



2,68-2,79 м.д. Протоны  $\text{CH}_2\text{N}$  этоксиэтильного заместителя проявляются в виде двух триплетов при  $\delta$  2,58 м.д. и 2,57 м.д. с соотношением интенсивностей  $\sim 10:1$ . Такое же соотношение интенсивностей имеют сигналы  $\text{OCH}_3$  (3,22 м.д. и 3,15 м.д.) и протон у асимметричного атома углерода (3,84 м.д. и  $\sim 3,52$  м.д., перекрыт). В спектре этого соединения, записанном в  $\text{C}_6\text{D}_6$ , многие протоны также дают по два сигнала, но соотношение интенсивностей составляет  $\sim 2:1$ . Аксиальные и экваториальные протоны при  $\text{C}^3$  и  $\text{C}^5$  и аксиальные протоны при  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^6$  так же, как и в  $\text{CDCl}_3$ , дают по два сигнала одинаковой интенсивности. Протоны же фрагмента  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$  этоксиэтильного заместителя, метильной группы и протон у асимметричного атома углерода, а также группы  $\text{CH}_3\text{O}$  проявляются в виде двух сигналов с соотношением интенсивностей  $\sim 2:1$ . Таким образом, в менее полярном бензоле время жизни менее стабильной формы значительно возрастает.

Удвоение сигналов можно объяснить наличием асимметричного центра. На проекции

Ньюмена при вращении вокруг связи  $\text{C}^4\text{-C}_{\text{as}}$  хорошо видно, что отдельные атомы (и группы атомов) оказываются в различном окружении:

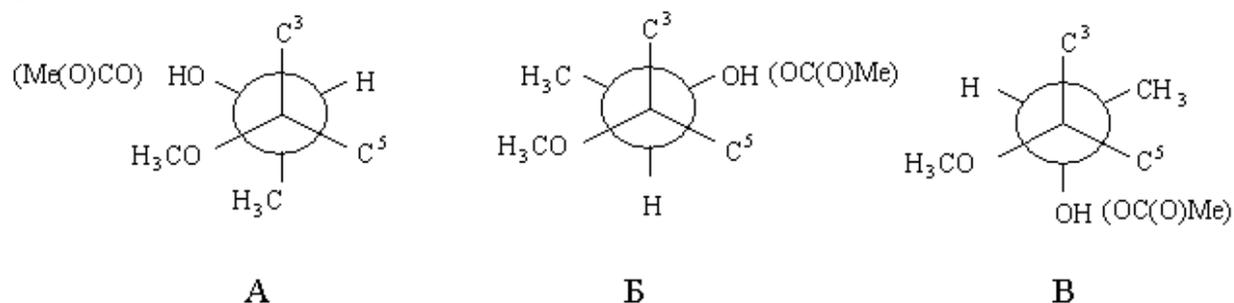


Рис.1

Так, окружение  $\text{OCH}_3$  группы меняется на всех проекциях Ньюмена. При этом расположение  $\text{OCH}_3$  и  $\text{OH}$  на двух проекциях (А и В) благоприятно для образования водородной связи.

Для сопоставления спектров ПМР был воспроизведен синтез полученного ранее 1-(2-этоксиэтил)-4-(1-гидроксиэтил)-4-этоксипиперидина (4). В спектре ПМР этого соединения, записанном в  $\text{C}_6\text{D}_6$ , экваториальные и аксиальные протоны при  $\text{C}^3$  и  $\text{C}^5$  и аксиальные протоны при  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^6$  также дают по два сигнала равной интенсивности: 1,44-1,53 м.д. и 1,53-1,62 м.д. ( $\text{C}^{3,5}\text{-H}_\beta$ ); 1,52-1,63 м.д. и 1,64-1,75 м.д. ( $\text{C}^{3,5}\text{-H}_\alpha$ ); 2,13-2,23 м.д. и 2,31-2,41 м.д. ( $\text{C}^{2,6}\text{-H}_\alpha$ ). Экваториальные протоны при  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^6$  проявляются в виде одного сигнала в области 2,56-2,64 м.д. Четыре сигнала дают протоны  $\text{CH}_2\text{O}$  этоксиэтильного заместителя. При этом сигналы представлены в виде квартетов большей (3,04 м.д. и 3,16 м.д.) и меньшей (3,07 м.д. и 3,19 м.д.) интенсивности. Интенсивность каждой пары большего и меньшего квартета равна одному протону. Протон у асимметричного атома углерода проявляется в виде квартета при  $\delta$  3,58 м.д.

С целью изучения фармакологических свойств синтезированы с хорошими выходами (60-70%) сложные эфиры вторичного спирта (3) – ацетат (5), пропионат (6), бензоат (7). Ацилирование проводили хлорангидридами кислот в сухом хлороформе. Структура соединений подтверждалась результатами элементного анализа и данными ИК и ПМР спектров. В ИК спектрах эфиров (5-7) присутствуют полосы поглощения сложноэфирной группы: карбонила ( $1716\text{-}1736\text{ см}^{-1}$ ) и связи  $\text{C-O-C}$  ( $1244\text{ см}^{-1}$  у ацетата,  $1192\text{ см}^{-1}$  у пропионата и  $1276\text{ см}^{-1}$  у бензоата).

В спектре ПМР соли ацетата (**5, ГХ**), записанном в  $D_2O$ , имеется два дублетных сигнала протонов  $CH_3$  у асимметрического атома углерода (0,96 м.д. и 1,03 м.д.) и два синглета  $CH_3$  ацетильной группы (1,92 м.д. и 1,89 м.д.). Протон у асимметрического атома углерода также дает два квартетных сигнала (3,83 м.д. и 4,91 м.д.). Аксиальные и экваториальные протоны при  $C^3$  и  $C^5$  дают по два сигнала равной интенсивности: 1,63-1,76 м.д. и 1,76-1,89 м.д., 1,76-1,85 м.д. и 2,00-2,09 м.д. соответственно. Метоксигруппа дает три сигнала: 3,11 с, 3,06 с, 3,08 с. При этом слабые сигналы сдвинуты в сильное поле. На рисунке 1 видно, что метоксигруппа, в отличие от других групп, занимает три разных положения.

В спектре ПМР соли пропионата (**6, ОК**), записанном в  $CDCl_3$ , протоны группы  $CH_3$  пропионильного остатка дают триплетный сигнал при  $\delta$  1,12 м.д., группа  $CH_3$  у асимметрического атома углерода проявляется в виде дублета с центром 1,17 м.д. Протон у  $C_{as}$  дает квартет при  $\delta$  5,04 м.д. Протоны  $CH_3O$  дают синглетный сигнал в области 3,23 м.д.

В спектре ПМР соли бензоата (**7, ОК**), записанном в  $CDCl_3$ , имеется дублетный сигнал протонов  $CH_3$  у асимметрического атома углерода (1,31 м.д.). Квартет протона у  $C_{as}$  находится в области 5,24 м.д. Имеются также сигналы ароматических протонов и ОН щавелевой кислоты (широкий сигнал в области 9,33 м.д.).

### Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений записаны на приборе «Specord M-80» в таблетках KBr для кристаллических образцов и в тонком слое для жидких. ПМР-спектры сняты на спектрометре «Mercury-300», внутренний или внешний эталон – ГМДС. Ход реакций контролировали с помощью ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» (элюент – изопропанол : раствор аммиака - 9,3:0,7. и «Alufol» (элюент – изопропанол).

**1-(2-Этоксиэтил)-4-(1-гидроксиэтил)-4-метоксипиперидин (3).** К смеси 1,3г (0,006 моль) кетона (1) в 30 мл этанола при охлаждении ледяной водой небольшими порциями прибавляли 0,15 г (0,006 моль)  $NaNH_4$ . реакционную массу перемешивали при комнатной температуре, затем 2 ч нагревали при  $60^{\circ}C$  (контроль с помощью ТСХ). Растворитель отгоняли, к остатку приливали 5 мл б н. раствора NaOH и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили  $MgSO_4$ , растворитель упаривали. Получили 1,32 г (81,5%) продукта (3) в виде масла. При прибавлении к раствору основания (3) щавелевой кислоты в этаноле получили оксалат (3, ОК) с т.пл.  $132-133^{\circ}C$  (из этилацетата).

**1-(2-Этоксиэтил)-4-(1-ацетилоксиэтил)-4-метоксипиперидин (5).** К 1,0 г (0,004 моль) спирта (3) в 5 мл хлороформа добавляли 0,34 г (0,004 моль) хлористого ацетила (наблюдалось разогревание и потемнение смеси) и оставляли реакционную массу на 48 ч при комнатной температуре (контроль с помощью ТСХ). Затем прикапывали эфир до помутнения и оставляли кристаллизаться при охлаждении. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали несколько раз эфиром. Получали 0,8 г (67,8%) гидрохлорида (5, ГХ) с т.пл.  $146-148^{\circ}C$  (из эфира).

**1-(2-Этоксиэтил)-4-(1-пропионилоксиэтил)-4-метоксипиперидин (6).** К 0,5 г (0,002 моль) спирта (3) в 5 мл сухого хлороформа добавляли 0,19 г (0,002 моль) хлористого пропионила. Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре 24 ч (контроль с помощью ТСХ). Избыток реагентов отгоняли, остаток подщелачивали содой до pH 10 и экстрагировали бензолом. После сушки экстракта

над MgSO<sub>4</sub> получили 0,4 г (61,5%) продукта (6) в виде масла, из которого получили оксалат (6, ОК) с т.пл. 150-152<sup>0</sup>С (из этилацетата).

**1-(2-Этоксиэтил)-4-(1-бензоилоксиэтил)-4-метоксипиперидин (7).** К 1,0 г (0,004 моль) спирта (3) в 5 мл сухого хлороформа добавляли 0,18 г (0,0012 моль) хлористого бензоила. Наблюдалось разогревание и потемнение смеси. Реакционную массу оставляли при комнатной температуре 48 ч (контроль с помощью ТСХ). Затем растворитель отгоняли, остаток подкисляли HCl (1:1) до pH 3, экстрагировали бензолом. Воднокислый раствор подщелачивали, экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, осушитель отфильтровывали, растворитель упаривали и получили 1,0 г (68,9%) продукта (7). Обработкой выделенного основания (7) раствором щавелевой кислоты в этилацетате получили оксалат (7, ОК) с т.пл. 168-170<sup>0</sup>С (из этилацетата).

Результаты элементного анализа синтезированных соединений (3)-(5-7) приведены в табл. 1, спектральные данные – в табл. 2.

Таблица 1. Выходы, физико-химические данные и результаты элементного анализа вторичного спирта (3) и его сложных эфиров (5-7)

соединение	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %			Брутто- формула	Вычислено, %		
			C	H	N(Cl)		C	H	N(Cl)
3	81,5	Масло	62,18	10,87	6,34	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	62,30	10,89	6,05
3, ОК	74,7	132-133	52,30	8,60	4,30	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>7</sub>	52,32	8,47	4,36
5	56,3	Масло	61,51	9,93	-	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	61,51	9,95	-
5, ГХ	67,8	146-148	54,98	9,44	(10,58)	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub>	54,87	9,21	(10,46)
6	61,5	Масло	62,95	10,39	-	ClNO <sub>4</sub>	62,69	10,17	-
6, ОК	73,0	150-152	54,43	8,22	4,00	C <sub>15</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub>	54,09	8,28	3,71
7	68,9	Масло	69,32	9,04	-	C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>8</sub>	68,02	8,71	-
7, ОК	71,6	168-170	59,16	7,80	3,58	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub>	59,28	7,34	3,29
						C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>8</sub>			

Примечание. ГХ – гидрохлорид, ОК – оксалат.

Таблица 2. Данные ИК- и ПМР-спектров вторичного спирта (3, 4) и его сложных эфиров (5-7).

Соединение	ИК-спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	растворитель	Спектр ПМР, $\delta$ , м.д. ( $^{\circ}\text{J}$ , Гц)
1	2	3	4
3	3472(OH); 2976( $\text{C}-\text{H}_{\text{сп}^3}$ ); 1076(C-O-C)	$\text{CDCl}_3$	1,13д(6,3) и 1,20д(6,3), 3H(CH <sub>3</sub> ); 1,18т(7) и 1,19т(7), 3H(CH <sub>3</sub> ); 1,57-1,77м, 4H(C <sub>2</sub> <sup>3</sup> -H <sub>2</sub> , C <sub>3</sub> <sup>3</sup> -H <sub>2</sub> ); 2,14-2,24м и 2,26-2,36м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>4</sup> -H <sub>2</sub> ); 2,57т и 2,58т(б), 2H(CH <sub>2</sub> N); 2,6буш, 1H(OH); 2,68-2,79м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>4</sup> -H <sub>2</sub> ); 3,15с и 3,22с, 3H(OCH <sub>3</sub> ); 3,48кв(7), 2H(CH <sub>2</sub> O); 3,55т(б), 2H(CH <sub>2</sub> O); 3,52перек. и 3,48кв (б,3), 1H(C <sub>2</sub> -H) 0,99т(7) и 1,05т(7), 3H(CH <sub>3</sub> ); 1,10д(6,3) и 1,29д(6,3), 3H(CH <sub>3</sub> ); 1,49-1,58 м и 1,57-1,66, 2H(C <sub>2</sub> <sup>3</sup> -H <sub>2</sub> ); 1,57-1,69 м и 1,70-1,82 м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>3</sup> -H <sub>2</sub> ); 2,17-2,27 м и 2,29-2,39 м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>4</sup> -H <sub>2</sub> ); 2,52т (б), 2H(CH <sub>2</sub> N); 2,59-2,67 м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>4</sup> -H <sub>2</sub> ); 2,95с и 2,99с, 3H(CH <sub>3</sub> O); 3,20кв(7) и 3,23кв(7), 2H(CH <sub>2</sub> O); 3,43т(б), 2H(CH <sub>2</sub> O); 3,63кв(б,3) и 3,87кв (б,3), 1H(C <sub>2</sub> -H); 4,70шпр, 1H(CH
3, ОК	3368(OH); 2928, 2856( $\text{C}-\text{H}_{\text{сп}^3}$ ); 1128(C-O-C); 2670(NH <sup>+</sup> )	$\text{C}_6\text{D}_6$	0,98т(7) 3H(CH <sub>3</sub> ); 1,04т(7), 3H(CH <sub>3</sub> ); 1,05д(6,3), 3H(CH <sub>3</sub> ); 1,44-1,53 м и 1,53-1,62 м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>3</sup> -H <sub>2</sub> ); 1,52-1,63 м и 1,53-1,62 м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>3</sup> -H <sub>2</sub> ); 2,31-2,23 м и 2,31-2,41 м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>4</sup> -H <sub>2</sub> ); 2,51т (б), 2H(CH <sub>2</sub> N); 2,56-2,64 м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>4</sup> -H <sub>2</sub> ); 2,70 шпр, 1H(OH); 3,04кв(7), 3,16кв(7), 3,19кв(7), 2H(CH <sub>2</sub> O); 3,24т(7), 2H(CH <sub>2</sub> O); 3,43т(б), 2H(CH <sub>2</sub> O); 3,58кв (б,3), 1H(C <sub>2</sub> -H)
4		$\text{C}_6\text{D}_6$	
5	2944, 2832( $\text{C}-\text{H}_{\text{сп}^3}$ ); 1736 (C=O); 1096, 1112(C-O-C)	$\text{D}_2\text{O}$	0,99т(7) 3H(CH <sub>3</sub> ); 0,96д(6,6) и 1,03д(6,6), 3H(CH <sub>3</sub> ); 1,63-1,76 м и 1,76-1,89 м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>3</sup> -H <sub>2</sub> ); 1,76-1,85 м и 2,00-2,09 м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>3</sup> -H <sub>2</sub> ); 1,92с и 1,89с, 3H(CH <sub>3</sub> ); 2,89-3,05 м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>4</sup> -H <sub>2</sub> ); 3,06с, 3,08с, 3,11с, 3H(OCH <sub>3</sub> ); 3,15т(5,1), 2H(CH <sub>2</sub> N); 3,29-3,37 м, 2H(C <sub>2</sub> <sup>4</sup> -H <sub>2</sub> ); 3,41кв(7), 2H(CH <sub>2</sub> O); 3,62т(5,1), 2H(CH <sub>2</sub> O); 3,83кв (6,6), 1H(C <sub>2</sub> -H)
5, ГХ	2944, 2880( $\text{C}-\text{H}_{\text{сп}^3}$ ); 2776(NH <sup>+</sup> ) 1724 (C=O); 1252, 1124, 1080 (C-O-C)		

Продолжение таблицы 2.

1	2	3	4
6	2944, 2880(C-H <sub>амб</sub> ); 1736 (C=O); 1192, 1112, 1084 (C-O-C)	-	-
6, ОК	2936-2872(C-H <sub>амб</sub> ); 1736 (C=O); 1190, 1128, 1072 (C-O-C); 2655(NH <sup>+</sup> )	CDCl <sub>3</sub>	1,12π(7,5) 3H(CH <sub>3</sub> ); 1,16π(6,9), 3H(CH <sub>3</sub> ); 1,17д(6,6), 3H(CH <sub>3</sub> -C <sub>ω</sub> ); 1,82-1,96 м, 2H(C <sup>3,5</sup> -H <sub>β</sub> ); 2,04-2,16м, 2H (C <sup>3,5</sup> -H <sub>α</sub> ); 2,32кв(7,5), 2H(CH <sub>2</sub> ); 2,99м, 2H (C <sup>2,4</sup> -H <sub>α</sub> ); 3,22вр, 2H(CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> ); 3,23с, 3H(OCH <sub>3</sub> ); 3,46кв(6,9), 2H(CH <sub>2</sub> O); 3,57м, 2H(C <sup>3,4</sup> -H <sub>β</sub> ); 3,74вр, 2H(CH <sub>2</sub> O); 5,04кв (6,5), 1H(C <sub>ω</sub> -H)
7	2936, 2872(C-H <sub>амб</sub> ); 1716 (C=O); 1276, 1176, 1036 (C-O-C)	-	-
7, ОК	2936, 2816(C-H <sub>амб</sub> ); 2764(NH <sup>+</sup> ); 1712 (C=O); 1288, 1120, 1088 (C-O-C)	CDCl <sub>3</sub>	1,15π(7,5) 3H(CH <sub>3</sub> ); 1,31д(6,3), 3H(CH <sub>3</sub> -C <sub>ω</sub> ); 1,97м, 2H(C <sup>3,5</sup> -H <sub>α</sub> ); 2,27м, 2H (C <sup>3,5</sup> -H <sub>β</sub> ); 3,04м, 2H (C <sup>2,4</sup> -H <sub>α</sub> ); 3,23вр, 2H(CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> ); 3,74вр, 2H(CH <sub>2</sub> O); 3,24с и 3,31с, 3H(OCH <sub>3</sub> ); 3,45кв(7), 3H(CH <sub>2</sub> O); 3,62м, 2H(C <sup>2,4</sup> -H <sub>β</sub> ); 3,74 вр, 2H(CH <sub>2</sub> O); 5,24кв (6,3), 1H(C <sub>ω</sub> -H); 7,46π(~7,5), 2H(2C <sub>ω</sub> -H); 7,55π(~7,5), 1H(2C <sub>ω</sub> -H); 8,00π(~7,5), 2H(2C <sub>ω</sub> -H)

## Литература:

1. Kaldybay D.Praliev, Valentina K.Yu. Prosidol – New high – effective Analgesic Agent //Book of Abstracts: International Conference of natural Products and Physiologically Aktive Substances Novosibirsk, -1998. –P.143.
2. Науырызова Б.Ж. синтез, структура и свойства продуктов трансформации 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидина. Дисс. канд.хим.наук. –Алматы. – 2003. -132с.
3. Varma Rajiender S., Saini Rajesh K. Microwave – assisted reduction of carbonyl compounds in solid state using sodium borohydride supported on alumina // tetrahedron Lett. -1997. -38, №25. –С.4337-4338.