

УДК 547.823+547-311

*А. Ю. ТЕН<sup>1</sup>, А. У. МАХАТОВА<sup>2</sup>, В. К. Ю<sup>1</sup>, К. Д. ПРАЛИЕВ<sup>1</sup>***ЭПОКСИДИРОВАНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ ОКСИМОВ**<sup>1</sup>АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», Алматы, Казахстан,<sup>2</sup>Казахстанско-Британский технический университет, Алматы, Казахстан.

E-mail: ten-assel@mail.ru

**Аннотация.** Исследованы методы синтеза и осуществлен подбор оптимальных условий реакции эпоксирирования некоторых циклических оксимов, в результате которого получены новые эпоксипроизводные 1-(3-метокси-, 3-этоксипропил)-4-кетоксимпиперидинов, строение которых установлено методами ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР.

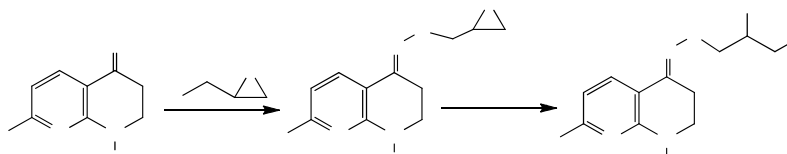
**Ключевые слова:** эпоксирирование, оксим, эпихлоргидрин.

Эпоксиды – один из известных и широко распространенных классов химических соединений. Сами эпоксиды и их многочисленные производные используются в химической, аэрокосмической, машиностроительной, нефтяной, текстильной, зубопротезной и протезной промышленности, ядерной энергетике, строительстве, а также известно их применение в некоторых отраслях медицины, в первую очередь, хирургии [1-9]. Эпоксидный фрагмент придает молекуле определенное биологическое действие, а, главное, позволяет ей выступать в качестве активного синтона для последующих превращений благодаря высокой реакционной способности трехчленного цикла, легко раскрывающегося при взаимодействии с нуклеофильными агентами. Перспективной представляется идея синтетической конструкции молекулы, состоящей из известных фармакофорных фрагментов с эпоксидным циклом, и возможностью дальнейших модификаций по эпоксиду в более сложные системы - потенциальные биологически активные субстраты.

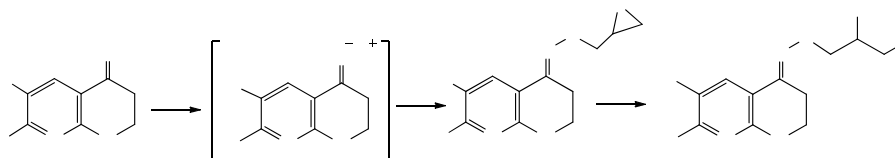
Объектами исследования послужили оксимы циклогексанона и N-алкоксиалкилпиперидин-4-онов, производные которых уже неоднократно доказали свою перспективность в качестве биологически активных препаратов широкого спектра действия [10, 11].

Главная задача настоящей работы - выбор оптимальной методики эпоксицирования N-алкоксиалкилпиперидин-4-кетоксимов. Для ее решения на первом этапе рассмотрены известные методы эпоксицирования оксимов; второй включает результаты по синтезу эпоксипроизводных объектов исследования.

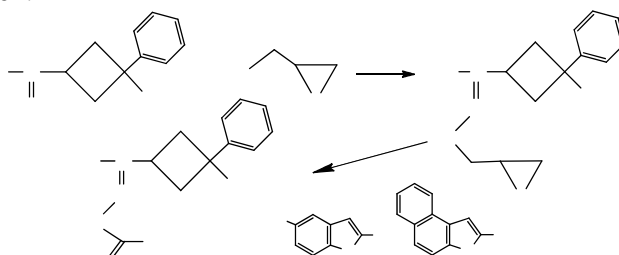
Синтез оксимных эфиров нафтиридинов – потенциальных антигипертензивных агентов [3] заключается во взаимодействии оксимов с эпихлоргидрином в системе EtONa/EtOH/PhMe, раскрытие эпоксидного цикла нуклеофильными аминами приходит с выходом 29-65%.



Эпоксипроизводные нафтиридина и тиопиранпиперидина как  $\beta_3$ -антагонисты [4] получают при обработке оксимов 10-кратным избытком эпихлоргидрина в присутствии гидроксида натрия в сухом ТГФ и далее при взаимодействии с различными алкиламинами раскрывается эпоксидный цикл.

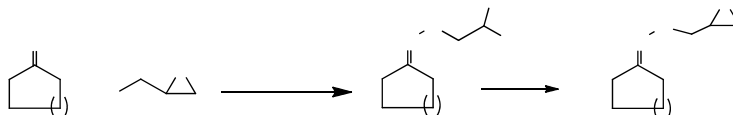


Описано [3] взаимодействие оксимов с эпихлоргидрином кипячением их смеси с КОН в сухом ацетоне в течение 8 ч. Раскрытие эпоксидного цикла производят действием тиосемикарбазида в абсолютном этаноле в присутствии п-толуолсульфокислоты, в качестве катализатора, с образованием тиосемикарбазонов.



Ранее авторами [6] проведены исследования по синтезу эпоксиэфиров алициклического ряда взаимодействием спиртов, кислот, аминов и аминокислот с эпихлоргидрином с последующим переводом получаемых хлоргид-

ринов в эпоксиэфиры. В их последующей работе [7] сообщается о конденсации эпихлоргидрина с циклическими оксимами, осуществленной в серном эфире при катализе эфиром трехфтористого бора в течение 1-2 ч. На второй стадии полученные хлоргидрины оксимов под действием едкого калия переводись дегидрохлорированием в эпоксиэфиры.



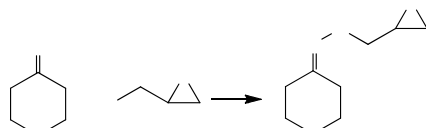
Аналогично в присутствии катализатора  $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  проведена конденсация эпихлоргидрина с диоксимами, продолжительность реакции составляет 5-6 ч [8]. Последующее действие едкого калия на полученные хлоргидрины диоксимов приводит к соответствующим эпоксиэфирам.

Нами проведена серия экспериментов эпоксидирования оксимов циклогексанона и N-алкоксиалкилпиперидин-4-онов, результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Условия синтеза эпоксипроизводных различных оксимов

№	Оксим	Растворитель	Катализатор	T, °C	Продукт
1	1	Ацетон	КОН	Кип.	Смесь продуктов (8 пятен по ТСХ)
2	2	Ацетон	КОН+ ТБАБ	Кип.	Смесь продуктов
3	1	–	КОН	Комн.-кип.	–
4	3	ДМФА	КОН	Комн.	Смесь продуктов
5	2	ДМФА	$\text{K}_2\text{CO}_3$	Комн.	–
6	1	Диоксан	КОН	Кип.	Следовые количества
7	1	Диоксан	NaH	Кип.	20% (4)
8	3	Диоксан	NaH	Кип.	20% (6)
9	1	Метанол	$\text{CH}_3\text{ONa}$	Кип.	40% (4)
10	2	Метанол	$\text{CH}_3\text{ONa}$	Кип.	25% (5)

Кипячение смеси оксима циклогексанона с эпихлоргидрином (п. 1) в присутствии КОН в сухом ацетоне в течение 8 ч приводит к образованию большого количества продуктов, разделить которые на индивидуальные вещества не удалось.



NOH

Внесение в реакционную смесь 1-(3-метоксипропил)-4-кетоксимпиперидина с эпихлоргидрином и КОН в сухом ацетоне межфазного катализатора тетрабутиламмонийбромид (ТБАБ) (п. 2) не повлияло на результативность синтеза.

В качестве альтернативы предприняты попытки проводить эпоксицирование (п. 3) без растворителя в избытке эпихлоргидрина с изменением режима нагрева – от комнатной до температуры кипения, что также не привело к образованию желаемого продукта.

Методика синтеза простых эфиров алкилированием алкоголятов или фенолятов алкилгалогенидами в присутствии КОН в апротонном полярном растворителе успешно применяется и для получения простых эфиров оксимов [12]. Реакции в ДМФА при комнатной температуре между оксимом и эпихлоргидрином (п. 4) оказалась нерезультативной из-за большого количества побочных продуктов.

Надежда на замену гидроксида калия на поташ (п. №5), как более мягкий катализатор, не приводящий к образованию большого количества побочных продуктов не оправдалась.

Применение диоксана (п. 6) позволило повысить температуру и избежать протекания множественных побочных процессов, в том числе и с ДМФА, и в результате удалось увидеть следовые количества целевого эпоксипроизводного.

В работе [4] предлагается использовать в качестве катализатора NaN, его применение натрия (п. 7 и 8) приводит к образованию продукта с выходом 20%. Реакция проходит достаточно быстро и ресурсоемко, процесс выделения тоже можно назвать несложным, однако выход оставляет желать лучшего.

Далее опробована методика, предложенная в [13], заключающаяся в кипячении реагентов в метаноле с метилатом натрия (п. 9 и 10). Этот метод позволил повысить выход **4** до 40% и до 25% – **5**, что, все же, не является достаточно удовлетворительным. Кроме того, аналогично методике с применением NaN, наблюдается протекание побочного процесса – восстановления оксима до амина, что затрудняет процесс выделения.

Состав и строение синтезированных эпоксиэфиров оксимов **4-6** подтверждены результатами элементного анализа и спектральными данными (таблица 2). Так, в ИК-спектре соединений **4-6** исчезновение уширенной полосы поглощения ОН-группы в области  $3500-3300\text{ см}^{-1}$  однозначно указывает на образование новых производных с ее участием. В спектре наблюдаются характерные полосы поглощения в области  $1220-1205$  и  $860-855\text{ см}^{-1}$  отнесенные к деформационным и валентным, соответственно, колебаниям эпоксидного кольца. Поглощение валентных колебаний связи  $\text{C}=\text{N}$  наблюдается в области  $1645-1640\text{ см}^{-1}$ .

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$ , синтезированных производных **4-6** (таблица 2), полностью отвечают их углеродному составу. В спектре соединений **5** и **6** сигналы метиленовых атомов углерода алкоксиалкильного заместителя у атома

Таблица 2 – Выходы и физико-химические характеристики соединений **4-6**.

№	Выход, %	R <sub>f</sub>	n <sup>20</sup> <sub>D</sub>	Найдено Вычислено		ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup>			Брутто- Формула
				C	H	C=N	COC	△△	
<b>4</b>	20 (п. №7)	0,65	1,5230	63,88	8,93	1644	–	860, 1205	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>
	40 (п. №9)			64,06	8,98				
<b>5</b>	25	0,53	1,5301	59,48 59,70	9,15 9,21	1645	1120	860, 1215	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
<b>6</b>	20	0,51	1,5365	60,91 60,70	9,44 9,50	1640	1125	855, 1220	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>

*Примечание.* Элюент: гексан / диоксан – 15/1.

азота (R), находящихся непосредственно рядом с кислородом имеют вид триплетов в области 66,16-71,11 м.д, в то время как сигналы атомов углерода несвязанной с кислородом «средней» метиленовой группы метокси- и этоксипропильного радикала при атоме азота смещены в более сильное поле и регистрируются при 25,36-27,53 м.д. Квартет метильной группы метоксипропильного заместителя резонирует в области 58,72 м.д., тогда как для этоксипропильного он размещен в сильнополюсной части спектра при 15,16 м.д. Наиболее слабополюсный сигнал в области 157,97-160,98 м.д. соединений **4-6** отнесен к углероду иминной группы C<sub>4</sub>. Сигналы циклических углеродов C<sub>2</sub> и C<sub>6</sub> прописываются в области 25,71 (**4**), 52,60 (**5**), 53,12 (**6**) м.д. и 25,77 (**4**), 55,44 (**5**), 54,98 (**6**) м.д. соответственно, а сигналы C<sub>3</sub> и C<sub>5</sub> в области 27,06-31,41 м.д. и 32,11-44,73 м.д. Неэквивалентность углеродных атомов C<sub>2</sub> и C<sub>6</sub>; C<sub>3</sub> и C<sub>5</sub> связана с экранирующим влиянием заместителя при оксимном фрагменте. Эпоксидный заместитель характеризуется наличием сигналов метиленовых углеродов в области 73,84-74,01 м.д (C<sub>7</sub>) и 44,79-50,65 м.д (C<sub>9</sub>), а также дуплетного сигнала СН группы в области 50,36-53,71 м.д (C<sub>8</sub>).

Таблица 3 – Данные спектроскопии ЯМР <sup>13</sup>C соединений **4-6**

№	Химические сдвиги атомов углерода, м.д.								
	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	R
<b>4</b>	25,71	27,06	160,98	32,11	25,77	73,84	50,36	44,79	25,32
<b>5</b>	52,60	30,21	159,91	43,46	55,44	72,07	53,24	49,65	52,51; 27,53; 71,11; 58,72 CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
<b>6</b>	53,12	31,41	157,97	44,73	54,98	74,01	53,71	50,65	54,35; 25,36; 68,82; 66,16; 15,16 CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Таким образом, использование системы CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH при эпоксицировании циклических кетонов позволяет увеличить выход продукта, но все-таки в нерентабельном количестве, однако работа в данном направлении должна продолжаться поскольку необходимо повысить результативность реакции и довести выход продукта до отметки не ниже 50%.

## Экспериментальная часть

Ход реакции контролировался методом ТСХ на  $Al_2O_3$ . ИК спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5700 FT-IR». Спектры ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ) регистрировали на спектрометре JNM-ECA400, «Jeol» (Япония) с рабочей частотой 400 МГц.

**Общая методика синтеза циклогексанон О-оксиран-2-ил-метил оксима (4) и 1-(3-этоксипропил)пиперидин-4-он О-оксиран-2-ил-метил оксима (6).** В двугорлую коническую колбу, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 0,02 моль гидроксида натрия и 0,01 моль оксима (**1**, **3**) в 25 мл диоксана. Реакционную смесь кипятят в течение 1 ч, затем медленно прикапывают 0,1 моль эпихлоргидрина и нагревают еще 12 ч. По окончании реакции растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в воде и проводят экстракцию бензолом. Экстракт сушат над  $MgSO_4$ . Осушитель отфильтровывают, из фильтрата упаривают растворитель. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии на окиси алюминия, элюируя системой растворителей – гексан:диоксан-15:1, собирая вторую фракцию в виде масла желтого цвета. Выход, физико-химические характеристики соединений **4** и **6** представлены в таблицах 2 и 3.

**Общая методика синтеза циклогексанон О-оксиран-2-ил-метил оксима (4) и 1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-он О-оксиран-2-ил-метил оксима (5).** В двугорлую коническую колбу, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 0,01 моль мелко нарезанного металлического натрия в 40 мл метанола, затем добавляют 0,005 моль оксима (**1**, **2**). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, затем медленно прикапывают 0,01 моль эпихлоргидрина и кипятят еще в течение 15 ч. По окончании реакции растворитель отгоняют, остаток растворяют в воде и проводят экстракцию бензолом. Экстракт сушат над сульфатом магния. Осушитель отфильтровывают, из фильтрата упаривают растворитель. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии на окиси алюминия, элюируя системой растворителей – гексан:диоксан-15:1, собирая вторую фракцию в виде масла желтого цвета. Выход, физико-химические характеристики соединений **4** и **5** представлены в таблицах 2 и 3.

*Работа выполняется в рамках гранта МОН РК 0650/ГФ4.*

## Литература

- [1] Manson Margaret M. Epoxides – is the human health problem? // British J. of Industrial Medicine. – 1980. – № 4. – P. 317–336.
- [2] Высоцкий И.Ю. Фармакологическая регуляция активности ферментов, принимающих участие в метаболизме эпоксидных соединений // Вісник СумДУ. – 2002. – № 8 (41). – С. 5–12.
- [3] Ferrarini P.L., Mori C., Badawneh M., Calderone V., Greco R., Manera C., Martinelli A., Nieri P., Saccomanni G. Synthesis and beta-blocking activity of (R,S)-(E)-oxime ethers of 2,3-dihydro-1,8-naphthyridine and 2,3-dihydrothiopyrano[2,3-b]pyridine: potential antihypertensive agents – part IX // Eur. j. med. chem. – 2000. – Vol. 35. – P. 815-819.

- [4] Saccomanni G., Badawneh M., Adinolfi B., Calderone V., Cavallini T., Ferrarini P.L., Greco R., Manera C., Testai L. Synthesis and  $\beta$ -blocking activity of (R,S)-(E)-oximeethers of 2,3-dihydro-1,8-naphthyridine and 2,3-dihydrothiopyrano[2,3-b]pyridine: identification of  $\beta_3$ -antagonists // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2003. – Vol. 11, № 23. – P. 4921-4931.
- [5] Koca M., Ahmedzade M., Zukurovali A., Kazaz C. Studies on the Synthesis and Reactivity of Novel Benzofuran-2-yl-[3-Methyl-3-Phenylcyclobutyl] Methanones and their Antimicrobial Activity // *Molecules*. – 2005. – 10(7) . – P. 747-754.
- [6] Зейналов С.Б. Эфиры алициклического ряда. – Баку: Элм, 1996. – 222 с.
- [7] Будагова Р.Н., Зейналов С.Б., Исмаилова Х.Ю. Реакция взаимодействия эпихлоргидрина с оксимами циклопентанона и циклогексанона // *Baki universiteti xəbərləri*. – 2010. – № 2. – С. 28–33.
- [8] Будагова Р.Н., Зейналов С.Б., Касумова Н.А., Гусейнов Э.Р. Синтез новых эпоксиэфиров на основе алициклических диоксимов // *Мат-лы конф, посвящ. 85-летию акад. Т. Н. Шахтахтинского*. – Баку, 2011. – С. 29.
- [9] Abass M., Mayas A.S. Substituted pyridopyrimidinones. 1: Convenient PTC alkylation and halogenation of 2-hydroxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one // *Heteroatom Chemistry*. – 2007. – Vol. 18, Is. 1. – P. 19-27.
- [10] Михалева А.И., Зайцев А.Б., Трофимов Б.А. Оксимы как реагенты // *Успехи химии*. – 2006. – Vol. 75, № 9. – P. 884–912.
- [11] Абеле Э., Абеле Р., Голомба Л., Вишневская Ю., Береснева Т., Рубина К., Лукевиц Э. Оксимы шестичленных гетероциклических соединений с двумя и тремя гетероатомами. II. Реакции и биологическая активность (Обзор) // *ХГС*. – 2010. – № 8. – С. 1123-1153.
- [12] Тен А.Ю., Кабдраисова А.Ж., Ю В.К., Пралиев К.Д., Кемельбеков У. Классические и MW условия реакции Вильямсона в синтезе потенциальных фармакологически активных пиперидинов // *Изв. НТО «КАХАК»*. – 2010. – № 5 (30). – С. 72-75.
- [13] Hadri A.El., Nicolle E., Leclerc G., Pietri-Rouxel F., Strosberg A. D., Archimbaul Ph. New series of N-substituted phenyl ketone oxime ethers: synthesis and bovine b3-adrenergic agonistic activities // *Pharmazie*. – 2003. – Vol. 58(1). – P. 13-17.

### Резюме

*Ә. Ю. Тен, А. У. Махатова, В. К. Ю, Қ.Ж. Пірәліев*

### ЦИКЛДЫ ОКСИМДЕРДІ ЭПОКСИДТЕУ

Циклогексанкетоксим мен 1-(3-метокси-, 3-этоксипропил)-4-кетоксимпиперидиндердің натрий гидридi қатысында эпихлоргидринмен әрекеттесуi 20 % шығыммен мақсатты эпокси-туындальрының түзілетiнiн көрсеттi. Натрий метилатының қолданылуы шығымды біршама арттыруға мүмкіндік береді (25-40%).

**Тірек сөздер:** эпоксидтеу, оксим, эпихлоргидрин.

### Summary

*A. Yu. Ten, A. U. Makhatova, V. K. Yu, K. D. Praliyev*

### EPOXIDATION OF CYCLIC OXIMES

It had been found that interaction of cyclohexaneketoxime and 1-(3-methoxy-, 3-ethoxypropyl)-4-ketoximepiperidines with epichlorohidrine in presence of sodium hydride results epoxy derivatives with the yield of 20 %. The use of sodium methoxide some allows to rise a yield (25-40 %).

**Key words:** epoxydatin, oxime, epichlorohidrine.