

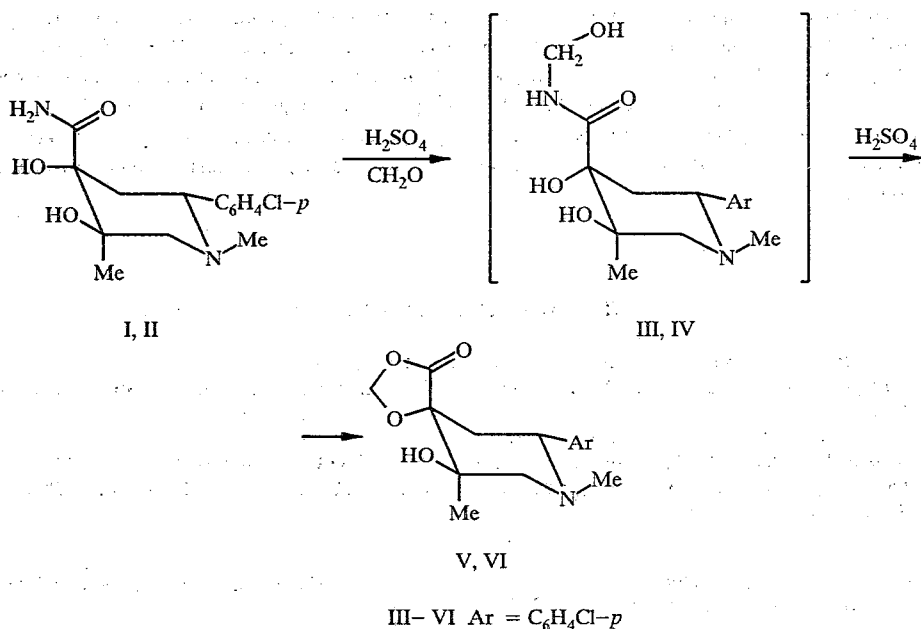
Ф. Ф. Лахвич, Л. С. Станишевский

**СИНТЕЗ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ 1,3-ДИОКСОЛАН-4-ОНОВ  
НА ОСНОВЕ  $\alpha$ -ГИДРОКСИАМИДОВ**

Показано, что  $\alpha,\beta$ -дигидроксипиперидин-4-карбоксамиды в реакции с формальдегидом в концентрированной серной кислоте превращаются в соответствующие 1,3-диоксолан-4-оны.

Известно, что 1,3-диоксолан-4-оны получают реакцией  $\alpha$ -гидроксикислот и альдегидов в условиях кислотного катализа [1—3]. В ходе исследований по синтезу производных гидроксипиперидинкарбоновых кислот [4, 5], являющихся ингибиторами и агонистами синтеза  $\gamma$ -аминомасляной кислоты [6], нами обнаружено, что  $\alpha$ -гидроксиамиды также могут превращаться в 1,3-диоксолан-4-оны.

Так, при взаимодействии диастереомерных 3 $\epsilon$ ,4-дигидрокси-1 $\epsilon$ ,3 $\alpha$ -диметил-6 $\epsilon$ -[4-хлорфенил]пиперидин-4-карбоксамидов I, II с параформом, триоксаном или метилалем в концентрированной серной кислоте в течение 50...60 ч при 20...25 °С образуются соответствующие 1,3-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-4-оны V, VI. Промежуточными соединениями являются продукты первичного присоединения формальдегида по атому азота амидной группы — N-гидроксиамидами III, IV, которые могут быть выделены из реакционной смеси через 30...40 мин после начала процесса с выходом около 85%. Выдерживание соединений III, IV в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> также приводит к диоксоланонам V, VI. При этом показано, что исходные амиды в условиях реакции в отсутствие источника формальдегида не гидролизуются до соответствующих гидроксикислот.



Строение полученных соединений установлено на основании данных ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

Так, в ИК спектрах соединений III, IV наблюдаются полосы поглощения в области  $1700\text{--}1720\text{ см}^{-1}$ , которые отвечают валентным колебаниям карбонильной группы амидов. В случае соединений V, VI полосы колебаний карбонильной группы наблюдаются в области  $1800\text{ см}^{-1}$ , что однозначно подтверждает получение диоксолан-4-онов [2].

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений III, IV в  $\text{CDCl}_3$  присутствуют сигналы протонов гидроксилалкиламидного фрагмента в виде трех квадруплетов в ожидаемых областях. При этом методом двойного резонанса в ДМСО- $\text{D}_6$  (при отсутствии обмена протона гидроксильной группы) выявлено взаимодействие протонов групп  $\text{CH}_2$  с протонами амидной и гидроксильной групп. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  1,3-диоксолан-4-онов V, VI в  $\text{CDCl}_3$  протоны метиленовой группы диоксоланового фрагмента представлены двумя синглетами (при 5,47 и 5,62 для соединения V и при 5,54 и 5,67 м. д. для соединения VI) с  $K_{\text{ССВ}} < 0,5$  Гц, что находится в соответствии с литературными данными для родственных систем [7].

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  растворов синтезированных соединений в  $\text{CDCl}_3$  и ДМСО- $\text{D}_6$  получены на спектрометре Bruker AC-200. ИК спектры растворов соединений III—VI в  $\text{CCl}_4$  ( $10^{-3}$  моль/л) записаны на спектрометре Specord IR-75. Контроль за ходом процесса и чистотой продуктов проведен на пластинках для ТСХ Kieselgel.

Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

3*e*,4*e*-Дигидрокси-1*e*,3*a*-диметил-6*e*-[4-хлорфенил]-4*a*-карбоксамид I и 3*e*,4*a*-дигидрокси-1*e*,3*a*-диметил-6-[4-хлорфенил]-4*e*-карбоксамид II получают по предложенной ранее методике [5].

3*e*,4*e*-Дигидрокси-1*e*,3*a*-диметил-6*e*-[4-хлорфенил]пиперидин-4*a*-[N-гидроксиметил]-карбоксамид (III,  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ). К раствору 0,5 г амида I (1,7 моль) в 1,2 мл 95%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при постоянном перемешивании прибавляют 0,1 г параформа. Реакционную смесь выдерживают при 20...25 °С в течение 30 мин (контроль ТСХ), добавляют 5 г мелко раздробленного льда, нейтрализуют 28% водным раствором аммиака и экстрагируют этилацетатом. Полученный раствор сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривают при пониженном давлении, а остаток кристаллизуют из смеси толуол—гексан, 1 : 1. Получают 0,45 г соединения III (84%).  $T_{\text{пл}} 160\text{--}161$  °С. ИК спектр: 3600, 3440, 1720, 1700  $\text{см}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,62 (3H, с, C—CH<sub>3</sub>); 1,68 (1H, дд,  $J=13,5$ ; 11,5 Гц, 5-H<sub>a</sub>); 1,98 (3H, с, N—CH<sub>3</sub>); 2,46 (1H, д, 2-H<sub>e</sub>); 2,54 (1H, дд,  $J=13,5$ ; 3,5 Гц, 5-H<sub>e</sub>); 2,86 (1H, д, 2-H<sub>a</sub>); 2,94 (1H, дд,  $J=11,5$ ; 3,5 Гц, 6-H<sub>a</sub>); 4,92 (1H, дд,  $J=9,0$ ; 2,0 Гц, N—CH—O); 5,16 (1H, дд,  $J=9,0$ ; 2,5 Гц, N—CH—O); 6,52 (1H, м, N—H); 7,23...7,30 м. д. (4H, м, Ar).

3*e*,4*a*-Дигидрокси-1*e*,3*a*-диметил-6*e*-[4-хлорфенил]пиперидин-4*e*-[N-гидроксиметил]-карбоксамид (IV,  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ) получают аналогично с выходом 82%.  $T_{\text{пл}} 149\text{--}150$  °С. ИК спектр: 3625, 3600, 3400, 1700  $\text{см}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,52 (3H, с, C—CH<sub>3</sub>); 1,94 (1H, дд,  $J=15,0$ ; 3,0, 5-H<sub>e</sub>); 2,09 (3H, с, N—CH<sub>3</sub>); 2,38 (1H, дд,  $J=15,0$ ; 12,0 Гц, 5-H<sub>a</sub>); 2,53 (1H, д, 2-H<sub>e</sub>); 2,84 (1H, д, 2-H<sub>a</sub>); 3,15 (1H, дд,  $J=12,0$ ; 3,0 Гц, 6-H<sub>a</sub>); 4,69 (1H, д,  $J=6,0$ ; 10,5 Гц, N—CH—O); 4,82 (1H, дд,  $J=7,0$ ; 10,5 Гц, N—CH—O); 7,61 (1H, м, N—H); 7,24...7,38 м. д. (4H, м, Ar); (ДМСО- $\text{D}_6$ ): 4,50 (2H, м, N—CH<sub>2</sub>—O); 5,20 (1H, с, OH<sub>цикла</sub>); 5,28 (1H, с, OH<sub>цикла</sub>); 5,56 (1H, м, CH<sub>2</sub>—OH); 8,52 м. д. (1H, м, N—H).

(5R6R, 5S6S) 1,3-Диокса-8-азаспиро[4,5]-6*e*-гидрокси-6*a*,8*e*-диметил-9*e*-(4-хлорфенил)-декан-4-он (V,  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$ ). Раствор 1,1 г (35 ммоль) гидроксиамида I в смеси 5 мл 95% серной кислоты и 2 мл метилаля оставляют на 60 ч при 20...25 °С. Затем реакционную смесь выливают на 10 г льда, нейтрализуют 28% водным аммиаком и экстрагируют эфиром. Полученный раствор сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривают при пониженном давлении. После кристаллизации из смеси гексан—эфир, 6 : 1, получают 0,85 г диоксоланона V (75%).  $T_{\text{пл}} 97\text{--}98$  °С. ИК спектр: 3580, 3425, 1790  $\text{см}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,63 (3H, с, C—CH<sub>3</sub>); 1,87 (1H, дд,  $J=13,5$ ; 11,5 Гц, 10-H<sub>a</sub>); 1,94 (1H, дд,  $J=13,5$ ; 4,5 Гц, 10-H<sub>e</sub>); 2,05 (3H, с, N—CH<sub>3</sub>); 2,68 (1H, д, 7-H<sub>e</sub>); 3,04 (1H, д, 7-H<sub>a</sub>); 3,60 (1H, дд,  $J=11,5$ ; 4,5 Гц, 9-H<sub>a</sub>); 5,47 (1H, с, O—CH—O); 5,62 (1H, с, O—CH—O); 7,24...7,32 м. д. (4H, м, Ar).

(5S6R, 5R6S) 1,3-Диокса-8-азаспиро[4,5]-6 $\epsilon$ -гидрокси-6 $\alpha$ ,8 $\epsilon$ -диметил-9 $\epsilon$ -(4-хлорфенил)-декан-4-он (VI, C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub>). К раствору 0,5 г гидроксимида II в 1,5 мл серной кислоты при постоянном перемешивании добавляют 0,05 г параформа и оставляют на 65 ч при 20...25 °С. Затем реакционную смесь выливают на 5 г льда, нейтрализуют 28% водным аммиаком и экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя при пониженном давлении маслообразный остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе тетрахлорметан—этилацетат, 1 : 2. Получают 0,3 г диоксоланона VI (58%).  $T_{пл}$  102...103 °С. ИК спектр: 3600, 3570, 1800, 1785 см<sup>-1</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,72 (3H, с, С—CH<sub>3</sub>); 1,83 (1H, дд,  $J=14,0$ ; 3,5 Гц, 10-H $\epsilon$ ); 2,02 (3H, с, N—CH<sub>3</sub>); 2,10 (1H, дд,  $J=14,0$ ; 11,0 Гц, 10-H $\alpha$ ); 2,58 (1H, д, 7-H $\epsilon$ ); 2,70 (1H, д, 7-H $\alpha$ ); 3,14 (1H, дд,  $J=11,0$ ; 3,5 Гц, 9-H $\alpha$ ); 5,54 (1H, с, O—CH—O); 5,67 (1H, с, O—CH—O); 7,23...7,34 м. д. (4H, м, Ar).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общая органическая химия / под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. — М.: Химия, 1983. — Т. 4. — С. 189.
2. Zimmermann J., Seebach D. // *Helv. Chim. Acta.* — 1987. — Bd 70. — S. 1104.
3. Ortholand J. Y., Greiner A. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* — 1933. — Vol. 130. — P. 133.
4. Лахвич Ф. Ф., Хрипач Н. Б., Станишевский Л. С. // ХГС. — 1993. — № 5. — С. 673.
5. Лахвич Ф. Ф., Хрипач Н. Б., Станишевский Л. С. // *Вестник БГУ. Сер. хим., биол., геол.* — 1994. — № 1. — С. 19.
6. Jakobsen P., Labouta I. M., Shaumburg K., Falch E., Krogsgaard-Larsen P. // *J. Med. Chem.* — 1982. — Vol. 10. — P. 1157.
7. Быстров В. Ф. // *Усп. химии.* — 1972. — Т. 41. — С. 512.

Белорусский государственный университет,  
Минск 220080

Поступило в редакцию 02.06.94