

2,3,4,5-Тетрагидропиридин (Δ^1 -пиперидеин) и его производные. Синтез и химические свойства

М.-Г.А.Швехгеймер

Московская государственная текстильная академия им. А.Н.Косыгина
117918 Москва, ул. Малая Калужская, 1, факс (095)952–1440

Систематизированы и обобщены литературные данные по методам синтеза и превращениям 2,3,4,5-тетрагидропиридина и его производных, опубликованные после 1970 г.
Библиография — 251 ссылка.

Оглавление

I. Введение	1133
II. Строение Δ^1 -пиперидеинов	1133
III. Методы синтеза Δ^1 -пиперидеинов	1134
IV. Реакции Δ^1 -пиперидеинов	1142
V. Заключение	1160

I. Введение

Повышенный интерес к соединениям ряда пиридина объясняется тем, что им присущи некоторые специфические химические и физические свойства. Не менее существенно то, что пиридиновые основания обладают широким спектром биологической активности. Привлекают внимание также 2,3,4,5-тетрагидропиридин (Δ^1 -пиперидеин) и его производные. Сам Δ^1 -пиперидеин является одним из ключевых соединений, участвующих в биосинтезе некоторых алкалоидов (например, алкалоидов групп кониина и лобелина). Замещенные 2,3,4,5-тетрагидропиридины представляют собой удобные исходные соединения в синтезе других семейств алкалоидов, часто довольно сложного строения.

Впервые данные работ по химии тетрагидропиридинов обобщены в монографии¹. В ней имеется единственное упоминание о Δ^1 -пиперидеинах: дана схема синтеза 3,5-диметил-2-фенил- Δ^1 -пиперидеина. В более поздних монографиях^{2,3} приведены литературные данные по методам синтеза и свойствам 1,2,3,4-тетрагидропиридинов, 2,3,4,5-тетрагидропиридинов и 1,2,5,6-тетрагидропиридинов, опубликованные в основном до 1971 г. Химия 2-алкокси-3,4,5,6-тетрагидропиридинов обсуждается в обзорной статье⁴, посвященной эфирам лактимов, содержащих гетероциклические ядра различных размеров.

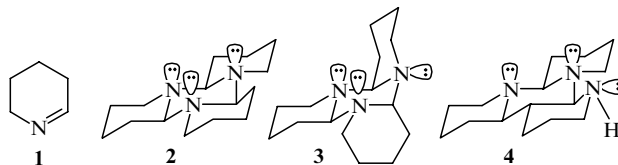
В настоящем обзоре систематизированы литературные данные по химии Δ^1 -пиперидеинов, начиная с 1970 г. по настоящее время. Обсуждается принадлежность получае-

мых соединений к тому или иному семейству алкалоидов и их биологическая активность.

II. Строение Δ^1 -пиперидеинов

Из соединений ряда Δ^1 -пиперидеинов следует выделить незамещенный 2,3,4,5-тетрагидропиридин (**1**). Практически все производные 2,3,4,5-тетрагидропиридина в обычных условиях существуют в виде мономеров. В то же время незамещенный 2,3,4,5-тетрагидропиридин (**1**) в обычных условиях при $\text{pH} \geq 7$ существует в виде трех изомерных тримеров: α -изомера **2**, β -изомера **3** и изотрипиперидеина **4**.⁵

Строение, конфигурация и конформация всех трех тримеров определены с помощью ЯМР ^{13}C (см.^{5,6}). Установлено, что при низких температурах соединение **1** существует в виде тримера **3**, при комнатной температуре тример **3** превращается в тример **2**. Соединение **1** при комнатной температуре может существовать и в виде тримера **4**. Тример **2** обладает C_3 -симметрией и является рацемической смесью *RRR*- и *SSS*-конфигураций. У тримера **3** — C_1 -симметрия (рацемическая смесь *RRS*- и *SSR*-конфигураций). Приводятся наиболее выгодные конформации для всех трех изомеров.⁵



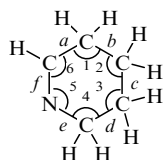
Равновесие мономер – тример изучено с помощью ЯМР-, УФ- и ИК-спектроскопии.⁷ Найдено, что при $\text{pH} 7$ соединение **1** существует в виде тримера, а в безводных кислотах, смесях вода – кислота и спирт – вода равновесие смещается в сторону мономера. В сильноокислых растворах 2,3,4,5-тетрагидропиридин существует в виде мономера **1**.

С помощью неэмпирических квантово-химических расчетов определены длины всех связей и внутренние углы в шестичленном кольце 2,3,4,5-тетрагидропиридина **1**.^{8,9}

М.-Г.А.Швехгеймер. Доктор химических наук, профессор кафедры органической химии и химии красителей МГТА.
Телефон: (095)955–3596.

Область научных интересов: синтез и исследование гетероциклических соединений и алифатических нитросоединений.

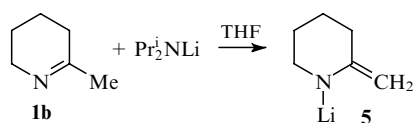
Дата поступления 24 февраля 1997 г.



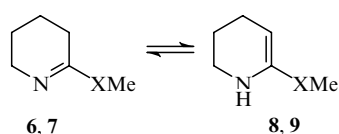
Связь	Длина, Å	Угол	Величина угла, град
a	1.5080	1	111.5
b	1.5242	2	108.6
c	1.5233	3	109.5
d	1.5241	4	115.5
e	1.4670	5	118.2
f	1.2830	6	128.0

Циклический имин **1** находится в конформации полукресла, обладающей минимумом энергии. Из всех трех пиперидинов Δ^1 -пиперидин **1** имеет минимальную энергию: если относительную энергию соединения **1** принять за 0, то для 1,2,3,4-тетрагидропиридина она равна 6.39 ккал·моль, а для 1,2,5,6-тетрагидропиридина — 11.9 ккал·моль. Рассчитанные длины связей и размеры внутренних углов находятся в хорошем соответствии с длинами связей и размерами углов, определенными РСА для замещенных Δ^1 -пиперидинов.^{8,9}

Некоторые производные имина **1**, содержащие заместители в положении 2, существуют в двух таутомерных формах. Так, 2-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин (**1b**) при действии диизопрпиламида лития превращается в литиевое производное 2-метиленипиридина **5**.¹⁰ В присутствии хлорной кислоты он также реагирует в виде 2-метиленипиридина.¹¹

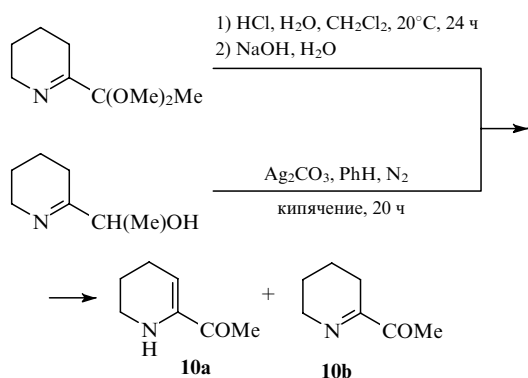


2-Метокси-3,4,5,6-тетрагидропиридин (**6**)^{12–14} и 2-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин (**7**)¹⁴ могут реагировать и в енаминных формах **8**, **9**:



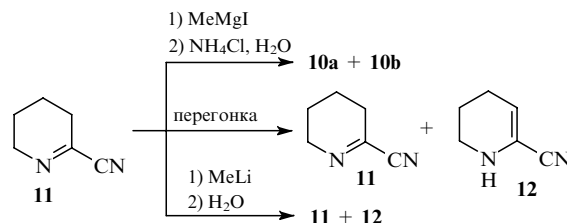
X = O (**6**, **8**), S (**7**, **9**).

В случае 2-ацетил-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**10**) равновесие сминуто в сторону енаминной формы **10a**. После своего образования соединение **10** вначале существует в виде менее стабильного таутомера **10b**, который затем частично превращается в более стабильный — **10a** (соотношение **10a** : **10b** = 2 : 1).^{15, 16}

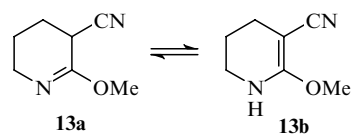


При взаимодействии 2-циано-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**11**) с MeMgI и последующей обработке реакционной смеси водным раствором хлорида аммония образуется смесь таутомеров **10a** и **10b** в соотношении 1 : 4. При стоянии увеличивается содержание изомера **10a** (соотношение **10a** : **10b** = 2 : 1).¹⁷

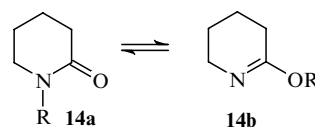
Нитрил **11** при перегонке частично превращается в 6-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин (**12**) (соотношение **11** : **12** = 1 : 1.3).¹⁷ Изомеризация соединения **11** происходит в результате взаимодействия с MeLi и последующей обработки водой.



2-Метокси-3-циано-3,4,5,6-тетрагидропиридин (**13**) существует в виде двух таутомеров **13a** и **13b**, что подтверждается наличием в его ИК-спектре двух полос поглощения: 2180 см⁻¹ (сопряженная CN-группа) и 2260 см⁻¹ (несопряженная CN-группа).¹³



С помощью импульсного ион-циклотронного резонанса определено, что в ряду алкилированных производных таутомеры **14b** — более сильные основания, чем таутомеры **14a**.¹⁸



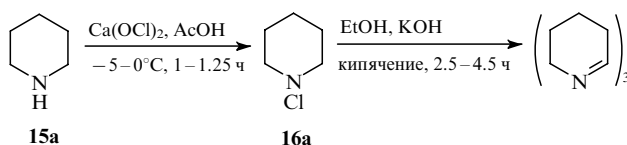
R = H, Me.

III. Методы синтеза Δ^1 -пиперидинов

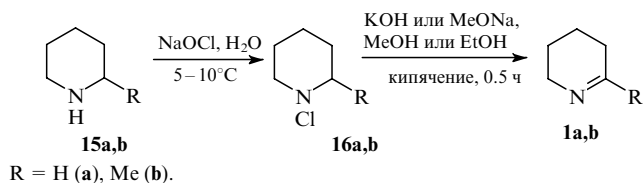
1. Синтез из пиперидина и его производных

Незамещенный имин **1a** обычно получают двухстадийным методом: действием хлорирующих агентов на пиперидин и обработкой образующегося 1-хлорпиперидина нуклеофильными реагентами.

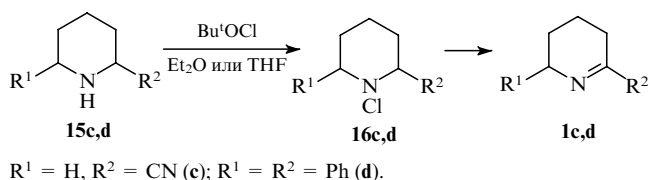
В сообщениях^{19–21} амин **15a** действием гипохлорита кальция в уксусной кислоте превращен в хлорпроизводное **16a**, из которого действием спиртового едкого кали получен тример соединения **1a** (выход 39–64%).



В работах^{22, 23} пиперидин или 2-метилпиперидин превращены в циклические имины **1a, b** действием гипохлорита натрия в воде и последующим кипячением образующихся N-хлорпроизводных **16a, b** в 10%-ном спиртовом растворе едкого кали²² или в растворе метилата натрия в метаноле.²³



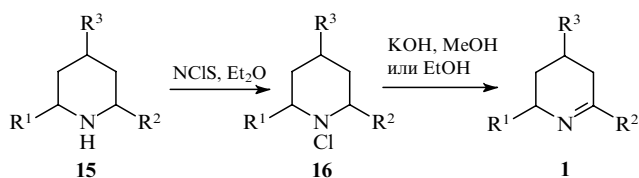
Производные **15c,d** при обработке Bu^tOCl в эфире¹⁷ или ТГФ²⁴ дают N-хлорпроизводные **16c,d**, которые при действии MeONa в MeOH, а также триэтиламина в Et₂O (см.¹⁷) или KOH в EtOH и ТГФ²⁴ превращаются в Δ¹-пиперидины **1c,d**.



Для превращения амина **15a** в 1-хлорпиперидин **16a** в работах^{25–27} был использован N-хлорсукцинимид в Et₂O, а для дегидрохлорирования хлорпроизводного — едкое кали.

Описано газофазное хлорирование пиперидина **15a** N-хлорсукцинимидом при 47°C в вакууме 10^{–1}–10^{–2} мм рт. ст. (выход хлорпроизводного **16a** — 90%) и дегидрохлорирование образующегося 1-хлорпиперидина в газовой фазе над AdOK (Ad — адамант-1-ил) при 2°C²² или Bu^tOK при –97 – –77°C.^{22,28}

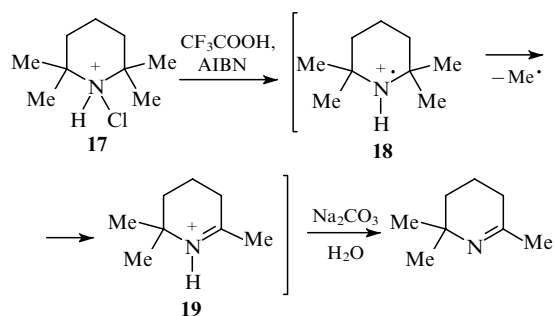
N-Хлорсукцинимид (NCS) был использован для хлорирования замещенных пиперидинов **15**, а для получения из образующихся хлорпроизводных **16** Δ¹-пиперидинов **1** — KOH в спирте.^{29–32}



R¹ = R³ = H, R² = Me; R¹ = R² = Me, R³ = H;
R¹ = R³ = H, R² = Et, Pr;

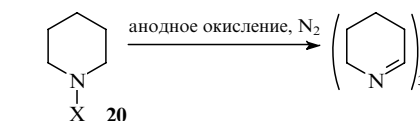
R¹ = R² = H, R³ = CH₂(Me)CH₂

При нагревании хлорида тетраметилпиперидиния (**17**) в трифторуксусной кислоте в присутствии азоизобутиронитрила образуется катион-радикал **18**, превращающийся в катион **19** с потерей Me[•]. Обработка реакционной смеси водным раствором карбоната натрия дает 2,6,6-триметил-Δ¹-пиперидин (выход 67%).³³



AIBN — азоизобутиронитрил.

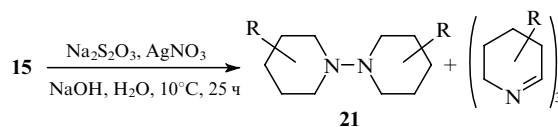
С невысокими выходами тример пиперидина образуется в результате анодного окисления производных пиперидина **20** в инертной атмосфере.³⁴



X	Анолит	Плотность тока, А · дм ^{–2}	Пропущенный заряд, Ф · моль ^{–1}	Выход, %
Li	LiClO ₄	0.21	1	6
MgBr	—	0.84	1	15

Описано превращение пиперидина **15a** в тример пиперидина (выход 58%) при окислении диметилowym эфиром хлоржелезо(III)мезопорфирина IX.³⁵

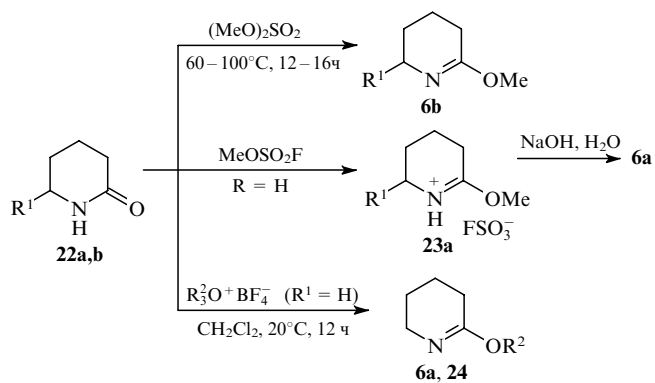
Пиперидины **15** при взаимодействии с гипосульфитом натрия в присутствии каталитических количеств нитрата серебра превращаются в смесь 1-(пиперид-1-ил)пиперидинов **21** и тримеров пиперидина.³⁶



R = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 4-Ph.

Распространенным методом синтеза Δ¹-пиперидинов является обработка пиперид-2-она **22a** или пиперид-2-тиона и их замещенных различными реагентами.

Так, при нагревании лактама **22a** с диметилсульфатом в бензоле или толуоле с выходами 70–90% образуется 2-метокси-3,4,5,6-тетрагидропиперидин **6a**.^{37–42} С выходом 84% синтезирован 2-метокси-6-метил-3,4,5,6-тетрагидропиперидин **6b** действием диметилсульфата на метилпиперидон **22b**.⁴⁰



R¹ = H (a), Me (b); R² = Me, Et.

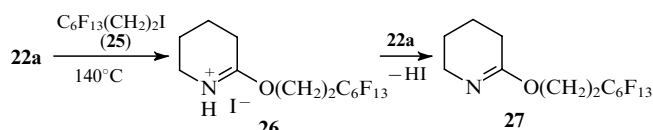
Эфир **6a** образуется с выходом 78% при действии метилфторсульфоната на лактам **22a** и обработке образующейся соли **23a** водным раствором едкого натра.⁴³

Иминоэфир **6a** и 2-этокси-3,4,5,6-тетрагидропиперидин **24** синтезированы с выходами 92 и 89% соответственно взаимодействием лактама **22a** с тетрафторборатом триметилуксусной или тетрафторборатом триэтилоуксусной кислоты.⁴¹

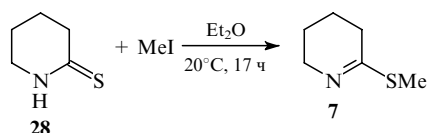
Запатентован метод получения метоксипроизводного **6a**, заключающийся в реакции лактама **22a** с диазометаном в эфире в присутствии силикагеля и бикарбоната натрия.⁴⁴

При действии POCl₃ на пиперид-2-он (**22a**) при 20°C образуется 2-хлор-3,4,5,6-тетрагидропиперидин.⁴⁵

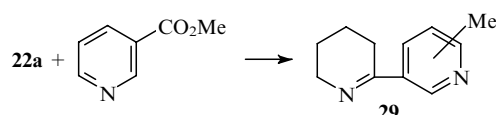
В результате нагревания иодпроизводного **25** с лактамом **22a** в запаянной ампуле образуется соль **26**, которая, реагируя еще с одной молекулой лактама **22a**, дает лактимный эфир **27** и гидроиодид лактама **22a**.⁴⁶



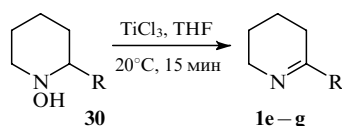
Реакция пиперид-2-тиона **28** с иодистым метилом в абсолютном эфире при 20°C дает 2-метилтио-3,4,5,6-тетрагидропирдин **7**.⁴⁷



В патенте⁴⁸ заявлено о получении пиперидеина **29** из лактама **22b** и метилового эфира никотиновой кислоты.

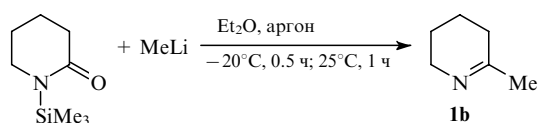


В присутствии TiCl_3 1-гидрокси-пиперидины **30**, замещенные в положении 2, быстро и с высокими выходами превращаются в Δ^1 -пиперидины **1e–g**.^{49, 50}

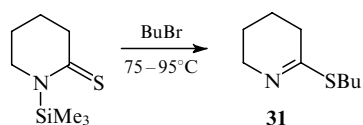


Соединение	R	Выход, %	Ссылки
1e	Pr	83	49
1f	$\text{CH}=\text{CH}_2$	73	49
1g	Ph	89	49
		70	50

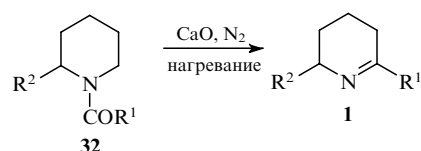
1-Триметилсилилпиперид-2-он при обработке метиллитием в инертной атмосфере превращается в 2-метил-3,4,5,6-тетрагидропирдин (**1b**).⁵¹



2-Бутилтио-3,4,5,6-тетрагидропирдин (**31**) синтезирован с выходом 59% нагреванием 1-триметилсилилпиперид-2-тиона с бромистым бутилом.⁵²

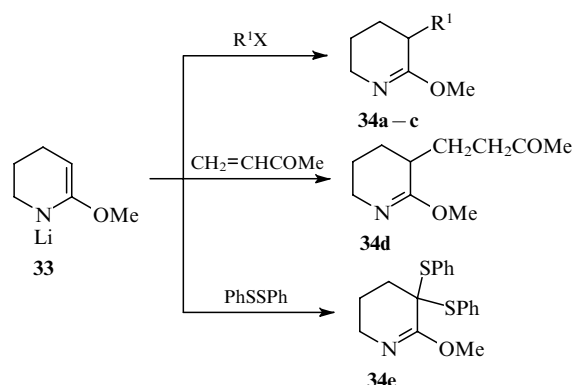


При нагревании с оксидом кальция производных пиперидина **32**, содержащих у атома азота ацильную группировку, происходит удаление оксида углерода и внедрение радикала R^1 в α -положение гетероциклического ядра с образованием пиперидинов **1**.^{53–55}



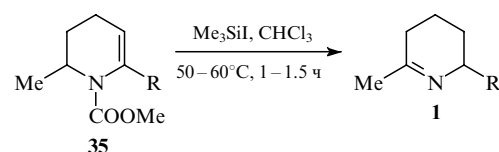
R^1	R^2	Выход, %	Ссылки
Pr	H	69	53
	H	62	53
$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3$	Me	39	54

Разработаны пути получения Δ^1 -пиперидинов из N-замещенных производных Δ^2 -пиперидинов. Так, реакцией 1-литий-2-метокси- Δ^2 -пиперидина (**33**) с галоидными алкилами синтезированы иминоэфиры **34**, замещенные в положении 3 гетероциклического ядра, а при взаимодействии с метилвинилкетонам или с дифенилдисульфидом — соответствующие эфиры **34d** и **34e**.⁵⁶



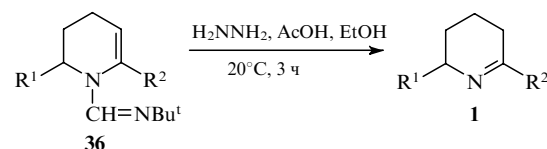
Соединения	R^1	X	Температура, °C (время, ч)	Выход, %
34a		I	20(4)	56
34b	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2$	I	–78(3) → 22(0.3)	60
34c	$\text{Me}(\text{Cl})\text{C}=\text{CHCH}_2$	Cl	–78(2) → 20(12)	37
34d			–78(0.1) → 20(0.3)	31
34e			–78(0.05) → 20(0.3)	66

Производные Δ^2 -пиперидина **35** при нагревании с триметилиодсиланом теряют метоксикарбонильную группу и превращаются в Δ^1 -пиперидины **1** с практически количественными выходами.^{57, 58}



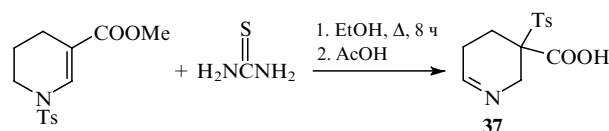
$\text{R} = \text{C}_{11}\text{H}_{23}, \text{C}_8\text{H}_{17}$.

Гидразинолиз связи C–N оснований Шиффа **36** приводит к Δ^1 -пиперидинам **1** с количественными выходами.⁵⁹



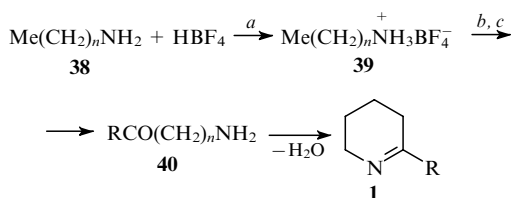
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{C}_{11}\text{H}_{23}; \text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}; \text{Me}, \text{C}_{11}\text{H}_{23}$.

Неожиданное превращение с образованием кислоты **37** претерпевает метиловый эфир 1-тозил-1,4,5,6-тетрагидропирдин-2-карбоновой кислоты при нагревании с тиомочевинной.⁶⁰



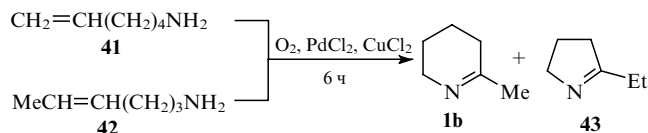
2. Синтез из первичных аминов и их производных

Первичные амины **38** при взаимодействии с HBF_4 превращаются в соответствующие соли **39**, которые образуют имины **1** при реакции с метил(трифторметил)диоксираном при 0°C с последующей обработкой карбонатом натрия. Считается, что первоначально образуются аминокетоны **40**.^{61, 62} Реакцию можно проводить с выделением или без выделения солей **39**.

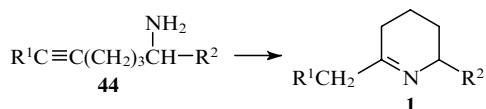


a) H_2O , MeCN, pH 2–3; b) метил(трифторметил)диоксиран, CH_2Cl_2 ; c) Na_2CO_3 ; $n = 5-7$, R = Me (90%), Et (95%), Pr (92%).

Окислительная циклизация аминокетенов **41** или **42** в присутствии хлорида палладия и хлорида меди дает смесь иминов **1b** и 2-этил- Δ^1 -пирролина в соотношении 66:34 с общим выходом 75 или 71% соответственно.⁶³



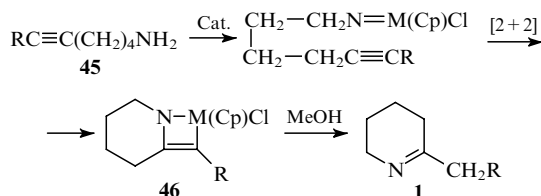
Алкиниламины **44** превращены в Δ^1 -пиперидины **1** кипячением в ацетонитриле или ТГФ в присутствии $\text{NaAuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в течение 1–2 ч (выход 64–90%)⁶⁴ или кипячением в пропионитриле в присутствии $\text{PdCl}_2 \cdot (\text{MeCN})_2$ в течение 10–20 ч (выход 42–92%).⁶⁵



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Et}, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2, \text{Ph}$;
 $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{C}_{11}\text{H}_{23}$.

Циклизация аминов **44** ($\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{Me}_3\text{Si}$; $\text{R}^2 = \text{H}$) в присутствии каталитических количеств самариевого комплекса ($\eta^5\text{-Me}_5\text{C}_5\text{S}_2\text{SmCH}(\text{SiMe}_3)_2$) также приводит к Δ^1 -пиперидинам **1** ($\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{Me}_3\text{Si}$; $\text{R}^2 = \text{H}$).⁶⁶

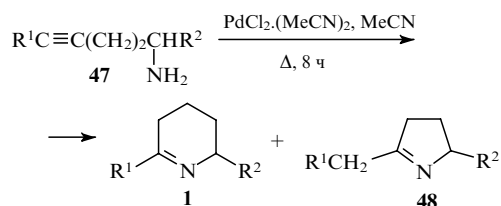
Синтез Δ^1 -пиперидинов **1** из алкиниламинов **45** в присутствии комплексов металлов IV группы протекает как внутримолекулярная реакция [2 + 2]-циклоприсоединения с промежуточным образованием металлоциклов **46**.⁶⁷



R	Катализатор	Растворитель	Температура, $^\circ\text{C}$	Выход, %
Ph	CpZrMe_2Cl	THF	25	69
Ph	$\text{CpTiCl}_3, \text{PhNMe}_2$	PhMe	80	88
Bu	CpZrMe_2Cl	THF	25	74
Bu	$\text{CpTiCl}_3, \text{PhNMe}_2$	PhMe	80	83

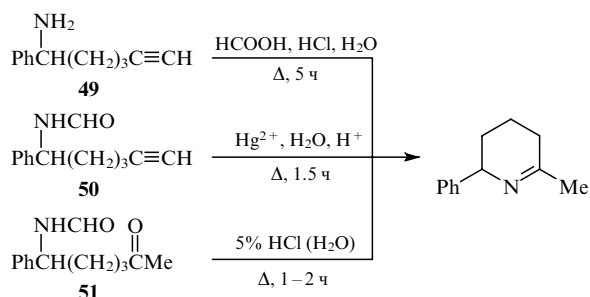
Превращение алкиниламины **45** ($\text{R} = \text{C}_7\text{H}_8$) в соответствующий Δ^1 -пиперидин **1** ($\text{R} = \text{C}_7\text{H}_8$) проводили в N,N -диметиланилине в присутствии CpTiCl_3 при 80°C .⁶⁷

Ацетиленовые амины **47** в присутствии $\text{PdCl}_2 \cdot (\text{MeCN})_2$ в качестве катализатора превращаются в смеси Δ^1 -пиперидинов **1** и Δ^1 -пирролинов **48** в соотношении 4:1 с количественным выходом.⁶⁵

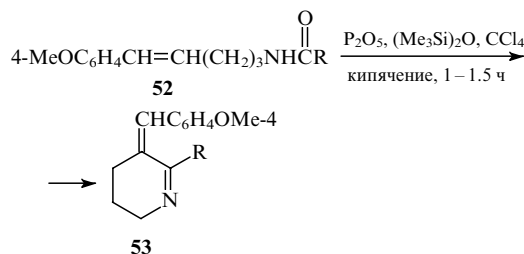


$\text{R}^1 = \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{R}^2 = \text{Me}$.

Авторы работы⁶⁸ для синтеза 2-метил-6-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиридина предлагают три способа: нагревание 6-амино-6-фенилгекс-1-ина (**49**) с муравьиной и соляной кислотами, гидратацию его N -формильного производного **50** в условиях реакции Кучерова или циклизацию кетоамида **51** в кипящей соляной кислоте.

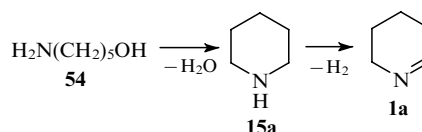


Непредельные амиды **52** при нагревании в CCl_4 с P_2O_5 в присутствии гексаметилдисилоксана циклизуются с образованием Δ^1 -пиперидинов **53**.⁶⁹

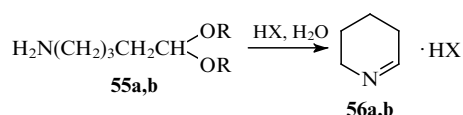


$\text{R} = \text{Me}, (\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{COOEt}$.

Превращение аминокспирта **54** в Δ^1 -пиперидин (**1a**) исследовано с использованием различных катализаторов при температурах 200, 225, 250 или 300°C (в ряде случаев в атмосфере водорода). Авторы⁷⁰ показали, что это — двухстадийный процесс, включающий циклодегидратацию аминокспирта **54** и дегидрирование образующегося на первой стадии пиперидина **15a**. При использовании в качестве катализатора $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$ при 200°C или Cu/MgO при 225°C были достигнуты наиболее высокие выходы пиперидина **1a** (99 или 62% соответственно). Выход пиперидина **1a** при 250°C не превышал 20–22%, а при 300°C — 5%.

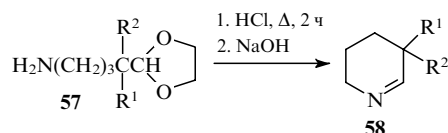


Ацеталь 5-аминопентанала **55** превращается в сульфат **56a** с выходом 92% при обработке 20%-ной серной кислотой.⁷¹ Гидрохлорид **56b** получен при аналогичной циклизации ацетала **55b** под действием соляной кислоты.⁷¹



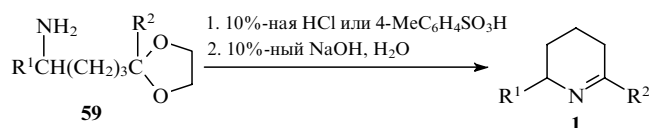
$\text{R}_2 = \text{Me}_2$ (a), CH_2CH_2 (b); $\text{X} = \text{HSO}_4$ (a), Cl (b).

3,3-Дизамещенные Δ^1 -пиперидины **58** синтезированы из ацеталей аминокетониров **57** при нагревании с соляной кислотой и последующей обработке NaOH .⁷²



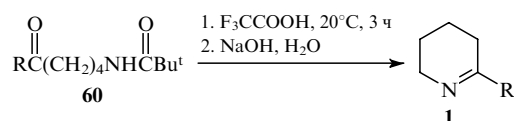
$\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}$; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$.

Кетали аминокетониров **59** превращены в Δ^1 -пиперидины **1** с выходами 70–90% при обработке разбавленной соляной кислотой в эфире⁷³ или ТГФ,⁷⁴ а также действием *n*-толуолсульфокислоты в ацетоне.⁷⁵



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{Me}, \text{Br}, \text{C}_{11}\text{H}_{23}, (\text{MeO})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3$.

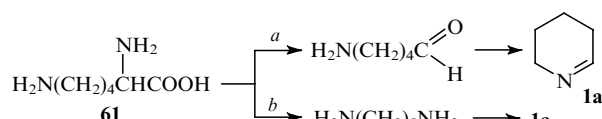
2-Замещенные 3,4,5,6-тетрагидропиридины **1** образуются в результате циклизации кетоамидов **60** в присутствии трифторуксусной кислоты.⁷⁶



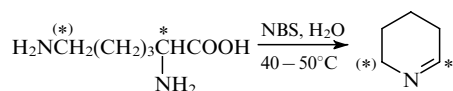
$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{13}$ (74%), Ph (71%), Pr (44%),
 $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$ (48%), 3-пиридил (56%).

2,6-Диаминокапроновая кислота (лизин, **61**) является одним из исходных соединений в биосинтезе ~ 150 алкалоидов, которые образуются из нее через промежуточный имин **1a** в результате окислительных перегруппировок, происходящих в растениях.

В природе образование 2,3,4,5-тетрагидропиридина (**1a**) из лизина **61** может протекать двумя путями: а) деградация по Штрекеру до 5-аминопентаналь с последующей внутримолекулярной дегидратацией; б) декарбоксилирование кислоты **61** с образованием 1,5-диаминопентана (кадаверина) и его последующая циклизация.^{77, 78}

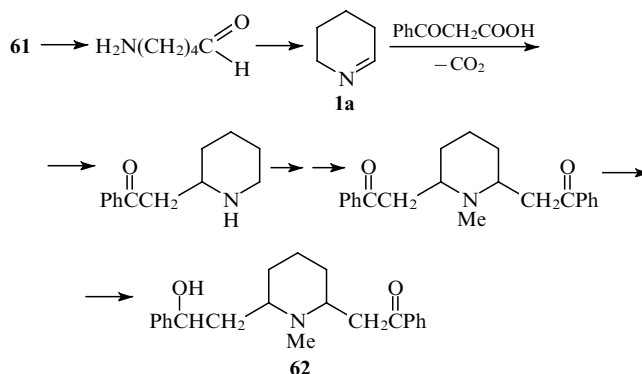


С целью выяснения возможных промежуточных продуктов в этих реакциях авторы работ^{79, 80} синтезировали 2,3,4,5-тетрагидропиридины, содержащие изотоп ^{14}C в положении 2 или 6, при взаимодействии соответствующих меченых гидрохлоридов D,L-лизина с *N*-бромсукцинимидом.

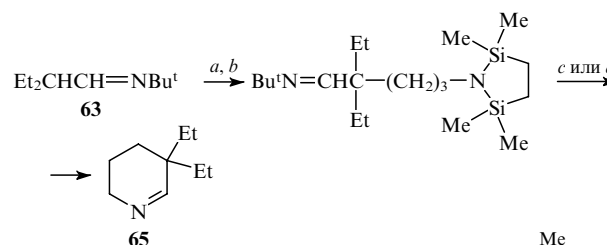


В работе⁷⁷ были введены в *Lobelia inflata* изотопно-меченные ($\pm$)-[2- ^{14}C]-лизин, [1,5- ^{14}C]-кадаверин и [2- ^{14}C]- Δ^1 -пиперидин, с добавлением неактивного лобелина **62**. Через некоторое время в опытном растении был обнаружен лобелин **62**, содержащий изотоп ^{14}C . На основании соотношения

количества введенного и полученного ^{14}C был сделан вывод, что промежуточным соединением в биосинтезе алкалоида **62** является 5-аминопентаналь. Предложена вероятная схема образования лобелина **62**.



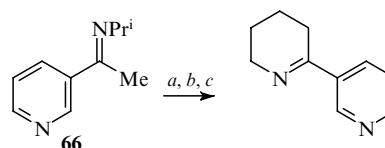
3,3-Диэтил- Δ^1 -пиперидин (**65**) был получен с выходом 53% путем взаимодействия амина **63** с биссилирированным аминокетонпропаном **64** в присутствии диизопропиламида лития с последующим десилирированием промежуточного соединения.



а) Диизопропиламид лития (LDA), 0°C , 7 ч; б) $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{SiMe}_2)_2$ (**64**),

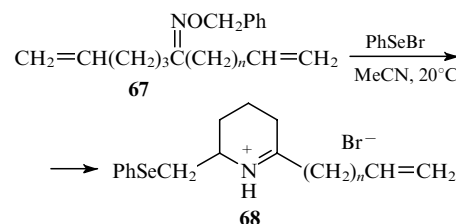
THF, $0-20^\circ\text{C}$, 15 ч; в) $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$, 20°C ; д) K_2CO_3 , MeOH, Δ , 3 ч.

Аналогично из имина **66** и бромида **64** с выходом 88% синтезирован 2-(пирид-3-ил)-3,4,5,6-тетрагидропиридин.⁸¹



а) LDA, THF, 0°C , 2 ч; б) **64**, THF, $0-20^\circ\text{C}$, 15 ч; в) K_2CO_3 , MeOH, Δ , 3 ч.

Гидробромиды селенсодержащих Δ^1 -пиперидинов **68** образуются в результате реакции *O*-бензоилоксимов **67** с PhSeBr при комнатной температуре.⁸²

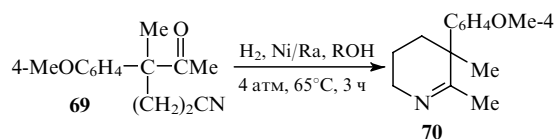


$n = 3, 4$.

3. Синтез из нитрилов

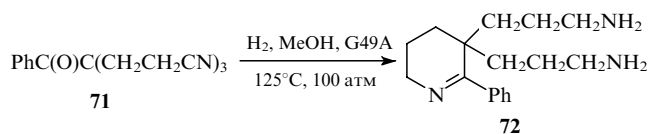
Нитрилы, содержащие в молекуле функциональные группы, такие как карбонильная, алкоксикарбонильная, галоген или кратная связь, представляют собой удобные исходные соеди-

нения для синтеза Δ^1 -пиперидинов. При восстановлении кетонитрилов **69** над никелем Ренея в этиловом или метило-вом спирте с выходом 65 или 83% соответственно образуется соединение **70** в виде смеси равных количеств энантио-меров.^{83,84}

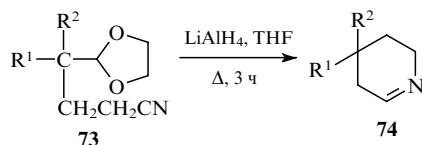


R = Me, Et.

При гидрировании тринитрила **71** в присутствии ката-лизатора G49A фирмы Giedler все три нитрильные группы восстанавливаются до CH_2NH_2 , после чего происходит циклизация с образованием тетрагидропиридинового ядра. Продуктом реакции является 3,3-бис(2-аминопропил)-2-фенил- Δ^1 -пиперидин (**72**) (выход 22%).⁷²

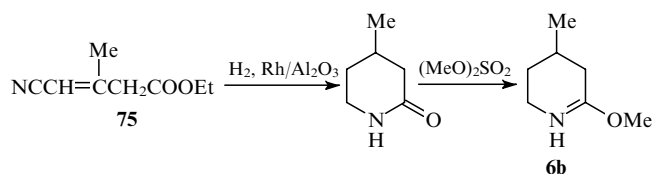


Восстановительной циклизацией ацеталей или кеталей **73** под действием алюмогидрида лития в кипящем ТГФ синтезируются соединения общей формулы **74**. Пиперидин **74** ($\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$) запатентован в качестве репеллента.^{85,86}



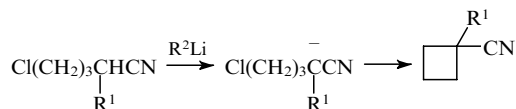
$\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHCH}_2, \text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2, (\text{CH}_2)_5, (\text{CH}_2)_6, (\text{CH}_2)_{10}, (\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2, (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2$; $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H, Me, Et, Pr, Ph, CH}(\text{Me})\text{Et, C}_9\text{H}_{19}, \text{cyclo-C}_5\text{H}_9$.

2-Метокси-4-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин (**6b**) синтезирован восстановительной циклизацией нитрила **75** на родиевом катализаторе с последующей обработкой обра-зующегося 4-метилпиперид-2-она диметилсульфатом.⁸⁷

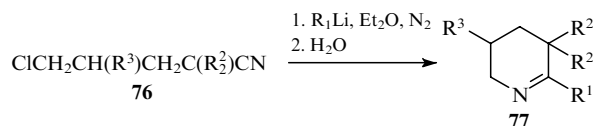


Довольно часто для получения Δ^1 -пиперидинов исполь-зуется циклизация 5-галогензамещенных нитрилов под дей-ствием металлоорганических соединений.

Французские исследователи⁸⁸ установили, что превраще-ние 5-хлорзамещенных нитрилов в соответствующие Δ^1 -пиперидины при действии литиевых реагентов происхо-дит успешно лишь при отсутствии атомов водорода в α -положении к нитрильной группе. В противном случае про-дуктами реакции оказываются производные циклобутана.

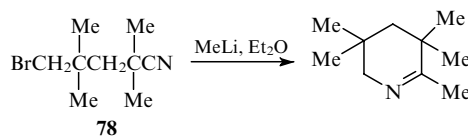


Реакцию нитрилов **76** с литийорганическими соедине-ниями проводили в эфире в инертной атмосфере при $0-5^\circ\text{C}$ в течение 0.5 ч, а затем при 20°C в течение 4 ч (в случае фениллития реакционную смесь необходимо кипятить в течение 4 ч). После гидролиза выделены соединения **77** (выходы 48–93%).⁸⁸

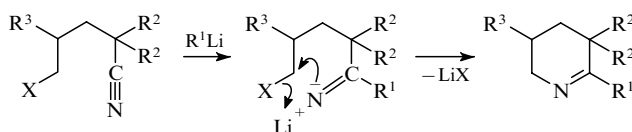


$\text{R}^1 = \text{Me, Bu, Ph; R}_2^2 = \text{Me}_2, (\text{CH}_2)_5; \text{R}^3 = \text{H, Me.}$

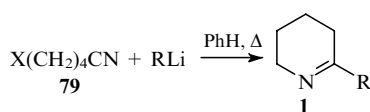
2,3,3,5,5-Пентаметил- Δ^1 -пиперидин был получен также из бромпроизводного **78** и метиллития (выход 84%).⁸⁸



В работе⁸⁸ предложена схема образования Δ^1 -пипериди-нов из 5-галогензамещенных нитрилов:

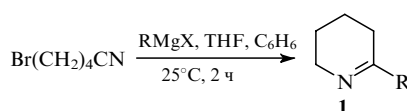


Изучая циклизацию 5-галогензамещенных нитрилов **79** под действием литийорганических соединений при кипячении в бензоле, авторы работы⁸⁹ установили, что при использо-вании бромзамещенных нитрилов **79** время реакции меньше, а выходы образующихся пиперидинов **1** выше, чем при ис-пользовании хлорзамещенных. В работе⁹⁰ пиперидин **1** ($\text{R} = \text{Ph}$) был получен с выходом 37% аналогичным образом при кипячении нитрила 5-хлорпентановой кислоты и PhLi в смеси Et_2O –циклогексан.



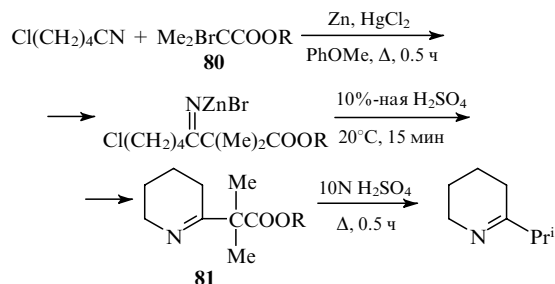
$\text{X} = \text{Cl, Br; R} = \text{Bu, Ph, Me.}$

Взаимодействие нитрила 5-бромпентановой кислоты с реагентами Гриньяра в смеси ТГФ– C_6H_6 приводит к соответствующим Δ^1 -пиперидинам **1** с хорошими выхо-дами.⁹¹

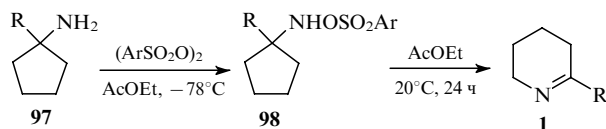


$\text{X} = \text{Cl, Br; R} = \text{Bu (75\%), Ph (85\%), Bu}^i \text{ (58\%), PhCH}_2 \text{ (64\%), Me (34\%), Pr}^n \text{ (84\%).}$

Модифицированная реакция Фаворского между нитри-лом 5-хлорпентановой кислоты и бромэфирами **80** была использована для синтеза эфиров 2-(3,4,5,6-тетрагидропи-рид-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (**81**). Последние при кипячении в серной кислоте гидролизуются и декарбокси-руются с образованием 2-изопропил-3,4,5,6-тетрагидропири-дина.⁹²

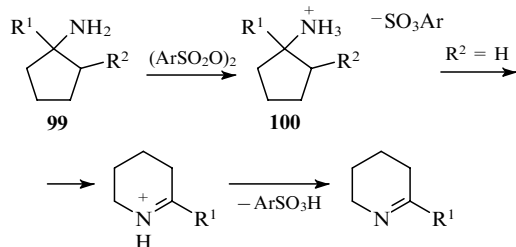


$\text{R} = \text{Me, Et.}$

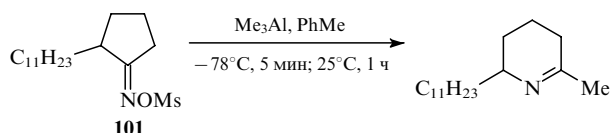


R = Me, Bu, PhCH₂; Ar = 3-F₃CC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄.

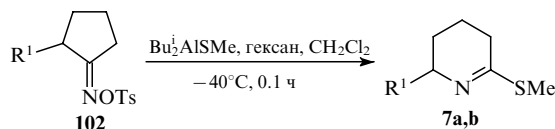
Если в соединениях **97** в положении 2 находится заместитель, то рециклизация не происходит. Авторы работы¹⁰¹ объясняют этот факт тем, что соли **100**, образующиеся на первой стадии процесса из аминов **99**, не способны претерпевать рециклизацию, если R² ≠ H.



Мезитат оксима 2-ундецилциклопентанона **101** при действии триметиалюминия с выходом 54–57% превращается в 2-метил-6-ундецил-3,4,5,6-тетрагидропиридин.^{102, 103}

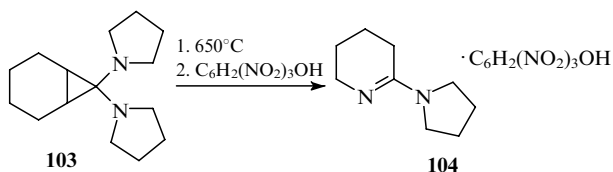


Превращение тозилатов оксимов **102** в Δ¹-пиперидины **7a,b** осуществлено нагреванием в присутствии диизобутил(метилтио)алюминия.¹⁰³

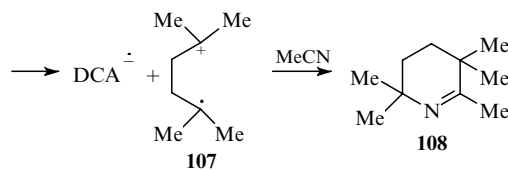
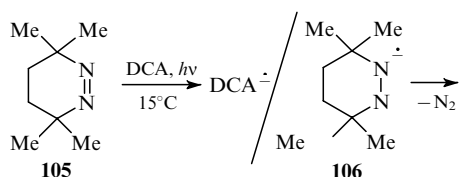


R = H (**a**, 5%), Me (**b**, 46%).

Пикрат 2-(пирролидин-1-ил)-3,3,5,6-тетрагидропиридина (**104**) (выход 88%) получен при пиролизе 7,7-бис(пирролидин-1-ил)бицикло[4.1.0]гептана (**103**) с последующей обработкой продукта реакции пикриновой кислотой.¹⁰⁴



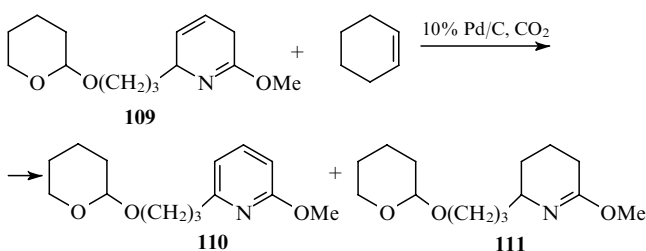
При облучении (λ = 420 нм) 3,3,6,6-тетраметил-1,2-диза-циклогекс-1-ена (**105**) в присутствии 9,10-дицианоантрацена в ацетонитриле с выходом 75% образуется 2,3,3,6,6-пентаметил-Δ¹-пиперидин **108**. Реакция, очевидно, протекает через образование анион-радикала **106** и катион-радикала **107**.¹⁰⁵



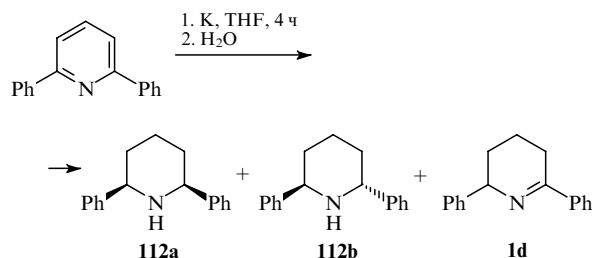
DCA — 9,10-дицианоантрацен.

6. Другие методы

Для синтеза замещенного пиперидина **111** из производного 2,5-дигидропиридина **109** авторы работы¹⁰⁶ использовали модифицированный метод «необратимого катализа Зелинского». В присутствии Pd/C в инертной атмосфере наблюдалась экзотермическая реакция между соединением **109** и циклогексеном, в результате которой была получена смесь производного пиридина **110** (выход 68.4%) и пиперидина **111** (выход 10.6%).

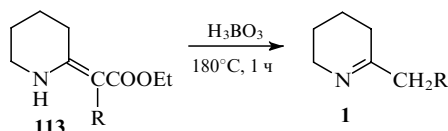


В результате реакции 2,6-дифенилпиридина с металлическим калием образуется смесь *цис*-2,6-дифенилпиперидина (**112a**), *транс*-2,6-дифенилпиперидина (**112b**) и 2,6-дифенил-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**1d**).¹⁰⁷



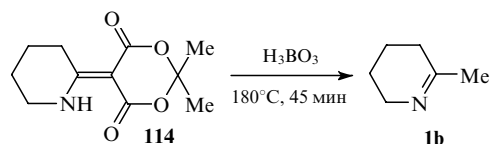
При 25°C получают в основном соединения **112** (общий выход 34%, соотношение **112a**:**112b** ~ 1:2). Имин **1d** образуется с выходом 11%. При -75°C выход соединения **1d** увеличивается до 31%; соединения **112** получают с выходом 21% (соотношение **112a**:**112b** ~ 1.5:1).¹⁰⁷

При нагревании замещенных пиперидинов **113** с борной кислотой происходит омыление сложноэфирной группы, декарбоксилирование и последующая изомеризация с перемещением двойной связи и образованием Δ¹-пиперидинов **1** с хорошими выходами.^{10, 108}

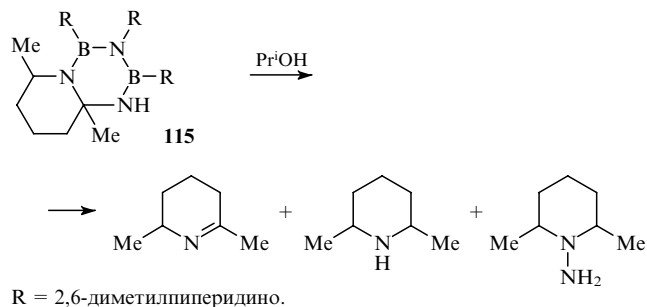


R = H (70%), Me (65%), PhCH₂ (70%), CH₂=CH(CH₂)₈ (70%), Me(CH₂)₉ (80%).

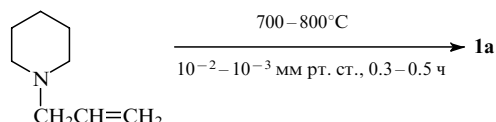
В этих же условиях соединение **114** дает 2-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин (**1b**) с выходом лишь 47%.¹⁰⁹



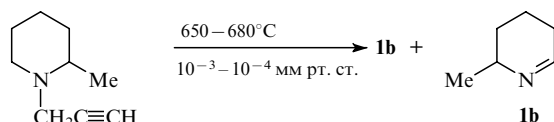
В результате реакции соединения **115** с изопропиловым спиртом наряду с производными пиперидина образуется 2,6-диметил-3,4,5,6-тетрагидропирдин.¹¹⁰



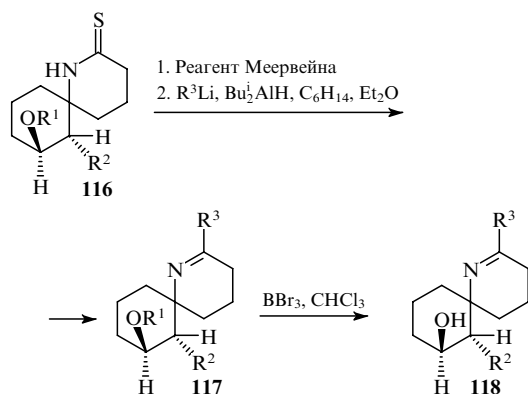
В условиях вакуумного флеш-фотолиза *N*-аллилпиперидин превращается в 2,3,4,5-тетрагидропирдин **1a**.¹¹¹



В аналогичных условиях 2-метил-(1-пропин-2-ил)пиперидин с количественным выходом превращается в смесь имина **1b** и 2-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (соотношение 5:1). Имин **1b** выделен в чистом виде с помощью препаративной ТСХ с выходом 54%.¹¹²

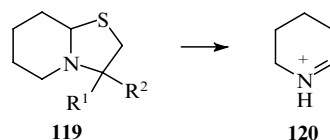


Спиросоединения **116** ($R' =$ тетрагидропиран-2-ил) взаимодействием с реагентом Меервейна переводят в тиоиминоэфир, а затем при обработке литийорганическими соединениями в присутствии диизобутилалюминийгидрида превращают в производные 1-азаспиро[5.5]ундец-1-ена **117**, в которых защита с гидроксильной группы снимается действием борида бора; в результате образуются соединения **118**.^{113, 114}



$R^1, R^2, R^3 = C_5H_{11}, Pr^i, Bu^n; CH_2=CH(CH_2)_3,$ тетрагидропиран-2-ил, $CH_2=CH(CH_2)_2$.

Обнаружено, что при фрагментации бициклических соединений **119** под электронным ударом образуется катион **120**.¹¹⁵

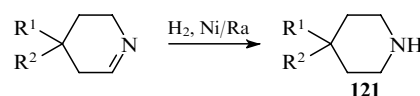


IV. Реакции Δ^1 -пиперидиенов

1. Восстановление

Для присоединения водорода к кратным связям Δ^1 -пиперидиенов наряду с каталитическим гидрированием используются и другие способы восстановления.

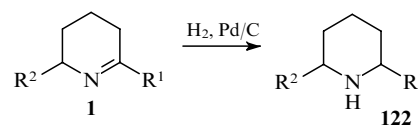
4,4-Дизамещенные Δ^1 -пиперидиены присоединяют водород к C=N-связи в присутствии никеля Ренея под давлением 2–8 атм в течение 2 ч, превращаясь в производные пиперидина **121**.⁸⁵



$R^1-R^2 = (CH_2)_5$ (90%), $CH_2CH=CH(CH_2)_2$, $CH(Me)CH_2CH=CHCH_2$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_{10}$, $CH_2O(CH_2)_3$, $CH_2C(Me)C=C(Me)(CH_2)_2$, $CH_2CH(OH)(CH_2)_3$;
 $R^1, R^2 = H, Me, Et, Pr, Ph, Bu, C_9H_{19}, cyclo-C_5H_9$.

2,6,6-Триметил-3,4,5,6-тетрагидропирдин гидрированием над никелем Ренея при 80°C и 100 атм превращен с выходом 87% в 2,6,6-триметилпиперидин.³³

2,6-Дизамещенные Δ^1 -пиперидиены **1** гидрируются до соответствующих производных пиперидина **122** на палладии, осажденном на угле.⁹⁸

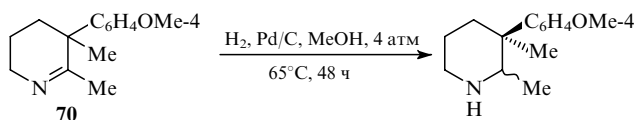


$R^1, R^2 = H, Me, Pr, Bu, Ph$.

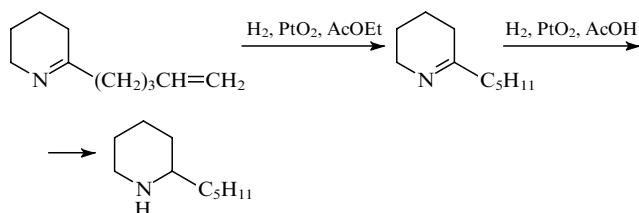
2,6-Диметил-3,4,5,6-тетрагидропирдин превращается в 2,6-диметилпиперидин с выходом 74.5% при гидрировании над Pd/C в присутствии 10%-ной соляной кислоты в течение 35 ч.⁵⁵

Найдено, что теплота гидрирования тримера пиперидина до пиперидина над Pd/C составляет -30.2 ± 0.5 ккал·моль⁻¹, что позволило оценить энтальпию реакции гидрирования мономерного пиперидина **1a** $\Delta H^0 = -20.8$ ккал·моль⁻¹ (см.¹¹⁶).

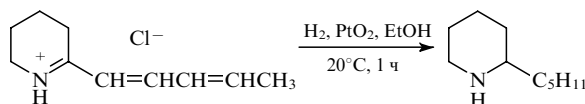
Гидрирование 2,3-диметил-3-(4-метоксифенил)- Δ^1 -пиперидина **70** над Pd/C в метаноле проходит с образованием равных количеств диастереомеров 2,3-диметил-3-(4-метоксифенил)пиперидина.⁸⁴



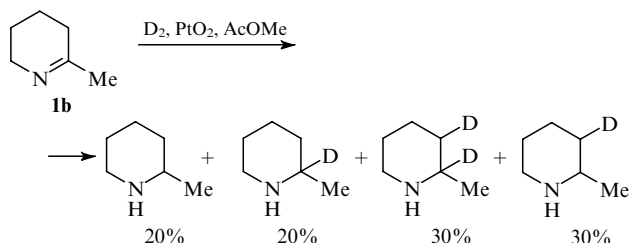
В работе⁵⁴ описано ступенчатое гидрирование 2-(пент-4-ен-1-ил)-3,4,5,6-тетрагидропиридина до 2-пентилпиперидина. Гидрирование проводили в присутствии PtO₂. На первой стадии происходит присоединение молекулы водорода к двойной связи заместителя с образованием 2-пентил-3,4,5,6-тетрагидропиридина, который последующим гидрированием над PtO₂ в уксусной кислоте превращают в 2-пентилпиперидин.



При гидрировании гидрохлорида 2-(пента-1,3-диен-1-ил)-3,4,5,6-тетрагидропиперидина над PtO_2 в этаноле при комнатной температуре и атмосферном давлении водород присоединяется ко всем трем двойным связям и продуктом реакции является 2-пентилпиперидин.¹¹⁷



Каталитическое дейтерирование 2-метил-3,4,5,6-тетрагидропиперидина **1b** проводили над PtO_2 в метилацетате. В результате реакции образовалась сложная смесь продуктов с различным содержанием дейтерия.¹¹⁷

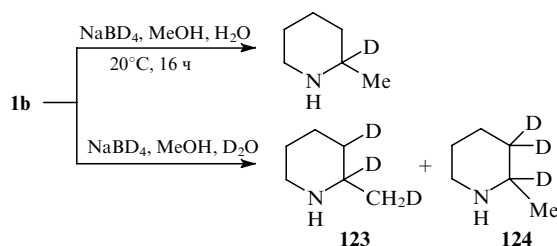


Предполагается, что последние два соединения являются продуктами дейтерирования 6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиперидина — таутомера имина **1b**.¹¹⁸

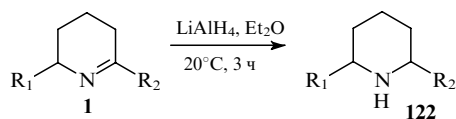
Наиболее часто для восстановления Δ^1 -пиперидинов используют комплексные гидриды металлов: алюмогидрид лития или боргидрид натрия.

При действии на имин **1b** NaBD_4 в водном метаноле с выходом 80% получается 2-дейтеро-2-метилпиперидин.¹¹⁸

Если реакцию имина **1b** с NaBD_4 проводить в присутствии D_2O , образуется смесь дейтерированных соединений **123** и **124**.¹¹⁷

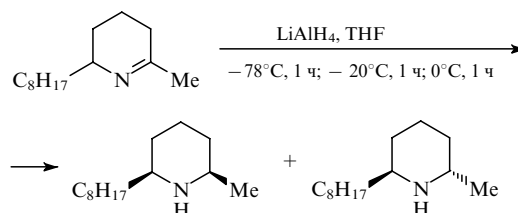


Восстановление Δ^1 -пиперидинов **1** в соответствующие производные пиперидина **122** осуществлено действием алюмогидрида лития в эфире при комнатной температуре.⁵⁹

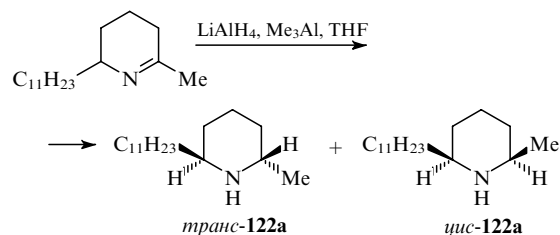


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{C}_{11}\text{H}_{23}, \text{PhCH}_2$.

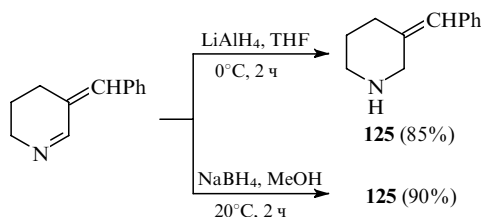
2-Метил-6-октил-3,4,5,6-тетрагидропиперидин при восстановлении алюмогидридом лития в ТГФ при -78 – 0°C превращается в смесь *цис*- и *транс*-изомеров соответствующего пиперидина в соотношении 5 : 7 с общим выходом 70%.^{57, 58}



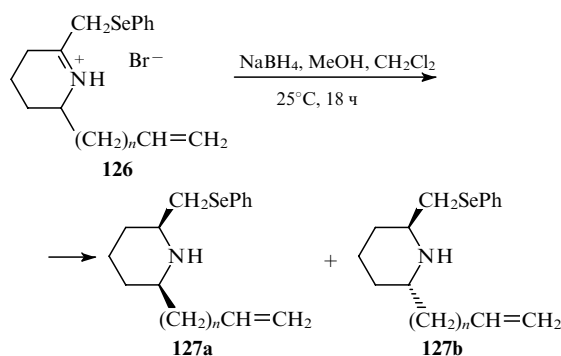
При восстановлении 2-метил-6-ундецил-3,4,5,6-тетрагидропиперидина действием алюмогидрида лития и триметилалюминия в гексане образуется 2-метил-6-ундецилпиперидин (алкалоид ($\pm$)-соленопсин) в виде смеси диастереомеров *транс*-**122a** и *цис*-**122a** в соотношении 95 : 5.^{57, 58, 119}



При действии алюмогидрида лития в эфире или боргидрида натрия в метаноле на бензилиденное производное пиперидина происходит восстановление только связи $\text{C}=\text{N}$ и образуется 3-бензилиденпиперидин **125**.¹²⁰



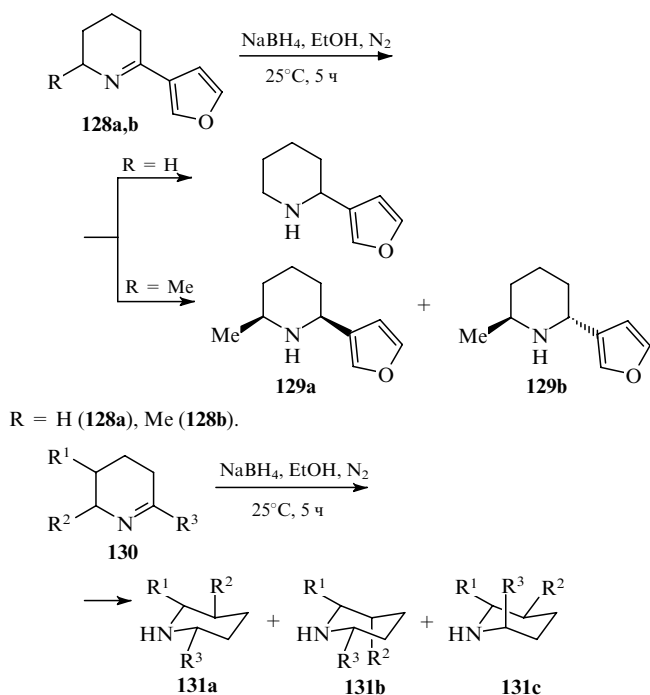
Восстановление соединений **126** при действии боргидрида натрия проходит региоселективно: в реакции участвует только внутрциклическая связь, в результате чего получается смесь диастереомерных пиперидинов с преобладанием *цис*-изомеров **127a**.⁸²



$n = 3, 4$.

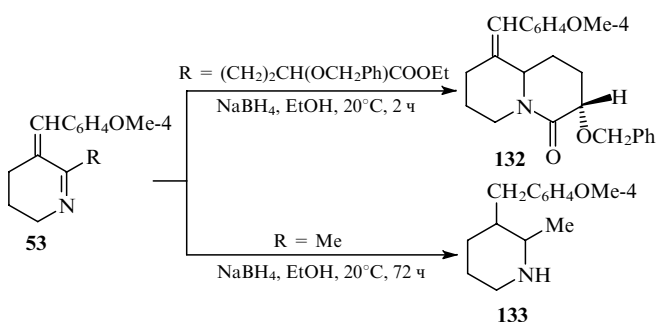
При восстановлении Δ^1 -пиперидина **70** боргидридом натрия в метаноле с выходом 70% образуется смесь диастереомеров 2,3-диметил-3-(4-метоксифенил)пиперидина.⁸³

В работе¹²¹ исследовано восстановление Δ^1 -пиперидинов **128a,b**, содержащих в положении 2 фурильный заместитель. Из соединения **128a** образуется один продукт реакции, а из имина **128b** — изомерные продукты восстановления **129a** и **129b** в соотношении 91 : 9. Пиперидин **130** восстанавливается боргидридом натрия, давая три изомерных пиперидина (соотношение **131a** : (**131b** + **131c**) = 85 : 15).

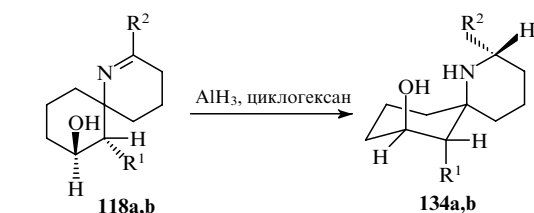


R¹ = Me₂C=CHCH₂, R² = Me, R³ = фур-3-ил.

Структура продуктов восстановления соединений **53**, содержащих внутрициклическую C=N-связь и экзоциклическую C=C-связь в положении 3, зависит от природы заместителя. При R = (CH₂)₂CH(OCH₂Ph)COOEt в течение 2 ч происходит восстановление связи C=N и последующая циклизация с образованием бициклического производного **132** (выход 70%). При R = Me в течение 72 ч восстанавливаются обе двойные связи и получается замещенный пиперидин **133** (выход 66%).⁶⁹



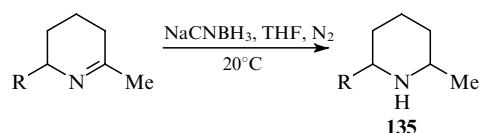
Для получения алкалоидов группы никотоксина было использовано селективное гидрирование связи C=N Δ¹-пиперидинов **118** гидридом алюминия в циклогексане.^{113, 114}



R¹ = Bu, R² = C₅H₁₁ (a);

R¹ = (CH₂)₂CH=CH₂, R² = (CH₂)₃CH=CH₂ (b).

С высокими выходами протекает восстановление 2-метил-6-алкил-3,4,5,6-тетрагидропиперидинов в производные пиперидина **135** при действии натрийцианоборгидрида в ТГФ в цитратно-фосфатном буферном растворе.⁷⁴



R = Pr (81%), C₁₁H₂₃ (95%), (MeO)₂CH(CH₂)₃ (82%).

Изучение восстановления 2-метил-6-ундецил-3,4,5,6-тетрагидропиперидина с использованием различных восстановительных систем и растворителей показало, что, в зависимости от условий реакции соотношение образующихся *cis*- и *trans*-изомеров 2-метил-6-ундецилпиперидина меняется от 99 : 1 до 5 : 95. Результаты представлены в табл. 1.¹⁰²

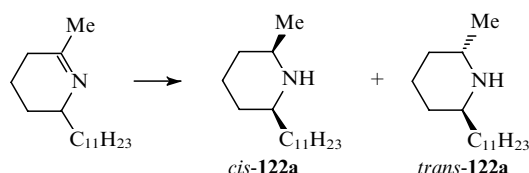


Таблица 1. Восстановление 2-метил-6-ундецил-3,4,5,6-тетрагидропиперидина.¹⁰²

Восстановитель	Растворитель	Соотношение <i>cis</i> - 122a : <i>trans</i> - 122a
Bu ₂ AlH	CH ₂ Cl ₂	99 : 1
LiAlH ₄ –NaOMe	THF	99 : 1
NaCNBH ₃ –HCl	MeOH	98 : 2
LiAlH ₄ –Ti(OPr) ₄	THF	90 : 10
BuLi–Bu ₂ AlH	Et ₂ O	83 : 17
LiAlH ₄ –LiCl	THF	80 : 20
LiAlH ₄ –NiCl ₂	THF	75 : 25
LiAlH ₄ –TiCl ₃	THF	67 : 33
LiAlH ₄	CH ₂ Cl ₂ (THF)	67 : 33
LiAlH ₄	Et ₂ O	20 : 80
Mg(AlH ₄) ₂	Et ₂ O	33 : 67
LiAlH ₄ –BF ₃ ·Et ₂ O	Et ₂ O	33 : 67
LiAlH ₄ –Bu ₃ Al	THF	6 : 94
LiAlH ₄ –Me ₃ Al	MeO(CH ₂) ₂ OMe	6 : 94
LiAlH ₄ –Me ₃ Al	THF	5 : 95
LiAlH ₄ –TiCl ₄	THF	25 : 75
LiAlH ₄ –Me ₃ Al	Et ₂ O	13 : 87

При взаимодействии 2-алкил-Δ¹-пиперидинов с литий-алкил(фенил)диизопинокамфилборатами **136** образуются соединения **137** (+)-(S)-ряда или (–)-(R)-ряда в зависимости от стереохимии заместителя R³ в борате.³⁰ Полученные результаты представлены в табл. 2.

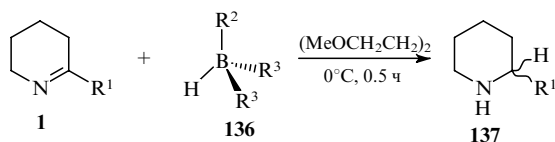
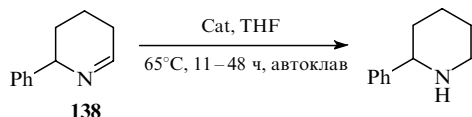


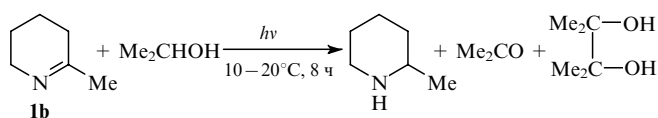
Таблица 2. Гидроборирование Δ¹-пиперидинов.

R ¹	R ²	R ³	Изомер (ee, %)	Выход, %
Me	Bu		R (25)	37
Me	Ph		R (10)	32
Et	Bu		R (5)	48
Pr	Bu		R (4)	75
Pr	Me		R (11)	82
Me	Bu		S (22)	32
Me	Ph		S (10)	30

Высокая энантиоселективность наблюдается при каталитическом гидрировании 2-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиридина. Катализатор был получен из (*R*)-1,1'-биснафталин-2,2'-диола (*R,R*)-этилен-1,2-бис(η⁵-4,5,6,7-тетрагидроинден-1-ил)титана в результате обработки бутиллитием и фенилсиланом. (*R*)-Изомер 2-фенилпиперидина получали с выходом 70–81% и 95–98% *ee*.^{90, 122, 123}



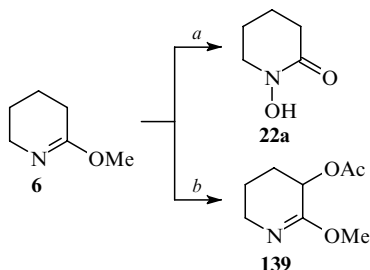
При облучении смеси 2-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридина **1b** и пропан-2-ола ртутной лампой высокого давления Nanowia 450-W через кварцевый фильтр происходит восстановительно-окислительный процесс и образуются 2-метилпиперидин (выход 72%), ацетон и продукт восстановительной димеризации ацетона — 2,3-диметилбутан-2,3-диол.¹²⁴



2. Окисление

При действии на 2-метоксипиперидин **6** 3-хлорпербензойной кислоты при –60°C он окисляется до 1-гидроксипиперид-2-она **22a** с выходом 87%.¹²⁵

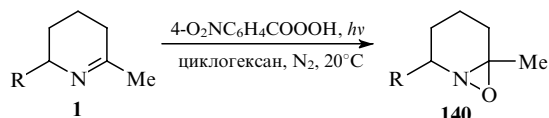
3-Ацетокси-2-метокси-3,4,5,6-тетрагидропиридин (**139**) (выход 79%) получен в результате окисления имина **6** тетраацетатом свинца в присутствии полимера 4-винилпиперидина.¹²⁶



a) 3-ClC₆H₄COOH, CH₂Cl₂, –60°C;

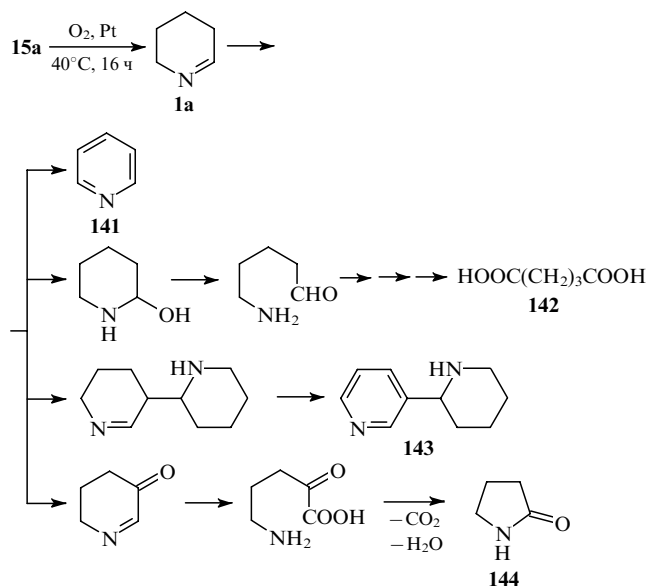
b) Pb(OAc)₄, (N₂-CH=CH₂)_n, THF, 20°C, 2 ч; 50°C, 1 ч.

1-Аза-7-оксабицикло[4.1.0]гептаны **140** образуются практически с количественными выходами из Δ¹-пиперидинов **1** при действии 4-нитропербензойной кислоты и облучении ртутной лампой низкого давления (λ = 2537 Å) в инертной атмосфере.²⁹



R = H, Me.

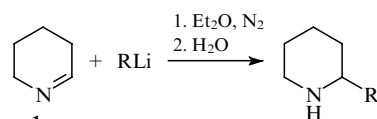
Пропускание кислорода через пиперидин **15a** при 40°C в течение 16 ч в присутствии платинового катализатора (по Адамсу) дает 2,3,4,5-тетрагидропиридин **1a**, который подвергается дальнейшему окислению с образованием широкой гаммы продуктов, как это можно видеть из следующей схемы:



Из продуктов окисления были выделены: пиперидин (**1a**, 6%), пиридин (**141**, 8%), пентан-1,5-диовая кислота (**142**, 10%), 3-(пиперид-2-ил)пиридин (**143**, 3%), пирролидин-2-он (**144**, 7%), *N*-ацетилпиперидин (8%) и *N*-формилпиперидин, образующийся в результате ацилирования пиперидина муравьиной кислотой.¹²⁷

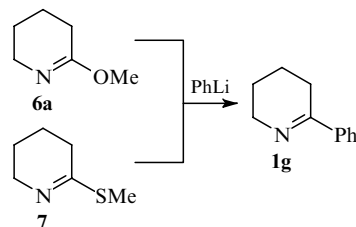
3. Реакции с металлоорганическими соединениями

При взаимодействии незамещенного пиперидина **1a** с литийорганическими соединениями происходит присоединение последних к двойной связи C=N и образуются производные пиридина, содержащие заместитель в положении 2.³¹

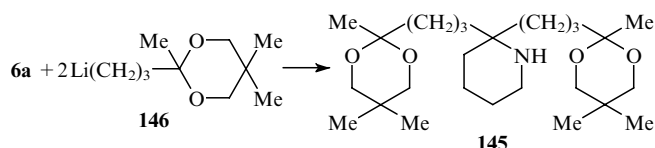


R	Температура, °C	Время, мин	Выход, %
Bu ⁿ	20	70	58
Bu ^t	–80	60	63
Ph	20	30	55
пиперид-3-ил	–100 → –40	60 → 60	44

Δ¹-Пиперидин **1g** образуется в результате реакции иминоэфира **6** с фениллитием, а также при обработке тииоиминоэфира **7** фениллитием в присутствии диизобутилалюминий-гидрида (выход 50%).¹²¹



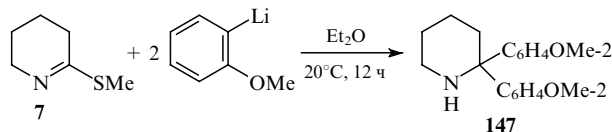
При разработке полного синтеза алкалоида (±)-поранте-рина в качестве исходного соединения было использовано производное пиперидина **145**, полученное реакцией иминоэфира **6a** с двумя молями литийорганического соединения **146**.¹²⁸ Выход соединения **145** колеблется в широких пределах при изменении условий реакции.¹²⁸



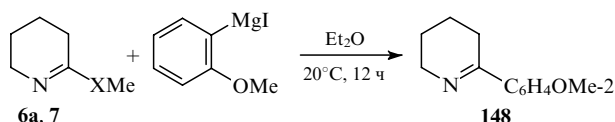
T, °C	Время, ч	Растворитель	Выход, %
0	24	Et ₂ O	14.4
20 ^a	1	PhH, Et ₂ O	70.2
0	12	пентан	80.0
20	120	пентан	80.0

^a Реакцию проводили в атмосфере аргона.

Реакция 2-метилтио-3,4,5,6-тетрагидропиридина **7** с 2-метоксифениллитием при комнатной температуре приводит к продукту бисарилрования — 2,2-бис(2-метоксифенил)пиперидину **147** с выходом лишь 2%.¹²⁹

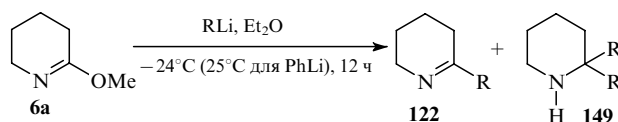


Взаимодействие иминоэфира **6a** и тиоиминоэфира **7** с одним эквивалентом 2-метоксифенилмагнийиодида в тех же условиях приводит к продукту моноарилрования — 2-(2-метоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидропиридину **148**.¹²⁹



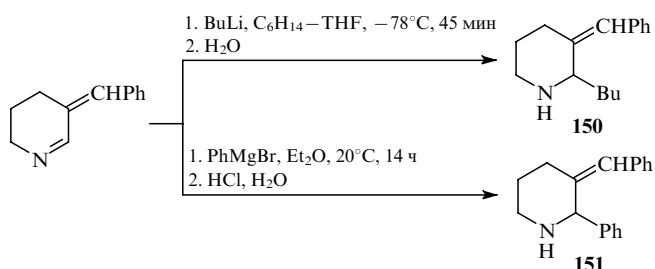
X = O (**6a**), S (**7**).

Варьируя соотношение реагентов при взаимодействии иминоэфира **6a** с литийорганическими соединениями, можно селективно синтезировать либо только монозамещенные пиперидины **122**, либо дизамещенные пиперидины **149**.¹³⁰



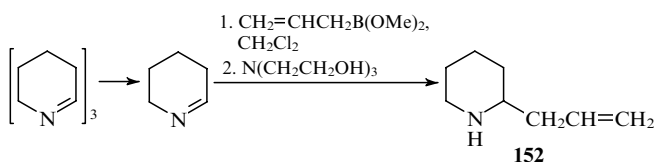
R	Соотношение реагентов	Выход, %	
		122	149
Ph	1 : 1	47	—
Pr	1 : 5	—	63
Bu	1 : 5	—	65
Bu ^t	1 : 5	68	—
Ph	1 : 5	—	60

3-Бензилиден-Δ¹-пиперидин **124** был введен в реакцию с бутиллитием или с фенилмагнийбромидом, и после разложения реакционных смесей выделены соответствующие 2-замещенные соединения **150** (выход 95%) или **151** (выход 56%).¹²⁰



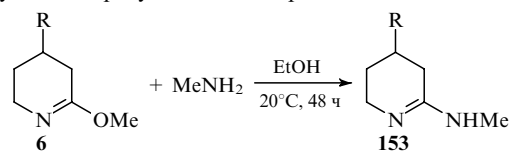
Реакция 2-циано-3,4,5,6-тетрагидропиридина с метилмагниййодидом проходит по связи C≡N с образованием смеси 2-ацетил-3,4,5,6-тетрагидропиридина **10b** и 2-ацетил-1,2,3,4-тетрагидропиридина **10a** (соотношение 4 : 1, общий выход 44%).¹⁷

Исходя из тримера пиперидина и аллилдиметоксиборана в присутствии триэаноламина синтезирован 2-аллилпиперидин **152** (выход 90%).¹³¹



4. Реакции с аминами и их производными

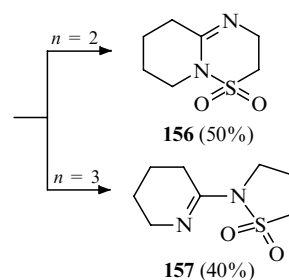
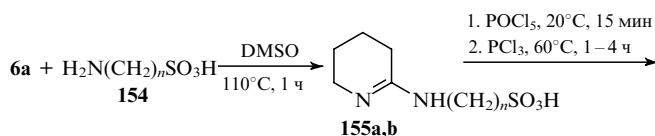
При взаимодействии иминоэфиров **6** с избытком метиламина при комнатной температуре происходит замещение метоксигруппы и образуются аминопроизводные **153**.⁸⁷



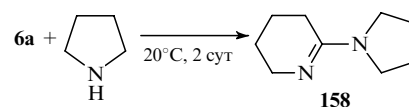
R = H, Me.

При обработке 2-метокси-3,4,5,6-тетрагидропиридина **6a** гидрохлоридом диметиламина в метаноле получается 2-диметиламино-3,4,5,6-тетрагидропиридин.¹³²

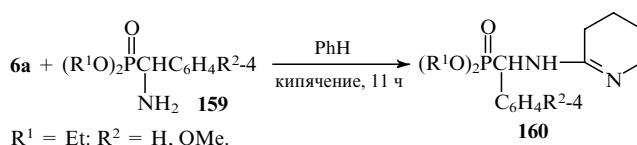
При нагревании иминоэфира **6a** с аминокансульфокислотами **154** в ДМСО образуются продукты замещения метоксигруппы **155a,b** (выход 79 и 90% соответственно), которые при обработке POCl₃ и PCl₅ в зависимости от числа метиленовых звеньев в исходном амине превращаются либо в бициклическое производное **156**, либо в Δ¹-пиперидин **157**.¹³³



При взаимодействии иминоэфира **6a** с пирролидином при 20°C в течение 2 сут с выходом 94% образуется 2-(пирролидин-1-ил)-3,4,5,6-тетрагидропиридин (**158**).¹²⁰

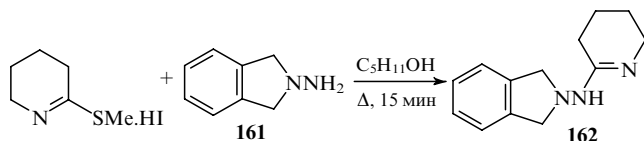


Фосфорсодержащие первичные амины **159** при кипячении в бензоле с иминоэфиром **6a** дают производные Δ¹-пиперидина **160**.¹³⁴

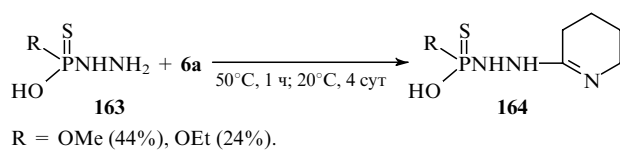


R¹ = Et; R² = H, OMe.

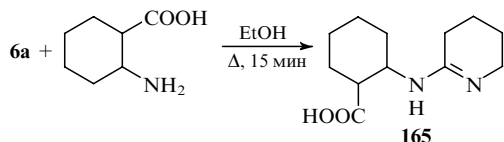
Реакция гидроиодида 2-метилтиопиридина с циклическим производным гидразина **161** в кипящем амиловом спирте дает соединение **162**, заявленное в качестве препарата, снижающего кровяное давление.¹³⁵



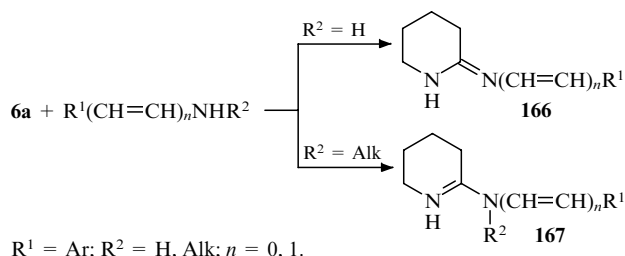
При действии гидразидов *O*-алкилтиофосфорных кислот **163** на иминоэфир **6a** происходит замещение метоксигруппы на остаток гидразида и образуются *N,N'*-дизамещенные производные гидразина **164**.¹³⁶



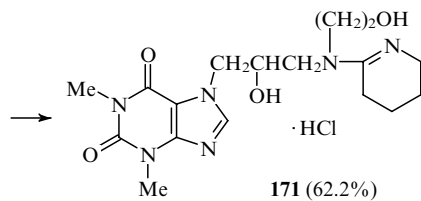
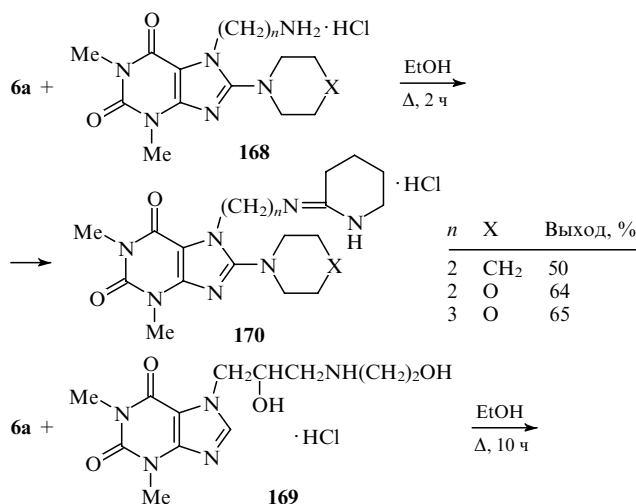
Реакция иминоэфира **6a** с *цис*-2-аминоциклогексанкарбоновой кислотой в кипящем этаноле дает продукт замещения метоксигруппы **165** с выходом 84%.¹³⁷



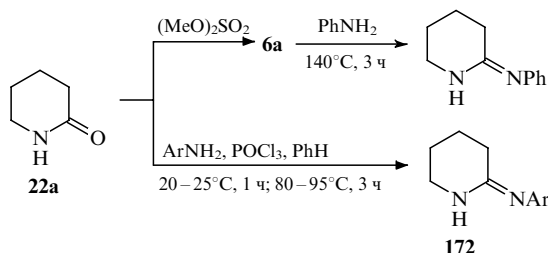
Соединения **166** и **167**, патентуемые как стимуляторы роста животных, получены взаимодействием иминоэфира **6a** с первичными или вторичными аминами.¹³⁸



При кипячении в этаноле иминоэфир **6a** вступает в реакцию с гидрохлоридами первичных (**168**) или вторичного (**169**) аминов, в результате чего получают соединения **170** или **171**.^{139, 140}

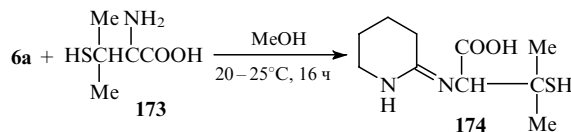


2-Фенилиминопиридин синтезирован из лактона **22a** в результате превращения последнего в иминоэфир **6a** при обработке диметилсульфоксидом и последующей конденсации с анилином. Большое число аналогичных арилиминопиридинов **172** синтезировано непосредственно из лактона **22a** при его конденсации с ариламины в присутствии POCl₃.¹⁴¹

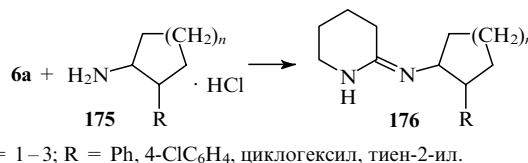


Ar = 2-ClC₆H₄ (44.7%), 4-ClC₆H₄ (50.9%), 4-BrC₆H₄ (75.9%), 4-MeOC₆H₄ (39.2%), 2,4-Cl₂C₆H₃ (62.6%), 3,4-Cl₂C₆H₃ (78.9%), 3-Cl-4-Me-C₆H₃ (28.8%), 3-F₃CC₆H₄ (63.2%).

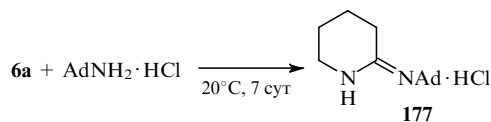
Пеницилламин **173** при комнатной температуре реагирует с иминоэфиром **6a** с образованием основания Шиффа **174** с выходом 48%.¹⁴²



Реакцией иминоэфира **6a** с гидрохлоридами алициклических аминов **175** синтезированы производные пиридина **176**.¹⁴³

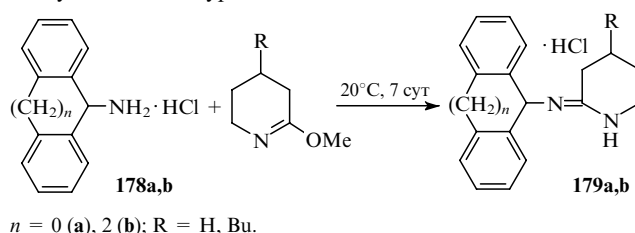


Гидрохлориды адамантилиминопиридина **177**, проявляющие антивирусную и антидиабетическую активность, получены реакцией иминоэфира **6a** с гидрохлоридами аминадамантанов.^{144, 145}

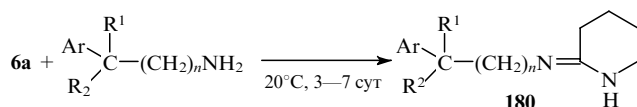


Ad — адамант-1-ил или адамант-2-ил.

Конденсация гидрохлоридов 9-аминофлуорена **178a**^{146, 147} или 5-аминодибензоциклогептана **178b**^{147, 148} с Δ¹-пиридинами **6** дает соединения **179a,b**, обладающие гипогликемической,^{146, 147} противовоспалительной,^{147, 148} антикоагулянтной и диуретической^{146–148} активностью.

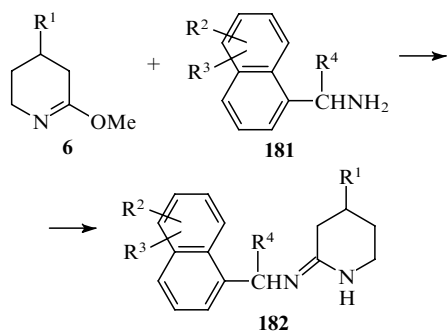


Амидины **180**, рекомендуемые в качестве антикоагулянтов и диуретиков,^{147, 149–151} обладающие также гипогликемической активностью^{152, 153} или используемые в синтезе гипогликемических препаратов,¹⁴⁷ получены из иминоэфира **6a** и алкилароматических аминов.



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Pr}; \text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, \text{cyclo-C}_3\text{H}_5; \text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-Pr}^i\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-BuOC}_6\text{H}_4, 4\text{-PhOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2; n = 0, 1, 2.$

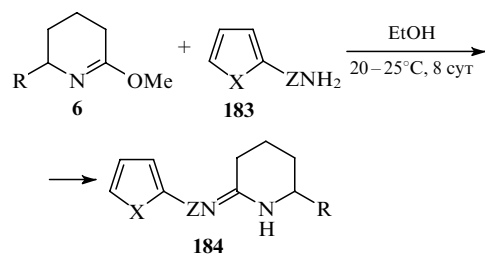
Серия производных пиперидина **182** синтезирована из пиперидинов **6** и первичных (1-нафтил)алкиламинов **181** или их гидрохлоридов.¹⁵⁴



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Bu}^t; \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{H}, 2\text{-Me}, 4\text{-Cl}, 4\text{-F}; \text{R}^4 = 5\text{-Me}, 8\text{-Me}; \text{R}^4 = \text{H}, \text{Me}, \text{Pr}^i, \text{Bu}^n, \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4.$

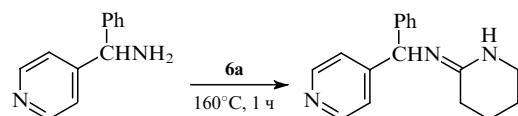
Соединения **182** проявляют гипогликемическую, диуретическую и антикоагулянтную активность.¹⁵⁴

Конденсацией замещенных иминоэфиров **6** с гидрохлоридами первичных аминов **183**, содержащих фурильный или тиенильный заместитель, получены гидрохлориды амидино **184**, обладающие гипогликемической активностью.^{38, 155}

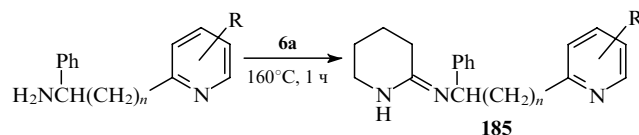


$\text{X} = \text{O}, \text{R} = \text{H}, \text{Z} = \text{CHCH}_2\text{Ph};$
 $\text{X} = \text{S}, \text{R} = \text{H}, \text{Z} = \text{cyclo-C}_3\text{H}_5, \text{C}(\text{Me})\text{Et};$
 $\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Z} = \text{CH}_2, \text{CHPh}, (\text{CH}_2)_3, \text{CH}_2\text{CH}(\text{Et}), \text{cyclo-C}_3\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}(\text{Me}), \text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2.$

α -(Пиридин-4-ил)бензиламин при нагревании в отсутствие растворителей реагирует с иминоэфиром **6a** и с выходом 48% образуется 2[α -(пиридин-4-ил)бензилимино]-пиперидин.¹⁵⁶

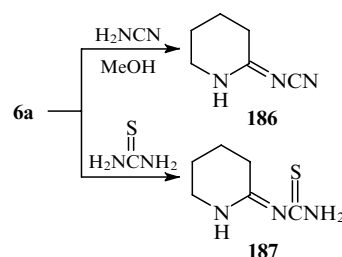


Конденсацией иминоэфира **6a** с соответствующими первичными аминами в аналогичных условиях синтезированы соединения **185**.¹⁵⁶



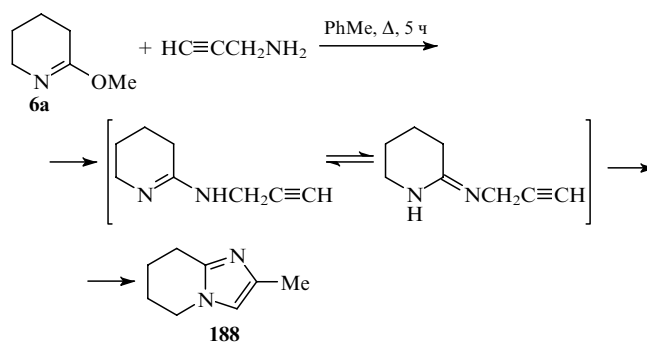
n	R	Выход, %
0	H	52
0	4-Me	80
0	H	72
1	H	43

2-Цианиминопиперидин **186** синтезирован с выходом 91% реакцией иминоэфира **6a** с цианамидом при комнатной температуре.¹⁵⁷ Производное пиперидина **187** получено с выходом 72% конденсацией иминоэфира **6a** с тиомочевой.¹⁵⁸

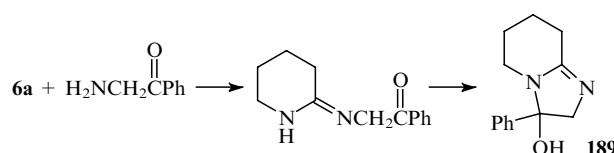


Соединения, содержащие в положениях 1,3 первичную аминогруппу и тройную углерод-углеродную связь или карбонильную группу, при взаимодействии с иминоэфиром **6a** циклизуются с образованием пятичленных гетероциклов.

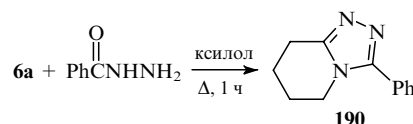
Продукт конденсации иминоэфира **6a** с проп-2-иниламином, существующий в виде двух таутомеров, циклизуется *in situ*, превращаясь в 8-метил-1,7-дизабиикло[4.3.0]нона-6,8-диен (**188**) (выход 52%).¹⁵⁹



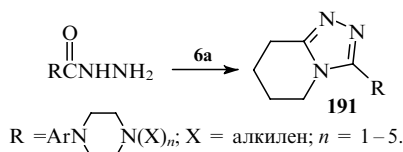
Продукт конденсации иминоэфира **6a** и аминоацетофенона самопроизвольно подвергается циклодегидратации, давая бициклическое производное 2-имидазолина **189**.¹⁶⁰



При кипячении гидразида бензойной кислоты с иминоэфиром **6a** в ксилоле с выходом 28% образуется 9-фенил-1,7,8-триазиабиикло[4.3.0]нона-6,8-диен (**190**).¹⁶¹



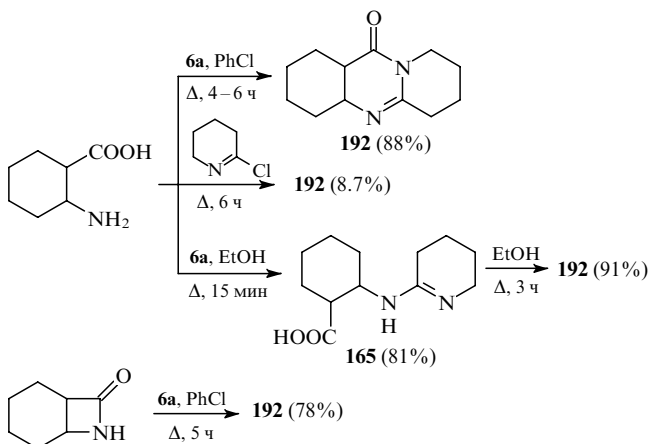
В патентах^{162, 163} сообщается о синтезе производных 1,7,8-триазабицикло[4.3.0]нона-6,8-диена (**191**) из ацилгидразидов и иминоэфира **6a**.



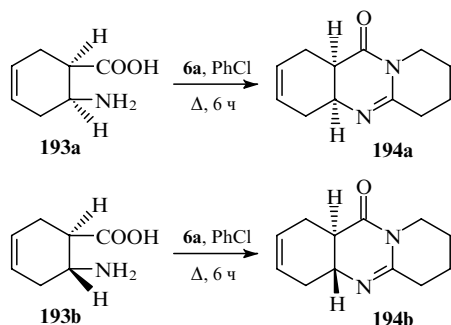
Соединения **191** рекомендуются в качестве транквилизаторов,¹⁶³ средств против глаукомы^{162, 163} и шизофрении.¹⁶²

Подробно изучены реакции циклоконденсации Δ^1 -пиперидинов с соединениями, содержащими в соседних положениях группы NH_2 или NH и карбоксильную, алкокси-карбонильную или нитрильную группировки. Таким образом синтезированы полициклические производные пиримидина.

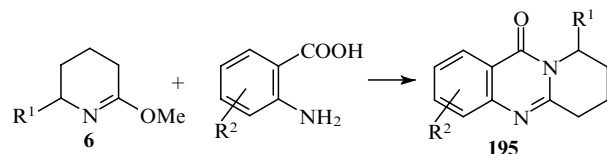
Так, при нагревании 2-аминоциклогексанкарбоновой кислоты с иминоэфиром **6a** в хлорбензоле получен 1,2,3,4,4a,6,7,8,9,11a-декагидропиридо[2-1b]хиназолин-11-он (**192**) с выходом 88%.¹³⁷ Аналогичная реакция с 2-хлорпиперидином дает соединение **192** с выходом лишь 8.7%.¹⁶⁴ В работе¹⁶⁴ описано еще несколько методов синтеза соединения **192** исходя из 2-аминоциклогексанкарбоновой кислоты или ее лактама.



Энантиоселективно протекает циклоконденсация иминоэфира **6a** с *цис*- или *транс*-2-аминоциклогекс-4-енкарбоновыми кислотами **193**. В результате образуются *цис*- или *транс*-1,4,4a,6,7,8,9,11a-октагидрохинолазин-11-оны **194a** или **194b** соответственно.¹⁶⁵

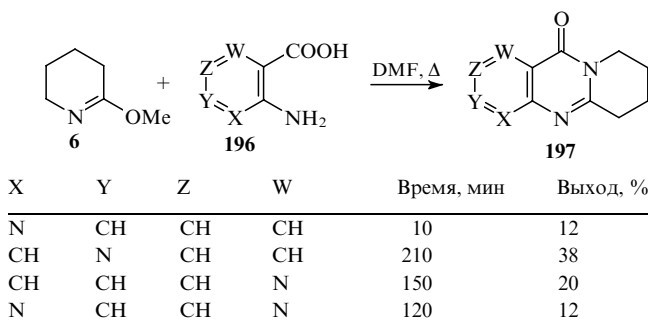


Трициклические соединения **195** синтезированы с выходами 64–82% нагреванием иминоэфиров **6** с антралиновой кислотой или ее производными в бензоле,^{45, 166} этиловом спирте⁴⁵ или ДМФА.⁴⁵

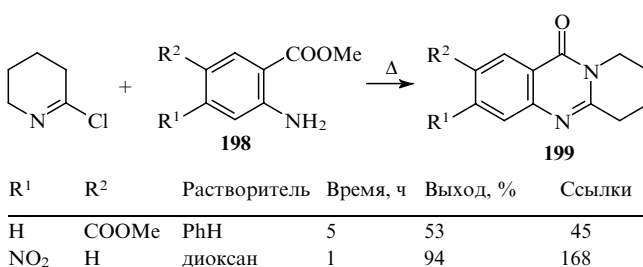


$R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{H, 2-COOH, 2-COOEt}.$

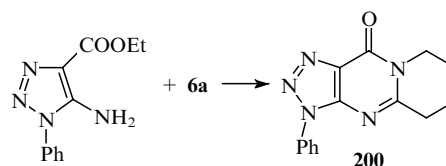
Аналоги дезоксиазицинона **197** получены с невысокими выходами конденсацией гетероциклических аминокислот **196** с иминоэфиром **6a** в кипящем ДМФА.¹⁶⁷



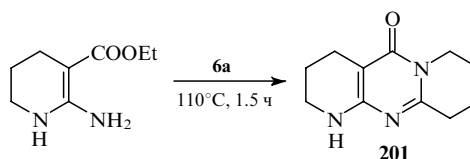
Реакция 2-хлор-3,4,5,6-тетрагидропиридина с производными метилового эфира антралиновой кислоты **198** дает соединения **199**.^{45, 168}



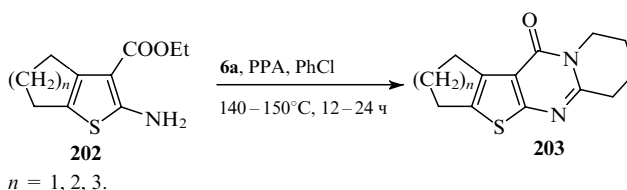
При взаимодействии иминоэфира **6a** с 5-амино-1-фенил-4-этоксикарбонил-1,2,3-триазолом с выходом 25% образуется соединение **200**.¹⁶⁹



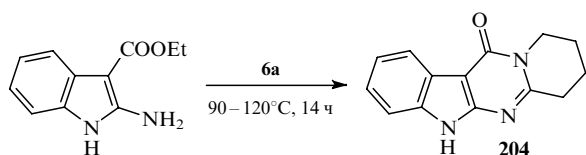
1,2,3,4,7,8,9,10-Октагидро-5H-дипиридо[1.2-a:2'.3'-d]пиримидин-5-он (**201**) синтезирован с выходом 66% нагреванием иминоэфира **6a** с 6-амино-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиридином.¹⁷⁰



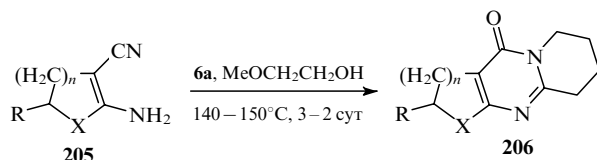
Тетрациклические соединения **203** образуются с выходами 78–85% в результате циклоконденсации 2-метокси-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**6a**) с 2-амино-3-этоксикарбонил-4,5-полиметилтиофенами **202** в присутствии полифосфорной кислоты (PPA).¹⁷¹



Циклоконденсацией иминоэфира **6a** с 2-амино-3-этоксикарбонил-индолом синтезирован с выходом 39% 5,7,8,9,10,12-гексагидропиридо[1',2':1,2]пиримидо[4.5-b]индол-12-он (**204**).¹⁷²



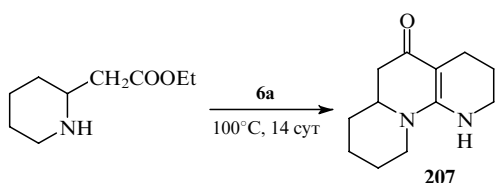
Соединения **205**, содержащие в вицинальном положении аминогруппу и нитрильную группу, вступают в реакцию циклоконденсации с иминоэфиром **6a** при нагревании в 2-метоксигэтанол с образованием производных пиримидин-4-она **206**.¹⁷³



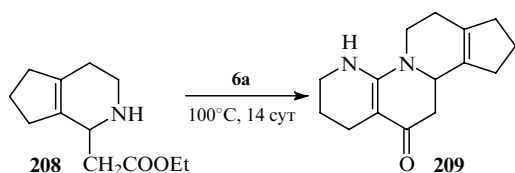
R	n	X	Выход, %
Me	1	O	25
H	1	S	71
H	2	O	39

Хорошо изученным методом синтеза ангулярных полиядерных гетероциклических соединений является реакция циклоконденсации Δ^1 -пиперидинов с циклическими соединениями, содержащими в вицинальных положениях группы NH и CH_2COOEt .

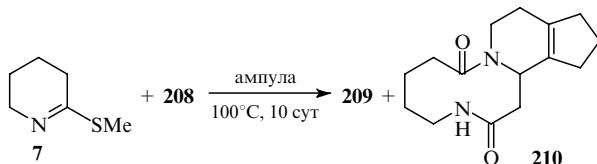
Так, продолжительное нагревание иминоэфира **6a** с 2-этоксикарбонилпиперидином в запаянной ампуле дает 1,2,3,4,6,7,8,9,10-декагидро-13*H*-изохино[2,1-*a*]-[1,8]-нафтиридин-13-он (**207**) с выходом 54%.^{13, 174}



В аналогичных условиях при конденсации иминоэфира **6a** с соединением **208** продукт реакции **209** образуется с выходом лишь 20%.^{14, 174}

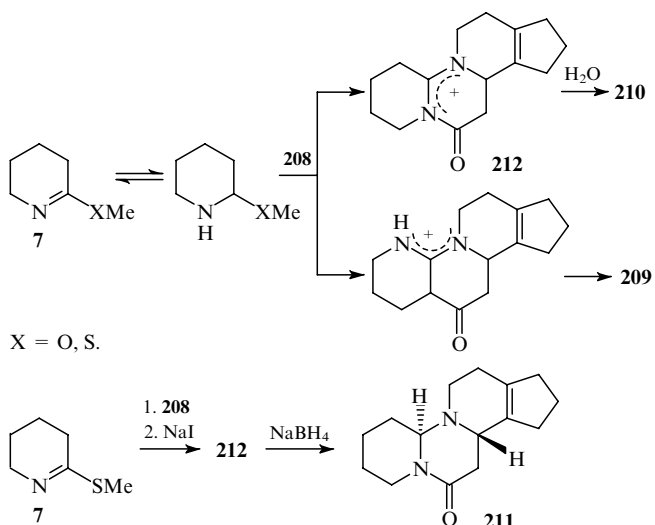


При нагревании соединения **208** с метилтиопиперидином **7** в ампуле при 100°C кроме продукта конденсации **209** (выход 9%) образуется циклический диамид **210** (выход 20.5%).¹⁴

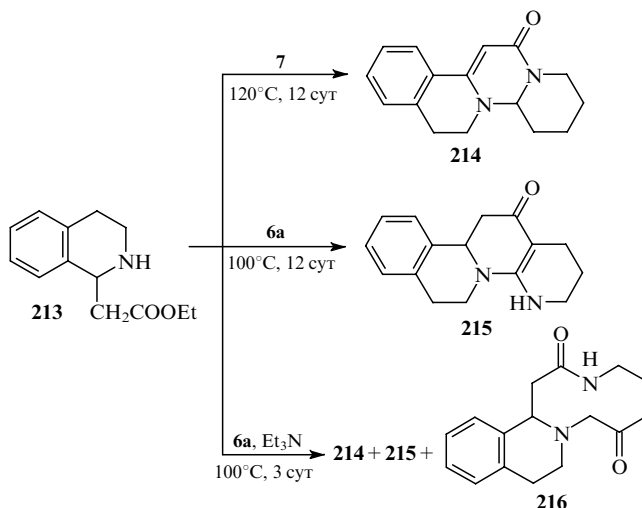


Если реакционную смесь, образовавшуюся в результате взаимодействия соединений **7** и **208**, обработать 5%-ной соляной кислотой, а затем иодидом натрия и восстановить продукт реакции боргидридом натрия в метаноле (20°C,

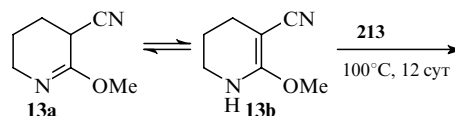
12 ч), то получается тетрациклическое соединение **211** (выход 14%).¹⁴ Для образования соединений **209–211** предложена следующая схема:

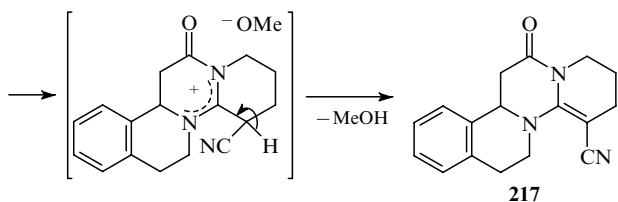


Реакция 1-(этоксикарбонилметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**213**) с 2-метилтиопиперидином (**7**) при нагревании в запаянной ампуле дает соединение **214** (выход 81.1%).⁴⁷ При взаимодействии производного изохинолина **213** с 2-метоксипиперидином **6a** в аналогичных условиях образуется изомерный тетрациклический продукт **215**.^{13, 174} В результате реакции иминоэфира **6a** с соединением **213** в присутствии триэтиламина помимо соединений **214** (выход 14%) и **215** (выход 21%) образуется трициклический продукт **216** (выход 19%).¹³

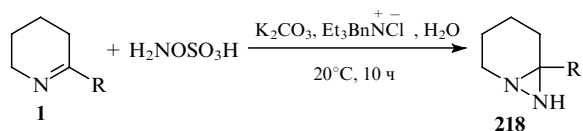


2-Метокси-3-циано-3,4,5,6-тетрагидропиримидин (**13**) существует в виде смеси двух таутомеров **13a** и **13b**, и может давать разные продукты в зависимости от того, какая из таутомерных форм вступает в реакцию. Поскольку в результате взаимодействия Δ^1 -пиперидина **13** с производным изохинолина **213** выделено только соединение **217** (выход 36%), очевидно, что в этом случае иминоэфир **13** реагирует в таутомерной форме **13a**.¹³



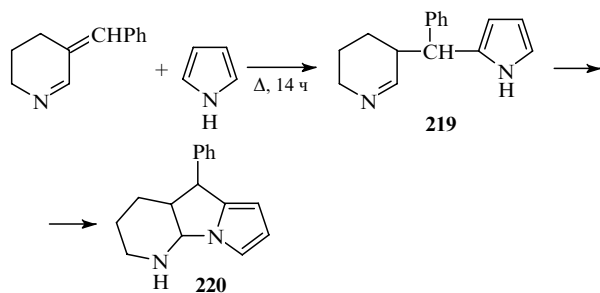


При обработке Δ^1 -пиперидинов **1** *O*-гидроксиламино-сульфокислотой в присутствии поташа и хлорида триэтилбензиламмония образуются 1,7-дизабицикло[4.1.0]гептан и его производные **218**.^{23, 175}



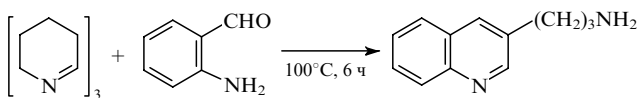
R = H (17%), Me (35%), CONHMe (52%).

Процесс образования трициклического соединения **220** (выход 32%) из 3-бензилиден-3,4,5,6-тетрагидропиридина и пиррола можно представить как две последовательные реакции: присоединение к C = C-связи бензилиденового производного за счет C–H-группы в положении 2 пиррола, а затем циклоприсоединение с участием пиррольного атома азота к связи C = N в промежуточном соединении **219**.¹²⁰

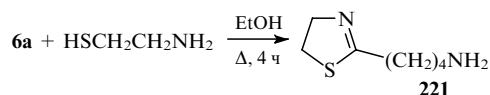


Некоторые реакции Δ^1 -пиперидинов с первичными аминами протекают с раскрытием гетероциклического ядра Δ^1 -пиперидинов.

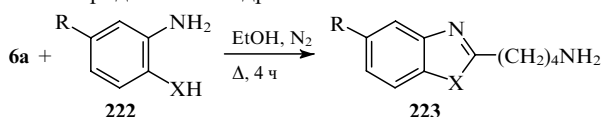
Так, при нагревании тримера пиперидина с 2-аминобензальдегидом в цитратном буферном растворе с выходом 70% получен 3-(3-аминопропил)хинолин.⁸⁰



В результате кипячения иминоэфира **6a** с тиоэтанолламином в этаноле происходит раскрытие гетероциклического ядра, и продуктом реакции является производное 1,3-тиазолина **221** (выход 69%).¹⁷⁶

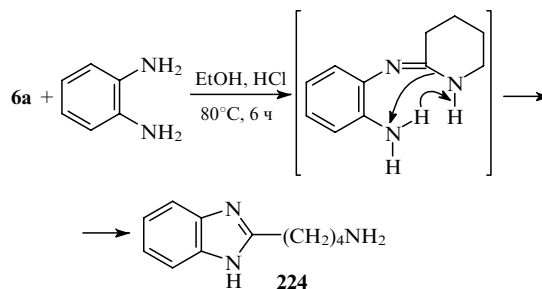


Соединения **223** — исходные вещества в синтезе лекарственных препаратов и пестицидов — получены конденсацией иминоэфира **6a** с производными анилина **222** в инертной атмосфере. Реакция также протекает с раскрытием Δ^1 -пиперидинового ядра.¹⁷⁶

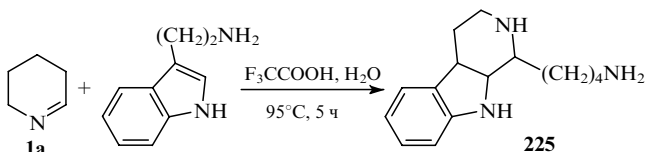


R = H, Me; X = O, S.

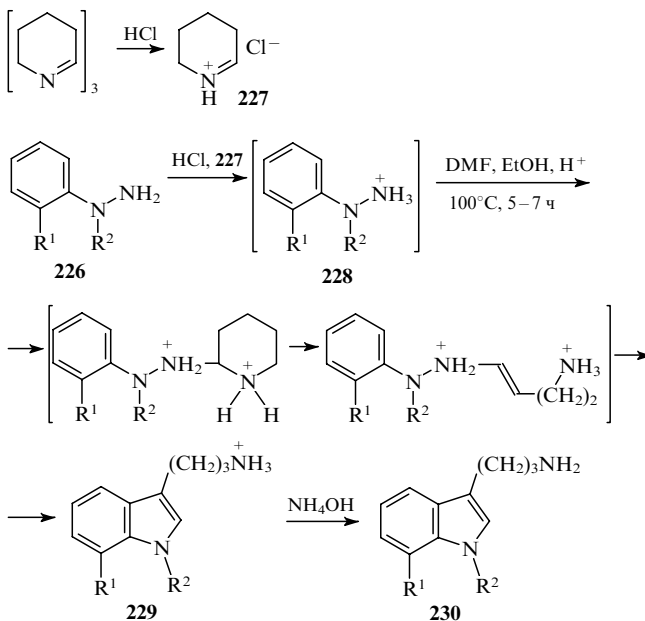
Взаимодействие иминоэфира **6a** с *o*-фенилендиаминном в кипящем этаноле в присутствии хлористого водорода приводит к соединению **224** с выходом 74%.¹⁷⁷



Пиперидин **1a** в присутствии трифторуксусной кислоты реагирует с 3-(2-аминоэтил)индолом с раскрытием гетероцикла имина и образованием алкалоида назлинина **225** с выходом 72%.¹⁷⁸

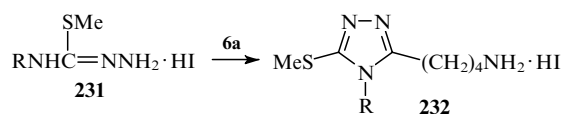


Арилгидразины **226** и тример пиперидина реагируют в присутствии хлористого водорода в виде солей **227** и **228** с образованием солей аминокалиндолов **229**. Последние действием водного аммиака превращают в амины **230**.¹⁷⁹



R¹ = H: R² = H (18%), Me (33%), Ph (23%), CH₂Ph (52%);
R¹–R² = CH(Me)CH₂CH₂ (26%).

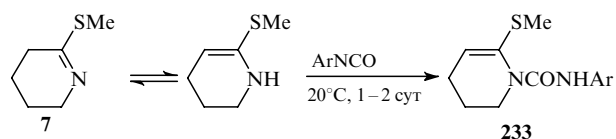
Реакция 2-метоксипиперидина (**6a**) с иодистоводородными солями *S*-метилизотиосекарбазидов **231** дает производные 1,3,5-триазола **232**.¹⁸⁰



R = H, Ph.

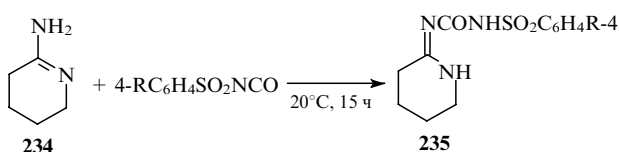
5. Реакции с изоцианатами

2-Метилтио-3,4,5,6-тетрагидропиридин (**7**) реагирует с арил-изоцианатами ArNCO с образованием соединений **233**.¹⁸¹



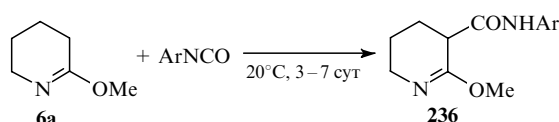
$\text{Ar} = \text{Ph}$ (77%), 4- ClC_6H_4 (73%), 4- EtOC_6H_4 (82%).

Производные мочевины **235**, обладающие высокой гипогликемической активностью и понижающие уровень глюкозы в крови, получены взаимодействием 2-амино-3,4,5,6-тетрагидропиридина с сульфонилоизоцианатами **234**.¹⁸²



$\text{R} = \text{H}$ (42%), Me (49%), Cl (44%).

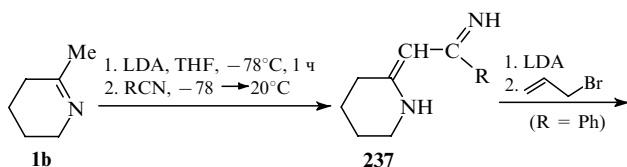
2-Метокси-3,4,5,6-тетрагидропиридин (**6a**) реагирует с арилизоцианатами, образуя пиперидины **236**, содержащие ариламидную группировку.¹²



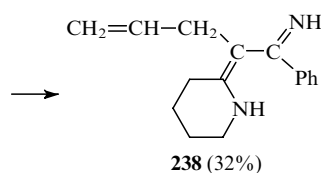
$\text{Ar} = \text{Ph}$ (68%), 4- ClC_6H_4 (65%), 4- EtOC_6H_4 (70%).

6. Реакции с нитрилами

В результате обработки 2-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**1b**) диизопропиламидом лития^{183,184} и последующей реакции литированного продукта с нитрилами RCN образуются гетеродиены **237**. Если к реакционной смеси кроме бензонитрила добавить аллилбромид, то с выходом 32% получается соединение **238**.¹⁸⁴

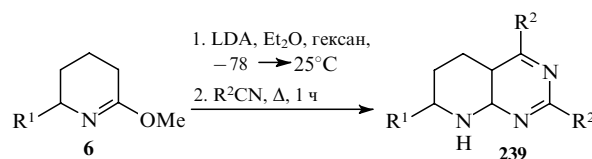


$\text{R} = \text{C}_5\text{H}_{11}$ (94%), Ph (66%), $\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ (56%).



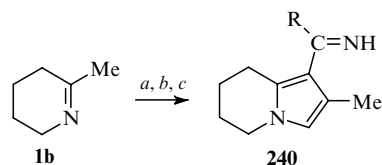
238 (32%)

При нагревании литиевых производных иминоэфиров **6** с нитрилами с выходами 17–26% синтезированы бициклические производные пиридина **239**.¹⁸⁵



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$, фур-2-ил, тиен-2-ил, пирид-2-ил, пирид-4-ил.

Производные индолизина **240** были получены в результате реакции литиевых производных имина **1b** с нитрилами и последующей обработки пропаргилбромидом.¹⁸⁶

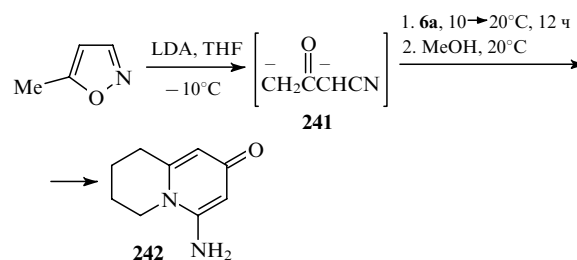


$\text{R} = \text{Ph}$ (70%), $\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$ (75%), тиен-2-ил (71%);

a) LDA , THF , -78°C ; b) RCN , 3,5 ч;

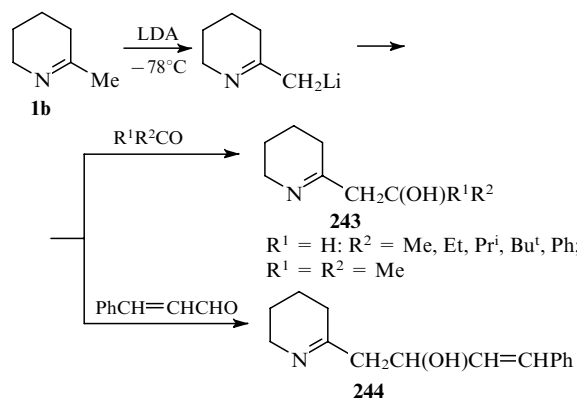
c) $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$, $-78^\circ\text{C} \div -20^\circ\text{C}$, 14 ч.

Дианион **241**, возникающий при действии диизопропиламида лития в ТГФ на 5-метилизоксазол, реагирует с иминоэфиром **6a**, и с выходом 40% образуется 2-амино-1-азабицикло[4.4.0]дека-2,5-диен-4-он (**242**).¹⁸⁷

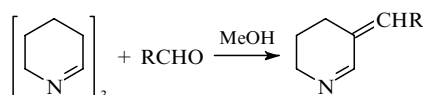


7. Реакции с альдегидами и кетонами

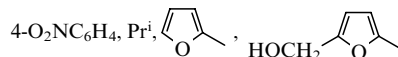
Спирты **243** синтезированы (выходы 56–88%) действием диизопропиламида лития на 2-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин (**1b**) и последующей конденсацией образовавшегося литиевого производного с карбонильными соединениями.^{188,189} В результате обработки имида **1b** диизопропиламидом лития и последующей реакции с коричным альдегидом получен вторичный непредельный спирт **244**.¹⁹⁰



Тример пиперидина легко реагирует с ароматическими альдегидами по типу кротоновой конденсации с образованием арилметиленовых производных.^{120,191,192}

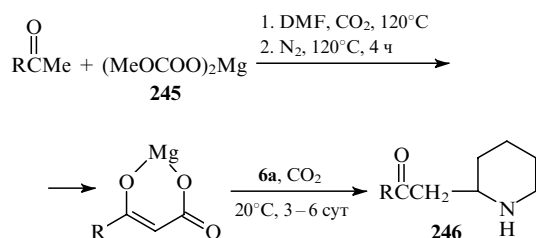


$\text{R} = \text{Ph}$, 4- MeC_6H_4 , 4- MeOC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 4- NCC_6H_4 ,



Разработан интересный метод синтеза кетонов **246**, содержащих фрагмент пиперидин-2-ила, заключающийся во

взаимодействии метилкетонов RCOMe с магниевой солью метилкарбоната (**245**) и иминоэфиром **6a**.^{19, 20, 193} Метилкетоны нагревали с солью **245** в ДМФА при 120°C в токе CO₂, вытесняли CO₂ азотом и нагревали реакционную смесь в атмосфере азота при 120°C с отгонкой выделяющегося MeOH. После охлаждения реакционной массы добавляли имин **6a**¹⁹³ или его α-тример^{19, 20} и выдерживали смесь в атмосфере CO₂ при 20°C в течение нескольких суток.

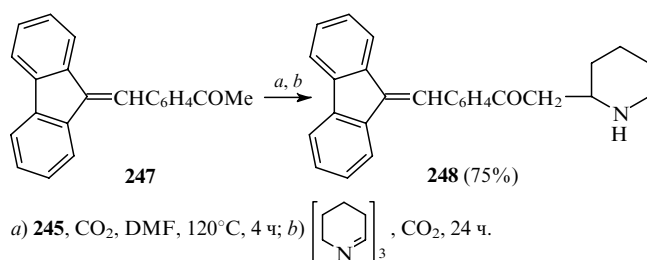


R = 2,5-(MeO)₂C₆H₃ (75%), 4-PhSC₆H₄ (50%), дибензофуран-2-ил (32%), Ph₂CH (37%), 4-MeOC₆H₄CH=CH (43%), PhCH=C(Me)CH=CH (48%), PhCH=CHC₆H₄ (57%), пирид-4-ил, (8%) адмант-1-ил (6%), Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-Bu^tC₆H₄, 4-BuⁿOC₆H₄, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 4-PhC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH=CH, PhCH=CMe, PhCH=CH, 4-MeSC₆H₄, 4-(флуорен-9-илиденметил)-фенилен (73%).

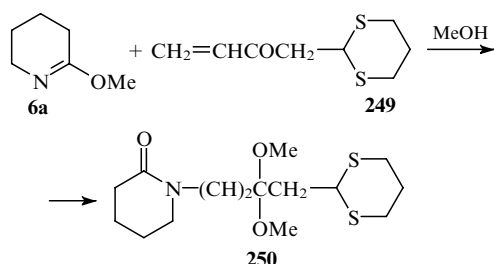
При проведении реакции иминоэфира **6a** с 1-ацетил-адмантаном при 120°C в течение 28 ч, а затем при 20°C в течение 120 ч выход кетона **246** (R = адмант-1-ил) повышается до 37%.¹⁹ С низкими выходами соединения **246** были получены из кетонов RCOMe при R = 4-NCC₆H₄ или 4-Me₂NSO₂C₆H₄, а при R = 4-HOC₆H₄, 4-H₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-HOOC₆H₄ или 4-HO₃SC₆H₄ их получить вообще не удалось.¹⁹

В патенте²⁰ описан аналогичный способ получения кетонов **246** при 20°C в течение 70 ч. Синтезированные соединения (R = 4-MeOC₆H₄CH=CH, PhCH=CH, 4-Bu^tC₆H₄CH=CH, 4-BuⁿOC₆H₄CH=CH, 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH=CHCH=CH, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂CH=CH, 4-PhC₆H₄CH=CH, PhCH=CHCH=CH, 4-MeSC₆H₄CH=CH, PhCH=C(Me)CH=CH) заявлены в качестве антикоагулянтов.

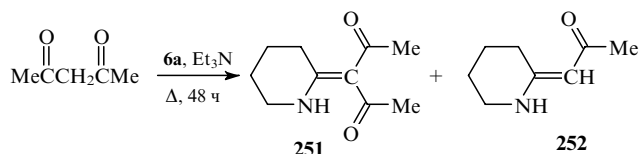
Кетон **247** вводили в реакцию с солью **245** в атмосфере CO₂, а затем добавляли тример пиперидина и с выходом 73% получали продукт конденсации **248**.¹⁹



Реакция иминоэфира **6a** с непредельным кетоном **249** при 20°C в течение 24 ч дает производное 2-пиперидона **250** с выходом 46%. При пониженной температуре (–15°C в течение 62 ч) выход повышается до 65%.¹⁹⁴



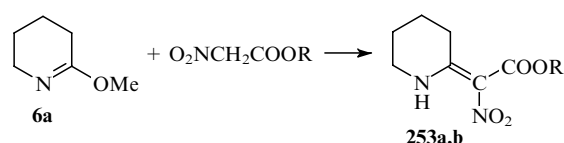
Конденсация ацетилацетона с иминоэфиром **6a** проходит с образованием смеси соединений **251** и **252** с выходом 26 и 25% соответственно.¹⁹⁵



8. Реакции с кислотами и их производными

В качестве метиленовой компоненты при конденсации Δ¹-пиперидинов могут использоваться карбоновые кислоты и их производные.

Так, иминоэфир **6a** конденсируется с метиловым¹⁹⁶ или этиловым¹⁹⁷ эфиром нитроуксусной кислоты с образованием производных пиперидина **253a, b**, используемых для синтеза инсектицидов.¹⁹⁶

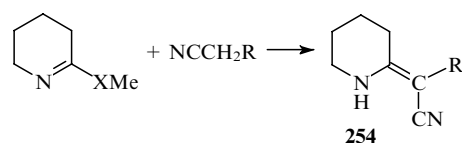


R = Me (a), Et (b).

Синтез соединения **253b** может быть осуществлен при нагревании 2-метилтио-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**7**) и этилового эфира нитроуксусной кислоты в присутствии хлорида цинка.¹⁹⁸

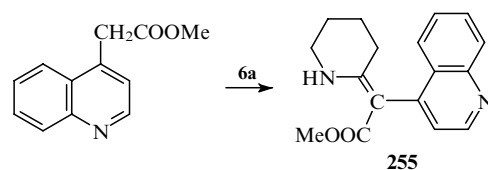


Из производных циануксусной кислоты и иминоэфира **6a** или тиоиминоэфира **7** синтезированы с хорошими выходами соответствующие продукты конденсации **254**.^{199–202}

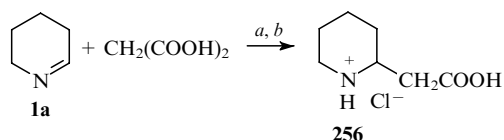


X	R	Условия реакции	Выход, %	Ссылки
O	CONH ₂	ДМФА, кипячение 3 ч	77	199
O	CONHPh	То же	66	200
O	CONHCH ₂ Ph	»	75	200
O	CN	EtOH, 20°C, 1 ч	79	201
S	COOEt	Диазбициклононен, N ₂ , 120°C, 12 ч	60	202

Реакция иминоэфира **6a** с 4-метоксикарбонилметилхинолином дает производное пиперидина **255**.²⁰³

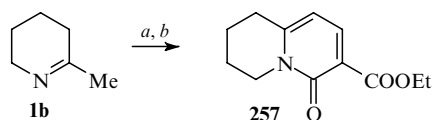


Гидрохлорид (пиперид-2-ил)уксусной кислоты синтезирован с выходом 69% реакцией 2,3,4,5-тетрагидропиридина **1a** с малоновой кислотой в присутствии триэтиламина при 50–60°C.²⁰⁴



a) Et₃N, Me₂CO, 50–60°C, 2.5 ч; b) 20%-ная HCl, H₂O.

В результате обработки 2-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**1b**) ЛДА, а затем этоксиметилмалоновым эфиром с выходом 90% образуется 9-этоксикарбонил-1-азабицикло[4.4.0]дека-6,8-диен-10-он (**257**).²⁰⁵



a) LDA, гексан, THF, N₂, –30°C, 15 мин;
b) EtOCH=C(COOEt)₂, –78°C, 12 ч.

В работах^{40, 195, 206, 207} описаны реакции конденсации иминоэфиров **6** с циклическими эфирами малоновой кислоты **258**, в результате которых образуются соединения **259**, рекомендуемые в качестве до- и послевсходовых гербицидов.²⁰⁷ Условия реакции и выходы продуктов приведены в табл. 3.

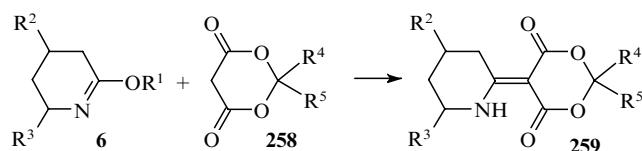


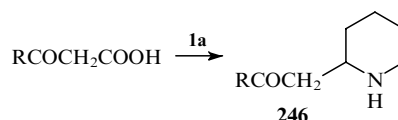
Таблица 3. Условия получения и выходы соединений **259**.

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	T, °C	Время, ч	Выход, %	Ссылки
Me	H	H	Me	Me	см. ^a	12	—	40
Me	H	Me	Me	Me	см. ^a	12	84	40
Me	H	H	Me	Me	см. ^b	24	90	195
Me	H	H	Me	Me	см. ^c	12	76	206
Et	Me	H	Me	Me	112–113	2	16	207
Et	H	H	Bu ^d	H	112–113	2	—	207
Et	H	H	Et ₂ CH	H	112–113	2	—	207
Et	H	H	(CH ₂) ₅	H	112–113	2	—	207
Et	H	Me	Me	Me	112–113	2	—	207
Et	H	H	Pr ⁱ	H	112–113	2	—	207
Et	H	H	Me	Me	112–113	2	—	207

^a Кипячение в CHCl₃ в присутствии Ni(OAc)₂; ^b кипячение в PhH в присутствии триэтиламина и пиперидина; ^c кипячение в присутствии триэтиламина.

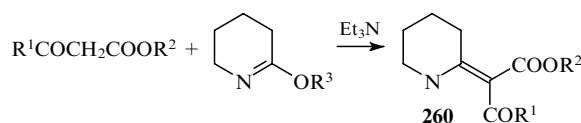
В предыдущем разделе были рассмотрены реакции имина **1a** с кетонами в присутствии магниевой соли метилкарбоната **245**, приводящие к соединениям **246**. В этих реакциях промежуточной стадией является образование магниевых енолятов β-кетокислот, которые взаимодействуют с Δ¹-пиперидином **1a** и после декарбоксилирования дают соединения **246**. Вполне естественно, что в ряде других работ был предложен способ получения производных пиперидина **246** конденсацией имина **1a** с β-кетокислотами^{77, 79, 208–210} или с их натриевыми солями.^{26, 27}

(±)-Изопельтерин (**246**, R = Me) с более высоким выходом (42–51%) был синтезирован конденсацией иминоэфира **1a** с натриевой солью ацетоксусной кислоты при кипячении в воде в течение 4 ч.^{26, 27}



R	Условия реакции	Выход, %	Ссылки
Pr	20°C, 24 ч, H ₂ O, pH 7	—	77
Ph	То же	—	77
Me	«	7	79
3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	27°C, 24 ч, H ₂ O, pH 7	79	208, 209
3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	То же	55	210
4-MeOC ₆ H ₄	«	60	210

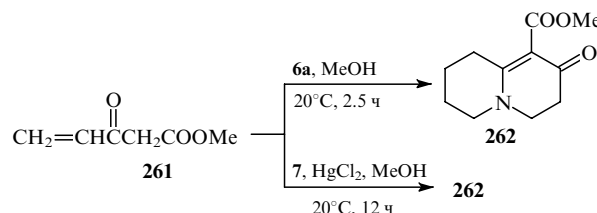
Эфиры β-кетокислот в присутствии Et₃N конденсируются с 2-метокси-3,4,5,6-тетрагидропиридином или 2-этокси-3,4,5,6-тетрагидропиридином, превращаясь в соединения **260**.^{211, 212}



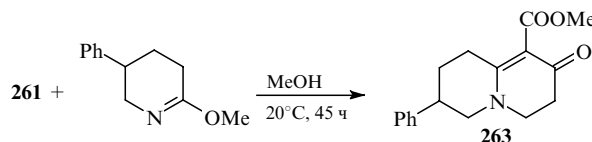
R ¹	R ²	R ³	Температура, °C	Время, ч	Выход, %	Ссылки
Me	Me	Me	100 ^a	50	47	211
Me	Et	Et	100 ^a	50	—	211
2,4-Cl ₂ -5-FC ₆ H ₂	Et	Me	80	48	63 ^b	212

^a Реакцию проводили в ампуле; ^b получена смесь метилового и этилового эфира **260** в соотношении 1 : 2.

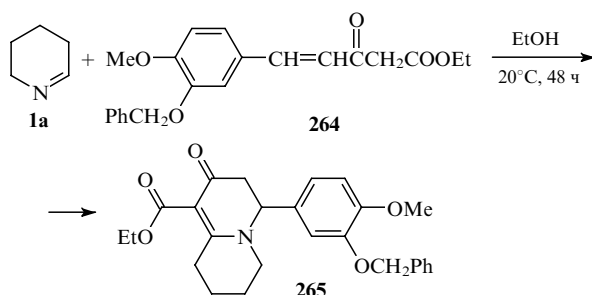
5-Метоксикарбонил-1-азабицикло[4.4.0]дец-5-ен-4-он (**262**) — исходное соединение в синтезе (±)-эпилупинина — получен из 3-оксопент-4-еновой кислоты (**261**) и иминоэфира **6a** (выход 54%)¹⁹⁴ или тииоиминоэфира **7** (выход 62%).²¹³



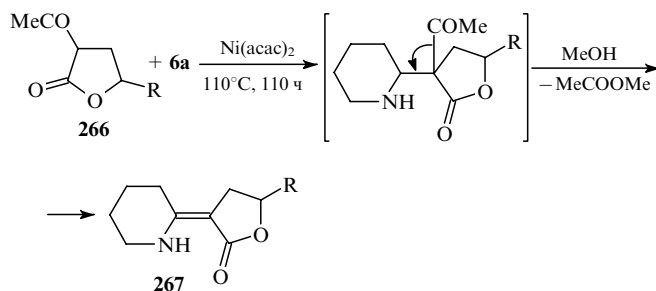
Дикарбонильное соединение **261** при комнатной температуре реагирует с 2-метокси-5-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиридином с образованием 5-метоксикарбонил-9-фенил-1-азабицикло[4.4.0]дец-5-ен-4-она (**263**) (выход 65%).²¹⁴



Разрабатывая подходы к синтезу алкалоидов семейства *Lythraceae*, авторы работы²¹⁵ получили циклоконденсацией имина **1a** с непредельным кетозэфиром **264** соединение **265** с выходом 84%.

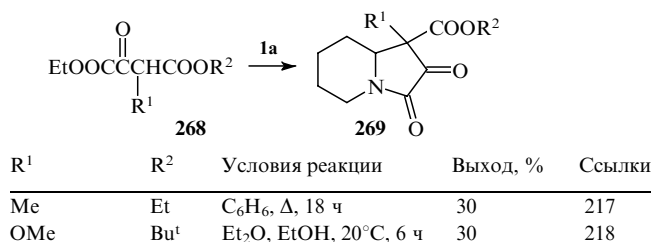


В присутствии ацетилацетоната никеля иминоэфир **6a** вступает в реакцию с кетолактонами **266** с образованием соединений **267**.²¹⁶

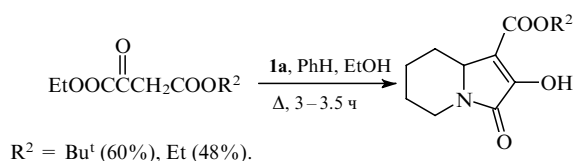


R = H (56%), Et (33%).

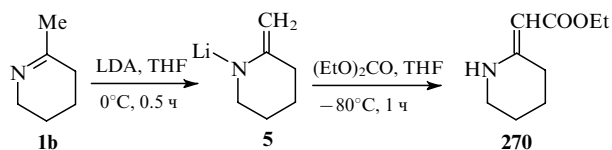
Производные 1-азабицикло[4.3.0]нонан-8,9-диона (**269**) синтезированы из 2,3,4,5-тетрагидропиридина **1a** и эфиров кетодикарбоновых кислот **268**.^{217, 218}



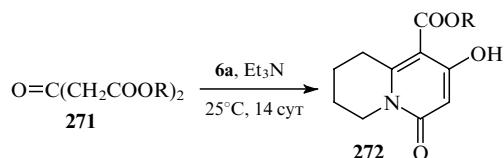
При реакции имина **1a** с эфирами оксалилуксусной кислоты (**268**, R¹ = H) образуются таутомеры соединений **269** — 8-гидрокси-7-алкоксикарбонил-1-азабицикло[4.3.0]нон-7-ен-9-оны.²⁵



N-Литий-2-метиленипиперидин **5**, образующийся при обработке 2-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**1b**) ЛДА, *in situ* реагирует с диэтилкарбонатом и с выходом 59% дает 2-этоксикарбонилметиленипиперидин (**270**).¹⁰



В результате циклоконденсации иминоэфира **6a** с эфирами кетодикарбоновой кислоты **271** в присутствии Et₃N образуются производные хинолизина **272**.²¹⁹

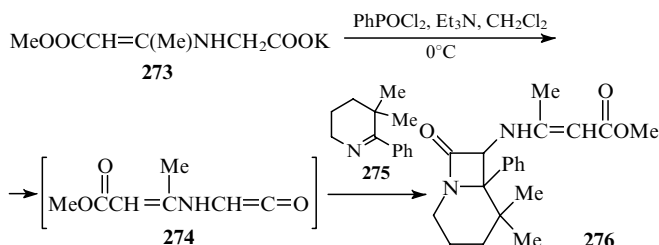


R = Me (57%), Et (92%).

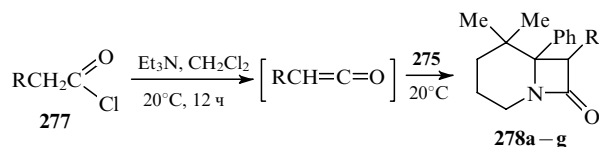
9. Реакции с кетенами

Δ¹-Пиперидины и кетены реагируют по типу [2 + 2]-циклоприсоединения с образованием бициклических соединений — производных 1-азабицикло[4.2.0]октана.

Так, при действии PhPOCl₂ и Et₃N на калиевую соль N-(2-метоксикарбонилпропен-2-ил)глицина (**273**) образуется кетен **274**, который *in situ* вступает в реакцию циклоприсоединения с 2-фенил-3,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидропиридином, в результате чего образуется 7-(2-метоксикарбонилпропен-2-ил)амино-5,5-диметил-6-фенил-1-азабицикло-[4.2.0]октан-8-он (**276**) с выходом 74%.²²⁰



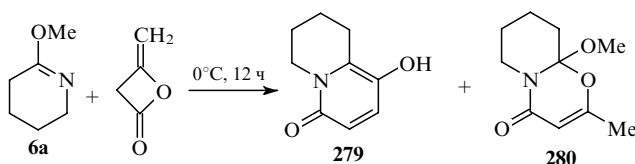
В работе²²¹ сообщается о синтезе производных 1-азабицикло[4.2.0]октана **278a–g** (выходы 42–87%) взаимодействием имина **275** с кетенами, образующимися из хлорангидридов карбоновых кислот **277** при действии триэтиламина.



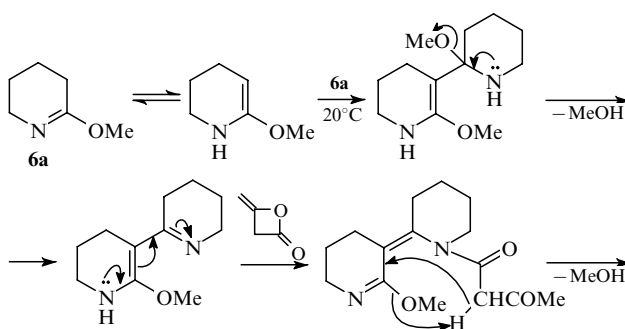
R = N₃ (a), MeO (b), PhO (c), PhCH₂O (d), 4-ClC₆H₄SO₃ (e), фталоимид-1-ил (f), Cl (g).

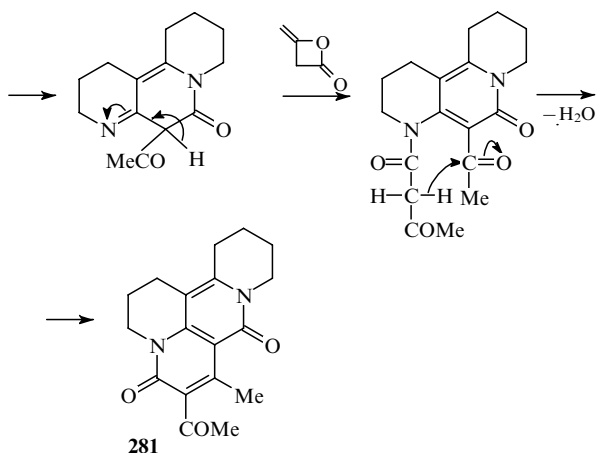
Азидопроизводное **278a** образуется в течение 2 ч, в большинстве случаев для завершения реакции необходимо 12 ч. Более жесткие условия использованы для получения соединения **278g** (выход 61%): реакцию проводили при кипячении в течение 1.5 ч с последующим выдерживанием реакционной смеси при комнатной температуре в течение 16 ч.²²¹

Иминоэфир **6a** реагирует с дикетеном уже при 0°C по двум направлениям: с образованием производного хинолизина **279** (выход 10%) и производного пиридо[2.1-b]оксазина **280** (выход 43%).²²²

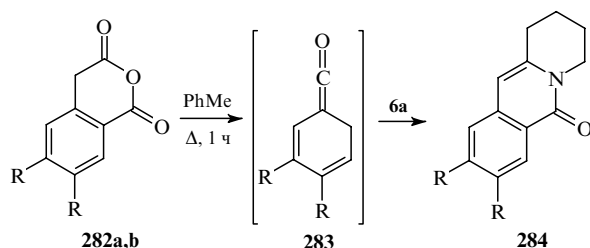


При проведении реакции в уксусной кислоте при 20°C образуется только тетрациклическое соединение **281** — продукт конденсации двух молекул иминоэфира **6a** с двумя молекулами дикетена. Авторы работы²²³ предлагают следующую схему реакции:



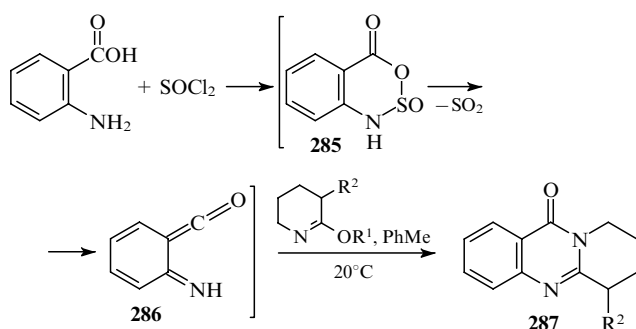


В некоторых случаях в реакции с Δ^1 -пиперидинами вводили кетены, синтезированные другими способами. Так, при кипячении в толуоле гомоталевый ангидрид **282a** или 4,5-диметоксигомоталевый ангидрид **282b** отщепляют молекулу CO_2 , превращаясь в соответствующие кетены **283**, которые реагируют с 2-метокси-3,4,5,6-тетрагидропиридином (**6a**) с образованием трициклических соединений **284**.²²⁴



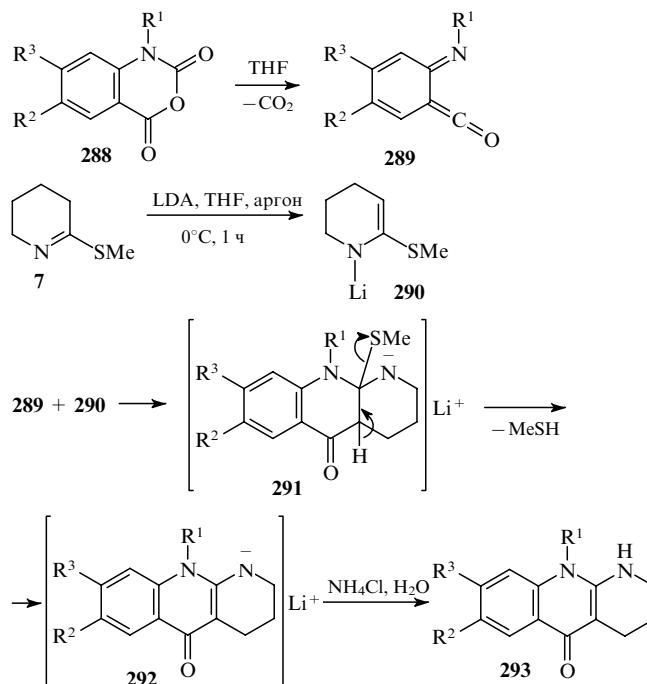
R = H (52%), OMe (55%).

Соединение **285**, образующееся при действии тионилхлорида на антралиловую кислоту, уже при комнатной температуре отщепляет молекулу SO_2 , превращаясь в кетен **286**, который вступает в циклоконденсацию с иминоэфиром, и образуются производные хинолина **287** (выходы 71–82%).^{225, 226}



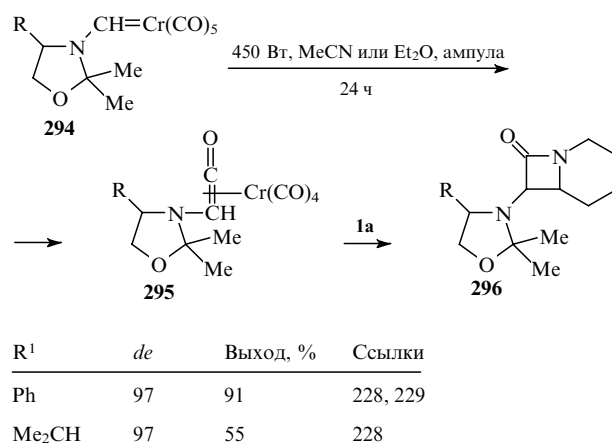
R¹ = Me, Et; R² = H, OMe.

Производные бензо[*b*]-1,8-нафтиридина **293** синтезируются реакцией 2-метилтио-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**7**) с N-замещенными изотовыми ангидридами **288** в присутствии ЛДА. Очевидно, в условиях реакции ангидриды **288** отщепляют молекулу CO_2 , превращаясь в кетены **289**, которые взаимодействуют по типу реакции [4 + 2]-циклоприсоединения с литиевым производным **290**, получившимся в результате действия ЛДА на тиоиминоэфир **7**. Образовавшиеся соли **291** превращаются с отщеплением молекулы MeSH в соли **292**. Последние при обработке водным раствором хлорида аммония дают конечные продукты **293**.²²⁷



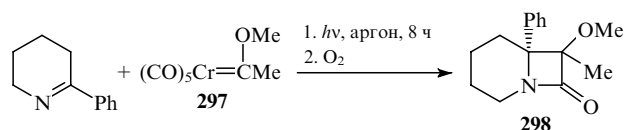
R ¹	R ²	R ³	Выход, %
Me	H	H	64
PhCH ₂	H	H	53
Me	Me	H	42
Me	H	Cl	62
Ph	H	Cl	14

Хромтрикарбонильные комплексы кетена **295**, образующиеся в результате фотолиза карбеновых комплексов **294**, реагируют *in situ* с 2,3,4,5-тетрагидропиридином (**1a**) с образованием производных 1-азабицикло[4.2.0]октан-8-она **296**.^{228, 229}



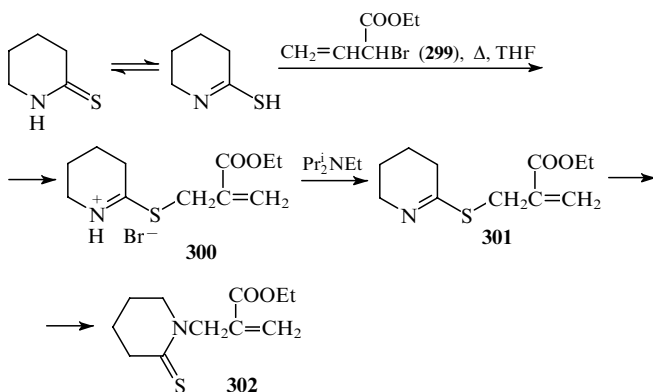
R ¹	de	Выход, %	Ссылки
Ph	97	91	228, 229
Me ₂ CH	97	55	228

При освещении солнечным светом смеси 2-фенил-3,4,5,6-тетрагидропиридина и карбенового комплекса **297** в атмосфере аргона и последующем окислении реакционной смеси кислородом воздуха синтезирован 7-метил-7-метокси-6-фенил-1-азабицикло[4.2.0]октан-8-он (**298**) с выходом 63%.²³⁰

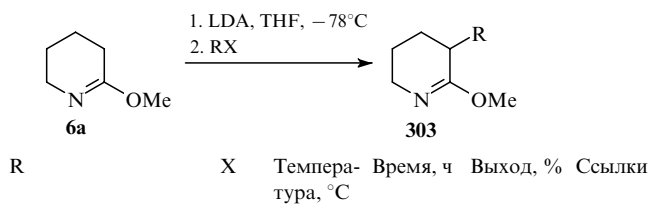


10. Реакции с алкилгалогенидами

Пиперидин-2-тион в тиольной таутомерной форме реагирует с этиловым эфиром 2-бромбут-3-еновой кислоты **299** с образованием соли **300**. Последующая обработка соединения **300** этилдиизопропиламином приводит к N-замещенному пиперидин-2-тиону **302** (выход 70%), образование которого объясняют S,N-аллильной перегруппировкой интермедиата **301** в условиях реакции.²³¹

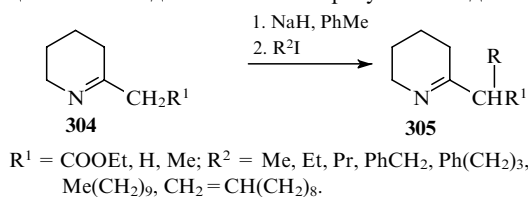


Иминоэфир **6a** при обработке ЛДА, а затем галогенпроизводными образует продукт алкилирования в положение 3 **303**.^{56, 194}



R	X	Температура, °C	Время, ч	Выход, %	Ссылки
	I	20	4	56	56
	I	-15	6	51.5	194
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2$	I	-78	3	60	194
$\text{MeC}(\text{Cl})=\text{CHCH}_2$	I	20	0.33	60	194
$\text{MeC}(\text{Cl})=\text{CHCH}_2$	Cl	-78	2	37	56

При последовательном действии гидрида натрия и галогенпроизводных R^2X на Δ^1 -пиперидины **304** ($\text{R}^1 = \text{COOEt}$) происходит алкилирование метиленовой группы в боковой цепи и с выходами 35–80% образуются соединения **305**.¹⁰⁹



Соединения **305** ($\text{R}^1 = \text{H, Me, R}^2 = \text{Me}$) синтезированы с выходами >95% взаимодействием Δ^1 -пиперидинов **304** ($\text{R}^1 = \text{H, Me}$) с иодистым метилом в присутствии ЛДА в ТГФ при температуре $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ в течение 1 ч.²³²

При нагревании иминоэфиров **306** с галогенпроизводными алкилируется атом азота гетероциклического ядра с образованием замещенных пиперидинов **307**.^{39, 233} Условия реакции и выходы приведены в табл. 4.

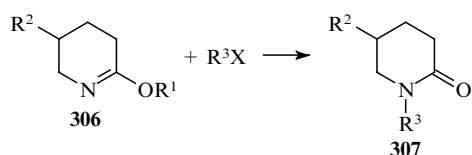


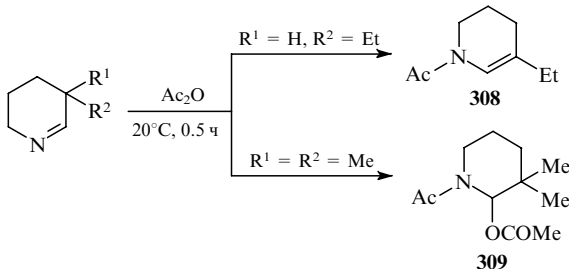
Таблица 4. Алкилирование иминоэфиров **306**.

R^1	R^2	R^3	X	Температура, °C	Время, ч	Выход, %	Ссылки
Me	H	Me	I	60	6	93	39
Me	H	Et	I	60	48	52	39
Me	H	PhCH_2	Br	60	10	80	39
Me	H	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	Br	100	28	7	39
Me	H	$3,4-(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2)_2$	Br	90	24	8	39
Et	H	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	Br	100	48	27	39
Me	H	PhCOCH_2	Br	60	3	91	39, 233
Et	H	PhCOCH_2	Br	60	4	94	39
Me	H	$3,4-(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COCH}_2$	Br	60	5	88	39, 233
Et	H	$3,4-(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COCH}_2$	Br	60	5	92	39
Me	Et	PhCOCH_2	Br	60	3	—	233
Me	Et	$3,4-(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COCH}_2$	Br	60	5	—	233

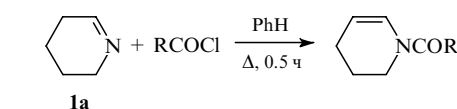
11. Реакции N-ацилирования

N-Ацилирование Δ^1 -пиперидинов, монозамещенных по положению 3, при действии ацилирующих агентов сопровождается изомеризацией двойной связи.

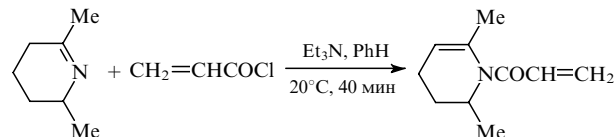
Так, при действии уксусного ангидрида на 3-этил- Δ^1 -пиперидин образуется соединение **308** (выход 57%). В тех же условиях из 3,3-диметил- Δ^1 -пиперидина с выходом 78% получается диацетильное производное **309**.⁷²



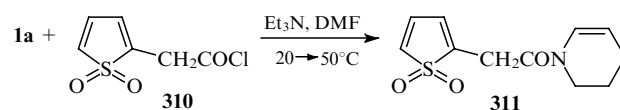
N-Ацилирование имина **1a** хлорангидридами полинепредельных кислот проведено при кипячении в бензоле.^{234, 235} а N-ацилирование 2,6-диметил-3,4,5,6-тетра-гидропиридина хлорангидридом акриловой кислоты — в присутствии триэтиламина при комнатной температуре.²³⁶



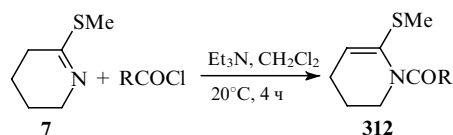
$\text{R} = \text{Me}(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}=\text{CH})_2$ (60%), $\text{Me}(\text{CH}=\text{CH})_4$ (35%).



Соединение **311** синтезировано с выходом 76% при реакции имина **1a** с хлорангидридом **310** в присутствии Et_3N в ДМФА.²³⁷

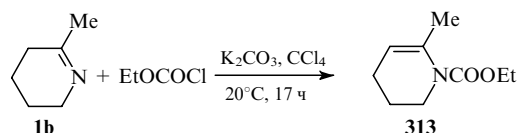


Реакция тиоиминоэфира **7** с хлорангидридами уксусной или бензойной кислот протекает при комнатной температуре и приводит к N-ацильным производным **312**.²³⁸



R = Me (73%), Ph (83%).

Хлоругольный эфир реагирует с имином **1b** в присутствии поташа с образованием продукта N-ацилирования **313** (выход 79%).²³⁹



При нагревании Δ^1 -пиперидинов **6** с гидридом лития в ТГФ и обработке полученных литийорганических соединений хлорангидридами карбоновых кислот продукты N-ацилирования **314** образуются с низкими выходами. Основными продуктами реакции являются ациклические соединения **315** (выходы 72–77%). При обработке Δ^1 -пиперидинов **6** гидридами лития или натрия или гидроксидом лития в бензоле, а затем хлорангидридами N-ацилированные производные **314** оказываются основными продуктами реакций (см. табл. 5).¹⁸⁵

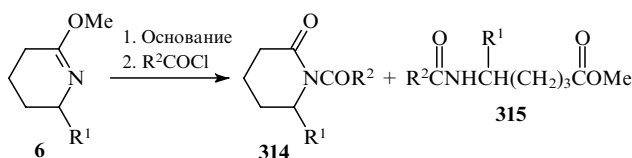
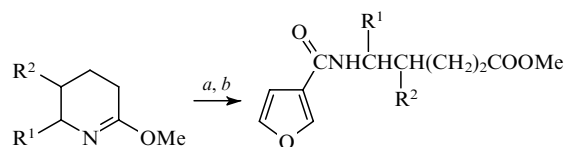


Таблица 5. N-Ацилирование пиперидинов **6**.

R ¹	R ²	Основание	Растворитель	Условия реакции		Выход 314 , %
				1-я стадия	2-я стадия	
Me	Фурил-3	LiH	THF	Δ , 3 ч	25°C, 88 ч	4
H		LiH	THF	Δ , 3 ч	25°C, 88 ч	6
Me		LiOH	C ₆ H ₆	Δ , 3 ч	25°C, 19 ч	75
H		NaH	C ₆ H ₆	Δ , 3 ч	25°C, 19 ч	70
H	Ph	LiH	C ₆ H ₆	Δ , 3 ч	25°C, 19 ч	67

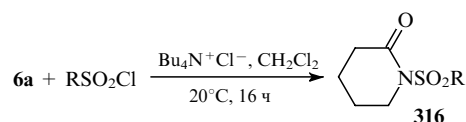
В результате нагревания иминоэфира **6a** с гидридом лития в бензоле в течение 3 ч с последующей обработкой хлорангидридом бензойной кислоты также образуется соединение типа **315** (R¹ = H, R² = Ph) с выходом 32%.¹⁸⁵

В дальнейшем изучение реакции Δ^1 -пиперидинов с гидридом лития и хлорангидридом фуран-3-карбоновой кислоты было продолжено. В работе¹²¹ сообщается о получении только продуктов раскрытия пиперидинового кольца.



R¹ = R² = H; R¹ = Me, R² = H;
R¹ = Me₂C=CHCH₂, R² = Me (47%);
a) LiH, THF, N₂, Δ , 3 ч; b) , 25°C.

Реакция иминоэфира **6a** с хлорангидридами сульфокислот при комнатной температуре в присутствии Bu₄N⁺Cl[−] в CH₂Cl₂ приводит к N-сульфонилзамещенным **316**.⁴¹

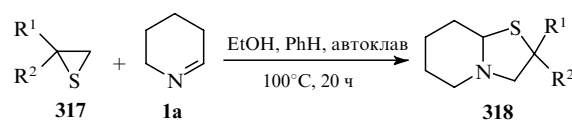


R = Me (73%), Ph (66%), 4-C₆H₄ (66%).

12. Реакции с лабильными циклическими системами

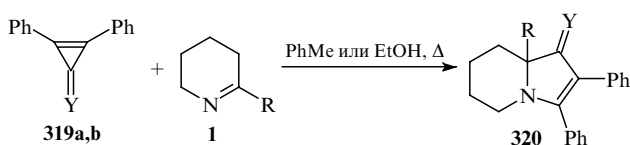
В этом разделе обсуждены реакции Δ^1 -пиперидинов с лабильными циклическими системами, сопровождающиеся их раскрытием или рециклизацией.

Так, 2,3,4,5-тетрагидропиридин (**1a**) вступает во взаимодействие с тиранами **317** при нагревании до 100°C; продуктами реакции являются производные 1-аза-7-тиабисцикло[4.3.0]нона-6-на (**318**).²⁴⁰

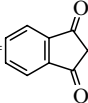


R¹ = R² = H (63%); R¹ = H, R² = Me (67%); R¹ = R² = Me (32%).

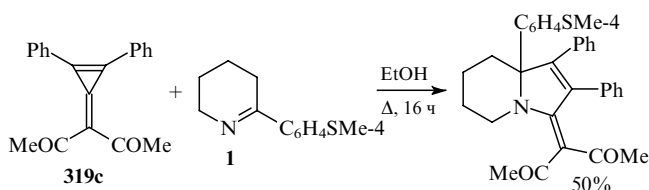
Бициклические соединения **320** синтезированы нагреванием Δ^1 -пиперидинов **1** с дифенилциклопропеноном **319a**²⁴¹ или производными метиленициклопропена **319b**.²⁴²



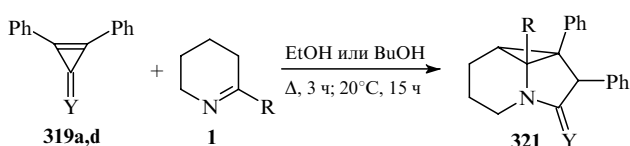
Y = O: R = Me (79%), Et (76%), 2,5-(MeO)₂C₆H₃ (80%).

Y = : R = MeSC₆H₄ (60%), 2,5-(MeO)₂C₆H₃ (77%).

Другая регионаправленность наблюдается при взаимодействии 2-(4-метилтиофенил)-3,4,5,6-тетрагидропиридина с производными метиленициклопропена **319c**.²⁴²



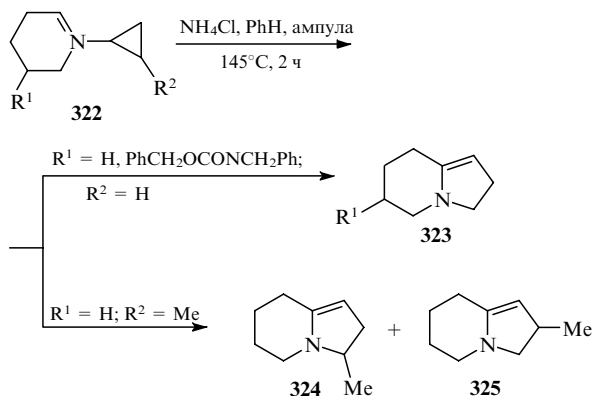
Реакция Δ^1 -пиперидинов **1** с дифенилциклопропеноном **319a** или с циклопропентионом **319d** с образованием трициклических соединений **321** (выходы 46–82%), очевидно, является двухстадийным процессом. На первой стадии получают бициклические соединения типа **320**, которые в условиях реакции претерпевают внутримолекулярную циклизацию за счет группы CH₂ в положении 5 пиперидинового цикла и связи C=C пятичленного цикла.²⁴¹



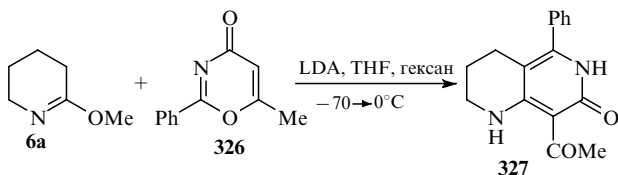
Y = O: R = Ph, 4-MeSC₆H₄; Y = S: R = Me, Et, Ph, 4-MeSC₆H₄, 2,5-(MeO)₂C₆H₃.

Δ^1 -Пиперидины **322**, содержащие в положении 2 циклопропильный заместитель, при нагревании в присутствии хлорида аммония изомеризуются в производные 1-азабицикло[4.3.0]нон-6-ена: из иминов **322** (R² = H) образуются

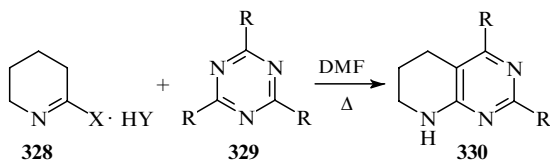
индивидуальные соединения **323**, а имин **322** ($R^1 = H$, $R^2 = Me$) дает два изомерных продукта реакции **324** и **325**.⁹⁵



10-Ацетил-7-фенил-2,8-дизабикло[4.4.0]дека-6,10-диен-9-он **327** образуется с выходом 56% в результате реакции иминоэфира **6a** с 6-метил-2-фенил-1,3-оксазин-4-оном (**326**).²⁴³

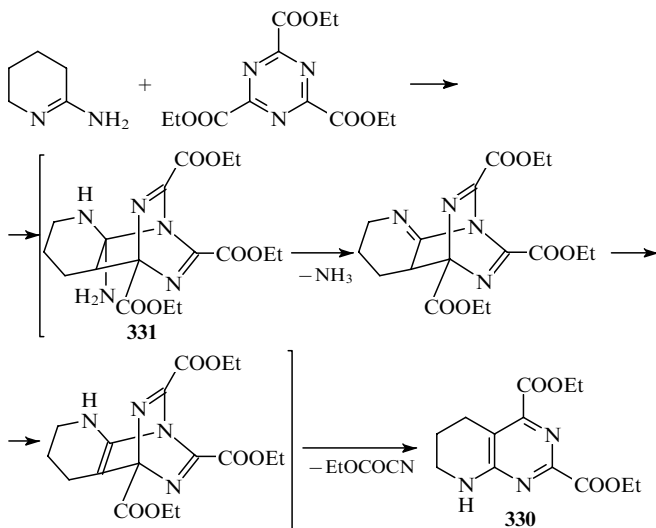


Гидрохлорид 2-амино-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**328**) при нагревании с 1,3,5-триазином или его 2,4,6-трис(триэтоксикарбонил)производным в ДМФА дает бициклические соединения **330** с выходами 63–75%. Аналогичная реакция происходит при взаимодействии с триазином гидроиодида 2-метилтио-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**328**, $X = SMe$, $Y = I$), однако в этом случае соответствующие производные **330** образуются с низкими выходами.²⁴⁴



$X = NH_2$, $Y = Cl$; $X = SMe$, $Y = I$; $R = H$, $COOEt$.

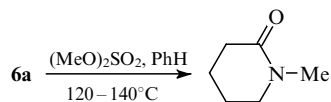
Как показано на примере реакции 2-амино-3,4,5,6-тетрагидропиридина с 1,3,5-триазином, на первой стадии происходит [2+4]-циклоприсоединение с образованием трициклического соединения **331**, которое в результате потери молекулы NH_3 и ретро-реакции Дильса–Альдера дает конечный продукт **330**.²⁴⁴



Соединения типа **330** не удалось получить ни при взаимодействии иминоэфира **6a** с триазином **329** ($R = H$, $COOEt$), ни при реакции гидрохлорида **328** ($X = NH_2$, $Y = Cl$) с 2,4,6-три(метилтио)триазином.²⁴⁴

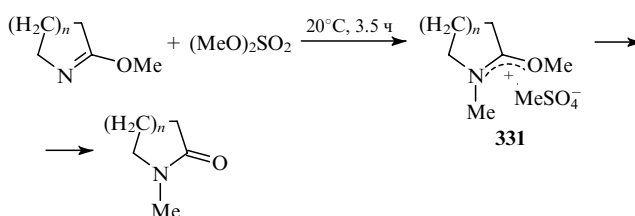
13. Реакции изомеризации

Иминоэфир **6a** при нагревании с каталитическими количествами диметилсульфата превращается в *N*-метилпиперид-2-он с выходом $> 90\%$.³⁷



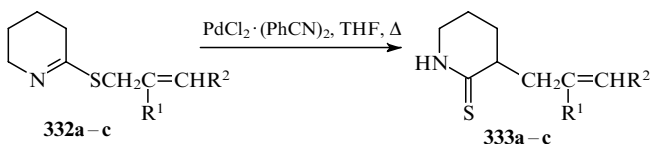
N-Метилпиперидон образуется (выход 76%) и в отсутствие диметилсульфата в результате нагревания иминоэфира **6a** в кипящем бензоле в течение 6 ч.²⁴⁵

При изучении изомеризации иминоэфиров в *N*-метилпроизводные лактамов было установлено, что скорость образования промежуточных аддуктов **331** уменьшается при увеличении размера цикла.²⁴⁶



$n = 1-3$.

Аллилтиоиминоэфиры **332** при нагревании в ТГФ в присутствии $PdCl_2 \cdot (PhCN)_2$ изомеризуются, превращаясь в аллилзамещенные пиперидинтионы **333**.²³¹

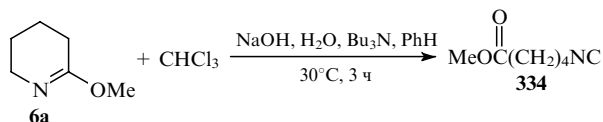


$R^1 = R^2 = H$ (**a**, 74%), $R^1 = H$, $R^2 = Ph$ (**b**, 58%), $R^1 = Me$, $R^2 = H$ (**c**, 25%).

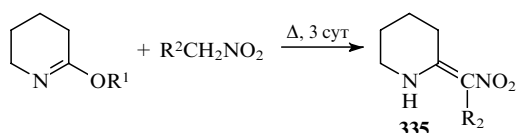
При проведении перегруппировки соединения **332a** без катализатора в течение 40 ч выход продукта реакции **333a** составил 60%.²³¹

14. Отдельные реакции

При реакции иминоэфира **6a** с хлороформом в присутствии 50%-ного водного едкого натра и трибутиламина при $30^\circ C$ происходит раскрытие тетрагидропиридинового кольца, и образуется изонитрил **334** с выходом 41%.²⁴⁷

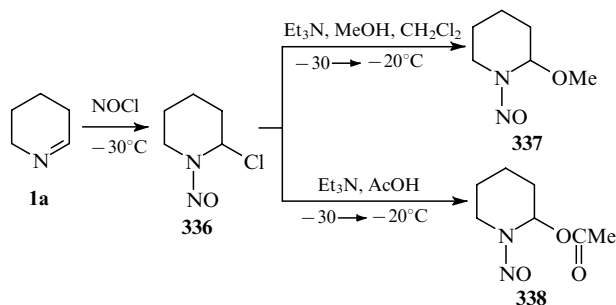


Соединения **335** — исходные вещества в синтезе инсектицидов — получены конденсацией 2-метокси-3,4,5,6-тетрагидропиридина или 2-этокси-3,4,5,6-тетрагидропиридина с нитрометаном или нитроэтаном.^{42, 248}

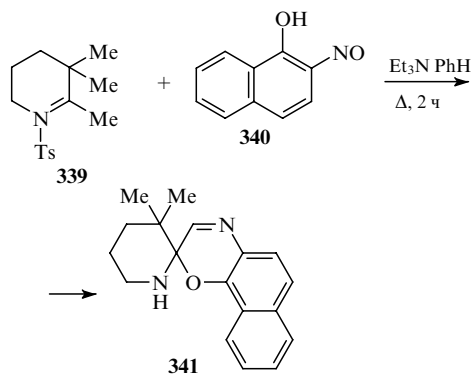


$R^1 = Me$, Et ; $R^2 = H$, Me .

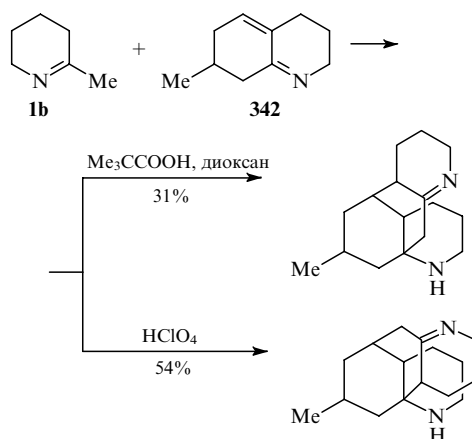
Нитрозилхлорид при -30°C присоединяется к $\text{C}=\text{N}$ -связи 2,3,4,5-тетрагидропиридина (**1a**) с образованием неустойчивого продукта **336**. При последующей обработке его метанолом или уксусной кислотой в присутствии триэтиламина получают достаточно устойчивые метокси- (**337**) или ацетоксипроизводное **338** (выход 30%) или ацетоксипроизводное **338** (выход 20%).²⁴⁹



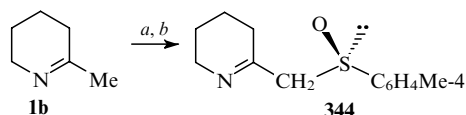
Конденсацией тозилата 2,3,3-триметил-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**339**) с 1-гидрокси-2-нитрознафталином (**340**) в присутствии Et_3N синтезировано спирособъединение **341**.²⁵⁰



Циклоконденсация 2-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридина (**1b**) с 9-метил-2-азабицикло[4.4.0]дека-1,7-диеном (**342**) в присутствии триметилаксусной или хлорной кислот приводит к различным продуктам.¹¹

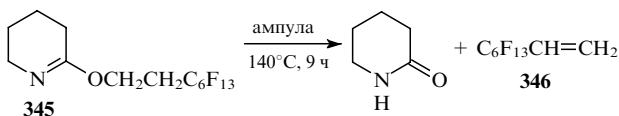


Взаимодействием имина **1b** с $(-)-(1R,2S,5R)$ -ментил- (S) -(n -толил)сульфинатом (**343**) в ТГФ в присутствии ЛДА синтезирован $(+)-2,3,4,5$ -тетрагидро-6- (R) -(n -толил)сульфинилметилпиридин (**344**).²⁵¹



a) LDA, THF, $-25^{\circ}\text{C} \rightarrow -20^{\circ}\text{C}$, 15 мин, аргон;
b) **343**, THF, -20°C , 1.5 ч; -10°C , 0.5 ч.

Иминоэфир **345** при нагревании претерпевает расщепление, превращаясь в пиперид-2-он и соответствующий алкен **346**.⁴⁶



V. Заключение

Рассмотренный выше материал позволяет сделать вывод о несомненном и постоянном интересе к пиперидину и его производным. В то же время некоторым аспектам химии этих высокореакционноспособных соединений до сих пор уделяется незаслуженно мало внимания. Так, недостаточно изучены реакции присоединения к эндоциклической связи $\text{C}=\text{N}$. За исключением реакций с кетенами в литературе практически отсутствуют сведения о реакциях циклоприсоединения с участием связи $\text{C}=\text{N}$ пиперидинов, на основе которых появляется возможность получения исходных веществ для синтеза других интересных гетероциклических систем.

Литература

1. Гетероциклические соединения. Т.1 (Под ред. Р.Эльдерфилда). Изд-во иностр. лит., Москва, 1953. С.486
2. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Pyridine and Its Derivatives. Vol. 14, Part 1.* (Ed. E.Klingsberg). Interscience, New York, 1960. P.83
3. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Pyridine and Its Derivatives. Vol. 14, Suppl. Part 1.* (Ed. R.A.Abramovitch). Interscience, New York, 1974. P.161
4. In *Advances in Heterocyclic Chemistry. Vol. 12.* (Eds A.R.Katritzky, A.J.Boulton). Academic Press, New York, 1970. P.185
5. H.Kessler, H.Möhl, G.Zimmermann. *J. Org. Chem.*, **42**, 66 (1977)
6. H.Kessler, G.Zimmermann. *Chem. Ber.*, **110**, 2306 (1977)
7. И.И.Грандберг, С.Б.Никитина, Н.Г.Ярышев. *Изв. Тимирязевск. с.-х. академии*, (2), 196 (1970)
8. S.M.Bachrach, M.Lui. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6771 (1992)
9. S.M.Bachrach, M.Lui. *J. Org. Chem.*, **57**, 6736 (1992)
10. G.Bartoli. *Tetrahedron*, **51**, 8613 (1995)
11. D.Schumann, H.-J.Müller, A.Naumann. *Liebigs Ann. Chem.*, 2057 (1982)
12. U.Kraatz. *Tetrahedron*, **29**, 3991 (1973)
13. H.Takahata, M.Ishikura, T.Yamazaki. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 220 (1980)
14. H.Takahata, M.Ishikura, K.Nagai, M.Nagata. *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 366 (1981)
15. N.De Kimpe, Ch.Stevens. *Tetrahedron*, **51**, 2387 (1995)
16. G.Büchi, H.Wuest. *J. Org. Chem.*, **36**, 609 (1971)
17. N.De Kimpe, Ch.Stevens. *J. Org. Chem.*, **58**, 2904 (1993)
18. M.J.Cook, A.R.Katritzky, M.Taagepera, T.D.Singh, R.W.Taft. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6048 (1976)
19. J.M.Grisar, G.P.Claxton, K.T.Stewart. *Synthesis*, 284 (1974)
20. Пат. 3853855 США; *Chem. Abstr.*, **82**, 170690 (1975)
21. G.P.Claxton, L.Allen, J.M.Grisar. *Org. Synth.*, **56**, 118 (1977)
22. H.Bock, R.Dammel. *Chem. Ber.*, **120**, 1971 (1987)
23. Г.В.Шустов, С.Н.Денисенко, Н.Л.Асфандиаров, Л.Р.Хуснутдинова, Р.Г.Костяновский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1824 (1986)
24. H.Quast, B.Müller. *Chem. Ber.*, **116**, 3931 (1983)
25. D.B.Bender, L.F.Bjeldanes, D.R.Knapp, H.Rapoport. *J. Org. Chem.*, **40**, 1264 (1975)
26. J.Quick, R.Oterson. *Synthesis*, 745 (1976)
27. J.Quick, C.Meltz. *J. Org. Chem.*, **44**, 573 (1979)
28. J.-C.Guillemain, J.-M.Denis, M.-C.Lasne, J.-L.Ripoll. *Tetrahedron*, **44**, 4447 (1988)
29. J.Parello, M.Riviere, E.Desheries, A.Lattes. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C*, **273**, 1097 (1971)

30. J.F.Archer, D.R.Boyd, W.R.Jackson, M.F.Grundan, W.A.Khan. *J. Chem. Soc., C*, 2560 (1971)
31. J.Bonjoch, N.Casamitiana, J.Quirante, M.Rodriguez, J.Boch. *J. Org. Chem.*, **52**, 267 (1987)
32. F.E.Scully. *J. Org. Chem.*, **45**, 1515 (1980)
33. А.С.Днепровский, С.А.Мильцов. *Журн. орг. химии*, **24**, 2037 (1988)
34. T.Fuchigami, T.Sato, T.Nonaka. *J. Org. Chem.*, **51**, 366 (1986)
35. С.Е.Castro, M.Jamin, W.Yokoyama, R.Wade. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4179 (1986)
36. K.Ogawa, Yu.Namura, Yo.Takeuchi, Sh.Tomoda. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3031 (1982)
37. Пат. 2123351 Франция; *Chem. Abstr.*, **78**, 97511 (1973)
38. Пат. 3816457 США; *РЖХим.*, 8 О 167 (1975)
39. T.Fujii, Sh.Yoshifujii, K.Yamada. *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2071 (1978)
40. D.Bacos, J.P.Celerier, E.Marx, S.Rosset, G.Lhommet. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1387 (1990)
41. J.Sheu, M.B.Smith, Th.Oeschger, J.Satchell. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **24**, 147 (1992)
42. Пат. 4025634 США; *РЖХим.*, 3 О 327 (1978)
43. P.Beak, J.-K.Lee, B.G.McKinnic. *J. Org. Chem.*, **43**, 1367 (1978)
44. Заявка 80-143948 Япония; *Chem. Abstr.*, **95**, 6853 (1981)
45. I.Hermecz, L.Vasvari-Debreczy, A.Horvath, M.Baloch, J.Kökösi, Ch.De Vos, L.Rodriguez. *J. Med. Chem.*, **30**, 1543 (1987)
46. N.O.Brace. *J. Org. Chem.*, **60**, 2059 (1995)
47. H.Takahata, A.Tomigushi, Ya.Takao. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1000 (1980)
48. WO PCT 94-05288; *Chem. Abstr.*, **121**, 109364 (1994)
49. S.-I.Murahashi, Y.Kodera. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4633 (1985)
50. Y.Kodera, S.Watanabe, Y.Imada, S.-i.Murahashi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 2542 (1994)
51. D.H.Hua, Sh.W.Miao, S.N.Bharathi, T.Katsuhira, A.A.Bravo. *J. Org. Chem.*, **55**, 3682 (1990)
52. В.Н.Сергеев, С.А.Артакин, С.В.Пестунович, А.И.Албанов, М.Г.Воронков, Ю.И.Бауков. *Журн. общ. химии*, **62**, 1813 (1992)
53. B.P.Mundy, B.R.Larsen. *Synth. Commun.*, **2**, 197 (1972)
54. T.H.Jones, M.S.Blum, H.M.Tales. *Tetrahedron*, **38**, 1949 (1982)
55. R.K.Hill, T.Yuri. *Tetrahedron*, **33**, 1569 (1977)
56. B.M.Trost, R.A.Kunz. *J. Org. Chem.*, **39**, 2475 (1974)
57. R.Yamaguchi, Yu.Nakazono, T.Matsuki, E.-i.Hata, M.Kawanici. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 215 (1987)
58. Yu.Nakazono, R.Yamaguchi, M.Kawanici. *Chem. Lett.*, 1129 (1984)
59. A.J.Meyers, Ph.D.Edwards, Th.R.Bailey, G.E.Jagdmann. *J. Org. Chem.*, **50**, 1019 (1985)
60. S.M.S.Chauhan, H.Ila, H.Juniappa. *Chem. Ind.*, 433 (1978)
61. G.Asensio, M.E.Gonzalez-Nunez, R.Mello. *An. Quim.*, **89**, 125 (1993); *Chem. Abstr.*, **119**, 202723 (1994)
62. G.Asensio, M.E.Gonzalez-Nunez, C.B.Bernardini, R.Mello, W.Adam. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7250 (1993)
63. B.Pugin, L.M.Venanzi. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6877 (1983)
64. Yu.Fukuda, K.Utimoto. *Synthesis*, 975 (1991)
65. Yu.Fukuda, S.Matsubara, K.Utimoto. *J. Org. Chem.*, **56**, 5812 (1991)
66. Ya Li, P.-F.Fu, T.J.Marks. *Organometallics*, **13**, 439 (1994); *Chem. Abstr.*, **120**, 216384 (1994)
67. P.L.McGrane, M.Jensen, T.Livinghouse. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5459 (1992)
68. M.Miocque, O.Lafout, L.Mascrier-Demagny. *Bull. Soc. Chim. Fr., Pt. 2*, 1237 (1977)
69. A.L.Marquart, B.L.Podlogaz, E.W.Huber, D.A.Demetri, N.P.Peet, H.J.R.Weintraub, M.R.Angelastro. *J. Org. Chem.*, **59**, 2092 (1994)
70. J.Kijenski, P.J.Niedzielski. *Appl. Catal.*, **53**, 107 (1989)
71. Заявка 73-75580 Япония; *Chem. Abstr.*, **80**, 82682 (1974)
72. H.Zondler, W.Pfleiderer. *Liebigs Ann. Chem.*, **759**, 84 (1972)
73. E.J.Corey, R.D.Balanson. *Heterocycles (Spec. Issue)*, 455 (1976); *РЖХим.*, 2 Е 97 (1978)
74. D.M.Ryckman, R.V.Stevens. *J. Org. Chem.*, **52**, 4274 (1987)
75. Yu.Ukaji, T.Watai, T.Sumi, T.Fujisawa. *Chem. Lett.*, 1555 (1991)
76. A.Giovannini, D.Savoia, A.Umani-Ronchi. *J. Org. Chem.*, **54**, 228 (1989)
77. D.G.O'Denovan, D.J.Leng, E.Forde, P.Geary. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 415 (1975)
78. R.Miller, K.Olsson, P.A.Pernemalm. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **38**, 689 (1984)
79. M.Castillo, R.N.Gupta, Y.K.Ho, D.B.Mac Lean, I.D.Spenser. *Can. J. Chem.*, **48**, 2911 (1970)
80. J.C.Richard, I.D.Spenser. *Tetrahedron*, **39**, 3549 (1983)
81. N.G.Kimpe, M.A.Keppens, Ch.V.Stevens. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4693 (1993)
82. R.Grigg, J.Markandu, T.Perrior, Zh.Qiong, T.Suzuki. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1267 (1994)
83. M.A.Iorio, A.F.Casy. *J. Med. Chem.*, **21**, 812 (1978)
84. A.F.Casy, M.A.Iorio. *Gazz. Chim. Ital.*, **104**, 655 (1974)
85. Пат. 4374991 США; *РЖХим.*, 2 О 294 (1984)
86. Пат. 4400512 США; *Chem. Abstr.*, **100**, 6316 (1984)
87. Ch.L.Perrin, O.Nunez. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5997 (1986)
88. M.Larcheveque, A.Debal, T.Cuvigny. *Bull. Chim. Soc. Fr., Pt. 2*, 1710 (1974)
89. V.Gallulo, L.Dimas, Ch.A.Zezza, M.B.Smith. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **21**, 297 (1989)
90. Ch.A.Willoughby, S.L.Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8952 (1994)
91. D.P.Fry, C.B.Fowler, R.K.Dieter. *Synlett*, 836 (1994)
92. L.Arsenijevic, V.Arsenijevic. *Croat. Chem. Acta*, **41**, 1 (1969)
93. D.B.Damon, D.J.Hoover. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6439 (1990)
94. M.Tingoli, M.Tiecco, L.Testaferri, R.Andrenacci, R.Balducci. *J. Org. Chem.*, **58**, 6097 (1993)
95. Ph.C.Heidt, S.C.Bergmeier, W.Pearson. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5441 (1990)
96. M.Vaultier, P.H.Lambert, R.Carrie. *Bull. Chim. Soc. Fr., Pt. 2*, 83 (1986)
97. Пат. 4217395 США; *Chem. Abstr.*, **120**, 217293 (1994)
98. A.Astier, M.M.Plat. *Tetrahedron Lett.*, 2051 (1978)
99. B.M.Trost, M.Vaultier, M.L.Santiago. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7929 (1980)
100. B.Helak, E.Kersten, K.Spengler, R.Tressl, D.Rewicki. *J. Agric. Food. Chem.*, **37**, 405 (1989); *РЖХим.*, 18 Р 1031 (1989)
101. R.V.Hoffman, G.A.Buntain. *J. Org. Chem.*, **53**, 3316 (1988)
102. Ya.Matsumura, K.Maruoka, H.Yamamoto. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1929 (1982)
103. K.Maruoka, T.Miyazaki, M.Ando, Ya.Matsumura, S.Sakane, K.Hattori. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2831 (1983)
104. E.Vilsmaier, G.Kristen, C.Tetlaiff. *J. Org. Chem.*, **53**, 1806 (1988)
105. Th.A.Zona, J.L.Goodman. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 4925 (1993)
106. E.W.Thomas. *J. Org. Chem.*, **51**, 2184 (1986)
107. R.Weil, N.Collignon. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C*, **275**, 299 (1972)
108. Ph.Delbecq, D.Bacos, J.P.Celerier, G.Lhommet. *Can. J. Chem.*, **69**, 1201 (1991)
109. D.Bacos, J.P.Celerier, G.Lhommet. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2353 (1987)
110. W.Pieper, D.Schmitz, P.Paetzold. *Chem. Ber.*, **114**, 3801 (1981)
111. J.I.Cadogan, C.L.Hickson, H.McNab. *J. Chem. Res. (S)*, 243 (1983)
112. R.A.Earl, K.P.C.Wollhardt. *Heterocycles*, **19**, 265 (1982)
113. M.Aranti, L.V.Dunkerton, T.Fukuyama, Y.Kishi, H.Kakoi, S.Sugiura, S.Inoue. *J. Org. Chem.*, **40**, 2009 (1975)
114. T.Fukuyama, L.V.Dunkerton, M.Aranti, Y.Kishi. *J. Org. Chem.*, **40**, 2011 (1975)
115. D.Barbry, D.Couturier, G.Ricart. *Synthesis*, 387 (1980)
116. K.B.Wiberg, D.Y.Nakaji, K.M.Morgan. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 3527 (1993)
117. M.Onda, Ya.Konda, Yo.Narimatsu, H.Tanaka, J.Awaya, S.Omura. *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2462 (1975)
118. J.C.Craig, S.-J.C.Lee. *J. Org. Chem.*, **40**, 663 (1975)
119. D.Bacos, J.P.Celerier, E.Marx, C.Saliou, G.Lhommet. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1081 (1989)
120. Yu.Nomura, T.Bando, Yo.Takeuchi, Sh.Tomoda. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 1271 (1984)
121. R.T.La Londe, N.Muhammed, C.F.Wong. *J. Org. Chem.*, **42**, 2113 (1977)
122. Ch.A.Willoughby, S.L.Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7562 (1992)
123. Ch.A.Willoughby, S.L.Buchwald. *J. Org. Chem.*, **58**, 7627 (1993)
124. J.M.Hornback, G.S.Proehl, I.J.Starner. *J. Org. Chem.*, **40**, 1077 (1975)

125. D.St.C.Black, R.F.C.Brown, A.M.Wade. *Aust. J. Chem.*, **25**, 2429 (1972)
126. A.J.Biloski, B.Ganem. *J. Org. Chem.*, **48**, 3119 (1983)
127. K.Heyns, H.Buchholz. *Chem. Ber.*, **109**, 3707 (1976)
128. D.M.Ryckman, R.V.Stevens. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4940 (1987)
129. O.P.Malik, R.S.Kapil, N.Anand. *Indian J. Chem.*, **14B**, 975 (1976)
130. Ch.A.Zezza, M.B.Smith, B.A.Ross, A.Arhin, P.L.E.Cronin. *J. Org. Chem.*, **49**, 4397 (1984)
131. R.W.Hoffmann, G.Eichler, A.Endesfelder. *Liebigs Ann. Chem.*, 2000 (1983)
132. Ch.L.Perrin, J.D.Thoburn. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 3140 (1993)
133. F.Campagna, A.Carotti, G.Casini, F.Palluotto. *Il Farmaco*, **49**, 653 (1994)
134. Г.В.Алешникова, А.Ф.Прокофьева, В.В.Негребенский, А.Ф.Грапов, Н.Н.Мельников. *Журн. общ. химии*, **56**, 2507 (1986)
135. Пат. 2905501 ФРГ; *РЖХим.*, 13 О 123 (1981)
136. Л.В.Разводовская, М.В.Еркова, Н.А.Киселева, А.Ф.Грапов, Н.Н.Мельников. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **31**, 105 (1986)
137. B.Gabor, T.Gabor, F.Ferenc, G.György, G.Lajos. *Magy. Kem. Foly.*, **86**, 232 (1980)
138. Пат. 3529692 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **107**, 7088 (1987)
139. Р.Г.Глушков, И.М.Овчарова, В.А.Котенкова, В.Б.Никитин, М.Э.Каминка, М.Д.Машковский. *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 55 (1987)
140. Р.Г.Глушков, И.М.Овчарова, Б.А.Медведев, М.Д.Машковский. *Хим.-фарм. журн.*, **18**, 558 (1984)
141. P.Javorsky, Z.Vesela, S.Truchlik. *Chem. Zvesti*, **32**, 223 (1978)
142. В.Г.Граник, Г.Я.Шварц, С.И.Гризик, Н.З.Тугушева, И.Ф.Фаермарк, Е.В.Кугаевская, Ю.Е.Елисеева, Л.В.Павлихина, В.Н.Орехович, М.Д.Машковский. *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 1428 (1987)
143. Пат. 2219171 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **78**, 71942 (1973)
144. Пат. 3838151 США; *РЖХим.*, 14 О 34 (1975)
145. Пат. 2324634 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **80**, 133293 (1974)
146. Пат. 2221504 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **78**, 43148 (1973)
147. J.M.Grisar, G.P.Claxton, N.L.Wiech, R.W.Lucas, R.D.MacKenzie, S.Goldstein. *J. Med. Chem.*, **16**, 885 (1973)
148. Пат. 2361929 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **81**, 105330 (1974)
149. Пат. 2314187 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **80**, 27124 (1974)
150. Пат. 2317606 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **80**, 27126 (1974)
151. Пат. 3852269 США; *РЖХим.*, 16 О 218 (1975)
152. Пат. 7205918 ЮАР; *Chem. Abstr.*, **80**, 82732 (1974)
153. Пат. 3840524 США; *РЖХим.*, 17 О 208 (1975)
154. Пат. 2220712 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **78**, 43140 (1973)
155. Пат. 2305066 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **82**, 31279 (1975)
156. Пат. 2415063 ФРГ; *РЖХим.*, 17 О 111 (1976)
157. Е.Н.Дозорова, С.И.Гризик, И.В.Персианова, Р.Д.Сюбаев. *Хим.-фарм. журн.*, **19**, 154 (1985)
158. J.Liebscher, M.Pätz, M.Bechstein. *Z. Chem.*, **26**, 289 (1986)
159. J.P.Maffrand, D.Frehel, F.Eloy, D.Aubert, J.C.Ferrand. *Eur. J. Med. Chem.*, **10**, 528 (1975)
160. Пат. 2409262 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **82**, 4249 (1975)
161. M.Bonanomi, L.Baiocchi. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1657 (1983)
162. Пат. 2915318 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **92**, 111060 (1980)
163. Пат. 877161 Бельгия; *Chem. Abstr.*, **92**, 215446 (1980)
164. G.Bernath, G.Toth, F.Fülöp, G.Göndös, L.Gera. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1765 (1979)
165. F.Fülöp, I.Huber, G.Bernath, G.Toth, A.Pricken, P.Pflegel. *Pharmazie*, **45**, 109 (1990)
166. A.D.Dunn, K.I.Kinnear. *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 53 (1986)
167. A.D.Dunn, K.I.Kinnear, R.Norrie. *Z. Chem.*, **26**, 290 (1986)
168. И.Н.Нестерова, Т.П.Радкевич, В.Г.Граник. *Хим.-фарм. журн.*, **25** (11), 28 (1991)
169. Z.-Y.Zhang, Y.Liu, M.-Q.Chen, Sh.-Y.Yang. *Gaodeng Xuexiao Huaxun Xuebao*, **15**, 1787 (1994); *РЖХим.*, 17 Ж 200 (1995)
170. H.Wamhoff, L.Lichtenthäler. *Chem. Ber.*, **111**, 2297 (1978)
171. K.Csukonji, J.Lazar, G.Bernath, I.Hermecz, Z.Meszaros. *Monatsh. Chem.*, **117**, 1295 (1986)
172. H.Wamhoff, B.Webling. *Chem. Ber.*, **108**, 2107 (1975)
173. H.Wamhoff, H.-A.Thieming. *Chem. Ber.*, **119**, 1070 (1986)
174. T.Yamazaki, H.Takahata, M.Ishikura, M.Nagata. *Heterocycles*, **9**, 1717 (1978)
175. Г.В.Шустов, С.Н.Денисенко, Р.Г.Костяновский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1831 (1986)
176. Пат. 2110227 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **78**, 43476 (1973)
177. A.Botta. *Liebigs Ann. Chem.*, 336 (1976)
178. M.J.Wanner, A.W.Velzel, G.-J.Koomen. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 174 (1993)
179. И.И.Грандберг, С.Б.Никитина. *Химия гетероцикл. соединений*, 54 (1971)
180. U.Radics, J.Liebscher. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1061 (1993)
181. U.Kraatz. *Liebigs Ann. Chem.*, 412 (1976)
182. D.R.Shridhar, C.V.R.Sastry, P.Parihar, G.S.Thapar, A.Krishnamurty. *Indian J. Chem.*, **24B**, 693 (1985)
183. J.Baruenga, M.Tomas, V.Kouznetsov, E.Rubio. *J. Org. Chem.*, **59**, 3699 (1994)
184. J.Baruenga, M.Tomas, V.Kouznetsov, E.Rubio. *Synlett*, 563 (1992)
185. R.T.La Londe, A.El-Kafrawy, N.Muhammad, J.E.Oatis. *J. Org. Chem.*, **42**, 1808 (1977)
186. J.Baruenga, M.Tomas, V.Kouznetsov, E.Rubio. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1419 (1992)
187. J.B.Jiang, M.J.Urbanski. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 259 (1985)
188. Ph.-J.Tirel, M.Vaultier, R.Carrie. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1947 (1989)
189. E.Schuster, C.Hesse, D.Schumann. *Synlett*, 916 (1991)
190. H.W.Gschwend. *Helv. Chim. Acta*, **56**, 1763 (1973)
191. R.Müller. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **41**, 208 (1987)
192. Yu.Nomura, T.Bando, Yo.Takeuchi, Sh.Tomoda. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 3199 (1983)
193. G.P.Claxton, J.M.Grisar, E.M.Roberts, R.W.Fleming. *J. Med. Chem.*, **15**, 500 (1972)
194. B.M.Trost, R.A.Kunz. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7152 (1975)
195. Y.Cheng, M.Zhao, M.-K.Wang, L.-B.Wang, Zh.-T.Huang. *Synth. Commun.*, **25**, 1339 (1995); *РЖХим.*, 1 Е 86 (1996)
196. Пат. 2624530 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **86**, 189967 (1977)
197. K.H.Chung, K.J.Wang, H.G.Lee. *Korean Chem. Soc.*, **36**, 598 (1992); *Chem. Abstr.*, **117**, 191657 (1992)
198. Пат. 1570536 Англия; *Chem. Abstr.*, **94**, 103171 (1981)
199. В.Г.Граник, Е.О.Сочнева, Н.П.Соловьева. *Химия гетероцикл. соединений*, 416 (1980)
200. Л.В.Ершов, В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 929 (1983)
201. В.Г.Граник, А.М.Жидкова, Р.А.Дубовицкий. *Химия гетероцикл. соединений*, 518 (1982)
202. K.Bhandari, V.Virmani, V.A.Murti, P.C.Jain, N.Anand. *Indian J. Chem.*, **17B**, 104 (1979)
203. R.Jain, S.Jain, Ju.Singh, N.Anand. *Indian J. Chem.*, **33B**, 747 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 23655 (1994)
204. Заявка 58-32849 Япония; *РЖХим.*, 21 Н 84 (1984)
205. E.Wenkert, B.Chauncy, K.G.Dave, A.R.Jeffcoat, F.M.Schell, H.P.Schenk. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8427 (1973)
206. J.P.Célérier, E.Deloisy, G.Lhomme, P.Maitte. *J. Org. Chem.*, **44**, 3089 (1979)
207. Пат. 4537616 США; *РЖХим.*, 15 О 437 (1986)
208. R.B.Herbert. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 794 (1978)
209. J.E.Cragg, R.B.Herbert. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 2487 (1982)
210. R.B.Herbert, E.Knagg, H.M.Organ, V.Pasupathy, D.S.Towson. *Heterocycles*, **25**, 409 (1987)
211. Yo.Hirai, Sh.-i.Hirokami, M.Nagata. *J. Org. Chem.*, **45**, 936 (1980)
212. D.T.W.Chu, A.K.Claiborne. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1537 (1987)
213. H.Takahata, K.Yamabe, T.Suzuki, T.Yamasaki. *Heterocycles*, **24**, 37 (1986)
214. Пат. 4339582 США; *РЖХим.*, 7 О 138 (1983)
215. J.P.Rosazza, J.M.Bobbitt, A.E.Schwartz. *J. Org. Chem.*, **35**, 2564 (1970)
216. O.Provot, J.P.Célérier, H.Petit, G.Lhomme. *Synthesis*, 69 (1993)
217. D.R.Bender, L.F.Bjeldanes, D.R.Knapp, D.R.McKean, H.Rapoport. *J. Org. Chem.*, **38**, 3439 (1973)
218. D.R.Bender, J.Brennan, H.Rapoport. *J. Org. Chem.*, **43**, 3354 (1978)
219. Th.Kappe, M.Hariri, F.S.G.Soliman. *Arch. Pharm. (Germany)*, **309**, 684 (1976)
220. Th.Burgemeister, G.Dannhardt, M.Mach-Bindl, H.Nöth. *Arch. Pharm. (Germany)*, **321**, 349 (1988)
221. Th.Burgemeister, G.Dannhardt, M.Mach-Bindl. *Arch. Pharm. (Germany)*, **321**, 521 (1988)

222. T.Kato, Yu.Yamamoto, M.Kondo. *Heterocycles*, **3**, 927 (1975)
223. T.Kato, T.Sakamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2629 (1975)
224. M.A.Haimova, V.I.Ognyanov, N.M.Mollov. *Synthesis*, 845 (1980)
225. T.Kametani, Ch.V.Loc, T.Higa, M.Koizumi, M.Ihara, K.Fukimoto. *Heterocycles*, **4**, 1487 (1976)
226. T.Kametani, Ch.V.Loc, T.Higa, M.Koizumi, M.Ihara, K.Fukimoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2306 (1977)
227. H.Takahata, N.Hamada, T.Yamazaki. *Synthesis*, 388 (1986)
228. L.S.Hegedus, R.Iminkelried, M.Alarid-Sargent, D.Dvorak, Yu.Satoh. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1109 (1990)
229. L.S.Hegedus, J.Montgomery, Yu.Narukawa, D.Snustad. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5784 (1991)
230. Ch.Borel, L.S.Hegedus, J.Krebs, Yo.Satoh. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1101 (1987)
231. H.Takahata, Ya.Banda, M.Mozumi, T.Yamazaki. *Heterocycles*, **24**, 947 (1986)
232. K.N.Nouk, R.W.Stozier, N.G.Rondan, R.R.Fraser, N.Chugui-Offermanns. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1426 (1980)
233. T.Fujii, Sh.Yoshifuji, K.Yamada. *Chem. Ind. (London)*, 177 (1975)
234. F.Bohlmann, Ch.Zdero. *Chem. Ber.*, **106**, 1328 (1973)
235. F.Bohlmann, Ch.Wesdemiotis. *Chem. Ber.*, **106**, 2087 (1973)
236. R.M.Wilson, Th.J.Commons. *J. Org. Chem.*, **40**, 2891 (1975)
237. S.F.Martin, S.R.Desai, G.W.Phillips, A.C.Miller. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3294 (1980)
238. H.Takahata, T.Yamazaki. *J. Org. Chem.*, **50**, 4648 (1985)
239. A.M.Morella, A.D.Ward. *Aust. J. Chem.*, **48**, 445 (1995)
240. А.А.Потехин, В.В.Соколов, К.А.Охлобыстин, С.М.Есаков. *Химия гетероцикл. соединений*, 776 (1983)
241. Th.Eicher, D.Krause. *Synthesis*, 899 (1986)
242. Th.Eicher, W.Freihoff. *Synthesis*, 908 (1986)
243. Yu.Yamamoto, Ya.Morita. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2555 (1984)
244. D.L.Boger, M.J.Kochanny. *J. Org. Chem.*, **59**, 4950 (1994)
245. В.Г.Граник, А.Г.Сухоручкин, Н.С.Курятов, В.П.Пахомов, Р.Г.Глушков. *Химия гетероцикл. соединений*, 954 (1973)
246. В.Г.Граник, А.М.Жидкова, Н.С.Курятов, В.П.Пахомов, Р.Г.Глушков. *Химия гетероцикл. соединений*, 1532 (1973)
247. Пат. 2808226 ФРГ; *РЖХим.*, 13 Н 67 (1980)
248. Пат. 2321523 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **80**, 27110 (1977)
249. M.Wiessler. *Angew. Chem.*, **86**, 817 (1974)
250. Заявка 1-203392 Япония; *РЖХим.*, 24 Н 345 (1990)
251. D.H.Hua, W.Miao, A.A.Bravo, D.J.Takemoto. *Synthesis*, 970 (1991)

2,3,4,5-TETRAHYDROPYRIDINE (Δ^1 -PIPERIDEINE) AND ITS DERIVATIVES. SYNTHESIS AND CHEMICAL PROPERTIES

M.-G.A.Shvekhgeimer

A.N.Kosygin Moscow State Textile Academy

1, Ul. Malaya Kaluzhskaya, 117918 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)952-1440

The data published after 1970 on the synthesis and transformations of 2,3,4,5-tetrahydropyridine and its derivatives are summarised and surveyed systematically.

Bibliography — 251 references.

Received 24th February 1997