

В. В. Кузнецов, Н. С. Простаков

ИМИНЫ И ЕНАМИНЫ γ -ПИПЕРИДОНОВ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

(ОБЗОР)

Рассмотрены способы получения, строение и некоторые химические превращения иминов и енаминов на основе γ -пиперидонов.

Азометины и енамины находят широкое применение в синтезе различных гетероциклов [1—3]. Среди этих производных карбонильных соединений особое место занимают имины и енамины пиперидонов. Интерес к таким пиперидиновым основаниям вызван широким спектром биологической активности их производных, которые являются также удобными исходными соединениями при построении новых гетероциклических систем.

На кафедре органической химии Российского университета дружбы народов в течение ряда лет ведутся систематические работы по изучению химических превращений и биологической активности различных γ -имино(амино)пиперидинов и енаминов, полученных на основе пиперидин-4-онов. В настоящей работе обобщены результаты этих исследований, а также приведена имеющаяся в литературе информация о соединениях этого типа.

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ИМИНОВ И ЕНАМИНОВ ПИПЕРИДИН-4-ОНОВ

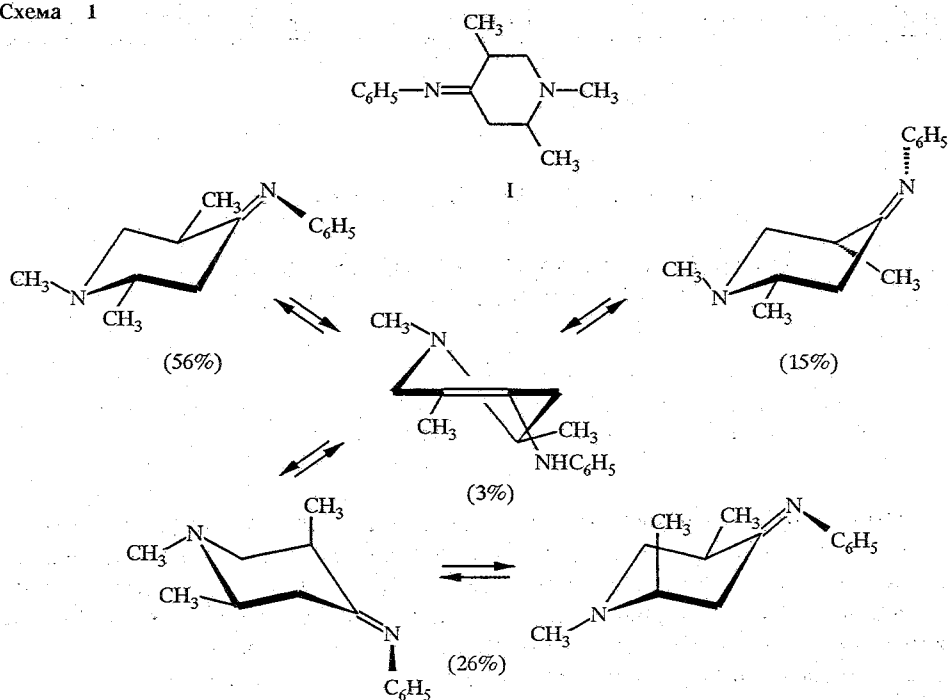
Методы синтеза иминов и енаминов γ -пиперидонов основаны на реакциях нуклеофильного присоединения первичных и вторичных аминов по группе $C=O$ γ -пиперидонов. Процесс этот обратимый, поэтому для смещения равновесия в сторону образования продуктов реакцию ведут в протонных растворителях с азеотропной отгонкой воды и используют различные катализаторы (*n*-ТСК, ледяная уксусная кислота, безводный хлорид цинка и др.).

Примеры синтезов γ -иминопиперидинов более многочисленны, так как γ -иминопиперидины являются исходными соединениями в синтезе некоторых лекарственных средств [4, 5].

Однако до недавнего времени в литературе отсутствовали данные, касающиеся изомерии и конформации γ -иминопиперидинов. Это объясняется сравнительной их неустойчивостью и сложностью изомерного состава.

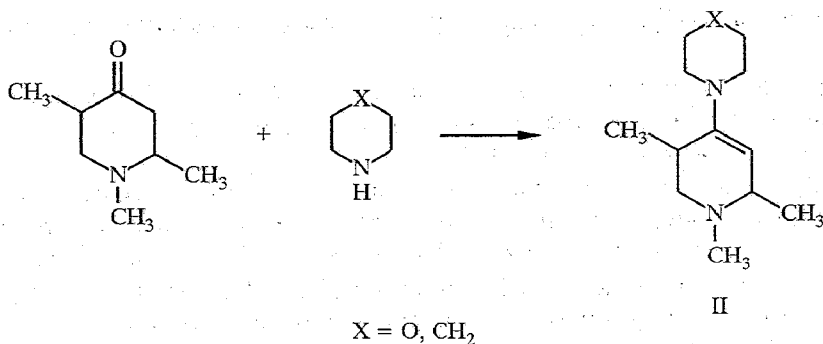
Методом спектроскопии ЯМР исследованы [6] продукты конденсации 1,2,5-триметилпиперидин-4-она с анилином. С использованием КССВ $^3J_{\text{NH}}$, $^1J_{\text{CH}}$ и $^1J_{\text{CS}}$ установлено, что N-(1,2,5-триметилпиперидилиден-4)анилин (I) представляет собой смесь трех изомеров, отличающихся друг от друга положением метильных групп при атомах C(2) и C(5) пиперидинового цикла и Z, E-изомерией по связи $C=N$. Обнаружены также следы енаминной формы данного имина. Для этого γ -иминопиперидина на основании данных, полученных в работе [6], предложена следующая схема имин-енаминной таутомерии:

Схема 1

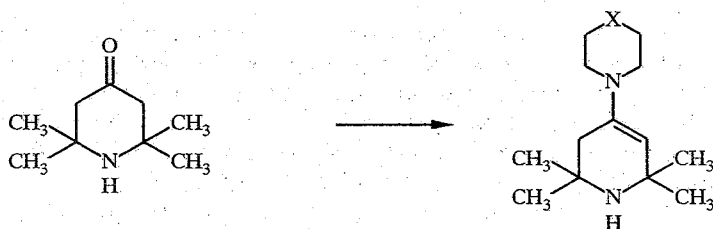


По-видимому, эту схему можно считать общей для γ -N-арил-иминопиперидинов, учитывая строение исходного кетона [7] и факторы, влияющие на имин-енаминное равновесие.

Информация о строении енаминов, полученных из γ -пиперидинов, ограничена. Было показано [8], что в спектрах ПМР 1,2,5-триметил-4-морфолино(пиперидино, пирролидинил-1)пиперидинов II наблюдаются два сигнала олефиновых протонов в области 3,77...4,25 м. д. Наличие этих двух сигналов может свидетельствовать о том, что данные енамины представлены смесью, по крайней мере, двух изомеров по положению метильных групп при C(2) и C(5)—*транс*-2e, 5e- и *цис*-2e, 5a-изомеры (как и в случае 1,2,5-триметил-4-(*n*-гидроксифенил)-1,2,4,5-тетрагидропиридинов [9]). Эти енамины получены с выходом более 50% при использовании в качестве катализатора *n*-ТСК.



При синтезе енаминов из N-незамещенных пиперидинов в присутствии этого катализатора происходит сильное осмоление, поэтому вместо него используют бензойную кислоту. Например, при кипячении 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она с морфолином или пиперидином в толуоле в присутствии бензойной кислоты соответствующие енамины III получены с выходом 76...80% [10].

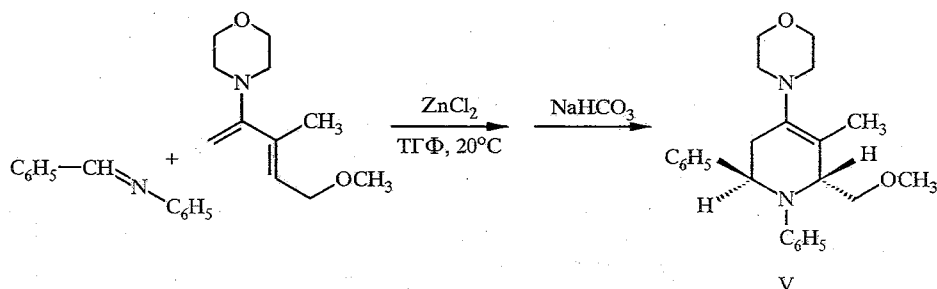


X = O, CH₂

III

Выделить в чистом виде енамин, полученный из N-фенилпиперидин-4-она и пирролидина, вообще не удается, так как при перегонке происходит его разложение [11]. Однако его образование подтверждено данными спектров ПМР — наличием триплетного сигнала при 4,15 м.д., который соответствует винильному протону в енамине.

Удалось провести рентгеноструктурный анализ одного из енаминов пиперидинового ряда. При взаимодействии 3-метил-5-метокси-2-морфолинопентадиена-1,3 (IV) с N-бензилиденанилином в присутствии ZnCl₂ с выходом 52% получен кристаллический енамин V, выделенный в виде одного стереоизомера. Заместители при атомах C(2) и C(6) имеют *транс*-расположение [12, 13].

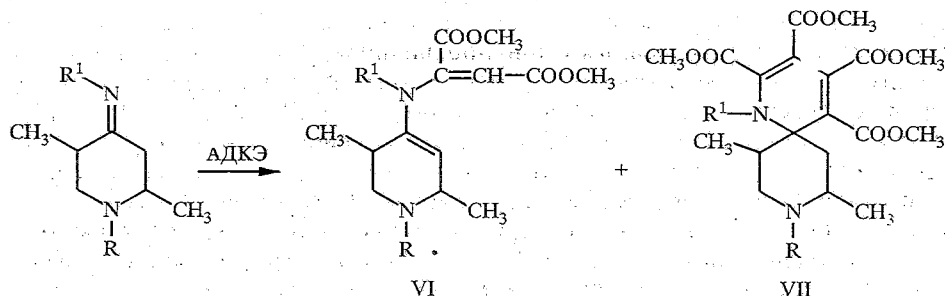


V

Это новый метод синтеза N-арилзамещенных енаминов пиперидинового ряда.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИМИНОВ И ЕНАМИНОВ γ -ПИПЕРИДОНОВ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Реакция 1,4-диполярного циклоприсоединения, открытая Хьюзеном [14], была использована для получения азааналогов алкалоидов группы гистрионикотоксинов, содержащих систему 1-азаспиро[5,5]ундекана. Для этого осуществлена конденсация диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (АДКЭ) с различными γ -иминопиперидинами [15—18]. Получены аддукты как 1 : 1 (соединения VI), так и 1 : 2 (спиросоединения VII).

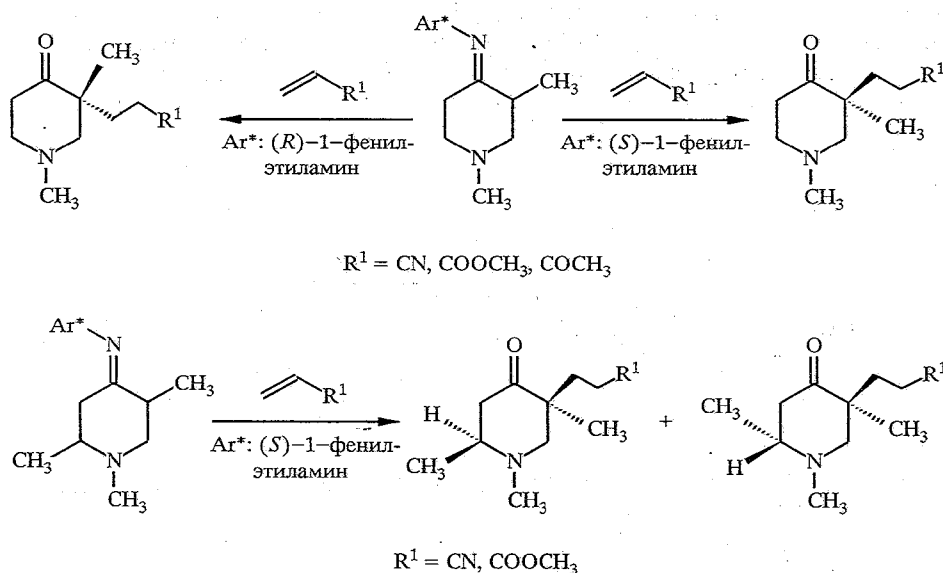


R = CH₃, R¹ = C₆H₅; R = CH₃, R¹ = C₆H₄CH₃-p; R = CH₃, R¹ = C₆H₄OCH₃-o; R = CH₃,
R¹ = C₆H₄OCH₃-p; R = CH₂C₆H₅, R¹ = C₆H₅

При проведении реакции с эквимолекулярными количествами реагентов соединения VI значительно преобладают, причем их выход увеличивается с увеличением полярности растворителя, а выход спиранов VII составляет 4...20%. При соотношении реагентов 1 : 2 в абсолютном эфире преобладающими являются 1 : 2-аддукты, их выход достигает 30...50%.

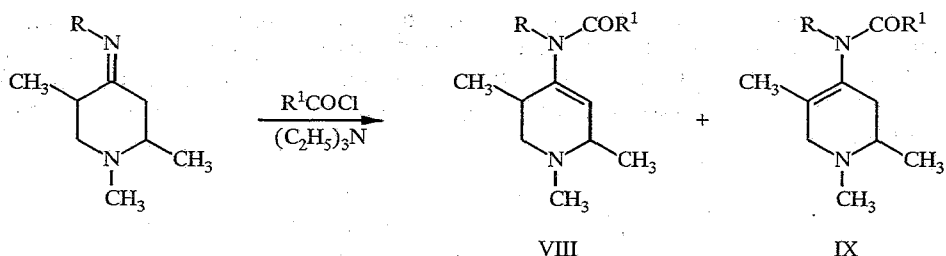
Енамины VI, по данным ТСХ, образуются в виде двух геометрических изомеров. Выделенные хроматографически изомеры являются *цис-транс*-конфигурационными изомерами диметокси-карбонилвинильной группы в N-(1-R-2,5-диметилпиперидин-3-ен-4-ил)-N-(1,2-диметоксикарбонилэтен)ариламинах (VI). Конфигурация 2- и 5-CH₃ групп в пиперидиновом цикле не установлена.

Алкилирование хиральных иминов, полученных из рацемических 3- и 2,5-замещенных пиперидин-4-онов, электронодефицитными алкенами является общим методом асимметрического синтеза 3,3-ди- и 2,5,5-тризамещенных пиперидин-4-онов высокой оптической чистоты [19—22].



Реакционной формой, в которой эти хиральные имины вступают во взаимодействие с электронодефицитными алкенами, являются енамины с тетразамещенной двойной связью C(3)—C(4).

Реакции ацилирования иминов нашли применение в синтезе некоторых природных соединений, в частности алкалоидов типа протоберберина и β -лактамных антибиотиков. Пиперидеиновый цикл является структурным фрагментом некоторых природных и синтетических биологических активных соединений, поэтому амиды с γ -пиперидеиновым заместителем, синтезируемые из 4-N-замещенных иминопиперидинов, могут найти применение в синтезе таких веществ. Однако примеры ацилирования γ -иминопиперидинов ограничиваются лишь двумя работами [23, 24]. В работе [23] изучено ацилирование N-(1,2,5-триметилпиперидилиден-4)- β -винилоксиэтиламина. Полученные вещества — изомерные Δ^3 - и Δ^4 -амидопиперидины — исследовались в виде смесей. Образование смеси Δ^3 - и Δ^4 -изомеров наблюдалось и при ацилировании N-(1,2,5-триметилпиперидилиден-4)ариламинов [24, 25]. Хроматографированием реакционных смесей продуктов взаимодействия этих иминов с ацетил(пропионил, бензоил)хлоридами выделены изомеры Δ^3 -ряда — соединения VIII [25]. Изомеры Δ^4 -ряда (соединения IX) выделить в чистом виде не удалось.



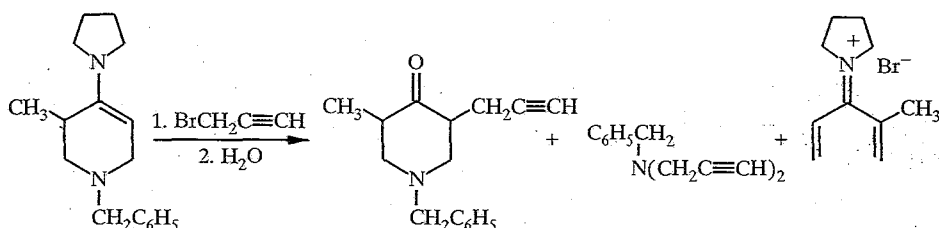
$R = -CH_2CH_2OCH=CH_2$: $R^1 = CH_3, C_2H_5, C_3H_7$ (VIII+ IX); $R = C_6H_5$: $R^1 = CH_3$ (VIII.1), C_2H_5 (VIII.2), C_6H_5 (VIII.3); $R = C_6H_5CH_2$: $R^1 = CH_3$ (VIII.4), C_2H_5 (VIII.5), C_6H_5 (VIII.6)

При взаимодействии этих иминопиперидинов с этилхлоркарбонатом также образуется смесь изомерных уретанов с различным положением двойной связи в пиперидиновом цикле. Хроматографически разделить этил-N-[1,2,5-триметил- Δ^3 (Δ^4)пиперидин-4-ил]-N-фенил(бензил)карбаты не удалось [26].

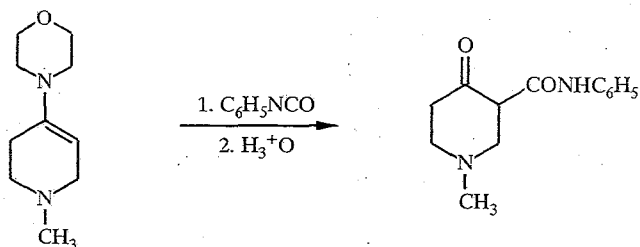
Изучение конформационных особенностей выделенных енамидопиперидинов VIII методом ЯМР спектроскопии затруднено из-за амидного вращения N-арил-N-ациламинного фрагмента по связи $C_{(4)}-N$, что приводит к уширению всех сигналов. Для соединения VIII.3, спектр которого был записан в $DMCO-D_6$ при $100^\circ C$, удалось отнести все сигналы и определить вицинальные J_{NH} . На основании этих констант соединению приписана конформация полукресла с *транс*-2e', 5a'-расположением метильных групп. Аналогичные данные получены и для соединения VIII.6.

Продукты ацилирования и алкилирования енаминов γ -пиперидионов представляют интерес как исходные вещества в синтезах конденсированных полиядерных N-содержащих гетероциклов. В некоторых случаях образование таких гетероциклов протекает в одну стадию без выделения промежуточных продуктов.

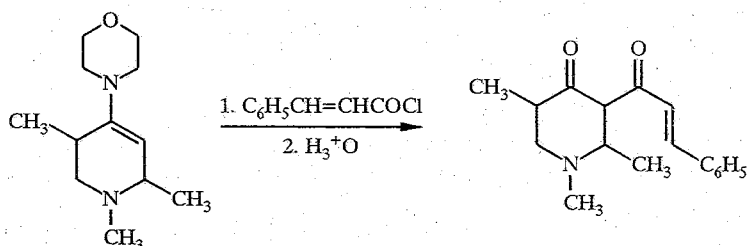
Алкилирование енаминов γ -пиперидионов затрудняется возможностью необратимой реакции алкилирования пиперидинового атома азота. Так, при алкилировании 1-бензил-5-метил-4-(пирролидинил)пиперидина-3 рядом с продуктом C-алкилирования образуется в значительном количестве бензилдипропаргилбромид и бромид N-(2-метил-1,4-дипенталиден-3)пирролидиния [11].



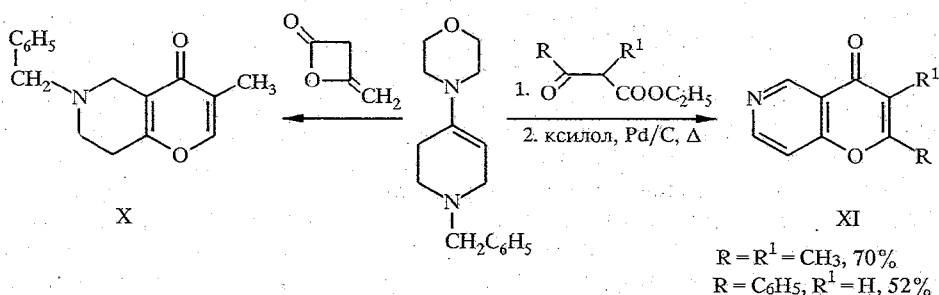
Под действием изоцианатов енамины γ -пиперидионов превращаются в анилиды соответствующих пиперидиновых кислот. Таким путем получен аниlid 1-метил-4-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты [27].



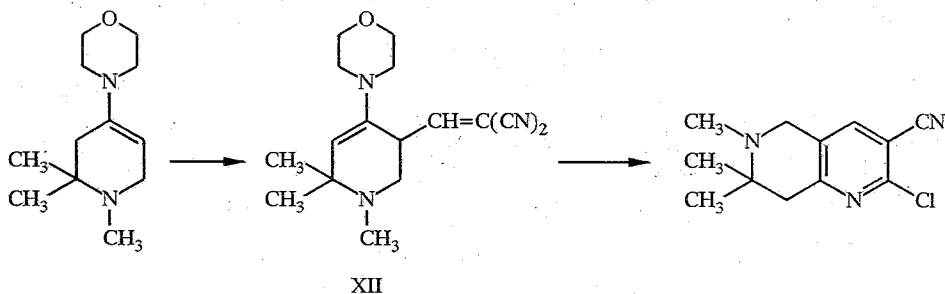
Ацилирование енаминов γ -пиперидонов также протекает неоднозначно. При взаимодействии 1,2,5-триметил-4-морфолинопиперидеина с хлорангидридом коричной кислоты из продуктов реакции хроматографически с низким выходом (9%) был выделен [8] гетероциклический дикетон 1,2,5-триметил-3-цинномоилпиперидон-4.



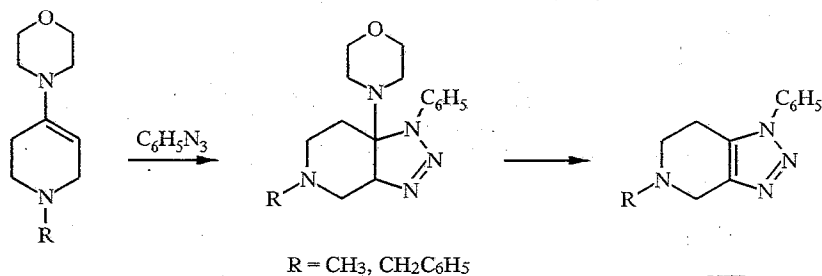
Конденсация 1-бензил-4-морфолинопиперидеина-3 с дикетоном протекает с образованием азахромона X, выход которого составляет 65% [28]. Аналогичным образом протекает конденсация этого енамина с эфирами β -кетокислот. В результате дебензилирования и ароматизации первоначально образующегося аддукта получены азахромоны XI [29].



Промежуточный продукт взаимодействия 1,2,2-триметил-4-морфолинопиперидеина с этоксиметиленмалонитрилом — 1,2,2-триметил-5-(2,2-дициановинил)-4-морфолинопиперидиен-3 (XII) выделяют [30]. Он использован в синтезе 2-хлор-6,7,7-триметил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-[1,6]нафтиридина.

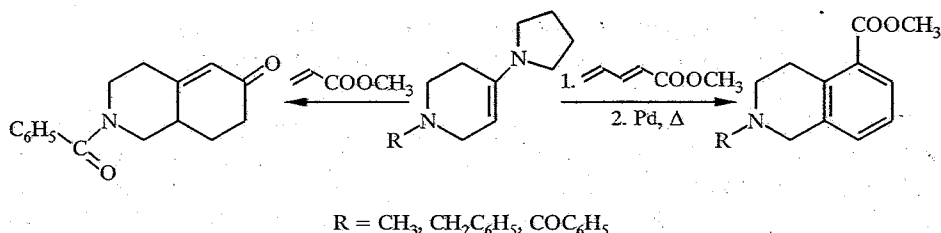


Взаимодействие 1-метил(бензил)-4-морфолинопиперидеина-3 с фенолазидом протекает как реакция [2+3]-циклоприсоединения с образованием бицикла XIII [1].

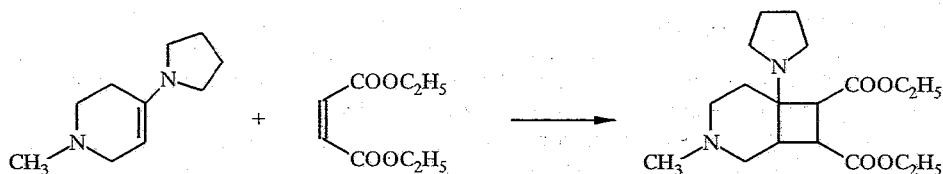


XIII

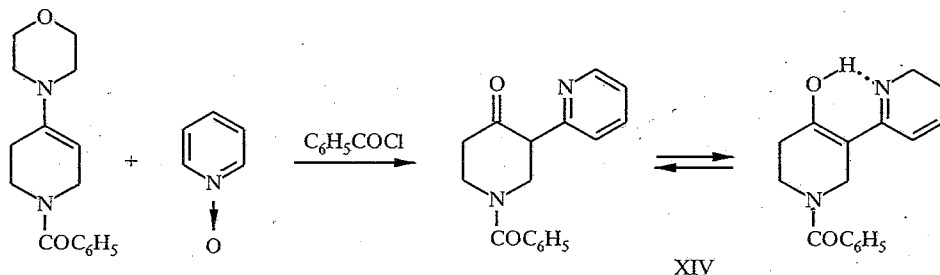
Енамины γ -пиперидонов являются удобными синтонами при построении тетрагидроизохинолинового цикла. Например, с выходом 32% из 1-бензоил-4-пирролидинопиперидина-3 и метилвинилкетона синтезируют 6-оксо-2-бензоил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-5Н-изохинолин [31, 32]. При конденсации аналогичных енаминов с метиловым эфиром пента-1,3-диен-карбоновой кислоты получены 1,2,3,4-тетрагидро-5-карбметоксиизохинолины [33]. Эти производные использованы в синтезе алкалоидов йохимбина и хинина.



При взаимодействии 1-метил-4-(пирролидинил-1)пиперидина-3 с диэтилмалеатом с количественным выходом образуется диэтиловый эфир 3-метил-6-пирролидинил-3-азабицикло[4.2.0]октан-7,8-дикарбоновой кислоты [34].



Протекание реакции гетероарилирования енаминов γ -пиперидонов также зависит от характера заместителя при пиперидиновом атоме азота. Из реакции енаминов N-метил- и N-бензилпиперидона-4 с N-окисью пиридина в присутствии ацилирующего агента выделить какие-либо определенные вещества не удалось. При наличии у атома азота электроноакцепторных заместителей (ацетил, бензоил, карбэтокси) енамины γ -пиперидонов вступают в реакцию гетероарилирования [35—37]. Например, при взаимодействии 1-бензоил-4-морфолинопиперидина-3 с N-окисью пиридина в присутствии хлористого бензоила с последующим гидролизом был выделен 1-бензоил-3-(2-пиридил)пиперидон-4 (XIV), который существует в енольной форме [35].



Аналогично N-окисям пиридина протекает реакция енаминов γ -пиперидонов с N-окисями хинолина и изохинолина [36].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Наиболее широкое применение γ -иминопиперидины нашли в синтезе вторичных γ -аминопиперидинов — ключевых субстратов для получения некоторых лекарственных средств.

Основным способом получения таких аминопиперидинов является восстановление γ -иминопиперидинов. Другим удобным способом получения 4-R-замещенных 4-N-аминопиперидинов служит реакция γ -иминопиперидинов с металлоорганическими соединениями.

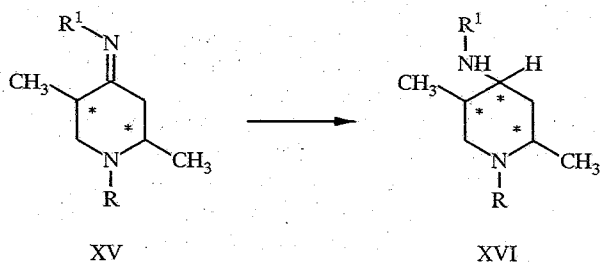
1. Гидридное восстановление 1-замещенных 2,5-диметил-4-N-арил(гетарил, алкил)аминопиперидинов

Подобно C=O связи азометиновая связь в γ -иминопиперидинах легко восстанавливается комплексами гидридов металлов, а также каталитически. Наибольшее распространение в качестве восстановителя связи C=N таких иминов получил боргидрид натрия. Примеры восстановления незамещенных в пиперидиновом цикле 1-R-4-N-иминопиперидинов и химические превращения образующихся при этом аминов приведены в обзоре [4].

При наличии заместителей в пиперидиновом цикле γ -иминопиперидинов гидридное восстановление приводит к образованию смесей стереоизомеров, что значительно усложняет их использование в дальнейших превращениях и что существенно при изучении физиологической активности их производных.

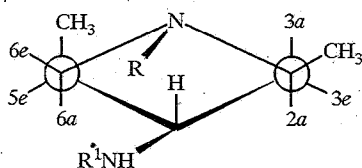
Изучение восстановления 1-замещенных 2,5-диметил-4-N-арил(гетарил, алкил)иминопиперидинов было предпринято в связи с синтезом соединений ряда 4-анилидопиперидинов — аналогов известных анальгетических препаратов — фентанила и суфентанила [5].

При восстановлении иминов XV боргидридом натрия в этаноле или метаноле образуются смеси вторичных γ -аминопиперидинов XVI [15, 16, 38—42]. С появлением третьего асимметрического атома углерода C(4) теоретически возможно образование четырех геометрических изомеров (схема 2).

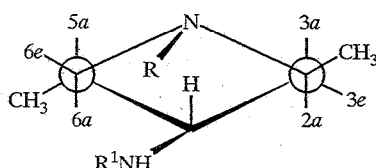


$R = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_5$; $R^1 = \text{арил, гетарил, алкил}$

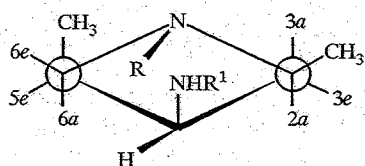
Схема 2



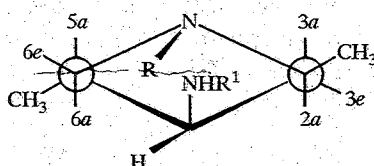
А: $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5, R = \text{CH}_3$ (30%);
 $R^1 = 2\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}, R = \text{CH}_3$ (15%)



Б: $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5, R = \text{CH}_3$ (23%);
 $R^1 = 2\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}, R = \text{CH}_3$ (12%)



не обнаружен

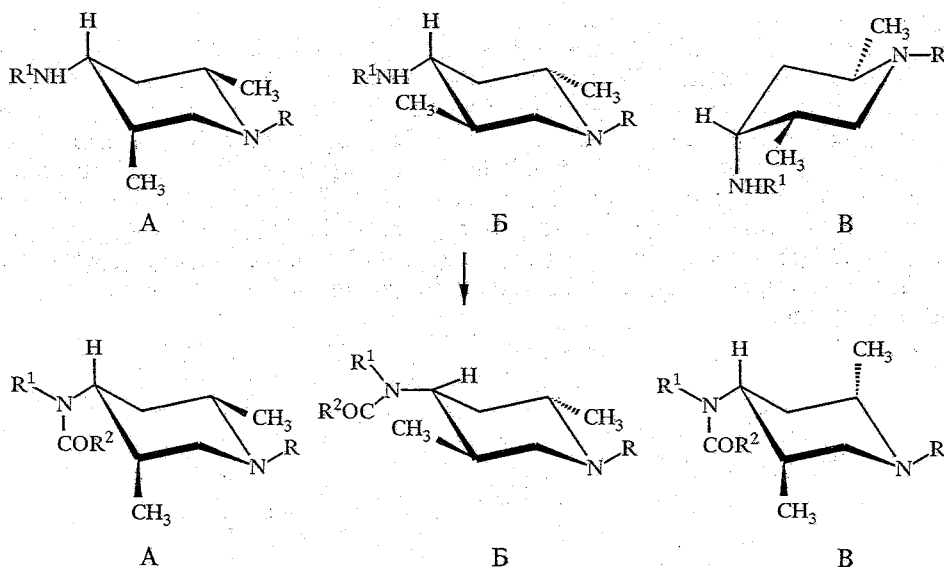


В: $R^1 = C_6H_5$, $R = CH_3$ (20%);
 $R^1 = 2-C_5H_4N$, $R = CH_3$ (8%)

Впервые индивидуальные изомеры 1,2,5-триметил-4-N-фениламинопиперидина описаны в работе [4], в которой установлено строение двух хроматографически выделенных стереоизомеров — с *цис*-2*e*,5*a*- и *транс*-2*e*,5*e*-расположением метильных групп и экваториально ориентированной фениламинной группой. В работе [43] было показано, что наряду с этими двумя изомерами образуется и третий, который имеет строение 1-метил-2*e*,5*e*-диметил-4*a*-фениламинопиперидина. Аналогичные результаты получены при хроматографическом разделении 1,2,5-триметил-4-N-(2-пиридил)аминопиперидина.

Косвенным подтверждением образования трех стереоизомеров в ряду 1-замещенных 2,5-диметил-4-N-аминопиперидинов является выделение при их ацилировании трех стереоизомерных аминопиперидинов [43—46] (схема 3). При установлении конфигурации и конформации этих изомеров использованы методы высокочастотной спектроскопии ЯМР [43, 44], РСА [45] и масс-спектрометрии [47].

Схема 3



XVII $R^1 = R^2 = C_6H_5$, $R = CH_3$; XVIII $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C_2H_5$, $R = CH_2CH_2C_6H_5$

Следует отметить, что при ацилировании индивидуальных стереоизомеров 1,2,5-триметил-4-N-фениламинопиперидина в изомере амида XVIIВ пиперидиновый цикл оказывается конвертированным по отношению к исходному стереоизомеру — амину XVIIВ, т. е. метильные группы имеют менее выгодную диаксиальную конформацию. Причиной этого служит объемный амидный заместитель при атоме С(4), который стремится занять экваториальное положение, что приводит к интерконверсии цикла. Существенная зависимость вицинальных КССВ от растворителя в изомере XVIIВ указывает, тем не менее, что при явном преобладании конформации

2a, 4e, 5a существует равновесие $2a, 4e, 5a \rightleftharpoons 2e, 4a, 5e$, которое сдвигается в сторону диэкваториальной формы при переходе от C_6D_6 к полярному растворителю $CDCl_3$ [44].

Образование 1e-(2-фенилэтил)-2a,5a-диметил-4a-(N-пропиониланилидо)пиперидина (XVIIIb), наиболее активного стереоизомера анальгетического препарата «Фенаридин» [48, 49], можно объяснить аналогичным образом.

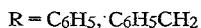
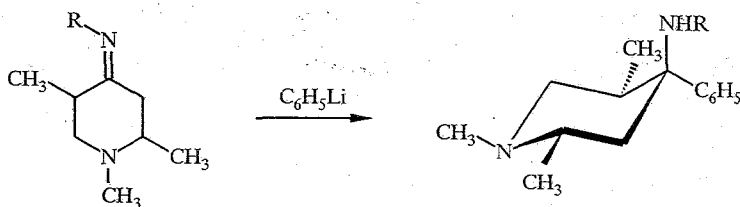
Таким образом, выделение в результате восстановления 1-замещенных 2,5-диметил-4-N-иминопиперидинов трех стереоизомеров свидетельствует о равновероятных аксиальной и экваториальной атаках гидридного водорода связи $C=N$ *транс*-2e,5e-изомеров иминов XV и аксиальной атаке по связи $C=N$ *цис*-2e,5a-изомеров этих иминов. Экваториальная атака в данном случае не реализуется по стерическим причинам.

2. Взаимодействие с металлоорганическими соединениями

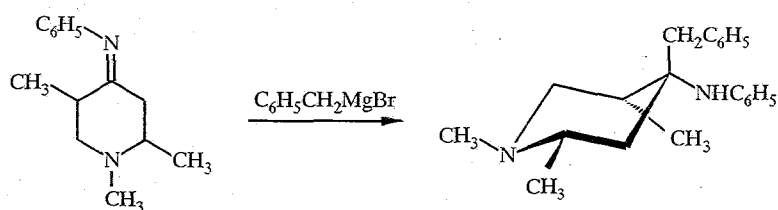
Исследование взаимодействия 1-замещенных 2,5-диметил-4-N-арил-иминопиперидинов с металлоорганическими соединениями имеет, как правило, целью, с одной стороны — поиск в ряду образующихся производных 4-аминопиперидина физиологически активных соединений, с другой — использование таких соединений как синтонов для получения различных гетероциклов, в том числе со спироструктурой.

При взаимодействии таких иминов с реагентами Гриньяра следует ожидать образование четырех геометрических изомеров. В действительности же образование всех четырех изомеров не наблюдается.

В зависимости от строения металлоорганического реагента его присоединение протекает с образованием одного (стереоспецифично) или нескольких (нестереоспецифично) изомеров. Стереохимия присоединения металлоорганических соединений к γ -иминопиперидинам до наших работ не исследовалась. Можно было предположить, что, как и в случае иминов ряда 2-R-замещенного циклогексанона, преимущественная экваториальная атака $RMgX$ по связи $C=N$ приведет к преимущественному образованию *цис*-изомеров аминов с аксиальным расположением N-ариламинных фрагментов. Это происходит при взаимодействии 1,2,5-триметил-4-N-фенил(бензил)иминопиперидинов с фениллитием [50, 51]. Строение выделенных изомеров установлено методом разностной спектроскопии ЯЭО. Они имеют строение 1-метил-2e,5e-диметил-4e-фенил-4a-N-фенил(бензил)аминопиперидинов.



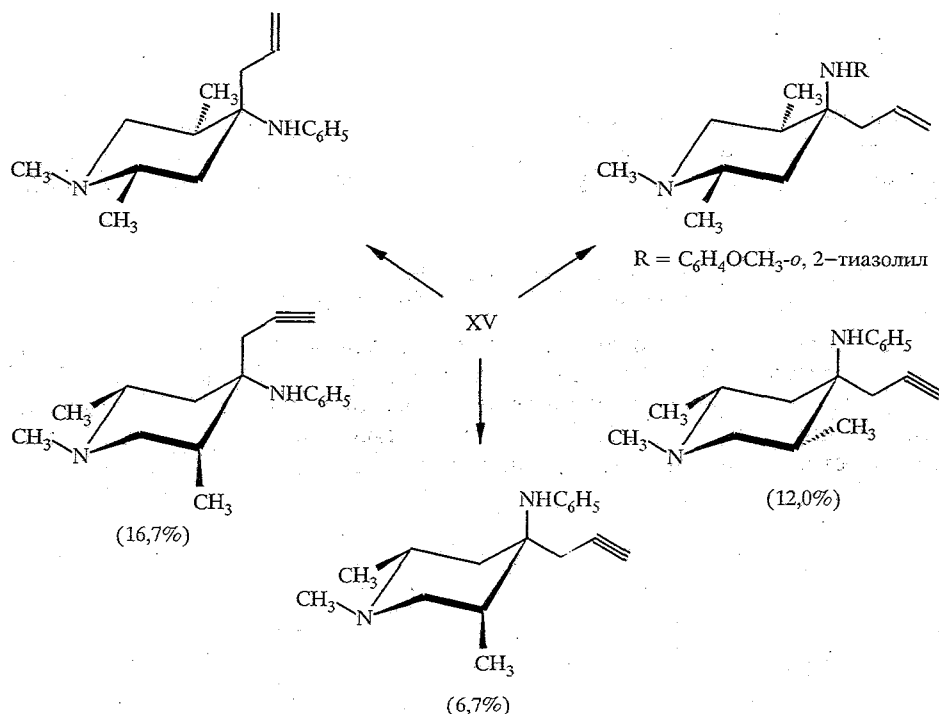
Взаимодействие имина I с бензилмагнийбромидом протекает также стереоспецифично с образованием одного изомера. В работе [52] из 1,2,5-триметилпиперидин-4-она и бензилмагнийбромида получен тоже только один изомер 1,2,5-триметил-4-бензилпиперидин-4-ола. Существенно, что из имина I и бензилмагнийбромида получен 1-метил-2e,5a-диметил-4a-бензил-4e-N-фениламинопиперид, т. е. в этом случае происходит аксиальное вступление бензильного радикала [51].



Вероятно, реакции имина I с фениллитием и бензилмагнийбромидом протекают по различным механизмам, соответственно через четырехчленное переходное состояние и с участием стабилизированного резонансом бензил-аниона, что обуславливает стереоспецифичность этих реакций.

В отличие от этого, взаимодействие γ -иминопиперидинов с аллил(пропаргил)магнийбромидом протекает нестереоспецифично и приводит к образованию смеси стереоизомеров путем аксиальной и экваториальной атак [51, 53, 54]. Ввиду близкой хроматографической подвижности 4-аллил-4-N-ариламинопиперидинов выделить в чистом виде все стереоизомеры не удастся. Однако в случае аллильного производного выделены индивидуальные стереоизомеры с аксиальной и экваториальной ориентацией ариламинового фрагмента.

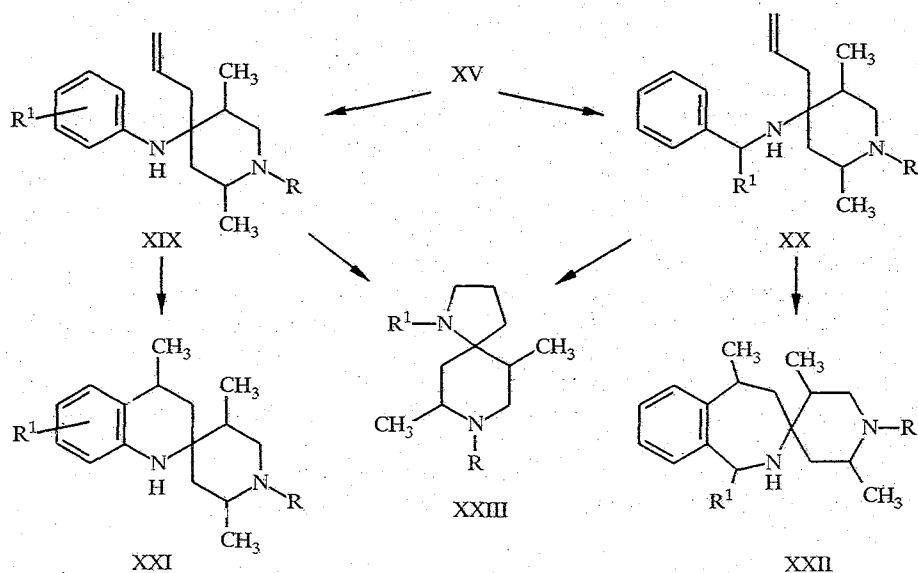
В случае 1,2,5-триметил-4-пропаргил-4-N-фениламинопиперидина были выделены три индивидуальных изомера, охарактеризованных спектрально [51].



Соответствующее сочетание в одной молекуле двух или более групп, способных к взаимодействию с последующей трансформацией в гетероцикл, позволяет осуществить синтез алкалоидоподобных соединений.

Продукты присоединения аллилмагнийбромид к γ -иминопиперидинам — замещенные гомоаллиламины XIX, XX — использованы в синтезах новых гетероциклических спирособъединений: 1,2,3,4-тетрагидроспиро [хинолин-2,4'-пиперидинов] (XXI), 1,2,4,5-тетрагидро-3Н-спиро [бенз-2-азепин-3,4'-пиперидинов] (XXII) и спиро [пирролидин-2,4'-пиперидинов] (XXIII). При кислотной циклизации 4-аллил-4-N-ариламинозамещенных пиперидинов с

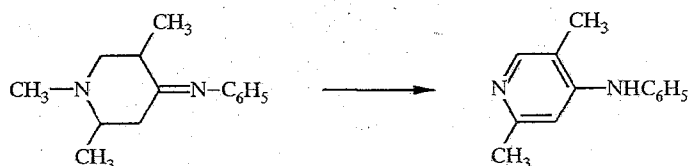
выходом 30...77% получены спираны XXI [53, 55], а из 4-аллил-4-N-бензил(1-фенилэтил)аминопиперидинов — спиросоединения XXII (выход 20...52%) [56, 57].



Другое направление циклизации γ -аллил- γ -ариламинопиперидинов XIX, XX связано с реакцией аминотеркурирования и замыканием аллильного радикала на атом азота с образованием спиранов XXIII (выход 17...23%) [58].

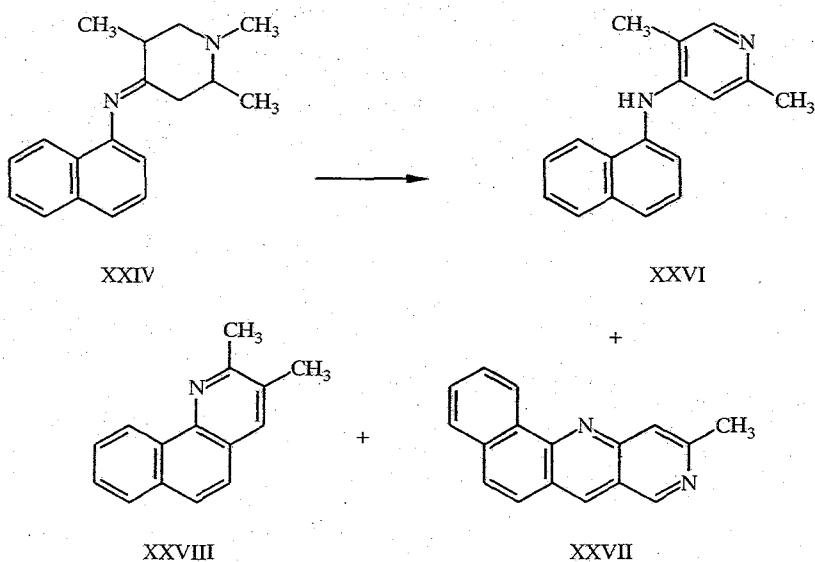
КАТАЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 1,2,5-ТРИМЕТИЛ-N-(ПИПЕРИДИЛИДЕН-4)АРИЛАМИНОВ

Каталитические превращения этих производных изучены недостаточно, однако показано, что на катализаторе марки К-12 при 410...415 °С 1,2,5-триметил-4-фенилиминопиперидин превращается в 2,5-диметил-4-фениламинопиридин [59, 60], что можно рассматривать как метод синтеза труднодоступных ариламинопиперидинов и их производных.

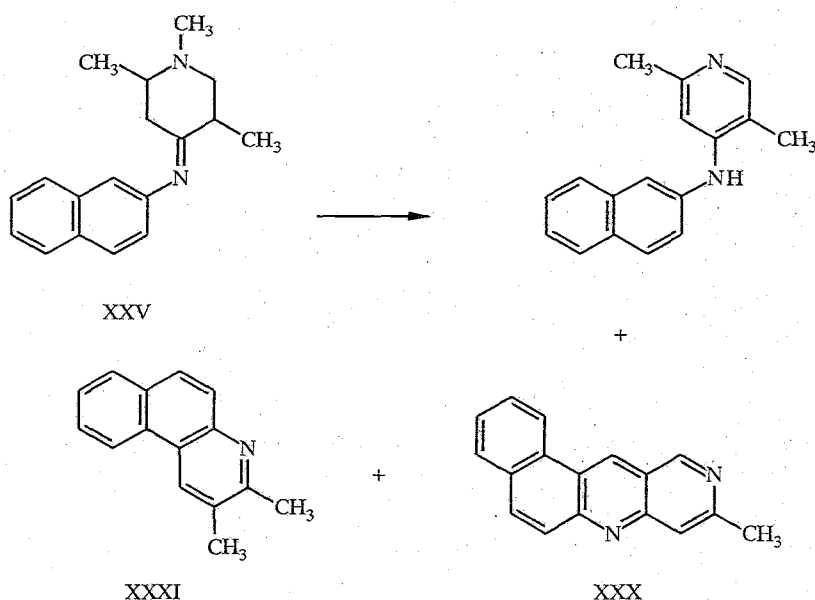


Для получения соединений, содержащих нафтиридиновый цикл, предложено использовать N-(1,2,5-триметилпиперидилиден-4)- α -(XXIV) и β -(XXV) зафтиламины [61, 62].

На катализаторе марки К-16 при 380...420 °С из имина XXIV получены N-(2,5-диметилпиперидил-4)- α -нафтиламин (XXVI), 9-метилнафто[1,2-b]-[1,6]нафтиридин (XXVII) и 2,3-диметил-4-азафенантрен (XXVIII).



В аналогичных условиях из имина XXV получены N-(2,5-диметилпиперидил-4)- β -нафтиламин (XXIX), 9-метилнафто[2,1-b][1,6]нафтиридин (XXX) и 2,3-диметил-1-азафенантрин (XXXI).



Данные соединения образуются в результате сопряженных и последовательных реакций дегидрирования и N-деметилирования пиперидинового цикла, гидрирования связи C=N и дегидрациклизации исходных иминов.

Среди синтезированных в нашей лаборатории γ -имино(амино)пиперидинов и их производных найдены вещества, обладающие анальгетической активностью, сравнимой с активностью промедола, антидепрессанты и психостимуляторы, вещества, обладающие высокой антисекреторной активностью, блокаторы кальциевых каналов и т. д.

Приведенная в настоящем обзоре информация обобщает результаты первого этапа изучения иминов и енаминов — производных пиперидина. Если учесть, что в настоящее время разработаны доступные методы синтеза γ -пиперидинов с различным характером заместителей и их положением в цикле, то и на этом первом этапе развитие химии указанных гетероциклических соединений имеет большие перспективы, особенно в

связи с поиском эффективных физиологически активных веществ, что уже подтверждено практикой.

Перспективным является также использование иминов и енаминов с фрагментами пиперидина (пиперидеина) как синтонов для получения сложных по строению, в ряде случаев подобных алкалоидам, азотсодержащих гетероциклов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Enamines: Synthesis, structure and reactions / Ed. by Cook A. G. N. — N.Y.: Marcel Dekker, 1969. — 515 p.
2. Минбаев Б. У. Шиффовы основания. — Алма-Ата: Наука, КазССР, 1989. — 140 с.
3. Кузнецов В. В., Простаков Н. С. // ХГС. — 1990. — № 1. — С. 5.
4. Вартанян Р. С. // Хим.-фарм. журн. — 1983. — № 5. — С. 540.
5. Кузнецов В. В. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — № 7. — С. 61.
6. Алиев А. Э., Кузнецов В. В., Гайворонская Л. А., Простаков Н. С. // ХГС. — 1989. — № 10. — С. 1405.
7. Простаков Н. С., Фомичев А. А., Головцов Н. И., Резаков В. А., Варламов А. В. // ЖОрХ. — Т. 24. — С. 2313.
8. Простаков Н. С., Гайворонская Л. А., Санкар К. Дас, Захаров В. Ф. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. — 1981. — Т. 24. — С. 1490.
9. Резаков В. А., Дас С. К., Фомичев А. А., Простаков Н. С. // ХГС. — 1986. — № 10. — С. 1367.
10. Михайлов В. И., Шолле В. Д., Коган Е. Ш., Розанцев Э. Т. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1976. — № 7. — С. 1639.
11. Alam M., Baty J. D., Jones G., Moore C. // J. Chem. Soc. (C). — 1969. — N 11. — P. 1520.
12. Barluenga J., Aznar F., Cabal M.-P., Cano F. H., Foces-Foces C. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1988. — N 18. — P. 1247.
13. Barluenga J., Aznar F., Cabal M.-P., Valdes C. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1990. — N 3. — P. 633.
14. Huisgen R., Herbig K. // Ann. — 1965. — Bd 688. — S. 98.
15. Кузнецов В. В., Дас С. К., Гайворонская Л. А., Захаров В. Ф., Простаков Н. С. // Деп. в ВИНТИ. — № 5036, 12.07.84 // РЖхим. — 1984. — 22Ж225.
16. Кузнецов В. В., Стащенко Е. Е., Гайворонская Л. А., Простаков Н. С. // Деп. в ОНИИТЭ-Хим. — № 714-хп, 29.05.86.
17. Стащенко Е. Е., Кузнецов В. В., Гайворонская Л. А., Захаров П. И., Простаков Н. С. // Деп. в ВИНТИ. — 6849, 25.09.86 // РЖхим. — 1987. — 2Б1129.
18. Кузнецов В. В., Гайворонская Л. А., Муругова Л. А., Простаков Н. С. // ХГС. — 1986. — № 7. — С. 943.
19. А. с. 1384579 СССР / Гайдарова Е. Л., Гришина Г. В., Потапов В. М., Корнилов М. Ю., Кожинская М. В. // Б. И. — 1988. — № 12.
20. Гришина Г. В., Гайдарова Е. Л., Алиев А. Э. // ХГС. — 1992. — № 10. — С. 1369.
21. Гришина Г. В., Гайдарова Е. Л., Алиев А. Э. // Тез. докл. V Всесоюз. конф. по химии азотсодерж. гетероцикл. соед. — Черногоровка, 1991. — Ч. 2. — С. 101.
22. Grishina G. V., Gaydarova E. L. // Synlett. — 1992. — N 1. — P. 64.
23. Шостаковский М. Ф., Минбаев Б. У., Агашкин О. В. // ДАН. Сер. хим. — 1980. — Т. 251. — С. 1144.
24. Кузнецов В. В., Мобио И. Г., Тапан К., Литвинов А. Ж. // Тез. докл. 9-й мол. конф. по синт. и природн. физиолог. акт. соед. — Ереван, 1988. — С. 3.
25. Мандал Т. К., Мобио И. Г., Кузнецов В. В., Литвинов А. Ж., Денисов Е. Н., Федоров В. О., Андреева Е. И., Солдатенков А. Т., Простаков Н. С. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — № 6. — С. 28.
26. Кузнецов В. В., Наумов Ю. И., Минаев Л. И., Андреева Е. И., Простаков Н. С. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — № 6. — С. 24.
27. Fusco R., Bianchetti G., Rossi S. // Gaz. chim. ital. — 1961. — Vol. 91. — P. 825.
28. Belsky J. // Tetrah. Lett. — 1970. — N 52. — P. 4597.
29. Cordonnier G., Sliwa H. // J. Heterocycl. Chem. — 1987. — Vol. 24. — P. 111.
30. Пилосян С. Г., Добаева В. В., Енюкан Б. Д., Абгарян Э. А., Нороян А. С. // Арм. хим. журн. — 1988. — Т. 41. — С. 687.
31. Augustine R. L. // J. Org. Chem. — 1958. — Vol. 23. — P. 1853.
32. Birkofer L., Kim S. M., Engels H. D. // Chem. Ber. — 1962. — Bd 95. — S. 1495.
33. Danishefsky S., Cavanaugh R. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 2959.
34. Brannjck K. C., Burpitt R. D., Goodlett V. W., Thweatt J. G. // J. Org. Chem. — 1964. — Vol. 29. — P. 813.
35. Nakanishi M., Yatabe M., Hamana M. // Heterocycles. — 1975. — Vol. 3. — P. 287.

36. *Hamana M., Saeki S.* // J. Jap. Chem. — 1979. — N 123. — P. 219. РЖХим. — 1980. — 7Ж275.
37. Pat. 7436380 Jap. // С. А. — 1974. — Vol. 81. — 91361.
38. *Пралиев К. Д., Манатаусов Д. М., Беликова Н. А., Соколов Д. В., Куриленко В. М., Хлиенко Ж. Н., Моисеева Л. М.* // Хим.-фарм. журн. — 1980. — № 9. — С. 58.
39. *Вартанян Р. С., Мартиросян В. О., Власенко Э. В., Дургарян Л. К., Азливян А. С.* // Хим.-фарм. журн. — 1981. — № 3. — С. 43.
40. *Простаков Н. С., Фомичев А. А., Гайворонская Л. А., Головцов Н. И., Дас С. К.* // ХГС. — 1982. — № 11. — С. 1512.
41. *Вартанян Р. С., Мартиросян В. О., Вартанян С. А., Власенко Э. В., Дургарян Л. К., Азливян А. С.* // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 5. — С. 562.
42. *Вартанян Р. С., Мартиросян В. О., Матевосян Л. В., Вартанян С. А.* // Арм. хим. журн. — 1987. — Т. 40. — № 9. — С. 593.
43. *Кузнецов В. В., Гайворонская Л. А., Фомичев А. А., Ромеро Р. М., Простаков Н. С.* // ХГС. — 1987. — № 7. — С. 949.
44. *Фомичев А. А., Ромеро Р. М., Головцов Н. И., Кузнецов В. В., Простаков Н. С.* // ХГС. — 1988. — № 1. — С. 54.
45. *Карапетян А. А., Стручков Ю. Т., Тимофеева Т. В., Мартиросян В. О., Вартанян Р. С., Вартанян С. А.* // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 5. — С. 565.
46. *Гайворонская Л. А., Капитоненко Т. А., Дас С. К., Бурди Н. З., Закс А. С., Простаков Н. С.* // Хим.-фарм. журн. — 1984. — № 9. — С. 1076.
47. *Стащенко Е. Е., Захаров П. И., Кузнецов В. В., Гайворонская Л. А., Субботин Б. С., Простаков Н. С.* // ХГС. — 1988. — № 6. — С. 813.
48. *Вартанян Р. С., Мартиросян В. О., Вартанян С. А., Енчоян А. П., Власенко Э. В., Дургарян Л. К., Азливян А. С., Вальдман А. В.* // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 5. — С. 573.
49. А. с. 736583 СССР // Б. И. — 1985. — № 44.
50. *Назаров И. Н., Простаков Н. С., Михеева Н. Н., Добрынин В. Н.* // Изв. вузов. Химия и хим. технология. — 1958. — Т. 11. — С. 726.
51. *Кузнецов В. В., Гайворонская Л. А., Ромеро Р. М., Стащенко Е. Е., Захаров П. И., Простаков Н. С.* // ХГС. — 1987. — № 7. — С. 954.
52. *Простаков Н. С., Гайворонская Л. А., Михайлова Н. М., Кириллова Л. М.* // ЖОХ. — 1963. — Т. 33. — С. 2573.
53. *Простаков Н. С., Кузнецов В. В., Стащенко Е. Е.* // ХГС. — 1989. — № 11. — С. 1514.
54. *Кузнецов В. В., Алиев А. Э., Ланцетов С. В., Двужилов А. С., Простаков Н. С.* // ХГС. — 1991. — № 7. — С. 942.
55. *Кузнецов В. В., Простаков Н. С.* // Тез. докл. 5-го Всесоюз. симпозиума по орг. синтезу. — М., 1988. — С. 176.
56. *Кузнецов В. В., Ланцетов С. В., Алиев А. Э., Варламов А. В., Простаков Н. С.* // Тез. докл. V Всесоюз. конф. по химии азотсодерж. гетероцикл. соед. — Черногоровка, 1991. — С. 237; РЖхим. — 1992. — 10Ж243.
57. *Кузнецов В. В., Ланцетов С. В., Алиев А. Э., Варламов А. В., Простаков Н. С.* // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 1528.
58. *Ланцетов С. В., Кузнецов В. В., Симеони Л. А., Простаков Н. С., Варламов А. В.* // Тез. докл. 27-й научн. конф. Ф-та физ.-мат. и естеств. наук, РУДН. — М., 1991. — С. 187; РЖхим. — 1992. — 3Ж259.
59. *Простаков Н. С., Шахпаронова Л. А., Кириллова Л. М.* // ЖОХ. — 1964. — Т. 34. — С. 3231.
60. *Простаков Н. С., Кириллова Л. М., Пхальгумани Д., Шахпаронова Л. А., Зволинский В. П.* // ХГС. — 1967. — № 8. — С. 1068.
61. *Простаков Н. С., Плешаков В. Г., Холдарова Т., Зволинский В. П., Плаксий Л. Н.* // ХГС. — 1972. — № 3. — С. 378.
62. *Простаков Н. С., Плешаков В. Г., Холдарова Т., Зволинский В. П., Плаксий Л. Н.* // ХГС. — 1972. — № 10. — С. 1400.