ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXVIII, № 3, 1975

УДК 541.63+542.91+547.822.3+543.51

КОНФОРМАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В РЯДУ ПИПЕРИДИНОВ

А. О. ТОСУНЯН, В. Н. МАДАКЯН, Р. Г. МИРЗОЯН и С. А. ВАРТАНЯН
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 16 VII 1973

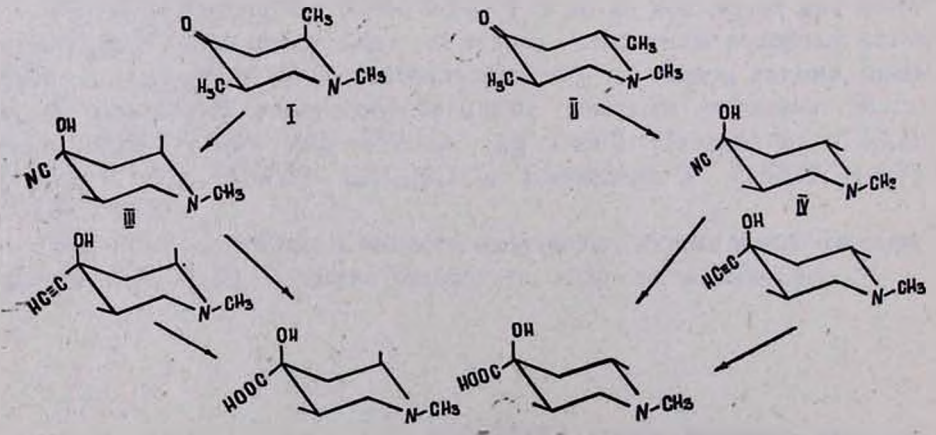
Исходя из *цис*- и *транс*-1,2,5-триметил-4-пиперидонов (I, II) получены соответственно *цис*- и *транс*:- 1,2,5-триметил-4-окси-4-цианопиперидины (III, IV), 1,2,5-триметил-4-спирогидантоино-5-пиперидины (V, VI), 1,2,5-триметил-4-амино-4-цианпиперидины (VII, VIII), метиловые эфиры 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (IX, X) и 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновые кислоты (XI, XII).

С помощью ГЖХ, ТСХ, масс-спектрометрии и химических корреляций определены конфигурации этих соединений.

Рис. 2, табл. 1, библ. ссылок 9.

В настоящей работе изучена конфигурация геометрических изомеров 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты [1]. Нами разделены *цис*- и *транс*-1,2,5-триметил-4-пиперидоны (I, II) по известной прописи, в которой указано, что в *цис*-форме метильные группы находятся в положениях 2 и 5 (еа), а в *транс*-форме—в (ее) [2]. Известно, что при переводе пиперидона в его производные конформация цикла остается нетронутой [3].

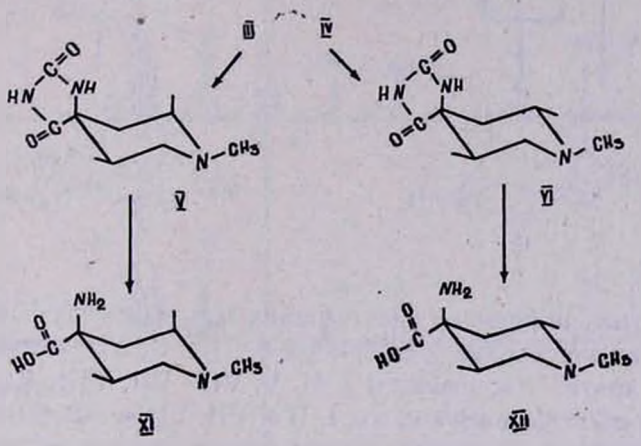
Исходя из вышеизложенного можно принять, что при синтезе оксинитрилов из *цис*- и *транс*-пиперидонов (I, II) получаются *цис*- и *транс*-оксинитрилы III, IV [4], соответственно. Пространственное строение стереоизомерных оксинитрилов III, IV установлено на основании их конфигуративной связи с ацетиленовыми спиртами и образующимися из них стереоизомерными оксикислотами [5].



Хроматографирование III, IV на бумаге FN I восходящим методом при комнатной температуре показало чистоту этих соединений.

Взаимодействием III, IV с карбонатом аммония в водной среде получены *цис-* и *транс*-гидантоины (V, VI). Так как в исходных оксинитрилах III, IV OH аксиальна, то в результате перехода к гидантоинам V, VI OH замещается NH группой в аксиальном положении, а C=O группа—в экваториальном [6]. Чистота двух изомерных гидантоинов проверена ТСХ.

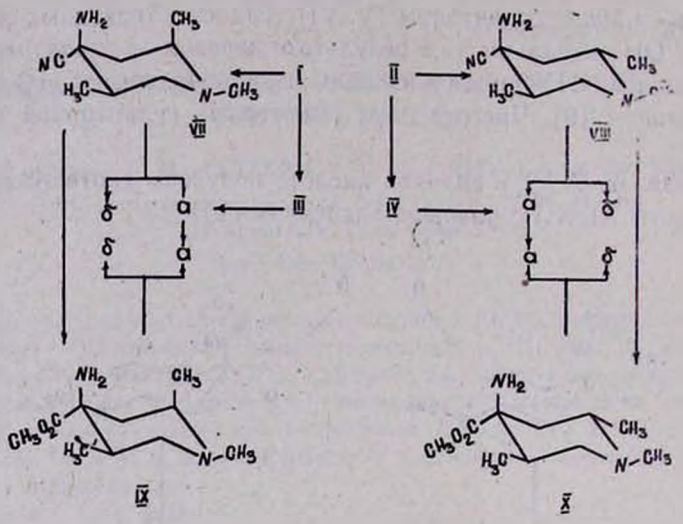
Гидролизом V, VI в соляной кислоте получены соответствующие α-аминокислоты XI, XII с разными значениями pH.



С другой стороны, взаимодействием исходных пиперидонов I, II с хлористым аммонием и цианистым калием одновременно (по Зелинскому-Стадникову) были получены два эпимерных 1,2,5-триметил-4-амино-4-цианопиперидина (VII, VIII). С помощью ТСХ нам удалось выделить две фракции из каждого стереоизомера (VII, а, б) и (VIII, а, б). Для корреляции конфигурации последних синтез аминонитрилов VII, VIII проведен другим способом—пропусканием тока аммиака через метанольные растворы III, IV при 60°. С помощью ГЖХ установлено, что *транс*-изомер является индивидуальным продуктом, а *цис*-содержит 12% *транс*-изомера. С помощью ТСХ показано, что VII, VIII, полученные последним методом, идентичны VII а и VIII а, полученным первым методом. Т. пл. пикратов VII и VIIa, VIII и VIIIa совпадают. Таким образом, показано, что NH_2 группа в VIIa, VIIIa—аксиальная.

Алкоголизом VII, VIII в метиловом спирте, насыщенном хлористым водородом [7], получены метиловые эфиры 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (IX, X). Аналогично вышеописанному и в этом случае выделены две фракции из каждого стереоизомера (IXа, б) и (Х а, б). Показано, что IXа идентичен сложному эфиру, полученному при алкоголизе VIIa, а Xа—VIIIa. С помощью ГЖХ показано, что соотношение IXа и IXб составляет 75:25, а Xа и Xб—70:30.

Гидролизом IXa и Xa получены α-аминокислоты XI, XII с NH_2 группой в аксиальном положении.



Нами сделана попытка идентифицировать масс-спектрометрическим методом синтезированные конформеры по C_2 и C_5 положениям [8].

Были сняты масс-спектры I, II, V, VI и VII, VIII. Как видно из рис. 1, масс-спектры конформеров I, II и VII, VIII качественно одинаковы, что говорит об их незначительной энергетической разнице. Однако при переходе к гидантоинам V, VI энергетическая разность увеличивается настолько, что четко отражается в их масс-спектрах (рис. 2). Действительно, стереохимические различия между V и VI проявляются, главным образом, в уменьшении интенсивности пика молекулярного иона и пика иона с M-15 при переходе от *транс*-VI к *цис*-V конформеру.

Кроме того, различия в масс-спектрах проявляются в изменении отношения $\frac{JM^+}{J70}$ и $\frac{JM^+}{J42}$. Для *транс*-VI $\frac{JM^+}{J70} \approx 4$, $\frac{JM^+}{J42} \approx 2$, а для *цис*-V $\frac{JM^+}{J70} \approx 50$, $\frac{JM^+}{J42} \approx 40$.

Известно [9], что пик иона с m/e 70 для 1,2-диметилпиперидона образуется из иона M-15 при элиминировании молекулы этилена по типу ретродиенового распада. А в случае V и VI ион с m/e 70 образуется при элиминировании замещенного этилена.

Ион с m/e 42 имеет структуру $CH_2=\overset{+}{N}=CH_2$ [8]. Масс-спектры V, VI были сняты многократно, при этом колебания относительной интенсивности пиков ионов M^+, M-15, m/e 70 и m/e 42 составляют примерно 5—10%. Таким образом, качественные отличия масс-спектров позволяют уверенно и однозначно различить V от VI.

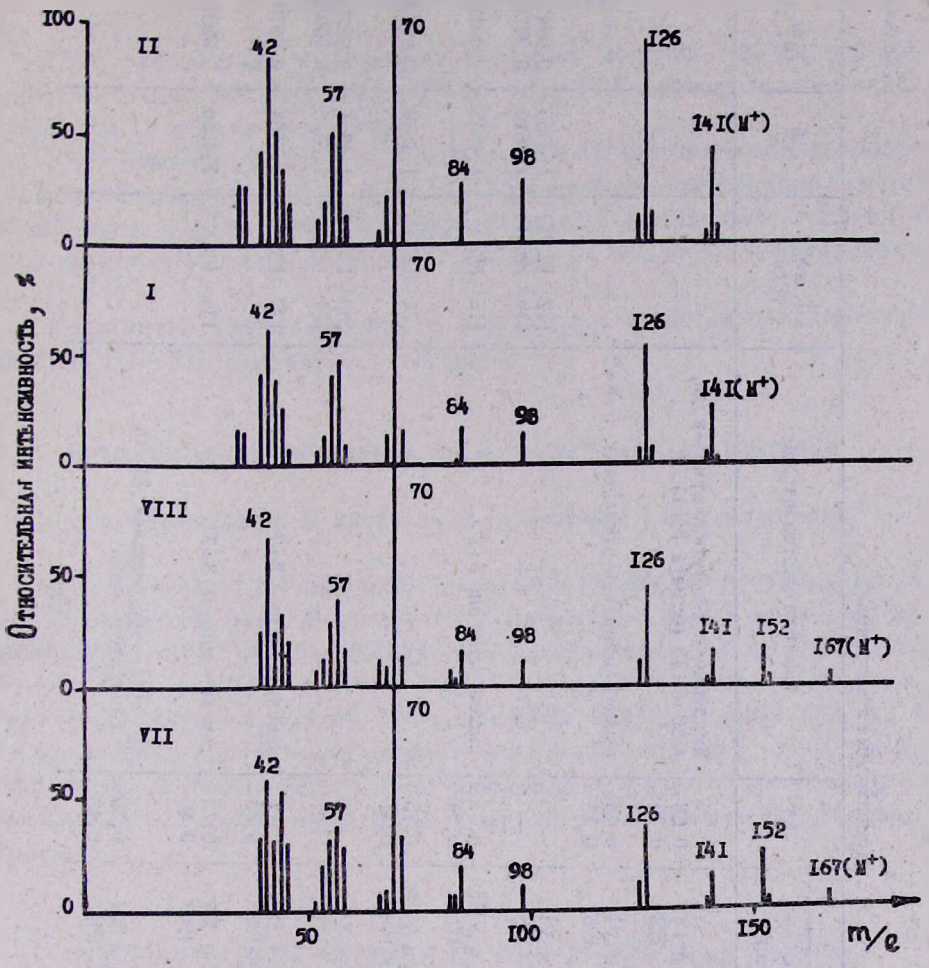

II
I
VIII
VII
42
57
70
84
98
126
141(M+)
141
152
167(M+)
100
50
0
Относительная интенсивность, %
m/e

Рис. 1.

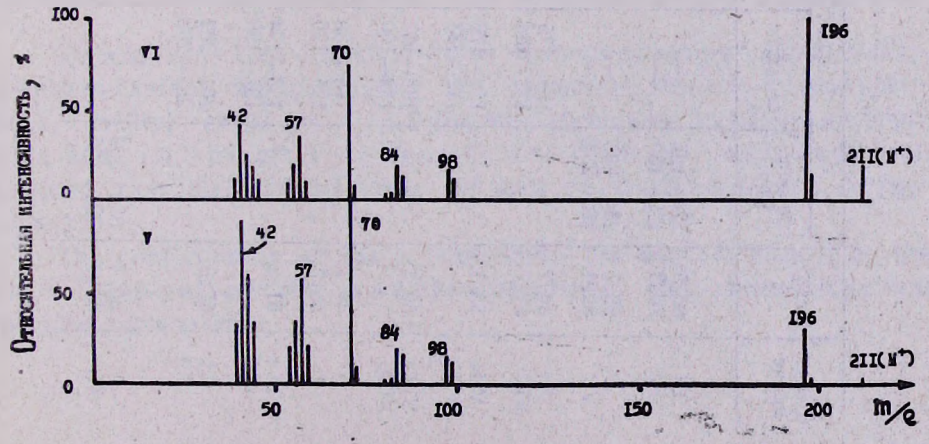

VI
V
42
57
70
84
98
196
211(M+)
100
50
0
Относительная интенсивность, %
150
200
m/e

Рис. 2.

Таблица

Производные пиперидина

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С: соединения	Т. пл., °С: пикрата	Т. пл., °С: пробы смешения	R_f	Система растворителей	Т. кип., °С/*мм*	n_D^{20}	d_4^{20}
III	86,5	124—125	—	III и IV	0,68	амилспирт-ди-*н*-бутил. эфир—вода, 80 : 7 : 13 (бумага FN 1)	—	—	—
IV	70,3	129—130	—	122—123	0,75	" "	—	—	—
V	98,7	234—235	—	V и VI	0,48	гексан—пиридин—этилацетат, 5 : 8 : 2	—	—	—
VII	89,4	263—264	—	195—196	0,75	" "	—	—	—
VII	34,7	—	174—175	VII и VIII	—	—	122—123/11	1,4830	0,9943
VIII	31,7	—	183—184	162—163*	—	—	119—120/10	1,4810	0,9874
VIIa	55,1	—	178—179	VIIa и VIIб	0,87	гексан—ацетон, 3 : 7	116—117/8	1,4845	0,9912
VIIб	—	—	182—183	174—175*	0,54	" "	—	—	—
VIIIa	50,5	—	186—187	VIIIa и VIIIб	0,75	" "	124—125/9	1,4850	0,9922
VIIIб	—	—	189—190	183—184*	0,47	" "	—	—	—
IX	44,7	—	188—189	IX и X	—	—	130—132/19	1,4661	0,9886
X	53,6	—	195—196	183—184*	—	—	131—132/18	1,4672	0,9903
IXa	61,0	—	193—194	IXa и IXб	0,77	гексан—ацетон, 3 : 7	127—128/18	1,4654	0,9912
IXб	—	—	197—198	188—189*	0,33	" "	—	—	—
Xa	57,6	—	201—202	Xa и Xб	0,73	гексан—ацетон, 3 : 7	134—135/18	1,4710	0,9924
Xб	—	—	207—208	195—196*	0,40	" "	—	—	—
X	55,3	308—309	—	XI и XII	0,55	бутанол — 3%, аммиак, 35 : 15 силикагель—гипс	—	—	—
XII	51,4	324—325	—	244—245*	0,48	"	—	—	—

* Пикратов.

Экспериментальная часть

ГЖХ проводилась на «Хром-2», стальная колонка, l 85 *см*, d 6 *мм*, хроматон N-AW DMCS siliconic XE-60—5%. ТСХ проводилась на окиси алюминия II степени активности.

1,2,5-Триметил-4-окси-4-цианопиперидин, 1,2,5-триметил-4-спирогидантоино-5-пиперидин, 1,2,5-триметил-4-амино-4-цианопиперидин, метиловый эфир 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты и 1,2,5-триметил-4-аминопиперидин-4-карбоновая кислота синтезированы по [1] и [7].

Константы, характеризующие конформеры синтезированных соединений III—XII, приведены в таблице.

ԿՈՆՖՈՐՄԱՑԻՈՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆ ՊԻՊԵՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄ

Հ. Հ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ, Վ. Ն. ՄԱԴԱԿՅԱՆ, Ռ. Հ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

ցիս- և տրանս-1,2,5-Տրիմեթիլ-4-պիպերիդոններից (I, II) ստացված են համապատասխան ցիս- և տրանս-1,2,5-տրիմեթիլ-4-օքսի-4-ցիանպիպերիդիններ (III, IV), 1,2,5-տրիմեթիլ-4-սպիրոհիդանտոինո-5-պիպերիդիններ (V, VI), 1,2,5-տրիմեթիլ-4-ամինո-4-ցիանպիպերիդիններ (VII, VIII), 1,2,5-տրիմեթիլ-4-ամինոպիպերիդին-4-կարբոնաթթվի մեթիլ էսթերներ (IX, X) և 1,2,5-տրիմեթիլ-4-ամինապիպերիդին-4-կարբոնաթթուներ (XI, XII), որոնց կոնֆորմացիան հաստատված է գազ-հեղուկային և նրբաշերտ քրոմատագրաֆիաների, մասս-սպեկտրոմետրիայի և քիմիական փոխարկումների օգնությամբ։

CONFORMATION STUDIES IN THE PYPERIDINE SERIES

H. H. TOSSUNIAN, V. N. MADAKIAN, R. H. MIRZOYAN and S. H. VARTANIAN

Cis and *trans* 1,2,5-trimethyl-oxy-4-cyanopyperidines 1,2,5-trimethyl--4-spirohydantoino-5-pyperidines 1,2,5-trimethyl-4-amino-4-cyanpyperidines, methyl esters of 1,2,5-trimethyl-4-aminopyperidine-4-carbonic acids and 1,2,5-trimethyl-4-aminopyperidine-4-carbonic acids have been obtained from the corresponding *cis* and *trans* 1,2,5-trimethyl-4-pyperidones.

The configuration of these compounds has been confirmed by the aid of liquid-gas and thin layer chromatography, mass-spectrometry and chemical correlation.

ЛИТЕРАТУРА

1. *С. А. Вартанян, А. О. Тосунян, В. Н. Мадакян,* Арм. хим. ж., 25, 163 (1971).
2. *И. Н. Назаров, Н. И. Швецов,* Изв. АН СССР, 1959, 2161.
3. *Н. И. Швецов, В. Ф. Кучеров,* ДАН СССР, 126, 1017 (1959).
4. *И. Н. Назаров, В. В. Унковский,* ЖОХ, 26, 3181 (1956).
5. *И. Н. Назаров, В. В. Унковский, И. А. Мохир, Г. С. Гусакова,* ЖОХ, 29, 2292 (1959).
6. *G. Hajdukovic, M. G. Regnier, M. L. Martin,* C. r., 272, 330 (1971); C. r., 268, 1887 (1969).
7. *С. А. Вартанян, А. О. Тосунян, М. Р. Багдасарян, В. Н. Мадакян,* Арм. хим. ж., 27, 417 (1974).
8. *Н. С. Вульфсон, В. И. Зарецкий, В. Л. Содовская, С. Н. Ананченко, И. В. Торгов,* ДАН, 158, 385 (1964).
9. *Р. А. Хмельницкий, Н. А. Клюев, С. В. Никитина, А. И. Виноградова,* ЖОрХ, 7, 391 (1971); *A. M. Duffield, H. Budzikiewicz, D. H. Williams, C. Djerassi,* J. Am. Chem. Soc., 87, 810 (1965).