

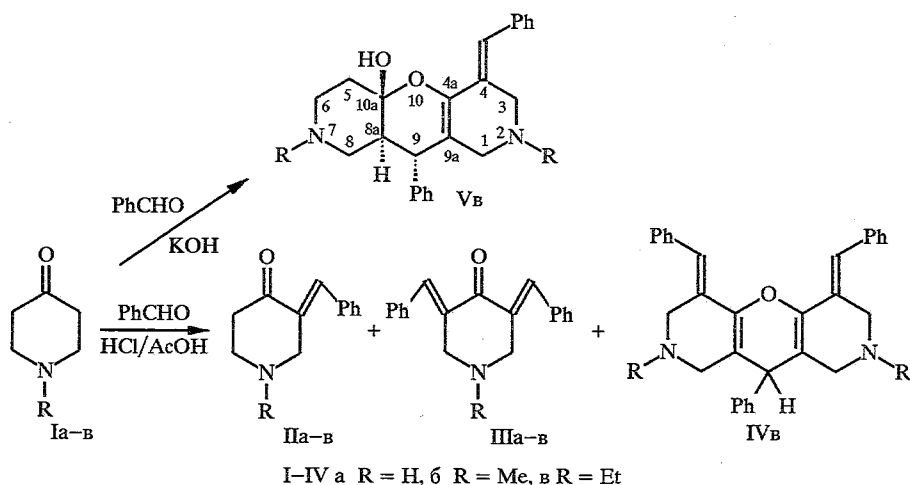
Н. В. Алексеева, Л. Н. Койков, К. Ф. Турчин

КОНДЕНСАЦИЯ N-ЭТИЛПИПЕРИДОНА-4
С БЕНЗАЛЬДЕГИДОМ

Реакция N-этилпиперидона-4 с бензальдегидом и КОН в 65% водном метаноле дает 2,7-диэтил-10α-гидрокси-9-фенил-4-(фенилметилден)-2,7-диаза-10-окса-1,2,3,4,5,6,7,8,8a,10a-декагидроантрацен. В присутствии HCl/EtOH образуется 3,5-бис(фенилметилден)-1-этилпиперидон-4, в присутствии HCl/AcOH — 2,7-диэтил-9-фенил-4,5-бис(фенилметилден)-2,7-диаза-10-окса-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроантрацен.

В ходе изучения способности оксимов 2-арилметилден-3-оксопиперидина генерировать NO при мягком окислении [1, 2] нам потребовались моноциклические аналоги бициклических производных. Оптимальным путем получения исходных кетонов представлялась реакция более доступного по сравнению с N-этилпиперидоном-3 N-этилпиперидона-4 (Iб) с бензальдегидом.

По литературным данным, пиперидон-4 [3, 4] и N-метилпиперидон-4 [3, 5, 6] при взаимодействии с ароматическими альдегидами в EtOH или AcOH, насыщенных HCl, дают только 3,5-бисбензилиденпроизводные IIIа,б. Реакция в щелочной водно-спиртовой среде не столь однозначна. N-Метилпиперидон-4 образует смеси моно- и биспроизводных IIб и IIIб, соотношение которых зависит от концентрации спирта [7, 8], а также трициклическое соединение Vб [9]. Бензилиденные производные N-этилпиперидона-4 не описаны.



Как и ожидалось на основании литературных аналогий, взаимодействие N-этилпиперидона-4 с бензальдегидом в насыщенном HCl этаноле приводит к образованию только дибензилиденпроизводного IIIв. Замена этанола на уксусную кислоту дает смесь соединения IIIв и нового трицикла IVв, формально являющегося продуктом конденсации соединений IIв и IIIв. При реакции в щелочной среде с концентрацией метанола и КОН,

обеспечивающей максимальный выход монобензилиденпроизводного IIб [7], был выделен только димер IIв — трицикл Vв.

В масс-спектрах соединений IIIв—Vв присутствуют молекулярные ионы. В ИК спектрах соединений IVв, Vв отсутствуют карбонильные полосы поглощения, в спектре трицикла Vв наблюдается полоса валентных колебаний группы OH. Спектры ЯМР соединения Vв показывают наличие одного диастереомера, изображенного по аналогии со структурой, определенной для соответствующего N—Me-(*n*-бромфенильного) производного [9]. Симметричное строение трицикла IVв следует из наличия в его спектре ПМР единственного синглета двух бензилиденовых групп и спектра ЯМР ^{13}C .

Трудно представить, что наблюдающиеся различия в поведении N-метил- и N-этилпиперидонов-4 связаны с различиями в их основности или в стерических препятствиях, создаваемых N-алкильной группой. Наиболее разумной кажется гипотеза о том, что направление многоступенчатой конденсации может определяться растворимостью интермедиатов и конечных продуктов в водно-спиртовой среде [7].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР сняты на приборе Varian Unity Plus 400, масс-спектры — на приборе Finnigan MAT SSQ 710, ИК спектры в вазелиновом масле — на приборе Perkin-Elmer 457. Температуру плавления определяли в запаянном капилляре. Для ТСХ использовали Silufol UV-254 в системе хлороформ—метанол, 10 : 1, проявление в УФ свете и реактивом Драгендорфа.

Гидрохлорид 3,5-бис(фенилметил)-1-этилпиперидона-4 (IIIв · HCl). К 1,25 г (10 ммоль) N-этилпиперидона-4 в 60 мл насыщенного HCl безводного этанола добавляют 2,47 г (20 ммоль) свежеперегнанного бензальдегида. Полученный раствор красного цвета выдерживают 2 недели при 0...5 °С, отгоняют из него 40 мл этанола и добавляют к остатку 80 мл воды. Получают 2,7 г желтых кристаллов IIIв (79%). $T_{\text{пл}}$ 215...218 °С (из 20% этанола). R_f 0,79. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D₆): 1,23 (3H, т, NCH₂CH₃); 3,33 (2H, к, NCH₂CH₃); 4,62 (4H, м, 2-H + 6-H); 7,50...7,60 (10H, м, Ph); 7,92 (2H, с, =CHPh); 11,83 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: C 74,06; H 6,50; N 3,96. C₂₁H₂₁NO · HCl. Вычислено, %: C 74,21; H 6,52; N 4,11.

3,5-Бис(фенилметил)-1-этилпиперидон-4 (IIIв) и 2,7-диэтил-9-фенил-4,5-бис(фенилметил)-2,7-диаза-10-окса-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроантрацен (IVв). Раствор 4,9 г (39 ммоль) N-этилпиперидона-4 и 8,2 г (78 ммоль) бензальдегида в 10 мл насыщенной HCl безводной уксусной кислоты выдерживают 2 недели при 20 °С, нейтрализуют поташом и экстрагируют хлороформом (3 × 50 мл). Остаток после отгонки хлороформа растирают с эфиром, нерастворимый осадок кристаллизуют из 100 мл метанола. Получают 1 г IIIв (9%). $T_{\text{пл}}$ 115...117 °С. Из упаренного до 30 мл маточного раствора получают 1,2 г соединения IVв (12%). $T_{\text{пл}}$ 136...142 °С. R_f 0,32. ИК спектр: 1640, 1635, 1595 см⁻¹ (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃): 0,94 (6H, т, NCH₂CH₃); 2,41 (4H, к, NCH₂CH₃); 2,76 и 3,04 (4H, м, 1-H + 8-H)*; 3,40 и 3,70 (4H, м, 3-H + 6-H)*; 3,83 (1H, с, 9-H); 7,13 (2H, с, =CHPh); 7,20...7,40 м. д. (15H, м, =CHPh + Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃): 12,2 (NCH₂CH₃); 50,7 (NCH₂CH₃); 52,5 (C₍₁₎ + C₍₈₎)*; 53,0 (C₍₃₎ + C₍₆₎)*; 110,0 (C_(8a) + C_(9a)); 122,3 (=CHPh); 128,4 (C₍₄₎ + C₍₅₎); 45,0 (C₍₉₎); [Ph: 127,0 C_p; 128,2 C_o; 128,6 C_m; 142,5 C_x], [=CHPh: 126,6 C_p; 128,0 C_m; 129,1 C_o; 136,8 C_x], 140,9 м. д. (C_(4a) + C_(10a)). Найдено, %: C 82,01; H 7,05; N 5,38. C₃₅H₃₆N₂O · 0,5H₂O. Вычислено, %: C 82,51; H 7,26; N 5,50.

2,7-Диэтил-10-а-гидрокси-9-фенил-4-(фенилметил)-2,7-диаза-10-окса-1,2,3,4,5,6,7,8,8a,10a-декагидроантрацен (Vв). Раствор 3,9 г (30 ммоль) N-этилпиперидона-4, 3,8 г (35 ммоль) бензальдегида и 0,9 г (16 ммоль) KOH в 135 мл 65% водного метанола выдерживают 30 дн при 20 °С, упаривают растворитель и остаток кристаллизуют из 50 % метанола (70 мл). Получают 2,2 г трицикла Vв (34%). $T_{\text{пл}}$ 164...168 °С. R_f 0,27. ИК спектр: 3400...3150 (OH), 1640, 1635, 1595 см⁻¹ (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃): 0,92 и 0,94 (3H + 3H, т, NCH₂CH₃); 1,97 (1H, м, 5-H); 1,99 (1H, т, 8-H); 2,04 (1H, м, 5-H); 2,16 (1H, м, 8a-H); 2,28 (1H, м, 6-H); 2,30...2,40 (4H, к, NCH₂CH₃); 2,43 (1H, к, 8-H); 2,47 (1H, д, 1-H); 2,87 (1H, м, 6-H); 3,08 (1H, д, 3-H); 3,09 (1H, д, 1-H); 3,20 (1H, д, 9-H); 3,82 (1H, д, 3-H); 6,93 (1H, с, =CHPh); 7,15...7,30 м. д. (10H, м, =CHPh + Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃): 11,8 и 12,0 (NCH₂CH₃); 37,2

* Возможно обратное отнесение сигналов.

C(5); 42,4 C(9); 45,9 C(8a); 49,3 C(6); 51,2 и 51,6 (NCH₂CH₃); 52,8 C(3); 53,4 C(8); 53,9 C(1); 95,1 C(10a); 112,0 C(9a); 121,3 =CHPh; [126,4; 126,7; 128,0; 128,3; 128,5; 129,1 C_{о,т,р} в =CHPh + Ph]; 130,1 C(4); [137,1 и 141,6 C_х в =CHPh + Ph], 140,4 м. д. C(4a). Найдено, %: C 77,80; H 8,00; N 6,34. C₂₈H₃₄N₂O₂. Вычислено, %: C 78,10; H 7,96; N 6,51.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koikov L. N., Alexeeva N. V., Grigor'ev N. B., Levina V. I., Turchin K. F., Filipenko T. Ya., Severina I. S., Ryaposova I. K., Granik V. G. // Mendeleev Commun. — 1996. — N 3. — P. 94.
2. Койков Л. Н., Алексеева Н. В., Левина В. И., Григорьев Н. Б., Турчин К. Ф., Филипенко Т. Я., Машковский М. Д., Каминка М. Е., Никитин В. Б., Енгалычева Г. Е., Калинин М. А., Северина И. С., Ряпосова И. К., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1997. — № 5. — С. 28.
3. Kuettel G. M., McElvain S. M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1931. — Vol. 53. — P. 2692.
4. Pat. 594667 Swiss / Kapacho J., Turk C. F. // C. A. — 1978. — Vol. 88. — 136616.
5. Dickerman S. C., Limdwall H. G. // J. Org. Chem. — 1949. — Vol. 14. — P. 530.
6. Pat. 2430590 Germany / Kapacho J., Turk C. F. // C. A. — 1975. — Vol. 82. — 170915.
7. McElvain S. M., Rorig K. // J. Amer. Chem. Soc. — 1948. — Vol. 70. — P. 1820.
8. Nelson J. L., David N. L. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 1852.
9. Lyle G. G., Dziark J. J., Connor J., Huber C. S. // Tetrahedron. — 1973. — Vol. 29. — P. 4039.

Центр химии лекарственных средств —
Всероссийский химико-фармацевтический
институт, Москва 119815
e-mail: makar-cl@ropnet.ru

Поступило в редакцию 17.11.97