

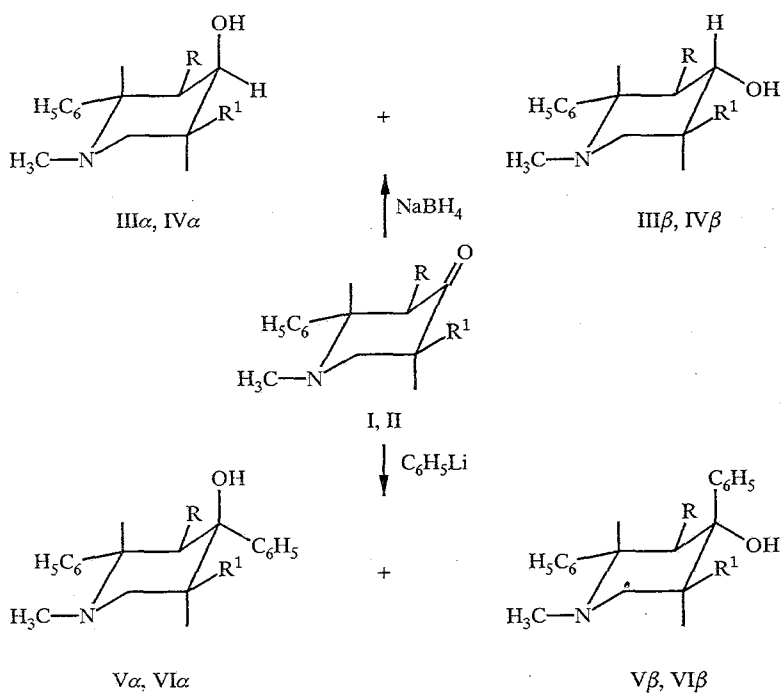
Т. Д. Соколова, И. П. Бойко, Г. В. Черкаев,
А. С. Московкин, О. Н. Хрулева

СИНТЕЗ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ 1,3(1,5)-ДИМЕТИЛ-2-ФЕНИЛ- И -2,4-ДИФЕНИЛ-4-ПИПЕРИДОЛОВ

Взаимодействием 1,3- и 1,5-диметил-2-фенил-4-пиперидонов с боргидридом натрия и фениллитием получены 1,3(1,5)-диметил-2-фенил- и -2,4-дифенил-4-пиперидолы соответственно. Выделены и идентифицированы спектральными методами пространственные изомеры полученных соединений.

4-Пиперидолы представляют интерес как исходные соединения для синтеза функциональных производных пиперидина, обладающих разнообразной биологической активностью.

Восстановлением 1,3-диметил-2-фенил-4-пиперидона (I) и 1,5-диметил-2-фенил-4-пиперидона (II) [1] натрийборгидридом при комнатной температуре получены смеси двух пространственных изомеров вторичных спиртов — 4*r*-гидрокси-1,3*c*-(1,5*c*)-диметил-2*t*-фенилпиперидины (III α , IV α) и 4*r*-гидрокси-1,3*t*(1,5*t*)-диметил-2*c*-фенилпиперидины (III β , IV β) с преобладанием изомеров III β и IV β . Количественное соотношение стереоизомеров устанавливали с помощью спектров ПМР. Разделение смеси на индивидуальные изомеры осуществляли дробной кристаллизацией из гексана. Свойства и выходы пиперидолов III, IV приведены в табл. 1.



I, III, V R = CH₃, R¹ = H; II, IV, VI R = H, R¹ = CH₃

1,3(1,5)-Диметил-2-фенил- и -2,4-дифенил-4-пиперидолы (III—VI)

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C (гексан)	R_f (система растворителей)	Выход смеси стереоизомеров, %/ содержание преобладающего изомера, %
III α	C ₁₃ H ₁₉ NO	152...153	0,32(A)	90/70 β
III β		74...75*	0,19(A)	
IV α	C ₁₃ H ₁₉ NO	111...112	0,42(Б)	89/75 β
IV β		103...104	0,12(Б)	
V α	C ₁₉ H ₂₃ NO	109...110* ²	0,35(A)	100/80 α
V β		—	0,10(A)	
VI α	C ₁₉ H ₂₃ NO	151...152	0,5(B)	94/70 α
VI β		$T_{кип}$ 145/0,8	0,1(B)	

* Лит. данные $T_{пл}$ 91...92 °C [2].

*2 Лит. данные $T_{пл}$ 112...113 °C [2].

Относительную конфигурацию заместителей при атомах С(2), С(3), С(4) и С(5) пиперидинового цикла в пиперидах III, IV определяли на основании данных спектров ПМР по значениям величин КССВ вицинальных протонов 2-, 3-, 4-, 5- и 6-Н пиперидинового цикла (табл. 2). Изомеры α -ряда III α , IV α находятся в основной конформации с экваториальными фенильной и метильными группами и аксиальной группой ОН. Изомеры III β , IV β отличаются от α -изомеров расположением лишь гидроксильной группы (4e-ОН).

Действием на 4-пиперидоны I, II фениллития получены смеси пространственных изомеров фенильных спиртов — 4r-гидрокси-1,3c(1,5c)-диметил-2t,4-дифенилпиперидины (V α , VI α) и 4r-гидрокси-1,3t(1,5t)-диметил-2c,4-дифенилпиперидины (V β , VI β).

В работе [2] получены изомеры спиртов V α , β в соотношении 85 : 15 и, по нашему мнению, недостаточно корректно показано с помощью ИК спектров и ТСХ, что изомеры отличаются конфигурацией при атоме С(4) пиперидинового цикла. Нами выделен индивидуальный фенильный спирт V α дробной кристаллизацией из гексана, а VI α и VI β — хроматографированием их стереоизомерной смеси на колонке с окисью алюминия. Пространственное расположение заместителей при С(2), С(3) и С(5) атомах спиртов V α , VI α , β устанавливали так же, как и для вторичных спиртов III, IV (табл. 2). Существенно сложнее определить конфигурацию при атоме С(4). Ранее было показано, что отнесение изомеров с аксиальным или экваториальным расположением фенильной группы в цикле можно сделать на основании ширины сигнала атома С(1) фенильного радикала в спектрах ЯМР ¹³C [3]. Нам удалось сделать отнесение α - и β - изомеров спирта VI благодаря обнаруженному в спектре ПМР VI α дальнему спин-спиновому взаимодействию аксиального протона при атоме С(3) с протоном гидроксильной группы с КССВ ⁴J = 1,2 Гц. Таким образом, пиперидол VI α имеет конфигурацию 4r-гидрокси-1,5c-диметил-2t,4-дифенилпиперидина, а спирт VI β — 4r-гидрокси-1,5t-диметил-2c,4-дифенилпиперидина. Относительную конфигурацию заместителей при атоме С(4) фенильного спирта V определяли путем сопоставления экспериментального и рассчитанного на основании правила аддитивного влияния заместителей значений химического сдвига метильной группы при атоме С(3). Аддитивные инкременты заместителей получены следующим образом. Из сопоставления спектров вторичных спиртов III α с III β и IV α с IV β следует, что аксиальная или экваториальная ориентация гидроксильной группы мало влияет на химический сдвиг

Параметры спектров ПМР 1,3(1,5)-диметил-2-фенил-
и -2,4-дифенил-4-пиперидолов (III—VI)

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.	КССВ протонов, J, Гц
III α	2,89 д (2а-Н), 1,88 м (3а-Н), 3,93 д. д. д (4е-Н), 2,08 д. д. д. д (5а-Н), 1,88 м (5е-Н), 2,60 д. д (6а-Н), 2,77 д. д. д (6е-Н), 1,94 с (N—CH ₃), 0,63 д (3—CH ₃ , J = 7,1 Гц), 7,28 м (2—C ₆ H ₅)	J _{2а3а} = 10,7, J _{3а4е} = 2,7, J _{4е5а} = 2,7, J _{5а5е} = 13,9, J _{5а6а} = 13,0, J _{5а6е} = 4,9, J _{5е6а} = 2,9, J _{5е6е} = 2,7, J _{6а6е} = 11,7
III β	2,44 д (2а-Н), 1,64 м (3а-Н), 3,25 д. д. д (4а-Н), 1,85 д. д. д. д (5а-Н), 2,01 д. д. т (5е-Н), 2,20 д. д. д (6а-Н), 3,01 д. д. д (6е-Н), 1,90 с (N—CH ₃), 7,26 м (2—C ₆ H ₅), 0,68 д (3—CH ₃ , J = 6,3 Гц)	J _{2а3а} = 10,0, J _{3а4а} = 10,0, J _{4а5а} = 11,0, J _{4а5е} = 4,7, J _{5а5е} = 12,5, J _{5а6а} = 12,9, J _{5а6е} = 3,9, J _{5е6а} = 2,9, J _{5е6е} = 2,9, J _{6а6е} = 12,0
IV α	3,19 д. д (2а-Н), 1,90 м (3а-Н), 1,83 м (3е-Н), 3,90 д. д. д (4е-Н), 2,06 м (5а-Н), 2,27 д. д (6а-Н), 2,65 д. д (6е-Н), 2,00 с (N—CH ₃), 0,99 д (5—CH ₃), 7,31...7,24 м (C ₆ H ₅)	J _{2а3а} = 9,5, J _{2а3е} = 5,4, J _{4е3а} = J _{4е3е} = 2,7, J _{4е5а} = = 2,4, J _{5а6а} = 11,7, J _{5а6е} = 4,0, J _{6а6е} = 11,7, J _{5,СН3} = 6,8
IV β	2,86 д. д (2а-Н), 1,67 д. д. д (3а-Н), 1,99 д. д. д (3е-Н), 3,24 д. д. д (4а-Н), 1,79 м (5а-Н), 1,88 д. д (6а-Н), 2,92 д. д (6е-Н), 1,96 с (N—CH ₃), 1,02 д (5—CH ₃), 7,28 м (2—C ₆ H ₅)	J _{2а3а} = 11,7, J _{2а3е} = 2,7, J _{3а3е} = 12,8, J _{3а4а} = 11,3, J _{3е4а} = 4,5, J _{4а5а} = 9,5, J _{5а6а} = 11,2, J _{5а6е} = 2,9, J _{5,СН3} = 6,3, J _{6а6е} = 11,0
V α	3,01 д (2а-Н), 2,27 д. к (3а-Н), 2,39 д. д. д (5а-Н), 1,79 д. д. д (5е-Н), 2,71 д. д. д (6а-Н), 2,92 д. д. д (6е-Н), 2,01 с (N—CH ₃), 0,305 д (3—CH ₃ , ² J = -6,8 Гц), 7,2...7,5 м (C ₆ H ₅)	J _{2а3а} = 10,2, J _{5а5е} = 13,9, J _{5а6а} = 12,9, J _{5а6е} = 4,6, J _{5е6а} = 2,7, J _{5е6е} = 2,7, J _{6а6е} = 11,5
VI α	3,34 д. д (2а-Н), 2,10 д. д. д* (3а-Н), 1,81 д. д (3е-Н), 2,48 м (5а-Н), 2,44 д. д (6а-Н), 2,86 д. д (6е-Н), 2,08 с (N—CH ₃), 0,69 д (5—CH ₃), 7,15...7,45 (C ₆ H ₅), 1,75 д (ОН)	J _{2а3а} = 11,7, J _{2а3е} = 2,9, J _{3а3е} = 14,2, J _{3аОН} = 1,2, J _{5а6а} = 11,0* ² , J _{5а6е} = 3,7, J _{6а6е} = 11,0* ²
VI β	3,43 д. д (2а-Н), 2,21 д. д (3а-Н), 2,34 д. д (3е-Н), 2,45 м (5а-Н), 2,30 д. д (6а-Н), 2,89 д. д (6е-Н), 2,07 с (N—CH ₃), 0,89 д (5—CH ₃), 7,2...7,7 м (C ₆ H ₅), 3,75 ш. с (ОН)	J _{2а3а} = 11,6, J _{2а3е} = 3,8, J _{3а3е} = 13,7, J _{5а6а} = 11,6, J _{5а6е} = 4,3, J _{6а6е} = 11,9

* Дополнительное расщепление от протона гидроксильной группы ⁴J = 1,2 Гц.
² Определена при записи спектра в дейтероацетоне.

вицинальной группы СН₃ ($\Delta\delta = 0,04 \pm 0,01$ м. д.). Из рассмотрения спектров пар изомеров III α , IV α и III β , IV β видно, что наличие вицинальной экваториальной группы C₆H₅ сдвигает сигнал группы СН₃ при атоме С(3) на $0,34 \pm 0,01$ м. д. в сильное поле. Сопоставление химических сдвигов группы СН₃ при атоме С(5) в спиртах VI α и β позволяет сделать вывод, что экваториально ориентированная группа 4—C₆H₅ смещает сигнал вицинальной группы СН₃ на 0,2 м. д. в более сильное поле, чем аксиальная. Экспериментально найденная величина химического сдвига группы СН₃ при атоме С(3) спирта V составляет 0,30 м. д. Исключив влияние экваториальной группы 2—C₆H₅ на химический сдвиг группы СН₃ при атоме С(3), мы получили значение $0,30 + 0,35 = 0,65$ м. д., что с учетом влияния гидроксильной группы ($\pm 0,04$ м. д.) совпадает с величиной химического сдвига группы 5—СН₃ спирта VI α . Следовательно, изомер с большей вероятностью имеет α -конфигурацию, т. е. является 4r-гидрокси-1,3c-диметил-2t,4-дифенилпиперидином.

Строение соединений III α,β , IV β , V α и VI α подтверждено масс-спектрами (табл. 3). Для фрагментации этих соединений под действием электронного удара, как и для изученных нами 2-фенил-4-пиперидолов [4], характерны процессы отрыва фенильного радикала и последующий

Масс-спектры* соединений III α,β , IV β , V α , VI α

Соединение	Значения m/z (интенсивность, %)
III α	205(61), 188(62), 146(61), 132(41), 128(93), 120(26), 119(30), 118(100), 117(22), 91(41), 42(28)
III β	205(56), 188(67), 146(57), 132(40), 128(88), 120(27), 119(29), 118(100), 117(22), 91(38), 42(27)
IV β	205(27), 204(9), 160(10), 132(13), 128(100), 119(12), 118(38), 104(25), 91(10), 70(11), 42(9)
V α	281(54), 204(35), 146(60), 133(62), 132(96), 120(49), 118(100), 105(31), 91(38), 77(31), 44(35)
VI α	281(64), 204(100), 160(25), 133(26), 132(43), 119(26), 118(51), 105(37), 91(24), 77(30), 70(44)

* Приведены пик молекулярного иона и 10 наиболее интенсивных пиков.

ретродиеновый распад образующихся при этом ионов* 128 (соединения III α,β , IV β) и 204 (соединения V α , VI α). Альтернативные процессы отрыва атома водорода от молекулярных ионов соединений III α , V α , VI α и ретродиеновый распад ионов [M-H]⁺ приводит к образованию ионов 146 (соединения III α,β , V α) и 160 (соединения IV β , VI α). Кроме того, в масс-спектрах всех изученных соединений наблюдаются довольно интенсивные пики ионов [M-OH]⁺, а в спектрах фенильных спиртов V α , VI α — пики ионов 105.

Отличительной особенностью масс-спектров соединений III α , V α , VI α является соотношение интенсивностей пиков ионов [M-C₆H₅]⁺ и 118. Если в спектрах соединений IV β , VI α максимальную интенсивность имеют пики ионов [M-C₆H₅]⁺, то в спектрах соединений III α,β , V α наиболее интенсивными являются пики ионов 118. С помощью масс-спектров высокого разрешения установлено, что для соединений IV β , VI α основной вклад в интенсивность ионов 118 вносит азотсодержащий ион [C₈H₈N]⁺. Напротив, в спектрах соединений III α,β , V α ионы 118 являются составными и отвечают двум структурам [C₈H₈N]⁺ и [C₉H₁₀]⁺ с соотношением интенсивностей 5 : 1. Данное различие в соотношении интенсивностей пиков ионов [M-C₆H₅]⁺ и 118, отмеченное нами также и в спектрах 2-фенил-3-пиперидонов [4], по-видимому, является общим для всех 2-фенил-3-метил- и 2-фенил-5-метилпиперидинов и позволяет легко отличить эти структурные изомеры. Однако масс-спектры α - и β -изомеров соединения III оказались практически идентичными.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР исследуемых соединений записывали на спектрометре Bruker WM-250 для 2% растворов в CDCl₃. Химические сдвиги протонов измеряли по отношению к внутреннему эталону ГМДС (δ 0,055 м. д.). Масс-спектры низкого разрешения получены на приборе Finnigan MAT-90 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ методом прямого ввода образца в источник. Температура ионизационной камеры 200 °С, температура испарения образцов 25 °С. Разрешение $M/\Delta M=10000$. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках с незакрепленным слоем оксида алюминия II ст. активности в системе растворителей: эфир (А), эфир—метанол, 9 : 1 (Б), эфир—гексан, 4 : 1 (В).

Синтез 1,3(1,5)-диметил-2-фенил-4-пиперидинов проводили как описано в работе [1].

* Здесь и далее в тексте приведены значения m/z .

1,3-Диметил-2-фенил-4-пиперидол ($III\alpha, \beta$). К раствору 10 г (0,049 моль) 1,3-диметил-2-фенил-4-пиперидона (I) в 30 мл метанола при охлаждении ледяной водой и перемешивании добавляют 1,85 г (0,049 моль) натрийборгидрида. Реакционную смесь перемешивают 1,5 ч, подкисляют концентрированной соляной кислотой, затем подщелачивают твердой щелочью, экстрагируют эфиром, сушат. Растворитель отгоняют, получают 9,1 г смеси изомеров 1,3-диметил-2-фенил-4-пиперида ($III\alpha, \beta$). Дробной кристаллизацией из гексана выделяют индивидуальные пиперидолы $III\alpha$ и $III\beta$.

1,5-Диметил-2-фенил-4-пиперидол ($IV\alpha, \beta$). Аналогично из 3,9 г (0,02 моль) 1,5-диметил-2-фенил-4-пиперидона (II) в 12 мл метанола и 0,8 г (0,02 моль) натрийборгидрида получают 3,5 г смеси изомеров 1,5-диметил-2-фенил-4-пиперида ($IV\alpha, \beta$). Дробной кристаллизацией из гексана выделяют индивидуальные пиперидолы $IV\alpha$ и $IV\beta$.

1,3-Диметил-2,4-дифенил-4-пиперидол ($V\alpha, \beta$). К раствору фениллития, полученного из 1,36 г (0,196 г-атом) лития и 15,5 г (0,098 моль) бромбензола в сухом эфире, добавляют по каплям 10 г (0,048 моль) 1,3-диметил-2-фенил-4-пиперидона (I) в 10 мл сухого эфира. Реакционную смесь выдерживают сутки при комнатной температуре, после чего подкисляют разбавленной соляной кислотой (1 : 1), экстрагируют эфиром нейтральные продукты, подщелачивают насыщенным раствором поташа, экстрагируют эфиром, хлороформом, сушат. Растворители отгоняют, получают 13 г смеси изомеров 1,3-диметил-2,4-дифенил-4-пиперида ($V\alpha, \beta$). Дробной кристаллизацией из гексана выделяют индивидуальный спирт $V\alpha$.

1,5-Диметил-2,4-дифенил-4-пиперидол ($VI\alpha, \beta$). Аналогично из 0,64 г (0,092 г-атом) лития, 7,22 г (0,046 моль) бромбензола и 4,85 г (0,023 моль) 1,5-диметил-2-фенил-4-пиперидона (II) получают 6,33 г смеси изомеров 1,5-диметил-2,4-дифенил-4-пиперида ($VI\alpha, \beta$). Дробной кристаллизацией из гексана части смеси изомеров $VI\alpha, \beta$ выделяют индивидуальный $VI\alpha$. Для выделения индивидуального изомера $VI\beta$ была использована колоночная хроматография ($d = 10$ мм, Al_2O_3 II ст. активности 60 г на 1 г смеси изомеров, элюент петролейный эфир—эфир, 1 : 1).

Основные характеристики синтезированных веществ даны в табл. 1.
Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дьяков М. Ю., Соколова Т. Д., Перетюкин А. В., Московкин А. С., Унковский Б. В. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 224.
2. Сыдыков Б. Т., Исин Ж. И., Соколов Д. В. // Изв. АН КазССР. Сер. хим. — 1973. — № 3. — С. 54.
3. Рожнов В. Б., Агашкин О. В., Соколова Т. Д., Унковский Б. В., Малина Ю. Ф. // ЖОрХ. — 1985. — Т. 21. — С. 1097.
4. Московкин А. С., Дьяков М. Ю., Соколова Т. Д., Унковский Б. В. // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 634.

Московская государственная академия
тонкой химической технологии,
Москва 117571

Поступило в редакцию 11.07.94