

СИНТЕЗ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИМИНОПРОИЗВОДНЫХ 1-(2-ЭТОКСИЭТИЛ)-4-ГИДРОКСИ-(И 4-АЛКОКСИ)-4- АЦЕТИЛПИПЕРИДИНОВ

Науырызова Б.Ж.

1-(2-Этоксипил)-4-ацетил-4-гидрокси-пиперидиннің имин туындыларының негізінде биологиялық активтілік көрсететін жаңа заттар алынды.

To study the pharmacological characteristics on the basis of methyl ether 1-(2-ethoxyethyl)-4-acetyl-4-hydroxypiperidine are synthesized imines, amines and compound esters of the previous.

Имины используются в качестве исходных при получении amino-производных. Известно большое число работ, где приведены методы конденсации карбонильных производных с аминами в среде органических растворителей в присутствии различных катализаторов [1, 2]. С целью получения иминов нами была исследована конденсация ряда первичных аминов (моноэтанолamina, монопропанолamina и аллиламина) с 1-(2-этоксипил)-4-гидрокси (и 4-алкокси) - 4-ацетилпиперидинами (1,2,3). Имины (4-9) получались в условиях “сухой” реакции, когда кетон и амин наносились на поверхность активной Al_2O_3 и оставлялись в герметически закрытой колбе. Взаимодействия кетонов (1,2,3) с моно-этанолamiном не наблюдалось ни при нагревании в бензоле (или толуоле) с отделением воды, ни на поверхности Al_2O_3 . В ИК-спектре не обнаруживалось даже следовых количеств соответствующего имина. Возможно, это связано с пространственной затрудненностью карбонильной группы и с влиянием группы OH, ослабляющим основность амина (pK_a , рассчитанная для эта-ноламина по методу Кларка и Перрена, равна $\sim 9,67$ ед.) [3]. С пропанолamiном ($pK_a \sim 10,22$) и аллиламином ($pK_a \sim 10,27$) в условиях “сухой” реакции имины получались с хорошими выходами (75-95%). При синтезе аминов (10-15) на основе иминов (4-9) восстанавливающим агентом служил борогидрид натрия. Восстановление проводили нагреванием раствора соответствующего азометина и $NaBH_4$ в изопропанолe при $60^{\circ}C$ в течение ~ 4 ч. Амины получались с высокими выходами (75-90%) и переводились в фармакологически приемлемые соли - диоксалаты (ДОК) и дигидохлориды (ДГХ).

В ИК-спектрах синтезированных соединений (10-15) сохраняются интенсивные полосы поглощения простой эфирной связи этоксиэтильного заместителя (~ 1120 cm^{-1}), исчезает полоса поглощения связи $C=N$ (~ 1656 cm^{-1}).

В спектре ПМР основания (10), записанном в C_6D_6 , четыре дублета дает группа CH_3 у асимметрического атома углерода, протон у асимметрического атома углерода проявляется в виде двух квартетов (2,21 м.д. и 3,50 м.д.). Это можно объяснить замедленным вращением гидроксипропиламиноэтильной группы относительно связи C^4-C_{as} (рис.1) и возможностью образование водородной связи. В спектре ПМР основания (11), записанном в $DMCO-d_6$, CH_3 -группа у асимметрического атома углерода проявляется в виде двух дублетов при δ 0,89 м.д. и 0,98 м.д. с соотношением интенсивностей $\sim 2:1$.

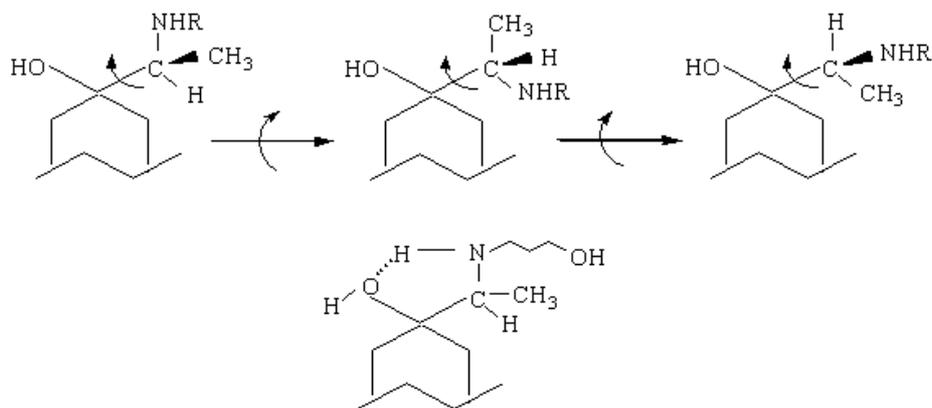


Рис.1

В спектре ПМР этилового эфира (15), записанном в C_6D_6 , метильная группа у C_{as} также дает два дублетных сигнала (0,85 м.д. и слабый 0,99 м.д.). Экваториальные и аксиальные протоны при C^3 , C^5 , а также аксиальные протоны при C^2 , C^6 дают по два сигнала равной интенсивности. Квартет протона у C_{as} находится в области 2,51 м.д. Протоны группы CH_2N аллильного заместителя проявляются, как и у соединения (14), в виде четырех дублетных сигналов (2,90 м.д., 2,92 м.д. и 3,19 м.д., 3,21 м.д.). Два квартетных сигнала дает CH_2O -группа этоксильного заместителя у C^4 (3,03 м.д. и 3,04 м.д.).

С целью изучения фармакологических свойств синтезированы сложные эфиры гидроксипропиламинопиперидинов. Ацетилировали хлористым ацетилем в сухом хлороформе при комнатной температуре. Структура синтезированных соединений (16, 17) подтверждалась с помощью ИК и ПМР спектров. В спектре ПМР соединения (16, ДГХ), записанном в D_2O , CH_3 -группа у асимметрического атома углерода проявляется в виде трех дублетов в области 1,00 м.д., 1,09 м.д. и 1,16 м.д. Экваториальные и аксиальные протоны при C^3 и C^5 перекрывают друг друга в области 1,50-2,08 м.д. Протоны CH_3 ацетильного остатка дают два синглетных сигнала при δ 1,91 м.д. и 1,92 м.д. В спектре соединения (17, ДОК), записанном в D_2O , также наблюдается два синглетных сигнала протонов CH_3 ацетильной группы (1,89 м.д. и 1,90 м.д.). CH_3 -группа у асимметрического атома углерода дает два дублетных сигнала в области 0,99 м.д. и 1,13 м.д. Протон у асимметрического атома углерода проявляется в виде двух квартетов (3,50 м.д. и 4,89 м.д.), соотношение интенсивностей $\sim 1:2$.

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-Этоксипропил)-4-ацетил-4-гидроксипиперидин (2). Получался по известной методике и его константы отвечали литературным данным.

1-(2-Этоксипропил)-4-ацетил-4-этоксипиперидин (3). Получался по известной методике и его константы отвечали литературным данным.

(3-гидрокси-пропилимино)этил]пиперидина (5) и 0,17 г (0,005 моль) боргидрида натрия получили 0,8 г (60,0%) основания (11). При обработке основания (11) раствором двух эквивалентной щавелевой кислоты получили диоксалат (11, ОК) с т.пл. 109-111⁰С (спирт+ этилацетат).

1-(2-Этоксипропиламино)-4-этокси-4-[1-(3-гидроксипропиламино)этил]пиперидин (12). В вышеописанных условиях из 2,0 г (0,007 моль) 1-(2-этоксипропиламино)-4-этокси-4-[1-(3-гидроксипропиламино)этил]пиперидина (6) и 0,25 г (0,007 моль) боргидрида натрия получили 1,24 г (61,4%) основания (12). При обработке основания (12) раствором двух эквивалентной щавелевой кислоты получили диоксалат (12, ОК) с т.пл. 108-110⁰С (спирт+ этилацетат).

1-(2-Этоксипропиламино)-4-гидрокси-4-[1-(аллиламино)этил]пиперидин (13). В вышеописанных условиях из 0,8 г (0,003 моль) 1-(2-этоксипропиламино)-4-гидрокси-4-[1-(аллиламино)этил]пиперидина (7) и 0,12 г (0,003 моль) боргидрида натрия получили 0,64 г (75,3%) основания (13). При обработке основания (13) раствором двух эквивалентной щавелевой кислоты получили диоксалат (13, ОК) с т.пл. 121-123⁰С (спирт+ этилацетат).

1-(2-Этоксипропиламино)-4-метокси-4-[1-(аллиламино)этил]пиперидин (14). В вышеописанных условиях из 1,7 г (0,006 моль) 1-(2-этоксипропиламино)-4-метокси-4-[1-(аллиламино)этил]пиперидина (8) и 0,24 г (0,006 моль) боргидрида натрия получили 1,4 г (81,9%) основания (14). При обработке основания (13) раствором HCl в изопропанол-гексане получили дигидрохлорид (14, ДГХ) с т.пл. 132-134⁰С (изопропанол-гексан).

1-(2-Этоксипропиламино)-4-этокси-4-[1-(аллиламино)этил]пиперидин (15). В вышеописанных условиях из 2,1 г (0,007 моль) 1-(2-этоксипропиламино)-4-этокси-4-[1-(аллиламино)этил]пиперидина (9) и 0,28 г (0,007 моль) боргидрида натрия получили 1,7 г (80,2%) основания (15). При обработке основания (15) раствором HCl в изопропанол-гексане получили дигидрохлорид (15, ДГХ) с т.пл. 185-187⁰С (изопропанол-гексан).

1-(2-Этоксипропиламино)-4-метокси-4-[1-(3-ацетоксипропиламино)этил]пиперидин (16). К 0,5 г (0,002 моль) 1-(2-этоксипропиламино)-4-метокси-4-[1-(3-ацетоксипропиламино)этил]пиперидина (11) в 5 мл сухого хлороформа добавляли по каплям 0,16 г (0,002 моль) хлористого ацетила в 2 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса, добавляли воду и экстрагировали бензолом. Экстракт сушили MgSO₄. осушитель отфильтровывали, растворитель упаривали и получили 0,3 г (52,6%) продукта (16). При обработке основания (16) раствором HCl в эфире получили дигидрохлорид (16, ДГХ) с т.пл. 135-137⁰С.

1-(2-Этоксипропиламино)-4-этокси-4-[1-(3-ацетоксипропиламино)этил]пиперидин (17). В вышеописанных условиях из 1,02 г (0,005 моль) 1-(2-этоксипропиламино)-4-этокси-4-[1-(3-ацетоксипропиламино)этил]пиперидина (12) и 0,4 г (0,005 моль) хлористого ацетила в 5 мл сухого хлороформа получили 0,83 г (81,4%) основания (17). При обработке основания (17) раствором двух эквивалентов щавелевой кислоты диоксалат (17, ДОК) с т.пл. 101-103⁰С.

Результаты элементного анализа синтезированных соединений приведены в табл. 1, спектральные данные – в табл. 2.

Литература:

1. Минбаев Б.У. Шиффовые основания. –Алматы. Наука, 1989. -140с.
2. Босяков Ю.Г., Кузьмина Н.Ю., Майшинова Г.Т., Логунов А.П. Синтез и пространственное строение азометинов тиоксофафоринанового ряда// ЖОХ. -1991. -61, №4. –С.868-874.
3. Кларк Дж., Перрен Д.Д. Предсказание силы органических оснований // успехи химии. -1967. –Т.ХХХУІ, №2. -С.289-311.