

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ГЛИКОЛЕЙ НА ОСНОВЕ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРИДИН-4-ОНА

© 2021 г. К. Б. Бажыкова*

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Казахстан, 050040 Алматы, просп. аль-Фараби, 71
*e-mail: bazhikova@bk.ru

Поступила в редакцию 08.12.2020 г.

После доработки 21.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Для получения несимметричных ацетиленсодержащих γ -гликолей исследовано взаимодействие 1-(2-этоксипропил)-4-кетопиперидина с пропаргиловым спиртом, этинилциклогексаном и разработаны условия синтеза соответствующих гликолей с удовлетворительными выходами. Исследованы некоторые превращения γ -гликолей. Установлено, что при взаимодействии γ -гликоля с бромистым этилом этерифицируется лишь ОН у четвертичного углеродного атома с образованием моноэтилового эфира, а в условиях реакции гидратаций циклизацией с отщеплением воды кетогликоля образуется спирокетон. Показано, что при каталитическом восстановлении 1-(2-этоксипропил)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидроксипиперидина при атмосферном давлении получается смесь насыщенного и непредельного продукта в соотношении 1:2. Проведены квантово-химические расчеты устойчивых конформеров соединений **3** и **7** методом RHF с базисным набором STO 3-21G. Расчеты выполнялись в программе Gaussian 09 с геометрической оптимизации молекул.

Ключевые слова: гидратация, гликоль, гидрохлорид, кетон, кетогликоль, пиперидон, пропаргиловый спирт, спирокетон, оксалат, циклизация, эфир

DOI: 10.31857/S0514749221020105

ВВЕДЕНИЕ

Ацетиленовые гликоли могут быть использованы не только в качестве синтонов, но и как соединения, проявляющие ту или иную биологическую активность. В частности, предложены для использования в медицине моноэфиры дивалеричных глицеринов ацетиленового ряда [1], проявляют бактерицидные свойства ферроценсодержащие ацетиленовые гликоли [2], не говоря уже о гликолях диацетиленового ряда, многие из которых обладают способностью стимулировать рост растений [3–4].

С целью получения новых потенциально биологически активных веществ ранее исследовано взаимодействие фармакофорного кетона 1-(2-этоксипропил)-4-оксопиперидина **1** с рядом ацетиленовых карбинолов [5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжении таких исследований нами в условиях реакции Фаворского при взаимодействии 1-(2-этоксипропил)-4-оксопиперидина **1** с пропаргиловым спиртом **2** и этинилциклогексанолом **4** получены гликоли **3** и **7** (схема 1, 2).

С целью разработки оптимальных условий взаимодействия кетона **1** с пропаргиловым спиртом **2** исследовано влияние количества едкого кали, температуры реакции и реакционной среды на выход 1-(2-этоксипропил)-4-(3-гидроксипропил)-4-пиперидола (**3**). Попытка получить гликоль **3** в жидком аммиаке не удалось.

Результаты опытов в других растворителях приведены в табл. 1.

Таблица 1. Параметры синтеза 1-(2-этоксиэтил)-4-(3-гидроксипропинил)-4-пиперида (3)

Растворитель	Соотношение пропаргилового спирта и КОН	Температура, °С	Выход, %
ДМФА	1:5	0	следы
ДМФА	1:5	20	45
Эфир	1:3	20	30
ТГФ	1:7	20	41 (65 ^а)

^а Выход неперегнанного гликоля

Как видно из табл. 1 наиболее высокий выход гликоля **3** получен при проведении реакции в ДМФА и ТГФ при прибавлении кетона **1** к смеси избытка едкого калия и пропаргилового спирта **2**. В ТГФ гликоль **3** получается достаточно чистый без перегонки. Перегонка снижает выход гликоля до 41%. При применении в качестве реакционной среды эфира выход гликоля **3** снижается.

На выходе продукта сказывается изменение температуры. Наилучшие результаты получены в интервале температур 10–20°С. При низкой температуре реакция не идет или идет очень медленно. Повышение температуры (выше 20°С) снижает выход продукта, в случае ДМФА происходит осмоление продукта.

Гликоль **3** представляет собой густое высококипящее желтоватое масло, быстро темнеющее на воздухе. Из кристаллических солей удалось получить лишь оксалат гликоля **3ОК**.

Взаимодействием гликоля **3** с бромистым этилом в ДМФА в присутствии КОН получен моноэтиловый эфир **4**, который обработкой щавелевой кислотой превращен в кристаллический оксалат **4ОК** (схема 1).

Полученный гликоль **7** после обычной обработки реакционной массы и отгонки растворителя кристаллизовался и был охарактеризован в виде основания **7** и гидрохлорида **7ГХ**.

Реакция пиперидона **1** с этинилциклогексанолом **6** осложняется одновременно идущей обрат-

Схема 1

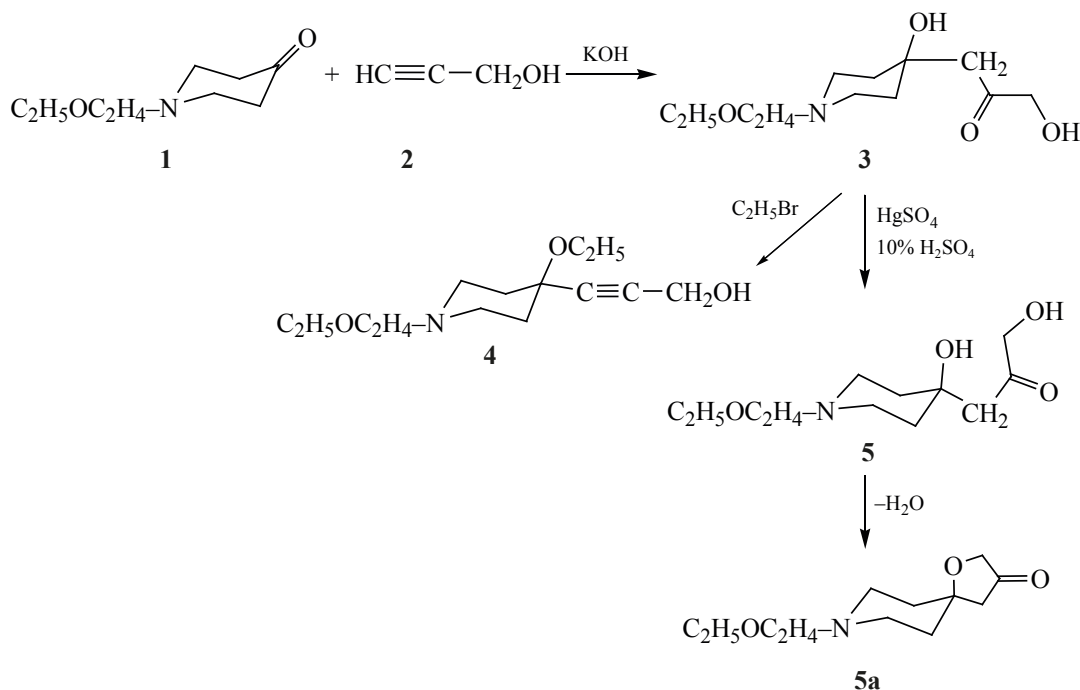
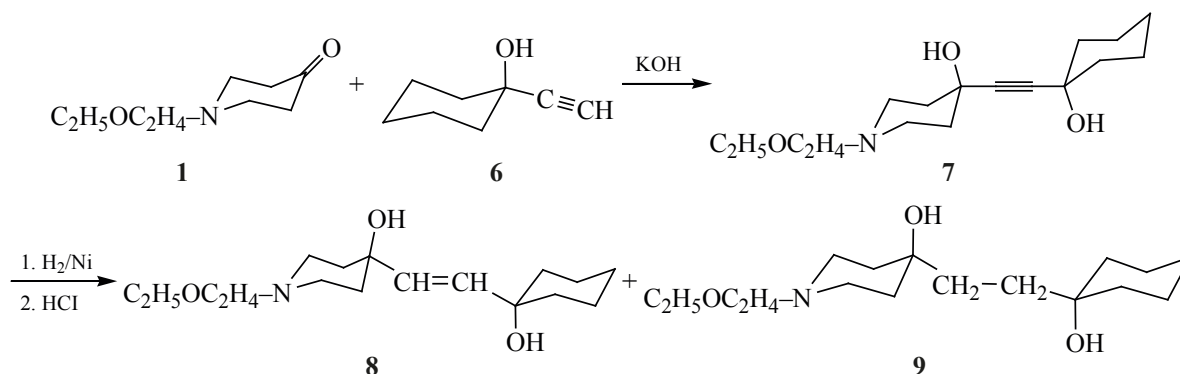


Схема 2



ной реакцией Фаворского, что приводит к образованию смеси продуктов (схема 3).

В частности, образуется заметное количество гликоля (10).

Данные элементного анализа и спектральные характеристики показывают, что этерифицируется лишь одна OH-группа. Учитывая большую стабильность алкоколятов третичного гидроксила, можно заключить что этерифицируется гидроксил у C⁴.

С целью получения насыщенного аналога проведено гидрирование гликоля 7 при атмосферном давлении на катализаторе никель Ренея. Гидрирования идет очень медленно, в ходе реакции добавлялась свежая порция катализатора. Спустя 40 ч гидрирования было остановлено, т.к. поглощения водорода практический не наблюдалось. По данным ТСХ в продукте гидрирования содержалось 2 вещества. При переводе смеси оснований в гидрохлориды с последующей кристаллизацией были выделены индивидуальные вещества: гидрохлорид непредельного гликоля 8 с т.пл. 180–182°C и гидрохлорид насыщенного гликоля 9 который закристаллизовать не удалось. Примерное соотношение выхода ненасыщенного и насыщенного продуктов гидрирования 9ГХ:10ГХ, 2:1.

Структура гликолей 3 и 7 и его продуктов превращений 4–9 подтверждались с помощью спектров ИК и ЯМР.

В ИК спектрах гликолей 3 и 7 имеются интенсивные полосы поглощения OH-группы (3344 и 3368 см⁻¹), связей, очень слабые полосы дизамещенной ацетиленовой связи (2240 см⁻¹), С–О–С (1112 и 1104 см⁻¹) и С–ОН (1072 см⁻¹). Слабую полосу 2240 см⁻¹ можно отнести к колебаниям С≡С.

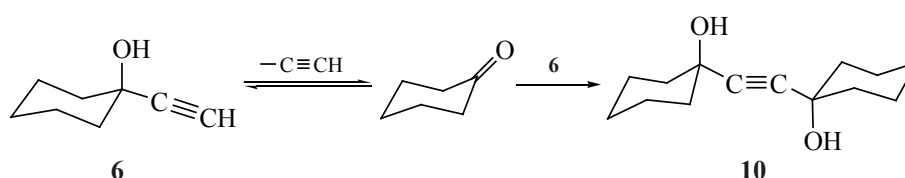
У оксалата гликоля 3ОК аналогичная полоса проявляется в области 2550 см⁻¹.

В спектре оксалата эфиров 4ОК наряду с широкой полосой OH (3288 см⁻¹) имеются сильная полоса С–О–С (1120 см⁻¹) и широкая полоса NH⁺ с максимумом 2648 см⁻¹.

ИК спектры соединений 9 и 10 мало различаются. Полосы поглощения OH проявляются в области 3260–3280 см⁻¹, NH⁺ (2650 см⁻¹), С–О–С связей (1120 см⁻¹). В спектре гидрохлорида появляется полоса поглощения С=С (1640 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H гликоля 3 имеется триплетный сигнал 3-Н (1.1 м.д.), неразрешенный мультиплет протонов кольца при С³ и С⁵ (1.90 м.д.), мультиплетный сигнал протонов (6H) групп СН₂, соседних с атомом азота (2.55 м.д.), кватрлет

Схема 3



(3.43 м.д.) и триплет (3.50 м.д.) групп CH_2O этоксильного заместителя, синглет $\text{CH}_2\text{C}\equiv$ пропаргильного остатка (4.17 м.д.) и синглет с интенсивностью 2Н двух групп ОН (5.25 м.д.).

В спектре ЯМР ^1H оксалата **3OK** сигналы сдвигаются в слабое поле, и протоны CH_2N^+ и CH_2O дают плохо разрешенный мультиплет в области 3.60–4.30 м.д.

Структура гликоля **3** подтверждается и спектром ЯМР ^{13}C . В спектре ЯМР ^{13}C , записанном в CDCl_3 , имеются сигналы 13 атомов углерода и полностью соответствуют составу соединений.

Структура этилового эфира **4** гликоля подтверждается спектром ЯМР ^1H . В спектре группа 3-Н этоксильного фрагмента имеют близкие по сдвигам сигналы (1.18 и 1.21 м.д.). Протоны соседних метиленовых групп дают два квартета в области 3.48 м.д. с $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц и 3.56 м.д. с $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, последний из которых относится к этоксильной группе у C^4 . Метиленовые протоны гидроксипропинильного заместителя, как и у гликоля **3**, проявляются в более сильном поле (4.19 м.д.).

Известно, что арилоксипропинилпиперидолы, в частности, *N*-метил-4-арилоксипропинил-4-пиперидолы, в условиях ртутной гидратации способны гидролизироваться по эфирной связи с образованием спирокетона [7, 8].

В ранних работах предполагается, что последний образуется в результате циклизации с отщеплением H_2O кетогликоля [6, 7].

С целью получения аналогичного спирокетона на основе гликоля **5** исследована гидратация последнего 10%-ной H_2SO_4 при 90–95°C в присутствии HgSO_4 . Даже при этой температуре реакция идет очень медленно, наблюдается осмоление и после перегонки продукта гидратации выход составлял 20%. По ИК спектру, записанному в CCl_4 , можно заключить, что продукт гидратации, перегоняющийся в узком интервале температур

108–110°C (1 мм рт.ст.), представляет собой смесь двух веществ – кетоспирта **5a** и спирокетона **5b** (схема 1).

В спектре имеются две полосы поглощения карбонила, одну из которых (1750 см^{-1}) можно отнести к спирокетону 3-оксо-8-(2-этоксиэтил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декану **5b**, а вторую (1712 см^{-1}) к 1-(2-этоксиэтил)-4-(2-оксо-3-гидроксипропил)-4-гидроксипиперидину (**5a**). Последнее подтверждается присутствием в ИК спектре полосы ОН (3488 см^{-1}), хотя результаты элементного анализа продукта гидратации больше отвечает спирокетону **5b**. В спектре ЯМР ^1H имеются синглетные сигналы 4.63 и 3.17 м.д., которые можно отнести к спирокетону **5b**, 3.40 и 2.41 м.д., связанные с резонансом протонов групп CH_2O и соответственно, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ кетоспирта **5a**. В различных экспериментах соотношение интенсивностей сигналов протонов этих групп и полос поглощения $\text{C}=\text{O}$ в ИК спектрах меняется, что может свидетельствовать о разном соотношении линейного **5a** и спироциклического продукта **5b** (схема 4).

В спектрах ЯМР ^1H гликоля **7** и его гидрохлорида **7ГХ** имеются триплетные сигналы 3-Н (1.03 м.д.). Протоны 2-Н циклогексанового кольца и при C^3 и C^5 пиперидинового цикла дают мультиплеты с центрами 1.55 м.д. у основания и 1.58 м.д. у гидрохлорида.

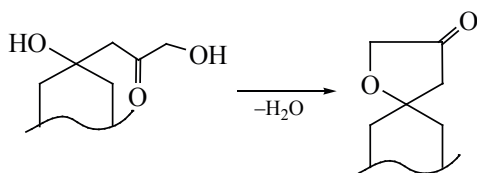
Для непредельного гликоля **7ГХ** записан спектр ЯМР ^{13}C . В спектре ЯМР ^{13}C , записанном в CDCl_3 , имеются 12 сигналов, из которых 5 сигналов отвечают по интенсивности 2 атомам углерода каждый. Присутствию в спектре сигналов 134.47 и 135.82 м.д. является дополнительным подтверждением непредельной структуры соединения **7**.

Для получения насыщенного аналога проведение гидрирование гликоля **7** при атмосферном давлении на катализаторе никель Ренея. Гидрирования идет очень медленно, в ходе реакции добавлялась свежая порция катализатора. Спустя 40 ч гидрирования было остановлено, т.к. поглощения водорода практически не наблюдалось. По данным ТСХ в продукте гидрирования содержалось 2 вещества (схема 2).

При переводе смеси оснований в гидрохлориды с последующей кристаллизацией были вы-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 2 2021

Схема 4



делены индивидуальные вещества: гидрохлорид непредельного гликоля **8** с т.пл. 180–182°C и гидрохлорид насыщенного гликоля **9** который закристаллизовать не удалось. Примерное соотношение выхода ненасыщенного и насыщенного продуктов гидрирования **9ГХ:10ГХ**, 2:1.

Структура соединений **8**, **9** подтверждалась с помощью спектров ИК и ЯМР. ИК спектры гидрохлоридов **8ГХ** и **9ГХ** мало различаются. Полосы поглощения ОН-группы проявляются в области 3260–3280 см⁻¹, NH⁺ – 2650 см⁻¹, С–О–С этоксильного заместителя при частоте 1120 см⁻¹. В спектре гидрохлорида **8** проявляется полоса поглощения С=С (1640 см⁻¹). В спектрах ЯМР гидрохлоридов **8** протоны СН₃-группы этоксильного заместителя дают триплетные сигналы в области 1.18 м.д. Протоны циклогексанового кольца проявляются в виде мультиплетов в области 1.24–1.75 м.д. протоны пиперидинового цикла дают по 4 сигнала, отвечающих аксиальным и экваториальным протонам. В спектре гидрохлорида **9** сигнал экваториальных протонов перекрываются мультиплетным сигналом двух СН₂-групп этиленового мостика (СН₂СН₂). В спектре ненасыщенного соединения **8ГХ** имеется 2 дублета, отвечающих двум протонам группы (НС=СН) 5.38 и 5.47 м.д.. Константа

взаимодействия этих протонов (13.0 Гц), а также отсутствие сильной полосы в области 960 см⁻¹ в ИК спектре, позволяет говорить о *цис*-структуре соединения **8**. В спектре соединения **9** в области 5–6 м.д. эти сигналы отсутствуют. Сигналы ОН протонов, по-видимому, из-за уширения в спектрах гидрохлоридов **8** и **9** обнаружить не удается.

Для непредельного гликоля **8ГХ** записан спектр ЯМР ¹³С (в CDCl₃). В спектре имеются 12 сигналов, из которых 5 сигналов отвечают по интенсивности двум атомам углерода каждый. Присутствие в спектре сигналов 134.47 и 135.82 м.д. является дополнительным подтверждением непредельной структуры соединения **8**.

С целью теоретического изучения строения возможных конформеров 1-(2-этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-гидроксипропин-1-ил]пиперидина при его растворении в дейтерированном хлороформе нами проведен квантово-химический расчет спектров ЯМР двух его конформеров и выполнено их сравнение с экспериментальным спектром ЯМР ¹³С (300 МГц, CDCl₃).

Сравнивались конформеры с положением пиперидинового цикла *кресло* и *ванна*. Расчеты проводились методом DFT B3LYP/6-311+G(2d,p),

Таблица 2. Экспериментальные и рассчитанные значения химических сдвигов ¹³С ЯМР (δ, м.д.) 1-(2-этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-гидроксипропин-1-ил]пиперидина в CDCl₃

Ядра	Эксперимент δ, м.д.	Расчет	
		конформер 1 δ, м.д.	конформер 2 δ, м.д.
СН ₃	16.04	13.14	12.82
2СН ₂ (С ^{3,5})	39.67	47.92	47.84
СН ₂ ОН	51.30	75.08	55.87
2СН ₂ (С ^{2,6})	51.45	56.52	62.77
СН ₂ N	58.30	53.48	55.64
С	66.75	63.03	69.13
ОСН ₂	67.30	75.08	78.26
СН ₂ О	69.2	78.83	78.52
≡С	84.5	109.31	106.91
С≡	89.30	112.80	109.84
R ²	–	0.89	0.96

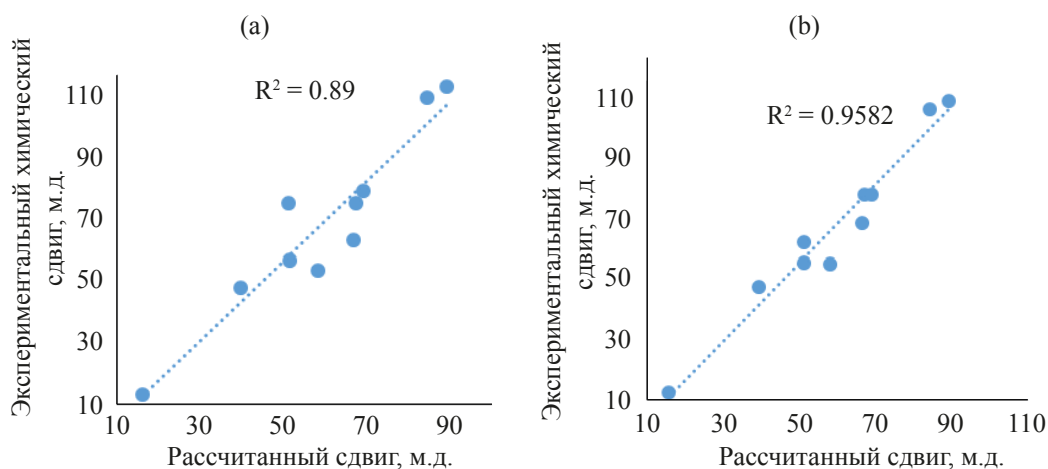


Рис. 1. График линейной корреляции между экспериментальными и рассчитанными значениями химических сдвигов 1-(2-этоксипропил)-4-гидрокси-4-[3-гидроксипропин-1-ил]пиперидина: (а) конформер 1, (б) конформер 2

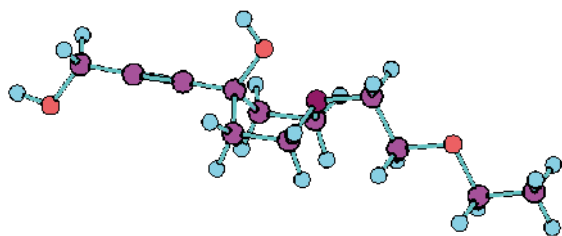


Рис. 2. Наиболее вероятная конформация 1-(2-этоксипропил)-4-гидрокси-4-[3-гидроксипропин-1-ил]пиперидина (конформер 2)

который успешно применяется для компьютерного моделирования спектров [9] органических соединений и расчета геометрических параметров молекул, в том числе на основе пиперидина [10].

Линейная корреляция между экспериментальными и рассчитанными значениями химических сдвигов показана на рис. 1.

Согласно полученным значениям химических сдвигов, приведенных в табл. 2, коэффициент корреляции рассчитанного спектра конформера 2 ванна (рис. 2) и экспериментальным спектра выше, чем у конформера 1, что указывает на предпочтительность данной конформации.

Описанные выше квантово-химические расчеты были выполнены для спектров ЯМР ^1H двух конформеров 1-(2-этоксипропил)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидроксипиперидина. Сравнивались конформации с положением пиперидинового цикла *кресло* (конформер 1) и *ванна*

Таблица 3. Экспериментальные и рассчитанные значения химических сдвигов ^1H ЯМР (δ , м.д.) 1-(2-этоксипропил)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидроксипиперидина в CDCl_3

Группы	Эксперимент δ , м.д.	Расчет	
		конформер 1 δ , м.д.	конформер 2 δ , м.д.
CH_3	1.03	0.84	0.88
5CH_2	1.55	1.22	1.20
2CH_2	1.55	1.46	1.51
CH_2N	2.40	2.29	2.98
OCH_2	3.34	3.09	3.25
CH_2O	3.40	4.04	3.40
R^2	—	0.92	0.89

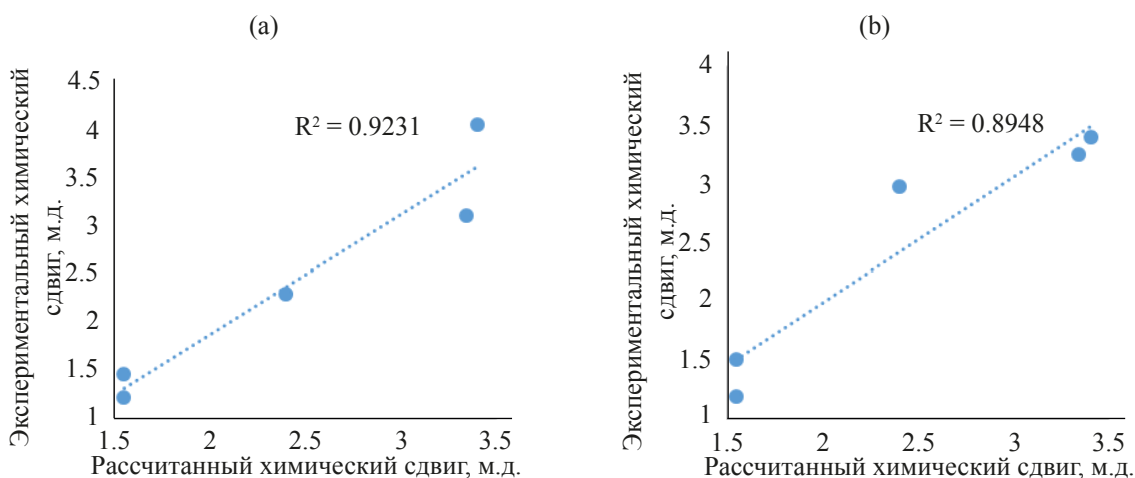


Рис. 3. График линейной корреляции между экспериментальными и рассчитанными значениями химических сдвигов 1-(2-этоксиэтил)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидроксипиперидина: (а) конформер 1, (б) конформер 2

(конформер 2). Результаты вычислений приведены в табл. 3.

Линейная корреляция между экспериментальными и рассчитанными значениями химических сдвигов показана на рис. 3.

Сравнение коэффициентов корреляции рассчитанных и экспериментальных химических сдвигов в спектре соединения **7** позволяет сделать вывод, что более вероятной является конформация *кресло* (конформер 1). Предполагаемая структура приведена на рис. 4.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений записаны на спектрометре «Spectrum M-80» фирмы «Цейс» в растворе CCl_4 и таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Mercury-300 с рабочей частотой 300 (^1H) и 75 (^{13}C) МГц. Температура плавления определена на приборе Stuart SMP 30. Квантово-химические расчеты устойчивых конформеров выполнены методом RHF с базисным набором STO 3-21G. Расчеты выполнялись в программе Gaussian 09 с геометрической оптимизацией молекул.

Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент – изопропанол–20%-ный водный раствор аммиака, 9.3:0.7, проявитель – пары йода.

1-(2-Этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-гидроксипропин-1-ил]пиперидин (3). а. В колбу снаб-

женную механической мешалкой помещали 6.0 г (0.1 моль) пропаргилового спирта (**2**) и 50 мл безводного ДМФА. При охлаждении льдом с солью и перемешивании добавляли 28 г (0.5 моль) порошкообразного КОН, поддерживая температуру $\sim 0^\circ\text{C}$. Перемешивали 1 ч, после чего прибавляли по каплям 17 г (0.1 моль) 1-(2-этоксиэтил)-4-оксопиперидина (**1**) в 20 мл ДМФА. При загустении массы добавляли ДМФА (~ 30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После окончания реакции, смесь разлагали водой при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили безводным сульфатом магния. Растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме и получили продукт (**3**) масла с т.кип. $173\text{--}174^\circ\text{C}$ (1 мм рт.ст). Выход 10.75 г (45%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3344 (ОН), 2964–2840 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 2240 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1112 (C–O–C), 1088 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.10 т (3Н, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.82–1.96 м (4Н, $2\text{CH}_2\text{C}$), 2.48–2.62 м (6Н, $3\text{CH}_2\text{N}$), 3.43 к (2Н, CH_2O , J 7.0 Гц), 3.50 т (2Н, CH_2O , J

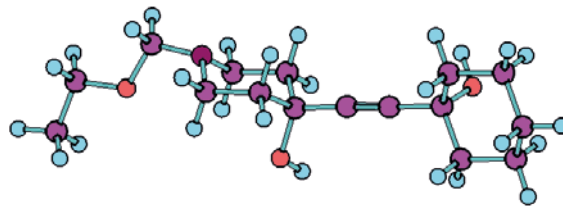


Рис. 4. Наиболее вероятная конформация 1-(2-этоксиэтил)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидроксипиперидина (**7**) (конформер 1)

6.0 Гц), 4.17 с (2H, CH₂C≡), 5.25 с (2H, 2OH). Спектр ЯМР ¹³C (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 16.04 (CH₃), 39.67 (2CH₂, C^{3,5}), 51.30 (CH₂OH), 51.45 (2CH₂, C^{2,6}), 58.30 (CH₂N), 66.75, 67.30 (OCH₂), 69.20 (CH₂O), 84.50 (≡C), 89.30 (C≡). Найдено, %: С 63.36; Н 9.46; N 6.13. C₁₂H₂₁NO₃. Вычислено, %: С 63.41; Н 9.31; N 6.15.

Раствор основания **3** в изопропанол смешивали с раствором эквивалентного количества щавелевой кислоты в изопропанол и получили оксалат **3ОК**. Белые кристаллы с т.пл. 86–88°C (этанол-эфир). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3336 (ОН), 2970–2880 (CH_{алиф}), 2550 (NH⁺), 1110 (C–O–C), 1070 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м.д.: 1.43 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 2.40–2.53 м (4H, 2CH₂C), 3.60–4.30 м (11H, 1ОН, 3CH₂N⁺, 2CH₂O), 4.60 с (2H, CH₂C≡). Найдено, %: С 53.16; Н 7.00; N 4.60. C₁₄H₂₂N₁O₇. Вычислено, %: С 53.16; Н 7.00; N 4.42.

б. В колбу помещали 16.8 г порошкообразного КОН и 100 мл безводного эфира и перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Затем продолжая перемешивания, прибавляли по каплям при 0°C смесь раствора 17 г (0.1 моль) 1-(2-этоксиэтил)-4-оксопиперидина (**1**) и 6.2 г (0.12 моль) пропаргилового спирта (**2**) в 50 мл эфира. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0°C и 20 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После окончания реакции, смесь разлагали водой при 0°C. Эфирный слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель отогнали, объединенные остатки перегоняли в вакууме. Получили 6.46 г (30%) продукта **3** с т. кип. 173–175°C (1 мм рт.ст.).

в. В колбу помещали 50 мл безводного ТГФ при перемешивании и температуре 0°C осторожно добавляли 22.4 г порошкообразного КОН. Перемешивание продолжали в течение 20 мин. Затем прибавляли по каплям растворе 6.0 г (0.1 моль) пропаргилового спирта (**2**) в 15 мл ТГФ.

Температура реакционной смеси повышалась до ~25°C. Поддерживая температуру ~5°C, к смеси прикапывали раствор 17 г (0.1 моль) 1-(2-этоксиэтил)-4-оксопиперидина (**1**) в 20 мл ТГФ и перемешивали в течение 7 ч при комнатной температу-

ре. После окончания реакции, смесь разлагали водным раствором хлористого аммония при температуре 0°C и экстрагировали этилацетатом, затем хлороформом. Объединенные экстракты сушили безводным сульфатом натрия. Полученные после отгонки растворителей масло (выход 14.96 г или 65.3%) на хроматограмме давало одно пятно с R_f 0.74. После перегонки в вакууме получили 9.3 г (41%) гликоля (**3**) с т.кип. 173–174°C (1 мм. рт.ст.).

Моноэтиловый эфир 1-(2-Этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-гидроксипропин-1-ил]пиперидина (4). В колбу снабженную механической мешалкой помещали 3.0 г (0.013 моль) 1-(2-этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-гидрокси-пропин-1-ил]-пиперидина (**3**), растворенного в 10 мл безводного ДМФА. При охлаждении льдом и перемешивании добавляли 1.86 г порошкообразного КОН, затем прибавляли по каплям 0.75 мл (0.0133 моль) бромистого этила. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После окончания реакции, смесь разлагали водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняли, остаток перегнали в вакууме. Выход 1.5 г (47.8%), т.кип. 112–114°C (1 мм. рт.ст.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.18 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 1.21 т (3H, CH₃, J 7.5 Гц), 1.78–1.89 м (2H, C^{3,5}-H_а), 1.89–1.95 м (2H, C^{3,5}-H_б), 2.27 уш.с (1H, OH), 2.39–2.40 м (2H, C^{2,6}-H_а), 2.58 т (2H, CH₂N, J 7.0 Гц), 2.62–2.73 м (2H, C^{2,6}-H_б), 3.48 к (2H, CH₂O, J 7.0 Гц), 3.54 т (2H, CH₂O, J 6.0 Гц), 3.56 к (2H, CH₂O, J 7.5 Гц), 4.19 с (2H, CH₂C≡). Найдено, %: С 66.30; Н 9.97; N 5.64. C₁₄H₂₅NO₃. Вычислено, %: С 65.88; Н 9.86; N 5.48.

Раствор основания **4** в этилацетате смешивали с раствором эквивалентного количества щавелевой кислоты в этилацетате и получили оксалат **4ОК**. Белые кристаллы с т.пл. 95–97°C (этанол-петролейный эфир). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3288 (ОН), 2976–2830 (CH_{алиф}), 2648 (NH⁺), 1120 (C–O–C), 1056 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 1.34 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 1.92–2.26 м (4H, 2CH₂C), 3.20–4.10 м (12H, 3CH₂N⁺, 3CH₂O), 4.37 с (2H, CH₂C≡). Найдено, %: С 55.27; Н 7.87; N 4.16. C₁₆H₂₇NO₇. Вычислено, %: С 55.65; Н 7.88; N 4.05.

3-Оксо-8-(2-этоксиэтил)-1-окса-8-аза-спиро[4,5]декан (5). В колбу помещали 2.5 г HgSO₄

и 10% H_2SO_4 . Смесь перемешивали в течение 20 мин. При энергичном перемешивании добавляли 2.5 г (0.01 моль) гликоля **3**. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ~30 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После окончания реакции, смесь охлаждали, нейтрализовали поташем и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток представлял собой темное масло. При перегонке в вакууме получили 0.4 г (30%) продукта **8** (содержащего примесь кетоспирта) **8a** с т.кип. 108–110°C (1 мм рт.ст.).

Спектры ЯМР записаны на спектрометре «Mercury-300» при рабочей частоте 300 МГц, в растворах дейтерированного хлороформа при комнатной температуре. Относительное содержание протонов различных структурных групп определяли интегрированием соответствующих полос резонансного поглощения.

ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3488 (ОН), 2980–2808 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 1750 ($\text{C}=\text{O}$), 1712 ($\text{C}=\text{O}$), 1120 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1056 ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.13 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.17–1.92 м (4H, $2\text{CH}_2\text{C}$), ~2.30–2.40 м (4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.41 с и 3.4 с (2H, CH_2CO), 2.53 т (2H, CH_2N , J 6.0 Гц), 3.30 к (2H, $2\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0 Гц), 3.50 т (2H, CH_2O , J 6.0 Гц), 3.17 с и 4.63 с (2H, CH_2O). Найдено, %: С 63.50; Н 9.36; N 5.95. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 63.26; Н 8.80; N 6.15.

1-(2-Этоксипиперидин)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидрокси-1-циклогексил)этинил]пиперидин (7). В колбу снабженную механической мешалкой помещали 12.09 г порошкообразного КОН и 50 мл безводного эфира. При охлаждении до –4°C и интенсивном перемешивании прикапывали смесь 8.94 г (0.072 моль) 1-(2-этоксипиперидин)-4-оксопиперидина (**1**) в 50 мл эфира. Смесь продолжали перемешивать при охлаждении в течение 7 ч. При загустении смеси добавляли эфир (~30 мл). Перемешивание продолжали еще 7 ч. при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После окончания реакции, смесь охлаждали до –4°C и разлагали водой. Затем эфирный слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя, остаток закристаллизовался. Выход 13.0 г (53%) в виде белого порошка

с т.пл. 109–111°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3368–3280 (ОН), 2990–2800 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 2240 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1104 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1072 ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.03 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.42–1.55 м (14H, 7CH_2), 2.30–2.54 м (6H, $3\text{CH}_2\text{N}$), 3.34 к (2H, CH_2O , J 7.0 Гц), 3.40 т (2H, CH_2O , J 7.0 Гц), 3.60 уш.с (2H, ОН). Найдено, %: С 69.01; Н 9.90; N 4.98. $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 69.11; Н 9.89; N 4.73.

Из основания **7** получили гидрохлорид **7ГХ** с т.пл. 130–132°C (этанол-эфир). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3336 (ОН), 2990–2860 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 2660–2520 (NH^+), 2260 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1120 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1056 ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.04 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.45–1.60 м (14H, 7CH_2), 2.46–2.58 м (6H, $3\text{CH}_2\text{N}^+$), 3.70 к (2H, CH_2O , J 7.0 Гц), 3.80 т (2H, CH_2O , J 7.0 Гц), 3.90 уш.с (2H, 2ОН), 11.2 уш.с (1H, NH^+). Найдено, %: С 61.66; Н 9.36; Cl 10.72; N 3.43. $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 61.52; Н 9.11; Cl 10.68; N 4.21.

Восстановление 1-(2-Этоксипиперидин)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидрокси-1-циклогексил)этинил]пиперидина 8, 9. Гликоль **7** (3.0 г, 0.011 моль) гидрировали в каталитической утке при комнатной температуре в 40 мл безводного этанола в присутствии катализатора никель Ренея, полученного из 1 г Ni-Al-сплава. За 4 ч поглотилось 180 мл H_2 . После добавления дополнительного количества катализатора продолжали гидрирование до поглощения рассчитанного количества водорода. Затем катализатор отфильтровали, промыли этанолом. Этанол отогнали и получили 4.08 г (~80%) масла, которое представляет собой оснований ненасыщенного **8** и насыщенного **9** продуктов в соотношении 2:1 (по данным ЯМР). Масло обработали эфирным раствором HCl и получили гидрохлориды в виде смеси масла и кристаллов. После нескольких промывки перекристаллизации из хлороформа получили 1.25 г (27.3%) гидрохлорида ненасыщенного гликоля **8ГХ** с т.пл. 180–182°C. Из хлороформных промывок выделено 0.67 г (15.5%) масла гидрохлорида насыщенного гликоля **9ГХ**. Кристаллической соли гликоля **9** получить не удалось.

Соединение 8ГХ. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3280 (ОН), 2980–2850 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 2750–2550 (NH^+), 1640 ($\text{C}=\text{C}$), 1120 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1048 ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.18 т (3H, CH_3 , J

6.9 Гц), 1.28–1.33 м (2H, CH₂), 1.50–1.75 м (8H, 4CH₂), 1.85–1.93 м (2H, C^{3,5}-H₃), 2.36–2.48 м (2H, C^{3,5}-H₃), 3.51 к (2H, CH₂O, *J* 6.9 Гц), 3.92 н/р (2H, CH₂O), 5.38 д и 5.47 д (2H, HC=CH, *J* 13.0 Гц), 11.72 уш.с (1H, NH⁺). Найдено, %: С 60.81; Н 10.20; Cl 10.52; N 4.15. C₁₇H₃₂ClNO₃. Вычислено, %: С 60.78; Н 10.20; Cl 10.55; N 4.16.

Соединение 9ГХ. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3264 (ОН), 2990–2850 (CH_{алиф}), 2750–2550 (NH⁺), 1120 (C–O–C), 1048 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.18 т и 1.19 т (3H, CH₃, *J* 7 Гц), 1.30–1.70 м (10H, C₆H₁₀), 1.70–1.85 м (4H, C^{3,5}-H₃, C^{3,5}-H₃), 2.37–2.84 м (4H, C^{2,6}-H₃, C^{2,6}-H₃), 2.43 с и 2.44 с (2H, CH₂CO), 2.59 т и 2.60 т (2H, CH₂N, *J* 6.0 Гц), 3.48 к (2H, CH₂O, *J* 7.0 Гц), 3.54 т и 3.55 т (2H, CH₂O, *J* 6.0 Гц). Найдено, %: С 60.96; Н 9.81; Cl 10.53; N 4.26. C₁₇H₃₄ClNO₃. Вычислено, %: С 61.14; Н 9.65; Cl 10.61 N 4.19.

ВЫВОДЫ

Для получения новых потенциально биологически активных веществ в реакции с 1-(2-этоксизтил)-4-оксопиперидином с ацетиленовыми спиртами условиях реакции Фаворского получены ацетиленовые гликоли.

Для поиска оптимальных условий взаимодействия кетона с пропаргиловым спиртом исследовано влияние количество едкого кали, температуры реакции и реакционной среды на выход 1-(2-этоксизтил)-4-(3-гидроксипропинил)-4-пиперида.

Структура синтезированных гликолей и его продуктов превращений подтвердились с помощью ИК- и ЯМР ¹H и ¹³C-спектров. Проведены квантово-химические расчеты устойчивых конформеров ацетиленовых гликолей методом RHF с базисным набором STO 3-21G в программе Gaussian 09 с геометрической оптимизацией молекул.

Получены моноэтиловый эфира, а в условиях реакции гидратаций циклизацией с отщеплением

воды кетогликоля показана, что образуется спиро-кетон. При каталитическом восстановлении гликоля при атмосферном давлении получены смесь насыщенного и непредельного продукта в соотношении 1:2.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никитина В.М., Глазунова В.М., Поптамова И.М., Кондратьева А.А. А.С. 384811 (1973), СССР. РЖХим. 1973, 10Н197П.
2. Асатиани Л.П., Ломатидзе З.Ш., Киладзе С.Х., Мецхваришвили С.Ш. *Хим-фарм. ж.* 1984, 18, 576–577. [Asatiani L.P., Lomtatidze Z.Sh., Kiladze S.Kh., Metskhvarishvili S.Sh. *Pharm. Chem. J.* 1984, 18, 325–326.] doi 10.1007/BF00766666
3. Пралиев К.Д., Ю В.К., Баунова Г.Г. Предпатент РК 218. *Б.И.* 1993, № 3.
4. Садыков Т.С., Ахметова А.А., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б., Танатарова К.Т. *Материалы международной научно-практической конференции.* НИЦ «Бастау», Алматы, 1996, 101.
5. Поплавская И.А., Пралиев К.Д., Бажыкова К.Б. *ХТС.* 2005, 41, 1649–1652. [Poplavskaya I.A., Praliev K.D., Bazhykova K.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2005, 41, 1386–1389.] doi 10.1007/s10593-006-0006-5
6. Бажыкова К.Б. *Вест. Томского Гос. Универ., Химия.* 2019, 16, 6–14. doi 10.17223/24135542/16/1
7. Басымбеков М.Б., Садыков Т.С., Адильбеков С.Т., Серикбаев К.С., Ержанов К.Б. *Изв. АН РК, Сер. Хим.* 1993, 4, 65–69.
8. Адильбеков С.Т. Дисс. ... канд. хим. наук. Алма-Ата, 1992.
9. Khodov I.A., Belov K.V., Efimov S.V., Batista de Carvalho L.A.E. *AIP Conf. Proc.* 2019, 2063, 040007. doi 10.1063/1.5087339
10. Velraj G., Soundharam S., Sridevi C. *J. Mol. Struct.* 2014, 1060, 156–165. doi 10.35940/ijrte.D1159.1284S219

Synthesis and Some Transformations of New Acetylene Glycol Based on *N*-Substituted Piperidin-4-one

K. B. Bazhykova*

Al-Farabi Kazakh National University, prosp. al-Farabi, 71, Almaty, 050040 Kazakhstan

**e-mail: bazhykova@bk.ru*

Received December 8, 2020; revised December 21, 2020; accepted December 22, 2020

In order to obtain asymmetric acetylene-containing γ -glycols, the interaction of 1-(2-ethoxyethyl)-4-ketopiperidine with propargyl alcohol and ethynylcyclohexane was studied and conditions for the synthesis of the corresponding glycols with a satisfactory yield were developed. Some transformations of γ -glycols are investigated. It was found that when γ -glycol interacts with ethyl bromide, only the hydroxyl of the Quaternary carbon atom is esterified to form monoethyl ether, and under the conditions of the hydration reaction by cyclization with the cleavage of ketoglycol water, a spiroketone is formed. It is shown that the catalytic reduction of 1-(2-ethoxyethyl)-4-[2-(1-hydroxy-1-cyclohexyl)ethyl]-4-hydroxypiperidine at atmospheric pressure, a mixture of saturated and unsaturated product is obtained in the ratio of 1:2. Quantum chemical calculations of stable conformers of compounds 3 and 7 were Performed using the RHF method with the STO 3-21G basis set. Calculations were performed in the Gaussian 09 program with geometric optimization of molecules.

Keywords: hydration, glycol, hydrochloride ketone, catholical, piperidin, propargyloxy alcohol, spirochete, oxalate, cyclization of the ether