

УДК 547.314.2 + 547.824

Н. Б. КУРМАНКУЛОВ

СТЕРЕОНАПРАВЛЕННОСТЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БРОМФЕНОКСИПРОПИНОВ С 1,2,5-ТРИМЕТИЛПИПЕРИДИН-4-ОНОМ

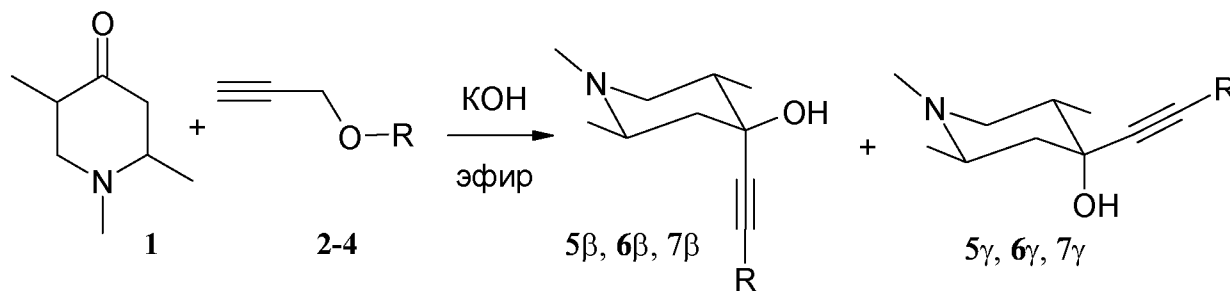
(Представлена академиком НАН РК К. Д. Пралиевым)

Изучено взаимодействие *o*-, *p*-бром- и 2,4,6-трибромфеноксипроп-1-инов с 1,2,5-триметилпиперидин-4-оном в условиях реакции Фаворского. Показано образование соответствующих 2-х изомерных 1,2,5-триметил-4-[3-(бромфенокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олов. Установлено строение и количественное соотношение изомерных пиперидолов.

В предыдущих работах исследовано влияние природы ароматического кольца и реакционной среды на стереонаправленность взаимодействия арилоксипропинов с 1,2,5-триметилпиперидин-4-оном. Установлено, что на соотношение образующихся изомерных пиперидолов значительное влияние оказывает как изменение реакционной среды, так и увеличение объема арильного радикала. Так, при смене растворителя реакции Фаворского эфира на диметилсульфоксид или фенильного радикала на нафтильный в арилоксипропине на 25% снижается доля β -изомера, образованного путем атаки пропинил-карбаниона с аксиальной плоскости карбонильной связи 1,2,5-триметилпиперидин-

4-она [1–3]. Теоретический интерес представляет изучение влияния месторасположения и количества атомов брома в феноксипропине на стереонаправленность присоединения фенилпропаргиловых эфиров по карбонильной связи 1,2,5-триметилпиперидин-4-она. В данной статье приведены результаты по изучению стереонаправленности присоединения различных 3-(бромфенокси)проп-1-инов с 1,2,5-триметилпиперидин-4-оном.

Реакцию пиперидона **1** с *o*-бромфенокси-**2**, *p*-бромфенокси-**3** и 2,4,6-трибромфенокси-**4** пропаргилами проводили в абсолютном диэтиловом эфире в присутствии избытка гидроксида калия при комнатной температуре.



2, 5 β , 5 γ R=2-Br-C₆H₄; **3, 6 β , 6 γ** R=4-Br-C₆H₄; **4, 7 β , 7 γ** R=2,4,6-Br₃-C₆H₂

После окончания реакции (контроль ТСХ) и обработки реакционной смеси в индивидуальном виде выделены β - и γ -изомеры соответствующих феноксипропинилпиперидолов **5-7**, аналитические данные которых сведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что реакция протекает с высокой стереоселективностью (более 90%) с образованием β -изомеров и практически не зависит от месторасположения и количества атомов брома в фенильном радикале бромфеноксипропаргилов. Сравнение полученных резуль-

татов с ранее проведенным исследованием [4] стереонаправленности присоединения моно-, ди- и трихлорфеноксипропинов показывает, что в отличие от трихлорфеноксипропина селективность присоединения трибромфеноксипропина намного выше ($\approx 91\%$ против $\approx 45\%$), что связано с пространственными эффектами более объемных атомов брома.

Строение β - и γ -изомеров пиперидолов **5-7** установлено с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии (табл. 2). Для наглядного представления

Таблица 1. Выходы, содержание, температуры плавления, R_f и данные элементного анализа пиперидолов 5-7

Соединение	Выход (содержание), %	Т. пл., °С	R_f	Элементный анализ			
				найдено / вычислено, %			
				С	Н	N	Br
5β	57,2 (92,5)	149-150	0,07	58,29/57,96	6,42/6,29	4,19/3,98	22,03/22,68
5γ	4,6 (7,5)	103-104	0,25	58,11	6,35	4,02	22,43
6β	59,5 (92,0)	85-86	0,05	57,52	6,78	3,65	23,07
6γ	5,2 (8,0)	75-76	0,30	57,82	6,12	3,78	22,36
7β	62,3 (90,9)	134-135	0,06	40,34/40,03	3,46/3,95	2,69/2,75	46,46/47,00
7γ	6,2 (9,1)	112-113	0,33	40,15	3,67	2,58	46,72

химических сдвигов и форм спин-спинового расщепления пиперидолов на рисунке приведен полный ПМР-спектр спирта **7**, снятого в ДМСО при рабочей частоте прибора 400 МГц.

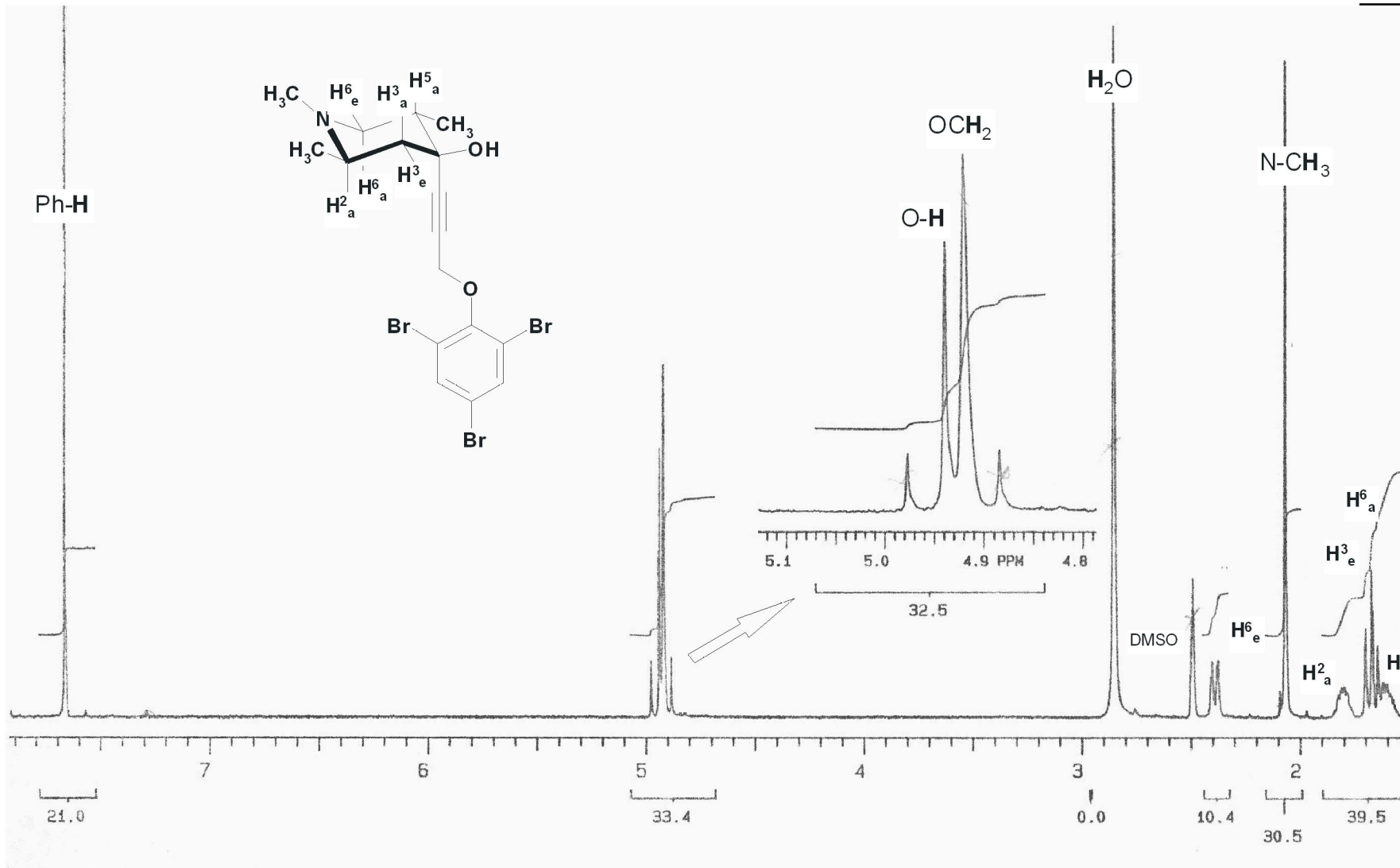
Анализируя полосы поглощения С-О и О-Н связей в ИК-спектрах β - и γ -изомеров и учитывая литературные данные [5] о том, что экваториально ориентированная С-О-связь имеет $\nu_{\text{C-O}}$ -большее значения, а О-Н-связь $\nu_{\text{O-H}}$ меньшего значения, чем их аксиально-ориентированные изомеры, предположили экваториальное расположение гидроксильной группы в β -изомерах и аксиальное расположение – в γ -изомерах.

Анализ спектров ПМР изомерных бромфеноксипропинилпиперидолов позволил установить ориентацию заместителей при C^2 , C^4 , C^5 углеродных атомах пиперидинового цикла. В табл. 2 при-

ведены значения резонансных сигналов β - и γ -изомеров пиперидолов. Сравнение сигналов протонов N-CH₃, C²-CH₃, C⁵-CH₃ пиперидона **1** и синтезированных пиперидолов показывает на смещение этих сигналов пиперидолов в сильные поля. Самые сильнополюсные сигналы соответствуют протонам C⁵-CH₃, резонирующих в области 0,80–0,87 м.д в виде дублета с КССВ $^3J_{\text{HH}}$ 5–6 Гц. Сигналы C²-CH₃ протонов имеют дублетный характер и расположены при 0,92-1,00 м.д. с $^3J_{\text{HH}}$ 5–7 Гц. Установленные значения сигналов протонов метильных групп при C² и C⁵ подтверждают диэкваториальную ориентацию метильных групп. Значения сигналов гидроксильных протонов показывают, что изомеры β -ряда резонируют в слабых полях по сравнению с изомерами γ -ряда, и это также является подтверждением

Таблица 2. Данные ИК- и ЯМР-спектров

Соединение	ИК, ν_{max} /см ⁻¹			ПМР, δ_{H} м.д. ($^3J_{\text{HH}}$, Гц), CDCl ₃					
	С-О	О-Н	Ph	C ² -CH ₃	C ⁵ -CH ₃	N-CH ₃	О-Н	CH ₂ -O	Ph-H
5β	985	3595	1595, 1485	1,00	0,87	2,10	3,26	4,75	6,67-7,52
5γ	970	3607	1585, 1465	0,97	0,84	2,11	2,75	4,80	6,75-7,50
6β	995	3598	1600, 1500	1,00	0,84	2,12	4,39	4,65	6,88-7,25
6γ	972	3607	1570, 1460	0,92	0,82	2,07	3,43	4,70	6,85-7,20
7β	990	3590	1595, 1485	1,00	0,87	2,10	3,12	4,85	8,00
7γ	970	3606	1575, 1460	0,96	0,80	2,12	2,63	4,87	7,57
Соединение	ЯМР ¹³ C, δ_{C} м.д., CDCl ₃								
	C ² -CH ₃	C ⁵ -CH ₃	N-CH ₃	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	
5β	19,84	12,72	48,31	57,27	41,25	72,09	41,83	56,57	
5γ	19,72	12,58	48,37	55,34	40,31	71,41	39,78	55,36	
6β	19,78	12,72	48,37	56,57	41,16	72,03	41,76	56,36	
6γ	19,71	12,55	48,41	54,81	41,29	71,32	41,12	55,11	
7β	19,99	12,75	48,31	60,60	41,89	72,02	41,22	56,60	
7γ	19,81	12,65	48,54	56,70	41,92	71,42	41,27	55,24	



Спектр ЯМР ¹H (400 МГц) пиперида **7β** в ДМСО

экваториальной ориентации ОН-группы в β -изомерах и аксиальной в γ -изомерах [5].

Сигналы ядер углерода метильных групп при C^2 , C^5 и N появляются при 12,58–12,75; 19,72–19,99 и 48,31–48,54 м.д. и соответствуют диэкваториальной ориентации двух метильных групп при C^2 и C^5 . Различная пространственная ориентация заместителей при C^4 приводит к значительному изменению химических сдвигов резонансных сигналов от C^2 , C^4 и C^6 . У всех β -изомерных пиперидолов с экваториальной ориентацией ОН сигналы от C^2 , C^4 и C^5 ядер углерода, как правило, сдвинуты в слабые поля, чем у их γ -аналогов. Это показывает, что в β -изомерах при C^4 центре имеется аксиально-расположенные пропилильные фрагменты и экваториально-гидроксильные группы. Сигналы от остальных атомов углерода приведенные в таблице 2 подтверждают строение β - и γ -изомерных пиперидолов.

Синтез и выделение спиртов 5-7 проводили по следующей обобщенной методике. В круглодонную колбу, содержащую 20 мл сухого диэтилового эфира, 0,02 моль гидроксида калия и 0,01 моль бромфеноксипропина после получасового перемешивания медленно прикапывали 0,011 моль 1,2,5-триметилпиперидин-4-она в 10 мл сухого диэтилового эфира. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения бромфеноксипропина по данным ТСХ и разлагали 10 мл воды, органический слой отделяли, водную часть экстрагировали эфиром (3x5 мл). Объединенные эфирные экстракты сушили прокаленным поташом. После удаления эфира кристаллический остаток перекристаллизовывали из бензола, в основном состоящего из изомера с низким значением R_f с некоторыми примесями других изомеров. Повторной перекристаллизацией из бензола в индивидуальном виде выделяли β -изомерный пиперидол. После отгонки объединенных маточных растворов бензола маслообразную смесь, содержащую по данным ТСХ непрореагировавшие исходные продукты и изомерные пиперидолы разделяли методом колоночной хроматографии на колонке с оксидом алюминия (элюент хлороформ) и выделяли γ -изомер и дополнительно β -изомер. γ -Изомер перекристаллизовывали из петролейного эфира (фр. 70–100°C). Выходы и другие характеристики изомеров приведены в табл. 1, 2.

На основании ИК-спектров, спектров ПМР и ЯМР ^{13}C β - и γ -изомеров бромфеноксипропинилпиперидолов 5-7 заключили, что они относятся к производному транс-пиперидона и имеют экваториальную ориентацию метильных заместителей при C^2 и C^5 и являются эписомерами по C^4 центру: пиперидолы β -ряда имеют 2e, 4a, 5e-, а γ -ряда 2e, 4e, 5e конформацию углеводородных заместителей. Количественное соотношение β - и γ -изомеров показывает, что присоединение бромфеноксипропинов протекает с высокой стереоселективностью (более 90%) с аксиальной плоскости карбонильной связи и практически не зависит от месторасположения и количества атомов брома в фенильном радикале бромфеноксипропаргилов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Садыков Т.С., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б., Джумадилова А.М. Стереонаправленность взаимодействия 3-феноксипропина с 1,2,5-триметилпиперидин-4-оном // Изв. НАН РК. Серия хим. 1995. № 3. С. 54-58.
2. Садыков Т.С., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б. Стереонаправленность взаимодействия 3-нафтоксипропина с 1,2,5-триметилпиперидин-4-оном // Изв. МН-АН РК. Серия хим. 1997. № 4. С. 3-7.
3. Курманкулов Н.Б. Синтез, стереохимия, каталитическая гидратация арилоксипропиниловых спиртов и аминов пиперидинового и циклогексанового рядов: Автореф. ... канд. дис. Алматы, 1998. 22 с.
4. Адильбеков С.Т. Синтез и гидратация некоторых замещенных феноксипропаргиловых спиртов: Автореф. ... канд. дис. Алматы, 1992. 25 с.
5. Ержанов К.Б., Пралиев К.Д., Жилкибаев О.Т., Курманкулов Н.Б. Стереохимия этинилирования и ацетиленовые производные моно- и бициклических пиперидинов. Алматы: Ылым, 2007. 208 с.

Резюме

o-, *p*-бром- және 2,4,6-үшбромфеноксипроп-1-индердің 1,2,5-үшметилпиперидин-4-онмен Фаворский реакциясы жағдайында әрекеттесуі зерттелінді. 1,2,5-үшметил-4-[3-(бромфенокси)проп-1-инил]пиперидин-4-олдардың екі изомерлері түзілетіндігі көрсетілген. Изомерлі пиперидолдардың құрылысы және сандық қатынасы анықталған.

Summary

The interaction of *o*-, *p*-bromo- and 2,4,6-tribromophenylprop-1-yne with 1,2,5-trimethylpiperidin-4-one under conditions of Favorskii reactions. Formation two isomeric 1,2,5-trimethyl-4-[3-(bromophenoxy)prop-1-ynyl]piperidin-4-ols is shown. The structure and quantitative correlation isomeric piperidols is installed.

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

Поступила 2.08.07г.