

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ УКСУСНЫХ КИСЛОТ ПИПЕРИДИНОВОГО РЯДА

Р. А. КУРОЯН, Л. А. АКОПЯН, С. А. ВАРТАНЯН, Л. К. ДУРГАРЯН и  
 Э. В. ВЛАСЕНКО

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

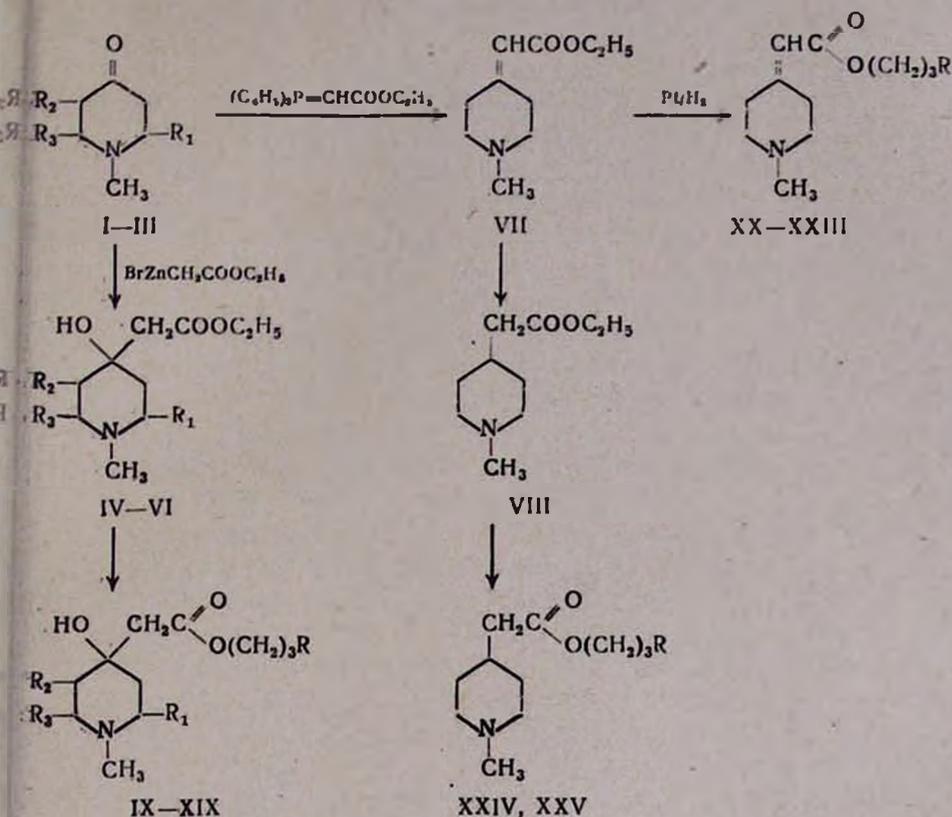
Поступило 7 V 1980

Синтезированы некоторые производные уксусных и непредельных кислот пиперидинового ряда с экзометиленовой связью.

Табл. 3, библиограф. ссылки 5.

Недавно нами сообщалось о синтезе и биологических свойствах производных замещенных уксусных кислот тетрагидропиранинового ряда [1]. В настоящей работе приведены данные о синтезе аналогичных производных пиперидинового ряда. В отличие от [2] циклоорганическое соединение, полученное нами в избытке, по отношению к кетону, взаимодействуя с пиперидонами I—III, образует β-оксиэфиры IV—VI с хорошим выходом. Строение IV—VI установлено химическими превращениями, а также ИК спектрами, в которых неассоциированная гидроксильная группа имеет поглощение в области  $3530 \text{ см}^{-1}$ , а сложноэфирный карбонил —  $1730 \text{ см}^{-1}$ .

При синтезе соединений VII нами установлено, что пиперидоны I—III не реагируют как с карбалкоксиметилтрифенилфосфораном [3], так и диэтиловым эфиром карбэтоксиметилфосфоновой кислоты [4]. Реакция фосфорана с пиперидоном I легко протекает при катализе бензойной кислотой [5], и экзоциклический эфир получается с выходом более 60%. Строение VII подтверждено ИК спектром, где экзометиленовая связь имеет поглощение в области  $1660 \text{ см}^{-1}$ , а сложноэфирный карбонил —  $1720 \text{ см}^{-1}$ . Соединение VII легко гидрируется Pt катализатором с образованием эфира пиперидин-4-уксусной кислоты VIII, в ИК спектре которого полностью исчезает поглощение непредельной связи.



Полученные эфиры IV—VIII гидролизованы до соответствующих натриевых солей, взаимодействием которых с  $\gamma$ -аминопропилхлоридами в диметилформамиде получены аминоэфиры IX—XXV. Структура полученных аминоэфиров также подтверждена ИК спектрами, где во всех случаях сложное карбонильное поглощение имеет поглощение в области  $1720\text{--}1730\text{ см}^{-1}$ , непредельная связь— $1650\text{--}1660\text{ см}^{-1}$ , а неассоциированная гидроксильная группа— $3530\text{ см}^{-1}$ .

Полученные 17 новых аминоэфиров не обладают коронарорасширяющим и противовоспалительным действием. Центральное обезболивающее действие испытуемых соединений осуществляли на белых мышцах по тесту «горячей пластинки». Соединения проверялись в дозах  $20\text{--}100\text{ мг/кг}$  при внутрибрюшинном введении. Периферический обезболивающий эффект оценивали на изолированных нервах лягушки—проводниковая анестезия, и на роговице глаза интактных кроликов—поверхностная анестезия. В качестве контрольных препаратов использовали морфин (анальгезия), новокаин и дикаин (анестезия).

Установлено, что только соединение XVI проявило болеутоляющий эффект. Изучение местноанестезирующей активности испытуемых соединений показало, что в концентрации  $0,25\text{--}0,5\%$  они обладали местноанестезирующим действием, активность которых колебалась в пределах  $20\text{--}38\%$ . Поверхностной анестезии соединения не вызывали.

ИК спектры сняты на приборе UR-20.

*1-Метил-4-окси-4-карбэтоксиметиленипиперидин (IV).* К 39,2 г (0,6 г-ат) цинка при перемешивании добавляют 20 мл раствора, полученного из 66,8 г (0,4 моля) этилбромацетата, 100 мл абс. бензола, 100 мл эфира, и нагревают при 60° до начала реакции. Прикапывают остальную часть раствора, нагревание продолжают еще 1,5 ч. Прикапывают 22,6 г (0,02 моля) 1-метилпиперидона-4 и продолжают нагревание еще 2 ч. Комплекс разлагают 100 мл 10% соляной кислоты при комнатной температуре, нейтрализуют поташом, экстрапируют смесью эфира и хлористого метилена, сушат над сульфатом магния. После удаления растворителей остаток перегоняют в вакууме. Получено 28,3 г (70,4%) IV, т. кип. 122°/6 мм,  $n_D^{20}$  1,4715,  $d_4^{20}$  1,0545. Найдено %: С 59,59; Н 10,00; N 6,61.  $C_{10}H_{19}NO_3$ . Вычислено %: С 59,67; Н 9,51; N 6,95.

*1,2,5-Триметил-4-окси-4-карбэтоксиметиленипиперидин (V).* Аналогично из 18,2 г (0,28 г-ат) цинка, 30 г (0,18 моля) этилбромацетата и 20,7 г (0,14 моля) 1,2,5-триметилпиперидона-4 получено 19,9 г (62,2%) V, т. кип. 132—136°/5 мм,  $n_D^{20}$  1,4735,  $d_4^{20}$  1,0195. Найдено %: С 63,00; Н 10,80; N 6,48.  $C_{12}H_{23}NO_3$ . Вычислено %: С 62,84; Н 10,10; N 6,11. Если комплекс разложить 130 мл ледяной уксусной кислоты, нейтрализовать аммиаком и экстрагировать хлористым метиленом, то выход достигнет 68%.

*1,2,5,6-Тетраметил-4-окси-4-карбэтоксиметиленипиперидин (VI).* Аналогично из 18 г (0,28 г-ат) цинка, 30 г (0,18 моля) этилбромацетата и 20 г (0,14 моля) 1,2,5,6-тетраметилпиперидона-4 с последующим разложением комплекса ледяной уксусной кислотой и экстракцией хлористым метиленом получено 17,5 г (58,0%) VI, т. кип. 128°/3 мм,  $n_D^{20}$  1,4760,  $d_4^{20}$  1,0240. Найдено %: С 64,00; Н 10,10; N 6,22.  $C_{13}H_{25}NO_3$ . Вычислено %: С 64,16; Н 10,35; N 5,76.

*1-Метил-4-карбэтоксиметилиденпиперидин (VII).* Смесью 2 г (0,017 моля) 1-метилпиперидона-4 и 5,9 г (0,017 моля) карбэтоксиметилентрифенилфосфорана [3] в среде 20 мл ксилола и в присутствии нескольких кристаллов бензойной кислоты нагревают 6 ч. Ксилол отгоняют, экстрагируют петролевым эфиром, после удаления которого остаток перегоняют в вакууме. Получают 2,06 г (66,1%) VII, т. кип. 95°/3 мм,  $n_D^{20}$  1,4818,  $d_4^{20}$  0,9800. Найдено %: С 65,78; Н 9,38; N 7,79.  $C_{10}H_{17}NO_2$ . Вычислено %: С 65,54; Н 9,34; N 7,63.

*1-Метил-4-карбэтоксиметиленипиперидин (VIII).* 3,66 г (0,02 моля) VII растворяют в абс. этаноле и в присутствии Pt катализатора гидрируют в атмосфере водорода 3 дня. Катализатор фильтруют, спирт отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 2,9 г (78,5%) VIII, т. кип. 105°/10 мм,  $n_D^{20}$  1,4498,  $d_4^{20}$  0,9440. Найдено %: С 64,47; Н 10,52; N 7,30.  $C_{10}H_{19}NO_2$ . Вычислено %: С 64,83; Н 10,33; N 7,56.

Аминофены IX—XIX

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R	Выход, %	Т. кип., °С/мм. рт.	M <sup>20</sup> D	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	C, %		H, %		N, %		Т. пл. гидроксидов и оксалатов, °С	N, %	
									найденно	вычислено	найденно	вычислено	найденно	вычислено		найденно	вычислено
IX	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	43	185—190/6	1,4760	0,9852	64,61	64,96	10,62	10,82	9,21	8,88	118	7,90	7,98
X	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		40	198—203/5	1,4910	1,0184	66,47	66,23	10,58	10,45	9,00	8,56	115	7,80	7,71
XI	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		52	201—206/4	1,4980	1,0701	62,28	62,19	9,58	9,75	8,53	8,62	—	—	—
XII	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	39	165—167/3	1,4772	1,0085	63,00	63,42	10,30	10,24	9,64	9,81	135	8,51	8,69
XIII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		59	210/5	1,4931	1,0267	68,81	68,23	10,53	10,58	8,18	8,23	155	7,42	7,35
XIV	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		54	190—195/2	1,4861	1,0622	62,70	63,12	10,20	9,93	8,22	8,01	122	7,00	7,38
XV	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	46	173—178/2	1,4802	0,9952	65,45	65,75	10,06	10,96	8,54	8,65	128	7,60	7,67
XVI	H	H	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	43	182—185/7	1,4722	0,9809	61,80	61,27	10,96	11,01	10,93	10,20	164**	3,28	3,36
XVII	H	H	H		57	210—215/6	1,4938	1,0831	60,14	59,97	8,96	9,32	9,81	9,32	116—118*	7,31	7,17
XVIII	H	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	38	170—172/6	1,4772	1,0210	60,66	60,43	10,28	11,06	10,12	10,83	124*	7,89	8,03
XIX	H	H	H		39	189/5	1,4910	1,0217	65,02	64,39	10,29	10,05	10,01	9,38	178*	7,18	7,37

\*\* Подметилат.

Аминофилы XX—XXIII

Соединение	R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	С, %		Н, %		N, %		Т. пл., гидроксид и оксалат, °С	N, %	
						найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено		найдено	вычислено
XX	<chem>N(C2H5)2</chem>	49	163—165/5	1,4790	0,9379	66,45	66,10	10,38	10,22	10,67	10,80	142*	8,42	8,13
XXI	<chem>N1CCOCC1</chem>	48	185—189/5	1,4956	1,0441	63,54	63,73	9,55	9,20	9,73	9,91	гипроскоп.*	8,62	8,78
XXII	<chem>(CH3)2N1CCOCC1</chem>	47	140/3	1,4800	0,9710	64,83	64,95	9,70	9,98	11,15	11,64	185	9,97	10,11
XXIII	<chem>N1CCOCC1</chem>	45	165/5	1,4940	0,9752	68,12	68,53	9,23	9,98	10,00	9,98	245	8,15	8,83

Аминофилы XXIV—XXV

Соединение	R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	С, %		Н, %		N, %		Т. пл., гидроксид и оксалат, °С	N, %	
						найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено		найдено	вычислено
XXIV	<chem>N(CH3)2</chem>	47	146/6	1,4608	0,9546	64,22	64,29	11,10	10,72	11,45	11,55	205	9,95	10,03
XXV	<chem>N1CCOCC1</chem>	48	178—180/5	1,4800	1,0291	67,50	67,58	10,66	9,84	9,34	9,84	198	8,28	8,71

Таблица 3

Таблица 2

*Общий метод синтеза аминоэфиров IX—XXV.* Смесь 8 мл 20% раствора NaOH и 0,02 моля одного из синтезированных эфиров IV—VIII нагревают при 30° 2 ч. Экстрагируют эфиром, водный слой упаривают до суха. К полученной натриевой соли добавляют 30 мл ДМФА, 0,02 моля  $\gamma$ -N,N'-диалкиламинопропилхлорида и при перемешивании нагревают 8—10 ч при 100—110°. Растворитель отгоняют, остаток экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Данные приведены в табл. 1—3.

**ՊԻՊԵՐԻԴԻՆԱՅԻՆ ՇԱՐՔԻ ՔԱՅԱԽԱՔՔՈՒՆԵՐԻ  
ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ**

Ռ. Հ. ԿՈՒՐՈՅԱՆ, Լ. Հ. ՀԱԿՈՑՅԱՆ, Ս. Հ. ՎԱՐԿԱՆՅԱՆ,  
Լ. Կ. ԴՈՒՐԿԱՐՅԱՆ և Է. Վ. ՎԼԱՍԵՆԿՈ

*Սինթեզված են պիպերիդինային շարքի քայտաթթուների և շահագնացած թթուների մի շարք ածանցյալներ: Կենսաբանական փորձարկումները ցույց են տվել, որ մի քանի ամինոէսթերներ ցուցաբերում են թույլ արտահայտված անալգետիկ ակտիվություն:*

**SYNTHESIS OF ACETIC ACID DERIVATIVES OF THE  
PIPERIDINE SERIES**

R. A. KUROYAN, L. A. AKOPIAN, S. A. VARTANIAN, L. K. DURGARIAN  
and E. V. VLASENKO

Several acetic acid and unsaturated acid derivatives of the piperidine series have been synthesized. Biological experiments have shown that some of their aminoesters exhibit weakly expressed analgesic activity.

**Л И Т Е Р А Т У Р А**

1. P. A. Куроян, Л. А. Акопян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 34, 56 (1981).
2. Н. С. Простаков, В. Т. Плешкова, ХГС, 1968, 1050.
3. O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rügge, G. Ryser, P. Zeller, Helv. Chim. Acta, 40, 1242 (1957).
4. J. Wollinsky, K. Z. Erickson, J. Org. Chem., 30, 2208 (1965).
5. Ch. Rüchandt, S. Eichler, P. Panse, Angew. Chem., 75, 858 (1963).