

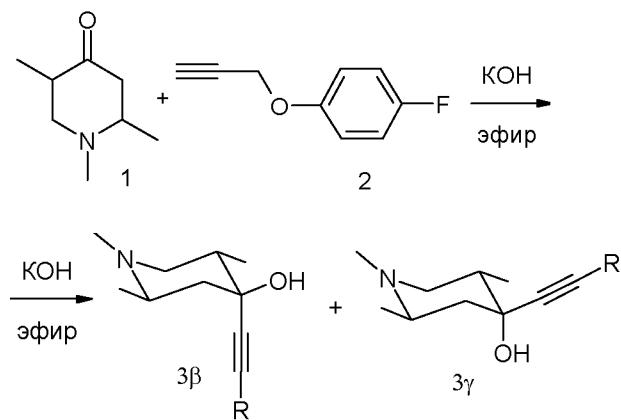
УДК 547.(314.2; 824)

Н. Б. КУРМАНКУЛОВ

СТЕРЕОНАПРАВЛЕННОСТЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 3-(4-ФТОРФЕНОКСИ)ПРОП-1-ИНА С 1,2,5-ТРИМЕТИЛПИПЕРИДИН-4-ОНОМ

Изучено взаимодействие 3-(4-фторфенокси)проп-1-ина с 1,2,5- trimetilpipericidin-4-onom в условиях реакции Фаворского и показано образование 2-x изомерных 1,2,5-trimetil-4-[3-(4-фторфенокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов. Установлены соотношение и строение индивидуальных пиперидолов.

Ранее было установлено, что при взаимодействии 3-феноксипроп-1-ина с 1,2,5- trimetilpipericidin-4-onom в условиях реакции Фаворского образуется смесь 3-x изомерных 1,2,5-trimetil-4-[3-(4-фторфенокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов (β , γ , α), отличающихся пространственной ориентацией заместителей при C^4 и C^5 углеродных атомах пиперидинового кольца, в соотношении 14:1,7:1 (84:10:6 %) соответственно [1]. Данные по стереонаправленности взаимодействия различных хлорзамещенных феноксипропинов с 1,2,5- trimetilpipericidin-4-onom приведены в работе [2]. В продолжение исследований по стереохимии этинилирования циклических кетонов изучено взаимодействие пиперидона 1 с феноксипропином 2 в диэтиловом эфире в присутствии едкого кали.



После окончания реакции и соответствующей обработки реакционной смеси в индивидуальном виде выделены изомерные 1,2,5-trimetil-4-[3-(4-фторфенокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олы 3 β и 3 γ в соотношении 8,3:1 (89:11 %).

Некоторые аналитические данные стереоизомерных пиперидолов 3 приведены в табл. 1.

Предварительное отнесение пространственной ориентации заместителей при C^4 можно осуществить на основе показателей R_f то есть основываясь на адсорбционной способности. Из нашего опыта известно, что изомер с меньшим значением R_f относится к β -ряду и имеет экваториальную ориентацию гидроксильной группы при C^4 атоме углерода пиперидинового кольца, а изомер с большим значением R_f относится к γ - ряду и имеет, соответственно, аксиально ориентированную гидроксильную группу при C^4 .

Более детальное установление структуры и пространственной ориентации заместителей пиперидинового цикла проводили с помощью данных ИК- и ЯМР-спектроскопии, данные которых приведены в табл. 2.

Анализируя спектры полос поглощения валентных колебаний С-О и Н-О связей 3 β - и 3 γ -изомеров и учитывая, что экваториально ориентированная С-О связь имеет $\nu_{C=O}$ большее значение, а Н-О связь ν_{O-H} меньшее значение, чем их

Таблица 1. Выходы, температуры плавления, R_f и данные элементного анализа пиперидолов 3

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	R_f	Элементный анализ найдено, %			
				C	H	N	F
3 β	62,81	124-125	0,04	70,32	7,86	4,03	6,42
3 γ	7,55	95-96	0,29	70,25	7,41	4,72	6,61

Формула $C_{17}H_{22}FNO_2$, Mr 291,36. Вычислено, %: С 70,08; Н 7,61; N 4,81; F 6,52.

Таблица 2. Данные ИК- и ЯМР-спектров

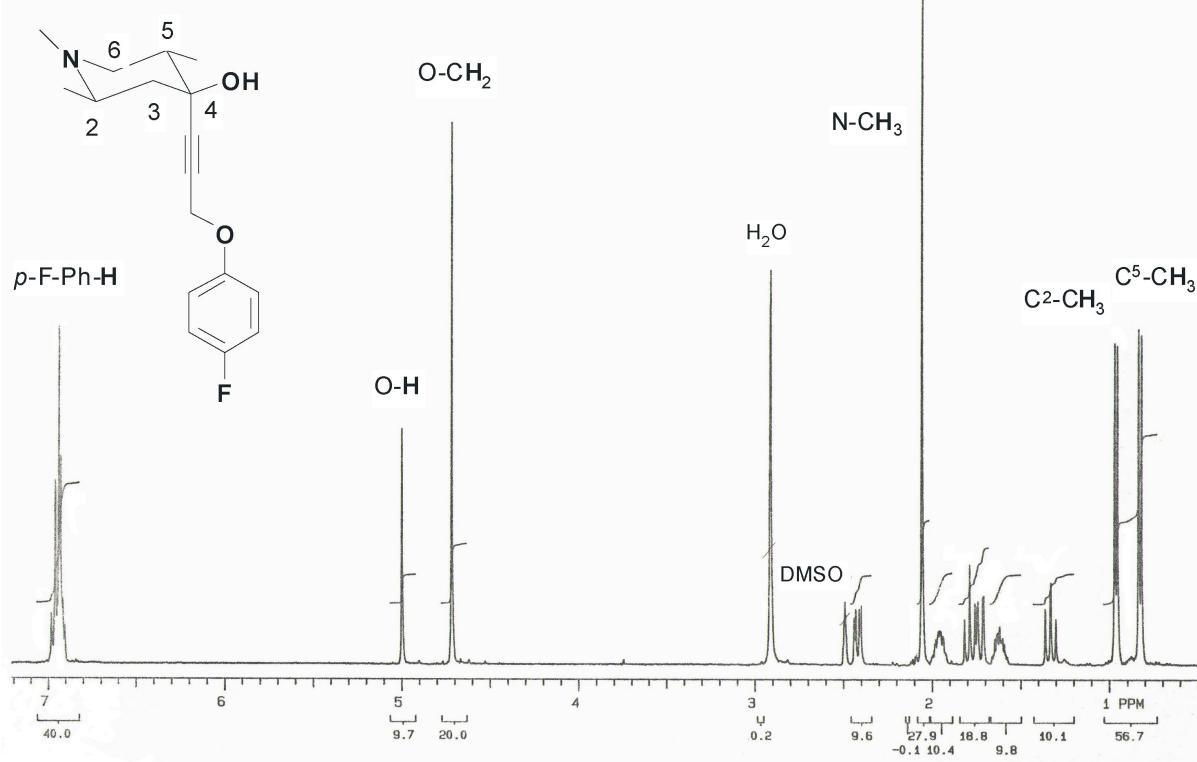
Соединение	ИК, ν_{max} /см ⁻¹			ПМР, δ_{H} , м.д. ($^3J_{\text{HH}}$, Гц)					
	C—O	O—H	Ph	c ² —CH ₃	C ⁵ —CH ₃	N—CH ₃	O—H	CH ₂ —O—	Ph—H
3β	988	3595	1510	0,95д (5)	0,82д (5)	2,05с	3,05с	4,62с	6,87м
3γ	975	3608	1510	0,92д (5)	0,80д (5)	2,06с	2,48с	4,62	6,85м
Соединение	ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.								
	C ² —CH ₃	C ⁵ —CH ₃	N—CH ₃	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C≡
3β	12,70	19,78	48,37	56,72	41,76	71,27	41,72	56,60	82,32
3γ	12,62	19,52	48,54	54,91	40,92	70,15	39,50	55,48	80,95

значения с аксиальной ориентацией гидроксила, доказали экваториальное расположение гидроксильной группы в β -изомере и аксиальное расположение в γ -изомере.

Данные спектров ПМР изомерных фторфеноксипропилпiperидолов 3β и 3γ позволяют установить ориентацию заместителей при C², C⁴, C⁵ углеродах пiperидинового цикла. Как видно из таблицы 2, самые сильнопольные сигналы соответствуют метильным протонам C⁵—CH₃, резонирующих в области 0,80 и 0,82 м.д в виде дублета с KCCB $^3J_{\text{HH}}=5$ Гц, химические сдвиги метильных протонов при C²—CH₃ имеют также дублетный характер и расположены при 0,92 и 0,96 м.д. с KCCB $^3J_{\text{HH}}=5$ Гц. Эти значения указыва-

ют на экваториальное расположение метильных заместителей, т.е. изомеры 3β и 3γ относятся к производным транс-пiperидона и являются эпимерами по C⁴.

Известно, что в спектрах ПМР сигнал протона аксиальной гидроксильной группы находится в области более сильного поля, чем у экваториального гидроксила. ПМР-спектры эпимерных спиртов действительно подтверждают конфигурации, предположенные исходя из данных ИК-спектров и значений R_f. Сигнал протона аксиального гидро-

Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц) пiperидола 3β в DMSO

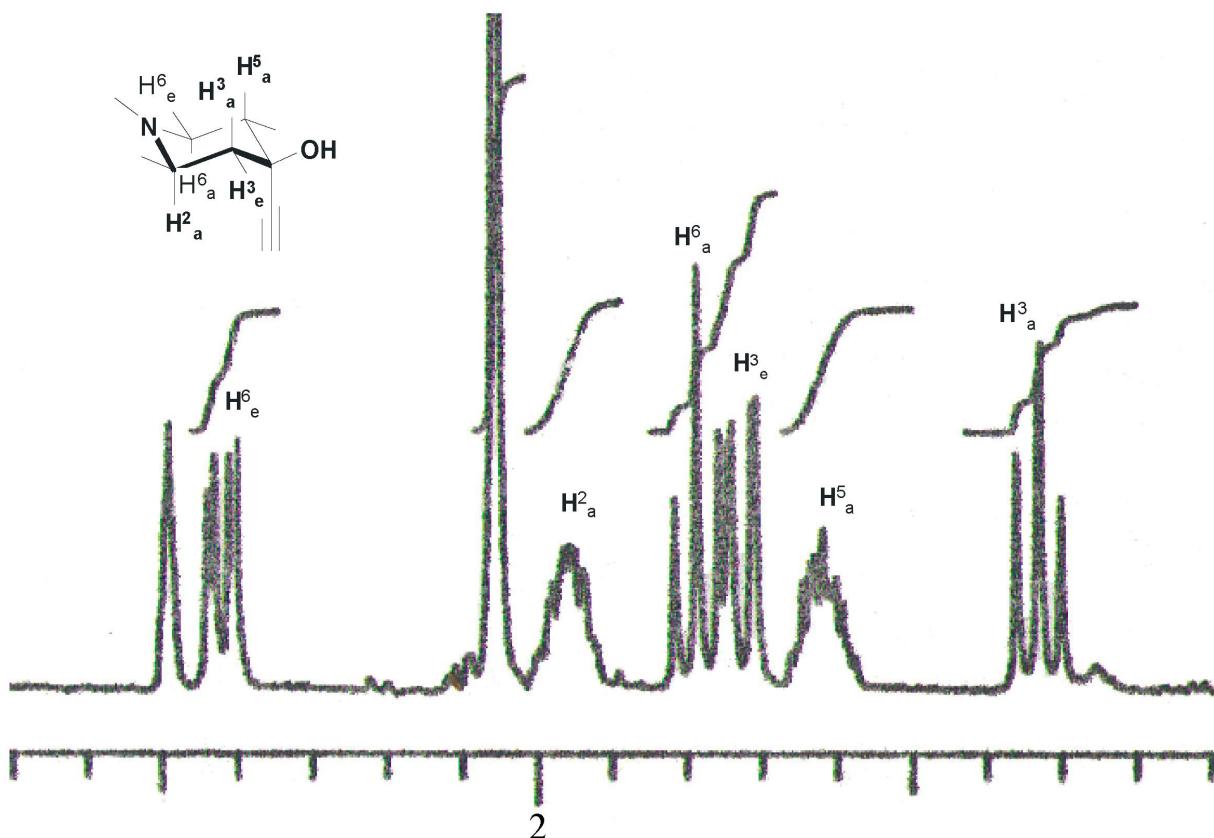


Рис. 2. Область спектра в интервале 1,1-2,7 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C индивидуальных β - и γ -изомеров пиперидолов сигналы атомов углерода метильных групп при C^2 и C^5 углеродах пиперидинового цикла расположены при 19,78, 19,52 и 12,70, 12,62 м.д. соответственно, что отвечает за их диэкваториальную ориентацию. Доказательством экваториальной или аксиальной ориентации гидроксильной группы также служит разница в значениях химических сдвигов атомов углерода C^2 , C^6 и ацетиленового углерода. При аксиальной ориентации гидроксильной группы сигналы этих атомов сдвинуты в более сильные поля по сравнению с изомером с экваториальной ориентацией ОН группы. Из таблицы 2 видно, что химические сдвиги атомов углерода C^2 , C^6 и $\text{C}\equiv$ в β -изомере с экваториальной ОН группой сдвинуты на ≈ 1 м. д. в более слабые поля, чем сигналы этих же атомов углерода в γ -изомере.

Следует отметить, что сложный характер спектров ПМР различных третичных ацетиленовых 1,2,5- trimethylpiperidin-4-олов не всегда позволяет соотнести химические сдвиги протонов пиперидинового кольца. С целью получения

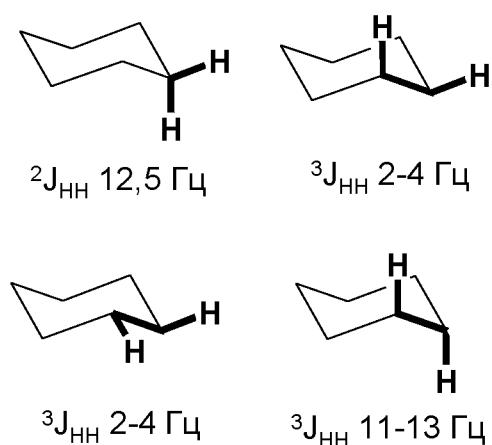
высокоразрешенного спектра нами снят ПМР спектр пиперидола 3 β в дейтерированном ДМСО (рис. 1).

На рис. 2 приведена область спектра в интервале 1,1-2,7 м.д., в которой находятся химические сдвиги протонов пиперидинового цикла.

На рисунке 2 по характеру расщепления можно выделить три группы сигналов: два неразрешенных мультиплета; два триплета и два дублета. Также можно разделить этот рисунок на две картинки, в каждой из которых имеется триплет, мультиплет и дублет. За счет влияния атома азота пиперидина можно предположить, что протоны при C^2 и C^6 атомах углерода будут находиться в более слабом поле.

Теоретически протоны при H^2_{a} и H^5_{a} должны расщепляться на дублет ($\text{c } ^3J_{\text{HH}} = 11 \div 13$ Гц от анти- H^3_{a} и H^6_{a}) квинтетов ($\text{c } ^3J_{\text{HH}} = 2 \div 4$ Гц от син- H^3_{e} и H^6_{e} и вицинальных метильных протонов при C^2 и C^5). В нашем случае эти протоны проявляются в виде мультиплетов и имеют значения химических сдвигов H^2_{a} 1,96 м.д. и H^5_{a} 1,62 м.д.

Для объяснения появления двух триплетов необходимо учесть следующие табличные данные КССВ геминальных и вицинальных протонов циклогексана в форме кресла [3].



Из этих данных видно, что константа спин-спинового расщепления вицинальных диаксиальных протонов по величине сравнима с константой расщепления геминальных протонов. В этом случае H_3^a и H_6^a будут проявляться в виде триплета, что наблюдается в нашем случае и H_3^a имеет значение химического сдвига 1,33 м.д., а H_6^a – 1,79 м.д. с ${}^3J_{\text{HH}} = 11,5$ Гц. Оставшиеся два дублета относятся к H_6^e и H_3^e протонам. Причем H_6^e проявляется в самой слабой области фрагмента при 2,42 м.д. в виде дублета (${}^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Гц от геминального H_6^a) дублетов (${}^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц от H_5^e), а H_3^e протон при 1,73 м.д. в виде дублета (${}^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Гц от геминального H_3^a), дублет с ${}^3J_{\text{HH}} = 2$ Гц от H_2^a слабо виден при нашем увеличении спектра.

Таким образом, методами ИК- и ЯМР-спектроскопии установлены строение выделенных изомерных фторфеноксипропиниловых пиперидолов и на основании анализа количественного соотношения образующихся изомеров показано, что присоединение 3-(4-фторфенокси)проп-1-ина по карбонильной группе 1,2,5- trimetilpiperidin-4-она протекает с высокой стереоселективностью с образованием 89% β -изомера с экваториальным расположением гидроксильной группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1,2,5-триметил-4-[3-(4-фторфеноксипроп-1-инил)пиперидин-4-олы (3β , 3γ). В круглодонную колбу, содержащую 200 мл сухого диэтилового эфира, 10 мл диметилсульфоксида, 11,2 г

(0,2 моль) гидроксида калия и 14,3 г (0,1 моль) фторфеноксипропина 2 после получасового перемешивания вносили 15,5 г (0,11 моль) триметилпиперидона 1 в 30 мл сухого диэтилового эфира. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения феноксипропина по данным ТСХ и разложили 50 мл воды, органический слой отделили, водную часть экстрагировали эфиром (3x50 мл). Объединенные эфирные экстракты сушили прокаленным поташом. После удаления эфира кристаллический остаток перекристаллизовывали из бензола, получили 10,8 г продукта, в основном состоящего из изомера с низким значением R_f с некоторыми примесями других изомеров. Повторной перекристаллизацией части этого продукта из бензола в индивидуальном виде выделяли β -изомерный пиперидол с R_f 0,04 с т.пл. 124-125 °C.

После отгонки бензола получена маслообразная смесь, частично кристаллизующаяся при стоянии, в которой по данным ТСХ присутствуют непрореагировавшие исходные продукты и изомерные пиперидолы. При разделении этой смеси на колонке с оксидом алюминия (элюент хлороформ) в индивидуальном виде выделены еще 7,5 г β -изомера и 2,2 г γ -изомера с R_f 0,29 с т.пл. 95-96 °C из петролейного эфира 70-100 °C. Всего выделено 18,3 г 3β и 2,2 г 3γ (общий выход 20,5 г или 70,36% от теоретического) при соотношении изомеров 8,3:1 (89,3:10,7%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Садыков Т.С., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б., Джусмадилова А.М. Стереонаправленность взаимодействия 3-феноксипропина с 1,2,5-триметилпиперидин-4-оном // Изв. НАН РК. Серия химическая. 1995. № 3. С. 54-58.

2. Ержанов К.Б., Садыков Т.С., Адильбеков С.Т., Басымбеков М.Б., Серикбаев К.С. Синтез и строение изомерных 1,2,5-триметил-4-[3-(o-, m-, p-хлорфенокси)-1-пропинил]пиперидин-4-олов // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1988. № 6. С. 86-89.

3. Breitmaier E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry. A practical guide. John Wiley&Sons, 2002. P. 21-45.

Резюме

3-(4-фторфенокси)проп-1-иннің 1,2,5-үшметилпиперидин-4-онмен Фаворский реакциясы жағдайында әрекеттесуі зерттелінді. 1,2,5-үшметил-4-[3-(4-фторфенокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олдың екі изомеры түзілетіндігі көрсетілген. Пиперидолдардың құрылышы және қандай мөлшерде түзілетіндігі анықталған.

Институт химических наук
им. А.Б.Бектурова КН МОН РК,
г. Алматы

Поступила 10.07.2007 г.