

С. В. Волков, С. В. Кутяков, А. Н. Левов, Е. И. Полякова,
Ле Туан Ань, С. А. Солдатова, П. Б. Терентьев^а, А. Т. Солдатенков

**ПРЕВРАЩЕНИЕ 3-БЕНЗОИЛ-1-МЕТИЛ-4-ФЕНИЛ- γ -ПИПЕРИДОЛА
ПОД ДЕЙСТВИЕМ АРИЛАМИНОВ И АРИЛГИДРАЗИНОВ.
СИНТЕЗ 3-АРИЛАМИНО-1-ОКСО-1-ФЕНИЛПРОПАНОВ И 1,3-ДИАРИЛ-
ПИРАЗОЛОВ И ИХ ФРАГМЕНТАЦИЯ ПОД ЭЛЕКТРОННЫМ УДАРОМ**

3-Бензоил-4-гидрокси-1-метил-4-фенилпиперидин при нагревании в присутствии арил-аминов дециклизуется по типу ретроальдольной реакции с последующим переами-нированием промежуточного основания Манниха и образованием 3-ариламино-1-оксо-1-фенилпропанов. В случае использования арилгидразинов этот γ -пиперидол рециклизуется с образованием 1,3-диарилпиразолов и их 4,5-дигидропроизводных. Изучено масс-спектральное поведение серии 3-ариламинозамещенных 1-фенилпропанов.

Ключевые слова: 3-ариламино-1-оксо-1-фенилпропаны, ариламины, арилгидразины, 3-бензоил-4-гидрокси-1-метил-4-фенилпиперидин, 1,3-диарилпиразолы, масс-спектры.

Ранее [1] нами при попытке синтеза основания Шиффа из 3-бензоил-4-гидрокси-1-метил-4-фенилпиперидина (**1**) [2] и 1,2-диаминобензола было установлено необычное направление их взаимодействия в стандартных для конденсации такого рода условиях (кипячение в толуоле в присутствии каталитических количеств *para*-толуолсульфокислоты). Вместо ожидаемого имина из реакционной смеси были выделены моно- и ди-N-(бензоилэтил)замещенные *ortho*-фенилендиамины и бензопроизводное макроцикла – 1,4,8-триазациклоундекана. Строение полученных в этом случае соединений указывало на протекание сложного каскада реакций, главными из которых могли быть дециклизация пиперидола **1**, переами-нирование продуктов дециклизации и внутримолекулярная циклоконден-сация новых оснований Манниха. В настоящем сообщении представлены результаты систематического изучения реакций пиперидола **1** с *para*-, *meta*- и *ortho*-замещенными анилинами и арилгидразинами. Во всех случаях взаимодействия двух эквивалентов ариламинов с одним эквива-лентом пиперидола **1** в указанных выше условиях образуются ожидаемые (в соответствии с результатами работы [1]) N-монобензоилэтилированные анилины **2a–u**, характеристики которых представлены в табл. 1. При использовании незамещенного анилина выход аминопропанона **2a** составил 49%. Введение в *para*-положение анилина электронодонорных заместителей, снижающих NH-кислотность ариламинов, приводило к заметному уменьшению выхода соответствующих аминопропанонов **2b–e**.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

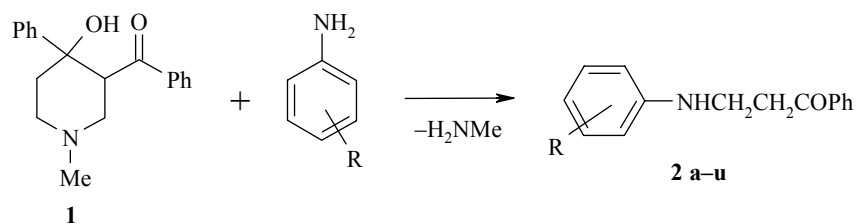
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Выход, %
		C	H	N		NH	C=O	
2a	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$	<u>79.80</u> 80.00	<u>6.88</u> 6.67	<u>6.25</u> 6.22	109–110	3400, 3410	1686	49
2b	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$	<u>80.15</u> 80.33	<u>7.35</u> 7.11	<u>6.01</u> 5.86	110–111	3381, 3400	1681	37
2c	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$	<u>79.88</u> 80.63	<u>7.62</u> 7.51	<u>5.47</u> 5.53	94–95	3375	1678	44
2d	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$	<u>80.30</u> 80.90	<u>7.43</u> 7.87	<u>5.12</u> 5.24	108–109	3378	1679	46
2e	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	<u>75.41</u> 75.29	<u>6.55</u> 6.67	<u>5.62</u> 5.49	104–105	3361	1673	30
2f	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}$	<u>59.14</u> 59.21	<u>4.39</u> 4.61	<u>4.50</u> 4.61	138–140	3400	1681	65
2g	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}$	<u>70.10</u> 69.37	<u>5.70</u> 5.39	<u>5.82</u> 5.39	132–133	3390	1677	63
2h	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{INO}$	<u>51.36</u> 51.28	<u>3.89</u> 3.99	<u>4.07</u> 3.99	140–141	3388	1667	74
2i	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	<u>72.12</u> 72.73	<u>6.80</u> 6.40	<u>5.00</u> 4.71	139–140	3366	1670, 1678	66
2j	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$							<1
2k	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}$	<u>70.11</u> 69.37	<u>5.64</u> 5.39	<u>5.73</u> 5.39	112–113	3371	1670	75
2l	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	<u>75.90</u> 76.40	<u>6.53</u> 6.37	<u>5.63</u> 5.24	81–82	3378	1678	79
2m	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$	<u>65.63</u> –	<u>4.63</u> –	<u>4.83</u> –	105–106	3378	1670	84
2n	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>66.78</u> 66.67	<u>5.31</u> 5.19	<u>10.24</u> 10.37	116–117	3394	1673 (1530, 1334, NO_2)	82
2o	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	<u>72.01</u> 72.09	<u>6.09</u> 6.01	<u>5.11</u> 4.95	110–112	3353	1680, 1673	60
2p	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}$	<u>73.61</u> 74.10	<u>5.48</u> 5.76	<u>5.51</u> 5.76	95–96	3390	1680	60
2q	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}$	<u>69.94</u> 69.37	<u>5.76</u> 5.39	<u>5.02</u> 5.39				23
2r	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}$	<u>59.45</u> 59.21	<u>4.26</u> 4.61	<u>4.85</u> 4.61		3400	1655	17
2u	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrClNO}$	<u>3.57</u> 3.25	<u>3.57</u> 3.84	<u>4.43</u> 4.14				35

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)					
	NCH_2 (2H, т)	$\text{O}=\text{CCH}_2$ (2H, т)	$\text{O}=\text{CC}_6\text{H}_5$	H аром. в N-Ar	R (заместитель в N-Ar)	NH (1H, уш. с)
2a	3.30 ($J=6.1$)	3.63 ($J=6.1$)	7.47 (2H, м, H-3,5); 7.58 (1H, м, H-4); 7.96 (2H, д, $J=7.5$, H-2,6)	6.60 (2H, д, $J=7.6$, H-2,6); 7.19 (2H, т, $J=7.6$, H-3,5)	6.72 (1H, т, $J=7.4$, H-4)	4.14
2b	3.28 ($J=6.0$)	3.60 ($J=6.0$)	7.46 (2H, м, H-3,5); 7.57 (1H, м, H-4); 7.95 (2H, д, $J=7.6$, H-2,6)	6.58 (2H, д, $J=8.1$, H-2,6); 7.00 (2H, т, $J=8.1$, H-3,5)	2.24 (3H, с, 4- CH_3)	4.01
2c	3.26 ($J=6.07$)	3.59 ($J=6.07$)	7.45 (2H, м, H-3,5); 7.56 (1H, м, H-4); 7.94 (2H, д, $J=7.4$, H-2,6)	6.56 и 6.99 (2H каждый, сист. AA'BB', $J=8.2$, H-2,6 и H-3,5)	1.20 и 2.54 (3H, т и 2H, к соотв. $J=7.55$, CH_2CH_3)	3.98
2d	3.26 ($J=6.2$)	3.60 ($J=6.2$)	7.45 (2H, м, H-3,5); 7.56 (1H, м, H-4); 7.95 (2H, д, $J=7.4$, H-2,6)	6.58 и 7.04 (2H каждый, сист. AA'BB', $J=8.3$, H-2,6 и H-3,5)	1.26 (6H, д, $J=5.0$) и $J=2.83$ (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)	4.02
2e	3.28 ($J=6.2$)	3.56 ($J=6.2$)	7.27, 7.46 и 7.95 (2H, 1H и 2H соотв., все м, H-3,5,4 и H-2,6 соотв.)	6.63 и 6.78 (2H каждый, сист. AA'BB', $J=8.9$, H-2,6 и H-3,5)	3.75 (3H, с, 4- OCH_3)	3.75
2f	3.27 ($J=5.9$)	3.58 ($J=5.9$)	7.47 и 7.57 (2H и 1H, оба м, H-3,5 и H-4 соотв.); 7.94 (2H, д, $J=7.6$, H-2,6)	6.51 и 7.24 (2H каждый, сист. AA'BB', $J=8.7$, H-2,6 и H-3,5)	4-Br	4.18
2g	3.24 ($J=5.7$)	3.46 ($J=5.7$)	7.45 и 7.54 (2H и 1H, оба м, H-3,5 и H-4 соотв.); 7.93 (2H, д, $J=7.5$, H-2,6)	6.52 и 7.08 (2H каждый, сист. AA'BB', $J=8.1$, H-2,6 и H-3,5)	4-Cl	4.14
2h	3.23 ($J=5.7$)	3.57 ($J=5.7$)	7.46 и 7.56 (2H и 1H, оба м, H-3,5 и H-4 соотв.); 7.93 (2H, д, $J=7.5$, H-2,6)	6.40 и 7.38 (2H каждый, сист. AA'BB', $J=8.6$, H-2,6 и H-3,5)	4-I	4.18
2i	3.28 ($J=5.8$)	3.67 ($J=5.8$)	7.45 и 7.54 (2H и 1H, оба м, H-3,5 и H-4 соотв.); 7.93 (2H, д, $J=7.4$, H-2,6)	6.55 и 7.84 (2H каждый, сист. AA'BB', $J=8.6$, H-2,6 и H-3,5)	1.36 (3H, т) и 4.31 (2H, к, OCH_2CH_3)	4.54
2j*	3.33 ($J=5.8$)	3.71 ($J=5.8$)	7.47 и 7.58 (2H и 1H, оба м, H-3,5 и H-4 соотв.); 7.95 (2H, д, $J=7.5$, H-2,6)	6.71 и 8.1 (2H каждый, сист. AA'BB', $J=8.6$, H-2,6 и H-3,5)	4- NO_2	4.85

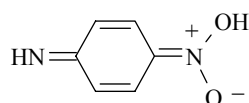
2k	3.26 (<i>J</i> = 6.0)	3.59 (<i>J</i> = 6.0)	7.47 и 7.57 (2H и 1H, оба м, Н-3,5 и Н-4 соотв.); 7.95 (2H, д, <i>J</i> = 7.6, Н-2,6)	6.49 (1H, д, д, <i>J</i> = 8.2 и <i>J</i> = 1.6, Н-6); 6.61 (1H, д, <i>J</i> = 1.7, Н-2); 6.65 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, Н-4); 7.06 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, Н-5)	3-Cl	4.27
2l	3.28 (<i>J</i> = 5.7)	3.65 (<i>J</i> = 5.7)	7.45 и 7.54 (2H и 1H, оба м, Н-3,5 и Н-4 соотв.); 7.94 (2H, д, д, <i>J</i> = 7.6 и <i>J</i> = 1.3, Н-2,6)	6.78 (1H, д, д, <i>J</i> = 7.3 и <i>J</i> = 1.9, Н-6); 7.19–7.26 (2H, м, Н-4,5); 7.23 (1H, с, Н-2)	2.56 (3H, с, COCH ₃)	4.33
2m	3.28 (<i>J</i> = 5.6)	3.64 (<i>J</i> = 5.6)	7.45–7.60 (3H, м, Н-3,4,5); 7.94 (2H, д, <i>J</i> = 7.8, <i>J</i> = 7.8, Н-2,6)	6.74 (1H, д, д, <i>J</i> = 8.1 и <i>J</i> = 1.5, Н-6); 6.8 (1H, т, <i>J</i> = 1.5, Н-2); 6.91 (1H, д, <i>J</i> = 7.6, Н-4); 7.23 (1H, м, Н-5)	3-CF ₃	4.38
2n	3.17 (<i>J</i> = 5.9)	3.66 (<i>J</i> = 5.9)	7.45–7.61 (3H, м, Н-3,4,5); 7.96 (2H, д, <i>J</i> = 7.8, Н-2,6)	6.88 (1H, д, д, <i>J</i> = 8.1 и <i>J</i> = 1.8, Н-6); 7.26 (1H, м, Н-5); 7.43 (1H, т, <i>J</i> = 1.8, Н-2); 7.46 (1H, м, Н-4)	3-NO ₂	4.59
2o	3.35 (<i>J</i> = 6.9)	3.70 (<i>J</i> = 6.9)	7.45–7.90 (3H, м, Н-3,4,5); 7.96 (2H, д, <i>J</i> = 7.1, Н-2,6)	6.54 (1H, м, Н-6); 6.74 (1H, д, <i>J</i> = 8.4, Н-3); 7.3–7.9 (2H, м, Н-4,5)	3.85 (3H, с, OCH ₃)	3.86
2p	3.30 (<i>J</i> = 6.0)	3.64 (<i>J</i> = 6.0)	7.46 и 7.55 (2H и 1H, оба м, Н-3,5 и Н-4 соотв.); 7.95 (2H, д, <i>J</i> = 7.2, Н-2,6)	6.60, 6.75 и 6.93 (1H, 1H и 2H соотв., все м, Н-6,4 и Н-3,5)	2-F	4.28
2q	3.24 (<i>J</i> = 6.2)	3.63 (<i>J</i> = 6.2)	7.40–7.52 (3H, м, Н-3,4,5); 7.92 (2H, д, д, <i>J</i> = 7.1, Н-2,6)	6.62 и 7.12 (1H каждый, м, Н-4 и Н-5); 6.71 (1H, д, д, <i>J</i> = 7.9 и <i>J</i> = 1.1, Н-6); 7.23 (1H, д, д, <i>J</i> = 7.8 и <i>J</i> = 1.0, Н-3)	2-Cl	4.70
2r	3.05 (<i>J</i> = 6.3)	3.46 (<i>J</i> = 6.3)	7.27–7.37 (3H, м, Н-3,4,5); 7.78 (2H, д, д, <i>J</i> = 7.4, Н-2,6)	6.45 и 7.07 (1H каждый, оба м, Н-4 и Н-5); 6.58 (1H, д, д, <i>J</i> = 8.5 и <i>J</i> = 1.2, Н-6); 7.28 (1H, д, <i>J</i> = 8.2, Н-3)	2-Br	4.70
2u	3.29 (<i>J</i> = 5.9)	3.64 (<i>J</i> = 5.9)	7.47 и 7.57 (2H и 1H соотв., Н-3,5 и Н-4); 7.95 (2H, д, <i>J</i> = 7.0, Н-2,6)	6.58 (1H, д, <i>J</i> = 8.5, Н-6); 7.21 (1H, д, <i>J</i> = 8.5, Н-5); 7.36 (1H, с, Н-3)	2-Cl + 4-Br	4.70

* Спектр получен путем вычитания спектра исходного 4-нитроанилина из спектра его смеси с продуктом **2j**.



a R = H, **b** R = 4-Me, **c** R = 4-Et, **d** R = 4-*i*-Pr, **e** R = 4-OMe, **f** R = 4-Br, **g** R = 4-Cl, **h** R = 4-I,
i R = 4-COOEt, **j** R = 4-NO₂, **k** R = 3-Cl, **l** R = 3-COMe, **m** R = 3-CF₃, **n** R = 3-NO₂,
o R = 2-COOMe, **p** R = 2-F, **q** R = 2-Cl, **r** R = 2-Br, **s** R = 2-NH₂ [1], **t** R = HNCH₂CH₂COPh,
u R = 2-Cl + 4-Br

Наличие в *para*-положении галогенов или этоксикарбонильных групп обеспечивало повышение выхода аналогичных продуктов до 63–74%. Можно было предположить, что такой сильный электроноакцепторный заместитель, как нитрогруппа при атоме С₍₄₎ анилина, еще более увеличит выход ожидаемого 3-аминопропанона **2j**. Однако этот продукт образовался только в следовом количестве и был идентифицирован лишь при хромато-масс-спектрометрическом анализе реакционной смеси. Причиной неактивности 4-нитроанилина в этой реакции может, по-видимому, служить переход первичной аминогруппы в иминную с образованием иминохиноидного таутомера, который не способен вступать в реакцию переаминирования. Если нитрогруппа присутствует в *meta*-положении нитроанилина, то реакция происходит гладко, и с высоким выходом (82%) образуется соединение **2n**.



При переходе к *ortho*-замещенным анилинам выходы 3-аминопропанонов, как правило, падают (соединения **2o–u**), что, по-видимому, связано с возрастанием роли стерического фактора.

В ИК спектрах полученных 3-(N-арил)пропанонов **2** присутствуют интенсивные полосы поглощения групп С=О (при 1655–1686 см⁻¹) и группы NH (3210–3410 см⁻¹). Для спектров ЯМР ¹H этих соединений (табл. 2) характерным является наличие двух триплетных сигналов протонов группировки О=C–CH₂–CH₂–N–, которые регистрируются в области 3.46–3.7 и 3.05–3.33 м. д. с КССВ 5.7–6.9 Гц. Протон вторичной аминогруппы резонирует в области 3.8–4.8 м. д. и проявляется в виде уширенного сигнала. Ароматические протоны, находящиеся в *ortho*-положении к аминогруппе анилинового фрагмента, дают диагностические по сильнополюльному расположению сигналы (при 6.6–6.8 м. д.). Характеристическими для идентификации всех соединений **2** являются три группы сигналов в слабых полях (в области 7.27–7.45, 7.46–7.65 и 7.93–7.97 м. д. с соотношением интегральной интенсивности 2:1:2), относящиеся к *meta*-, *para*- и *ortho*-протонам бензоильного фрагмента.

Детальный анализ масс-спектров соединений **2a–i,k–q,t**, полученных

в условиях ионизации электронами (табл. 3), позволил оценить относительную стабильность их молекулярных ионов и найти общие пути фрагментации последних.

Анализ полученных масс-спектров соединений **2** (табл. 3, 4) показывает, что величины стабильностей их молекулярных ионов (W_M) находятся в интервале от 1.9 до 17.9% полного ионного тока, однако выявить влияние электронных свойств заместителей в анилиновой части молекулы на величину устойчивости молекулярного иона не представляется возможным, вероятно, вследствие того, что масс-спектры снимались в течение продолжительного времени и зачастую в разных условиях. Тем не менее, характер фрагментации молекулярных ионов всех соединений **2** имеет много общего (что видно из приведенной схемы) и определяется прежде всего расщеплением связи С–С в бензоилэтильном фрагменте молекулы с образованием иона F₁, интенсивность пика которого в большинстве случаев максимальна или близка к максимальной (табл. 4).

Вторым по значимости каналом распада является отщепление бензоильного фрагмента с образованием ионов F₄, F₅ и F₆. Наконец, третий основной путь расщепления молекулярного иона сопровождается переносом атома водорода от бензоилэтильного фрагмента на атом азота с образованием перегруппировочных нечетноэлектронных ионов F₂ и F₃.

Т а б л и ц а 3

Масс-спектры соединений **2a–i,k–q,t**

Соединение	m/z ($I_{отн}$, %)*
2a	225 [M] (27), 120 (5), 118 (5), 105 (100), 93 (6), 91 (6), 77 (47), 65 (10), 52 (15)
2b	239 [M] (28), 238 (25), 120 (100), 118 (20), 105 (31), 91 (26), 77 (63), 65 (14), 51 (20)
2c	253 [M] (100), 238 (14), 148 (13), 134 (85), 119 (15), 118 (21), 105 (48), 91 (15), 77 (70)
2d	267 [M] (13), 252 (15), 148 (35), 136 (37), 132 (49), 120 (100), 105 (82), 91 (20), 77 (81)
2e	255 [M] (59), 136 (100), 135 (27), 123 (24), 120 (38), 108 (36), 105 (80), 77 (59), 51 (22)
2f	259 [M] (34)**, 140 (100)**, 132 (15), 127 (17)**, 111 (8), 105 (39), 77 (56), 65 (8), 51 (16)
2g	303 [M] (40)**, 184 (100)**, 171 (9)**, 155 (6)**, 118 (12), 105 (58), 91 (19), 77 (87), 51 (21)
2h	351 [M] (56), 232 (88), 219 (25), 105 (100), 92 (19), 91 (23), 77 (29), 65 (23), 51 (35)
2i	[M] (27), 178 (74), 165 (35), 132 (48), 120 (100), 105 (28), 77 (98), 65 (34), 51 (45)
2k	259 [M] (56)**, 140 (72)**, 127 (10)**, 118 (11), 111 (13)**, 105 (54), 99 (19)**, 77 (100), 51 (40)
2l	267 [M] (27), 162 (11), 148 (100), 135 (13), 120 (17), 105 (13), 77 (55), 51 (23), 43 (40)
2m	293 [M] (37), 274 (10), 174 (100), 161 (18), 145 (10), 120 (8), 105 (21), 77 (22), 51 (8)
2n	270 [M] (29), 151(53), 138 (34), 132 (18), 120 (21), 105 (100), 92 (25), 77 (84), 51 (25)
2o	233 [M] (42), 164 (56), 151 (8), 146 (20), 132 (100), 119 (6), 105 (24), 77 (30), 51 (6)
2p	243 [M] (26), 132 (21), 124 (100), 111 (67), 105 (69), 83 (20), 77 (98), 55 (21), 51 (42)
2q***	273 [M] (6)**, 140 (89)**, 134 (100), 133 (66), 127 (12)**, 119 (15), 103 (20), 91 (14), 77 (51)
2t	372 [M] (75), 240 (13), 147 (14), 133 (51), 132 (35), 119 (44), 105 (94), 92 (14), 77 (100)

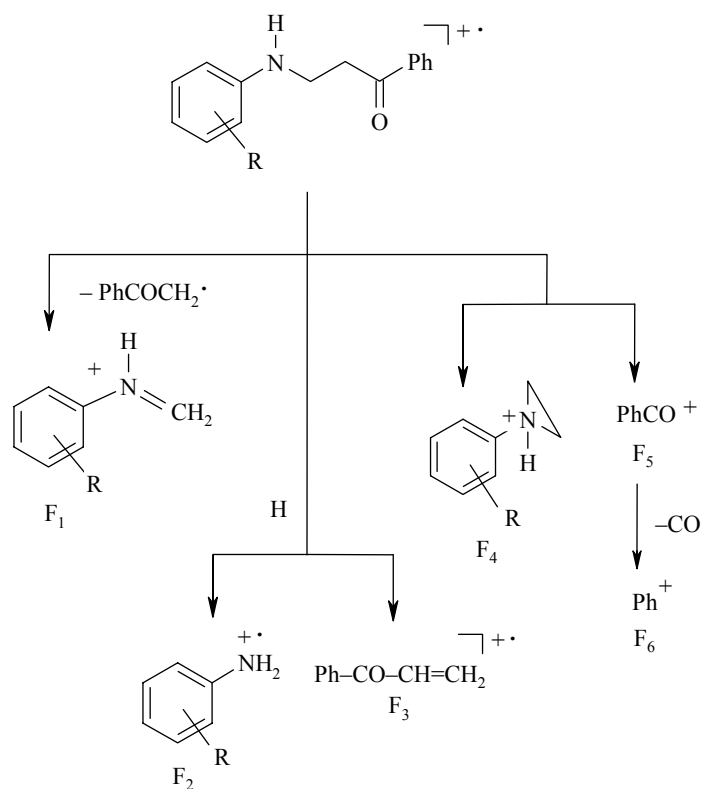
* Приведены [M] и восемь наиболее интенсивных пиков ионов.

** Ионы, содержащие изотопы ³⁵Cl или ⁷⁹Br.

*** В виде гидразона.

Как следует из табл. 4, суммарная интенсивность пиков молекулярного иона и перечисленных выше шести фрагментных ионов от 33 до 70%

полного ионного тока, что указывает на высокую селективность процесса фрагментации исследованных соединений. По всей вероятности, в молекулярных ионах всех соединений **2** положительный заряд локализуется преимущественно на аминоэтилбензоильной части молекулы. Подтверждением этого вывода является очень низкая интенсивность (или даже отсутствие) пиков ионов, связанных с первичным отщеплением или расщеплением заместителей R. Так, в масс-спектре ацетилзамещенного **2l** отсутствует ион $[M-Me]^+$, столь характерный для ацетиларенов [3], в масс-спектрах 4-метокси- (**2e**) и 4-карбэтокси- (**2i**) отсутствуют ионы первичных потерь метильной (соответственно карбэтоксильной) группы, столь типичные для масс-спектров 4-метокси(карбэтокси)анилинов [3–5]. Такие процессы (зачастую в незначительной степени) протекают лишь после образования ионов F₁ или F₂. Интенсивные пики ионов F₁–F₄ и F₆ наблюдаются даже в масс-спектре соединения **2q**, а в случае 1,2-бис-(2-бензоилэтиламино)бензола (**2t**) молекулярный ион первоначально теряет молекулу фенилвинилкетона, а образовавшийся нечетноэлектронный (псевдомолекулярный) ион 2-аминозамещенного **2s** элиминирует фенацильный радикал с образованием иона F₁.

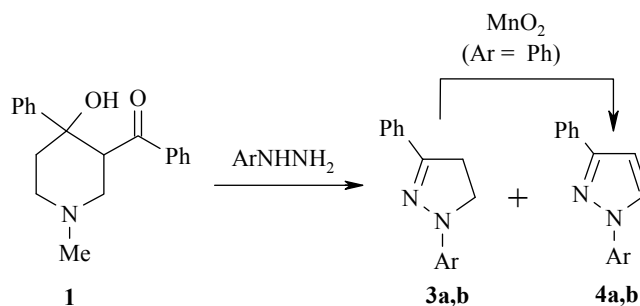


Т а б л и ц а 4

Интенсивность пиков характеристических ионов в масс-спектрах соединений 2a–i,k–q,t

Соединение	W_M	F_1	F_2	F_3	F_4	F_5	F_6	$\Sigma_M + F_6, \%$
2a	11.0	37.6	2.0	–	1.8	–	17.3	69.7
2b	6.6	22.1	0.9	0.9	1.0	6.4	15.4	58.3
2c	17.9	15.4	0.5	2.3	1.3	7.7	11.8	60.0
2d	1.9	3.8	3.1	6.2	–	8.9	8.5	32.4
2e	9.5	15.2	4.4	2.1	0.4	5.4	8.0	59.2
2f	12.0	26.6	2.2	–	0.8	8.5	11.6	61.7
2g	8.2	24.6	6.1	1.7	1.0	8.6	11.0	61.2
2h	8.3	12.2	3.7	1.0	0.3	15.7	13.1	54.3
2i	3.3	8.1	3.8	4.3	0.2	9.5	10.5	39.7
2k	11.6	13.6	2.0	–	1.7	7.8	13.8	50.2
2l	5.3	18.8	3.0	2.5	2.2	6.6	9.3	47.7
2m	13.1	33.0	5.0	0.8	2.2	5.9	6.7	68.9
2n	5.7	8.1	5.1	3.7	0.6	13.3	8.9	45.4
2o	11.0	14.4	2.1	25.8	0.4	6.2	7.8	51.8
2p	4.0	14.0	8.7	2.6	0.6	9.1	12.6	67.7
2q	1.4	18.3	1.8	1.7	0.7	2.1	8.2	44.2
2t	12.4	6.8	1.7	4.7	1.9	14.5	7.4	60.7

При замене ариламинов на арилгидразины происходит более сложная цепь последовательных превращений пиперида **1**. Действительно, анализ спектров ЯМР ^1H реакционной смеси и ее хромато-масс-спектрометрический анализ показали, что в случае фенилгидразина конечными продуктами рассматриваемого взаимодействия явились 1,3-дифенилзамещенные 4,5-дигидропиразол **3a** и пиразол **4a**.



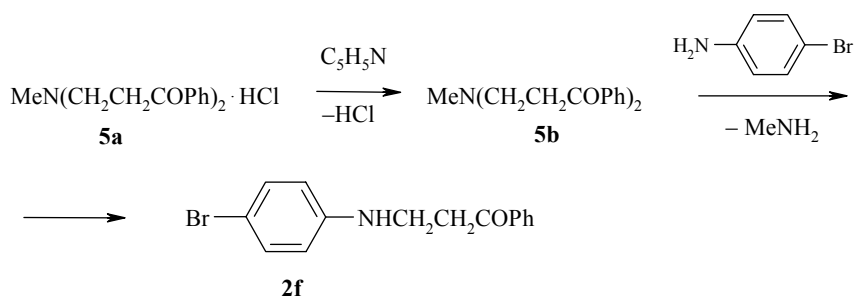
3,4 a Ar = Ph, **b** Ar = $\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$ -2,4

Оба вещества имеют близкую хроматографическую подвижность и выделены колоночной хроматографией лишь в виде смеси с общим выходом 55% (в соотношении 1:2, соответственно, по данным ЯМР). При окислении этой смеси диоксидом марганца получен с высоким выходом

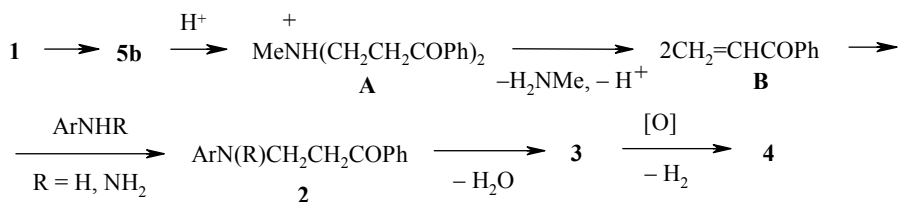
индивидуальный пиразол **4a**. Использование вместо фенилгидразина его 2,4-динитропроизводного привело, как и предполагалось, к полному

дегидрированию промежуточного дигидропиразола **3b** *in status nascendi*.

Исходя из предположения, что 3-бензоилзамещенный γ -пиперидол **1** на первой стадии его превращений в 3-аминопропаноны **2** претерпевает ретроальдольную реакцию, мы изучили взаимодействие 4-броманилина с основанием Манниха **5b**. Реакцию проводили в присутствии эквивалентного количества пиридина для перевода соли Манниха **5a** [2] в свободное основание **5b**. В результате с выходом 60% был выделен ожидаемый аминокетон **2f**.



На основании полученных в предшествующем [1] и настоящем сообщениях результатов можно представить следующую схему последовательных превращений пиперидола **1** под действием ариламинов и арилгидразинов:



Образующееся в результате ретроальдольного расщепления основание Манниха **5b** после протонирования дает промежуточный катион **A**, который, в свою очередь, распадается до метиламина и винилфенилкетона **B**. Последний затем вступает в реакцию Михаэля с ариламинами и образует новые основания **2**, которые обычно трудно синтезировать прямой конденсацией по методу Манниха. В случае R = NH₂ аминокетоны легко подвергаются гетероциклизации и превращаются в дигидропиразолы **3**.

В соответствии с предсказаниями программы PASS [6] 3-(N-арил-аминокетоны **2a–c, e, g, k, n, o, q** могут обладать антилейшманиальной активностью с вероятностью от 66 до 78 %. Вазодилаторное действие на сосуды сердца могут проявлять соединения **2e, n, o** (вероятность 60–71%). На возможную противовирусную (вирус герпеса) активность следует протестировать аминокетоны **2c, d, g, h, p, r, u**, а также гидразон аминокетона **2q**, вероятность обнаружения такой активности которых 61–67%.

Трифторфенилзамещенный аминокетон **2m** перспективен для испы-

таний в качестве ингибитора тирозинфосфатазы (74% вероятности), а N-(2-фторфенил)аминокетон **2p** – в качестве агониста интерферона (59%) и ГАМК-рецептора (61%). Высокой вероятностью биоактивности отличается аминокетон **2r** – в качестве агониста интерферона (70%) и антагониста интерлейкина (90%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали на спектрометре Bruker WP-400 (400 МГц) в CDCl_3 , внутренний эталон ТМС, масс-спектры (ЭУ) получали на масс-спектрометре Finnigan MAT Incos 50 (70 эВ). ИК спектры регистрировали на спектрометре IR-75 в таблетках KBr. Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254 (проявление парами иода). Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1–4.

3-Аминопропаноны (2) (общая методика). А. Раствор 2 ммоль пиперида **1**, 4 ммоль ариламина и 10 мг TsOH в 30 мл толуола кипятят 3–5 ч в приборе Дина–Старка. Растворитель упаривают до $\frac{1}{2}$ объема и охлаждают. Выделившиеся кристаллы отделяют и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя. Маслообразные продукты **2q, r, u** выделяют колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан–хлороформ, 5:1. Соединение **2q** охарактеризовано также гидразоном, который получен с выходом 36% в виде светло-желтых кристаллов кипячением метанольного раствора 2.8 г (10 ммоль) аминокетона с 2 мл гидразингидрата. Т. пл. 86–88 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1593 (C=N), 3210 (NH), 3330 (NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.99 и 3.45 (2H каждый, оба м, NCH₂ и N=CCH₂); 4.51 (1H, уш. с, NH); 5.51 (2H, с, NH₂); 6.65, 7.11 и 7.25 (суммарно 4H, все м, NC₆H₄Cl); 7.40–7.76 (5H, м, C₆H₅). Масс-спектр см. табл. 3.

Аминокетон 2a описан в [7], т. пл. 111–112 °С.

Соединения 2s, t, u, а также диацетат соединения **2s** получены ранее [1].

Б. К суспензии 0.66 г (2 ммоль) соли Манниха **5a** в 30 мл толуола добавляют 0.16 г (2 ммоль) пиридина, 0.71 г (4.1 ммоль) 4-броманилина и 10 мг TsOH. Смесью кипятят 3 ч, растворитель упаривают и остаток перекристаллизовывают из эфира. Получают 0.36 г (60%) аминопропанола **2f**.

1,3-Дифенил-4,5-дигидропиразол (3a) и 1,3-дифенилпиразол (4a). Смесью 1.2 г (4 ммоль) пиперида **1**, 0.6 г (4 ммоль) гидрохлорида фенилгидразина, 0.32 г (4 ммоль) пиридина и 10 мг TsOH кипятят 5 ч. Растворитель отгоняют и остаток разделяют на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя гексаном. Выделяют 0.5 г (55%) смеси соединений **3a** и **4a** (в соотношении 1:2, по данным спектра ЯМР и хромато-масс-спектра). Спектр ЯМР ^1H дигидропиразола **3a**, δ , м. д. (J , Гц) (получают вычитанием сигналов спектра пиразола **4a** из спектра его смеси с дигидропиразолом **3a**): 3.25 и 3.90 (2H каждый, оба т, $J = 10.5$, 3-CH₂ и 2-CH₂ соответственно); 6.85 (1H, т, $J = 7.4$, H-4, N-C₆H₅ фрагмента); 7.1 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6, N-C₆H₅ фрагмента); 7.25–7.80 (7H, м, H аром.).

Окисление смеси 3a и 4a. К раствору 0.1 г (0.4 ммоль) смеси соединений **3a** и **4a** в 30 мл толуола добавляют 0.7 г (8 ммоль) MnO₂ и полученную суспензию кипятят 3 ч. Твердую фазу отфильтровывают и промывают на фильтре горячим толуолом (10 мл), объединенные фильтраты упаривают до $\frac{1}{4}$ начального объема и охлаждают. Получают 80 мг (80%) 1,3-дифенилпиразола **4a** в виде серовато-белых кристаллов, т. пл. 82 °С (т. пл. 84–85 °С [8]).

1-(2,4-Динитрофенил)-3-фенилпиразол (4b) получают аналогично синтезу смеси **3a** и **4a** из 0.6 г (2 ммоль) пиперида **1** и 0.8 г (4 ммоль) 2,4-динитрофенилгидразина. Разделением реакционной смеси колоночной хроматографией на силикагеле выделяют 0.45 г (60%) соединения **4b** в виде желтоватых кристаллов, т. пл. 159–160 °С (т. пл. 162–163 °С [9]).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Т. Солдатенков, С. В. Кутяков, С. В. Волков, Ж. А. Мамырбекова, К. Б. Полянский, *ХГС*, 1731 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1499 (2004)].
2. J. T. Plati, W. Wenner, *J. Org. Chem.*, **14**, 543 (1949).
3. П. Б. Терентьев, А. П. Станкявичус, *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс, 1981.
4. А. Т. Лебедев, *Масс-спектрометрия в органической химии*, Бином, Москва, 2003.
5. В. Г. Заикин, А. В. Варламов, А. И. Микая, Н. С. Простаков, *Основы масс-спектрометрии органических соединений*, Наука, Москва, 2001, с. 286.
6. А. В. Садым, А. А. Лагунин, Д. А. Филимонов, В. В. Поройков, *Хим.-фарм. журн.*, **36**, 21 (2002).
7. Beilst., **14**, 62, 1931.
8. *Словарь органических соединений*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1949, **1**, с. 1041.
9. J. Elguero, R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2832 (1966).

Российский университет дружбы народов
Москва 117198
e-mail: swelfen@mail.ru

Поступило 17.02.2006

^a*Московский государственный университет*
им. М. В. Ломоносова,
Москва 119899, Россия
e-mail: petr_terentev@mail.ru