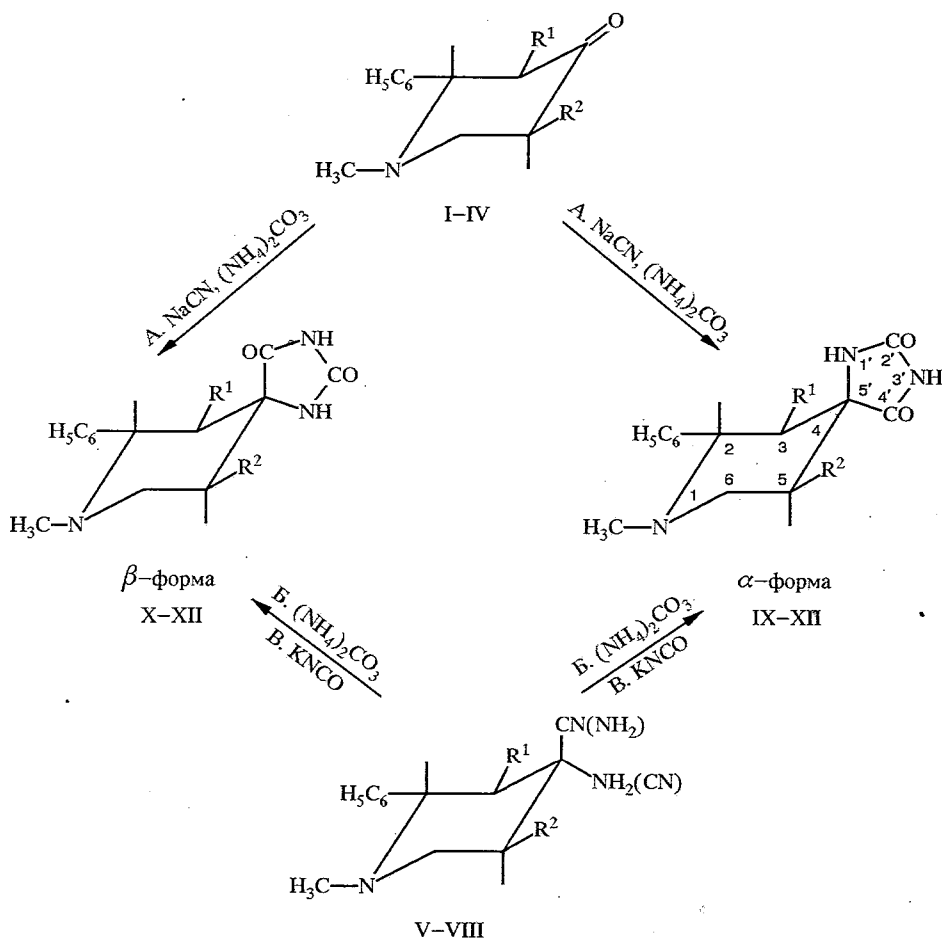


Б. В. Унковский, М. Ю. Дьяков, Г. В. Черкаев,  
Т. Д. Соколова

СИНТЕЗ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ  
МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ  
2-ФЕНИЛПИПЕРИДИН-4-СПИРО-5'-ИМИДАЗОЛИДИН-2',4'-ДИОНОВ

Исходя из метилзамещенных 2-фенил-4-оксопиперидинов и 4-циано-4-аминопиперидинов по методам Бухерера—Бергса и Штреккера синтезированы соответствующие пиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-дионы. Stereoхимический состав и пространственное строение синтезированных соединений устанавливали на основе данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

С целью поиска новых биологически и физиологически активных веществ мы на основе метилзамещенных 2-фенил-4-оксопиперидинов I—IV и их производных — 4-циано-4-аминопиперидинов V—VIII синтезировали пиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-дионы IX—XII. Spiрогидантоны IX—XII получали взаимодействием 4-оксопиперидинов I—IV с цианидом



I, V, IX R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; II, VI, X R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H; III, VII, XI R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>;  
IV, VIII, XII R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>

натрия и карбонатом аммония в 50% этаноле по методу Бухерера—Бергса [1, 2] либо из соответствующих  $\alpha$ -аминонитрилов V—VIII в условиях реакции Бухерера—Бергса [3, 4]. Пиперидинспирогидантоины X—XII получены также из  $\alpha$ -аминонитрилов VI—VIII по методу Штреккера [5], заключающемуся во взаимодействии гидрохлоридов  $\alpha$ -аминонитрилов с цианатом калия в уксусной кислоте. Свойства и выходы пиперидинспирогидантоинов IX—XII представлены в табл. 1. Стереохимический состав и пространственное строение полученных спирогидантоинов IX—XII устанавливали на основании совокупности данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , представленных соответственно в табл. 2 и 3.

Взаимная ориентация гетероциклов в замещенных пиперидинспироимидазолидин-2',4'-диолах установлена путем сопоставления спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$   $\alpha$ - и  $\beta$ -форм. В спектрах монорезонанса  $^{13}\text{C}$  величины КССВ  $^3J_{13\text{C},1\text{H}}$  атома  $\text{C}(4')$  с аксиальными протонами при  $\text{C}(3)$  и  $\text{C}(5)$  больше для  $\beta$ -форм (табл. 3) [6].

В спектрах ПМР  $\beta$ -форм спирогидантоинов (табл. 2) аксиальные протоны при атомах  $\text{C}(2)$  и  $\text{C}(6)$  попадают в область дезэкранирующего влияния карбонильной группы [ $\text{C}(4')=\text{O}$ ] и проявляются в более слабом поле по сравнению с аналогичными протонами  $\alpha$ -формы.

Количественные соотношения стереоизомеров в смесях определяли измеряя интегральную интенсивность сигналов идентичных ядер атомов углерода в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  [6, 7].

Мы установили, что взаимодействие 4-оксопиперидинов I—IV с цианидом натрия и карбонатом аммония, также как и  $\alpha$ -аминонитрилов V—VIII с карбонатом аммония приводит к одним и тем же спирогидантоинам IX—XII, причем спирогидантоин IX образуется лишь в виде  $\alpha$ -изомера, тогда как спирогидантоины X—XII представляют собой смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -стереоизомеров с преобладанием  $\alpha$ -формы (X, XI  $\alpha$  90%; XII  $\alpha$  55%). После перекристаллизации стереоизомерных смесей спирогидантоинов X, XI удалось выделить индивидуальные  $\alpha$ -изомеры этих соединений. Таким образом, реакция Бухерера—Бергса приводит к смесям  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм спирогидантоинов, в которых преобладают  $\alpha$ -изомеры.

Взаимодействие  $\alpha$ -аминонитрилов VI—VIII с цианатом калия по методу Штреккера [5] протекает с высокой стереоселективностью и приводит к получению индивидуальных  $\beta$ -стереоизомеров спирогидантоинов X—XII.

Таблица 1

Замещенные 1-метил-2-фенилпиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-дионы IX—XII

Соединение	Брутто-формула	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Метод (из 80% спирта)	Выход стереоизомерной смеси, % (содержание преобладающего изомера, %)
IX $\alpha$	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	253...256	A	72 (100 $\alpha$ )
			B	86 (100 $\alpha$ )
X $\alpha$	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	278...280	A	69 (90 $\alpha$ )
			B	77 (90 $\alpha$ )
X $\beta$	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	304...305	B	32 (100 $\beta$ )
XI $\alpha$	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	268...270	A	65 (90 $\alpha$ )
			B	77 (90 $\alpha$ )
XI $\beta$	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	252...253	B	32 (100 $\beta$ )
XII $\alpha, \beta$	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	268...272	A	85 (55 $\alpha$ )
			B	77 (55 $\alpha$ )
XII $\beta$	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	247...249	B	28 (100 $\beta$ )

Параметры спектров ЯМР  $^1\text{H}$  замещенных пиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-дионов IX—XII

Соединение	Химические сдвиги протонов, $\delta$ , м. д.											КССВ, J, Гц	
	N—CH <sub>3</sub>	2 $\alpha$ -H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3 $\alpha$ -H	3 $\epsilon$ -H (3-CH <sub>3</sub> )	5 $\alpha$ -H	5 $\epsilon$ -H (5-CH <sub>3</sub> )	6 $\alpha$ -H	6 $\epsilon$ -H	1'-H	3'-H	$^3J_{2,3a}$	$^3J_{5a,6a}$
IX $\alpha$	1,90	3,16	7,28	1,79	1,56	1,97	1,50	2,41	2,87	8,68	10,7	11,6	12,5
X $\alpha$	1,85	2,83	7,27	1,95	(0,31)	2,08	1,63	2,44	2,85	8,28	10,7	10,7	13,2
X $\beta$	1,85	3,21	7,27	1,77	(0,42)	2,00	1,91	2,83	2,76	7,68	10,4	10,5	13,7
XI $\alpha$	1,88	3,13	7,27	1,83	1,56	2,11	(0,68)	2,11	2,72	8,46	10,7	12,0	11,1
XI $\beta$	1,90	3,51	7,27	1,72	1,80	1,99	(0,81)	2,57	2,74	7,78	10,5	10,7	12,0
XII $\alpha$	1,83	2,80	7,22	1,96	(0,33)	2,16	(0,73)	2,20	2,70	8,10	10,5	10,5	*
XII $\beta$	1,85	3,25	7,27	1,82	(0,44)	2,10	(0,85)	2,65	2,73	7,57	10,4	10,3	11,5

\* Сигнал не идентифицирован.

Параметры спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  замещенных пиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-дионов IX—XII

Соединение	Химические сдвиги ядер $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м. д. (полуширина неразрешенного мультиплетного сигнала, Гц)										
	Атомы углерода пиперидинового цикла					Атомы углерода заместителей				Атомы углерода имидазолидинового цикла	
	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	N—CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> —Ph	C <sub>3</sub> —CH <sub>3</sub>	C <sub>5</sub> —CH <sub>3</sub>	C' <sub>2</sub>	C' <sub>4</sub>
IX $\alpha$	67,8	46,1	65,1	36,9	54,6	46,9	147,2	—	—	160,1 (2,5)**	181,2 (7,0)**
X $\alpha$	73,8	47,9	68,9	37,8	54,9	44,7	145,9	16,0	—	161,1 (2,3)**	181,9 (7,0)**
X $\beta$	74,5	47,1	67,0	38,0	55,0	44,7	146,4	15,5	—	160,7	181,1 (16,0)
XI $\alpha$	67,9	47,3	69,0	39,2	61,9	46,9	147,1	—	16,0	161,0 (2,7)**	181,2 (8,0)**
XI $\beta$	68,4	47,3	67,2	41,4	62,1	46,9	147,2	—	16,1	160,5 (3,2)**	180,7 (17,4)
XII $\beta$	74,4	47,5	71,3	41,3	61,7	47,4	146,3	15,5	16,3	161,1 (2,9)**	179,4 (15)

\* Счетв. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.\*\* Константа  $^3J_{13\text{CH}}$

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  исследуемых соединений зарегистрированы на спектрометре WM-250 (Bruker) для 2...3% растворов в ДМСО- $\text{D}_6$ , внутренний эталон ГМДС, спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  для 20...40% растворов — в ДМСО- $\text{D}_6$  на спектрометрах Bruker WP-80ДС и Bruker WM-400 при частоте 20,15 и 100,6 МГц соответственно. Химические сдвиги ядер  $^{13}\text{C}$  измерены в режиме полной развязки от протонов по отношению к внутреннему эталону ДМСО- $\text{D}_6$  ( $\delta$  39,6 м. д.). При отнесении сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  кроме значений химических сдвигов учитывались также мультиплетности сигналов в спектрах с неполной развязкой от протонов, а также ширины сигналов в спектрах без развязки от протонов.

Метилзамещенные 2-фенил-4-оксопиперидины I—IV синтезируют как описано в работе [8], а соединения V—VIII — как описано в работе [9]. Основные характеристики синтезированных веществ даны в табл. 1.

Данные элементного анализа на С, Н, и N соответствуют вычисленным.

**1-Метил-2-фенилпиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-дион (IX $\alpha$ ).** А. Смесь 1 г (5,3 ммоль) 1-метил-2-фенил-4-оксопиперидина (I), 0,39 г (8 ммоль) цианида натрия и 1,52 г (16 ммоль) углекислого аммония в 15 мл 50% этилового спирта нагревают 8 ч при 55...60 °С и 1 ч на кипящей водяной бане. Растворитель отгоняют в вакууме, твердый остаток промывают холодной водой, эфиром и перекристаллизовывают из 80% этилового спирта. Получают 0,94 г 1-метил-2-фенилпиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-диона (IX $\alpha$ ).

Б. Раствор 2,1 г (0,01 моль) 4-амино-4-цианопиперидина (V) и 2,88 г (0,03 моль) углекислого аммония в 20 мл 50% этилового спирта нагревают 8 ч при 55...60 °С и 1 ч на кипящей водяной бане. Обработку реакционной смеси проводят по методу А. Получают 2,06 г 1-метил-2-фенилпиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-диона (IX $\alpha$ ).

**1,3-Диметил-2-фенилпиперидин-4-спиро-5'-имидазолидин-2',4'-дион (X $\beta$ ).** Spiroгидантоин X синтезируют по методу А и Б, как описано выше, и по методу В.

В. Раствор 5 г (18,8 ммоль) гидрохлорида аминонитрила VI и 1,53 г (19 ммоль) цианата калия в 14,5 мл уксусной кислоты и 2 мл воды нагревают на кипящей водяной бане, через 1 ч добавляют 8 мл конц. HCl и продолжают нагревать 20 мин. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают, остаток упаривают на 1/2 объема, подщелачивают 10% раствором NaOH и охлаждают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из 80% этилового спирта. Получают 1,63 г спирогидантоина X $\beta$ .

Аналогичными методами синтезированы спирогидантоины XI и XII.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bucherer H. T., Steiner W. // J. Prakt. Chem. — 1934. — Bd 140. — S. 291.
2. Bucherer H. T., Lieb V. A. // J. Prakt. Chem. — 1934. — Bd 141. — S. 5.
3. Avendano L. C., Trigo G. G. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1985. — Vol. 38. — P. 177.
4. Аветисян С. А., Азарян Л. В., Кочаров С. Л. // Арм. хим. журн. — 1986. — Т. 39. — С. 151.
5. Edward J. T., Jitraugri C. // Can. J. Chem. — 1975. — Vol. 53. — P. 3339.
6. Унковский Б. В., Дьяков М. Ю., Соколова Т. Д., Черкаев Г. В., Рожнов В. Б. // ХГС. — 1992. — № 12. — С. 1628.
7. Сергеев Н. М. Спектроскопия ЯМР. — М.: Моск. ун-т, 1981. — С. 279.
8. Дьяков М. Ю., Соколова Т. Д., Перетокин А. В., Московкин А. С., Унковский Б. В. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 224.
9. Унковский Б. В., Дьяков М. Ю., Соколова Т. Д., Рожнов В. Б., Черкаев Г. В. // ХГС. — 1992. — № 12. — С. 1621.