

УДК 547.824'743, I.07':543.422.25

А.М.Звонок, профессор;

Е.Б.Ожаев, аспирант

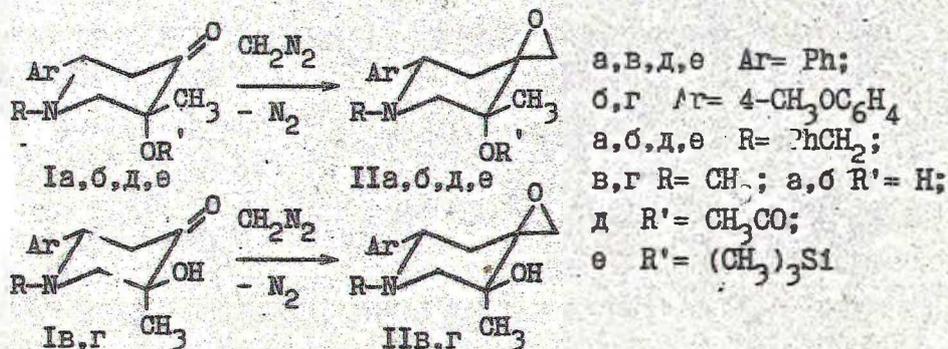
СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ
ПИПЕРИДИН-4,2'-ОКСИРАНОВ И ПИПЕРИДИН-4,2'-ТИРАНОВ

Spiro[piperidine-4,2'-oxiranes] were synthesized by the reaction of corresponding ketones with diazomethane and converted into thiranes by action of thiourea. The stereochemistry of the title compounds is discussed.

В литературе последних лет уделяется все возрастающее внимание спиросочлененным производным малых циклов, в особенности оксирана. Это обусловлено как широкой распространенностью последних в природе (к данному классу, в частности, относятся феромоны американского таракана - перипланоны А и Б [1], многие антибиотики и токсины растительного происхождения [2,3], и др.), так и перспективностью использования синтетических спирооксиранов, их производных по эпоксициклу в качестве антидепрессантов, антиаритмических, гипотензивных препаратов [4]. Исходя из вышесказанного, синтез соединений этого класса представляет несомненный интерес.

Спиро[пиперидин-4,2'-оксираны] IIa-e были получены нами при взаимодействии diazomethane с диастереомерными 3e- и 3a-гидрокси-пиперидин-4-онами Ia-г и их производными по гидроксильной группе Id,e (схема I).

Схема I



Механизм реакции метилирования карбонильных соединений diazomethane, по установившейся в литературе точке зре-

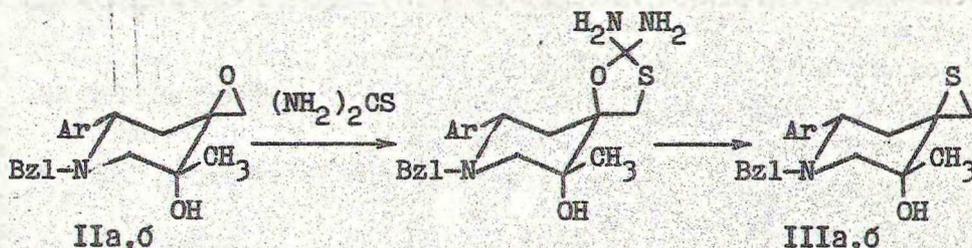
ния [5], состоит в первоначальном присоединении диазометана по карбонильной группе с образованием цвиттер-ионного интермедиата, с последующей экстррузией азота и замыканием оксиранового цикла. Наличие катионного центра в интермедиате обуславливает возможность перегруппировок, главным образом реакции расширения цикла. Действительно, продукты расширения цикла часто образуются при взаимодействии диазометана с циклическими кетонами, а иногда это направление реакции преобладает над образованием эпоксида [5]. Имеются данные о том, что, по крайней мере в некоторых случаях, первая стадия представляет собой 1,3-диполярное циклоприсоединение. Соответствующие циклоаддукты, оксадиазолины, иногда могут быть выделены в виде индивидуальных веществ [6].

Следует отметить, что, независимо от конфигурации центра при C-3, атом кислорода эпоксидного цикла в соединениях IIa-e имеет аксиальную ориентацию. Такая диастереоспецифичность процесса может быть обусловлена тем, что подход реагента из аксиальной области затруднен из-за взаимодействия с аксиальными атомами водорода в положениях 2 и 6 пиперидинового цикла. Вероятно, по этой же причине реакция пиперидона Ia с диметилсульфонийметилдом также дает эпоксид IIa, хотя выход последнего низок из-за неустойчивости соединения Ia в основных условиях [7]. Если в случае соединений Ia,б (3a-OH) эпоксид является единственным продуктом, то субстраты Ib,г дают лишь 10-20% эпоксисоединения. В реакционной смеси преобладает продукт иного строения, структура которого не установлена, однако по косвенным соображениям (сохранение поглощения карбонильной группы в ИК-спектре) можно предполагать, что имеет место расширение пиперидинового цикла. При использовании в реакции метилирования силильных или ацетильных производных 3-гидроксипиперидин-4-онов стереохимия реакции не изменяется и образуются спирооксираны IIд,е, имеющие такую же, как и в IIa,б, конфигурацию спироанового атома углерода. Строение соединения IIе подтверждено встречным синтезом его по реакции оксирана IIa с триметилхлорсиланом.

Полученные спиро[пиперидин-4,2'-оксираны] были использованы для синтеза соответствующих производных тирана. При взаимодействии эпоксидов IIa,б с тиомочевинной с высоким выходом выделены спироциклические тираны IIIa,б (схема 2).

- II -

Схема 2



Строение всех синтезированных продуктов подтверждено данными спектроскопии ПМР. В спектрах соединений IIa-е и IIIa,б присутствуют сигналы протонов пиперидинового цикла при С-2 (АВ-спиновая система, КССВ 11.2-12.8 Гц), С-5 и С-6 (АМХ-спиновая система, КССВ: H_5^aH_6^a 13.3 - 14.6 Гц, H_5^bH_6^b 2.9 - 3.4 Гц, H_5^cH_6^c 11.7 - 12.3 Гц), метильной группы (синглет), гидроксильной группы (синглет), бензильных протонов при атоме азота (АВ-спиновая система, КССВ 12.4 - 13.9 Гц), ароматических ядер. Представляет интерес сопоставление КССВ и химических сдвигов сигналов метиленовых протонов трехчленного цикла в эпоксидах и тиранах. Если в эпоксисоединениях IIa,е геминальная константа спин-спинового взаимодействия составляет 4.1-4.8 Гц, то в тиранах она равна нулю, несмотря на магнитную неэквивалентность протонов (разность химических сдвигов 0.04 м.д.).

Отнесение конфигурации при атоме С-4 в оксиране IIa сделано на основании идентичности продукта его восстановления литийалюмогидридом описанному ранее [7] 1-бензил-3a,4a-дигидрокси-3e,4e-диметил-6e-фенил-пиперидину, а в оксиганах IIб - путем сопоставления параметров спектров ПМР этих соединений со спектром соединения IIa.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР растворов веществ в CDCl_3 получены на приборах Bruker WM 360 (360 МГц) и Tesla BS 567A (100 МГц), внутренний стандарт - ТМС. Анализ реакционных смесей проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol. Исходные пиперидин-4-оны Ia-г получены по методикам, описанным в [7], а диазометан - щелочным разложением N-нитрозометилмочевины.

I. Spiro(6e-арил-1-R-3-метил-3-R'-окси)пиперидин-4,2'-оксираны) IIa-e.

A. К раствору 0.01 моль пиперидин-4-она Ia,б в 20 мл эфира добавляют 50 мл эфирного раствора diazometана, полученного из 0.03 моль N-нитрозометилмочевины, и оставляют при комнатной температуре в темноте на 18...24 ч, после чего раствор упаривают, остаток кристаллизуют из гексана, получают эпоксиды IIa,б.

IIa: Выход 92%, т.пл. 131-132°C, спектр ПМР: 0.93с(3H), 1.35дд(1H, 14.5 Гц, 3.4 Гц), 2.39д(1H, 11.8 Гц), 2.52д(1H, 4.0 Гц), 2.69дд(1H, 14.5 Гц, 11.9 Гц), 2.74д(1H, 11.8 Гц), 2.97д(1H, 4.0 Гц), 2.98д(1H, 13.3 Гц), 3.57дд(1H, 11.9 Гц, 3.4 Гц), 3.64с(1H), 3.82д(1H, 13.3 Гц), 7.27м(10H).

IIб: Выход 93%, т.пл. 112-113°C, спектр ПМР: 0.92с(3H), 1.33 дд(1H, 14.6 Гц, 3.4 Гц), 2.38д(1H, 11.8 Гц), 2.52д(1H, 4.2 Гц), 2.67дд(1H, 14.6 Гц, 11.8 Гц), 2.73д(1H, 11.8 Гц), 2.95д(1H, 12.4 Гц), 2.96д(1H, 4.2 Гц), 3.52дд(1H, 11.8 Гц, 3.4 Гц), 3.63с(1H), 3.80с(1H), 3.81д(1H, 12.4 Гц), 6.91д(2H, 8.5 Гц), 7.24м(5H), 7.36д(2H, 8.5 Гц)

B. К раствору 0.01 моль соединений I в-е в 20 мл эфира добавляют 30 мл эфирного раствора diazometана, полученного из 0.03 моль N-нитрозометилмочевины, и 5 мл этанола. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч, растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с окисью алюминия, элюент эфир - гексан 1:2 (II в,г), эфир - гексан 1:4 (II д) или гексан (II е). Соединения II в,г кристаллизуют из гексана, соединение II е выделяют в виде масла, кристаллизующегося при стоянии.

IIв: Выход 10%, т.пл. 55-97°C, спектр ПМР: 1.42дд(1H, 14.4 Гц, 3.4 Гц), 1.56с(3H), 2.00с(3H), 2.20с(1H), 2.25д(1H, 11.4 Гц), 2.35дд(1H, 14.4 Гц, 12.0 Гц), 2.56д(1H, 4.8 Гц), 2.85д(1H, 11.4 Гц), 3.05д(1H, 4.8 Гц), 3.12дд(1H, 12.0 Гц, 3.4 Гц), 7.30м(5H)

IIг: Выход 15%, т.пл. 79-80°C, спектр ПМР: 1.33дд(1H, 14.1 Гц, 3.3 Гц), 1.49с(3H), 1.92с(3H), 2.20д(1H, 11.4 Гц), 2.21с(1H), 2.31дд(1H, 14.1 Гц, 12.3 Гц), 2.54д(1H, 4.1 Гц), 2.82д(1H, 11.2 Гц), 3.00д(1H, 4.1 Гц), 3.05дд(1H, 12.3 Гц, 3.3 Гц), 3.80с(3H), 6.85д(2H, 8.0 Гц), 7.25д(2H, 8.0 Гц)

IIд: Выход 67%, масло, спектр ПМР: 1.19с(3H), 1.29дд(1H,

14.4 Гц, 3.0 Гц), 2.12с(ЗН), 2.22д(ИН, 12.8 Гц), 2.53дд(ИН, 14.4 Гц, 12.0 Гц), 2.61д(ИН, 4.1 Гц), 2.96д(ИН, 13.9 Гц), 3.09д(ИН, 4.1 Гц), 3.42д(ИН, 12.8 Гц), 3.56дд(ИН, 12.0 Гц, 3.0 Гц), 3.82д(ИН, 13.9 Гц), 7.24м(ИОН).

IIe: Выход 87%, т.пл. 57-59°C, спектр ПМР: 0.15с(9Н), 0.98с(ЗН), 1.22дд(ИН, 13.3 Гц, 2.9 Гц), 2.18д(ИН, 12.0 Гц), 2.57д(ИН, 4.0 Гц), 2.79дд(ИН, 13.3 Гц, 12.1 Гц), 2.85д(ИН, 12.0 Гц), 2.88д(ИН, 13.7 Гц), 2.92д(ИН, 4.0 Гц), 3.56дд(ИН, 12.1 Гц, 2.9 Гц), 3.79д(ИН, 13.7 Гц), 7.30м(ИОН).

В. В 20 мл хлористого метилена растворяют 1.5 г (0.005 моль) пиперидин-4-она Ia, 1.1 г (0.005 моль) йодида триметилсульфония, 0.1 г триэтилбензиламмонийхлорида, добавляю 20 мл 18 н раствора NaOH и перемешивают при комнатной температуре до исчезновения исходного вещества на ТСХ (4 - 5 ч). Органическую фазу отделяют, промывают несколько раз водой, сушат сульфатом натрия и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на колонке с окисью алюминия, элюент эфир - гексан 1:2, выделяют 0.27 г (17%) соединения IIa.

Г. В 20 мл пиридина растворяют 1.55 г (0.005 моль) эпоксида IIa и добавляют 1 мл триметилхлорсилана. Выдерживают смесь при комнатной температуре 4 ч, после чего добавляют 40 мл гексана и промывают смесь в делительной воронке водой 4-5 раз. Органический слой сушат сульфатом натрия, отгоняют растворитель и получают 1.71 г (90%) эпоксида IIe.

2. Спиро(6e-арил-1-бензил-3a-гидрокси-3e-метилпиперидин-4,2'-тираны) IIIa, б.

К раствору 0.005 моль оксирана IIa, б в 20 мл изопропилового спирта добавляют 0.01 моль тиомочевины и кипят с обратным холодильником в течение 1 ч, после чего растворитель упаривают, к остатку прибавляют хлористый метилен и фильтруют через слой силикагеля (1 см), вновь упаривают, остаток кристаллизуют из гексана.

IIIa: Выход 91%, т.пл. 145-146°C, спектр ПМР: 0.98с(ЗН), 1.42дд(ИН, 14.0 Гц, 3.1 Гц), 2.19д(ИН, 11.8 Гц), 2.32с(ИН), 2.36с(ИН), 2.99д(ИН, 13.0 Гц), 3.00дд(ИН, 14.0 Гц, 11.7 Гц), 3.02д(ИН, 11.8 Гц), 3.37дд(ИН, 11.7 Гц, 3.1 Гц), 3.71с(ИН), 3.80с(ИН), 3.81д(ИН, 13.0 Гц), 7.28м(ИОН).

IIIб: Выход 93%, т.пл. 153-154°C, спектр ПМР: 0.97с(ЗН), 1.40дд(ИН, 14.0 Гц, 2.9 Гц), 2.18д(ИН, 11.8 Гц), 2.31с(ИН),

2.35с(1Н), 2.95дд(1Н, 14.0 Гц, 11.7 Гц), 3.00д(1Н, 13.3 Гц), 3.01д(1Н, 11.8 Гц), 3.32дд(1Н, 11.7 Гц, 2.9 Гц), 3.71с(1Н), 3.81д(1Н, 13.3 Гц), 6.90д(2Н, 8.3 Гц), 7.24м(5Н), 7.35д(2Н, 8.3 Гц).

3. 1-бензил-3а,4а-дигидрокси-3е,4е-диметил-6е-фенилпиперидин.

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 20 мл абсолютного эфира и 0.002 моль литийалюмогидрида. Затем при перемешивании по каплям добавляют раствор 0.0025 моль оксирана II а в 30 мл абсолютного эфира. По окончании добавления перемешивают еще 20 мин, после чего осторожно, по каплям, добавляют 30 мл воды. Органический слой отделяют, а из водной фазы продукт дополнительно экстрагируют эфиром (3x20 мл). Объединенный экстракт сушат сульфатом натрия и упаривают, остаток кристаллизуют из гексана. По спектральным данным и температуре плавления образец идентичен синтезированному ранее [7] другим методом 1-бензил-3а,4а-дигидрокси-3е,4е-диметил-6е-фенилпиперидину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капицкий С.В. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 1987.- Т.23, N 5.- С.593-599.
2. Nowak G. // Journal of Chromatography, 1990.- V.505, N 2.- P.417-423.
3. Kupchan S.M., La Voie E.J., Branfman A.R. et al. // Journal of American Chemical Society, 1977.- V.99, N 9.- P. 3199-3201.
4. Taylor C.R., Shauffer H.F. // Патент США N 4508724, С.А., 1985.- V.103: 53959w.
5. Органические реакции, сб. 8.-М.: Изд. ин. лит., 1956.-С. 459-560.
6. Звонок А.М., Кузьменко Н.М., Станишевский Л.С. // Химия гетероциклических соединений, 1982.- N 5.- С. 679-683.
7. Звонок А.М. Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук.- Мн., 1990.