

УДК 547.823

Блохин И. В., Иванова Е. В., Сулова И. И., Атрощенко Ю. М., Шахкельдян И. В.
Тульский государственный педагогический университет имени Л. Н. Толстого

СИНТЕЗ И КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ 3,5-ДИНИТРОПИПЕРИДИН-2-ОНА

В результате взаимодействия 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с избытком тетрагидробората натрия, в качестве нуклеофильного агента, и последующего протонирования была получена эквимольная смесь двух σ -диастереомеров 3,5-динитропиперидин-2-она с *цис*- и *транс*-расположением нитрогрупп, каждый из которых может существовать в виде двух конформеров. Квантово-химические расчеты полуэмпирическим методом PM7 в газовой фазе и апротонном полярном растворителе показали, что устойчивость конформеров зависит от стерических факторов и среды. Для *транс*-диастереомера в газовой фазе и диметилсульфоксиде наиболее термодинамически выгодным является конформер с аксиальным расположением нитрогруппы у третьего углеродного атома. Это можно объяснить тем, что при аксиальном расположении нитрогруппы у третьего углеродного атома наблюдается увеличение степени компланарности шестичленного цикла, что приводит к более эффективному p,π -сопряжению неподеленной электронной пары атома азота амидной связи с π -связью карбонильной группы. В случае *цис*-диастереомера конформер, содержащий обе нитрогруппы в аксиальном положении, дестабилизирован в газовой фазе за счет трансаннулярного напряжения, возникающего при взаимодействии нитрогрупп. В диметилсульфоксиде стандартные энтальпии образования конформеров *цис*-диастереомера оказались примерно одинаковыми, что объясняется эффектом сольватации.

Ключевые слова: 3,5-динитропиперидин-2-он, нуклеофильное присоединение, анионный σ -аддукт, полуэмпирический метод PM7, конформационный анализ.

Blokhin I. V., Ivanova E. V., Surova I. I., Atroshchenko Yu. M., Shakhkel'dyan I. V.
Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University

SYNTHESIS AND CONFORMATIONAL ANALYSIS OF 3,5-DINITROPIPERIDINE-2-ONE

In the result of the interaction of 2-hydroxy-3,5-dinitropyridine with excess sodium tetrahydroborate as a nucleophilic agent and subsequent protonation it was received equimolar mixture of the two the diastereomers of 3,5-dinitrodinitropiperidine-2-one with *cis*- and *trans*-location of nitro groups; each can exist in two conformations. Quantum-chemical calculations by semi-empirical method PM7 in the gas phase and the aprotic polar solvent showed that the stability of the conformers depends on steric factors and the environment. For the *trans*-diastereoisomer in the gas phase and dimethylsulfoxide the most thermodynamically favorable conformer is one with the axial position of the nitro group at the third carbon atom. This can be explained by the fact that when there is axial location of the nitro group at the third carbon atom there is an increase in the degree of coplanarity six-membered cycle, which leads to more effective p,π -conjugation of lone-electron pair of the nitrogen atom of amide bond with the π -bond of the carbonyl group. In the case of *cis*-diastereoisomer the conformer containing both nitro groups in axial position is destabilized in the gas phase due to transannular strain arising from the interaction of the nitro groups. The standard enthalpy formation of conformers of the *cis*-diastereoisomer was about the same in dimethylsulfoxide which is explained by the effect of solvation.

Key words: 3,5-dinitropiperidine-2-one, nucleophilic substitution, semi-empirical method PM7, conformational analysis.

Введение. Основной задачей органического синтеза является разработка методов получения органических соединений, представляющих практический интерес. Среди таких веществ выступают производные пиперидина, проявляющие высокую биологическую активность, в частности, они являются ингибиторами α -глюкозидазы [1] и антагонистами рецепторов ангиотензина II [2]. Однако синтез полифункциональных соединений данного класса остается

непростой синтетической задачей. Одним из методов, ведущих к получению указанных соединений, может являться деароматизация нитропроизводных гетероциклов, заключающаяся в первоначальном присоединении нуклеофильного агента и последующем протонировании образовавшегося анионного σ -аддукта. Указанный подход ранее был использован нами в синтезе нитропроизводных циклогексана [3, 4] и 9,10-дигидроантрацена [5].

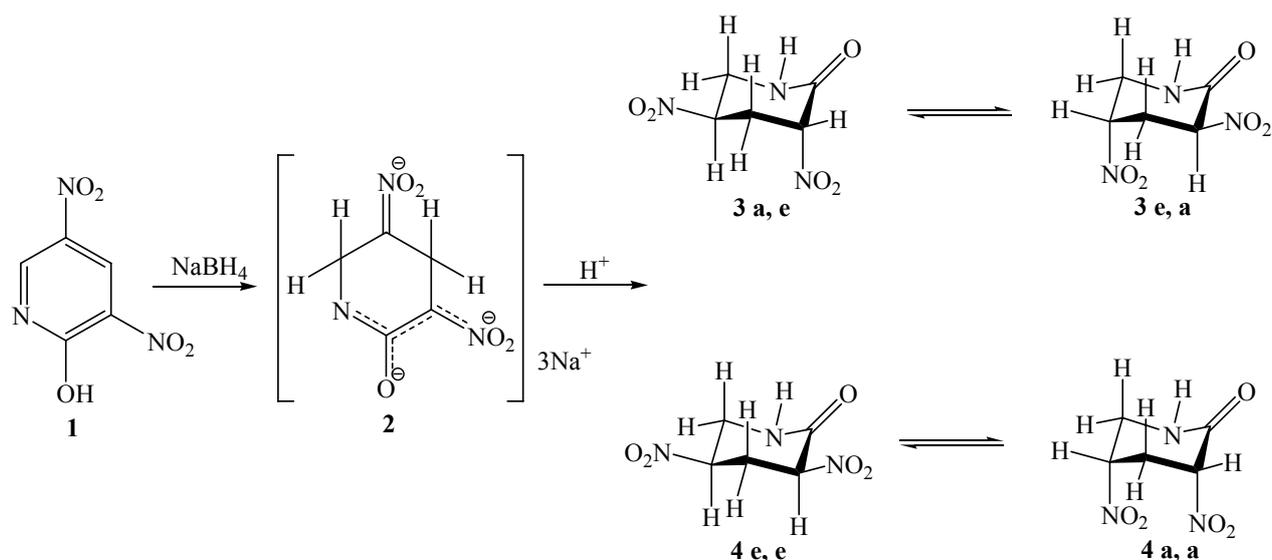


Схема реакции получения 3,5-динитропиперидин-2-она

Основная часть. Целью данной работы было получение 3,5-динитропиперидин-2-она путем взаимодействия 2-гидрокси-3,5-динитропиперидина **1** с тетрагидроборатом натрия, в качестве нуклеофильного агента, с последующим подкислением образующегося трехзарядного гидридного диаддукта **2** (рисунок).

При добавлении водного раствора тетрагидробората натрия к раствору субстрата **1** наблюдалось быстрое образование красно-оранжевого окрашивания, свидетельствующего об образовании однозарядного анионного σ -аддукта, который при дальнейшем прибавлении реагента превращается в бесцветный мелкокристаллический осадок тринатриевой соли **2**. После этого реакционную смесь подкисляли и оставляли на ночь для кристаллизации. Полученный 3,5-динитропиперидин-2-он может существовать в виде смеси двух σ -диастереомеров **3** и **4**. *Транс*-изомер **3** представляет собой равновесную смесь *a, e*- и *e, a*-конформеров, а *цис*-изомер **4** принимает конформацию либо с экваториальным расположением обеих нитрогрупп (*4 e, e*), либо с аксиальным (*4 a, a*). Структура образовавшегося продукта была доказана методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

В ИК спектре полученного соединения полоса валентных колебаний связи N-H (вторичный амид) наблюдается в области 3222 см^{-1} . Валентные колебания карбонильной связи C=O (амид I) обнаруживаются в области 1698 см^{-1} . Полоса амид II в спектре 3,5-динитропиперидин-2-она не найдена, что является характерным для лактамов [6]. Удвоенные сигналы в области $1565, 1549$ и $1377, 1358\text{ см}^{-1}$ принадлежат валентным асимметричным и симметричным колебаниям нитрогрупп, связанных с sp^3 -гибризованными атомами углерода соответственно.

В спектре ЯМР ^1H выделенного 3,5-динитропиперидин-2-она обнаруживается двойной набор сигналов равной интенсивности, что свидетельствует об образовании смеси двух σ -диастереомеров (**3**, **4**) с *цис*- и *транс*-расположением нитрогрупп в эквимолярном соотношении. Парные мультиплетные сигналы примерно равной интенсивности атомов водорода H^3 и H^5 , находящихся при нитрогруппах, обнаружены при $\delta 5,68; 5,50$ и $5,31, 5,22$ м. д. соответственно. Сигналы, находящиеся в слабом поле, принадлежат атомам водорода в экваториальном положении [6]. Протоны H^6 ($\delta 3,83\text{--}3,62$ м. д.) и H^4 ($\delta 3,19\text{--}2,87$ м. д.) также проявляются в виде мультиплетных сигналов, каждый из которых по интенсивности соответствует сигналам двух протонов. Широкий объединенный сигнал, соответствующий протону NH обоих изомеров, наблюдается при $\delta 8,52$ м. д. Таким образом, можно сделать вывод, что реакция протонирования трехзарядного σ -диаддукта **2** протекает нестереоселективно с образованием смеси двух диастереомеров **3** и **4**.

В ходе оптимизационных квантово-химических расчетов полуэмпирическим методом PM7 были выявлены конформеры глобального минимума поверхности потенциальной энергии для диастереомеров **3** и **4**. Установлено, что во всех случаях для шестичленного цикла наиболее энергетически выгодной является конформация искаженного кресла. Стандартные энталпии образования, значения валентных и торсионных углов, а также заряды на атомах шестичленного цикла и атоме кислорода карбонильной группы конформеров **3** и **4**, рассчитанные в газовой фазе и полярном апротонном растворителе (диметилсульфоксид (ДМСО)), приведены в табл. 1–4.

Таблица 1

**Стандартные теплоты образования конформеров 3 и 4 в газовой фазе и ДМСО,
рассчитанные методом РМ7**

Конформеры	Стандартная теплота образования, кДж/моль	
	Газовая фаза	ДМСО
3 а, е	-230,60	-317,62
3 е, а	-227,03	-314,32
4 е, е	-225,99	-313,16
4 а, а	-212,70	-313,65

Таблица 2

**Валентные углы шестичленного цикла конформеров 3 и 4 в газовой фазе и ДМСО,
рассчитанные методом РМ7**

Угол	Валентный угол, град							
	3 а, е		3 е, а		4 е, е		4 а, а	
	газ	ДМСО	газ	ДМСО	газ	ДМСО	газ	ДМСО
N-C2-C3	119,89	120,73	118,72	119,97	118,75	119,34	119,95	120,35
C2-C3-C4	114,32	113,29	114,83	113,92	114,72	113,46	115,67	112,94
C3-C4-C5	110,07	110,06	111,95	111,36	109,05	108,31	114,33	113,43
C4-C5-C6	109,90	110,50	110,59	108,55	109,31	109,27	111,44	110,98
C5-C6-N	110,57	111,58	111,95	111,79	109,06	111,29	113,50	114,04
C6-N-C2	124,72	124,74	123,68	123,78	122,88	124,50	124,83	125,12

Таблица 3

**Торсионные углы шестичленного цикла конформеров 3 и 4 в газовой фазе и ДМСО,
рассчитанные методом РМ7**

Угол	Торсионный угол, град							
	3 а, е		3 е, а		4 е, е		4 а, а	
	газ	ДМСО	газ	ДМСО	газ	ДМСО	газ	ДМСО
N-C2-C3-C4	-13,68	-17,55	-22,61	-16,63	-22,34	-23,19	-8,53	-19,60
C2-C3-C4-C5	41,10	44,39	41,20	41,56	43,14	48,83	31,70	43,09
C3-C4-C5-C6	-61,86	-61,03	-55,74	-60,33	-62,45	-63,91	-50,34	-54,65
C4-C5-C6-N	53,52	49,00	51,02	53,84	59,17	52,01	46,01	41,59
C5-C6-N-C2	-26,56	-22,24	-34,29	-30,88	-39,09	-26,57	-24,69	-19,74
C6-N-C2-C3	6,53	6,42	19,94	11,75	21,00	12,03	5,38	8,34

Таблица 4

Заряды на атомах конформеров 3 и 4 в газовой фазе и ДМСО, рассчитанные методом РМ7

Атом	Заряд на атоме							
	3 а, е		3 е, а		4 е, е		4 а, а	
	газ	ДМСО	газ	ДМСО	газ	ДМСО	газ	ДМСО
N	-0,572	-0,501	-0,588	-0,518	-0,581	-0,510	-0,578	-0,513
C2	0,556	0,591	0,560	0,588	0,554	0,592	0,564	0,595
O (C=O)	-0,478	-0,652	-0,463	-0,632	-0,464	-0,642	-0,475	-0,639
C3	-0,181	-0,162	-0,185	-0,182	-0,186	-0,173	-0,192	-0,169
C4	-0,296	-0,316	-0,294	-0,309	-0,301	-0,311	-0,294	-0,308
C5	-0,117	-0,107	-0,107	-0,092	-0,108	-0,098	-0,119	-0,098
C6	-0,075	-0,095	-0,078	-0,099	-0,079	-0,099	-0,075	-0,098

Как видно из табл. 1, наиболее стабильным для *транс*-изомера в газовой фазе и ДМСО является конформер с аксиальным расположением нитрогруппы у третьего углеродного атома (**3, а, е**). Объяснение этому факту можно найти, если сравнить геометрическое и электронное строение изучаемых структур.

Наиболее высокие значения валентных углов наблюдаются для N-C2-C3 и C6-N-C2, что связано с sp^2 -гибридным состоянием атома углерода карбонильной группы (C2) и атома азота пиперидинового кольца, неподеленная электронная пара которого вступает в p, π -сопряжение с π -связью карбонильной группы (табл. 2). Значения торсионных углов C6-N-C2-C3 и N-C2-C3-C4, приведенные в табл. 3, свидетельствуют о возрастании степени компланарности пиперидинового кольца. Причем в наибольшей степени это характерно для конформеров **3 а, е** и **4 а, а**, имеющих нитрогруппу у C3-атома в аксиальном положении. Увеличенные заряды на атоме кислорода карбонильной группы и уменьшенные заряды на атоме азота пиперидинового кольца в структурах **3 а, е** и **4 а, а** (табл. 4) по сравнению с конформерами, в которых нитрогруппа расположена в экваториальном положении, говорит о более эффективном p, π -сопряжении в амидной связи указанных молекул.

Таким образом, более высокую термодинамическую устойчивость конформера **3 а, е** можно объяснить увеличением степени компланарности шестичленного цикла, что приводит к более эффективному p, π -сопряжению, понижающему стандартную энтальпию образования указанной структуры. Однако несмотря на то, что конформер **4 а, а** содержит нитрогруппу в аксиальном положении, он оказался менее устойчивым в газовой фазе, вероятно, по причине трансаннулярного напряжения, возникающего при взаимном отталкивании нитрогрупп. Несмотря на это, в диметилсульфоксиде стандартные энтальпии образования конформеров *цис*-диастереомера оказались примерно одинаковыми, что можно объяснить эффектом сольватации, вероятно, стабилизирующим **4 а, а** конформер.

Синтез 3,5-динитропиперидин-2-она. 2-Гидрокси-3,5-динитропиперидин **1** растворяли в смеси диметилформамида и этанола (2 : 3 по объему). При перемешивании и охлаждении льдом порциями добавляли трехкратный мольный избыток свежеприготовленного водного раствора NaBH_4 в течение 5 мин. Температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 10–15°C.

При этом наблюдалось образование белого мелкокристаллического осадка тринатриевой соли **2**. После окончания восстановления pH реакционного раствора доводили до 3–4 с помощью 20%-ного раствора ортофосфорной кислоты и оставляли на ночь для кристаллизации. Выпавший осадок целевого продукта отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 80%, температура плавления 97–98°C. ИК спектр, cm^{-1} : $\nu(\text{N-H})$ 3222, $\nu(\text{C=O, амид I})$ 1698, $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1565, 1549 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1377, 1358, $\nu(\text{CH}_{\text{алиф}})$ 2974, $\delta(\text{CH}_2)$ 1380. ЯМР ^1H спектр δ , м. д.: 3,19–2,87 м (4H, H^4); 3,83–3,62 м (4H, H^6); 5,31 м; 5,22 м (2H, H^3); 5,68 м, 5,50 м (2H, H^3); 8,52 уш. с (2H, NH). Найдено, %: C 31,77; H 3,71; N 22,17. $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 31,75; H 3,73; N 22,22.

Температуру плавления измеряли на столике Кофлера фирмы Voetius. Скорость нагрева составляла 4 град/мин. Регистрацию инфракрасного спектра поглощения производили на Фурье-спектрометре ФСМ 1201 в таблетках KBr (1,5 : 300) с разрешением 4 cm^{-1} . Волновые числа колебаний приведены в обратных сантиметрах (cm^{-1}). Спектр ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker AC-300 (300,13 МГц), в ДМСО- d_6 . Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м. д.) в шкале δ относительно гексаметилдисилоксана. Элементный анализ выполняли на СНН-анализаторе (модель 1100, Carlo Erba, Италия).

Оптимизацию геометрических параметров исследуемых соединений проводили в программе MORAC 2012 (академическая лицензия) полуэмпирическим методом PM7. Все рассчитанные в данной работе структуры являются стационарными точками на ППЭ, что было подтверждено анализом теоретического колебательного спектра, рассчитанного из матрицы Гесса, при этом для минимумов на ППЭ диагонализированная матрица Гесса содержит только положительные члены.

Заключение. Таким образом, в результате взаимодействия 2-гидрокси-3,5-динитропиперидина с избытком тетрагидробората натрия, в качестве нуклеофильного агента был получен трехзарядный анионный σ -аддукт. Реакция протонирования последнего протекает нестереоселективно с образованием эквимольной смеси двух σ -диастереомеров 3,5-динитропиперидин-2-она, что подтверждается данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. Квантово-химическое моделирование показало, что устойчивость конформеров синтезированных диастереомеров зависит от стерических факторов и среды. Для *транс*-диастереомера в газовой

фазе и диметилсульфоксиде наиболее термодинамически выгодным является конформер с аксиальным расположением нитрогруппы у третьего углеродного атома. Это можно объяснить тем, что при аксиальном расположении нитрогруппы у третьего углеродного атома наблюдается увеличение степени компланарности шестичленного цикла, что приводит к более эффективному p,π -сопряжению неподеленной электронной пары атома азота амидной связи

с π -связью карбонильной группы. В случае *цис*-диастереомера конформер, содержащий обе нитрогруппы в аксиальном положении, дестабилизирован в газовой фазе за счет трансаннулярного напряжения, возникающего при взаимодействии нитрогрупп. В диметилсульфоксиде стандартные энтальпии образования конформеров *цис*-диастереомера оказались примерно одинаковыми, что объясняется эффектом сольватации.

Литература

1. Stereoselective synthesis and glycosidase inhibitory activity of 3,4-dihydroxy-pyrrolidin-2-one, 3,4-dihydroxy-piperidin-2-one and 1,2-dihydroxy-pyrrolizidin-3-one / P. Coutrot [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006. Vol. 16. No. 2. P. 417–420.
2. Substituted piperidin-2-one biphenyltetrazoles as angiotensin II antagonists / W. V. Murray [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1992. Vol. 2. No. 12. P. 1775–1779.
3. Синтез и конформация 6,8,10-тринитро-1,4-диокса Spiro[4.5]декана / Ю. М. Атрощенко [и др.] // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 1999. № 9. С. 1713–1717.
4. О взаимодействии 1,3,5-тринитробензола с боргидридом натрия / Ю. М. Атрощенко [и др.] // *Журнал органической химии*. 1994. Т. 30. № 4. С. 632–633.
5. Реакции ароматических нитросоединений. LXXI. Взаимодействие анионных σ -комплексов 9-нитроантрацена с пероксидом водорода / И. В. Блохин [и др.] // *Журнал органической химии*. 1997. Т. 33. № 9. С. 1363–1367.
6. Преч Э., Бюльманн Ф., Афольтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 438 с.

References

1. Coutrot P., Claudel S., Didierjean C., Grison C. Stereoselective synthesis and glycosidase inhibitory activity of 3:4-dihydroxy-pyrrolidin-2-one, 3,4-dihydroxy-piperidin-2-one and 1,2-dihydroxy-pyrrolizidin-3-one. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, vol. 16, no. 2, pp. 417–420.
2. Murray W. V., Lalan P., Gill A., Addo M. F., Lewis J. M., Lee D. K. H., Rampulla R., Wachter M. P., Hsi J. D., Underwood D. C. Substituted piperidin-2-one biphenyltetrazoles as angiotensin II antagonists // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1992, vol. 2, no. 12, pp. 1775–1779.
3. Atroshchenko Yu. M., Golotvin C. C., Shakhkel'dyan I. V., Shishkin O. V., Lavrik Zh. O., Borbulevich O. Ya., Antipin M. Yu., Alifanova E. N., Gitis S. S., Ivanov I. V., Kaminskiy A. Ya. Synthesis and conformation 6,8,10-trinitro-1,4-dioxaspiro[4.5]decane. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya* [Proceedings of the Academy of Sciences. Chemical series], 1999, no. 9, pp. 1713–1717 (in Russian).
4. Atroshchenko Yu. M., Nasonov S. N., Gitis S. S., Kaminskiy A. Ya., Mel'nikov A. Ya., Shakhkel'dyan I. V. About the interaction of 1,3,5-trinitrobenzene with sodium borohydride. *Zhurnal organicheskoy khimii* [Journal of organic chemistry], 1994, vol. 30, no. 4, pp. 632–633 (in Russian).
5. Blokhin I. V., Atroshchenko Yu. M., Shishkin O. V., Gitis S. S., Alifanova E. N., Blokhina N. I., Kalshnskiy A. Ya., Grudtsyn Yu. D., Andrianov V. F., Shakhkel'dyan I. V. The reaction of aromatic nitro compounds. LXXI. Interaction of anionic σ complexes of 9-nitroanthracene with hydrogen peroxide. *Zhurnal organicheskoy khimii* [Journal of organic chemistry], 1997, vol. 33, no. 9, pp. 1363–1367 (in Russian).
6. Prech E., Byul'mann F., Afol'ter K. *Opredeleniye stroeniya organicheskikh soedineniy. Tablitsy spektral'nykh dannykh*. Determination of organic compounds structure. Tables of spectral data. Moscow, Mir; BINOM. Laboratoriya znaniy Publ., 2006, 438 p.

Сведения об авторах

Блохин Игорь Васильевич – кандидат химических наук, доцент кафедры химии. Тульский государственный педагогический университет имени Л. Н. Толстого (300026, г. Тула, пр. Ленина, 125, Российская Федерация). E-mail: blokhiniv@mail.ru

Иванова Евгения Владимировна – ассистент кафедры химии. Тульский государственный педагогический университет имени Л. Н. Толстого (300026, г. Тула, пр. Ленина, 125, Российская Федерация). E-mail: omela005@gmail.com

Сулова Ирина Игоревна – аспирант кафедры химии. Тульский государственный педагогический университет имени Л. Н. Толстого (300026, г. Тула, пр. Ленина, 125, Российская Федерация). E-mail: eledhwen_1@mail.ru

Атрощенко Юрий Михайлович – доктор химических наук, профессор, профессор кафедры химии. Тульский государственный педагогический университет имени Л. Н. Толстого (300026, г. Тула, пр. Ленина, 125, Российская Федерация). E-mail: reaktiv@tspu.tula.ru

Шахкельдян Ирина Владимировна – доктор химических наук, профессор, профессор кафедры химии. Тульский государственный педагогический университет имени Л. Н. Толстого (300026, г. Тула, пр. Ленина, 125, Российская Федерация). E-mail: reaktiv@tspu.tula.ru

Information about the authors

Blokhin Igor' Vasil'evich – Ph. D. Chemistry, associate professor, Department of Chemistry. Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University (125, Lenina Ave., 300026, Tula, Russian Federation). E-mail: blokhiniv@mail.ru

Ivanova Evgeniya Vladimirovna – assistant, Department of Chemistry. Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University (125, Lenina Ave., 300026, Tula, Russian Federation). E-mail: omela005@gmail.com

Surova Irina Igorevna – postgraduate student, Department of Chemistry. Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University (125, Lenina Ave., 300026, Tula, Russian Federation). E-mail: eledhwen_1@mail.ru

Atroshchenko Yuriy Mikhaylovich – D. Sc. Chemistry, professor, professor of the Department of Chemistry. Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University (125, Lenina Ave., 300026, Tula, Russian Federation). E-mail: reaktiv@tspu.tula.ru

Shakhkel'dyan Irina Vladimirovna – D. Sc. Chemistry, professor, professor of the Department of Chemistry. Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University (125, Lenina Ave., 300026, Tula, Russian Federation). E-mail: reaktiv@tspu.tula.ru

Поступила 19.02.2015