

*Ж.А. ЕЛИЗЕКОВА, А.А. АБДИЛЬДАНОВА, Т.К. ИСКАКОВА,
И.А. ПОПЛАВСКАЯ, К.Д. ПРАЛИЕВ*

СИНТЕЗ И РОТАЦИОННАЯ ИЗОМЕРИЯ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 1-(2-ЭТОКСИЭТИЛ)-4-АМИНОПИПЕРИДИНОВ

Получены ацилпроизводные некоторых 1-(2-этоксипиперидинов). С помощью спектроскопии ЯМР ^1H определено соотношение ротационных изомеров в растворах N-ацилпроизводных.

Аминоамиды обладают широким спектром биологического действия, в том числе обезболивающей и антиаритмической активностью [1–4]. К аминоамам относятся такие известные анестетики, как, например, новокаиамид, тримекаин, ксикаин [1, 2], анальгетики фентанил [3] и фенаридин [4], антиаритмик лоркаинид [1].

В целях получения новых потенциально биологически активных соединений исследовано ацилирование синтезированных ранее [5] 1-(2-этоксипиперидинов (I–VI). При этом ацилирование осуществляли с помощью хлористого ацетила в уксусном ангидриде, хлористого пропионила в пропионовом ангидриде при комнатной температуре и хлористого бензоила в хлороформе при нагревании.

Известно [5], что в зависимости от количества хлористого бензоила и продолжительности реакции можно получать моно- или дибензоилпроизводные гидроксиалкиламинопиперидинов. Реакцией ацетилирования 1-(2-этоксипиперидинов (I и II) получены лишь O-ацетилпроизводные (VII и VIII), N,O-диацетилпроизводные в чистом виде выделить не удалось. При пропионилировании 4-аминопиперидинов (I и II) получалась трудноразделимая смесь моно- и дипропионилпроизводных. Ацилирование соединений (III–VI) протекало только по аминогруппе, при этом соответствующие ацилпроизводные (IX–XX) получены с выходами 51–93% (табл. 1).

Таблица 1. Выходы, температуры плавления, результаты элементного анализа ацилпроизводных 4-аминопиперидинов (VII-XXI)

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Найдено/Вычислено				Брутто-формула
			С	Н	N	Cl	
VIIa	65	156–158	<u>51,40</u> 51,42	<u>7,03</u> 6,99	<u>5,77</u> 5,71	–	C ₂₁ H ₄₃ N ₂ O ₁₁
VIIIa	67	171–173	<u>48,55</u> 48,70	<u>8,75</u> 8,76	<u>8,01</u> 8,11	<u>20,44</u> 20,53	C ₁₄ H ₃₀ N ₂ O ₃ Cl ₂
IXa	74	102–104	<u>56,70</u> 56,70	<u>8,52</u> 8,51	<u>7,05</u> 6,96	–	C ₁₉ H ₃₄ N ₂ O ₇
Xa	76	122–123	<u>60,53</u> 60,90	<u>7,09</u> 7,67	<u>6,59</u> 7,10	–	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₆
XI	-	б	<u>71,64</u> 71,66	<u>9,50</u> 9,49	<u>8,78</u> 8,80	–	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₂
XIa	70	225–227	<u>61,72</u> 61,74	<u>7,98</u> 7,90	<u>6,87</u> 6,86	–	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₆
XIIa	51	146–148	<u>60,58</u> 60,78	<u>8,52</u> 8,50	<u>6,66</u> 6,75	<u>8,52</u> 8,54	C ₂₁ H ₃₅ N ₂ O ₄ Cl
XIIIa	77	97–98	<u>55,10</u> 55,37	<u>8,38</u> 8,78	<u>7,11</u> 7,17	–	C ₁₈ H ₃₄ N ₂ O ₇
XIVa	71	86–88	<u>61,75</u> 61,74	<u>7,91</u> 7,90	<u>6,97</u> 6,86	–	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₆
XVa	71	80–82	<u>62,50</u> 62,54	<u>8,00</u> 8,11	<u>6,70</u> 6,63	–	C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O ₆
XVIa	93	146–147	<u>61,62</u> 61,59	<u>8,69</u> 8,69	<u>6,48</u> 6,53	<u>8,29</u> 8,26	C ₂₂ H ₃₇ N ₂ O ₆ Cl
XVIIa	64	117–118	<u>60,20</u> 60,26	<u>7,91</u> 7,81	<u>6,14</u> 6,38	–	C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O ₇
XVIIIa	77	129–131	<u>65,72</u> 65,77	<u>7,12</u> 7,06	<u>6,03</u> 6,13	–	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₆
XIXa	69	133–135	<u>66,24</u> 66,36	<u>7,20</u> 7,28	<u>5,68</u> 5,95	–	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₆
XXa	82	139–140	<u>63,36</u> 63,38	<u>7,42</u> 7,22	<u>5,32</u> 5,28	–	C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₈
XXI	68	89–90	<u>66,88</u> 66,85	<u>8,95</u> 8,91	<u>13,42</u> 13,76	–	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₂

Примечание. **VIIa** – дифумарат, **VIIIa** – дигидрохлорид, **IXa** – фумарат, **XIIa**, **XVIa** – гидрохлориды, **Xa**, **XIa**, **XIIIa-XVa**, **XVIIa-XXa** – оксалаты; б – маслообразное вещество.

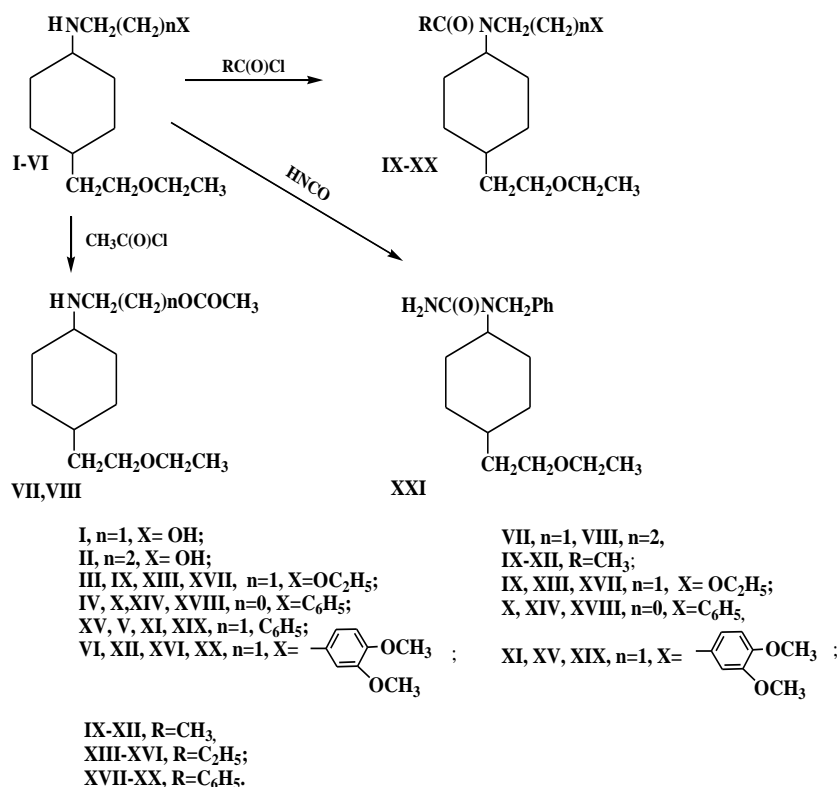


Таблица 2. ИК-спектры ацилпроизводных 1-(2-этоксиэтил)-4-аминопиперидинов (VII-XXI)

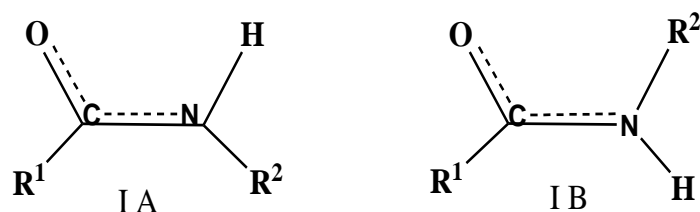
Соединение	ИК-спектр, ν , cm^{-1}			
	C=O	C-O-C	Ar	NH ⁺ , NH ₂ ⁺ (NH ₂)
VIIa	1680	1128, 1120	–	2800-2600
VIIIa	1744	1248, 1120	–	2800-2500
IXa	1640	1116	–	2650-2500
Xa	1640	1120	3016, 720, 700	2700-2500
XI	1640	1120	3064, 3024, 1496, 748, 704	–
XIIa	1632	1128, 1260, 1116	1516, 876, 800	2700-2400
XIII	1652	1120	–	–
XIV	1650	1112	3040, 1460, 743, 708	–
XIVa	1640	1120	1496, 720	2700-2500
XV	1664	1112	1496, 744, 704	–
XVI	1640	1270, 1252, 1118	1520, 860, 815	–
XVIa	1616	1264, 1200, 1080	1520, 870, 800	2800-2500
XVII	1640	1112	1576, 1496, 696	–
XVIIIa	1624	1116	1496, 736, 700	2700-2400
XIX	1640	1120	3056, 1600, 1496, 760, 704	–
XIXa	1648	1120	1528, 744, 720, 704	2700-2500
XXa	1632	1152	1520, 872, 816, 760, 704	2700-2500
XXI	1656	1104	1472, 736	(3480, 3328)

Примечание. а – спектры солей записаны в таблетках KBr, оснований **XIII** и **XVII** – в CCl₄, остальных оснований – в тонком слое.

Образование ацилпроизводных (VII–XX) подтверждено данными ИК- (табл.2) и ПМР-спектров (см. табл. 3). В ИК спектрах соединений (VII–XX) имеется полоса поглощения карбонила (табл. 2), которая у N-ацилпроизводных (IX–XX) обнаруживается в области 1616- 1652 см⁻¹, у O-ацетилпроизводных – в областях 1680 (VIIa) и 1744 см⁻¹ (VIIIa). В спектрах ПМР моноацетатов сигналы протонов CH₃ ацетоксигрупп значительно уширены (см. экспериментальную часть).

В спектрах ПМР N-ацилпроизводных (IX–XX), записанных для оснований в CDCl₃, для солей в DMSO-d₆ или в CDCl₃ (табл. 3), в большинстве случаев хорошо разрешены лишь сигналы протонов CH₃ и CH₂ этоксильного фрагмента заместителя у атома азота гетероцикла. Из-за затрудненности вращения относительно амидной связи C(O)–N протоны некоторых групп проявляются в виде двух сигналов.

Вопросу изомерии относительно амидной связи C(O)–N большое внимание уделялось в 1960–1970 гг. Рентгеноструктурным анализом показано, что в кристаллических амидах амидная группа имеет плоское строение, а длины связей – среднюю величину двух резонансных форм [6]. Следствием частично двоевязанного характера связи в амидах является существование у них цис- и транс-изомеров. В спектрах ЯМР ¹H N-ацилпроизводных 1-(2-этоксиэтил)-4-аминопиперидинов (IX–XX) присутствие двух ротационных изомеров (А и В) наблюдается не всегда, и их соотношение зависит от характера заместителей при атоме азота.



И в той, и в другой ротационной форме протон у C⁴ будет занимать преимущественно аксиальное положение по отношению к пиперидиновому циклу, и о соотношении изомеров удобнее всего судить по сигналу протона при C⁴ (табл. 3). Для сравнения спектров ПМР синтезирован 1-(2-этоксиэтил)-4-(N-

Таблица 3. Спектры ЯМР ^1H N-ацилпроизводных 1-(2-этоксиэтил)-4-аминопиперидинов (IX-XXI), δ , м.д.(J, Гц)

Соединение (растворитель)	CH^3	CCH^2 C	$\text{C}^{3,5}\text{H}$	$\text{C}^{2,6}\text{H}$	C^4H	CH_2N	CH_2O	$\text{H}_{\text{аром.}}$	NH^+ , OH ($\text{CH}=\text{CH}$)	A:B
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IX (CDCl_3)	1,17т (3H, 7), 1,18т (3H, 7), 2,11с и δ 2,14с (3H)	–	1,64м (2H, H _e), 1,65–1,81м и 1,81м (2H, H _a)	2,02–2,19м (2H, 2H _a), 3,03м (2H, H _e)	~3,50 перекр. и <u>4,37м</u> (1H)	2,57т (2H, 6), ~3,46 перекр. (2H)	3,46кв (2H, 7), 3,47т (2H, 6), 3,53т (2H, 6)	–	–	5:6
IXa (DMSO- d ₆)	1,10т (6H, 7), <u>2,02с</u> , (3H) и 2,04с (3H)	–	1,58м и 1,66м (2H, H _e), 1,83м и 1,93м (2H, H _a)	2,43–2,55м (2H, H _a), 3,19м (2H, H _e)	3,66м и <u>4,08м</u> (1H)	2,79т и 2,81т (2H, 5,4), 3,24т и 3,33т (2H, 6)	3,42кв (2H, 7), 3,46т (2H, 6)	–	5,95у ш. (2H), (6,54с, 2H)	5:6
X (CDCl_3)	1,14т и 1,15т (3H, 7), <u>2,00с</u> и 2,23 (3H)	–	1,50–1,68м и 1,68–1,86м (2H, H _a), 1,60м (2H, H _e)	1,95–2,15м (2H, H _a), 2,93м (2H, H _e)	3,61м и <u>4,58м</u> (1H)	2,51т (2H,6), <u>4,49с</u> и 4,56с (2H)	3,42кв (2H, 7), 3,47т (2H,6)	7,12– 7,32м (5H)	–	1:2
Xa (CDCl_3)	1,14т (3H,7), 2,07с и <u>2,09с</u> (3H)	–	1,77м (2H,H _e), 2,10–2,25м(2H, H _a)	2,70–2,15м и 2,85м (2H, 2H _a), 3,24н/р(2H,H _e)	~3,67 перекр. и <u>4,82м</u> (1H)	3,16 н/р(2H,7), 4,12с и <u>4,52с</u> (2H)	3,44кв(2H,7) , 3,71н/р (2H)	7,10– 7,50м (5H)	–	~1:4
XIa (DMSO- d ₆)	1,13т (3H, 7), <u>2,03с</u> и 2,11с(3H)	2,72т и <u>2,82т</u> (2H, 8,1)	1,79м (2H, H _e), 2,27–2,43м(2H, H _a)	3,11м (2H, H _a), ~3,56м перекр. (2H, H _e)	3,98 м и <u>4,36м</u> (1H)	3,23 н/р(2H), и 3,29т и 3,37т (2H, 8,1)	3,47кв (2H, 7), 3,77 н/р (2H)	7,18– 7,35м (5H)	10,88 уш. и 10,96 уш. (1H, NH^+)	5:6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
XII (CDCl ₃)	1,19т (3H, 7), 2,11с и <u>2,14с</u> (3H), 3,83с и 3,84с (3H), 3,86с и 3,87с (3H)	2,76т (2H, 8,1)	1,66м (2H, H _c), 1,75– 1,94м (2H, H _a)	2,02–2,20м (2H, 2H _a), 3,04м (2H, H _c)	~3,50 перекр. и 4,45м (1H)	2,58т и 2,59т (2H, 6), 3,37т (2H, 8,1)	3,48кв (2H, 7), 3,53т и 3,54т (2H, 6)	6,66–6,82м (3H)	-	~1:1
XIIIa (DMSO - d ₆)	0,96 н/р (3H), 1,11т (6H, 6,9)	2,36м (2H)	1,72м (2H, H _c), 1,95– 2,20м (2H, H _a)	2,92-3,10м (2H, 2H _a), ~3,5 перекр. (2H, H _c)	3,93 н/р и <u>4,21 н/р</u> (2H)	3,16 н/р (2H), 3,25 н/р и 3,35 н/р (2H)	3,43м (2H), 3,67 н/р (2H)	–	10,28 уш. (2H, NH ⁺ , OH)	5:6
XIVa (CDCl ₃)	1,09т (3H, 7,5), 1,12т (3H, 7)	2,84кв (2H, 7,5)	1,76м (2H, H _c), 2,08– 2,24м (2H, H _a)	2,92м (2H, 2H _a), 3,70 перекр. (2H, H _c)	~3,40 перекр. и <u>4,76 н/р</u> (2H)	3,23 н/р (2H), 4, 21с и <u>4,51</u> (2H)	3,41кв (2H, 7), 3,69 н/р (2H)	7,10–7,36м (5H)	10,47 уш. (2H, NH ⁺ , OH)	1:10
XV (CDCl ₃)	1,15т (3H, 7,2), 1,19т (3H, 7)	2,36кв и 2,38кв (2H, 7,2), 2,80т и 2,81т (2H, 8,4)	1,60м и 1,68м (2H, H _c), 1,78– 1,95м (2H, H _a)	2,07м и 2,20м (2H, 2H _a), 3,06 н/р (2H, H _c)	~3,40 перекр. и 4,49м (1H)	3,37т и 3,38т (2H, 8,4), 2,58т и 2,63т (2H, 6)	3,48кв (2H, 7), 3,54т и 3,56т (2H, 6)	7,24м (5H)	–	~1:1
XVIa (CDCl ₃)	1,14т (3H, 7,2), 1,18т (3H, 7), 3,83с (3H), 3,94с (3H)	2,37кв (2H, 7,2), 2,79т (2H, 8,1)	1,72м и 1,82м (2H, H _c), 2,65– 2,85м (2H, H _a)	2,90-3,10м (2H, 2H _a), 3,65–3,76м (2H, H _c)	3,85 перекр. и <u>4,75 н/р</u> (1H)	3,20 н/р (2H) и 3,45м (2H)	3,51кв (2H, 7), 3,93 н/р (2H)	6,79 н/р (2H), 6,95 н/р (1H)	12,3 уш.с и 12,45 уш. (1H)	~1:3
XVIIa (DMSO - d ₆)	1,10 н/р (6H)	–	1,85 н/р (2H, H _c), 2,22 н/р (2H, H _a)	2,83 н/р (2H, 2H _a), ~3,42 перекр. (2H, H _c)	~3,50 перекр. и 4,20 н/р (1H)	3,16 н/р (2H), ~3,40 перекр. (2H)	3,43 н/р (6H), 3,65 н/р (2H)	7,35 н/р (2H), 7,43 н/р (3H)	10,89 уш. (1H)	~2:1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
XVIII (CDCl ₃)	1,13τ (3H, 7)	–	1,55 н/р (2H, H _e), 1,75 н/р (2H, H _a)	1,76 перекр. и 2,06 н/р (2H, 2H _a), 2,87 н/р (2H, H _e)	3,59 н/р (1H)	2,42 н/р (2H), 4,50 уш.с и 4,72с (2H)	3,41кв (2H, 7), 3,42 н/р (2H)	7,10 – 7,40м (10H)	–	1:0
XVIIIa (DMSO -d ₆)	1,06 τ (3H, 6,9)	–	1,74м (2H, H _e), 2,13м (2H, H _a)	2,71 н/р (2H, 2H _a), ~3,40 перекр. (2H, H _e)	~3,83 н/р и 3,95 н/р (1H)	3,05н/р (2H), 4,60 н/р (2H)	3,38кв (2H, 6,9), 3,59 н/р (2H)	7,20–7,45м (10H)	9,48 уш.	6:5
XIX (CDCl ₃)	1,16 н/р (3H)	2,63 н/р (2H)	1,48 н/р и ~ 1,78 перекр. (2H, H _e), 1,79 н/р (2H, H _a)	~1,85 перекр. и 2,26 н/р (2H, 2H _a), 1,79 н/р (2H, H _e)	~3,60 перекр. и 4,58 н/р (1H)	2,46 н/р и 2,91 н/р (2H), 3,10 н/р и 3,35 н/р (2H)	3,46 н/р (4H)	6,70 уш. и 7,10–7,50м (10H)	–	~3:2
XIXa (DMSO -d ₆)	1,10 н/р (3H)	2,87 н/р (2H)	1,69 н/р и 1,90 н/р (2H, H _e), 2,14 н/р и 2,30 н/р (2H, H _a)	2,67 н/р. (2H, 2H _a), 3,43 перекр. (2H, H _e)	~3,60 перекр. и 4,40 н/р (1H)	3,04 н/р (2H), 3,18 н/р и ~3,35 перекр. (2H)	3,43 н/р (2H) 3,62 н/р (2H)	6,81 н/р 7,10–7,50м (10H)	8,17 уш. (2H)	3:2
XX (CDCl ₃)	1,17 н/р (3H) 3,85 н/р (6H)	2,63 н/р (2H)	1,51 н/р и 1,78 н/р (2H, H _e), 1,86 н/р (2H, H _a)	1,83 перекр. и 2,24 н/р (2H, 2H _a), ~3,47 перекр. (2H, H _e)	~3,80 перекр. и 4,59 н/р (1H)	2,46н/р и 2,93 н/р (2H), 3,09 н/р и 3,33 н/р (2H)	3,47 н/р (2H) 3,50 перекр. и 3,68 н/р (2H)	6,00 – 6,90м (3H), 7,30 – 7,50м (5H)	–	~3:2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
XXa (CDCl ₃)	1,14 н/р (3H) 3,79 н/р (6H)	2,97 н/р (2H)	1,53 н/р и 2,01 н/р (2H, H _e), 2,20–2,55 н/р (2H, H _a)	2,55 н/р (2H, 2H _a), 3,70 перекр. (2H, H _e)	~3,79 перекр. и 4,75 н/р (1H)	3,11 перекр.и 3,30 н/р (2H), 3,43 н/р (2H)	3,70 н/р (4H)	6,10 – 6,90м (3H), 7,20 – 7,50м (5H)	10,76 (2H) уш.	~3:2
XXI (DMSO -d ₆)	1,05т (3H)	–	1,44 н/р (2H, H _e), 1,50м (2H, H _a)	1,95м (2H, 2H _a), 2,80м (2H,H _e)	3,81м (1H)	2,37т (2H, 5,7), 4,38с (2H)	3,35кв (2H, 7), 3,37 (2H, 5,7)	7,14 – 7,31м (5H)	5,90с (NH ₂)	–

Примечание. ^a См. табл. 1; из двух сигналов более сильный подчеркнут, уш. – уширенный сигнал; н/р – неразрешенный сигнал.

Таблица 4. Спектры ЯМР ¹³C N-ацилпроизводных замещенных 4-аминопиперидинов

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги атомов углерода, δ, м.д.										
		C ^{2,6}	C ^{3,5}	C ⁴	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰	C ¹¹	C ¹²	NC=O	X(R) ^a
XIVa	CDCl ₃	52,76	26,74	48,86	56,08	66,43	64,70	14,64	46,37	–	174,85	137,48, 125,39, 127,12, 128,60 (9,17, 26,10)
XVIa	CDCl ₃	53,04	26,24	48,00	56,29	66,48	64,54	14,67	44,88	37,12	173,95	130,04, 111,04, 148,84, 147,46, 1,85, 120,23, 55,58 ^b (9,38, 26,34)
XVIIa	DMSO -d ₆	49,32	24,58	51,44	52,70	63,59	62,10	13,07	43,72	65,80	169,18	63,65, 12,88, (135,07, 124,25, 126,54, 127,27)
XVIIIa	DMSO -d ₆	50,77	26,44	53,65	54,26	65,12	63,88	14,41	43,12	–	170,92	138,77, 126,07, 28,22, 130,20 (136,33, 125,70, 127,95, 128,98)
XIXa	CDCl ₃	52,70	26,21	49,10	56,24	66,43	64,65	14,63	46,63	37,16	171,91	137,10, 128,26, 128,40, 126,25 (136,43, 125,76, 125,76, 126,40, 129,31)
XXa	CDCl ₃	52,81	26,74	48,85	56,38	66,48	64,59	14,61	46,94	36,95	172,04	129,80, 111,01, 148,50, 147,28, 111,17, 120,33, 55,54 (136,48, 125,83, 128,37, 129,21)

Примечание. ^a Для незамещенных в кольце ароматических остатков приведены C¹, C^O, C^M, C^Π, для замещенных – C¹, C², C³ и т.д.; ^b 2CH₃O.

бензил-N-карбоксамидоамино)-пиперидин (**XXI**), в спектрах которого ротационной изомерии не наблюдается (табл. 3). Поскольку спектры ЯМР ^1H бензоатов (**XVIIa–XXa**) плохо разрешены, для них и для двух пропионатов (**XIVa** и **XVIa**) записаны спектры ЯМР ^{13}C (табл. 4). Однако во временной шкале ЯМР ^{13}C замедленного вращения относительно связи C(O)–N амидов не обнаруживается. Число и сдвиги сигналов отвечают структуре соединений (**XIVa**, **XVIa–XXa**).

Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на приборе «Specord M-80» в таблетках KBr для солей и в тонком слое или в CCl_4 для оснований. Спектры ЯМР получены на приборе «Mercury-300» с рабочей частотой 300 МГц (^1H) и 75 МГц (^{13}C). Ход реакции контролировали с помощью пластинок «Silufol UV-254», элюент – 2-пропанол : 20%-ный водный раствор аммиака 9,3:0,7.

1-(2-Этоксипропил)-4-[(2-ацетилоксипропил)амино]-пиперидин, дифумарат (VIIa). К раствору 1,02 г (0,005 моль) **I** в 1,23 г (0,012 моль) уксусного ангидрида прибавляют 0,94 г (0,012 моль) хлористого ацетила. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч. Избыток реагентов отгоняют в вакууме, остаток растворяют в воде, подщелачивают раствором соды и экстрагируют бензолом. После сушки экстракта над MgSO_4 добавляют раствор 1,16 г (0,01 моль) фумаровой кислоты в изопропанол и выделяют 1,59 г (64,9 %) дифумарата (**VIIa**) с т.пл. 156–158 °С (2-пропанол).

1-(2-Этоксипропил)-4-[(3-ацетилоксипропил)амино]-пиперидин дигидрохлорид (VIIIa). Основание (**VIII**) получают аналогично соединению (**VII**). Выделенное в виде масла основание (**VIII**) растворяют в хлороформе, добавляют раствор HCl в 2-пропанол и получают с выходом 66,5 % дигидрохлорид (**VIIIa**) с т.пл. 171–173 °С (2-пропанол).

1-(2-Этоксипропил)-4-N-ацетил-N-(2-этоксипропил)амино]-пиперидин фумарат (IXa). К раствору основания **III**, выделенного из 1,58 г (0,005 моль) дигидрохлорида, и 0,51 г (0,005 моль) уксусного ангидрида при перемешивании добавляют по каплям 0,39 г (0,005 моль) ацетилхлорида. Смесь перемешивают

1 ч при 80 °С. Избыток реагентов отгоняют в вакууме водоструйного насоса при температуре не выше 60 °С. Остаток растворяют в воде. Водный раствор при охлаждении подщелачивают раствором NaOH до pH 9–10 и экстрагируют хлороформом. Экстракт сушат MgSO₄, осушитель отфильтровывают, растворитель упаривают. Остаток растворяют в 2-пропаноле, добавляют 0,6 г (0,005 моль) фумаровой кислоты в 2-пропаноле и выделяют 1,47 г (73,5 %) фумарата (**IXa**) с т. пл. 102–104 °С (2-пропанол).

1-(2-Этоксиэтил)-4-(N-ацетил-N-бензиламино)-пиперидин оксалат (Xa).

К смеси основания **IV**, выделенного из 2,01 г (0,006 моль) дигидрохлорида, и 0,57 мл (0,006 моль) уксусного ангидрида в 5 мл бензола при комнатной температуре добавляют по каплям 0,47 мл (0,006 моль) ацетилхлорида в 5 мл бензола. Реакционную массу перемешивают 2 ч при 80 °С. Избыток реагентов отгоняют в вакууме водоструйного насоса. Остаток растворяют в этилацетате и добавляют раствор 0,54 г (0,006 моль) щавелевой кислоты в этилацетате. Получают 1,79 г (75,9 %) оксалата (**Xa**) с т.пл. 122–123 °С (2-пропанол : эфир - 1:1).

1-(2-Этоксиэтил)-4-{N-ацетил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]амино}-пиперидин гидрохлорид (XIIa). Соединение (**XII**) получают в условиях синтеза соединения **IX**. Гидрохлорид ацетата (**XIIa**) выпадает сразу после охлаждения реакционной смеси. Выход 50,7 %, т.пл. 146–148 °С (2-пропанол).

1-(2-Этоксиэтил)-4-[N-пропионил-N-(2-этоксиэтил)амино]-пиперидин оксалат (XIIIa). К раствору 1,9 г (0,006 моль) **III** в 7,81 г (0,06 моль) пропионового ангидрида прибавляют 5,55 г (0,06 моль) хлористого пропионила. Реакционную массу оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Избыток реагентов отгоняют, остаток растворяют в воде, подщелачивают раствором соды и экстрагируют бензолом. После сушки экстракта над MgSO₄ добавляют раствор 0,54 г (0,006 моль) щавелевой кислоты в этилацетате и выделяют 2,33 г (76,6 %) оксалата (**XIIIa**) с т.пл. 97–98 °С (2-пропанол : этилацетат - 2:1). Аналогично получают **1-(2-этоксиэтил)-4-(N-бензил-N-пропиониламино)-пиперидин (XIV)**, **1-(2-этоксиэтил)-4-[N-пропионил-N-(2-фенилэтил)-амино]-пиперидин (XV)**, которые выделялись в виде оксалатов (**XIVa**, **XVa**), и **1-(2-**

этоксиэтил)-4-{N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-N-пропиониламино-пиперидин (XVI), который выделялся в виде гидрохлорида (XVIa).

1-(2-Этоксиэтил)-4-[N-бензоил-N-(2-этоксиэтил)амино]-пиперидин оксалат (XVIIa). К раствору основания (III), полученного из 2,2 г (0,007 моль) дигидрохлорида, в 25 мл хлороформа добавляют 1,4 г (0,01 моль) хлористого бензоила. Смесь интенсивно перемешивают в течение 13 ч при 60 °С. Хлороформ отгоняют в вакууме, подкисляют остаток разбавленной HCl (1:1) до pH 3 и экстрагируют бензолом для удаления нейтральных продуктов. Водный раствор подщелачивают содой до pH 9–10 при охлаждении. Основание экстрагируют бензолом, после сушки экстракта MgSO₄ растворитель упаривают. Остаток растворяют в этилацетате и добавляют 0,63 г (0,007 моль) щавелевой кислоты в этилацетате. Получают 1,93 г (63,5 %) продукта (XVIIa) с т.пл. 117–118°С (2-пропанол : эфир - 2:1). Аналогично получают оксалаты **1-(2-этоксиэтил)-4-(N-бензил-N-бензоиламино)- пиперидина (XVIIIa)**, **1-(2-этоксиэтил)-4-[N-бензоил-N-(2-фенилэтил)амино]-пиперидина (XIXa)**, **1-(2-этоксиэтил)-4-{N-бензоил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил] амино}-пиперидина (XXa)** (см. табл. 1).

1-(2-Этоксиэтил)-4-(N-бензил-N-карбоксамидоамино)пиперидин (XXI). К раствору 1,67 г (0,005 моль) дигидрохлорида (IVa) [5] в 30 мл изопропанола и 15 мл воды добавляют раствор 0,81 г (0,01 моль) KNCO в смеси изопропанола с водой. Перемешивают 6 ч при 70 °С, затем раствор упаривают до небольшого объема. К остатку добавляют ацетон, выпавший KCl отфильтровывают и промывают несколько раз ацетоном, упаривают, маслянистый остаток растирают с гексаном до начала кристаллизации. Кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном. Получают 1,04 г (68,4%) соединения (XXI) с т.пл. 89–90°С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Толстиков Г.А., Борисова Е.Я., Черкашин М.И., Комаров В.М., Арзамасцев Е.В. Синтез и реакционная способность N-замещенных аминоксидов, антиаритмическая и местноанестезирующая активность. Реакционная способность аминоксидов // Усп. хим. 1991. Т.60, вып. 4. С.859–899.

2. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Медицина, 1994. Ч. I. 624с.
3. Патент 3141823 США / New sulfonamides including 2-phenyl-3-(p-aminobenzene sulfonamido)-5-ethylpirazole and their preparation // С.А. 1964. 10689а.
4. А. с. 736583 СССР / Вартанян С.А., Вартанян Р.С., Жамагорцян В.Н. и др. 1-(2-Фенэтил)-2,5-диметил-4-N-пропиониланилинопиперидин или его соли, обладающие анальгетическим действием, и способ их получения. Опубл. в Б.И. 1985. № 44.
5. *Елизекова Ж.А., Поплавская И.А., Пралиев К.Д.* Синтез и спектральные характеристики N- замещенных 4-имино-1-(2-этоксиэтил)- и 4-амино-1-(2-этоксиэтил)пиперидинов // Журн. орг. химии. 2000. Т.36, вып. 10. С.1550–1555.
6. *Stewart W.E., Siddall T.H.* // Chem.Rev. 1970. V. 70, N5. P. 517–551.

Резюме

N-орынбасқан 1-(2-этоксиэтил)-4-аминопиперидиндердіг ацилтуындылары алынды. N-ацилтуындыларының ерітінділерінде ротациялығ изомерлерініг жуығтығ һатынас шамалары ПМР спектроскопиясыныг жкрдемімен анығталды.

Институт химических наук

им. А.Б. Бектурова, г. Алматы Поступила 23.01.07 г.