

НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4-ФОРМИЛПИПЕРИДИНОВ

Р. А. КУРОЯН, Н. С. АРУТЮНЯН и С. А. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

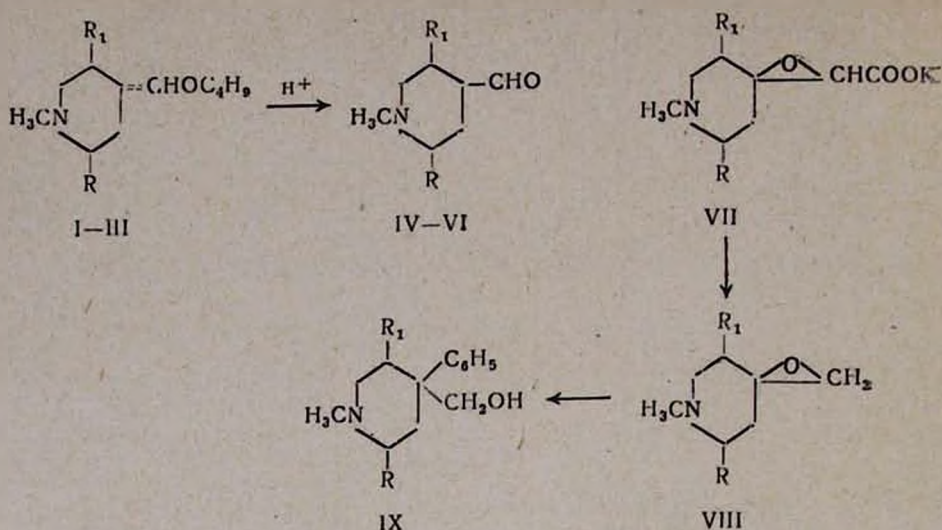
Поступило 15 II 1979

На основе алкилзамещенных 4-формилпиперидинов разработаны методы получения эфиров β -оксипропионовых, акриловых кислот и их некоторых производных, содержащих в β -положении пиперидиновое кольцо. Разработан метод получения спироциклического неопределенного кетона и ближайшего гомолога промедола.

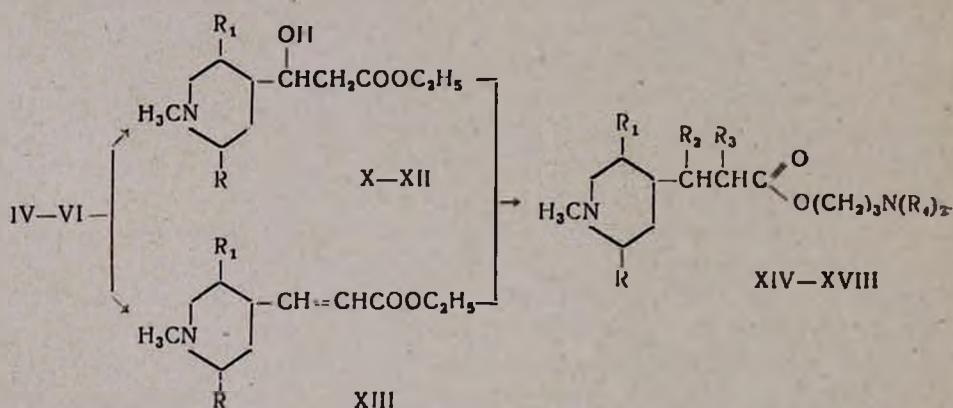
Табл. 1, библиографические ссылки 11.

Методы синтеза 4-пиперидинсодержащих пропионовых кислот, содержащих в α - или β -положении другие функциональные группы, весьма ограничены [1—3]. Между тем разработка доступных методов синтеза указанных типов соединений может явиться хорошим стимулом для получения новых биологически активных соединений.

В качестве исходных веществ для синтеза таких кислот мы использовали 4-формилпиперидины, синтез которых первоначально попробовали осуществить на базе ранее полученных нами эфиров глицидных кислот пиперидинового ряда [4]. Однако попытки синтеза альдегидов из вышеуказанных кислот оказались безуспешными. Пиперидинсодержащие глицидные кислоты не декарбоксилируются, а при пиролизе их натриевых солей в присутствии едкого натра выходы альдегидов очень низкие. В случае же пиролиза калиевых солей в присутствии едкого кали происходит декарбоксилирование с сохранением в основном оксиранового цикла, который при взаимодействии с фенилмагниибромидом образует спирт, не идентичный спирту, полученному взаимодействием соответствующего пиперидона и бензилмагниибромидом. По-видимому, оксирановый цикл раскрывается у замещенного конца. Исходя из вышеизложенного нами для получения альдегидов IV—VI выбран путь взаимодействия некоторых замещенных пиперидонов с бутаноксиметилентрифенилфосфораном с последующим гидролизом образовавшихся неопределенных эфиров I—III [5].



При взаимодействии альдегидов IV—VI с бромуксусным эфиром в условиях реакции Реформатского получены β -оксиэфиры X—XII, а с карбэтоксиметилентрифенилфосфораном—эфир акриловой кислоты XIII. Для испытания биологических свойств нами получены некоторые аминоэфиры XIV—XVIII (табл.)



Строение полученных β -оксиэфиров X—XII и эфира непредельной кислоты XIII подтверждено данными ИК спектров, где проявляются поглощения гидроксильной ($3300-3500\text{ см}^{-1}$), сложноэфирной ($1730-1720\text{ см}^{-1}$) и непредельной (1650 см^{-1}) групп, а строение аминоэфиров XIV—XVIII доказано еще и масс-спектроскопическим методом. В масс-спектрах изученных аминоэфиров XIV—XVIII присутствуют пики молекулярных ионов, а строение фрагментов можно представить нижеследующими двумя схемами, что соответствует структурам молекул, приписанным этим соединениям.

Схема 1

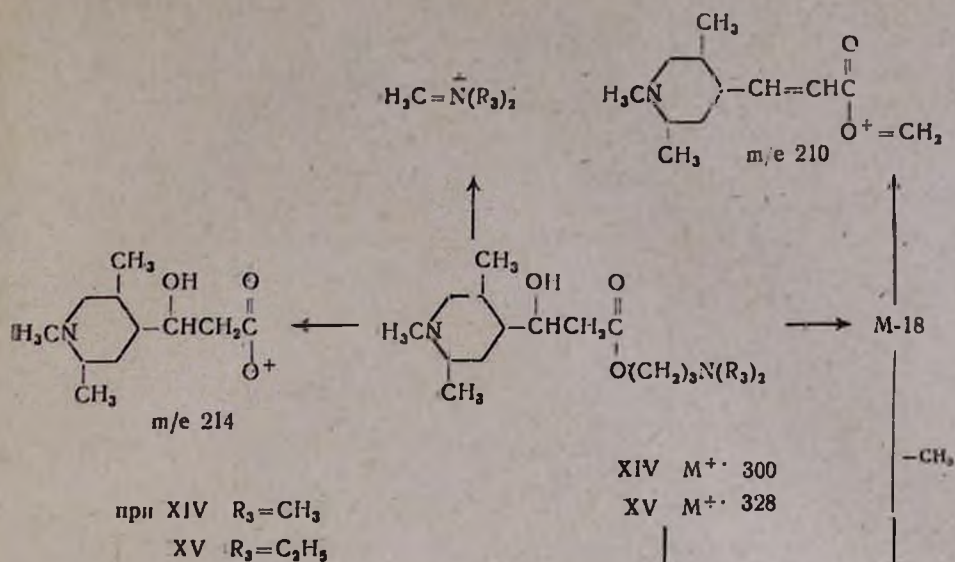
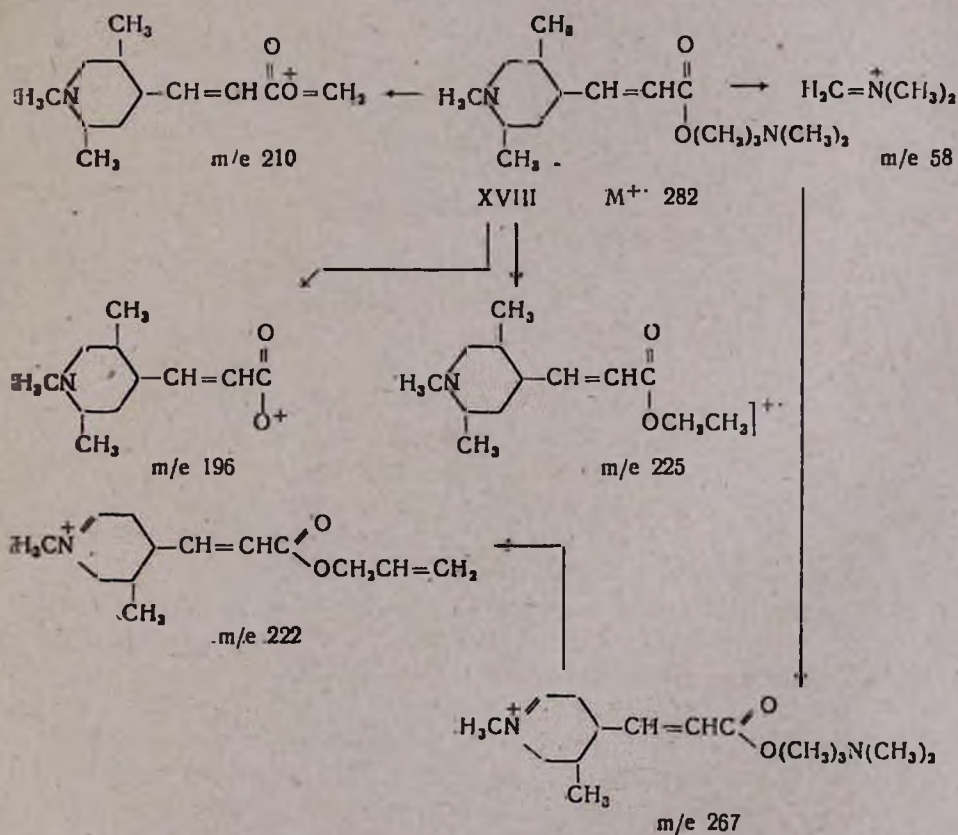
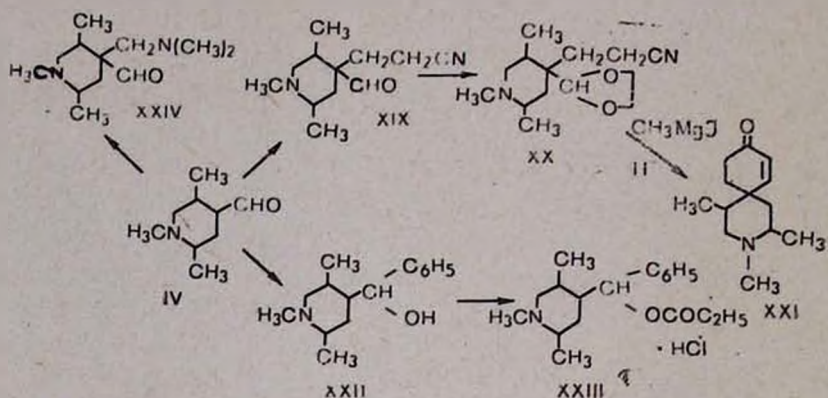


Схема 2



Учитывая то обстоятельство, что липеридинсодержащим спироциклическим соединениям в последние годы уделяется большое внимание [6—9], с целью дальнейших исследований нами разработан метод получения спироциклических енонов на основе 1,2,5-триметил-4-формилпиперидина. Цианэтилированием альдегида IV с последующей защитой альдегидной группы с хорошим выходом получен β -цианэтилдиоксолан. При взаимодействии последней с метилмагниййодидом обработкой в кислой среде выделен спироциклический енон (XXI). На основе альдегида IV получен продукт аминометилирования (XXIV), а также ближайший гомолог промедола (XXIII).



Синтезированные аминсифиры не обладают заметной противосудорожной, коронарорасширяющей и аналгетической активностью.

Экспериментальная часть

Хроматографический анализ проведен по методу [10], ИК спектры сняты на приборе UR-20, масс-спектры—на MX-1303.

1,2,5-Триметил-4-формил-1,2-диметил- и 1-метил-4-формилпиперидины получены по [5].

1,2-Диметил-4-бутоксиметиленпиперидин (II). Выход 46,3%, т. кип. 115—118°/12 мм, n_D^{20} 1,4770, d_4^{20} 0,9200. Найдено %: С 73,13; Н 11,61; N 7,60. $C_{12}H_{23}NO$. Вычислено %: С 73,04; Н 11,74; N 7,09.

1-Метил-4-бутоксиметиленпиперидин (III). Выход 45,0%, т. кип. 103—105°/5 мм, n_D^{20} 1,4850, d_4^{20} 0,8872. Найдено %: С 72,19; Н 11,38; N 7,53. $C_{11}H_{21}NO$. Вычислено %: С 72,08; Н 11,54; N 7,64.

1,2-Диметил-4-формилпиперидин (V). Выход 57,8%, т. кип. 52°/3 мм, n_D^{20} 1,4610, d_4^{20} 0,9455. Найдено %: С 68,16; Н 10,61; N 10,03. $C_8H_{15}NO$. Вычислено %: С 68,04; Н 10,70; N 9,91. ДНФГ, т. кип. 148°. Найдено %: N 21,88. $C_{14}H_{19}N_5O_4$. Вычислено %: N 21,79.

1-Метил-4-формилпиперидин (VI). Выход 56,0%, т. кип. 62°/5 мм, n_D^{20} 1,4620, d_4^{20} 0,9574. Найдено %: С 66,00; Н 10,43; N 11,13. $C_7H_{13}NO$. Вычислено %: С 66,10; Н 10,30; N 11,01. ДНФГ, т. пл. 217°. Найдено %: N 29,68. $C_{13}H_{17}N_5O_1$. Вычислено %: N 22,79.

Калиевая соль 3,5,6-триметил-1-окса-5-азаспиро(2,5)-октан-2-карбоновой кислоты (VII). К 40 г (0,15 моля) этилового эфира 3,5,6-триметил-1-окса-5-азаспиро(2,5)-октан-2-карбоновой кислоты при перемешивании по каплям добавляют 8,4 г (0,15 г-ат) 25% водного раствора едкого кали. Температура реакционной массы поднимается до 60—70°. Полученный однородный раствор экстрагируют эфиром, водный упаривают под уменьшенным давлением. Выпавшие кристаллы охлаждают, промывают эфиром, высушивают в вакуум-экссикаторе. Получают 39,3 г (94,3%) VII. Найдено %: С 50,68; Н 6,89; N 6,00. $C_{10}H_{16}NO_3K$. Вычислено %: С 50,60; Н 6,79; N 5,90.

3,5,6-Триметил-1-окса-6-азаспиро(2,5)октан (VIII). 30 г (0,14 моля) хорошо высушенного VII тщательно перемешивают в ступке с 7,8 г (0,14 моля) порошкообразного едкого кали. Смесь переносят в колбу и нагревают под уменьшенным давлением (10—20 мм) до 200—230°. Соль постепенно превращается в вязкую массу и в приемнике собирается желтоватая жидкость. После второй перегонки получают 5,5 г (28,5%) VIII, т. кип. 52—54°/2 мм, n_D^{20} 1,4630, d_4^{20} 0,9520. Найдено %: С 69,51; Н 10,15; N 9,11. $C_9H_{17}NO$. Вычислено %: С 69,63; Н 11,03; N 9,02.

1,2,5-Триметил-4-фенил-4-гидроксиметилпиперидин (IX). Фениллитий, полученный из 1 г (0,14 г-ат) лития и 10,9 г (0,07 моля) бромбензола, отфильтровывают через стеклянный фильтр под током азота в капельную воронку. При перемешивании и охлаждении ледяной водой последний прикапывают к 10,8 г (0,07 моля) VIII. Перемешивание продолжают 2—2,5 часа, после чего при охлаждении ледяной водой добавляют 15% раствора серной кислоты до кислой реакции. Продукт высушивают над раствором поташа, экстрагируют эфиром, высушивают над сернокислым магнием. После отгонки растворителя получают вещество с т. кип. 130°/2 мм. При стоянии кристаллизуется, после перекристаллизации из петролейного эфира получают 4,2 г (44,2%) спирта IX с т. пл. 75°. Найдено %: С 77,12; Н 9,83; N 6,14. $C_{15}H_{23}NO$. Вычислено %: С 77,20; Н 9,93; N 6,00.

1,2,5-Триметил-4-бензилпиперидол-4. К реактиву Гриньяра, полученному из 1,4 г (0,06 г-ат) магния и 6,3 г (0,05 моля) хлористого бензила, при охлаждении водой прикапывают 7,0 г (0,05 моля) свежеперегнанного 1,2,5-триметилпиперидона-4 так, чтобы эфир слабо кипел. После окончания прибавления комплекс разлагают 15% раствором серной кислоты до кислой реакции. Затем при охлаждении льдом смесь выливают на концентрированный раствор поташа, экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя получают 8,0 г (69,5%) IX с т. кип. 143°/3 мм, n_D^{20} 1,5350. Найдено %: С 77,32; Н 10,11; N 5,88. $C_{15}H_{23}NO$. Вычислено %: С 77,20; Н 9,93; N 6,00. Т. пл. 82° (бензин фракции 80—100°).

Этиловый эфир β-окси-β-(1,2,5-триметил-4-пиперидил)пропионовой кислоты (X). К цинкорганическому соединению, полученному из 13,2 г (0,2 г-ат) цинковых стружек, 33,4 г (0,2 моля) этилбромацетата, 100 мл абс. бензола и 30 мл эфира, при 45° прикапывают 12,4 г (0,08 моля)

1,2,5-триметил-4-формилпиперидина в 30 мл бензола. Перемешивают еще 2 часа при этой же температуре, охлаждают колбу ледяной водой и разлагают комплекс 15% раствором серной кислоты. Содержимое колбы выливают на лед и нейтрализуют поташом. Органический слой экстрагируют эфиром, сушат над сернокислым магнием, отгоняют эфир, остаток перегоняют в вакууме. Получают 13,3 г (68,5%) X, т. кип. 122°/1 мм, n_D^{20} 1,4810, d_4^{20} 1,0253. Найдено %: C 64,18; H 10,25; N 5,84. $C_{13}H_{25}NO_3$. Вычислено %: C 64,16; H 10,35; N 5,75.

Этиловый эфир -окси-β-(1-метил-4-пиперидил) пропионовой кислоты (XI). Аналогично из 6,1 г (0,048 моля) 1-метил-4-формилпиперидина, 6,7 г (0,1 г-ат) цинка и 16,7 г (0,1 моля) этилбромацетата получают 3,4 г (33,0) XI, т. кип. 142—143°/4 мм, n_D^{20} 1,4860, d_4^{20} 1,0632. Найдено %: C 61,43; H 10,00; N 6,48. $C_{11}H_{21}NO_3$. Вычислено %: C 61,36; H 9,83; N 6,50.

Этиловый эфир β-окси-β-(1,2-диметил-4-пиперидил) пропионовой кислоты (XII). Аналогично из 8,5 г (0,06 моля) 1,2-диметил-4-формилпиперидина, 11,7 г (0,18 г-ат) цинка и 30,1 г (0,18 моля) этилбромацетата получают 4,8 г (34,7%) XII, т. кип. 150—153°/3 мм, n_D^{20} 1,4770, d_4^{20} 1,0322. Найдено %: C 62,80; H 10,18; N 5,98. $C_{12}H_{23}NO_3$. Вычислено %: C 62,85; H 10,10; N 6,10.

Этиловый эфир β-(1,2,5-триметил-4-пиперидил) акриловой кислоты (XIII). К раствору 14,9 г (0,043 моля) карбэтоксиметилентрифенилфосфорана [11] в 30 мл бензола медленно добавляют 6,6 г (0,043 моля) 1,2,5-триметил-4-формилпиперидина и при 75—80° перемешивают 4,5—5 час. Отгоняют растворитель, экстрагируют петролевым эфиром, отгоняют последний, остаток перегоняют в вакууме. Получают 8,4 г (88,4%) XIII, т. кип. 99—102°/1 мм, n_D^{20} 1,4785, d_4^{20} 0,9769. Найдено %: C 64,92; H 10,12; N 6,31. $C_{13}H_{23}NO_2$. Вычислено %: C 64,82; H 10,28; N 6,21.

Аминоэфиры β-оксипропионовых и акриловой кислот (XIV—XVIII). В 10 мл воды растворяют 0,1 моля едкого натра и при перемешивании прикапывают 0,1 моля эфира X—XIII. Перемешивание продолжают еще 1 час при 20—25°. Экстрагируют эфиром. После удаления воды из водного слоя оставшуюся массу сушат в вакуум-эксикаторе. Раствор солей соответствующих кислот в 20 мл диметилформамида и 0,11 моля γ-диалкиламинопропилхлорида при перемешивании нагревают 8 час. при 100—110°. Отгоняют растворитель, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Константы приведены в таблице.

1,2,5-Триметил-4-формил-4-β-цианоэтилпиперидин (XIX). К 6 г (0,11 моля) акрилонитрила, 20 мл сухого бензола, 0,7 г порошкообразного едкого кали при перемешивании медленно добавляют 10,8 г (0,07 моля) 1,2,5-триметил-4-формилпиперидина, затем перемешивают при 60° еще 1,5 часа. Экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 10,3 г (71,5%) XIX, т. кип. 167—170°/5 мм, n_D^{20} 1,4870, d_4^{20}

Таблица

Аминоэфиры XIV—XVIII

Соединение	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Выход, %	Т. кип., °C/мм.и	n _D ²⁰	C, %		H, %		N, %		Т. пл. гидрохлорида, °C	N, %	
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено		найдено	вычислено
XIV	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₃	48	178—180/3	1,1793	64,10	63,96	10,64	10,73	9,26	9,32	79	8,40	8,31
XV	CH ₃	CH ₃	OH	H	C ₂ H ₅	63	196/3	1,4810	65,72	65,81	11,16	11,04	8,64	8,52	68—69	7,51	7,67
XVI	H	H	OH	H	CH ₃	73	162/3	1,4700	61,65	61,73	10,43	10,36	10,23	10,28	136	9,13	9,07
XVII	CH ₃	H	OH	H	CH ₃	56	175/4	1,4730	62,73	62,90	10,63	10,55	9,67	9,78	гигроскоп.	8,76	8,66
XVIII	CH ₃	CH ₃	вместе связь		CH ₃	52	168—170/3	1,4790	68,13	68,04	10,81	10,70	10,00	9,91	94	8,63	8,78

1.0092. Найдено %: С 68,96; Н 9,55; N 13,36. $C_{12}H_{20}N_2O$. Вычислено %: С 69,19; Н 9,67; N 13,44.

1,2,5-Триметил-4-(2-диоксолил)-4-β-цисноэтилпиперидин (XX). Смесь 8 г (0,038 моля) XIX, 2,4 г (0,04 моля) этиленгликоля, 30 мл сухого толуола и каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты кипятят с водоотделителем 1,5 часа. Отгоняют растворитель, перегоняют в вакууме. Получают 8,8 г (91,6%) XX, т. кип. $145^{\circ}/2$ мм, n_D^{20} 1,4880. Найдено %: С 66,51; Н 10,12; N 11,00. $C_{14}H_{24}N_2O_2$. Вычислено %: С 66,63; Н 9,58; N 11,10.

1,3,5-Триметил-Δ^{6,7}-3-азаспиро(5,5)-ундекан-8-он (XXI). К эфирному раствору реактива Гриньяра, полученному из 3,6 г (0,15 г-ат) магния и 21,3 г (0,15 моля) подистого метила, при перемешивании добавляют 7,5 г (0,03 моля) XX в 15 мл абс. эфира, перемешивание продолжают еще 6 час. при 30—35°. Реакционную смесь охлаждают в бане со льдом и прикапывают 18% раствор соляной кислоты до кислой реакции с такой скоростью, чтобы температура не превышала 20°. Перемешивают еще 3 часа и при охлаждении нейтрализуют раствором поташа, экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат над сульфатом магния. Удаляют эфир, остаток перегоняют в вакууме. Получают 2,5 г (40,9%) XXI, т. кип. $152-154^{\circ}/4$ мм, n_D^{20} 1,4900, d_4^{20} 0,9549. Найдено %: С 75,22; Н 10,32; N 6,32. $C_{13}H_{21}NO$. Вычислено %: С 75,31; Н 10,21; N 6,75. Т. пл. ДНФГ (из спирта) 145° . Найдено %: N 21,63. $C_{18}H_{25}N_5O_4$. Вычислено %: N 21,57.

1,2,5-Триметил-4-пиперидилфенилкарбинол (XXII). Из 0,9 г (0,04 г-ат), магния, 6,3 г бромбензола в абс. эфире при 25° прикапывают 6,2 г (0,04 моля) 1,2,5-триметил-4-формилпиперидина в 25 мл эфира. Перемешивают при температуре кипения эфира в течение часа, охлаждают до $-5-0^{\circ}$ и разлагают комплекс 15% раствором серной кислоты. Обрабатывают раствором поташа до pH 9—10, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 5,6 г (60,2%) XXII, т. кип. $150-153^{\circ}/3$ мм, n_D^{20} 1,5080. Найдено %: С 77,30; Н 9,81; N 6,11. $C_{15}H_{23}NO$. Вычислено %: С 77,20; Н 9,93; N 6,00. Т. пл. гидрохлорида 87° . Найдено %: С 66,68; Н 9,09; N 4,98; Cl 13,10. $C_{15}H_{24}NOCl$. Вычислено %: С 66,77; Н 8,96; N 5,19; Cl 13,14.

Гидрохлорид пропионата 1,2,5-триметил-4-пиперидилфенилкарбинола (XXIII). К 9,3 г (0,1 моля) свежеперегнанного хлористого пропионилла постепенно при перемешивании и охлаждении водой прибавляют 9,3 г (0,04 моля) XXII и полученную гомогенную массу нагревают 10 час. при 80° . По окончании нагревания к реакционной массе добавлено 5—7 мл бензола. При охлаждении смесью льда и соли содержимое колбы закристаллизовывалось. Кристаллы отфильтровывают и промывают на фильтре бензолом. После перекристаллизации из спирта получают 3,8 г (61,2%) XXIII, т. пл. 91° . Найдено %: С 66,27; Н 8,56; N 4,19; Cl 10,74. $C_{18}H_{28}NO_2Cl$. Вычислено %: С 66,34; Н 8,66; N 4,29; Cl 10,88.

1,2,5-Триметил-4-диметиламинометил-4-формилпиперидин (XXIV). Смесь 6,2 г альдегида III, 10 мл этанола, 1,5 г параформа, 4,4 г гидрохлорида диметиламина и нескольких капель соляной кислоты перемешивают 5 час. при 80°. Отгоняют спирт, остаток обрабатывают раствором поташа, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 9,0 г (65,2%) XXIV, т. кип. 110°/3 мм, n_D^{20} 1,4760. Найдено %: С 68,00; Н 11,26; N 13,28. $C_{12}H_{24}N_2O$. Вычислено %: С 67,87; Н 11,39; N 13,19.

4-ՖՈՐՄԻԼՊԻՊԵՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐ

Ռ. Հ. ԿՈՐՈՅԱՆ, Ն. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Պրպերիդինի օդակ պարունակող տեղակաված պրոպիոնաթթուների և ակրիլաթթվի ածանցյալներ ստանալու նպատակով Ռեֆորմատսկու և Վիտտիդի ռեակցիաները կիրառվել են ակրիլտեղակաված 4-ֆորմիլ պրպերիդինների նկատմամբ: Մշակվել են սպիրոցիկլիկ չհագեցած կետոնի և պրոմեդոլի համոլոգի ստացման եղանակները:

SOME TRANSFORMATIONS OF 4-FORMYLPYPERIDINES

R. H. KUROYAN, N. S. HAROUTYUNIAN and S. H. VARTANIAN

The Reformatsky and Wittig reactions have been applied to alkyl substituted 4-formylpiperidines with the purpose of obtaining substituted propionic and acrylic acid derivatives. The former have been synthesized from the hydrolysis of unsaturated ethers obtained by the interaction of the corresponding phosphoran and piperidones since attempts to prepare them from glycidic esters were unsuccessful. Methods for the synthesis of spirocyclic unsaturated ketones and promedol homologues have been developed on the basis of these aldehydes.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. R. B. Woodward, W. E. Doering, J. Am. Chem. Soc., 77, 860 (1945).
2. G. Guenter, Uskokovic Milan Radoe, Пат. США 3957800, РЖХ 4076 (1977).
3. Е. Н. Левкоева, Л. Н. Яхонтов, ХГС, 1976, 927.
4. С. А. Вартикян, Р. А. Куроян, С. А. Минасян, Арм. хим. ж., 25, 173 (1972).
5. Р. А. Куроян, А. Г. Паносян, Н. А. Куроян, С. А. Вартанян, Арм. хим. ж., 27, 945 (1974).
6. N. Michio, A. Katsuo, A. Hideki, Пат. Австрал. 461070, РЖХ 19091 (1976).
7. M. Isamu, N. Masaru, S. Kikuo, Y. Izumi, I. Shigeo, Y. Hisao, Пат. США 3923794, РЖХ 5099 (1977).
8. А. Кацу, О. Йосихиро, А. Хидэки, Ц. Йосиаки, Япон. пат. 51—5387, РЖХ 130142 (1977).
9. Я. Хиасо, Н. Кацу, С. Какуо, М. Исаму, К. Сигенари, Япон. пат. 51—36752, РЖХ 130142 (1977).
10. Р. А. Куроян, С. А. Минасян, С. А. Вартанян, Арм. хим. ж., 28, 209 (1975).
11. O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rugg, G. Ryser, P. Zeller, Helv. Chim. Acta, 40, 1242 (1957).