

НОВЫЙ СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ

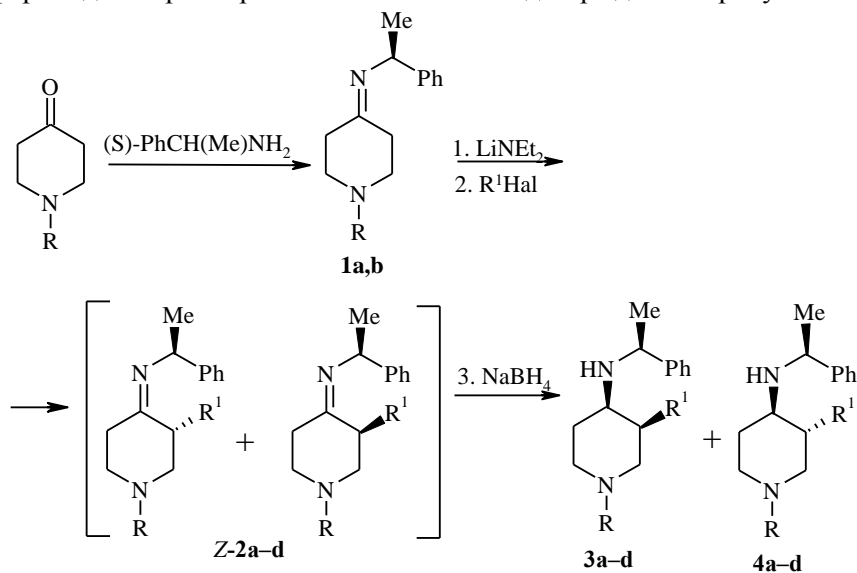
ХИРАЛЬНЫХ НЕРАЦЕМИЧЕСКИХ

цис- И транс-3-АЛКИЛ-4-АМИНОПИПЕРИДИНОВ

Ключевые слова: 4-аминопиперидины, *цис*- и *транс*-изомеры, стереоселективный синтез.

Мы показали, что не известные ранее оптически чистые *транс*-(3*R*,4*R*)-изомеры **4a-d** с диастереомерным избытком *de* >99% и диастереомерная пара *цис*-(3*S*,4*R*), -(3*R*,4*S*)-изомеров **3a-d** с *de* < 71% N-[(1*S*)-1-фенилэтил]-4-амино-1,3-диалкилпиперидина образуются с выходом 46–90% при последовательном проведении литиирования и алкилирования алкилгалогенидами хиральных иминов **1a,b** с образованием *Z*-(3*S*)-3-алкил- и *Z*-(3*R*)-3-алкилиминов **2a-d** с последующим их восстановлением натрийборгидридом в этаноле. Вся последовательность реакций проводится без выделения промежуточных соединений.

цис-Изомеры **3a-d** и *транс*-изомеры **4a-d** разделяли с помощью колоночной хроматографии на оксиде алюминия, их строение и диастереомерную чистоту устанавливали по данным элементного анализа, хромато-масс-спектрометрии и спектров ЯМР ¹H, ¹³C. *цис*- и *транс*-Строение изомеров **3a-d** и **4a-d** устанавливали анализом vicинальных КССВ протонов 3-Н и 4-Н пиперидинового цикла с помощью одно- и двухмерной спектроскопии ЯМР ¹H высокого разрешения. Образование только *Z*-формы диастереомерных иминов **2a-d** подтверждается присутствием в



1a R = Bn, **b** R = Me; **2-4 a** R = Bn, R¹ = Me; **b** R = Me, R¹ = Me; **c** R = Me, R¹ = Allyl;
d R = Me, R¹ = CH₂OMe

спектрах ЯМР ¹³C реакционных проб после окончания процесса алкилирования сигналов атома C₍₄₎ только *Z*-формы (3*S*)- и (3*R*)-изомеров имина **2b**, появление сигналов *E*-формы этих изомеров происходит через 10 ч выдерживания этих проб при комнатной температуре, что хорошо согласуется с данными [1–3]. Ключевыми моментами, определяющими диастереоселективность процесса, являются соотношение образующихся *Z*-(3*S*)- и *Z*-(3*R*)-иминов **2a-d** и последующая предпочтительность гидридной атаки одной из сторон прохиральной связи C=N. Абсолютную конфигурацию целевых 4-амино-1,3-диалкилпиперидинов определяли методом стереохимической корреляции в соответствии с конфигурацией (3*R*,4*S*)-*цис*-N-[(1*S*)-1-фенилэтил]-4-амино-1-метил-3-(4-

метилбензил)пиперидина, установленной методом РСА.

Развитый стереоселективный синтез является первым общим подходом к оптически чистым *транс*-изомерам и обогащенным *цис*-изомерам 3-алкил-4-аминопиперидинов, представляющих собой хиральные синтоны для получения анальгетиков нового поколения.

Получение соединений 3a-d и 4a-d на примере *цис*- и *транс*-изомеров N-[(1S)-1-фенилэтил]-4-амино-1,3-диметилпиперидина (3b, 4b) (общая методика). Реакцию проводят в атмосфере аргона с использованием септа и шприцевой техники. К раствору диэтиламида лития, полученному при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ перемешиванием в течение 10 мин смеси растворов 1.32 г (18 ммоль) HNEt_2 в 20 мл абс. ТГФ и 11.3 мл (18 ммоль) 1.6 н. раствора BuLi в гексане, добавляют 3 г (13.9 ммоль) (1S)-N-(1-метилпиперидин-4-илиден)-1-фенилэтанамин в 5 мл абс. ТГФ. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, охлаждают до $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, добавляют 2.56 г (18 ммоль) MeI и перемешивают 1 ч при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем последовательно добавляют 2 мл абсолютного этанола и 0.68 г (18 ммоль) NaNH_4 и перемешивают еще 1 ч при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ и затем реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры при интенсивном перемешивании. Растворители упаривают, остаток разлагают осторожным прибавлением 6 н. HCl до окончания выделения водорода, прибавляют 10 мл воды и 20% раствором NaOH доводят до pH 12–13, экстрагируют CH_2Cl_2 (2 \times 30 мл). Органические экстракты объединяют, сушат безводным Na_2SO_4 , растворитель упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с Al_2O_3 в системе гексан– EtOAc с градиентом от 30:1 до 1:1. Получают 1.42 г (44%) *цис*-(3S, 4R)- и (3R, 4S)-диастереомерной пары **3b** и 1.45 г (45%) *транс*-(3R,4R)-диастереомера **4b** N-[(1S)-1-фенил-этил]-4-амино-1,3-диметилпиперидина. (3S,4R), (3R,4S)-**3b**: *de* 29%, R_f 0.6 (алуфол, гексан–ацетон, 1:1), $[\alpha]_D^{20} -59^{\circ}$ (с 2.0, бензол). Хромато-масс-спектр (время удерживания), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): (3R, 4S)-**3b**: (12.08 мин) 232 $[\text{M}]^+$ (1); 127 $[\text{M} - \text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (100); 105 $[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (49); 96 (64); (3S, 4R)-**3b**: (12.20 мин) 232 $[\text{M}]^+$ (1); 127 $[\text{M} - \text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (100); 105 $[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (61); 96 (88); (3R,4R)-**4b**: *de* >99%, R_f 0.2 (алуфол, гексан – ацетон, 1:1), $[\alpha]_D -108^{\circ}$ (с 2.0, бензол). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , TMS), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, д, $J = 6.2$, 3- CH_3); 1.04 (1H, уш. с, NH); 1.26 (1H, м, $J = 4.0$, $J = 11.0$, $J = 12.4$, $J = 12.6$, 5a-H); 1.31 (3H, д, $J = 6.4$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$); 1.49 (1H, т, $J = 10.8$, $J = 10.8$, 2a-H); 1.53 (1H, м, $J = 2.1$, $J = 10.8$, $J = 6.2$, $J = 12.0$, 3a-H); 1.71–1.78 (2H, м, $J = 11.8$, $J = 12.4$, $J = 3.0$, $J = 11.0$, $J = 4.1$, $J = 11.1$, 4a-,6a-H); 2.04 (1H, д. псевдо к, $J = 3.0$, $J = 12.7$, $J = 4.1$, $J = 2.9$, 5e-H); 2.17 (3H, с, 1- CH_3); 2.69 (1H, д. д, $J = 7.3$, $J = 2.1$, 2e-H); 2.78 (1H, м, $J = 4.0$, $J = 4.1$, $J = 11.1$, $J = 1.0$, 6e-H); 3.95 (1H, к, $J = 6.4$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$); 7.19–7.33 (5H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц, TMS), δ , м. д.: 16.3; 25.7; 31.9; 37.2; 46.1; 54.1; 55.1; 57.3; 63.0; 126.6, 126.6, 128.2, 146.0. Хромато-масс-спектр (время удерживания), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): (12.09 мин) 232 $[\text{M}]^+$ (1); 127 $[\text{M} - \text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (44); 105 $[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (48), 96 (100). Найдено, %: C 47.10; H 4.37; N 16.06. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_7$ (дипикрат). Вычислено, %: C 46.96; H 4.38; N 16.23.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 01-03-32781a.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. В. Гришина, Е. Л. Гайдарова, А. Э. Алиев, ХТС, 1369 (1992).
2. R. R. Fraser, J. Banville, K. L. Dhawan, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7999 (1978).
3. A. I. Meyers, D. R. Williams, G. W. Erickson, S. White, M. Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3081 (1981).

Е. Р. Лукьяненко, А. А. Борисенко, Г. В. Гришина

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899,
Россия
e-mail: grishina@org.chem.msu.su

Поступило в редакцию 04.02.2004