

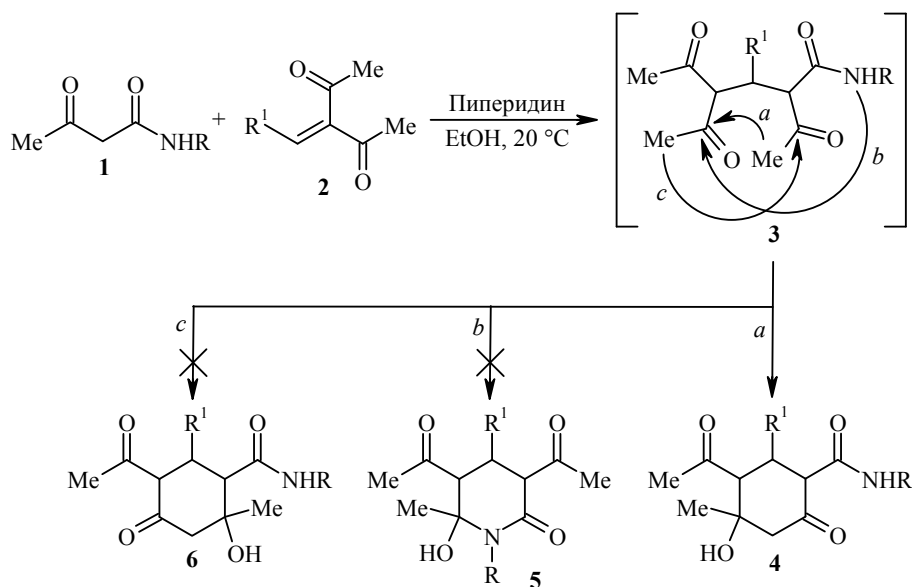
М. С. Саргсян, С. С. Айоцян*, А. Х. Хачатрян,
А. Э. Бадасян, Г. А. Паносян^а, С. Г. Конькова

**СИНТЕЗ ЭТИЛ-1-R-4-АРИЛ-5-АЦЕТИЛ-6-ГИДРОКСИ-
6-МЕТИЛ-2-ОКСОПИПЕРИДИН-3-КАРБОКСИЛАТОВ**

Показано, что взаимодействие арилиденацетилацетонов и этоксикарбонилацетамидов в присутствии триэтиламина приводит к образованию этил-1-R-4-арил-5-ацетил-6-гидрокси-6-метил-2-оксопиперидин-3-карбоксилатов.

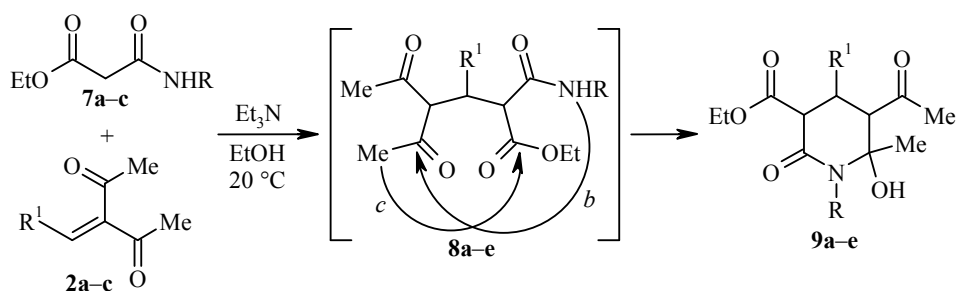
Ключевые слова: арилиденацетилацетон, пиперидин, этоксикарбонилацетамид, гетероциклизация.

Амидная группа является важной составной частью многих биологически активных соединений, поэтому разработка новых методов синтеза соединений, содержащих указанную фармакофорную группу, представляет определённый интерес. В этом плане недавно нами было показано, что при взаимодействии вторичных амидов ацетоуксусной кислоты **1** с арилиденацетилацетоном **2** в присутствии основания при комнатной температуре из трёх возможных продуктов **4–6** образуется исключительно соединение **4** [1]. Фактически в указанных условиях нуклеофильность метильной группы ацетильного фрагмента, находящегося в α-положении к амидной группе аддукта **3**, превышает нуклеофильность остальных двух ацетильных групп, в результате циклизация проходит по пути *a*.



Аналогичную картину наблюдали Гейн с сотрудниками, изучая взаимодействие альдегидов и амидов ацетоуксусной кислоты, которое привело к образованию карбоциклов, содержащих две амидные группы [2].

С целью исключить возможность карбоциклизации (путь *a*) в выше-приведённом взаимодействии и направить его в сторону гетероциклизации (путь *b*) вместо ацетоацетамидов **1** были использованы этоксикарбонилацетамиды **7a–c**. Проведённые опыты показали, что взаимодействие также протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, а промежуточно образующиеся аддукты **8a–e** подвергаются внутримолекулярной гетероциклизации (путь *b*) с образованием этил-1-*R*-4-арил-5-ацетил-6-гидрокси-6-метил-2-оксопиперидин-3-карбоксилатов **9a–e** с выходами 27–90%.



2 a $R^1 = \text{Ph}$, **b** $R^1 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, **c** $R^1 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; **7 a** $R = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, **b** $R = 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, **c** $R = \text{Bn}$;
9 a $R = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^1 = \text{Ph}$; **b** $R = 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^1 = \text{Ph}$; **c** $R = \text{Bn}$, $R^1 = \text{Ph}$;
d $R = 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^1 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; **e** $R = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^1 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

Структура полученных соединений **9a–e** установлена с помощью ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и DEPT спектроскопии. Следует отметить, что в реакционных смесях не были обнаружены продукты карбоциклизации, обусловленной нуклеофильной атакой ацетильной группы аддукта **8a–e** (путь *c*), что, видимо, связано с низкой электрофильностью этоксикарбонильной группы.

Таким образом, в настоящей работе изучено взаимодействие арилиден-ацетилацетонов и этоксикарбонилацетамидов в присутствии триэтиламина. Разработан удобный метод синтеза продуктов гетероциклизации исходных соединений – эфиров 1,4-дизамещённой 5-ацетил-6-гидрокси-6-метил-2-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Specord 75 IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian Mercury 300 (300 и 75 МГц соответственно) в $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$ (1:3), стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Коршуна–Климовой для С и Н, и методом Дюма–Прегля для N. Температуры плавления определены на столике Voetius.

Взаимодействие этоксикарбонилацетамидов 7a–c с арилиденацетилацетонами 2a–c (общая методика). Соединения **7a–c**, **2a–c** и Et_3N в эквимольном соотношении растворяют в абс. EtOH и оставляют при комнатной температуре на 1–5 сут. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают абс. Et_2O и перекристаллизовывают из абс. EtOH . Из вязкой массы, остающейся после упаривания фильтра реакционной смеси, выделить какое-либо конкретное соединение не удалось.

Этил-5-ацетил-6-гидрокси-6-метил-1-(2-метилфенил)-2-оксо-4-фенилпиперидин-3-карбоксилат (9a) получают из 0.56 г (3 ммоль) соединения **2a** и 0.66 г (3 ммоль) соединения **7a** в присутствии 0.30 г (3 ммоль) Et_3N в 7 мл абс. EtOH . Время реакции 1 сут. Выход 1.10 г (90%). Белые сыпучие кристаллы. Т. пл. 178–179 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3380 (ОН), 1725 (COO), 1690 (CO), 1635 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.98 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.09 (3H, с, 6- CH_3); 1.90 (3H, с,

5-COCH₃); 2.15 (3H, с, ArCH₃); 3.53 (1H, д, $J = 12.5$, 3-CH); 3.73 (1H, д, $J = 12.0$, 5-CH); 3.92 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 4.24 (1H, т, $J = 12.3$, 4-CH); 6.47 (1H, с, 6-OH); 7.18–7.35 (8H, м, H Ph, H Ar); 7.40–7.46 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5 (OCH₂CH₃); 17.6 (ArCH₃); 25.3 (6-CH₃); 29.7 (5-COCH₃); 38.9 (C-4); 56.9 (C-3); 59.4 (OCH₂CH₃); 62.5 (C-5); 84.5 (C-6); 125.6; 126.9; 127.1 (CH Ar); 127.9, 128.0 (C-2,3,5,6 Ph); 129.2; 129.7 (CH Ar), 136.7; 137.0; 138.9 (*i*-C Ar); 164.7; 168.1; 206.7 (COCH₃). Найдено, %: С 70.12; Н 6.68; N 3.54. C₂₄H₂₇NO₅. Вычислено, %: С 70.04; Н 6.65; N 3.42.

Этил-5-ацетил-6-гидрокси-1-(2,4-диметилфенил)-6-метил-2-оксо-4-фенилпиперидин-3-карбоксилат (9b) получают из 0.85 г (4.5 ммоль) соединения **2a** и 1.06 г (4.5 ммоль) соединения **7b** в присутствии 0.45 г (4.5 ммоль) Et₃N в 6 мл абс. EtOH. Время реакции 4 сут. Выход 1.00 г (52%). Белые мелкие сыпучие кристаллы. Т. пл. 167–168 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3400 (ОН), 1720 (COO), 1680 (CO), 1620 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 1.09 (3H, с, 6-CH₃); 1.89 (3H, с, 5-COCH₃); 2.10 (3H, с, 2-CH₃ Ar); 2.35 (3H, с, 4-CH₃ Ar); 3.50 (1H, д, $J = 12.5$, 3-CH); 3.71 (1H, д, $J = 12.0$, 5-CH); 3.92 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 4.23 (1H, т, $J = 12.3$, 4-CH); 6.39 (1H, с, 6-OH); 6.96–7.04 (2H, м) и 7.21–7.33 (6H, м, H Ph, H Ar). Найдено, %: С 71.09; Н 6.92; N 3.30. C₂₅H₂₉NO₅. Вычислено, %: С 70.90; Н 6.90; N 3.31.

Этил-5-ацетил-1-бензил-6-гидрокси-6-метил-2-оксо-4-фенилпиперидин-3-карбоксилат (9c) получают из 0.40 г (2.17 ммоль) соединения **2a** и 0.48 г (2.17 ммоль) соединения **7c** в присутствии 0.22 г (2.17 ммоль) Et₃N в 4 мл абс. EtOH. Время реакции 5 сут. Выход 0.47 г (53%). Белые мелкие кристаллы. Т. пл. 150–152 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3345 (ОН), 1720 (COO), 1690 (CO), 1610 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.99 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 1.30 (3H, с, 6-CH₃); 1.87 (3H, с, 5-COCH₃); 3.42 (1H, д, $J = 12.7$, 3-CH); 3.73 (1H, д, $J = 12.1$, 5-CH); 3.92 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 4.09 (1H, т, $J = 12.4$, 4-CH); 4.40 (1H, д, $J = 16.4$) и 5.01 (1H, д, $J = 16.4$, CH₂Ph); 6.48 (1H, с, 6-OH); 7.12–7.34 (10H, м, H Ph). Найдено, %: С 70.61; Н 6.63; N 3.43. C₂₄H₂₇NO₅. Вычислено, %: С 70.04; Н 6.65; N 3.42.

Этил-5-ацетил-6-гидрокси-1-(2,4-диметилфенил)-6-метил-4-(4-нитрофенил)-2-оксопиперидин-3-карбоксилат (9d) получают из 0.93 г (4 ммоль) соединения **2b** и 0.94 г (4 ммоль) соединения **7b** в присутствии 0.40 г (4 ммоль) Et₃N в 10 мл абс. EtOH. Время реакции 4 сут. Выход 1.28 г (68%). Желтоватые порошкообразные кристаллы. Т. пл. 124–125 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3390 (ОН), 1705 (COO), 1675 (CO), 1620 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.03 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 1.11 (3H, с, 6-CH₃); 1.93 (3H, с, 5-COCH₃); 2.12 (3H, с, 2-CH₃ Ar); 2.35 (3H, с, 4-CH₃ Ar); 3.72 (1H, д, $J = 12.4$, 3-CH); 3.90 (1H, д, $J = 12.1$, 5-CH); 3.87–4.01 (2H, м, OCH₂CH₃); 4.41 (1H, т, $J = 12.2$, 4-CH); 6.47 (1H, с, 6-OH); 6.97–7.04 (2H, м) и 7.62–7.69 (2H, м, 4-O₂NC₆H₄); 7.29 (1H, д, $J = 7.8$) и 8.13–8.21 (2H, м, 2,4-Me₂C₆H₃). Найдено, %: С 63.95; Н 5.99; N 5.96. C₂₅H₂₈N₂O₇. Вычислено, %: С 64.09; Н 6.02; N 5.98.

Этил-5-ацетил-6-гидрокси-4-(4-диметиламинофенил)-6-метил-1-(2-метилфенил)-2-оксопиперидин-3-карбоксилат (9e) получают из 0.92 г (4 ммоль) соединения **2c** и 0.884 г (4 ммоль) соединения **7a** в присутствии 0.41 г (4 ммоль) Et₃N в 12 мл абс. EtOH. Время реакции 5 сут. Выход 0.48 г (27%). Светло-лимонные мелкие кристаллы. Т. пл. 155–156 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3400 (ОН), 1735 (COO), 1700 (CO), 1640 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.04 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 1.07 (3H, с, 6-CH₃); 1.90 (3H, с, 5-COCH₃); 2.14 (3H, с, ArCH₃); 2.94 (6H, с, N(CH₃)₂); 3.39 (1H, д, $J = 12.6$, 3-CH); 3.63 (1H, д, $J = 12.0$, 5-CH); 3.88–4.00 (2H, м, OCH₂CH₃); 4.11 (1H, т, $J = 12.3$, 4-CH); 6.37 (1H, с, 6-OH); 6.54–6.65 (2H, м) и 7.05–7.14 (2H, м, 4-Me₂NC₆H₄); 7.18–7.24 (3H, м) и 7.40–7.16 (1H, м, 2-MeC₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.6 (OCH₂CH₃); 17.5 (ArCH₃); 25.3 (6-CH₃); 29.5 (COCH₃); 38.4 (C-4); 39.7 (2C, N(CH₃)₂); 57.3 (C-3); 59.6 (OCH₂CH₃); 62.9 (C-5); 84.5 (C-6); 111.8 (2CH Ar); 125.5 (CH Ar); 125.7 (*i*-C Ar); 126.9 (CH Ar); 128.3 (2CH Ar); 129.2; 129.5 (CH Ar); 136.4; 137.1; 148.9 (*i*-C Ar); 164.8; 168.0; 207.0 (COCH₃). Найдено, %: С 68.85; Н 7.15; N 6.20. C₂₆H₃₂N₂O₅. Вычислено, %: С 69.01; Н 7.13; N 6.19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. С. Саргсян, С. С. Айоцян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, С. Г. Конькова, *Хим. журн. Армении*, **65**, 1469 (2012).
2. V. L. Gein, E. V. Levandovskaya, N. V. Nosova, N. V. Antonova, E. V. Voronina, M. I. Vakhryn, A. P. Krivenko, *Pharm. Chem. J.*, **41**, 643 (2007).

*Институт органической химии
научно-технологического центра органической
и фармацевтической химии НАН Республики Армении,
пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения
e-mail: sargis@hayotsyan.com*

Поступило 3.05.2012

^a *Центр исследования строения молекул
научно-технологического центра органической
и фармацевтической химии НАН Республики Армении,
пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения
e-mail: henry@msrc.am*
