидетельствуют об аксиальной ориентации группы CN аминонитрилов IV, VI и экваториальной ориентации группы CN аминонитрилов V, VII.

С целью определения факторов, влияющих на стереохимию и равновесный состав продуктов гидроцианирования, нами было изучено взаимодействие азометинов II, III с циановодородом в различных растворителях. Установлено, что сразу после смешения реагентов в дейтерохлороформе, дейтерометаноле или диметилсульфоксиде-D₆ продукты с аксиальной нитрильной группой IV, VI составляют 90, 65 и 45% соответственно. Равновесные же смеси, образующиеся при выдерживании аминонитрилов в тех же растворителях в присутствии или в отсутствие триметиламина и циановодорода, характеризуются практически равным соотношением стереоизомеров, не зависящим от природы растворителя и наличия триметиламина, который, однако, значительно ускоряет процесс изомеризации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H в CDCl_3 и ^{13}C в DMCO-D_6 аминонитрилов IV—VII получены на спектрометре AC-200 с рабочими частотами 200 и 51 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно. С целью

Спектры ЯМР ^1H аминонитрилов IV—VII в CDCl_3

Соединение	Химические сдвиги, м. д.						КССВ (J), Гц			
	$\delta\text{-CH}_3$	N-CH_3	6- H_a	5- H_a	5- H_c	2- H_a	2- H_c	$J_{6\text{-H}_a 5\text{-H}_a}$	$J_{6\text{-H}_a 5\text{-H}_c}$	$J_{5\text{-H}_a 5\text{-H}_c}$
IV	1,60	2,04	3,30	1,73	2,16	2,87	2,65	12,0	3,5	14,0
V	1,84	1,98	3,24	1,86	2,10	2,91	2,55	11,5	3,5	14,5
VI	1,53	2,03	3,24	1,59	2,08	2,84	2,61	12,0	3,0	14,0
VII	1,83	1,97	3,24	1,85	2,07	2,82	2,53	11,5	3,0	14,5

увеличения цифрового разрешения для соединений IV—VII были записаны узкие спектральные интервалы, содержащие сигнал атома водорода нитрильной группы; цифровое разрешение в этом случае составляло 0,3 Гц. ИК спектры разбавленных растворов соединений II—VII (10^{-3} моль/л) в CCl_4 записаны на спектрометре Spereord IR-75. Контроль процесса и чистота продуктов проведены с помощью ТСХ на силикагеле.

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н, N соответствуют расчетным.

Определение соотношения стереоизомеров аминонитрилов в квазикинетических условиях и равновесного состава продуктов гидроцианирования проводилось при температуре 23...25 °С в CD_3OD , $CDCl_3$ и $DMCO-D_6$ при начальных концентрациях азометинов или аминонитрилов 0,15 моль/л, а циановодорода и триметиламина — 0,8 и 0,7 моль/л соответственно. Количественное соотношение стереоизомеров установлено по интегральной интенсивности сигналов группы $3-CH_3$ спектрах ЯМР 1H .

4-Бензилимино-3е-гидрокси-1е,3а-диметил-6е-(4-хлорфенил)пиперидин (II, $C_{20}H_{23}N_2OCl$). К раствору 5,5 г (0,022 моль) пиперидона I в 100 мл бензола приливают 3 мл бензиламина и смесь оставляют над безводным сульфатом натрия на 15 ч при температуре 18...20 °С. Затем декантируют раствор с осадка, бензол отгоняют при пониженном давлении, а остаток кристаллизуют из гептана. Получают 6,9 г (93%) азометина II. $T_{пл}$ 98...100 °С. ИК спектр: 3390, 1670 cm^{-1} .

3е-Гидрокси-1е,3а-диметил-4-метиличино-6е-(4-хлорфенил)пиперидин (III, $C_{14}H_{19}N_2OCl$) получают аналогично, обрабатывая соединение I насыщенным раствором метиламина в бензоле. Выход 80%. $T_{пл}$ 94...95 °С. ИК спектр: 3400, 1675 cm^{-1} .

3е-Гидрокси-1е,3а-диметил (4е-метиламино)-6е-(4-хлорфенил)-4а-цианопиперидин (VI, $C_{15}H_{20}N_3OCl$). Растворяют 5 г (0,02 моль) пиперидина I в 50 мл бензола, насыщенного метилоксином, и выдерживают над сульфатом натрия при 18...20 °С 15 ч. Затем к реакционной смеси добавляют 3 мл циановодорода, декантируют раствор с осадка, растворитель отгоняют при пониженном давлении. После кристаллизации остатка из гептана получают 4,8 г хроматографически чистого соединения VI. Выход 90%. $T_{пл}$ 103...104 °С. ИК спектр: 3600, 3570, 3360 cm^{-1} .

4е-Бензиламино-3е-гидрокси-1е,3а-диметил-6е-(4-хлорфенил)-4а-цианопиперидин (IV, $C_{21}H_{24}N_3OCl$) синтезируют аналогично из соединения I и бензиламина. Выход 85%. $T_{пл}$ 137...138 °С. ИК спектр: 3620, 3580, 3330 cm^{-1} .

Соединения IV, VI могут быть синтезированы также реакцией соответствующих азометинов с циановодородом в сухом диэтиловом эфире.

4е-Бензиламино-3е-гидрокси-1е,3а-диметил-6е-(4-хлорфенил)-4е-цианопиперидин (V, $C_{21}H_{24}N_3OCl$). К раствору 3,5 г (0,011 моль) азометина II в 12 мл ацетонитрила добавляют 3 мл циановодорода, каплю триэтиламина и оставляют при 18...20 °С на несколько дней. Выпавший продукт отделяют и после кристаллизации из диэтилового эфира получают 2,9 г аминонитрила V. Выход 75%. $T_{пл}$ 151...152 °С. ИК спектр: 3610, 3350 cm^{-1} .

3е-Гидрокси-1е,3а-диметил-4а-метиламино-6е-(4-хлорфенил)-4е-цианопиперидин (VII, $C_{15}H_{20}N_3OCl$) синтезируют аналогично, исходя из азометина III. Выход 70%. $T_{пл}$ 113...114 °С. ИК спектр: 3600, 3360 cm^{-1} .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Унковский Б. В., Дьяков М. Ю., Соколова Т. Д., Рожнов Б. В. // ХГС: — 1990. — № 10. — С. 1359.
2. Унковский Б. В., Дьяков М. Ю., Соколова Т. Д., Рожнов Б. В., Черкаев Г. В. // ХГС. — 1992. — № 12. — С. 1621.
3. Patrick G., Kamenska J. M. // Bull. Soc. Chim. Fr. — 1980. — N 3-4, Pt. 2. — P. 187.
4. Jakobsen P., Labouta I. M., Shaumburg K., Falch E., Krogsgaard-Larsen P. // J. Med. Chem. — 1982. — Vol. 10, N 25. — P. 1157.
5. Лахвич Ф. Ф., Хрипач Н. Б., Станишевский Л. С. // ХГС. — 1993. — № 5. — С. 673.
6. Лахвич Ф. Ф., Хрипач Н. Б., Станишевский Л. С. // Вестник БГУ. Сер. хим., биол., геол. — 1994. — № 1. — С. 19.
7. Успехи органической химии / Под ред. Рафаэля Р. — М.: Химия, 1968. — Т. 5. — С. 117.
8. Быстров В. Ф. // Успехи химии. — 1972. — Т. 41. — С. 512.
9. Werhly S. W., Morchand A. D., Werhly S. Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra. — Chichester, etc.: J. Wiley, 1988. — P. 79, 126.