

547
0-49

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ОЖАЕВ Евгений Борисович

УДК 547.824.743.1.07':543.422.26

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ
ПИПЕРАДИН-4,2'-ОКСИРАНОВ

02.00.03 -- органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Минск 1994

Работа выполнена на кафедре органической химии Белорусского государственного технологического университета.

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
ЗВОНОК А. М.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
СТАНИШЕВСКИЙ Л. С.
кандидат химических наук
ГУСАК К. Н.

Ведущая организация: Институт биоорганической химии
Академии наук РБ

Защита состоится "28" июня 1994 года в 10 часов на заседании специализированного совета Д 056.03.04 при Белорусском государственном университете (220080, г. Минск проспект Ф. Скорины, 4, Белгосуниверситет, Главный корпус, аудитория 206).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белгосуниверситета.

Автореферат разослан "___" мая 1994 года

Ученый секретарь
специализированного совета,
доктор химических наук

Л. П. Круль

Актуальность темы. Спироциклический оксирановый фрагмент является составной частью большого числа природных структур, многие из которых играют важную биологическую роль. Так, согласно литературным данным, представители этого класса соединений, выделенные из растений и организмов животных, обладают противолейкемической и противоопухолевой активностью. Синтетические спирооксираны стероидного ряда обладают антиандрогенным и анаболическим действием, а также способны ингибировать некоторые ферменты, ответственные за химические трансформации стероидов. Имеются сведения о возможном применении спироциклических оксиранов, в том числе и спиро[пиперидин-4,2'-оксиранов], и их производных по никотинилу в качестве антидепрессантов, антиаритмических, гипотензивных, антижировых препаратов. Кроме того, спироциклические пиперидин-4,2'-оксираны способны служить исходными веществами для синтеза различных функционально замещенных пиперидинов, многие из которых так же проявляют антиаритмическую, местноанестезирующую, н-холинблокирующую активность. Все описанное выше обуславливает интерес к синтезу соединений данного класса.

Цель работы заключается в синтезе ряда неизвестных ранее представителей спиро[пиперидин-4,2'-оксиранов] на основе 3-гидроксициптеридин-4-онов, а также исследовании их химических свойств.

Научная новизна и практическая значимость работы. В настоящей работе впервые исследованы реакции этимерных по С-3 3-гидроксициптеридин-4-онов и их 3-О-производных с диазометаном и дифенилдиазометаном. Изучено взаимодействие спироциклических 3-гидроксициптеридин-4,2'-оксиранов с кислотами, спиртами, аммиаком, азидом натрия, S- и P- нуклеофилами, дитиоальдегидом, металорганическими реагентами. Разработаны методы синтеза производных 3,4-дигидроксициптеридина, содержащих в положении 4 функционально замещенную метильную группу. Реакции окисления спиро[3-гидроксициптеридин-4,2'-оксиранов] в щелочной среде синтезированы производные 3,4-эпоксипиперидина и изучены некоторые их химические превращения.

Отдельные представители впервые полученные соединения проявляя при биологических испытаниях антиаритмическую и мест-



тноанестезирующую активность на уровне клинически применяемых препаратов.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 работы, 1 находится в печати.

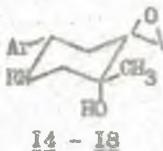
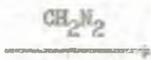
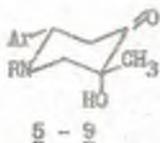
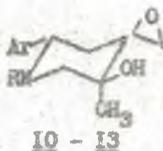
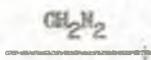
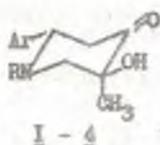
Апробация работы. Результаты работы докладывались на V Всесоюзной конференции по химии азотсодержащих гетероциклов (Черноголовка, 1992 г.), научно-технической конференции БТИ (Минск, 1993 г.) и на XIV Международном конгрессе по химии гетероциклов (Антверпен, 1993).

Структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов, приложения и списка литературы. Общий объем работы составляет 128 страниц машинописного текста, в том числе 19 таблиц. Список литературы включает 114 наименований. В первой главе содержится обзор литературы по реакции диазоалканов с карбонильными соединениями. Во второй главе излагаются результаты исследований по синтезу спироциклических пиперидин-4,2'-оксиранов и их химическим превращениям, а также результаты испытаний некоторых полученных веществ на биологическую активность. В третьей главе приведены методики проведения экспериментов и методы выделения и анализа синтезированных соединений. Приложение содержит спектральные характеристики полученных веществ.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Взаимодействие 3-гидроксипиперидин-4-онов и их 3-0-производных с диазометаном.

В ходе экспериментальных исследований было установлено, что 1-алкил-6-арил-3-гидрокси-3-метилпиперидин-4-оны **I** - **9** взаимодействуют с диазометаном в эфирном растворе с образованием спироклических пиперидин-4,2'-оксиранов **10** - **18**.



1, 2, 5, 6, 10, 11, 14, 15, Ar = Ph.

3, 7, 8, 12, 16, 17 Ar = 4-CH₃OC₆H₄.

4, 13 Ar = PhCH=CH, 9, 18 Ar = 2-PhCH₂OC₆H₄.

1, 3 - 5, 7, 10, 12 - 14, 16 R = CH₃.

2, 6, 8, 9, 11, 15, 17, 18 R = PhCH₂.

Строение синтезированных оксиранов 10 - 18 подтверждено спектральными данными. Так, ИК-спектры соединений 10 - 18 не содержат характерных для карбонильной группы полос поглощения в области 1700 - 1740 см⁻¹. В ИК-спектрах спиро[3ε-гидрокси-пиперидин-4,2'-оксиранов] 10 - 13 полосы поглощения гидроксильной группы проявляются при 3550 см⁻¹ (внутримолекулярная водородная связь) и 3500 см⁻¹ (межмолекулярная водородная связь), в то время как спиро [3ε-гидрокси-пиперидин-4,2'-оксираны] 14 - 18 дают в ИК-спектрах только одну полосу, отвечающую колебаниям гидроксильной группы, при 3480 - 3500 см⁻¹.

В спектрах ПМР эпоксидов 10 - 18 наблюдаются сигналы протонов ароматических ядер, протонов метильной группы при С-3 (в виде синглета), заместителя при атоме азота, гидроксо-группы, а также пиперидинового и эпоксидного циклов. Резонанс протонов при атоме С-2 пиперидинового цикла проявляется в виде АВ-спиновой системы с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) J(H₂^αH₂^β) = 10.8 - 12.8 Гц, а протонов при С-5 и С-6 - в виде АМХ-спиновой системы с КССВ J(H₅^αH₆^α) = 2.9 - 4.2 Гц, J(H₅^αH₆^β) = 11.2 - 12.3 Гц, J(H₅^βH₆^β) = 13.3 - 15.2 Гц. Сигналы протонов эпоксидного цикла образуют АВ-спин. ую систему

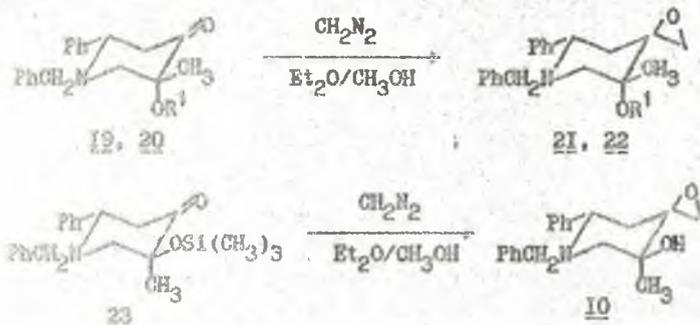
с КССВ $J(AB) = 4.0 - 4.8$ Гц, что хорошо коррелирует с литературными данными для геминальных протонов эпоксидного цикла. Близость величин КССВ для соединений 10 - 18 свидетельствует о незначительных различиях конформационных параметров этих веществ.

Отнесение конфигурации при атоме С-4 пиперидинового цикла было первоначально сделано на основании того факта, что резонансный сигнал протона H_5^a в спектрах эпоксидов претерпевает сдвиг в сильное поле (0.8 м.д. и более) по сравнению со спектрами исходных 3-гидроксипиперидин-3-онов. Аналогичный эффект, но более слабый, наблюдается и для сигнала протонов 3e-метильной группы (сдвиг в сильное поле до 0.22 м.д.). Это явление, по-видимому, связано с экранированием протона H_5^a и, в меньшей степени, метильной группы, неподеленными электронными парами атома кислорода оксиранового цикла.

В ходе дальнейших исследований правильность отнесения конфигурации была дополнительно подтверждена при помощи гидридного восстановления спирооксиранов 10, 11, 15 - 17 в соответствующие 3e,4a- и 3a,4a-пиперидиндиолы.

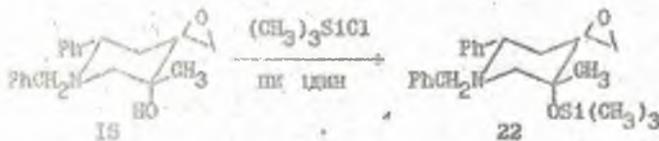
Скорость реакции 3-гидроксипиперидин-4-онов с diazometаном и выход эпоксидов зависят от конфигурации атома С-3 и от природы заместителя при атоме азота. 3a-Гидроксипиперидоны в отсутствие протонного катализа реагируют значительно быстрее, чем их изомеры с экваториальной ориентацией гидроксильной группы. Так, взаимодействие 3a-гидроксипиперидин-4-онов 5 - 9 с diazometаном в эфирном растворе завершается полностью за 8 - 18 часов при комнатной температуре, при этом выходы оксиранов составляют 80 - 93%. 1-Бензил-3e-гидрокси-3-метил-6-фенилпиперидин-4-он 2 при взаимодействии с diazometаном также гладко образует соответствующий эпоксид 11 с выходом 78%, хотя реакция протекает медленнее и требует добавления метанола в качестве катализатора. В то же время метилирование diazometаном 1-метил-3e-гидроксипиперидин-4-онов 1, 3, 4 в апротонном растворителе завершается за несколько суток, и выход целевых продуктов колеблется в пределах 10 - 35%. Добавление каталитических количеств (5 - 10%) метанола позволяет увеличить скорость реакции, но не выход эпоксидов. Стереохимичес-

кий результат реакции с диазометаном остается прежним и в случае эпимерных по атому С-3 эфиров пиперидин-4-онов. Так, производные пиперидона **6** - 3-О-ацетат **19** и 3-О-триметилсилиловый эфир **20** дают только эпоксиды **21**, **22** с той же, что в соединениях **10** - **16**, конфигурацией атома С-4. 3-О-Триметилсилиловый эфир **23**, полученный из пиперидона **1**, в этих условиях дает тот же продукт, что и сам пиперидон **1**.



19, **21** $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$, **20**, **22** $R^1 = (\text{CH}_3)_3\text{Si}$.

Строение соединений **21**, **22** подтверждено спектральными данными, а в случае силового эфира **23** - и встречным синтезом по реакции эпоксида **16** с триметилхлорсиланом.

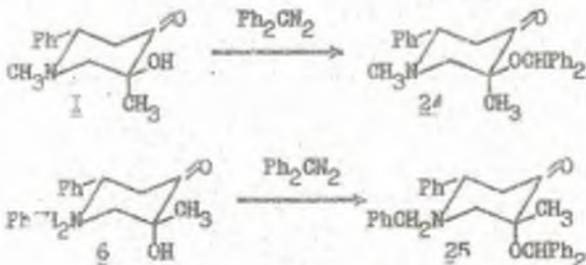


Спектры ПМР эпоксидов **21**, **22** содержат сигналы протонов ароматических ядер, пиперидинового и эпоксидного циклов, заместителя при атоме азота, 3ε-метильной группы. Помимо них, в спектре соединения **21** наблюдается сигнал протонов ацетоксигруппы при 2.12 м.д., а в спектре соединения **22** - протонов триметилсилильной группы при 0.05 м.д.

Взаимодействие 3ε-гидроксипиперидин-4-она с диметилсульфонийметилдом в условиях межфазного катализа также приводит к силироксирану **15**, хотя выход последней составляет

лишь 17% из-за неустойчивости 3-гидроксипиперидин-4-онов в щелочной среде.

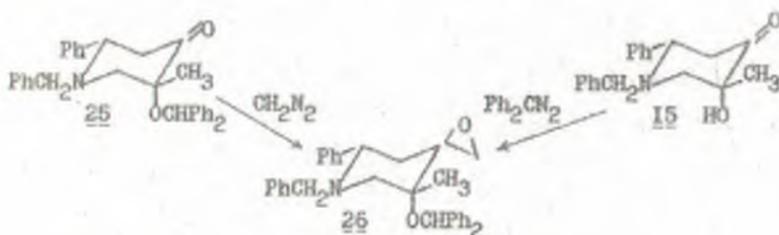
При взаимодействии как 3 α -гидрокси-, так и 3 β -гидрокси-пиперидин-4-онов с дифенилдиазометаном были получены лишь 3-O-дифенилметильные эфиры **24**, **25**.



Строение бензгидриловых эфиров **24**, **25** подтверждено спектральными данными. Так, в ИК-спектрах соединений **24**, **25** отсутствуют полосы в области $3200 - 3600 \text{ см}^{-1}$, что указывает на отсутствие гидроксильной групп. Полоса поглощения карбонильной группы находится при $1720 - 1725 \text{ см}^{-1}$. Спектры ПМР соединений **24**, **25** содержат сигналы протонов ароматических и пиперидинового циклов, заместителя при атоме азота, 3-метильной группы, а также протона дифенилметоксигруппы, связанной с кислородом у C-3. Последний проявляется в виде синглета при 5.89 м.д. (соединение **24**) или при 5.51 м.д. (соединение **25**).

Дифенилметильная группа соединений **24**, **25** устойчива к действию оснований. Так, она не удаляется при действии 10% метанольного раствора NaOH как при комнатной температуре, так и при кипячении. В то же время при выдерживании в течение суток в 10% растворе соляной кислоты соединения **24**, **25** подвергаются полному гидролизу с образованием 3-гидроксипиперидинов **1**, **6**. К такому же результату приводит и каталитический гидрогенолиз (10% гидроксид палладия на угле, атмосферное давление H_2). Следует отметить, что в литературе не описано применение дифенилдиазометана в качестве реагента для защиты спиртовых гидроксильных групп, и данный метод может найти применение в органическом синтезе, как "нейтральный", не требующий кислот-основного катализа.

3-О-Дифенилметилловые эфиры **24**, **25** были далее введены в реакцию с диазометаном с целью получения соответствующих спирооксиранов. Однако, если соединения **25** дает спироциклический оксиран **26** с выходом 91%, то пиперидон **24** не реагирует с диазометаном даже в присутствии 15% метилового спирта.



Строение и стереохимия соединения **26** подтверждаются как спектральными данными (ИК-спектр: отсутствие полосы валентных колебаний карбонильной группы, спектр ПМР - сигналы протонов эпоксидного цикла при 2.55 м.д. и 2.97 м.д., $J = 4.4$ Гц), так и встречным синтезом по реакции эпоксида **15** с дифенилдиазометаном.

Химические свойства спиро[1-алкил-6-арил-3-гидрокси-3-метилпиперидин-4,2'-оксиранов].

Эпоксидный цикл соединений **10** - **18** склонен к легкому раскрытию под действием как электрофильных, так и нуклеофильных реагентов. Получаемые при этом продукты представляют самостоятельный интерес, а также могут быть использованы в качестве исходных веществ в дальнейших синтетических трансформациях.

Так, взаимодействие соединений **15** - **18** с галогеноводородными кислотами приводит к соответствующим галогенгидридам **27** - **32**. Тот же результат наблюдается и при обработке эпосидов **15** - **18** солями металлов, обладающими свойствами кислот Льюиса ($ZnCl_2$, MgI_2 , $MgBr_2$). Гидратация в кислой среде дает триолы **33**, **34**, а реакция с кислотами (п-толуолсulfоуксусной кислотой) дает 4-тозилокси(ацетокси)метилпиперидины **34** - **37**.



27, 30, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 42 Ar = Ph,

28, 34, 36, 40, 43 Ar = 4-CH₃OC₆H₄,

29, 38 Ar = 2-PhCH₂OC₆H₄,

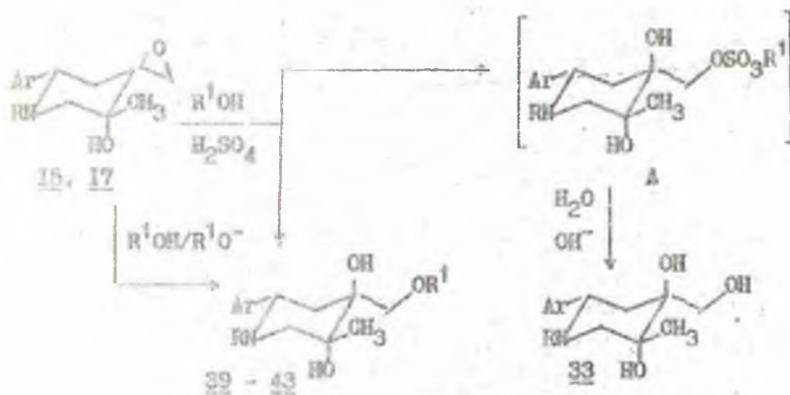
27 - 33, 35 - 43 R = PhCH₂, 34 R = CH₃,

27 - 29 X = Cl, 30, 31 X = Br, 32 X = I,

33, 34 X = OH, 35, 36 X = OAc, 37, 38 X = OEt.

Из литературных данных известно, что раскрытие эпoxideного цикла в кислой среде происходит преимущественно против правила Красуского, то есть с более замещенной стороны. В случае спиро(пиперидин-4,2'-оксиранов) даже при действии кислотных реагентов региохимический результат реакции однозначен - атака эпoxideного цикла происходит со стороны первичного атома углерода.

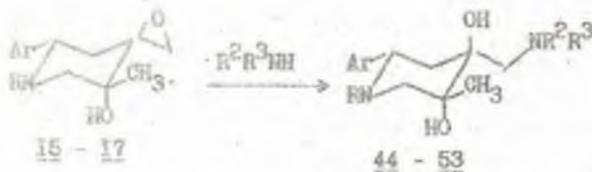
Катализируемое серной кислотой раскрытие эпoxideного цикла соединения 15 спиртами дает, наряду с ожидаемыми 4-алкоксиметилпиперидинами 39 - 43, также некоторое количество (до 30%) триола 33. Вероятно, этот продукт образуется за счет первоначального взаимодействия эпoxideда 15 с алкилсульфатом и гидролиза получающегося при этом сложного эфира А (не выделен) на стадии обработки реакционной смеси. В то же время реакция эпoxideдов 15, 17 со спиртами в условиях катализа соответствующими алкоголями однозначно приводит к 4-алкоксиметилпиперидинам 39 - 43.



$39, 40 \text{ R}^1 = \text{CH}_3, 41 \text{ R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5, 42, 43 \text{ R}^1 = 1\text{-C}_3\text{H}_7.$

Строение синтезированных соединений $27 - 43$ подтверждено спектральными данными. В спектрах ПМР производных пиперидина $27 - 43$ наблюдаются сигналы протонов группы R^1 (или X), а также 4e-метиленовой группы (в виде АВ-спиновой системы). Химический сдвиг последних и величина геминальной константы спин-спинового взаимодействия зависят от природы заместителя R^1 (X). ИК-спектры веществ $27 - 43$ содержат полосы валентных колебаний гидроксильных групп при $3350 - 3440 \text{ см}^{-1}$. В ИК-спектрах ацетатов $35, 36$ карбонильное поглощение ацетильной группы проявляется при 1735 см^{-1} .

Взаимодействием спиртооксиранов $15 - 17$ с аминами получены 4-аминметил-8,4-дигидроксипроизводные пиперидина $44 - 53$. Как первичные, так и вторичные амины гладко реагируют со спиртоциклическими эпоксидами, при этом раскрытие эпоксидного цикла также протекает со стороны менее замещенного атома углерода.



44, 46, 48, 50, 52 Ar = Ph,

45, 47, 49, 51, 53 Ar = 4-CH₃OC₆H₄,

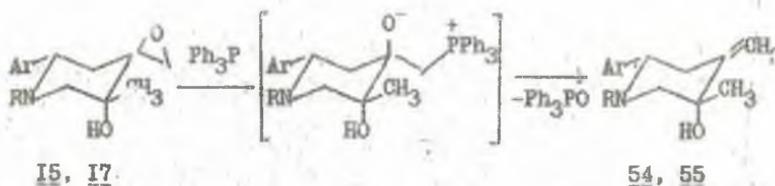
44 R² = R³ = CH₃, 45 - 47 R² = PhCH₂, R³ = H,

48, 49 R², R³ = (CH₂CH₂)₂O,

50, 51 R² = n-C₁₂H₂₅, R³ = H, 52, 53 R² = R³ = C₂H₅

В спектрах ПМР аминометилпиперидинов 44 - 53 содержатся сигналы протонов группы R² и R³, положение и вид которых определяются строением R² и R³. Регионаправленность раскрытия эпоксидного цикла была установлена на основании того факта, что химические сдвиги протонов метиленовой группы, связанной с С-4, лежат в области 2.22 - 2.94 м.д., что характерно для протонов при атоме углерода, связанном с азотом, но не с кислородом.

Были изучены также реакции спирооксиранов с Р- и S-нуклеофилами. Взаимодействие эпоксидов 15, 17 с трифенилфосфином в кипящем о-ксилоле в присутствии каталитических количеств гидрохинона (являющегося одновременно и антиоксидантом) приводит к дезоксигенированию эпоксидного цикла и образованию 4-метилпиперидинов 54, 55.

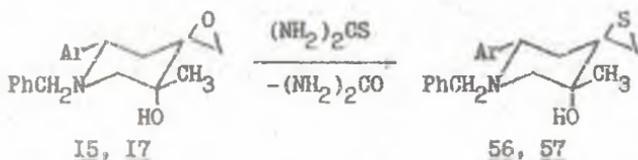


R = PhCH₂, 54 Ar = Ph, 55 Ar = 4-CH₃OC₆H₄

Строение соединений 54, 55 подтверждено данными спектроскопии. Спектры ПМР этих соединений содержат сигналы протонов двойной связи при 4.74, 4.87 м.д. и 4.76, 4.90 м.д., в виде слегка уширенных сигналов. В ИК-спектрах алкенов 54 - 55 имеются полосы поглощения гидроксильной группы при 3525 см⁻¹, а также экзоциклической двойной связи при 1650 см⁻¹.

Взаимодействие спирооксиранов 15, 17 с тиомочевиной в изо-пропиловом спирте приводит к спироциклическим тиранам

56, 57. Строение и стереохимия соединений 56, 57 подтверждаются спектральными данными. В спектрах ПМР тиранов 56, 57 содержатся те же группы сигналов, что и в спектрах эпоксидов 15, 17, однако их химические сдвиги изменяются. При замене эпоксидного кислорода на серу диамагнитное смещение претерпевают сигналы протонов, находящихся в α -положении к гетероатому малого цикла, вероятно, за счет более низкой электроотрицательности серы по сравнению с кислородом. Кроме них, в сильное поле смещаются сигналы протонов, занимающих 1,3-диаксиальное положение по отношению к гетероатому, то есть H_2^a и H_6^a . Сигналы всех остальных протонов проявляются в более слабом поле по сравнению с химическими сдвигами сигналов протонов эпоксида 15, причем этот эффект более выражен (0.28 - 0.31 м.д.) для H_2^e и H_5^a , и менее выражен (0.05 - 0.07 м.д.) для H_5^e и группы CH_3 .



Восстановление оксиранов литийалюмогидридом является одним из методов стереоспецифичного получения спиртов. Применение этой реакции к спироциклическим пиперидин-4,2'-оксиранам позволяет получить стереохимически чистые 3 α ,4 α - и 3 α ,4 α -пиперидиндиолы.



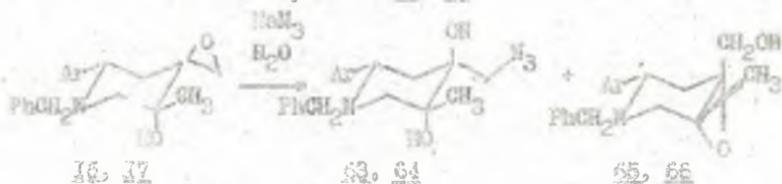


59, 61, 62 Ar = Ph, 59, 60 Ar = 4-CH₃OC₆H₄,

59, 60, 61 R = PhCH₂, 59, 62 R = CH₃

Представители этого класса соединений были синтезированы ранее взаимодействием соответствующих 3-гидроксипиперидин-4-онов с магнилорганическими реагентами. Соединения 59 и 62 идентичны полученным ранее пиперидиндиолам, строение и стереохимия которых установлены на основании сравнения спектральных и хроматографических характеристик террасизомеров.

При изучении реакции спироциклических оксиранов 15, 17 с азидом натрия в водном ацетоне или ацетонитриле было установлено, что, наряду с 4a-азидометил-3a,4a-дигидроксипиперидинами 53, 64, в этой реакции образуются продукты, которым по совокупности спектральных и физико-химических характеристик была приписана структура 6a-арил-1-бензил-4a-гидрокси-метил-3e-метил-3a,4a-эпоксипиперидинов 65, 66.



53, 65 Ar = Ph, 64, 66 Ar = 4-CH₃OC₆H₄

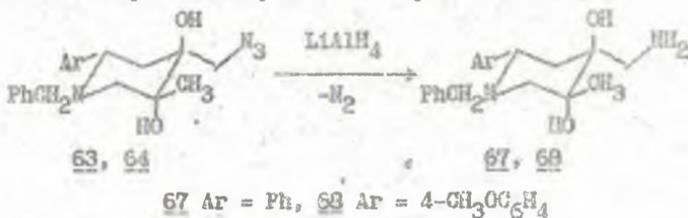
Отличительной особенностью спектров ЯМР 3,4-эпоксипиперидинов 65, 66 является то, что сигналы протонов пиперидинового цикла, связанных с C-5 и C-6, проявляются в виде дублета и триплета при 2.23, 3.21 м.д. и 2.22, 3.25 м.д. соответственно, с КССВ 7.9 - 8.1 Гц. Вырождение линий в этой части спектра обусловлено, очевидно, конформационными причинами. Так, расчет несимметрии молекулы 65 с использованием программы PC MODEL показывает, что наиболее выгодной энергетической точки зрения является конформация искаженной ванны, при кото-

рой двугранный угол $\text{H}_5^a - \text{C}-\text{C}-\text{H}_6^a$ близок к 90° , а соответствующая КССВ $J(\text{H}_5^a\text{H}_6^a)$ - к нулю.

Следует отметить, что при записи спектра ПМР соединения 65 в дейтерометаноле протоны H_5^a , H_5^b и H_6^a дают сигналы в виде АМХ-спиновой системы с константами спин-спинового взаимодействия $J(\text{H}_5^a\text{H}_5^b) = 15.4$ Гц, $J(\text{H}_5^a\text{H}_6^a) = 5.5$ Гц, $J(\text{H}_5^b\text{H}_6^a) = 10.3$ Гц, что, очевидно, связано с изменением конформации молекулы за счет образования водородных связей с растворителем. ИК-спектры соединений 65, 66 содержат полосы поглощения гидроксильной группы при $3430 - 3440 \text{ см}^{-1}$.

В ИК-спектрах азидометилпиперидинов 63, 64 содержится характерная полоса поглощения азидогруппы при 2086 см^{-1} . Поглощения гидроксильных групп проявляется при $3445 - 3450 \text{ см}^{-1}$. Спектры ПМР азидов 63, 64 содержат те же группы сигналов, что и спектры других продуктов раскрытия эпoxidного цикла спироксиранов, при этом сигналы протонов метиленовой группы при С-4 (т.е., связанной с азидогруппой) проявляются в виде АВ-спиновой системы с КССВ $J_{AB} = 11.5 - 11.9$ Гц при 3.49, 3.65 м.д. и 3.58, 3.76 м.д. соответственно.

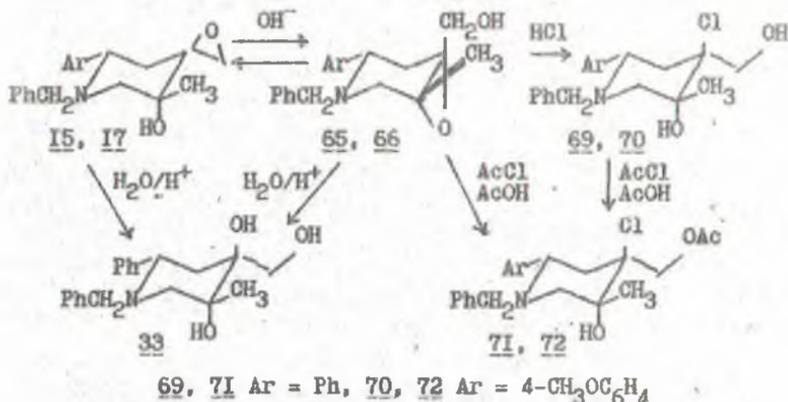
При действии литийазмогидрида азиды 63, 64 восстанавливаются в 4a-аминометил-3a,4a-дигидроксипиперидины 67, 68, строение которых подтверждено спектральными данными.



Так, в спектрах ПМР соединений 67, 68 резонанс протонов 4a-метиленовой груп 1, связанной с аминогруппой, наблюдается в области 2.50 - 2.70 м.д. и маскируется широким сигналом от протонов NH_2 -группы. В ИК-спектрах соединений 67, 68 наблюдаются полосы поглощения первичной аминогруппы в области $3200 - 3400 \text{ см}^{-1}$, и гидроксильных групп при $3425 - 3437 \text{ см}^{-1}$ и $3490 - 3500 \text{ см}^{-1}$.

Поскольку наблюдаемая рециклизация спироксиранов 15, 1.

в соединениях **65**, **66** протекает, по-видимому, под действием щелочи, образующейся при раскрытии эпоксицикла азидом натрия, можно предположить, что в щелочной среде эта реакция пойдет и в отсутствие NaN_3 . Действительно, при кипячении растворов соединений **15**, **17** в смеси 10% водный NaOH - тетрагидрофуран они также частично изомеризуются в **65** и **66** соответственно.



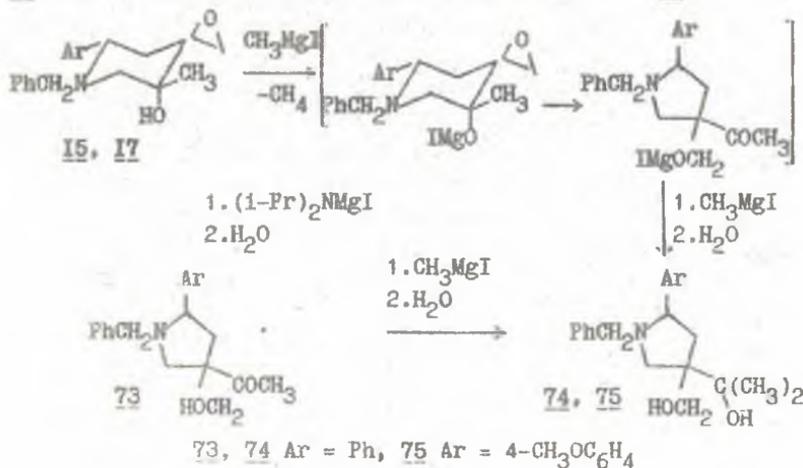
Обработка соединений **65**, **66** соляной кислотой дает в качестве единственных продуктов хлоргидрины **69**, **70**. Наблюдаемая региоселективность реакции согласуется с принятой в литературе точкой зрения, согласно которой раскрытие эпоксидного цикла, конденсированного с шестичленным, происходит, как правило, из аксиальной области. Следует отметить, что соединения **69**, **70** региоизомерны хлоргидрином **27**, **28**, получаемым по реакции спирооксиранов **15**, **17** с соляной кислотой.

Взаимодействие как эпоксидов **65**, **66**, так и хлоргидринов **69**, **70** с ацетилхлоридом в уксусной кислоте при комнатной температуре ведет к 4а-хлор-4е-ацетоксиметилпиперидинам **71**, **72**.

Строение соединений **69** - **72** подтверждено спектральными данными. ИК-спектры хлоргидринов **69**, **70** содержат по оси поглощения гидроксильных групп при 3395, 3310 и 3245 cm^{-1} , а ацетатов **71**, **72** - полосу поглощения гидроксильной группы при 3430 - 3435 cm^{-1} и карбонильной группы при 1736 cm^{-1} . В спектрах ПМР названных веществ сигналы протонов 4е-метиленовой группы проявляются в случае соединений **69**, **70** в виде АВ-

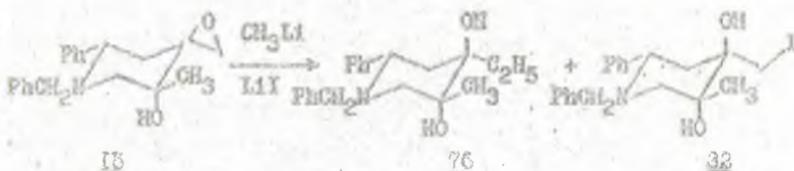
спиновой системы с КСВ $J_{AB} = 11.3 - 12.2$ Гц при 3.69, 4.06 и 3.70, 4.10 м.д., а в случае соединений **71**, **72** - в виде синглет-а при 4.47, 4.48 м.д., что подтверждает положение ацеток-сигруппы при метиленовом звене, связанном с С-4.

Реакции спирооксиранов с С-нуклеофилами представляют особый интерес, так как в ходе их создается новая углерод-углеродная связь, что открывает возможность построения более сложных структур. С этой целью было изучено взаимодействие спиро[3-гидроксипиперидин-4,2'-оксиранов] с магниорганическими реагентами. При этом ожидалось образование 3,4-дигидрокси-пиперидинов, однако единственными продуктами реакции спиро[6е-арил-1-бензил-3а-гидрокси-3е-метилпиперидин-4,2'-оксиранов] с метилмагнийиодидом неожиданно оказались 5-арил-1-бензил-3-гидрокси-3-(2-гидрокси-2-пропил)пирролидины **74**, **75**. Предполагаемый нами механизм их образования включает депротонирование гидроксильной группы соединений **15**, **17**, миграцию σ -связи С-2 - С-3 к С-4, приводящую к сужению цикла, и присоединение второй молекулы метилмагнийиодида к промежуточному гидроксиметилацетилпирролидину. Данный механизм подтверждается выделением небольших количеств (выход 13%) кетона **73** из реакционной смеси, образующейся при действии на спирооксиран **15** диизопропиламиномагнийиодида. При обработке соединения **73** метилмагнийиодидом получается также соединение **74**.

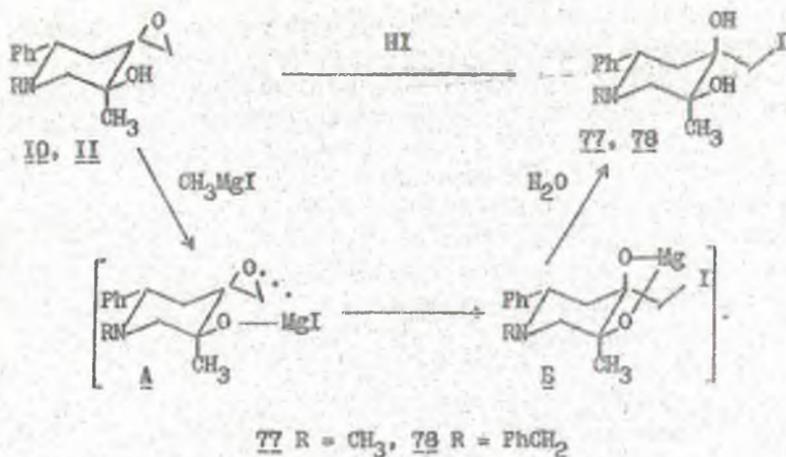


В спектрах ЯМР производных пирролидина **73** - **75** обнаруживаются сигналы протонов гидроксиметильной группы при 3.72 м.д. (**74**, **75**) и 3.80 м.д. (**73**) в виде синглета. Сигнал протонов ацильной группы в соединении **73** наблюдается при 2.16 м.д., а изопропильной группой в соединениях **74**, **75** - при 1.19, 1.21 м.д. Сигналы протонов пирролидинового цикла образуют АМК-спиновую систему с константами спин-спинового взаимодействия $J_{AH} = 13.2 - 13.6$ Гц, $J_{AX} = 8.8 - 9.4$ Гц, $J_{HX} = 7.4 - 7.8$ Гц, что хорошо коррелирует с литературными данными для соединений близкой структуры.

Заслуживает внимания тот факт, что необходимым условием протекания перегруппировки является присутствие ионов магния. Так, при действии метиллития на оксидан **15** основным продуктом реакции оказался диол **76**, образующийся за счет "нормального" раскрытия эпоксицикла карбанионом. Кроме того, из реакционной смеси выделено некоторое количество йодгидрина **32**, который, очевидно, получается в результате атаки эпоксицикла йодид-ионом, образующимся при генерировании метиллития из йодистого метила.



При введении в реакцию с метилмагниййодидом спирэпокси-дов **10**, **11** с экваториальной 3-гидроксигруппой в качестве единственных продуктов получаются йодгидрины **77**, **78**, строение которых было подтверждено как спектрально, так и встречным синтезом по реакции оксиданов **10**, **11** с йодоводородной кислотой. Данный результат, вероятно, обусловлен образованием на первой стадии хелатного комплекса **A**, с последующей такой активированного хелатообразования эпоксициклового цикла йодид-ионом, что приводит к алколюляту **B**, который при гидролизе дает йодгидрин.



Биологическая активность синтезированных соединений

Испытания биологической активности соединений проводились в лаборатории физиологии и экспериментальной патологии Минского государственного медицинского института. Вещества в виде гидрохлоридов испытывались на острую токсичность, местноанестезирующую, антиаритмическую и н-холиноблокирующую активность.

Исследованные соединения по принятой классификации относятся к средне- и малотоксичным. Вещества 28, 34, 46, 47 проявляют местноанестезирующую активность, превосходящую таковую у новокаина, а соединение 54 - на уровне новокаина. Н-холиноблокирующая активность выявлена у соединений 28, 33 и 34, причем два последних обеспечивают выживаемость на уровне 50% и более при введении в дозе, составляющей 20% от LD₅₀. Антиаритмическую активность, близкую к лидокаину, показали соединения 54, 55.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучено взаимодействие I-алкил-6-арил-3-гидрокси-3-метилпиперидин-4-онов с диазометаном. Установлено, что при этом образуются спиро[I-алкил-6-арил-3-гидрокси-3-метилпиперидин-4,2'-оксираны], выход которых определяется конфигурацией атома C-3 пиперидинового цикла и природой заместителя у атома азота гетероцикла. Показано, что во всех случаях образующийся эпоксид имеет аксиальную ориентацию атома кислорода эпоксицикла. Использование в данной реакции 3-ацетил- или 3-триметилсилилпроизводных 3-гидроксипиперидин-4-онов не влияет на стереохимию продуктов.

2. Установлено, что в реакции I-алкил-6-арил-3-гидрокси-3-метилпиперидин-4-онов с дифенилдиазометаном образуются I-алкил-6-арил-3-дифенилметокси-3-метилпиперидин-4-оны. Эта реакция может служить методом защиты гидроксильной группы в нейтральных условиях.

3. Проведено исследование свойств спироциклических пиперидин-4,2'-оксиранов в реакциях с электрофильными и нуклеофильными реагентами: кислотами, водой, спиртами, аминами, трифенилфосфин, тиомочевинной, литийалкоксидом. Установлено, что, независимо от природы реагента, раскрытие эпоксидного цикла спирооксиранов происходит всегда с незамещенной стороны с образованием производных 3a,4a- или 3e,4a-дигидроксипиперидина.

4. Показано, что под действием водной щелочи спиро[6e-арил-I-бензил-3a-гидрокси-3e-метилпиперидин-4,2'-оксираны] обратимо изомеризуются в 6e-арил-I-бензил-4a-гидроксиметил-3e-метил-3a,4e-эпоксипиперидины, строение которых подтверждено спектрально и химическими превращениями.

5. Установлено, что спиро[6e-арил-I-бензил-3a-гидрокси-3e-метилпиперидин-4,2'-оксираны] при взаимодействии с алкилмагнийдодидами подвергаются перегруппировке с сужением пиперидинового цикла и образованием производных 5-арил-I-бензил-3-гидроксиметилпирролидине. Эпимерные по C-3 спирооксираны образуют в этих же условиях лишь продукты раскрытия эпоксицикла йодид-ионом.

6. В результате проведенного исследования синтезировано и охарактеризовано более 60 не описанных ранее в литературе соединений пиперидинового ряда, отдельные представители которых обладают выраженной местноанестезирующей, антиаритмической, н-холиноблокирующей активностью.

Основные положения диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Звонко А. М., Окаев Е. Б. Синтез и некоторые химические свойства пиперидин-4-спиро-2'-оксиранов. ХГС, 1992, N 12, с. 1631 - 1635.
2. Звонко А. М., Окаев Е. Б. Синтез и стереохимия спироциклических пиперидин-4,2'-оксиранов и пиперидин-4,2'-тиранов. Труды БТИ, 1993, вып. I, сер. 4 (Химия и технология органических веществ), с. 9 - 14.
3. Захаревский А. С., Звонко А. М., Окаев Е. Б., Трусакова О. В., Юшкевич Е. В. Синтез и фармакологические свойства некоторых 3-гидрокси- и 3,4-дигидроксипиперидинов. / Минздрав РБ. Минск. гос. мед. ин-т. - Мн., 1994. - II с. - Библиогр. 16 назв. - Деп. в БелНИТИ 28.01.94., N Д 1994I.
4. Звонко А. М., Окаев Е. Б. Взаимодействие пиперидин-4-спиро-2'-оксиранов с нуклеофильными реагентами. ХГС, 1994, в печати.
5. Zvonok A. M., Okayev E. B. Syntheses of 3,4-dihydroxypiperidines. Base-catalysed rearrangement of α -hydroxy epoxides. Abstracts of XIV International Congress of Heterocyclic Chemistry, Abstr. PO 3-245. Antwerp, Belgium, August 1993.

Окаев Евгений Борисович

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ
ПИПЕРИДИН-4,2'-ОКСИРАНОВ

Подписано в печать 20.05.94. Формат 60x84 /16. Печать
офсетная, Усл. печ. л. 1,3. Усл. кр.-отт. 1,3. Уч.-изд. л. 1,1.
Тираж 100 экз. Заказ 159.

Белорусский государственный технологический университет,
220630, Минск, Свердлова, 3а.

Отпечатано на ротатипах Белорусского государственного техно-
логического университета.

220630, Минск, Свердлова, 3а.