

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, №4, 2011 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.484.34 + 547-304.2 + 547.593.3

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ N-АЛКИЛИМИНОВ С АЦЕТОУКСУСНЫМ
ЭФИРОМ

М. С. САРГСЯН, С. С. АЙОЦЯН, А. Х. ХАЧАТРЯН,
А. Э. БАДАСЯН и С. Г. КОНЬКОВА

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт органической химии
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

Поступило 31 III 2011

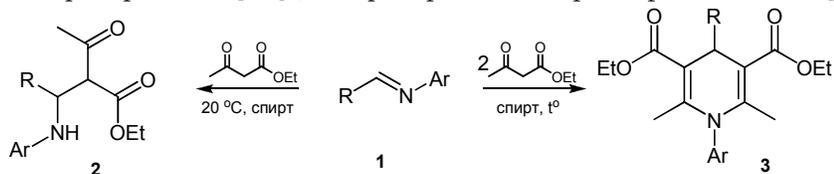
Показано, что взаимодействием N-алкилиминов с ацетоуксусным эфиром при комнатной температуре в спирте, в отличие от N-арилиминов, приводящих в тех же реакциях к производным 1,4-дигидропиридина, получают в основном 3-замещенные 5-N-алкиламино-2,4-диэтоксикарбонил-1-метил-4-циклогексен-1-олы. Установлено, что в зависимости от характера алкильного заместителя в имидах направление реакции может меняться, приводя к образованию 3-замещенных-2,4-диэтоксикарбонил-5-гидрокси-5-метилциклогексан-1-онов. Полученные данные свидетельствуют о том, что протекание одного из трех возможных направлений реакций зависит от характера амина, образующегося в ходе реакции.

Библ. ссылок 11.

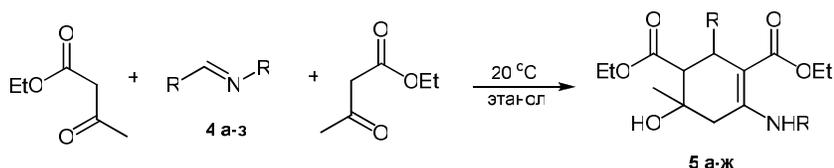
Известно, что циклогексеновое кольцо, содержащее аминную группу, входит в состав природных соединений [1] и биологически активных препаратов, в частности тамифлю [2]. В области синтеза производных аминоциклогексена недавно нами была найдена новая реакция N-алкилиминов с ацетилацетоном, приводящая при комнатной температуре к образованию производных циклогексена [3].

В настоящей работе исследовано взаимодействие ацетоуксусного эфира с N-алкилиминами. В литературе описана реакция ацетоуксусного эфира с N-арилиминами 1, приводящая при комнатной температуре

в этаноле к продуктам присоединения **2** [4], а при нагревании – к производным 1,4-дигидропиридина **3** [5,6] (модифицированный вариант реакции Ганча [7]).

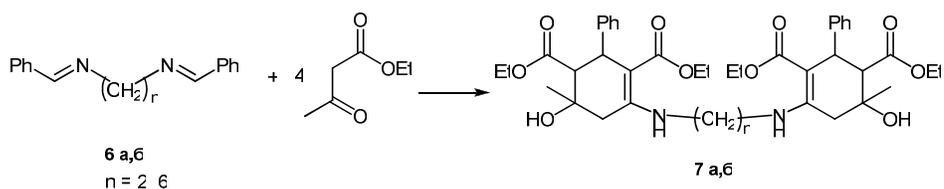


Проведенные нами исследования показали, что ацетоуксусный эфир реагирует с N-алкилиминами **4**, аналогично ацетилацетону, с образованием 3-замещенных-5-N-алкиламино-2,4-диэтоксикарбонил-1-метил-4-циклогексен-1-олов (**5а-ж**) с выходами 30-58%.



R = Ph, R' = (CH₂)₃OH (а); R = Ph, R' = (CH₂)₄OH (б); R = *p*-NO₂C₆H₄, R' = (CH₂)₂OH (в); R = Fu, R' = (CH₂)₂OH (г); R = Fu, R' = (CH₂)₃OH (д); R = Ph, R' = (CH₂)₂OH (е); R = Ph, R' = *n*-C₄H₉ (ж).

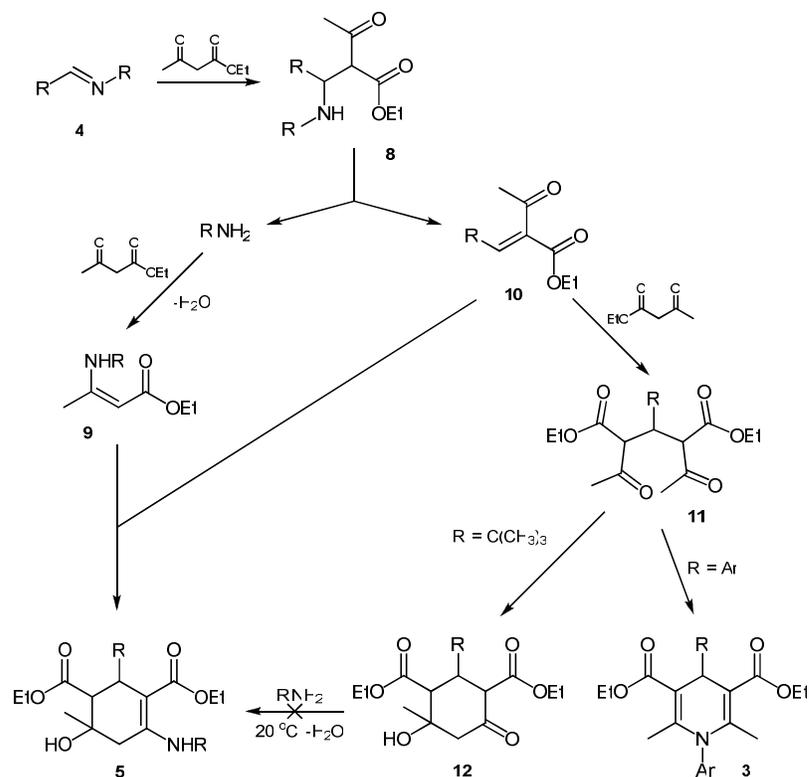
Аналогично ведут себя и полученные из этилен- и гексаметилендиаминов бис-имины **6**, образуя бис-продукты **7а** и **7б** с выходами 45 и 34%, соответственно.



Полученные данные свидетельствуют о том, что обнаруженная нами реакция N-алкилиминов с β-дикарбонильными соединениями, содержащими ацетильную группу, носит общий характер.

Различие в поведении N-алкилиминов и N-арилиминов при взаимодействии с ацетоуксусным эфиром, по-видимому, зависит от реакционной способности амина, образующегося на второй стадии при деаминировании β-аминодикарбонильного соединения **8**. Так, в то время, как амин при комнатной температуре реагирует с ацетоуксусным эфиром, образуя β-аминокротонат **9**, в этом случае, как было показано нами ранее

[8], в основном образуются производные аминокетогексенола **5**. Если же реакционная способность амина подавлена электронными ($R'=\text{Ar}$) или пространственными факторами ($R'=\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$), и аминокротонат **9** не получается в условиях реакции, то происходит присоединение ацетоуксусного эфира к халкону **10**, образуя промежуточное соединение **8**, приводя к аддукту Михаэля **11**. Последний при нагревании [5,6] может реагировать с ариламинами, образуя производные 1,4-дигидропиридина **3**, или подвергаться внутримолекулярной циклизации, превращаясь в производные циклогексанона **12**. Образование последних наводит на мысль о том, что аминокетогексенолы **5** могут получаться также из них. Однако такой путь для образования соединений **5** нереален, поскольку циклокетол **12** при комнатной температуре не реагирует с аминами. Согласно литературным данным, эта реакция протекает в кислой среде при нагревании [9]. С другой стороны, в реакционной среде всегда присутствует ацетоуксусный эфир (соотношение реагентов 1:2), который может реагировать с аминами, образуя аминокротонат **9**. Из сказанного следует, что в таких условиях вряд ли возможно наличие такого количества свободного амина, чтобы в результате реакции с циклокетолом **12** образовался продукт **5** с выходом 50%. Необходимо также отметить, что образование производных циклогексанона **12** иногда наблюдается и в тех случаях, когда получают соединения **5** (см. эксп. часть).



Полученные данные свидетельствуют о том, что производные аминокциклогексенола **5** или **7** при взаимодействии ацетоуксусного эфира с соответствующими алкилиминами, как и в случае ацетилацетона, образуются из промежуточного енаминона **9**. Следовательно, для целенаправленного синтеза производных аминокциклогексенола по приведенной схеме необходимым условием является образование аминокротоната **9** в условиях реакции.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе “Specord 75 IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе “Varian Mercury 300VX” с рабочей частотой 300.077 МГц в растворителе ДМСО- d_6 (внутренний стандарт – ТМС).

Общее описание взаимодействия иминов 4 а-з с ацетоуксусным эфиром. Раствор имиона **4** и ацетоуксусного эфира при мольном соотношении 1:2 в абс. этаноле выдерживали при комнатной температуре до прекращения выделения кристаллов (5-10 сут). Выпавшие кристаллы отфильтровывали, из фильтрата удаляли растворитель, при этом иногда снова выпадали кристаллы, которые объединяли с первоначальными. Общее количество кристаллов перекристаллизовывали из абс. этанола. Из фильтрата после удаления растворителя остается вязкая масса, из которой выделить конкретные вещества не удалось.

3-Фенил-5-N-(3-гидрокси)пропиламино-2,4-диэтоксикрбонил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (5а). Из 1.65 г (0.01 моля) имиона **4а** и 2.6 г (0.02 моля) ацетоуксусного эфира в 10 мл абс. этанола получили 1.7 г (41.9 %) **5а** с т.пл. 95-96°C [10].

3-Фенил-5-N-(4-гидрокси)бутиламино-2,4-диэтоксикрбонил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (5б). Из 1.77 г (0.01 моля) имиона **4б** и 2.6 г (0.02 моля) ацетоуксусного эфира в 10 мл абс. этанола получили 1.86 г (44.4%) **5б** с т.пл. 128-129°C [11].

3-(*l*-Нитро)фенил-5-N-(2-гидрокси)этиламино-2,4-диэтоксикрбонил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (5в). Из 1.94 г (0.01 моля) имиона **4в** и 2.6 г (0.02 моля) ацетоуксусного эфира в 10 мл абс. этанола получили 1.7 г (39 %) соединения **5в** с т.пл. 126°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3440-3220 (ОН, NH); 1725 (COO), 1645, 1580 (C=C-CO), 820, 870 (аром.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.23 (с, 3H, C(1), Me); 4.13 (с, 1H, C(1), OH); 2.35 (д, 1H, C(2), $J=10.9$); 4.21 (д, 1H, C(3), $J=10.9$); 2.50, 2.61 (оба д, по 1H, C(6), CH₂, $J=17.1$ и $J=17.3$); 1.07 (т, 3H, Me, C(2), COOCH₂Me, $J=7.1$); 3.59 (к, 2H, CH₂, C(2), COOCH₂, $J=5.3$); 0.71 (т, 3H, Me, C(4), COOCH₂Me, $J=7.1$); 3.60-3.75 (м, 2H, CH₂, C(4), COOCH₂); 3.21-3.42 (м, 2H, NCH₂); 3.88-4.05 (м, 2H, CH₂OH); 4.60 (т, 1H,

CH₂OH, $J=5.2$); 7.29-7.34 (м, 2H) и 7.98-8.04 (м, 2H, 4-NO₂Ph); 9.15 (т, 1H, NH, $J=5.7$).

3-Фурил-5-N-(2-гидрокси)этиламино-2,4-диэтоксикарбонил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (5г). Из 2.8 г (0.02 моля) имида **4г**, 5.2 г (0.04 моля) ацетоуксусного эфира в 12 мл абс. этанола получили 2.36 г (31%) соединения **5г** с т.пл. 78°C.

ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3400-3200 (OH, NH), 1730 (COO), 1650, 1580, 710 (C=C-CO), 1450 (Fu). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., Гц): 1.19 (с, 3H, C(1), Me); 4.04 (с, 1H, C(1), OH); 2.59 (д, 1H, C(2), $J=9.2$); 0.94, 1.18 (оба т, по 3H, Me, C(2), COOCH₂Me, Me, C(4), COOCH₂Me, $J=7.1$); 4.05 (к, 2H, CH₂, C(2), COOCH₂, $J=7.1$); 4.21 (д, 1H, C(3), $J=9.1$); 3.76, 3.92 (оба кд, по 1H, CH₂, C(4), COOCH₂, $J=7.1$); 2.36, 2.58 (оба д, по 1H, C(6), CH₂, $J=17.0$ и $J=16.9$); 5.79 (дт, 1H, H(3'), $J=0.9, 3.7$); 6.15 (дд, 1H, H(4'), $J=1.8, 3.1$), 7.20 (дд, 1H, H(5'), $J=0.7, 1.8$); 3.18-3.37 (м, 2H, NCH₂); 3.57 (к, 2H, CH₂OH, $J=5.4$); 4.56 (т, 1H, CH₂OH, $J=5.1$); 9.10 (т, 1H, NH, $J=5.6$).

3-Фурил-5-N-(3-гидрокси)пропиламино-2,4-диэтоксикарбонил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (5д). Из 1.6 г (0.01 моля) имида **4д** и 2.6 г (0.02 моля) ацетоуксусного эфира в 10 мл абс. этанола получили 2.15 г (54.4 %) соединения **5д** с т.пл. 90°C.

ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3400-3200 (OH, NH), 1700 (COO), 1640, 1580, 710 (C=C-CO), 1450 (Fu). ЯМР ¹H (δ , м.д., Гц): 1.19 (с, 3H, C(1), Me); 4.03 (с, 1H, C(1), OH); 2.59 (д, 1H, C(2), $J=9.2$); 4.19 (д, 1H, C(3), $J=9.1$); 2.37, 2.59 (оба д, по 1H, C(6), CH₂, $J=17.1$ и $J=17.0$); 1.18 (т, 3H, Me, C(2), COOCH₂Me, $J=7.1$); 4.06 (к, 2H, CH₂, C(2), COOCH₂, $J=7.1$); 0.94 (т, 3H, Me, C(4), COOCH₂Me, $J=7.1$); 3.76, 3.92 (оба дк, по 1H, CH₂, C(4), COOCH₂, $J=10.7, 7.1$ и $J=10.7, 7.1$); 5.78 (дт, 1H, C(3'), $J=0.8, 3.3$) и 6.15 (дд, 1H, C(4'), $J=3.2, 1.9$) и 7.20 (дд, 1H, C(5'), α -Fu, $J=0.7, 1.8$); 1.71 (п, 2H, CH₂CH₂CH₂, $J=6.6$), 3.20-3.39 (м, 2H, NCH₂); 3.53 (к, 2H, CH₂OH, $J=5.4$); 4.22 (т, 1H, CH₂OH, $J=5.0$); 8.99 (т, 1H, NH, $J=5.6$).

3-Фенил-5-N-(2-гидрокси)этиламино-2,4-диэтоксикарбонил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (5е). Из 1.49 г (0.01 моля) имида **4е**, 2.6 г (0.02 моля) ацетоуксусного эфира в 10 мл абс. этанола получили 0.35 г (8.9%) **5е** с т.пл. 94°C [8].

Взаимодействие N-бутилбензальдимида с ацетоуксусным эфиром. Из 1.3 г (0.008 моля) имида **4ж** и 2.2 г ацетоуксусного эфира в 8 мл абс. этанола получили 1.25 г смеси 3-фенил-5-N-*n*-бутиламино-2,4-диэтоксикарбонил-1-метил-4-циклогексен-1-ола (**5ж**) (86%) и 3-фенил-2,4-диэтоксикарбонил-5-гидрокси-5-метилциклогексан-1-она (**12**) (14%). В спектре ЯМР ¹H полученной смеси наблюдаются сигналы индивидуальных веществ **5ж** [10] и **12** [9].

N,N'-Ди-(2,4-диэтоксикарбонил-3-фенил-1-гидрокси-1-метил-4-циклогексен-5-ил)этилендиамин (7а). Из 2.4 г (0.01 моля) имида **6а**, 5.24 г (0.04 моля)

ацетоуксусного эфира в 15 мл абс. этанола получили 3.5 г (48.6 %) соединения **7а** с т.пл. 153°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3500 (ОН); 3280 (NH); 1700 (COO); 1620, 1590 (C=C-C=O); 720, 750 (аром.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.20 (с, 6H, C(1), Me, C(1'), Me); 3.89, 3.91 (оба с, по 1H, C(1), OH, C(1'), OH); 2.36, 2.40 (оба д, по 1H, C(2) и C(2'), $J=10.8$, $J=10.8$); 4.03, 4.05 (оба д, по 1H, C(3) и C(3'), $J=10.8$, $J=10.7$); 2.43 (д, 1H, $J=17.7$) и 2.58 (д, 2H, $J=17.0$) и 2.62 (д, 1H, $J=17.4$, C(6) и C(6'), CH_2); 1.02 (тд, 6H, 2Me, C(2) и C(2'), COOCH_2Me , $J=7.1$, 3.6); 3.93 (дд, 2H, OCH_2Me , C(2), $J=13.8$, 6.5) и 3.94 (дд, 2H, OCH_2Me , C(2'), $J=14.6$, 7.5); 0.59-0.70 (м, 6H, 2Me, C(4) и C(4'), COOCH_2Me); 3.59 (ддт, 2H, $J=10.6$, 7.1, 5.3) и 3.68-3.81 (м, 2H, C(4) и C(4'), COOCH_2); 6.95-7.18 (м, 10H, 2Ph); 3.38-3.49 (м, 4H, 2NCH_2); 9.04-9.15 (м, 2H, 2NH).

N,N'-Ди-(2,4-диэтоксикарбонил-3-фенил-1-гидрокси-1-метил-4-циклогексен-5-ил)гексаметилендиамин (7б). Из 1.5 г (0.005 моля) имина **6б**, 2.6 г (0.02 моля) ацетоуксусного эфира в 10 мл абс. этанола получили 1.32 г (34%) соединения **7б** с т.пл. 169°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3520 (ОН); 3260 (NH); 1700 (COO); 1640, 1580 (C=C-C=O); 760, 780 (аром.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.19 (с, 6H, C(1), Me, C(1'), Me); 3.67 (шс, 2H, C(1) и C(1') – OH); 2.33 (д, 2H, C(2) и C(2'), $J=10.7$); 4.00 (д, 2H, C(3) и C(3'), $J=10.6$); 2.35 (д, 2H, $J=17.2$) и 2.55 (д, 2H, $J=17.4$, C(6) и C(6'), CH_2); 0.99 (т, 6H, 2Me, C(2) и C(2'), COOCH_2Me , $J=7.1$); 3.92 (к, 4H, C(2) и C(2'), OCH_2Me , $J=7.1$); 0.63 (т, 6H, 2Me, C(4) и C(4'), COOCH_2Me , $J=7.1$); 3.57 (кд, 2H, C(4), OCH_2 , $J=7.1$, 10.7) и 3.72 (кд, 2H, C(4'), OCH_2 , $J=7.1$, 10.6); 6.97-7.13 (м, 10H, 2Ph); 3.11-3.30 (м, 4H, 2NCH_2); 8.91 (т, 2H, 2NH, $J=5.2$); 1.44-1.51 (м, 4H) и 1.59-1.69 (м, 4H, $(\text{CH}_2)_4$).

Взаимодействие трет-бутилбензальдимины (4з, R'=C(CH₃)₃) с ацетоуксусным эфиром. Из 1.3 г (0.008 моля) имина **4з**, 2.09 г (0.016 моля) ацетоуксусного эфира в 10 мл абс. этанола получили 2 г (71.9%) 2,4-диэтоксикарбонил-5-гидрокси-5-метил-3-фенилциклогексан-1-она (**12**) с т.пл. 154°C [9].

Взаимодействие N(1,1-диметил-2-гидрокси)этилбензальдимины (4и, R'=C(CH₃)₂CH₂OH) с ацетоуксусным эфиром. Из 1.8 г (0.01 моля) имина **4и**, 2.6 г (0.02 моля) ацетоуксусного эфира в 10 мл абс. этанола получили 2.05 г (59%) соединения **12** с т.пл. 154°C [9].

**N-ԱՎՇԻԼԻՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ԱՑԵՏՈՔԱՑԱՆԱԹՔՎԻ ԷԹԻԼ ԷՍԹԵՐԻ
ՓՈՆԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ**

**Մ. Ս. ՄԱԳՍՅԱՆ, Ս. Ս. ՀԱՅՈՑՅԱՆ, Ա. Խ. ԽԱԶԱՏԴՅԱՆ,
Ա. Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ և Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱ**

Ցույց է տրվել, որ N-ավիլիմինների փոխազդեցությունը ացետոքսացալսաթվի էթիլ էսթերի հետ սպիրտում և սենյակային ջերմաստիճանում, ի տարբերություն N-արիլիմին-

ների, որոնց դեպքում ստացվում են 1,4-դիհիդրոպիրիդինի ածանցյալներ, բերում է հիմնականում 3-տեղակալված-5-N-ալիլիլամին-2,4-դիէթօքսիկարբոնիլ-1-մեթիլ-4-ցիկլոհեքսեն-1-ոլերի առաջացմանը: Պարզվել է, որ կախված իմինում ալիլ տեղակալիչի բնույթից՝ փոխազդեցության ուղղությունը կարող է փոխվել՝ բերելով 3-տեղակալված 2,4-դիէթօքսիկարբոնիլ-5-հիդրօքսի-5-մեթիլ-4-ցիկլոհեքսեն-1-ոնի առաջացմանը:

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ փոխազդեցության երեք հնարավոր ուղղություններից որևէ մեկի իրականացվելը կախված է ռեակցիայի պայմաններում գոյացող ամինի բնույթից:

INTERACTION OF N-ALKYLIMINES WITH ETHYL ACETOACETATE

M. S. SARGSYAN, S. S. HAYOTSYAN, A. Kh. KHACHATRYAN
A. E. BADASYAN and S. G. KONKOVA

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
Institute of Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia
e-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com
tel.: +37493284843

It has been shown, that the interaction of N-alkylimines with ethyl acetoacetate at room temperature in ethanolic solution in contrast with the similar interaction of N-arylimines, which leads to the formation of derivatives of 1,4-dihydropyridines, is generally leading to the formation of 3-substituted 5-N-(alkyl)amino-2,4-diethoxycarbonyl-1-methyl-4-cyclohexen-1-ols. It has been ascertained that depending on the character of the alkyl substituent in imines the course of the reaction can be changed, leading to the formation of 3-substituted 2,4-diethoxycarbonyl-5-hydroxy-5-methylcyclohexan-1-ones.

The obtained data show that the choice between three possible courses of the interaction depends mainly on the character of the amine, forming as an intermediate during the reaction.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Geirsson J.K.F., Arnadottir L., Jonsson S. // Tetrahedron, 2004, v. 60, Iss. 41, p. 9149.
- [2] Ishikawa H., Suzuki T., Hayashi Y. // Angew. Chem. Intl. Ed., 2009, v. 48, p. 1304.
- [3] Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, 13-4, с. 392.
- [4] Schiff R. // Chem. Ber., 1898, Bd II, 131, S 1392.
- [5] Саусинь А.Э., Чекавичус Б.С., Лусис В.К., Дубур Г.Я. // ХГС, 1980, 14, с. 493.
- [6] Шнейкман А.К., Нестерова Е.Ю., Яценко Г.П., Чернышов А.И. // ХГС, 1986, 18, с. 1094.
- [7] Hantzsch A. // Lieb. Ann., 1882, 215, S. 1.
- [8] Конькова С.Г., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян М.С. // ЖОХ, 2008, т. 78, 14, с. 698.
- [9] Сорокин В.В., Григорьев А.В., Рамазанов А.К., Кривенько А.П. // ЖОрХ, 2000, т. 36, вып. 6, с. 815.
- [10] Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г. // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, 13-4, с. 504.
- [11] Айоцян С.С. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, 11-2, с. 134.