

К. Б. Бажыкова, И. А. Поплавская, К. Д. Пралиев

**СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ
ГИДРАТАЦИИ 4-ГИДРОКСИ-4-[2-(1-ГИДРОКСИ-1-ЦИКЛОГЕКСИЛ)-
ЭТИНИЛ]-1-(2-ЭТОКСИЭТИЛ)ПИПЕРИДИНА**

Взаимодействием 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-она с этинилциклогексанолом синтезирован гликоль, гидратация которого приводит к смеси спироциклических соединений с различным положением карбонильной группы в фурановом цикле.

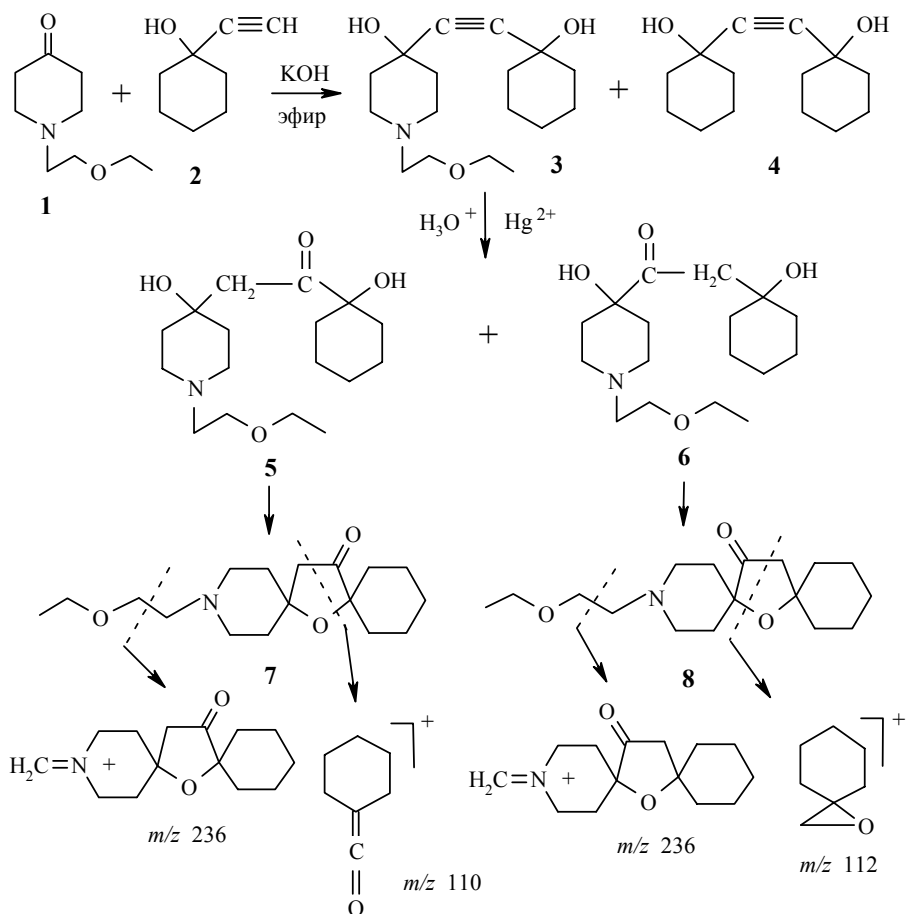
Ключевые слова: 1-гидрокси-1-этинилциклогексан, 7-окса-3-аза-3-(2'-этоксиэтил)-14(или 15)-оксодиспиро-[5,1,5,2]пентадекан, 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-он, гидратация, реакция Фаворского.

При гидратации ацетиленовых гликолей можно получить спироциклические соединения [1]. Среди замещенных спироциклических соединений обнаружены вещества, способные проявлять высокую фармакологическую активность [2, 3].

Взаимодействием 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-она (**1**) с 1-этинилциклогексанолом (**2**) в условиях реакции Фаворского синтезирован 4-гидрокси-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-1-(2-этоксиэтил)пиперидин (**3**). Взаимодействие осложняется одновременно идущей обратной реакцией Фаворского, в результате чего образуется заметное количество гликоля **4**.

Полученный гликоль **3** после обычной обработки реакционной массы и отгонки растворителя кристаллизовался и был охарактеризован в виде основания и гидрохлорида **3а**.

Гидратация гликоля **3** проводилась в 10% H_2SO_4 в присутствии каталитического количества $HgSO_4$ при температуре 90–95 °С. Реакция может протекать как по первому, так и по второму атому углерода ацетиленового мостика с образованием кетогликолей **5** и **6** и продуктов их циклизации **7** и **8**. После обработки реакционной массы был выделен продукт гидратации в виде масла, в котором, по данным ИК спектра, наряду со спироциклическими продуктами (1752 и 1720 cm^{-1}) присутствовал незациклизовавшийся продукт (1720 cm^{-1}). После двух перегонки в вакууме получен маслообразный продукт с т. кип. 170 °С (1 мм рт. ст.), в ИК спектре которого присутствовали интенсивная полоса поглощения спироциклического карбонила (1752 cm^{-1}) и более слабая полоса (1736 cm^{-1}), которую также можно отнести к спироциклической структуре.



В спектре ЯМР ^1H продуктов гидратации наблюдается по два триплетных сигнала CH_3 (1.18 и 1.19 м. д., $J = 7.6$ Гц) этоксиэтильного заместителя, а также два синглетных сигнала (2.44 и 2.43 м. д.) метиленовых протонов тетрагидрофуранового цикла. По интенсивности первый из приведенных сигналов приблизительно в 2 раза больше второго, а в сумме они отвечают, соответственно, трем протонам для метильной группы и двум протонам для метиленовых групп. Метиленовые протоны этоксиэтильного фрагмента дают один квинтет (3.48 м. д., $J = 7$ Гц). Протоны циклогексанового кольца проявляются в виде мультиплета в области 1.30–1.70 м. д., протоны пиперидинового цикла (H_a , H_b) дают мультиплеты в области 1.70–1.85 (H-3, 5) и 2.27–2.84 м. д. (H-2, 6).

В спектре ЯМР ^{13}C имеются сигналы двух карбонильных групп (217.5 и 217.8 м. д.). Сдвиги сигналов согласуются с данными для тетрагидрофуранонов [4].

Спироциклические атомы C-2 и C-10 дают по 3 сигнала, поэтому можно было предположить присутствие третьего продукта в смеси спирокетонов 7 и 8.

Запись масс-спектра на хроматомасс-спектрометре показала, что смесь спирокетонов содержит три продукта в соотношении 9:4:6,5. Все вещества имели молекулярную массу 295. Наиболее интенсивные пики (100%) с массой m/z 236 отвечали иону, образуемому при β -распаде

с элиминированием радикала $\text{MeCH}_2\text{OCH}_2$ (по отношению к атому азота).

У изомера, присутствующего в смеси спирокетонов в большем количестве, вторым по интенсивности был пик с m/z 110. Этот же пик был вторым по интенсивности (если не считать пики с m/z 42, 44 и др.) в спектре второго по выходу из колонки изомера, содержащегося в смеси в наименьшем количестве.

Фрагментация этого изомера подобна фрагментации первого изомера. У третьего изомера вторым по интенсивности был пик с m/z 112, т. е. фрагментация третьего изомера отличалась от фрагментации первых двух. Если пик с m/z 110 отвечает фрагменту $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{C}(\text{O})$, который образуется при β -распаде по отношению к карбонильному атому кислорода структуры **7**, то пик с m/z 112 может отвечать фрагменту $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{O}$, образующемуся при β -распаде относительно кислорода карбонильной группы структуры **8**. Изомеры **7** с одинаковой фрагментацией, очевидно, различаются ориентацией атома кислорода тетрагидрофуранового цикла. Учитывая большой объем заместителя в промежуточных кетогликолях **5** и **6**, можем предположить, что более выгодным будет его экваториальное положение и аксиальное положение гидроксила по отношению к пиперидиновому циклу. При гетероциклизации это приведет к преимущественному образованию продуктов с аксиальной ориентацией связи С–О по отношению к пиперидиновому циклу. В смеси изомеров **7** содержится в 2 раза больше, чем изомера **8**, что может объясняться большим донорным эффектом циклогексанового заместителя.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений записаны на спектрометре Spесord M-80 в тонком слое (для жидких) и в таблетках KBr (для кристаллических образцов). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на спектрометре Mercury-300 (300 и 75 МГц соответственно), внутренний и внешний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). ТСХ проводилась на пластинках Silufol UV-254, элюент смесь 2-пропанола и 20% раствора аммиака (9.3 : 0.7), проявление пятен – в парах иода. Масс-спектры записаны на газовом хроматографе фирмы Хьюлетт-Паккард с масс-селективным детектором MSD HP-5972, энергия ионизации 70эВ*.

4-[2-(1-Гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидрокси-1-(2-этоксиэтил)пиперидин (3). В колбу, содержащую 12.09 г (0.216 моль) порошкообразного КОН и 50 мл безводного эфира, при охлаждении до -4°C и интенсивном перемешивании прибавляют по каплям смесь 13.30 г (0.07 моль) 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-она (**1**) и 8.94 г (0.07 моль) этинилциклогексанола (**2**). Смесь продолжают перемешивать при охлаждении ледяной водой, оставляют на ночь и на следующий день перемешивают еще 7 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролируют с помощью ТСХ. После окончания реакции смесь охлаждают до -4°C и разлагают водой. Эфирный слой отделяют, водный экстрагируют этилацетатом. Экстракты сушат безводным MgSO_4 . После отгонки большей части растворителя выпадает осадок, который отделяют, промывают петролейным эфиром. Получают 13.0 г (53%) гликоля **3** с т. пл. $109\text{--}111^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 69.01; Н 9.90; N 4.98. $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 69.11; Н 9.89; N 4.73.

Гидрохлорид 3a с т. пл. $130\text{--}132^\circ\text{C}$ (этанол–эфир) получают при обработке раствора основания **3** в эфире раствором HCl в пропиловом спирте. ИК спектр (в KBr), ν , cm^{-1} : 3336 (OH), 2700–2580 (NH^+), 2144 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1120 (C–O–C), 1072 (C–O). Найдено, %: С 66.66; Н 9.36; Cl 10.72; N 3.43. $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 61.52; Н 9.11; Cl 10.68; N 3.21.

* Авторы выражают благодарность А. Е. Люцу за запись масс-спектров.

После упаривания маточных растворов и промывок (кислые растворы предварительно нейтрализовались), отгонки не вступившего в реакцию кетона **1** выделяют 3.5 г гликоля **4**,

который по температуре плавления (106–107 °С) и спектральным данным не отличается от известного образца [5].

7-Окса-3-аза-3-(2'-этоксипропил)-14(или 15)-оксадиспиро[5,1,5,2]пентадекан (7, 8). Смесь 4.95 г (0.016 моль) гликоля **3** и 1.0 г HgSO₄ в 50 мл 10% H₂SO₄ перемешивают при 90 °С в течение 10 ч. После окончания реакции выпавший осадок отфильтровывают, раствор нейтрализуют поташом и экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат безводным Na₂SO₄. Этилацетат отгоняют, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 164–172 °С (1 мм рт. ст.), и получают 3 г (65.7%) маслообразной жидкости, которая после второй перегонки имеет т. кип. 170 °С (1 мм рт. ст.). ИК спектр (в KBr), ν , см⁻¹: 3336 (OH), 1720 (C=O), 1120 (C–O–C). Найдено, %: С 69.20; Н 9.90; N 4.71. С₁₇H₂₉NO₃. Вычислено, %: С 69.11; Н 9.89; N 4.73.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Н. Назаров, Л. Н. Иванова, ЖОХ, **26**, 186 (1956).
2. P. W. Smith, A. W. J. Cooper, *J. Med. Chem.*, **38**, 3772 (1995); *РЖХим*, 6Ж179 (1997).
3. A. Fisher, J. Segal, E. Shirin, Y. Konton, H. Meshulam, US Pat. 5407938; *РЖХим*, 507611 (1998).
4. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976.
5. В. Д. Яснопольский, *Физико-химические константы органических соединений с ацетиленовой связью*, Изд. АН АзССР, Баку, 1966.

*Институт химических наук
им. А. Б. Бектурова МОН
Республики Казахстан, Алматы 480100
e-mail: ics_rk@hotmail.com*

Поступило в редакцию 17.01.2003