

## Экспериментальная часть

Спектры ПМР соединений X—XV сняты на спектрометре Tesla BS 467 A в растворе  $CCl_4$ , внутренний стандарт — ГМДС, ИК спектры записаны на спектрофотометре Spesord 75 IR в растворе  $CCl_4$ . Индивидуальность синтезированных соединений установлена методом ТСХ на незакрепленном слое окиси алюминия (элюэнт — гексан : эфир — 1 : 1). Чистоту соединений II—IX, используемых для кинетических измерений, контролировали с помощью ГЖХ на хроматографе ЛХМ 8 МД, детектор — катарометр. Стальная колонка (2000×5 мм) с 5 % OV—I на Chromaton N-Super 0,16—0,20 мм. Газ-носитель — гелий.

**β-Алкилпропенали (IV—IX).** К смеси 0,15 моля диэтилацетата пропиолаля и 0,75 г однобромистой меди в 110 мл эфира добавляли по каплям при перемешивании раствор 0,20 моля соответствующего алкилмагниного галогенида в 120 мл эфира при  $-15 : -10^\circ C$ . После прибавления раствор перемешивали еще 30 мин и выливали в раствор (400 мл), содержащий 20 г хлористого аммония и 25 г хлористого натрия. После экстракции и отгонки эфира остаток растворяли в 110 мл ДМСО и приливали 25 мл 30 %-ного раствора серной кислоты. Полученную смесь перемешивали при  $50^\circ C$  20 мин. Затем ее охлаждали и выливали в 300 мл насыщенного раствора хлористого натрия. После обычной обработки отгоняли эфир и остаток перегоняли при пониженном давлении. Выходы непредельных альдегидов IV—IX составляли 66—75 %. Их физико-химические константы соответствовали литературным [9, 10].

**3-Алкил-2-формилоксираны (X—XV)** (см. табл. 1). К раствору 3 г непредельного альдегида в 20 мл 50 %-ного метанола добавляли раствор гидроксида натрия до pH 8—9. Затем по каплям при перемешивании вводили 4,6 мл 30 %-ной перекиси водорода. По окончании реакции (контроль ТСХ) смесь разбавляли водой, насыщенной хлористым натрием, подкисляли уксусной кислотой и экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки промывали водой, раствором гидрокарбоната натрия и снова водой. После осушки и отгонки растворителя остаток перегоняли в вакууме.

Кинетические измерения проводили по методике, описанной нами ранее [11].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рауне G. B.— J. Am. Chem. Soc., 1959, v. 81, p. 4901.
2. Рауне G. B.— J. Org. Chem., 1961, v. 26, p. 250.
3. Тищенко И. Г., Ревинский И. Ф., Бурдь В. Н., Нахар Прадип.— Докл. АН БССР, 1983, т. 27, № 12, с. 1095.
4. Tadema G., Vermeer P., Meijer I., Brands L.— Rec. trav. Chim., 1976, v. 95, p. 66.
5. Schaer C.— Helv. Chim. Acta, 1958, v. 41, p. 614.
6. Арбузов Б. А., Верещагин А. Н., Донскова А. И.— Изв. АН СССР. Сер. хим., 1979, № 6, с. 1257.
7. Richardson W. H., Hodge V. F.— J. Org. Chem., 1970, v. 35, p. 4012.
8. Справочник химика.— М., 1965, т. 3, с. 954.
9. Jutz C.— Chem. Ber., 1958, V. 91, S. 1867.
10. Miller R. B., Al-Hasson M. I.— Tetrahedron Lett., 1983, v. 24, p. 2055.
11. Ревинский И. Ф., Тищенко И. Г., Бурдь В. Н., Бубель О. Н.— ЖОрХ, 1985, т. 21, вып. 4, с. 704.

УДК 547.822.3

Г. В. ПШЕНИЧНЫЙ, В. А. МАШЕНКОВ, Л. С. СТАНИШЕВСКИЙ

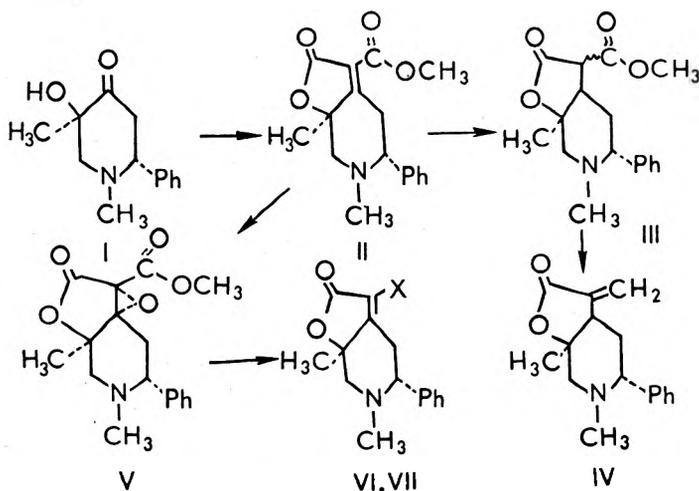
## СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ОКСОФУРО [2, 3-с] ПИПЕРИДИНОВ НА ОСНОВЕ 3ε-ГИДРОКСИ-4-ПИПЕРИДОНА

Среди карбоциклических карболактонов и их ненасыщенных производных известно немало соединений, обладающих биологической активностью [1, 2]. Однако до настоящего времени в литературе недостаточно

сведений о пиперидинкарболактонах [3, 4]. Такие соединения могут представлять интерес как промежуточные продукты для синтеза других функциональных производных пиперидина, а также как биологически активные вещества [4].

С целью синтеза новых бициклических лактонов ряда пиперидина для последующих испытаний на биологическую активность нами с помощью метода синтеза  $\alpha$ -карбалкокси- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -бутенолидов на основе  $\alpha$ -кетолов [5, 6], взаимодействием 3 $\epsilon$ -гидрокси-1 $\epsilon$ , 3 $\alpha$ -диметил-6 $\epsilon$ -фенил-4-пиперидона I с диметилмалонатом получен пиперидинкарболактон II и исследованы некоторые его превращения с участием двойной связи и карбметоксигруппы. Так, при восстановлении лактона II комплексными гидридами или взаимодействием с трет-бутилмагнийхлоридом получен лактон III, который по методу [7] превращен в метиленлактон IV. Как нами установлено, последний может быть получен с высоким выходом в одну стадию из лактона II.

Цис-сочленение у лактонов III и IV следует из величин вицинальных констант спин-спинового взаимодействия протона у C-9 с протонами у C-4 лактона III, которые равны 1,5 и 5,6 Гц [8], что отвечает атаке гидрид-ионом из экваториальной области при восстановлении лактона II. Возможность эпимеризации при получении и выделении, а также данные спектра ПМР не позволяют достаточно однозначно установить конфигурацию C-3-углеродного центра у лактона III.



Эпоксидирование лактона II перекисью водорода в условиях межфазного катализа с количественным выходом приводит к образованию эпоксилактона V, которому приписано цис-сочленение лактонного и пиперидинового циклов на основании данных по восстановлению лактона II.

При нагревании растворов лактона V в 25 %-ной серной или 30 %-ной соляной кислотах образуются лактоны VI и VII. Это превращение, вероятно, протекает через стадии гидролиза карбметоксигруппы, раскрытие эпоксидного цикла под действием воды или хлорид-иона у атома углерода, связанного с двумя электроноакцепторными заместителями, декарбоксилирования и дегидратации. Согласно спектрам ПМР и ИК, лактон VI существует как в твердом виде, так и в растворах исключительно в енольной форме. Этот факт согласуется с литературными данными для бициклических  $\alpha$ -кетоллактонов [9].

#### Экспериментальная часть

ИК спектры растворов веществ в  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ , а также в таблетках KBr сняты на спектрофотометрах Spesord 75 IR и UR-20. Спектры ПМР

5—10 %-ных растворов в  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$  и  $\text{CDCl}_3$  получены на спектрометрах Tesla BS-467A (60 МГц), Bruker WM-360 (360 МГц) и Tesla BS-567A (100 МГц) с ГМДС в качестве внутреннего стандарта. Молекулярные ионы регистрировались на масс-спектрометре Varian MAT-311 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Зе-гидрокси-4-пиперидон I получен по [10].

**6а,8а-диметил-3-карбметокси-2-оксо-5е-фенил-фуро[2,3-с]пиперидин II.** К раствору 1,8 г (0,032 моль) метилата натрия в 50 мл сухого метанола при перемешивании последовательно добавляли 13,2 г (0,1 моль) диметилмалоната и 15,0 г (0,068 моль) пиперидона I. Реакционную смесь выдерживали в течение 1 ч при температуре 20—25 °С. Выпавшие кристаллы фильтровали, промывали холодным метанолом. Упаренный фильтрат растворяли в 100 мл толуола, промывали дважды водой по 25 мл и сушили сульфатом натрия. После отгонки части толуола кристаллизовали из смеси толуол — гексан. Промытые холодным метанолом кристаллы объединяли с ранее выделенными. Получено 18,1 г, выход 87 %, т. пл. 139,5 °С. Найдено, %: N 4,41.  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: N 4,65. ИК спектр: 1655 (C=C), 1710 (C=O), 1771 (C=O). Спектр ПМР:  $\delta$  1,67 (с, 8- $\text{CH}_3$ ), 1,95 (с, 6- $\text{CH}_3$ ), 2,07 (д, 7- $\text{H}_a$ , 11,0 Гц), 2,43 (дд, 4- $\text{H}_a$ , 12,5 Гц, 10,8 Гц), 2,96 (дд, 5- $\text{H}_a$ , 10,8 Гц, 3,0 Гц), 3,22 (д, 7- $\text{H}_e$ , 11,0 Гц), 3,55 (дд, 4- $\text{H}_e$ , 12,5 Гц, 3,0 Гц), 3,70 (с, O- $\text{CH}_3$ ).

**8а,9е-дигидро-6е,8а-диметил-3-карбметокси-2-оксо-5е-фенилфуо[2,3-с]пиперидин III.** а) К взвеси 1 г (0,026 моль) алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного эфира прибавили при перемешивании по каплям 10 мл сухого трет-бутилового спирта и через 30 минут 5 г (0,016 моль) лактона II. Через 10 мин прилили 3 мл уксусной кислоты. Осадок отфильтровывали и промывали 200 мл эфира. Промытый водой два раза по 25 мл эфирный раствор сушили сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток кристаллизовали из смеси толуол-гексан. Получено 4,0 г, выход 80 %.

б) К раствору 0,50 г (0,0016 моль) лактона II в 10 мл ТГФ прибавили при перемешивании раствор трет-бутилмагнийхлорида, полученного из 0,19 г (0,003 моль) трет-бутилхлорида и 0,12 г (0,005 моль) магния в 15 мл ТГФ. Реакционную смесь обработали 10 мл насыщенного раствора хлористого аммония, водный слой отделили, растворитель упарили, а остаток кристаллизовали из смеси толуол-гексан. Получено 0,40 г, выход 80 %.

в) К раствору 0,3 г (0,013 моль) боргидрида лития в 10 мл ТГФ приливали при перемешивании раствор 1,0 г (0,003 моль) лактона II в 25 мл ТГФ. Через 5 мин последовательно добавили 4 мл ацетона и 7 мл уксусной кислоты. После упаривания реакционной смеси добавили 20 мл воды, подщелачивали карбонатом натрия и экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки сушили сульфатом натрия. После отгонки эфира получено 1 г продукта, не требующего дополнительной очистки. Выход 100 %, т. пл. 136 °С. Найдено, %: N 4,53.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: N 4,65. ИК спектр: 1735 (C=O), 1785 (C=O). Спектр ПМР:  $\delta$  1,75 (с, 8- $\text{CH}_3$ ), 1,82 (ддд, 4- $\text{H}_e$ , 14,5 Гц, 3,2 Гц, 1,5 Гц), 1,98 (ддд, 4- $\text{H}_a$ , 14,5 Гц, 11,4 Гц, 5,6 Гц), 2,00 (с, 6- $\text{CH}_3$ ), 2,25 (д, 7- $\text{H}_a$ , 11,8 Гц), 2,86 (ддд, 9- $\text{H}_e$ , 12,0 Гц, 5,6 Гц, 1,5 Гц), 2,95 (д, 7- $\text{H}_e$ , 11,8 Гц), 3,00 (дд, 5- $\text{H}_a$ , 11,4 Гц, 3,2 Гц), 3,78 (д, 3- $\text{H}$ , 12,0 Гц), 3,80 (с, O- $\text{CH}_3$ ).

**8а,9е-дигидро-6е,8а-диметил-3-метилен-2-оксо-5е-фенилфуо[2,3-с]пиперидин IV.** а) К раствору 4,5 г (0,015 моль) лактона II в 80 мл метанола добавили раствор 0,6 г (0,015 моль) гидроокиси натрия в 20 мл воды и через 5 ч в течение 10 мин присыпали 1 г (0,026 моль) боргидрида натрия, а затем прилили 60 мл формалина, 20 мл диэтиламина и 25 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 5 мин, метанол отгоняли, а водный слой подщелачивали карбонатом натрия и экстрагировали бензолом. Бензольные вытяжки сушили сульфатом натрия. После отгонки части бензола остаток кристаллизовали из смеси бензол — гексан. Получено 2,9 г, выход 76 %.

б) К раствору 0,35 г (0,0011 моль) лактона III в 14 мл метанола прилили раствор 0,044 г (0,0011 моль) гидроокиси натрия в 2 мл воды. Через 5 ч реакционную смесь последовательно обработали 5 мл формалина, 1,5 мл диэтиламина и 3,5 мл уксусной кислоты. После обработки и кристаллизации, как в предыдущем опыте, получено 0,24 г продукта. Выход 80 %, т. пл. 106,5 °С. Найдено, %: N 5,38. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: N 5,44. ИК спектр: 1665 (C=C), 1770 (C=O). Спектр ПМР: δ 1,36 (с, 8-CH<sub>3</sub>), 1,53—1,59 (м, 2 4-H), 1,62 (с, 6-CH<sub>3</sub>), 1,87 (д, 7-H<sub>a</sub>, 10,5 Гц), 2,16—2,21 (м, 9-H<sub>e</sub>), 2,48 (дд, 7-H<sub>e</sub>, 10,5 Гц, 1,0 Гц), 2,57 (дд, 5-H<sub>a</sub>), 4,87 (д, =C-H, 3,2 Гц), 6,17 (д, =C-H, 3,6 Гц).

**6е,8а-диметил-3-карбметокси-2-оксо-5е-фенил-3,9е-эпоксифуоро[2,3-с]пиперидин V.** К раствору 5 г лактона II в 200 мл бензола добавили 2 г гидроокиси тетрабутиламмония и 20 мл перекиси водорода. После интенсивного перемешивания в течение 4 ч отделили бензольный слой, промыли его водой и сушили поташом. После отгонки бензола получено 5,26 г лактона IV, не требующего дополнительной очистки. Выход 100 %, т. пл. 97 °С. Найдено, %: N 4,48. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: N 4,41. ИК спектр: 1755 (C=O), 1795 (C=O). Спектр ПМР: δ 1,68 (с, 8-CH<sub>3</sub>), 1,87 (дд, 4-H<sub>e</sub>, 14,0 Гц, 3,0 Гц), 2,04 (с, 6-CH<sub>3</sub>), 2,29 (д, 7-H<sub>a</sub>, 11,0 Гц), 2,42 (дд, 4-H<sub>a</sub>, 14,0 Гц, 11,7 Гц), 3,00 (дд, 5-H<sub>a</sub>, 11,7 Гц, 3,0 Гц), 3,25 (д, 7-H<sub>e</sub>, 11,0 Гц), 3,93 (с, O-CH<sub>3</sub>).

**3-гидрокси-6е,8а-диметил-2-оксо-5е-фенилфуоро[2,3-с]пиперидин VI.** Растворили 0,8 г лактона У в 25 мл 25 %-ной серной кислоты и кипятили в течение 12 ч. После охлаждения подщелачивали содой до слабощелочной среды и экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки сушили сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток кристаллизовали из смеси бензол — гексан. Получено 0,25 г, выход 36 %, т. пл. 164 °С. Найдено, %: N 5,43. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: N 5,40. ИК спектр: 1710 (C=C), 1760 (C=O). Спектр ПМР: δ 1,68 (с, 8-CH<sub>3</sub>), 2,03 (с, 6-CH<sub>3</sub>), 2,07 (д, 7-H<sub>a</sub>, 11,0 Гц), 2,31 (дд, 4-H<sub>a</sub>, 14,0 Гц, 10,5 Гц), 2,83 (дд, 5-H<sub>a</sub>, 10,5 Гц, 3,0 Гц), 2,98 (дд, 4-H<sub>e</sub>, 14,0 Гц, 3,0 Гц), 3,26 (д, 7-H<sub>e</sub>, 11,0 Гц).

**6е,8а-диметил-2-оксо-5е-фенил-3-хлорфуоро[2,3-с]пиперидин VII.** Раствор 0,9 г лактона V в 40 мл 30 %-ной соляной кислоты кипятили в течение 5 ч. После обработки, как в предыдущем опыте, лактон VII кристаллизовали из смеси бензол — гексан. Получено 0,74 г, выход 93 %, т. пл. 122 °С. Найдено, %: N 5,17. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>Cl. Вычислено, %: N 5,04. ИК спектр: 1665 (C=C), 1780 (C=O). Спектр ПМР: δ 1,68 (с, 8-CH<sub>3</sub>), 1,99 (с, 6-CH<sub>3</sub>), 2,09 (д, 7-H<sub>a</sub>, 11,5 Гц), 2,42 (дд, 4-H<sub>a</sub>, 14,5 Гц, 11,5 Гц), 2,86 (дд, 5-H<sub>a</sub>, 11,5 Гц, 3,0 Гц), 2,94 (дд, 4-H<sub>e</sub>, 14,5 Гц, 3,0 Гц), 3,24 (д, 7-H<sub>e</sub>, 11,5 Гц).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kurchan S. M., Hemingway R. J., Werner D., Karim A.—J. Org. Chem., 1969, v. 34, N 12, p. 3903.
2. Kurchan S. M., Hemingway R. J., Karim A., Werner D.—J. Org. Chem., 1969, v. 34, N 12, p. 3908.
3. Takemura S., Miki Y., Kuroda M., Ozaki T., Suzuki A.—Chem. Pharm. Bull., 1982, v. 30, N 3, p. 1084.
4. Katagiri N., Niwa R., Furuya Y., Kato T.—Chem. Pharm. Bull., 1983, v. 31, N 6, p. 1833.
5. Colonge J., Dreux J.—Compt. rend., 1956, t. 243, N 5, p. 498.
6. Аветисян А. А., Татевосян Г. Е., Мангасарян Ц. А., Мацоян С. Г., Дангян М. Т.—ЖОрХ, 1970, т. VI, вып. 5, с. 262.
7. Parker W. L., Johnson F.—J. Org. Chem., 1973, v. 38, N 14, p. 2489.
8. Быстров В. Ф.—Успехи хим., 1972, т. XLI, вып. 3, с. 531.
9. Brooks C. J. W., Eglinton G., Magrill D. S.—J. Chem. Soc., 1961, p. 308.
10. Станишевский Л. С., Тищенко И. Г., Гузиков А. Я.—ЖОрХ, 1971, т. VII, вып. 12, с. 2612.