

СИНТЕЗ ФОСФОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПИПЕРИДИНОВОГО РЯДА И ИХ СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Изучено нуклеофильное присоединение диалкилфосфитов к цис-изомеру 2,6-дифенилпиперидин-4-ону. Выделены и охарактеризованы стереоизомеры а-окси- фосфонатов в ряду диарилзамещенных кетонов пиперидинового ряда.

Насыщенные гетероциклические кетоны с успехом используются в разнообразных химических превращениях и являются удобными объектами для изучения ряда теоретических вопросов.

В течение ряда лет в Институте химических наук им. А.Б. Бекетурова ведутся систематические исследования в области синтеза, стереохимии и реакционной способности органических и элементоорганических соединений на основе гамма-пиперидонов. Основное направление этих работ развивается на пути создания новых высокоэффективных пестицидов, стимуляторов роста растений, различных лекарственных препаратов с анестезирующей, бактерицидной, обезболивающей, противоопухолевой активностью. Кроме того, изучение строения гетероциклических кетонов и разработка методов их синтеза представляет богатый материал для развития теоретических представлений в органической химии [1-3].

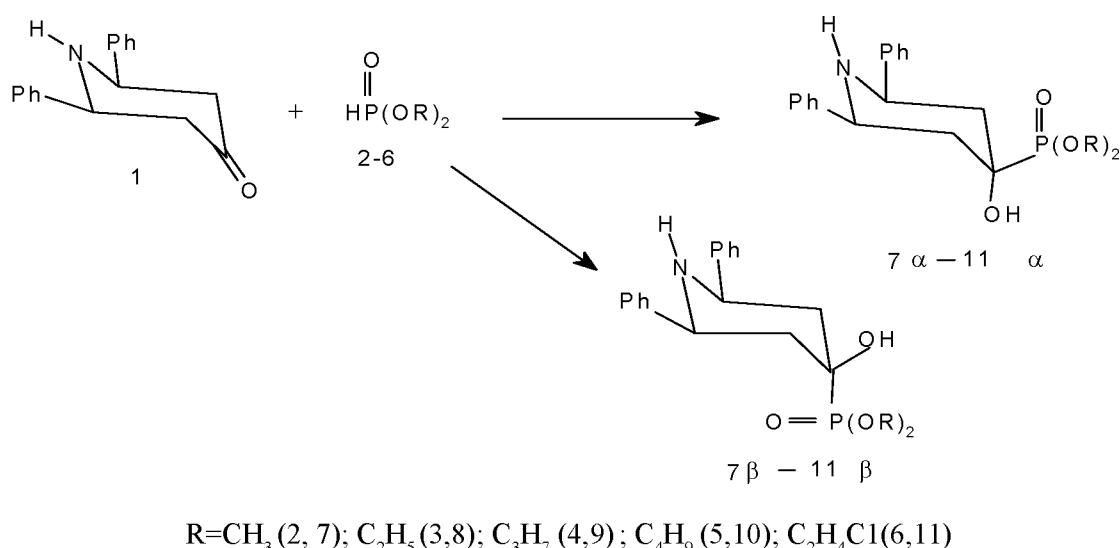
Исходя из вышесказанного, становится вполне понятной актуальность проблемы разработки

методов синтеза и изучения строения цис-изомера 2,6-дифенилпиперидин-4-она и его фосфонилированных производных.

В настоящей статье описан синтез а-оксифосфонатов($7\alpha,\beta-11\alpha,\beta$) и а-аминофосфонатов (17,18) на основе диарилзамещенном γ -пиперидоне (1) и изучена стереохимия присоединения диалкилфосфитов к карбонильной группе цис-2,6-дифенилпиперидин-4-она.

При конденсации цис-2,6-дифенилпиперидин-4-она (1) с диалкилфосфитами (2-6) в условиях реакции Абрамова получены соответствующие цис-2,6-дифенил-4-диалоксифосфорилпиперидин-4-олы ($7\alpha,\beta-11\alpha,\beta$).

Изучено взаимодействие цис-изомера 2,6-дифенилпиперидин-4-она (1) с диметил-(2), диэтил -(3), дипропил -(4), дибутил -(5) и ди- β -хлорэтил- (6) фосфитами в диэтиловом эфире с добавлением в качестве катализатора соответствующего алкоголята натрия. В результате с общим выходом (64-92 %) от теоретического, образуется смесь стереоизомерных а-оксиfosфонатов ($7\alpha,\beta-11\alpha,\beta$)[4,5].



Основываясь на литературных данных [6] можно предположить, что конденсация dialкилфосфитов к карбонильной группе арилзамещенного кетона (1) в присутствии алкоголятов натрия протекает по ионному механизму.

Предварительный вывод о пространственном расположении гидроксильной и dialкоксифосфорильной групп относительно гетероциклической части молекулы, можно сделать на основании правила Бартона, согласно которому спирты с аксиальной гидроксильной группой адсорбируются слабее (R_f 0,65-0,69), чем экваториальные эпимеры с меньшим значением R_f (0,47-0,58).

Из смеси, путем дробной кристаллизации (гексан, ацетон) в каждом случае были выделены по два кристаллических изомеров (α) и (β) в количественном соотношении примерно 7:1.

Установленное соотношение изомеров (7α -11 α) - (7β -11 β) говорит о том, что в данном случае фактором, определяющим направленность реакции присоединения dialкилфосфитов к карбонильному фрагменту кетона (1), является конкурентной. Следует учесть и то, что мета-аксиальные водороды у углеродных атомов $C_{2,6}$ успевают направить dialkoxiphosphorylную группу в экваториальное положение. Этим объясняется образование смеси геометрических изомеров.

Индивидуальность выделенных изомеров контролировалось хроматографированием в тонком слое оксида алюминия (II ст. активности) в различных системах растворителях (ацетон: бензол, 2:1) и постоянством температуры плавления.

Сравнительный анализ ИК спектров исходного кетона (1) и целевых продуктов ($7\alpha,\beta$)-($11\alpha,\beta$) показал, что в спектрах α -оксифосфонатов отсутствуют полосы поглощения карбонильной (1725 cm^{-1}) и Р-Н-групп (2460 cm^{-1}). Отмечены интенсивные полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями О-Н- (3207 - 3290 cm^{-1}) и Р=О (1182 - 1223 cm^{-1}) и Р-О-С- связей (1049 - 1099 cm^{-1}). В области 3317 - 3290 cm^{-1} проявляются полосы поглощения характерные для N-H-группы.

Учитывая также тот факт, что dialkylfosphonatные группы диэтил-, дипропил-, дибутил- и ди- β -хлорэтилфосфит являются объемными, стереонаправленность нуклеофильного присоединения и состав продуктов реакции во многом определяется «стереическими контролем подхода», т.е. конформационным фактором. В результате всех перечисленных факторов основным продуктом реакции являются аксиальные спирты с экваториальной ориентацией фосфонатной группы. Согласно этим предложениям, стереоизомерные спирты (7α)-(11 α), полученные в большем количестве, должны иметь конфигурацию с экваториальным расположением фосфонатной группы, а его эпимеры (7β)-(11 β)- с аксиальным.

Рядом исследователей, в результате измерения химических сдвигов гидроксильных протонов, было установлено [6-9], что сигналы протона аксиальной гидроксильной группы наблюдаются в области более сильного поля, чем у экваториального гидроксила.

Анализ ПМР спектров эпимерных 2,6-дифенил-4-диалкоксифосфорилпиперидин-4-олов

($7\alpha,\beta$ -11 α,β) действительно подтверждает конфигурации, установленные для этих эпимеров по данным ИК спектров.

Сигналы протонов аксиального гидроксила в α -изомерах (7α -11 α) резонируют в более сильном поле при 3.45-3.70 м.д., а сигналы протонов экваториальных гидроксилов в β -изомерах (4β -11 β) наблюдаются в области более слабого поля в области 4.15-4.79 м.д.

На основании вышеприведенных данных ИК, ЯМР спектров и, учитывая, что 2,6-дифенилпиперидин-4-он (1) в реакции участвует в своей устойчивой цис-форме с диэкваториальным расположением фенильных заместителей при С-2 и С-6 углеродных атомах пиперидинового цикла, можно приписать б-изомерам (7α -11 β) и β -изомерам (7β -11 β) конформации.

Для окончательного подтверждения конфигурации эпимерных α -оксифосфонатов ($7\alpha,\beta$ -11 α,β) были записаны и изучены их ЯМР ^{13}C и ЯМР ^{31}P спектры.

Анализ ЯМР ^{13}C -спектров эпимерных 2,6-дифенил-4-диалкоксипиперидин-4-олов ($7\alpha,\beta$ -11 α,β), показывает, что для α -изомеров (7α -11 β) химические сдвиги углеродных атомов, непосредственно связанные с фосфонатной группой (С-4), наблюдаются в области 75,40 м.д. с КССВ $J^{13\text{C}-\text{P}}$ 170,20 Гц, тогда как в случае с β -изомеров (7β -11 β) химические сдвиги С-4 углеродов отмечены при 77,80 с $J^{13\text{C}-\text{P}}$ 162,10-Гц.

Таким образом, определение количественного соотношения и установление пространственного строения стереоизомерных α -оксифосфонатов ($7\alpha,\beta$ -11 α,β) позволяет нам сделать вывод о стереохимической направленности нуклеофильного присоединения диэтилфосфита к карбонильной группе 2,6-дифенилпиперидин-4-она (1), в результате чего в преобладающем количестве получается эпимеры (7α -11 α) образованные экваториальной атакой входящего агента.

С целью увеличения водорастворимости стереоизомерных α -оксифосфонатов ($7\alpha,\beta$ -11 α,β) были получены их гидрохлориды. Гидрохлориды α -оксифосфонатов ($7\alpha,12\alpha,\beta,13\alpha,\beta,14\alpha$) представляют собой белые кристаллические вещества хорошо растворимые в воде.

Биологическая активность пиперидиновых соединений, в основном, востребована в качестве лекарственных средств. Регуляторы роста рас-

тений на основе пиперидиновых соединений еще не вошли в широкую сельскохозяйственную практику. Хотя, в свете современных повышенных требований к регуляторам роста растений, как с экологической, токсологической стороны, так и по эффективности, азотистые гетероциклы можно отнести к новому поколению регуляторов роста растений, способных воздействовать на физиологические функции растений на разных стадиях их развития.

Проблема зависимости регулирующей рост растений активности является сложной функцией от многих параметров, структуры, в том числе наличия биофорных групп, размеров самой молекулы, их растворимости и комплекса этих и других свойств.

Одно из соединений синтезированных под шифром Алт-12- гидрохлорид 2,6-дифенил-4-диметоксифорилпиперидин-4-ола(12α) исследовано в Научно-исследовательском институте картофельного и овощного хозяйства. В лабораторных условиях изучалось действие Алт-12 на пробуждение почек клубней картофеля для установления рост активирующей оптимальной концентрации препарата.

Исследования показали, что при обработке клубней картофеля 0,001% раствором препарата Алт-12, пробуждение почек увеличивается на 54% .

Следует отметить, что увеличение пробудившихся почек клубней в вариантах, где клубни подвергались действиям в оптимальных концентрациях выше названных соединений, шло за счет прорастания почек не только верхушечной, но и на боковой и пуповинной части клубней.

При обработки клубней картофеля препаратом Алт-12 общий урожай составил 4.4 т/га или 19,6 % [10].

Таким образом, в результате исследований получены новые экспериментальные данные по методам синтеза, установлению строения модифицированных производных арилзамещенных гетероциклических кетонов пиперидинового ряда. Среди синтезированных соединений выявлены регуляторы роста растений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР (^1H и ^{13}C) записаны на спектрометре «Mercury-300» с рабочей частотой 300 МГц для ^1H и 75,457 МГц для ^{13}C в CDCl_3 при

комнатной температуре, внутренний стандарт ГМДС. ИК-спектры синтезированных соединений записывали на приборе NIKOLET- 5700 с Фурье преобразованием, в таблетках KBr.

Температура плавления определена на приборе «Boetius».

Контроль за ходом реакций осуществлен в тонком слое на оксиде алюминия в системе растворителей (бензол: ацетон в соотношении 2:1). Разделение и очистка продуктов реакции осуществлялась перекристаллизацией из чистых или смеси растворителей (гексан, бензол, диэтиловый эфир, ацетон, этиловый спирт).

Синтез α -окифосфонатов ($7\alpha,\beta$ - $11\alpha,\beta$) на основе цис-изомера 2,6-дифенилпи-перидин-4-она (1)

Реакцию цис-изомера 2,6-дифенилпи-перидин-4-она (1) с диалкилфосфитами (2-6) проводили в условиях реакции Абрамова с каталитическим добавлением насыщенных растворов в соответствующих алкоголятах натрия. При этом с выходами 64-92% были получены смеси эпимерных α -окифосфонатов ($7\alpha,\beta$ - $11\alpha,\beta$) из которых методами дробной кристаллизации были выделены и охарактеризованы в каждом случае индивидуальные изомеры.

Найдено, %: C-64,04, H-7,42, P-9,13, N-4,12.
 $C_{19}H_{24}O_4NP$ ($7\alpha,\beta$)

Вычислено, %: C-65,71, H-6,91, P-8,93, N-4,03.

Найдено %: C-51,50, H-7,12, P-13,02, N-3,87.
 $C_{21}H_{28}O_4NP$. ($8\alpha,\beta$)

Вычислено %: C-64,78, H-7,19, P-7,96, N-3,59.

Найдено %: C-65,75, H-7,82, P-8,52, N-3,41.
 $C_{23}H_{33}O_4PN$ ($9\alpha,\beta$)

Вычислено %: C-65,74, H-7,62, P-7/16, N-3,23.

Найдено %: C-65,73, H-8,28, P-8,15, N-3,11.
 $C_{25}H_{36}O_4PN$ ($10\alpha,\beta$)

Вычислено %: C-67,42, H-8,09, P-6,96, N-3,15.

Найдено %: C-52,58, H-5,81, P-7,07, N-3,01,
Cl-15,42 $C_{21}H_{26}O_4P$ ($11\alpha,\beta$)

Вычислено %: C-55,14, H-5,69, P-6,78, N-3,06,
Cl-15,32

Получение гидрохлорида α -окифосфонатов на основе цис-изомера 2,6-дифенилпи-перидин-4-она (12 $\alpha\beta$ -14 $\alpha\beta$)

α -Окифосфонаты на основе цис-изомера 2,6-дифенилпи-перидин-4-она растворили в хлороформе и добавили хлорного эфира до кислой среды, $pH \approx 1,2$. После, растворитель отогнали на роторном испарителе и получили белые кристаллические вещества хорошо растворимые в воде, с т.пл.

76 т.пл.=238-240°C
86 т.пл.=193-200°C 8β т.пл.=234-238°C
96 т.пл.=249-253°C 9β т.пл.=235-237°C
10 б.т.пл.=257-261°C

ЛИТЕРАТУРА

1. Самбетов Ш. Синтез и исследование фенилацетиленовых и фенилдиацетиленовых соединений 2,6-дифенилпи-перидинового ряда/ Автореф. на соискание уч. ст.к. х. н. Алма-Ата.1972.23с.
2. Молдыкалыкова А. Ж. Синтез и превращения фенилзамещенных пиперидин-4-онов, их реакционная способность и рострегулирующая активность. Автореф. на соиск...уч. ст.к.х.н.Алматы:ИХН МОН РК.2003.25 с.
3. Тулемисова Г.Б. Разработка нового общего способа синтеза замещенных 2-фенил-2,6-дифенил-γ-пиперидонов / Автореф. на соиск..уч. ст.к.х.н. Алматы:ИХН МН и ВО РК.1999.25 с.
4. Жуманова Г.С., Джисембаев Б.Ж., Барамысова Г.Т. Синтез α -оксифосфанатов на основе цис-изомера 2,6-дифенилпи-перидин-4-она // Мат. Междунар. научн. конф. «Актуальные проблемы науки и образования в области химии и биологии». Алматы.2005. С.355-358.
5. Жуманова Г.С., Барамысова Г.Т., Джисембаев Б.Ж., Бутин Б.М. Синтез, стереохимия, свойства α -окси- и α -аминофосфонатов шестичленных гетероциклов// Мат. Междунар.конф. «Исследования, разработка и применение высоких технологий, и применение в промышленности». Санкт-Петербург. 2006.C.233.
6. Джисембаев Б.Ж. α -Окси- и α -аминофосфонаты шестичленных (N,O,S,Se) гетероциклов. Алматы: Комплекс. 2003. 234 с.
7. Джисембаев Б.Ж., Туканова С.К., Байназарова Г.М. Стереохимия присоединения ди(β-хлорэтил)fosфита к 1,2,5-триметилпи-перидил-иденалину //Изв. МОН РК, НАН РК. Сер. хим. – 2002. – № 5. - С.51-54.
8. Джисембаев Б.Ж., Абиоров Б.Д., Годовиков Н.Н. Стереохимия присоединения диэтилфосфита к 1,3-диметил- и 1-третбутил-3-метил-пиперидин-4-онам //Изв. АН КазССР-. Сер. хим. - 1985. - №1. - С. 59-64.
9. Джисембаев Б.Ж., Байназарова Г.М. Стереохимия присоединения диэтилфосфита к транс-изомеру 2,5-диметилтетрагидротиопиран-4-она //Изв. МОН РК, НАН РК. Сер хим. 2002. № 4. С.70-72.
10. Жуманова Г.С., Барамысова Г.Т., Джисембаев Б.Ж. Исследование β -оксифосфонатов на рострегулирующую активность //Сб. республ. научно-практ. Конф. «Инновационное развитие и востребованность науки в современном Казахстане». –Алматы. 2007. -C.318-323.

Резюме

Диалкилфосфиттердің 2,6-дифенилпи-перидин-4-онның цис-изомеріне нукле-офилді қосылуы зерттелді. Пиперидин қатарындағы диарилалмасқан кетондардың стереоизомерлі α -оксифосфонаттары алынып сипатталды.

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

Поступила 10.07.08 г.