

УДК 547(823.3+824) : 615.3+661.7+665.9

*М. А. ОСПАНОВ<sup>1</sup>, М. АБДРАХМАНОВ<sup>1</sup>,  
М. Ж. ТУРМУХАНОВА<sup>1</sup>, К. Б. МУРЗАГУЛОВА<sup>2</sup>*

**ПРИМЕНЕНИЕ КОНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА  
В ПРОЦЕССЕ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ  
КЕТОНОВ ПИПЕРИДИНОВОГО РЯДА**

<sup>1</sup>Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан,

<sup>2</sup>ТОО Фармацевтическая компания «Ромат», Алматы, Казахстан.

E-mail: t\_mirgul@mail.ru

**Аннотация.** В представленной статье сформулирован, теоретически обоснован и экспериментально доказан новый подход к методам синтеза эфиров первичных β-аминокислот из енаминоэфиров, заключающийся в целенаправленном изменении конформации их молекул с последующим селективным восстановлением олефиновой связи. Установлены особенности пространственного строения енаминов, общие и специфические закономерности их химического поведения. Определены факторы, обуславливающие реакционную способность енаминоэфиров в селективном гидрировании олефиновой связи на родиевом катализаторе. Предложены вероятные схемы механизмов реакций. Показано, что наиболее легко и с высокой селективностью гидрируется транс-S-транс конформер этилового эфира β-аминокротоновой кислоты, в котором из-за наличия сопряжения неподеленной пары электронов атома азота

с системой кратных связей  $-C=C-C=O$ ,  $\pi$ -плотность  $-C=C-$  связи повышена и наибольший сдвиг электронной плотности на атоме кислорода карбонильной функции. На основании полученных данных определены оптимальные условия синтеза этилового эфира  $\beta$ -аминомасляной кислоты. Показаны достоинства и недостатки гидрирования этилового эфира  $\beta$ -аминокротоновой кислоты на родиевом катализаторе.

**Ключевые слова:** цис-транс-изомеризация, таутомерные формы, этиловый эфир  $\beta$ -аминокротоновой кислоты, конформация, конфигурация, транс-S-цис, транс-S-транс, этилового эфира  $\beta$ -аминомасляной кислоты, каталитическое гидрирование, 2,5-диметилпиперидин-4-он, 1,2,5-триметилпиперидин-4-он.

Основными ключевыми продуктами для синтеза обезболивающих препаратов рихлокаина и промедола являются 2,5-диметил- и 1,2,5-триметилпиперидин-4-оны и в этом аспекте разработка новых способов диметилзамещенных (в положениях 2 и 5) пиперидиновых кетонов и создание современных технологий производства новых лекарственных препаратов, а также продуктов тонкого органического синтеза – компонентов производств фармацевтических субстанций и химических средств защиты растений актуально и перспективно.

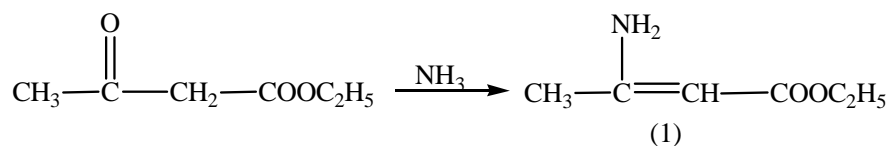
В связи с прекращением крупнотоннажного промышленного выпуска ДМВЭК возникла необходимость в разработке новых, промышленно доступных способов синтеза 2,5-диметилпиперидин-4-онов.

Анализ литературных данных показал, что наиболее приемлемым для промышленного применения способом синтеза пиперидин-4-онов является циклизация по Дикману аминокдиэфиров. Однако, в настоящее время использование метода Дикмана для синтеза пиперидин-4-онов ограничено вследствие малой доступности разноразмещенных по атому азота и по углеродному скелету аминокдиэфиров, для которых нет общих методов получения.

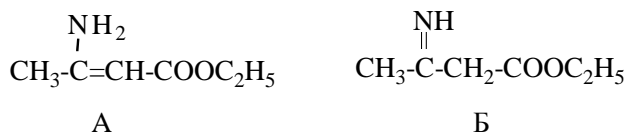
Наиболее перспективным в этом плане представляется подход, заключающийся в использовании конформационных особенностей енаминов для синтеза аминокдиэфиров.

$\beta$ -Аминокислоты и их сложные эфиры в отличие от  $\alpha$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ -аминокислот и их производных являются малоизученными соединениями вследствие их труднодоступности.

Разработанный в соавторстве промышленный метод синтеза этилового эфира  $\beta$ -аминокротоновой кислоты (ЭЭАКК) конденсацией ацетоуксусного эфира с 25 %-ным водным аммиаком описан в работе [1].

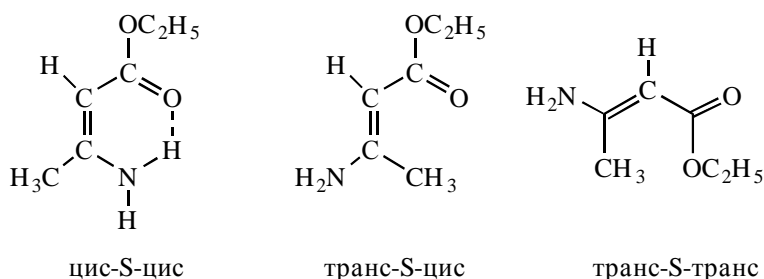


В данной работе представлены исследования по изучению таутомерии, конформационной и конфигурационной изомерии этилового эфира  $\beta$ -аминокротоновой кислоты (1). Теоретически ЭЭАКК (1) может существовать в двух таутомерных формах – енаминной (А) и иминоэфирной (Б).



Из результатов бромометрического титрования, было найдено, что ЭЭАКК в этиловом спирте содержит около 80 % енаминной формы (А) и 20% иминоэфирного изомера (Б) [1, с. 107].

ЭЭАКК (1) может иметь цис- или транс-строение, а также, в связи с возможным вращением групп вокруг простой связи С-С, S-цис или S-транс-структуру:



ЭЭАКК (1) был выделен в виде двух соединений с одинаковым составом: один с т. Пл. 18 °С, а другой – с т. Пл. 32 °С [1, с. 107]. Рефрактометрическими и спектроскопическими методами было показано, что более стабильный изомер имеет цис-, а менее стабильный – транс- конфигурацию. Для цис-формы особое значение имеет стабилизация за счет образования внутримолекулярной водородной связи. Транс-конфигурация более благоприятна для образования общей системы сопряженных связей. Изомеризация цис-транс-форм требует скручивания молекулы по кратной связи С=С. Взаимные превращения цис-транс-изомеров проходят с затратой сравнительно низких энергий активации процесса, эта энергия может быть сообщена системе светом или повышением температуры среды.

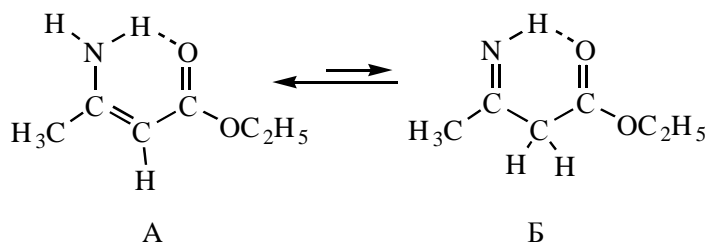
В настоящий момент полной ясности относительно механизма протекания цис-транс-изомеризации таутомерных форм ЭЭАКК, таутомерии, условий существования транс-изомера в равновесии конформаций транс-S-цис  $\rightleftharpoons$  транс-S-транс пока нет.

Этиловый эфир 3-амино-2-бутеновой кислоты (1) по разработанному нами способу образуется в виде жидкого вещества.

В ИК-спектре технического ЭЭАКК полоса поглощения в области 3240 см<sup>-1</sup> относится к валентным колебаниям N-H цис-формы (ВМВС), а полоса 3300 см<sup>-1</sup> – к валентным колебаниям N-H транс-формы (МВС).

На основании этих данных можно полагать, что ЭЭАКК (1), представляющий собой жидкое вещество при комнатной температуре, образуется в виде равновесия цис- и транс-форм. В растворе ССl<sub>4</sub> имеется полоса в области 1610 см<sup>-1</sup> (с уступами при 1625 см<sup>-1</sup> и 1635 см<sup>-1</sup>) и расщепленная полоса

поглощения кетонной группы с частотами  $1670\text{ см}^{-1}$  (интенсивная) и  $1690, 1700\text{ см}^{-1}$  (слабые). Эти данные позволяют предположить о наличии в техническом ЭАКК (1) иминоэфирной формы (Б), наиболее вероятной для цис-изомера:



Обе формы (енаминная (А) и иминоэфирная (Б)) обладают сравнимой энергетической выгодностью, однако равновесие смещено влево, в сторону менее основной формы.

Для транс-изомера ЭАКК (1) стабильность енаминной формы (А) по сравнению с иминоэфирной (Б) может быть объяснена образованием протяженной системы сопряженных связей, включающей неподеленную пару электронов атома азота и  $\pi$ -электронов  $\text{C}=\text{C}$  и  $\text{C}=\text{O}$  связей. Иминоэфирная форма включает подобную же систему сопряженных связей, но в этом случае образование сопряженной системы означает появление положительного заряда на кислороде, а отрицательного – на азоте, что мало совместимо с большей электроотрицательностью кислорода.

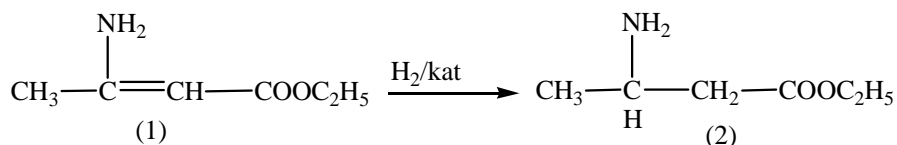
В ПМР-спектре технического ЭАКК (1) в растворе  $\text{CDCl}_3$  выделен интенсивный сигнал олефинового протона с химическим сдвигом 4,50 м.д. и дублет при насыщенном  $\alpha$ -углероде с химическим сдвигом 5,80 м.д. Уширенный сигнал протонов  $\text{NH}$ , участвующих в образовании достаточно сильной внутримолекулярной водородной связи, выделен с химическим сдвигом 7,91 м.д. Сигнал протона  $\text{NH}$  с химическим сдвигом 5,75 м.д. перекрывается дублетным сигналом протона при  $\alpha$ -углеродном атоме ПМР-спектр технического ЭАКК усложнен, очевидно из-за существования цис-изомера в виде равновесной смеси енаминной (А) и иминоэфирной (Б) форм, а также вследствие существования его в виде равновесия цис-S-цис  $\rightleftharpoons$  транс-S-цис  $\rightleftharpoons$  трансS-транс. Возможность существования транс-изомера в виде двух отдельных конформеров объясняется частичной двоевязанностью углерод-углеродной связи и обусловленной этим заторможенностью вращения вокруг двойной связи.

При перегонке ЭАКК (1) в вакууме масляного насоса он частично кристаллизуется. Соотношение жидкого и кристаллического вещества зависит от продолжительности перегонки, температуры в массе при перегонке. Кристаллический продукт с т. пл.  $32\text{ }^\circ\text{C}$  был отделен от жидкого.

Енаминное транс-строение кристаллического ЭАКК (1) подтверждено данными ПМР-спектроскопии. В спектре выделен только сигнал олефинового протона с химическим сдвигом 4,49 м.д., что характерно для винильного

протона, отражающего степень перекрытия свободной электронной пары атома азота и двойной связью [89, с. 65-68, 90]. Уширенный сигнал протона NH наблюдается с химическим сдвигом 5,75 м.д.

Представляло интерес исследовать влияние конфигурации ЭАКК (1) на скорость его каталитического гидрирования и выход этилового эфира  $\beta$ -аминомасляной кислоты (2).



Каталитическое гидрирование этилового эфира ЭАКК (1) включает сорбцию водорода и субстрата на поверхности металла и переход электрона [2]. И связан с участием активированных молекул или атомов водорода. Высокая селективность наряду с активностью и стабильностью является важнейшей характеристикой катализатора. Селективность характеризуется отношением скорости накопления целевого продукта к суммарной скорости превращения одного из исходных веществ в разных направлениях при данной температуре и составе реакционной смеси. При снижении селективности катализатора образуются побочные вещества, загрязняющие целевой продукт, что ведет к большим затратам на его очистку и перерасходу сырья и энергии, а также к нарушению экологической ситуации в связи с увеличением сточных вод и вредных газовых выбросов.

По мнению авторов [3] ряд металлов по изменению селективности гидрирования сопряженной с оксогруппой этиленовой связи  $\text{Rh} > \text{Ni} > \text{Pt} > \text{Pd}$  согласуется также с энергетической характеристикой водорода, сорбированного катализаторами. Формы адсорбированного водорода и соответственно энергия связи будет зависеть от ионизационного потенциала катализатора. Адсорбция водорода существенным образом изменяет электронное состояние поверхности катализатора, что должно отражаться на механизме адсорбции и гидрогенизации  $\alpha, \beta$ -непредельных оксосоединений. Родий также характеризуется максимальной селективностью при гидрировании  $\alpha, \beta$ -непредельных оксосоединений.

Обсуждение механизма гидрирования  $\alpha, \beta$ -непредельных оксосоединений наиболее полно представлено в монографии Я.А.Дорфмана [4]. По Дорфману, при гидрировании функциональные группы присоединяют поверхностные H-атомы, предпочитающие орбитальное взаимодействие. Алкеновый C-атом является орбитальным, а карбонильный – отличается зарядными свойствами, поэтому на орбитальных металлах легче гидрируется C=C- связь, нежели C=O группа и избирательное насыщение олефиновой связи в сопряженных кетонах, альдегидах, эфиров карбоновых кислот осуществляют исключительно орбитальные металлы (родий, никель и т.д.). В вышеуказанном аспекте, мы предполагали, что на родиевом катализаторе конформеры (цис-S-цис, транс-S-цис и транс-S-транс) этилового эфира

$\beta$ -аминокротоновой кислоты должны гидрироваться в разных условиях: наиболее легко и с высокой селективностью должен гидрироваться транс-S-транс конформер ЭЭАКК, в котором из-за наличия сопряжения неподеленной пары электронов атома азота с системой кратных связей  $-C=C-C=O$ ,  $\pi$ -плотность  $-C=C$ -связи повышена и наибольший сдвиг электронной плотности на атоме кислорода карбонильной функции; транс-S-цис конформер, в котором неподеленная пара электронов атома азота выведена из сопряжения с системой кратных связей (из-за отсутствия копланарности), должен вести себя как эфир  $\alpha,\beta$ -непредельной карбоновой кислоты и гидрироваться в очень жестких условиях (высокое давление и температура); цис-S-цис конформер, в котором карбонильная функция связана с  $NH_2$ -группой внутримолекулярной водородной связью, не может адсорбироваться на поверхности катализатора и очевидно, не должен гидрироваться.

Из вышеизложенного следует ожидать, что образующийся в процессе гидрирования этиловый эфир  $\beta$ -аминомасляной кислоты, как более сильный нуклеофил по сравнению с исходным енамином ЭЭАКК (1) будет адсорбироваться на поверхности катализатора неподеленной парой электронов атома азота, вытесняя пару электронов кислорода OR-функции, и повышать активность и селективность катализаторов в гидрировании олефиновой связи енамина. Степень основности енаминов также будет зависеть от соотношения конформеров (цис-S-цис  $\leftrightarrow$  транс-S-цис  $\leftrightarrow$  транс-S-транс) и в 10-30 раз меньше в сравнении с аминами.

Для гидрирования был применен 5%-ный Rh/C, приготовленные по методике, приведенной в работах [4, 5]. Гидрирование технического ЭЭАКК (1) при давлении 0,6-0,7 Мпа и температуре 70-80 °С проходит на 38-40 %, то есть очевидно, в этих условиях как и следовало ожидать, гидрируется транс-S-транс конформер (таблица 11, опыты № 1,2).

Транс-S-транс конформер ЭЭАКК (1) с т.пл.32 °С гидрируется в мягких условиях: температура 70-80 °С, давление 0,6-0,7 Мпа.

Поскольку транс-изомер ЭЭАКК (1) гидрируется в относительно мягких условиях, нами проведена целенаправленная изомеризация технического ЭЭАКК (1) в транс-изомер путем вакуумной перегонки (температура в массе 150-190<sup>0</sup>С, продолжительность – 7-10 часов), хотя потери при этом достигают 20 % из-за кристаллизации продукта в теплообменнике и трубопроводах, процессов разложения. Изомеризация енамина путем нагревания без перегонки ведет к загрязнению ЭЭАКК (1) продуктами разложения.

Изучено гидрирование на полужаводской установке транс-изомера ЭЭАКК (180) на 5 % Rh/C, 1 % Rh/C и регенерированном катализаторах.

Отработано оптимальное соотношение ЭЭАКК : катализатор, которое составляет 7:1. Реакция протекает на поверхности катализатора, причем ее скорость при прочих равных условиях зависит от концентрации водорода в жидкости, зависящей от давления, скорости растворения водорода в реакционной массе и скорости его диффузии к поверхности катализатора. Повышению скорости благоприятствует повышение давления водорода и

интенсивность перемешивания реакционной массы. Максимальное содержание этилового эфира  $\beta$ -аминомасляной кислоты (18б) на конец гидрирования составляет 80,18 % при гидрировании на 5 % Rh/C, давлении – 0,6 Мпа, температуре – 70-80 °С и продолжительности 4 часа. При повышении температуры >80 °С и продолжительности более 8 часов выход ЭЭМК снижается за счет образования большего количества побочных продуктов.

Гидрирование этилового эфира 3-амино-2-бутеновой кислоты (180) на регенерированном 1% Rh/C, 5% Rh/C. Показано, что их активность и селективность отличаются незначительно. Продолжительность гидрирования на регенерированном катализаторе увеличивается в 2-3 раза, а выход снижается на 20-30%. Одну навеску катализатора можно использовать один раз, только при гидрировании ЭЭМК (1) на свежей порции катализатора (5 % Rh/C) результаты соответствуют технологическим нормам.

Гидрирование ЭЭМК (1) на родиевом катализаторе не нашло практического применения из-за дороговизны катализатора, снижением эффективности вследствие «отравления» амином (2) и продуктами его самоконденсации, низкого выхода этилового эфира  $\beta$ -аминомасляной кислоты (2) (средний выход по операциям составил 52,54 %).

#### Литература

- [1] Мурзагулова К.Б., Сагимбекова Н.Б., Ахмедова Ш.С., Турмуханова М.Ж. Промышленно доступный метод синтеза этилового эфира  $\beta$ -аминокротоновой кислоты // Вестник КазГУ. Сер. хим. – 1996. – № 7-8. – С. 106-108.
- [2] Фрейманис Я.Ф. Химия енаминокетонов, енаминоиминов, енаминотионов. – Рига: Зинатне, 1974. – 274 с.
- [3] Сокольский Д.В. Гидрирование в растворах. – Алма-Ата: Наука КазССР, 1979.
- [4] Дорфман Я.А. Катализаторы и механизмы гидрирования и окисления. – Алма-Ата: Наука КазССР, 1984. – 352 с.
- [5] Слейт А., Чоудри В. Основы разработки и подбора катализаторов // В кн. Катализ в промышленности. – Т. 1-2. – М.: Мир, 1986. – 347 с.

#### Резюме

*М. А. Оспанов, М. Абдрахманов, М. Ж. Турмуханова, К. Б. Мурзагулова*

#### ПИПЕРИДИН ҚАТАРЫНДАҒЫ КЕТОНДАРДЫ АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ОҢТАЙЛАНДЫРУ ПРОЦЕССИНДЕ КОНФОРМАЦИЯЛЫҚ ТАЛДАУДЫ ҚОЛДАНУ

Ұсынылған мақалада енаминоэфирлерден  $\beta$ -аминокротон қышқылдардың біріншілік эфирларын синтездеу әдістеріне жана ыңғай жасалынды, теориялық негізделінді және тәжірибелік тұрғыдан дәлелделінді.

**Тірек сөздер:** цис-транс-изомеризация, таутомерлік формалар,  $\beta$ -аминокротон қышқылының этил эфирі, конформация, конфигурация, транс-S-цис, транс-S-транс,  $\beta$ -аминомай қышқылының этил эфирі, каталитикалық гидрлеу, 2,5-екіметилпиперидин-4-он, 1,2,5-үшметилпиперидин-4-он.

---

---

**Summary**

*M. A. Ospanov, M. Abdrakhmanov, M. Zh. Turmukhanova, K. B. Murzagulova*

**APPLICATION OF CONFORMATION ANALYZE IN THE OPTIMIZATION PROCESS  
OF THE TECHNOLOGY OF OBTAINING OF PIPERIDINE'S ROW KETONES**

In the present article is formulated theoretically, justified and experimentally proved a new approach to the methods of synthesis of esters of primary  $\beta$ -amino acids from eneaminoesters consisting in purposeful change in the conformation of the molecules followed by selective reduction of the olefinic bond.

**Key words:** cis-trans-isomerization, tautomeric forms, ethyl ester of  $\beta$ -aminocrotonic acid, conformation, configuration, trans-S-cis, trans-S-trans, ethyl ester of  $\beta$ -aminobutyric acid, catalytic hydrogenation, 2,5-dimethylpiperidine-4-one, 1,2,5-trimethylpiperidine-4-one.