

УДК 542.91+547.8+547.824

ПОЛУЧЕНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ 4-АЛЬДЕГИДОВ

С. А. ВАРТАНЯН, А. С. НОРАВЯН, Л. О. АВЕТЯН и В. Н. ЖАМАГОРЦЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

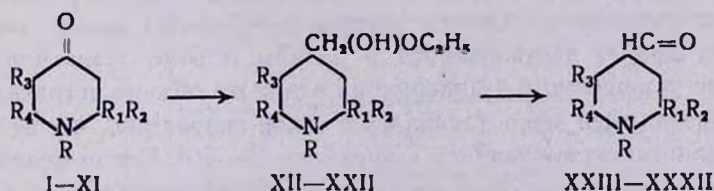
Поступило 3 VI 1970

На основе 4-пиперидонов разработан новый метод синтеза пиперидин-4-альдегидов.

Табл. 2, библи. ссылок 3.

В течение последних лет пиперидиновые соединения нашли широкое применение в синтезе биологически активных соединений и лекарственных препаратов [1]. Настоящая работа посвящена разработке общего метода синтеза ранее неизвестных пиперидин-4-альдегидов. Последние являются хорошими исходными соединениями для получения новых лекарственных препаратов. Синтез этих альдегидов нами осуществлен на базе доступных исходных продуктов—4-пиперидонов.

При действии этилхлорметилового эфира на замещенные 4-пиперидоны I—XI в присутствии металлического магния в растворе тетрагидрофурана с хорошими выходами получают ожидаемые спирты XII—XXII. Установлено, что эти спирты, аналогично другим α -алкокси-спиртам [2], при нагревании в растворе муравьиной кислоты при 100—101° с последующим перемешиванием с серной кислотой при 0° дают соответствующие альдегиды XXIII—XXXII.



I, XII, XXIII, R=R₁=R₂=CH₃, R₃=R₄=H; II, XIII, XXIV, R=R₁=R₃=CH₃, R₂=R₄=H; III, XIV, XXV, R=R₂=H, R₁=R₃=R₄=CH₃; IV, XV, XXVI, R=R₁=R₃=R₄=CH₃, R₂=H; V, XVI, XXVII, R=R₁=CH₃, R₂=C₂H₅, R₃=R₄=H; VI, XVII, R=CH₃, R₁=R₃=R₄=H, R₂=*изо*-C₃H₇; VII, XVIII, XXVIII, R=R₁=R₃=CH₃, R₂=C₂H₅, R₄=H; VIII, XIX, XXIX, R=R₁=CH₃, R₂=C₃H₇, R₃=R₄=H; IX, XX, XXX, R=C₆H₅, R₁=R₃=CH₃, R₂=C₂H₅, R₄=H; X, XXI, XXXI, R=C₆H₅CH₂, R₁=CH₃, R₂=C₂H₅, R₃=R₄=H; XII, XXII, XXXII, R=R₁=CH₃, R₂=H, R₃ и R₄=тетраметилен

ИК спектры спиртов XII—XXII указывают на наличие сильно выраженной межмолекулярной водородной связи.

Экспериментальная часть

Исходные 4-пиперидоны синтезированы известным способом [3].
1-Метил-2-изопропил-4-пиперидон (VI). Из 100 г 1-метокси-6-метил-4-гептен-3-она, 100 мл 25%-ного водного раствора метиламина нагреванием в течение 4 часов при 80° получено 58,5 г (58,9%) пиперидона VI; т. кип. 70—71°/3 мм; n_D^{20} 1,4630; d_4^{20} 0,9300; M_{RD} найдено 45,96, вычислено 45,51. Найдено %: N 9,36. $C_9H_{17}NO$. Вычислено %: N 9,02. Т. пл. пикрата 156—158°. Найдено %: N 14,76. $C_{15}H_{20}N_4O_8$. Вычислено %: N 14,58. Т. пл. 2,4-динитрофенилгидразона 89,5—91°. Найдено %: N 21,14. $C_{15}H_{21}N_5O_4$. Вычислено %: N 20,84.

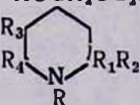
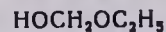
1-Бензил-2-метил-2-этил-4-пиперидон (X). Смесь 27 г (0,19 моля) 2-метил-2-этилтетрагидропиран-4-она, 19,33 г (0,19 моля) свежеперегнанного бензиламина, 70 мл диоксана и 20 мл воды кипятилась с обратным холодильником 6 часов, затем подкислялась соляной кислотой до кислой реакции. Вода и диоксан отогнаны в небольшом вакууме. Нейтральные продукты экстрагированы эфиром. Водный раствор органических оснований нейтрализован поташом, экстрагирован эфиром и высушен сульфатом магния. После удаления эфира остаток разогнан в вакууме. Получено 18,7 г (42,0%) пиперидона X; т. кип. 149—151°/5 мм; n_D^{20} 1,5290; d_4^{20} 1,0047; M_{RD} найдено 66,15, вычислено 65,00. Найдено %: N 6,11. $C_{15}H_{21}NO$. Вычислено %: N 6,45. Т. пл. пикрата 169—171°. Найдено %: N 12,72. $C_{21}H_{24}N_4O_8$. Вычислено %: N 12,17. Т. пл. 2,4-динитрофенилгидразона 198—200°. Найдено %: N 17,44. $C_{21}H_{25}N_5O_4$. Вычислено %: N 17,12.

Замещенные 4-этоксиметил-4-пиперидолы (XII—XXII). 4,8 г (0,2 г-ат) металлического магния к 0,02 г $HgCl_2$ омачивалось сухим тетрагидрофураном и добавлялось 4 мл хлорметилэтилового эфира. Одновременно с началом реакции по каплям вносилось 9,5 г (0,1 моля) хлорметилэтилового эфира, растворенного в равном объеме тетрагидрофурана, и 0,1 моля замещенного 4-пиперидона в том же объеме тетрагидрофурана. Хлорметиловый эфир подавался с такой скоростью, чтобы температура реакции поддерживалась в пределах 55—60°. После окончания реакции смесь при комнатной температуре перемешивалась в течение 6 часов и оставлялась на ночь, затем перемешивалась еще 4 часа и гидролизывалась насыщенным раствором хлористого аммония. Верхний слой отделялся, водный экстрагировался (2 раза) эфиром по 30 мл, эфирный экстракт соединялся с верхним слоем, высушивался сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме. Константы полученных соединений приведены в таблице 1.

Замещенные 4-пиперидинальдегиды (XXIII—XXXII). К 0,064 моля замещенного 4-этоксиметил-4-пиперидола (XII—XXII) добавлялось 35 мл муравьиной кислоты; смесь нагревалась до 100—101° в течение

Соединение	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Выход, %	Молекулярная формула
XII	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	71,90	C ₁₁ H ₂₃ NO ₂
XIII	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	27,30	C ₁₁ H ₂₃ NO ₂
XIV	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	46,20	C ₁₁ H ₂₃ NO ₂
XV	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	36,90	C ₁₃ H ₂₅ NO ₂
XVI	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	25,70	C ₁₃ H ₂₅ NO ₂
XVII	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	H	27,60	C ₁₃ H ₂₅ NO ₂
XVIII	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	20,60	C ₁₃ H ₂₇ NO ₂
XIX	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	25,50	C ₁₃ H ₂₇ NO ₂
XX	C ₄ H ₉	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	36,10	C ₁₆ H ₃₃ NO ₂
XXI	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	42,10	C ₁₆ H ₂₉ NO ₂
XXII	CH ₃	CH ₃	H	тетраметилен		42,06	C ₁₄ H ₂₇ NO ₂

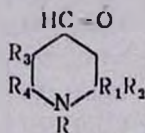
Таблица 1



Т. кип., °C/мм	n_D^{20}	d_4^{20}	MR_D		%N		Т. пл. пикрата, °C	% N	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено		найдено	вычислено
123—125/10	1,4490	0,9288	58,13	57,90	6,69	6,96	134	13,42	13,02
85—89/3	1,4630	0,9720	57,04	57,90	6,80	6,96	160—62	13,24	13,02
110—113/5	1,4680	0,9445	59,25	57,90	7,23	6,96	124—24,5	12,95	13,02
117—120/5	1,4620	0,9975	59,34	62,52	6,10	6,51	149,5—50	12,24	12,60
104—106/2	1,4560	0,9784	59,82	62,52	6,90	6,51	CH ₃ J 69—70	3,86	3,93
122—124/5	1,4450	0,9290	61,68	62,52	6,19	6,51	142—43	12,86	12,60
100—0,2/3	1,4750	0,9770	66,11	67,14	5,95	6,11	148—50	12,58	12,22
106—108/6	1,4650	0,9786	64,86	67,14	5,72	6,11	—	—	—
103—104/4	1,4680	0,9357	80,63	80,99	5,01	5,16	122—24	11,80	11,66
165—167/4	1,5310	1,0318	88,36	86,63	4,58	4,81	138—39	10,76	10,97
110—113/4	1,5050	1,0083	71,03	69,56	5,85	5,81	136—37	11,80	11,91

Соединение	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Выход, %	Молекулярная формула
XXIII	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	62,85	C ₉ H ₁₇ NO
XXIV	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	86,47	C ₉ H ₁₇ NO
XXV	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	83,51	C ₉ H ₁₇ NO
XXVI	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	64,88	C ₁₀ H ₁₉ NO
XXVII	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	97,80	C ₁₀ H ₁₉ NO
XXVIII	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	69,20	C ₁₁ H ₂₀ NO
XXIX	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	53,93	C ₁₁ H ₂₀ NO
XXX	C ₄ H ₉	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	72,60	C ₁₄ H ₂₈ NO
XXXI	CH ₃ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	61,75	C ₁₆ H ₂₃ NO
XXXII	CH ₃	CH ₃	H	тетраметил		86,52	C ₁₂ H ₂₁ NO

Таблица 2



Т. кип., °С/мм.м	n_D^{20}	d_4^{20}	% N		Т. пл. пикрата, °С	% N		Т. пл. 2,4-ди- нитрофенил- гидразона, °С	% N	
			найдено	вычислено		найдено	вычислено		найдено	вычислено
90—92/5	1,4660	0,9899	8,60	9,04	—	—	—	163—64	21,08	20,88
110—12/7	1,4780	1,0037	9,05	9,04	153—54	14,22	14,58	234—35	21,12	20,88
95—96/5	1,4760	0,9722	8,69	9,04	102—03	15,00	14,58	152—53,5	20,82	20,88
114—16/4	1,4710	1,0112	8,02	8,29	—	—	—	159—60,5	19,46	19,17
92—93/2	1,4615	0,9696	8,46	8,29	100—01	14,49	14,07	159—60	19,04	19,17
103—05/9	1,4760	1,0104	7,49	7,69	139—40	13,45	13,62	118—20	19,56	19,33
99/5	1,4620	0,9754	7,36	7,69	—	—	—	143—144	19,22	18,81
110—12/5	1,4700	0,9896	6,40	6,25	97—98	13,00	12,63	199—200	17,09	17,30
135—38/4	1,5150	1,0503	5,64	5,71	146—46,5	11,64	11,78	192,5—94	16,57	16,46
104—06/5	1,5080	1,0178	7,44	7,18	134—35	13,21	13,20	205—206	18,33	18,66

3,5 часов, затем охлаждалась до 0° , к ней добавлялось 30 мл 0,5 н раствора серной кислоты и смесь перемешивалась в течение 3 часов. Верхний слой отделялся, водный несколько раз экстрагировался эфиром, экстракт присоединялся к основному раствору, который нейтрализовывался раствором бикарбоната натрия и высушивался сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегонялся в вакууме. Константы полученных альдегидов приведены в таблице 2.

ԱՂՈՏ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՎԵՑԱՆԴԱՄԱՆԻ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԻԿ 4-ԱԼԴԵԶԻԴՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄ

Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Լ. Հ. ԱՎԵՏՅԱՆ և Վ. Ն. ԺԱՄԱԳՈՐՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Տեորահիդրոֆուրանի միջալարում HgCl_2 -ի ներկայությամբ էթոքսի-մեթիլբրոմիդի, մազնեղիումի և տեղակալված 4-պիպերիդոնի փոխադմամբ ստացված են 4-պիպերիդոններ (ΣII — XXII):

Ցույց է տրված, որ այս պիպերիդոնները մրջնաթթվի լուծույթում 100 — 101° տաքացնելիս և ապա 0° -ում ծծմբական թթվի հետ խառնելիս ենթարկվում են զեհիդրատացման. որին հաջորդում է ստացված միջանկյալ վինիլային Լժերի հիդրոլիզը, այդ կերպ ստացվում են տեղակալված պիպերիդինային 4-ալդեհիդներ (XXIII — XXXII):

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. Ziering, L. Berger, S. Helneman, J. Lec, J. Org. Chem., 12, 894 (1947); L. Berger, A. Ziering, J. Lec, J. Org. Chem., 12, 904 (1947); A. Ziering, J. Lee, J. Org. Chem., 12, 911 (1947); И. Н. Назаров, И. С. Простяков, И. И. Михеева, Мел. пром. СССР, 6, 26 (1960).
2. H. Normant, C. Crisan, Bull. soc. chim. Fr., 1959, 459.
3. И. Н. Назаров, В. А. Руденко, Изв. АН СССР, ОХН, 1948, 610; С. А. Вартамян В. Н. Жамагорцян, А. С. Норовян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 16, 391 (1963).