

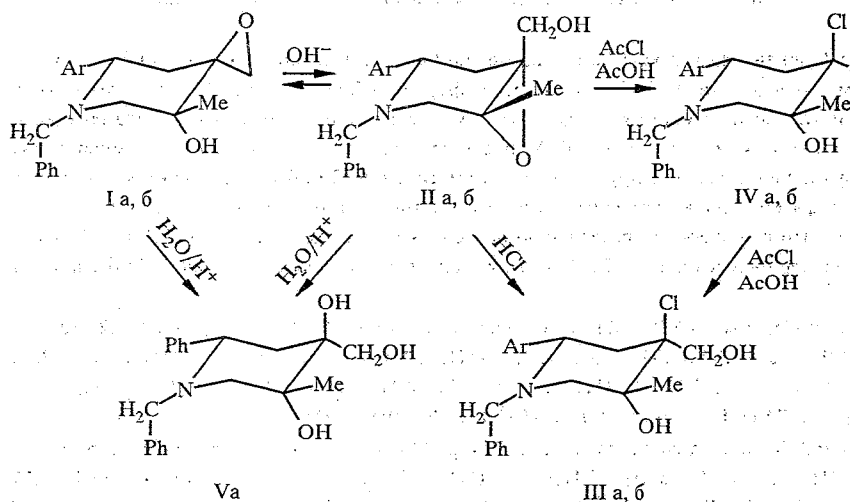
А. М. Звонок, Е. Б. Окаев

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ
СПИРО[3 α -ГИДРОСИПИРИДИН-4,2'-ОКСИРАНОВ]
В ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЕ

Показано, что при нагревании с водной щелочью спиро[3 α -гидрокси-пиперидин-4,2'-оксираны] обратимо перегруппировываются в производные 3,4-эпоксипиперидина. Строение последних подтверждено спектральными данными и химическими превращениями.

Спиро[3-гидроксипиперидин-4,2'-оксираны], синтезированные нами ранее [1], могут служить удобными предшественниками для получения различных производных пиперидина, обладающих биологической активностью (антиаритмической, местноанестезирующей и др.) [2]. В предыдущей работе [3] было показано, что раскрытие эпоксидного цикла спиро[3-гидроксипиперидин-4,2'-оксиранов] различными нуклеофилами протекает исключительно со стороны менее замещенного атома углерода. Можно ожидать, что в условиях основного катализа присутствующая в молекуле этих соединений гидроксильная группа будет выступать предшественником внутреннего нуклеофила — алколят-иона. Внутримолекулярная атака последнего на α - или β -углеродный атом должна привести к образованию соответственно эпокси- или оксетанопиперидинов.

С целью выяснения региоселективности раскрытия оксиранового цикла нами изучено поведение соединений (Ia, б) под действием щелочи при нагревании в водном тетрагидрофуране и установлено, что они частично превращаются в 3,4-эпоксипиперидины (IIa, б). Эта реакция является обратной, что подтверждает образование соединений I из заведомых образцов II в тех же условиях. Следует отметить, что рециклизация α -гидроксиэпоксидов под действием оснований была известна ранее, в том числе и в ряду азотсодержащих гетероциклов [4], однако, как правило, она протекает необратимо.



I-IV a Ar = Ph, б Ar = *p*-MeOC₆H₄

Эпоксиды IIa,б при выдерживании в водном растворе HCl и даже при попытке получения их гидрохлоридов действием HCl в абсолютном эфире превращаются в соответствующие хлоргидрины (IIIa,б). Строение соединений III согласуется с данными, согласно которым при раскрытии эпоксидного цикла, конденсированного с шестичленным, атака реагента происходит из аксиальной области [5]. Ацилирование как хлоргидринов IIIa,б, так и эпокси спиртов IIa,б ацетилхлоридом в уксусной кислоте приводит к 4e-ацетоксиметил-4a-хлорпиперидинам (IVa,б) соответственно. При гидратации эпоксиды IIa в кислой среде последний превращается в триол (Va), полученный ранее из эпоксиды Ia [1].

Строение синтезированных веществ подтверждено спектральными данными. Так, в спектрах ПМР соединений II—IV наблюдаются сигналы протонов ароматических ядер, метильной группы при C(3) пиперидинового цикла, а также метиленовых групп заместителей при атоме азота и C(4). Интересной особенностью спектров ПМР эпоксидов II является тот факт, что сигналы протонов при C(5) и C(6) проявляются не в виде АВХ-спиновой системы, как в соединениях I [1], а в виде системы A₂B с КССВ 7,9...8,1 Гц. Причиной вырождения спектра, вероятно, является предпочтительность конформации искаженной ванны для соединений II (что подтверждено расчетом оптимальной геометрии молекулы IIa с использованием программы PC MODEL), в результате чего двугранный угол между связями C(6)—H_a и C(5)—H_a близок к 90°, а соответствующая КССВ — к нулю. В то же время при регистрации спектра ПМР эпоксиды IIa в дейтерометаноле протоны 5-H_e, 5-H_a и 6-H_a дают сигналы в виде AMX-спиновой системы с КССВ J_{5-H_e} 5-H_a = 15,4, J_{5-H_e} 6-H_a = 5,5, J_{5-H_a} 6-H_a = 10,3 Гц, что, очевидно, связано с изменением конформации его молекулы за счет образования водородных связей с растворителем.

Таким образом, в случае внутримолекулярного нуклеофильного раскрытия эпоксидного цикла спиро [пиперидин-4,2'-оксиранов], в отличие от реакций с внешними нуклеофилами, атака реагента направлена на более замещенный углеродный атом эпоксидцикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировались на приборе Tesla BS-567 А с рабочей частотой 100 МГц в растворах CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре Specord IR-75 в растворах CCl₄. Анализ реакционных смесей проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol. Исходные вещества Ia,б синтезированы по методике, описанной в работе [1].

6-Арил-1-бензил-4a-гидроксиметил-3e-метил-3a,4e-эпокси пиперидины (IIa,б). К раствору 0,005 моль соединения Ia,б в 20 мл тетрагидрофурана добавляют 20 мл 10% водного раствора и 0,02 г триэтилбензиламмонийхлорида. Смесь кипятят 8...10 ч с обратным холодильником, контролируя ход реакции с помощью ТСХ, после чего охлаждают до комнатной температуры, водную фазу отделяют и экстрагируют хлористым метиленом (2 × 30 мл). Экстракт объединяют с органической фазой и сушат безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, остаток подвергают хроматографическому разделению на колонке с оксидом алюминия 40/100 (элюент хлористый метилен—гексан, 1:2...2:1), выделяя непрореагировавшие соединения Ia,б и продукт IIa,б.

IIa: C₂₀H₂₃NO₂. Выход 32%. Масло. ИК спектр: 3434 см⁻¹ (ОН). Спектр ПМР: 1,28 (3H, с, CH₃), 2,22 (2H, д, J = 7,9 Гц, 5-H_e и 5-H_a), 2,26 (1H, д, J = 12,1 Гц, 2-H_a), 2,54 (1H, с, ОН), 2,82 (1H, д, J = 12,1 Гц, N—CH₂), 3,13 (4H, д, J = 12,1 Гц, 2-H_e), 3,25 (1H, т, J = 7,9 Гц, 6-H_a), 3,67 (2H, с, CH₂O), 3,74 (1H, д, J = 12,1 Гц, N—CH₂), 7,27 (10H, м, H_{Ph}).

IIб: C₂₁H₂₅NO₃. Выход 28%. Масло. ИК спектр: 3440 см⁻¹ (ОН). Спектр ПМР: 1,26 (3H, с, CH₃), 2,20 (2H, д, J = 8,1 Гц, 5-H_e и 5-H_a), 2,25 (1H, д, J = 12,2 Гц, 2-H_a), 2,50 (1H, с, ОН), 2,77 (1H, д, J = 12,7 Гц, N—CH₂), 3,10 (1H, д, J = 12,2 Гц, 2-H_e), 3,21 (1H, т, J = 8,1 Гц, 6-H_a), 3,59 (2H, с, CH₂O), 3,71 (1H, д, J = 12,7 Гц, N—CH₂), 3,79 (3H, с, OCH₃), 6,90 (2H, д, J = 8,5 Гц, H_{Ar}), 7,23 (5H, м, H_{Ph}), 7,35 (2H, д, J = 8,5 Гц, H_{Ar}).

6-Арил-1-бензил-3а-гидрокси-4е-гидроксиметил-3е-метил-4а-хлорпиперидины IIIa, б. К раствору 0,001 моль эпоксида IIIa, б в 5 мл 1,4-диоксана добавляют 10 мл 10% раствора HCl. Смесь выдерживают 1...2 ч при комнатной температуре, после чего обрабатывают 30 мл 5% раствора NaHCO₃ и экстрагируют хлористым метиленом (3 × 15 мл). Экстракт сушат безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Соединение IIIa кристаллизуют из гексана, соединение IIIб выделяется в виде масла.

IIIa: C₂₀H₂₄NO₂Cl. Выход 87%. T_{пл} 95...96 °C. ИК спектр: 3395, 3310, 3244 см⁻¹ (OH). Спектр ПМР: 1,24 (3H, с, CH₃), 2,00 (1H, д, д, J = 14,6 и 3,1 Гц, 5-H_a), 2,50 (1H, д, J = 11,9 Гц, 2-H_a), 2,61 (1H, д, д, J = 14,6 и 10,7 Гц, 5-H_a), 2,75 (1H, д, J = 11,9 Гц, 2-H_a), 2,98 (1H, д, J = 13,2 Гц, N—CH₂), 3,69 (1H, д, J = 11,3 Гц, O—CH₂), 3,73 (1H, д, д, J = 10,7 и 3,1 Гц, 6-H_a), 3,80 (1H, д, J = 13,2 Гц, N—CH₂), 4,06 (1H, д, J = 11,3 Гц, O—CH₂), 7,27 (10H, м, H_{рh}).

IIIб: C₂₁H₂₆NO₃Cl. Выход 90%. Масло. ИК спектр: 3400, 3312, 3241 см⁻¹ (OH). Спектр ПМР: 1,27 (3H, с, CH₃), 2,01 (1H, д, д, J = 15,0 и 3,1 Гц, 5-H_a), 2,55 (1H, д, J = 11,9 Гц, 2-H_a), 2,68 (1H, д, д, J = 15,0 и 10,9 Гц, 5-H_a), 2,79 (1H, д, J = 11,9 Гц, 2-H_a), 3,04 (1H, д, J = 13,1 Гц, N—CH₂), 3,70 (1H, д, J = 12,2 Гц, O—CH₂), 3,74 (1H, д, д, J = 10,9 и 3,1 Гц, 6-H_a), 3,78 (3H, с, OCH₃), 3,89 (1H, д, J = 13,1 Гц, N—CH₂), 4,10 (1H, д, J = 12,2 Гц, O—CH₂), 6,92 (2H, д, J = 8,4 Гц, H_{Aβ}), 7,23 (5H, м, H_{рh}), 7,40 (2H, д, J = 8,4 Гц, H_{Aβ}).

6-Арил-4е-ацетоксиметил-1-бензил-3а-гидрокси-3е-метил-4а-хлорпиперидины (IVa, б). А. К раствору 0,001 моль эпоксида IIIa, б в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 0,5 мл (0,007 моль) ацетилхлорида. Смесь выдерживают 4...5 ч при комнатной температуре, после чего нейтрализуют 100 мл 5% раствора NaHCO₃ и экстрагируют хлористым метиленом (3 × 15 мл). Объединенный экстракт сушат сульфатом натрия, растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют из гексана.

Б. В описанных выше условиях ацетилируют соединения IIIa, б.

IVa: C₂₂H₂₆NO₃Cl. Выход 70% (А). T_{пл} 98...99 °C. ИК спектр: 3433 (OH), 1736 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 1,24 (3H, с, CH₃), 1,57 (1H, с, OH), 2,03 (3H, с, CH₃CO), 2,17 (1H, д, д, J = 11,2 и 9,1 Гц, 5-H_a), 2,25 (1H, д, д, J = 11,2 и 9,1 Гц, 5-H_a), 2,51 (1H, д, J = 12,1 Гц, 2-H_a), 2,82 (1H, д, J = 12,1 Гц, 2-H_a), 2,96 (1H, д, J = 13,2 Гц, N—CH₂), 3,67 (1H, д, д, J = 9,1 и 5,0 Гц, 6-H_a), 3,78 (1H, д, J = 13,2 Гц, N—CH₂), 4,47 (2H, с, CH₂O), 7,27 (10H, м, H_{рh}).

IVб: C₂₃H₂₈NO₄Cl. Выход 67% (А). T_{пл} 100...102 °C. ИК спектр: 3430 (OH), 1736 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 1,25 (3H, с, CH₃), 1,59 (1H, с, OH), 2,04 (3H, с, CH₃CO), 2,19 (1H, д, д, J = 11,4 и 5,3 Гц, 5-H_a), 2,26 (1H, д, д, J = 11,4 и 9,1 Гц, 5-H_a), 2,51 (1H, д, J = 11,9 Гц, 2-H_a), 2,83 (1H, д, J = 11,9 Гц, 2-H_a), 2,97 (1H, д, J = 13,2 Гц, N—CH₂), 3,67 (1H, д, д, J = 9,1 и 5,3 Гц, 6-H_a), 3,79 (3H, с, OCH₃), 3,80 (1H, д, J = 13,2 Гц, N—CH₂), 4,49 (2H, с, CH₂O), 6,90 (2H, д, J = 8,4 Гц, H_{Aβ}), 7,24 (5H, м, H_{рh}), 7,37 (2H, д, J = 8,4 Гц, H_{Aβ}).

1-Бензил-4е-гидроксиметил-3а,4а-дигидрокси-3е-метил-5е-фенилпиперидин Va. К раствору 0,155 г (0,0005 моль) эпоксида IIIa в 5 мл 1,4-диоксана добавляют 10 мл 10% водного раствора HClO₄. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 20...30 ч, после чего нейтрализуют 40 мл 5% раствора NaHCO₃ и экстрагируют хлористым метиленом (3 × 10 мл). Объединенный экстракт сушат сульфатом натрия и упаривают, остаток кристаллизуют из гексана, получая 0,11 г (67%) продукта, по спектральным данным и температуре плавления идентичного соединению Va [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Звонок А. М., Окаев Е. Б. // ХГС. — 1992. — № 12. — С. 1631.
2. Захаревский А. С., Звонок А. М., Луговский А. П. // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 2. — С. 178.
3. Звонок А. М., Окаев Е. Б. // ХГС. — 1993. — № 11. — С. 1440.
4. Ухова Л. И., Куксо Г. П., Токарева В. А., Заикин В. Г. // ХГС. — 1982. — № 1. — С. 72.
5. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона, В. Д. Оллиса. — М.: Химия, 1982. — Т. 2. — С. 386.