

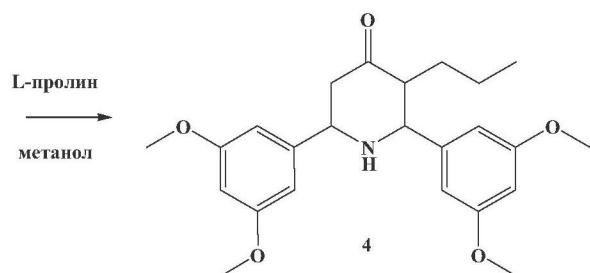
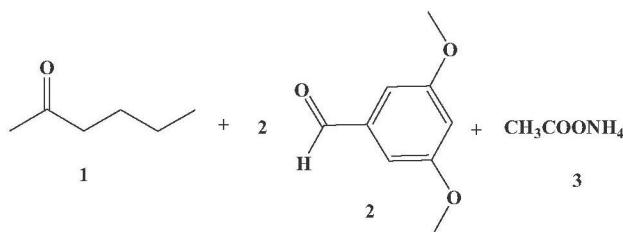
СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ 2,6-БИС(3,5-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-3-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

Конденсацией метилбутилкетона, 3,5-диметоксибензальдегида и ацетата аммония в условиях реакции Манниха, осуществленной в одну стадию, синтезировано новое соединение в ряду 2,6-диарилзамещенных пиперидин-4-онов – 2,6-бис(3,5-диметоксифенил)-3-пропилпиперидин-4-он и установлено, что оно находится в конформации с экваториальными заместителями при C², C⁶ и C³ атомах углерода пиперидинового цикла.

В предыдущей работе [1] мы описали синтез и строение 2,6-бис(2,5-диметоксифенил)-3-пропилпиперидин-4-она. В продолжение работ по синтезу и исследованию стереохимии различных 2,6-диарил-3-алкилпиперидин-4-онов нами получен 2,6-бис(3,5-диметоксифенил)-3-

пропилпиперидин-4-он однореакторным способом.

Синтез пиперидона (4) осуществили взаимодействием метилбутилкетона (1), 3,5-диметоксибензальдегида (2) и ацетата аммония (3) в кипящем метаноле в присутствии каталитических количеств L-пролина.



После окончания реакции и соответствующей обработки реакционной смеси в индивидуальном виде выделен изомер с т. пл. 98 °C (т. пл. гидрохлорида 207 °C) и выходом 37%.

Присутствие в ИК спектре основания (4) полос поглощения при 1708 и 3312 см⁻¹ указывает на наличие в выделенном соединении карбонильной C=O и амино N-H групп. Полоса поглощения

альдегидной группы при 1677 cm^{-1} , характерная для исходного диметоксибензальдегида, отсутствует. Другие максимальные полосы поглощения при $2838, 2871, 2935, 2959, 2998\text{ cm}^{-1}$ относятся к колебаниям C-H связей метильных, метиленовых и метиновых групп пиперидина и пропильного радикала, при 3089 cm^{-1} относятся к колебаниям C-H-связей ароматического кольца, а при 1065 cm^{-1} – к колебаниям Ar-O-CH₃-связям.

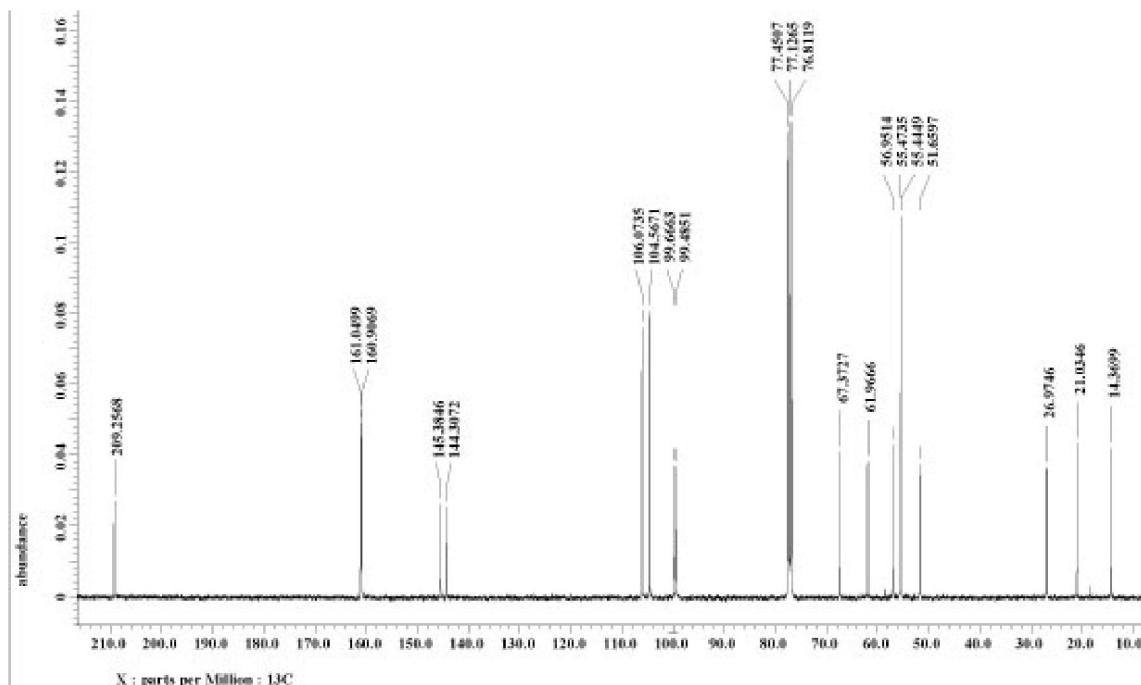


Рис. 1. Спектр ЯМР ^{13}C пиперидона (4) в CDCl_3 (100,5 МГц)

Соотнесение химических сдвигов атомов углерода пиперидона (4), сделанное на основании симулятора ЯМР-спектров паке-

та программ ChemOffice 9.0 [2] позволило присвоить химические сдвиги, указанные на рис. 2.

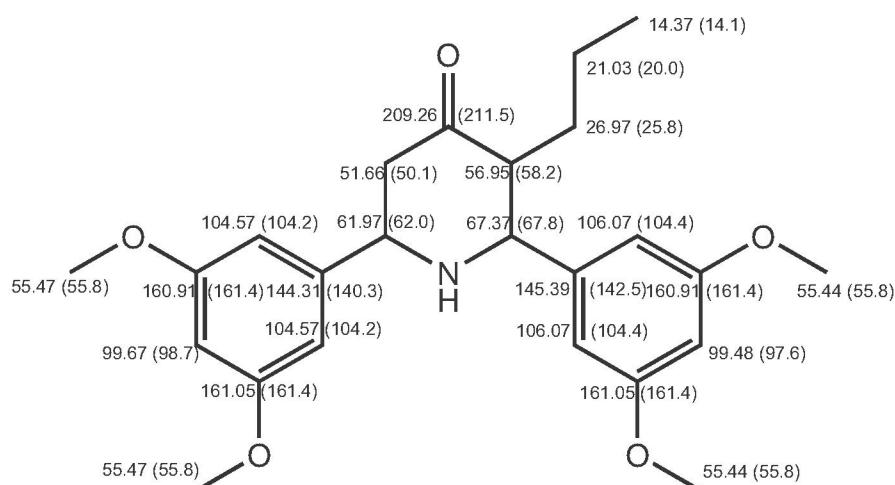


Рис. 2. Формула пиперидона (4) с данными спектроскопии ЯМР ^{13}C (в скобках рядом с экспериментальными приведены расчетные значения химических сдвигов атомов углерода)

Для установления стереохимии синтезированного пиперидона (**4**) наиболее информативным является спектр ЯМР ^1H , на котором по характеру мультиплетности и значений констант спин-спинового взаимодействия резонансных сигналов

протонов пиперидинового цикла можно установить пространственное расположение заместителей при C^2 , C^6 и C^3 атомах углерода пиперидинового цикла. На рис. 3 приведен спектр ЯМР ^1H пиперидона (**4**).

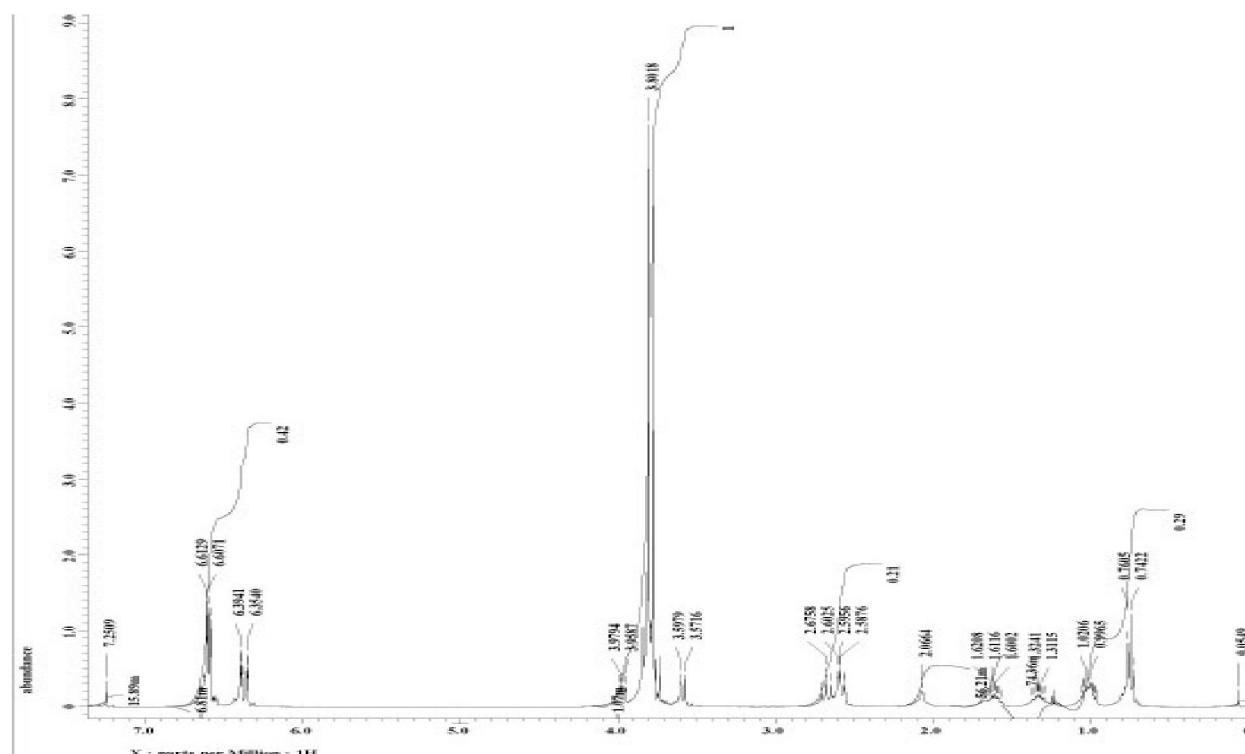


Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H пиперидона (**4**) в CDCl_3 (400 МГц)

По интенсивности и соотношению интегральных кривых видно, что количество протонов соответствует брутто-формуле пиперидона (**4**).

Известно [4], что арильные заместители в положении 2 и 6 стабилизируют конформацию кресла пиперидонов и наиболее выгодными являются их дизэкваториальное расположение (циклизомер) [3]. Действительно, данные спектра ЯМР ^1H подтверждают это положение. Протоны пропильного радикала при C^3 атоме углерода пиперидинового цикла проявляются в области сильных полей 0,72-1,70 м.д.: метильные протоны расщепляются на характерный триплет при 0,74 м.д. с КССВ J^3 7,33 Гц, соседние с метильной группой метиленовые протоны резонируют в области 1,02 м.д. в виде мультиплета и оставшихся два метиленовых протона пропильного радикала резонируют при 1,32 и 1,61 м.д. также в виде мультиплетов. Протоны метоксильных групп резонируют в виде синглетов при 3,77 и

3,80 м.д., химические сдвиги ароматических протонов в *ортого*- и *пара*-положениях диметоксифенильных радикалов проявляются в виде дублетов и триплетов при 6,60 и 6,38 м.д. с J^4 равным 2,29 Гц.

Если принять экваториальное расположение арильных и пропильного заместителей, то теоретически протон H_{a}^2 должен расщепляться на дублет с J^3 11÷13 Гц от анти- H_{a}^3 , а протон H_{a}^6 расщепляется на дублет дублетов с J^3 11÷13 Гц от анти- H_{a}^5 и с J^3 2÷4 Гц от H_{e}^5 . В нашем случае наблюдается именно такое расщепление протонов: H_{a}^2 расщепляется на дублет (J^3 10,53 Гц) при 3,58 м.д., H_{a}^6 резонирует при 3,97 м.д. на дублет дублетов с КССВ равными 11,22 и 3,21 Гц. Учитывая, что КССВ вицинальных диаксиальных протонов по величине сравнима с константой расщепления геминальных протонов [4], можно объяснить триплетность химического сдвига протона H_{a}^5 при 2,67 м.д. с КССВ 11,91 Гц: триплет

образуется от двух протонов H_e^5 и H_a^6 . Протон H_e^5 имеет значение химического сдвига 2,57 м.д. и имеет дублетную мультиплетность с J^2 12,82 Гц от геминального H_a^5 и J^3 3,21 Гц от вицинального H_a^6 . Оставшийся протон H_a^3 проявляется при 2,60 м.д. в виде мультиплета. На рис. 4 приведена структурная формула синтезированного пиперидона (4) с данными спектров ЯМР 1H .

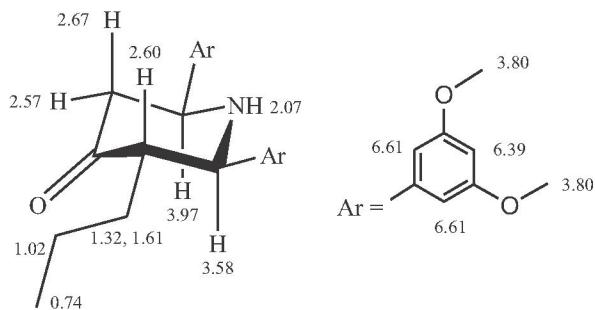


Рис. 4. Структурная формула пиперидона (4)

Таким образом, впервые синтезирован 2,6-бис(3,5-диметоксифенил)-3-пропилпиперидин-4-он и методами ИК и ЯМР спектроскопии установлена его пространственная структура.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе Nicolet 5700 FT-IR в таблетках KBr, спектры ЯМР 1H и ^{13}C на приборе JEOL JNM-ECA400 в $CDCl_3$, внутренний стандарт ГМДС, R_f определены на пластинках с силикагелем марки «Silufol UV-254».

2,6-бис(3,5-диметоксифенил)-3-пропилпиперидин-4-он (4). Метилбутилкетон 1,01 г (10,08 ммоль), ацетат аммония 0,91 г (11,81 ммоль), 2,5-диметоксибензальдегид 3,34 г (20,16 ммоль) и 0,05 г (0,43 ммоль) L-пролина растворяли в 50 мл метанола и помещали в одногорловую колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником. Содержимое колбы кипятили на водяной бане при перемешивании в течение 4 часов. Затем из реакционной массы на роторном испарителе упаривали метанол (40 мл) и остав-

ляли в морозильнике на ночь, остаток метанола декантывали и осадок растворяли в 30 мл этилацетата. При промывании этилацетатного раствора 1 М соляной кислотой выпадает белый осадок гидрохлорида, который отфильтровывали. Получили 1,35 г (37,4%) гидрохлорида с т. пл. 207 °C. Для выделения основания, полученный гидрохлорид растворяли в спирте, подщелачивали водным раствором гидроксида натрия, выпавший осадок белого цвета (0,99 г) отфильтровывали и получали основание с т. пл. 98 °C, R_f 0,18 (элюент – хлороформ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубровина К.А., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б. Синтез и стереохимия 2,6-бис(2,5-диметоксифенил)-3-пропилпиперидин-4-она // Химический журнал Казахстана. 2009. № 1(24). С. 194-200.
2. ChemDraw Ultra 9.0 (www.cambridgesoft.com)
3. Борисов Р.С., Заикин В.Г., Логинова К.А. Определение конфигурации силиловых эфиров пиперидин-4-олов методом масс-спектрометрии с химической ионизацией // Изв. РАН. Серия химическая. 2006. № 9. С. 1625-1627.
4. Breitmaier E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry. A practical guide. John Wiley&Sons. 2002. P. 21-45.

Резюме

Манних реакциясы жағдайында бір кезенде жүзеге асырылған метилбутилкетон, 3,5-диметоксибензальдегид және аммоний ацетатының конденсациясы арқылы 2,6-диарилорынбасқанпиперидин-4-он қатарына жататын жана қосылыс - 2,6-бис(3,5-диметоксифенил)-3-пропилпиперидин-4-он синтезделді. Сонымен қатар ол пиперидин сақинасының көміртек атомдарының C_2^2 , C_6^6 және C_3^3 жағдайындағы экваториалды орынбасушылармен конформацияда болатыны анықталды.

Summary

A new compound in the set of 2,6-diaryl substituted piperidine-4-on -2,6-bis(3,5-dimethoxyphenyl)-3- propylpiperidine-4-on was synthesized by one-stage condensation reaction of methylbutylketone and 3,5-dimethoxy benzaldehyde with ammonium acetate under the Mannich reaction conditions. It was determined that it has conformation with the equatorial substituents at C_2 , C_6 and C_3 carbon atoms of piperidine ring.

АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектюрова», г. Алматы Поступила 21.09.09г.