

Е. И. ЛЕВКОЕВА, Е. С. НИКИТСКАЯ, Л. Н. ЯХОНТОВ

РЕАКЦИИ ХИНУКЛИДОНОВ-2 С РАЗРЫВОМ И БЕЗ РАЗРЫВА
С — N-СВЯЗЕЙ

(Представлено академиком М. И. Кабачником 8 X 1969)

Ранее А. Н. Несмеяновым и М. И. Кабачником была высказана мысль, что в случае перпендикулярности σ -связи к оси соседней π -связи резко изменяются свойства С—Н-связи. Экспериментально показано, что в бициклических кетонах с жестко закрепленной структурой С—Н-связь неактивна ⁽¹⁾. Подобно этому бициклические амиды с узловым атомом азота типа хинуклидона-2, в которых стерически невозможна параллельность осей свободных p -электронов азота и π -электронного облака карбонильной группы, обладают химическими свойствами, характеризующими их в большей мере как аминокетоны, чем амиды. Так как в хинуклидонах-2 отсут-

ствует сопряжение типа $\text{>N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$, наблюдаемое в обычных амидах, ряд авторов ^(2, 3) высказал сомнение в возможности реального существования подобных структур. Однако в 1956 г. нами совместно с М. В. Рубцовым ⁽⁴⁾, а в 1959—1965 гг. Працеусом с сотрудниками ⁽⁵⁾ были описаны синтезы ряда хинуклидонов-2 путем циклизации хлорангидридов соответствующих пиперидил-4-уксусных кислот в присутствии акцепторов хлористого водорода.

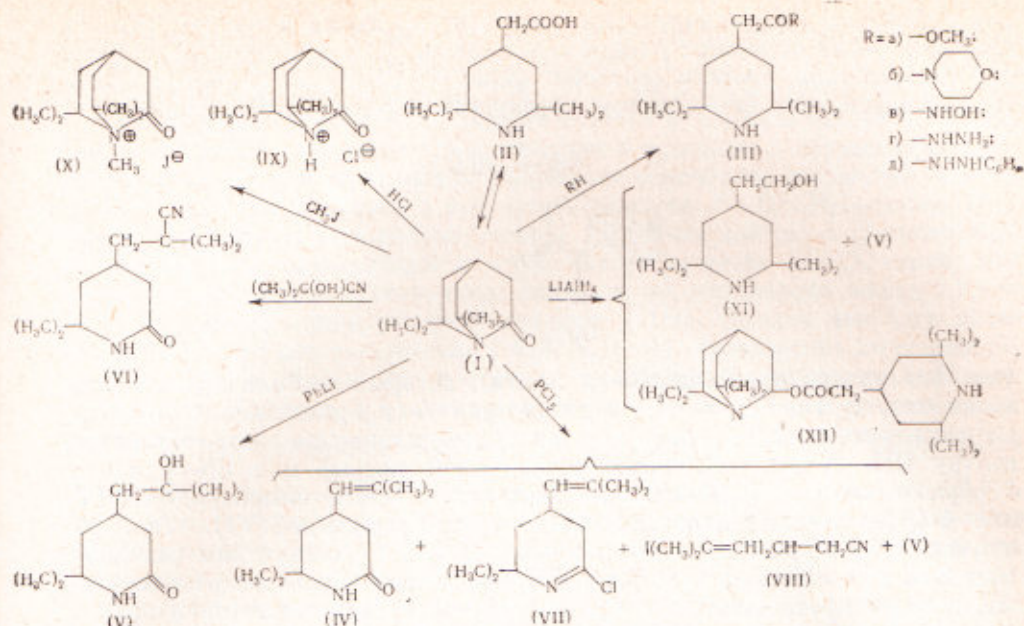
Эти вещества, обладая высокой основностью (pK_a 5,33—5,6), легко протонируются и метилируются по азоту ⁽⁶⁾ (амиды и лактамы протонируются по кислороду и имеют $pK_a < 1$). В их и.к. спектрах $\nu_{\text{C=O}}$ в среднем на 80 см^{-1} выше, чем в обычных лактамах, а λ_{max} в у.-ф. спектрах занимают промежуточное положение между максимумами поглощения амидов и кетонов ⁽⁶⁾. Отсутствие амидной мезомерии обуславливает высокие скорости гидролиза и алкоголиза хлоргидратов хинуклидонов-2, повышает способность к дейтерообмену у соседних с карбонилем CH_2 -групп ⁽⁶⁾. Незамещенный хинуклидон-2 вступает в реакции нуклеофильного замещения, характерные для кетонов ⁽⁴⁾.

В настоящей статье сообщается о новых химических превращениях хинуклидонов-2. Исследование проводилось на не описанном ранее 6,6,7,7-тетраметилхинуклидоне-2 (I), который был синтезирован с выходом 27% из 2,2,6,6-тетраметилпиперидил-4-уксусной кислоты (II) * по общему для получения хинуклидонов-2 методу ^(4, 5).

Вещество I представляет собой бесцветную жидкость с т. кип. $100-101^\circ$ (5 мм) и n_D^{20} 1,4930. Величины $\nu_{\text{C=O}}$ 1755 см^{-1} ; λ_{max} 230 м μ ($\lg \epsilon$ 2,28) (в спирте); pK_a $6,37 \pm 0,05$ (в воде, потенциометрически) и дипольного момента μ 3,95D (в бензоле) синтезированного соединения хорошо согласуются с аналогичными показателями, приведенными в литературе для ди- и триметилхинуклидонов-2 ⁽⁵⁾. В соответствии со структурой I находятся данные масс- и и.м.р.-спектроскопии **. В спектре и.м.р. I наблюдаются два синглета по 6 п.е. (δ 1,03 и 1,41), отвечающие CH_3 -группам и сви-

* Синтез II, а также детали эксперимента при получении других соединений будут описаны отдельно. Все новые вещества, упомянутые в настоящей статье, охарактеризованы элементарными анализами, данные которых хорошо совпадают с вычисленными показателями.

** Результаты масс-спектрометрического излучения I описаны в ⁽⁸⁾.



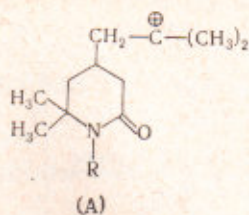
детельствующие о наличии в молекуле плоскости симметрии. Протон H_4 дает мультиплет при δ 2,19 (J 2,9 гц), характерный для хиноклидиновых соединений (7). Мультиплет при δ 2,08 (2 п.е.) отнесен к протонам у C_3 , взаимодействующим с H_4 и протонами при C_5 и C_8 , сигналы которых образуют группу линий в интервале 1,25—1,55.

Изучение химического поведения I при взаимодействии с различными реагентами позволило выявить три типа реакций, характерных для хиноклидонов-2 с геминальными заместителями в α -положении: 1) протекающие с разрывом $\text{N}-\text{C}_2$ -связи, 2) сопровождающиеся разрывом $\text{N}-\text{C}_6$ -связи и 3) реакции, при которых сохраняются все $\text{C}-\text{N}$ -связи и не наблюдается размыкания хиноклидинового ядра.

К первому типу относятся реакции I с различными протонными нуклеофильными реагентами (водой, спиртами, аминами, гидросиламином, гидразинами). В этих реакциях замещенный хиноклидон-2 (I) ведет себя как сильный ацилирующий агент: наблюдается разрыв $\text{N}-\text{CO}$ -связи и образуется 2,2,6,6-тетраметилпиперидил-4-уксусная кислота (II) или ее производные (IIIа—д) (сложные эфиры, гидразиды, амиды и т. д.). Строение IIIа—д подтверждено во всех случаях их встречным синтезом непосредственно из 2,2,6,6-тетраметилпиперидил-4-уксусной кислоты. Ниже приведены основные константы синтезированных соединений (в скобках — условия их получения и выходы в %): IIIа, т. кип. 79—81° (1 мм), n_D^{20} 1,4562, $\nu_{\text{C=O}}$ 1746 cm^{-1} (2 г I кипятят 5 час. с 20 мл метанола, упаривают, перегоняют, 75,8%), хлоргидрат т. пл. 205—206°; IIIб, т. пл. 88—89° (из этилацетата) (1,35 г I кипятят 12 час. с 13,5 мл морфолина, упаривают, перекристаллизовывают, 97,5%); IIIв, хлоргидрат, т. пл. 248—249°, $\nu_{\text{C=O}}$ 1665 cm^{-1} (0,5 г I и 0,49 г $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ кипятят 2 часа в 6 мл спирта, осадок отфильтровывают, 62,4%); IIIг, т. пл. 104—105°, $\nu_{\text{C=O}}$ 1640—1650 cm^{-1} , ν_{NH} 3290, 3450 cm^{-1} (2,5 г I, 12,5 мл гидразингидрата и 25 мл ксилола кипятят 5 час. с насадкой Дина — Старка, упаривают, промывают эфиром, 63,5%); IIIд, т. пл. 123—124,5° (из этилацетата) (2,4 г I, 2,15 г фенилгидразина и 20 мл ксилола кипятят с насадкой Дина — Старка, упаривают, промывают эфиром, 64,5%).

Своеобразные реакции наблюдаются при обработке I нуклеофильными агентами в апротонных средах (фениллитий в эфире, пятихлористый фос-

фор в бензоле, ацетонциангидрин, алюмогидрид лития в эфире). Все эти реагенты также вызывают разрыв C—N-связи. Однако, в отличие от реакций первого типа, процесс протекает не по N—CO-, а по N—C(CH₃)₂-связи. Первоначально, по-видимому, образуется неустойчивый карбокатион А



(где R — остаток нуклеофильного агента), который стабилизируется либо путем отщепления протона с образованием 4-(β,β-диметилвинил)-6,6-диметилпиперидона-2 (IV), либо за счет присоединения по электрофильному центру OH- (в ходе обработки реакционной массы) или CN-группы — с образованием 4-(β,β-диметил-β-оксиэтил)-6,6-диметилпиперидона-2 (V) или 4-(β,β-диметил-β-цианэтил)-6,6-диметилпиперидона-2 (VI). Так, например, 1,3 г I при кипячении в течение 6 час. с фениллитием (из 0,25 г Li и 2,82 г бромбензола) в эфире и последующей обработкой реакционной массы водой превращаются в V, т. пл. 139—140° (из петролейного эфира), $\nu_{C=O}$ 1650 см⁻¹, $\nu_{NH, OH}$ 3240, 3285, 3380 см⁻¹. V был выделен также из смеси веществ, образующихся при нагревании I с LiAlH₄ или PCl₅.

Реакция I с пятихлористым фосфором протекает неоднозначно: наряду с IV и V — двумя продуктами стабилизации карбокатиона А — при этом за счет дальнейшего взаимодействия амидного карбонила с PCl₅ получается также смесь неустойчивых моно- и дихлорпроизводных, из которой удалось выделить и охарактеризовать 2-хлор-4-(β,β-диметилвинил)-6,6-диметил-Δ²-дегидропиперидин (VII). Вместе с тем, при обработке I PCl₅ процесс не заканчивается после разрыва одной N—C(CH₃)₂-связи, а идет дальше — часть моноциклического продукта претерпевает разрыв второй N—C(CH₃)₂-связи с превращением в алифатический нитрил VIII. При кипячении 3,35 г I и 5,0 г PCl₅ в течение 3 час. в 50 мл бензола, после обработки водой, отделения бензольного слоя и хроматографирования его на колонке с Al₂O₃ получают 0,95 г фракции, элюирующейся петролейным эфиром, из которой после разгонки в вакууме выделяют 0,51 г VIII с т. кип. 100—101° (4 мм), $\nu_{C\equiv N}$ 2270 см⁻¹, и 0,25 г VII, т. кип. 126—127° (2 мм). Соотношение количеств VII и VIII зависит от времени нагрева реакционной массы: сокращение продолжительности процесса увеличивает выход VII, более длительное нагревание сдвигает реакцию в сторону VIII. При дальнейшем элюировании смесью петролейный эфир — хлороформ (1, 1) вымывают сначала 0,35 г V, т. пл. 139—140°, после чего 0,49 г IV, т. пл. 97—98° (из циклогексана), $\nu_{C=O}$ 1640 см⁻¹.

Взаимодействие I с ацетонциангидрином протекает более однозначно: 0,6 г I и 2 г ацетонциангидрина оставляют при комнатной температуре на 96 час., после чего разбавляют эфиром, выделяется осадок монокристаллогидрата VI, т. пл. 167—168° (разл.), $\nu_{NH, OH}$ 3200—3450 см⁻¹, $\nu_{C\equiv N}$ 2185 см⁻¹, $\nu_{C=O}$ 1665 см⁻¹, выход 0,38 г (50,6%).

Найденные превращения I с разрывом N—C(CH₃)₂-связи имеют некоторую аналогию с описанным Риттером и Миннери⁽⁹⁾ расщеплением пространственно затрудненных амидов. Однако в последнем случае процесс протекает в совершенно иных условиях: при кислотном гидролизе с образованием непредельного соединения, аммиака и кислоты или при термической обработке — с образованием непредельных соединений и нитрилов.

К третьему типу реакций хинуклидонов-2 относятся процессы, протекающие с сохранением хинуклидиновой структуры. Это прежде всего реакции I с электрофильными агентами, такими как хлористый водород

или нодистый метил. Подобно ди- и триметилхиноклидонам-2⁽⁶⁾, I легко образует соли и четвертичные соли: хлоргидрат (IX), т. пл. 97—98°, $\nu_{C=O}$ 1811 cm^{-1} , подметилат (X), т. пл. 174—175° (разл.), $\nu_{C=O}$ 1820 cm^{-1} .

К реакциям третьего типа можно отнести и восстановление I LiAlH_4 , хотя этот процесс протекает неоднозначно и приводит к образованию продуктов реакций всех трех типов. Выше уже отмечалось выделение из этой реакции V, получающегося в результате разрыва $N-C(\text{CH}_3)_2$ -связи. Вторым выделенным соединением явился 2,2,6,6-тетраметил-4-(β -оксипропил)-пиперидин (XI), образующийся в результате разрыва $N-CO$ -связи; его строение подтверждено встречным синтезом из метилового эфира 2,2,6,6-тетраметилпиперидил-4-уксусной кислоты (IIIa). Однако наиболее интересный продукт восстановления I LiAlH_4 — это производное 2-оксихиноклидина XII. Оказалось, что, в отличие от обычных амидов и лактамов, карбонильная группа в I восстанавливается не до CH_2 , а до карбинола $>CNOH$. Образующийся аминспирт в условиях реакции ацилируется избыточным I до 2-(2',2',6',6'-тетраметилпиперидил-4'-ацетокси)-6,6,7,7-тетраметилхиноклидина (XII). Реакцию проводят путем трехчасового кипячения 2,8 г I с 1,16 г LiAlH_4 в 70 мл эфира. После обычной обработки отделяют менее растворимый в эфире V (0,05 г), т. пл. 139—140°, а остальные вещества подвергают фракционной разгонке в вакууме. Получают 0,9 г исходного I, т. кип. 100—101° (5 мм); 0,35 г XI, т. кип. 116—117° (5 мм), т. пл. 64° (из спирта) и 0,3 г XII, т. кип. 126—128° (5 мм), $\nu_{C=O}$ 1750 cm^{-1} , ν_{NH} 3200—3300 cm^{-1} . В спектре н.м.р. XII отчетливо проявляется триплет протона при C_2 хиноклидиновой части молекулы с δ 4,12, а в интервале δ 0,73—2,17 наблюдается группа сигналов в 36 п.е. — от остальных протонов. Увеличение количества LiAlH_4 или повышение температуры (кипячение в тетрагидрофуране) сдвигает процесс в сторону повышения выхода XI.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе
Москва

Поступило 1
16 IX 1969

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. Н. Несмеянов, Избр. тр., 3, Изд. АН СССР, 1959, стр. 560, 726; Уч. зап. Московск. унив., 132, 4 (1950); А. Н. Несмеянов, М. И. Кабачник, ЖОХ, 25, 41 (1955). ² R. Lukeš, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 10, 148 (1938). ³ F. S. Fawcett, Chem. Rev., 47, 220 (1950). ⁴ Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, 27, 72 (1957). ⁵ H. Pracejus, Chem. Ber., 92, 988 (1959); 98, 2898 (1965). ⁶ H. Pracejus, M. Kehlen et al., Tetrahedron, 21, 2257 (1965). ⁷ Л. Н. Яхонтов, Л. И. Масафанова и др., ДАН, 168, 1085 (1966). ⁸ R. G. Kostyanovskii, E. E. Mikhлина et al., Mass Spectrometry of Org. Compounds, in press. ⁹ J. Ritter, P. Minieri, J. Am. Chem. Soc., 70, 4045 (1948).