

УДК 547.824

**СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
НА ОСНОВЕ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ГАММА-ПИПЕРИДОНОВ****Хаперская Л.С., Медетбекова Ж.М., Сарымзакова Р.К.***Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына, Бишкек, e-mail: Sarimzakova@mail.ru*

Поиск новых, более эффективных лекарственных препаратов продолжает оставаться актуальной проблемой. Множество соединений пиперидинового ряда с успехом применяют в клинической практике для обезболивания. N-производные гамма-пиперидонов достаточно широко используются в медицине и относятся к важной группе биологически активных соединений. Работа посвящена синтезу соединений пиперидинового ряда с потенциальной биологической активностью. Осуществлен синтез 2,6-дифенил-3-изопропил-4-она по методу Петренко – Критченко. В экспериментальной части на его основе по реакции Манниха синтезирован N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксипропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он. Было установлено, что реакция синтеза диоксима, дисемикарбазона, дифенилгидразона N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксипропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она легко осуществляется по карбонильной группе. С помощью программы PASS был осуществлен компьютерный прогноз биологической активности полученных соединений.

Ключевые слова: синтез, γ -пиперидон, оксим, семикарбазон, фенилгидрозон**THE SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS BASED
ON N-SUBSTITUTED γ -PIPERIDONES****Khaperskaya L.S., Medetbekova Zh.M., Sarymzakova R.K.***Kyrgyz National University named after Zh. Balasagyn, Bishkek, e-mail: Sarimzakova@mail.ru*

Search of new, more effective medicines remains to be an actual problem of modern chemistry. Many compounds of piperidine series are successfully used as components of analgesic drugs. N-substituted derivatives of γ -piperidones are important category of biologically active compounds and widely used in pharmacy. This article is dedicated to synthesis of piperidine derivatives with potential biological activity. The synthesis of 2,6-diphenyl-3-isopropyl-4-on was carried out by Petrenko – Kritchenko method. Based on this compound, by Mannich reaction it was synthesized N-(3'-m-nitrophenyl-3'-oxopropyl)-2,6-diphenyl-3-isopropylpiperidine-4-on. It was found that reaction of dioxime synthesis, disemicarbazone synthesis, diphenylhydrozone synthesis N-(3'-m-nitrophenyl-3'-oxopropyl)-2,6-diphenyl-3-isopropylpiperidine-4-on synthesis easily put into effect by carbonyl group. By using PASS-program the prediction of biological activity for obtained compounds was made.

Keywords: synthesis, γ -piperidones, oxime, semicarbazone, hydrozone

Гетероциклические соединения пиперидинового ряда привлекают внимание исследователей разнообразием свойств. Производные пиперидина достаточно широко используются в медицине. К настоящему времени синтезированы и изучены десятки тысяч соединений этого ряда, более трехсот из них применяют в медицинской практике в качестве лекарственных средств. Множество соединений пиперидинового ряда с успехом применяют в клинической практике для обезболивания [1]. В последние годы полигидроксилированные пиперидины и пирролидины представляют значительный интерес в лечении таких заболеваний, как рак и диабет. Некоторые соединения из этого класса оказались перспективными для лечения вирусных инфекций, в том числе ВИЧ. Кроме синтетических аспектов проблемы, важное значение имеет определение стереохимии образующихся соединений, так как возможный физиологический эффект напрямую зависит от взаиморасположения их в пространстве [2]. По аналогии

с литературными данными для получения соединений, обладающих целебными свойствами, нами ранее были осуществлены реакции нуклеофильного присоединения гидроксилamina, гидразина и его производных по карбонильной группе [3]. В их числе препараты центрального периферического нейротропного действия, средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (противоаритмические, антигипертензивные) спазмолитики, диуретики, бронхолитики, противоязвенные средства и ряд других. Известно, что физиологическая активность препаратов пиперидинового ряда зависит от заместителей в цикле и от строения радикалов при атоме азота [4].

В синтетическом и прикладном отношении среди производных пиперидина наибольшее значение имеют γ -пиперидоны, на основе которых созданы многие эффективные лекарственные препараты, в том числе γ замещенные пиперидины [5, 6]. Гамма-пиперидоны и их производные входят в состав морфина, димедрола, промедола, фентанила.

Таким образом, в качестве лекарственных препаратов выступают многие соединения, имеющие в своем составе пиперидиновый цикл. Поэтому одной из важных причин получения и исследования γ -пиперидонов и их производных является поиск новых лекарственных препаратов, более эффективных, чем ранее известные [7].

В продолжение работ по получению новых соединений в фенилпиперидиновом ряду нами был синтезирован по методу Петренко – Критченко, усовершенствованному Балиага [8], Д.К. Ким [9], 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он. В качестве исходных соединений для синтеза были взяты 4-метилпентанон-2, бензальдегид и ацетат аммония. Конденсация 4-метилпентанона-2 с бензальдегидом и дальнейшая циклизация с аммиаком проходит с небольшим осмолением, вследствие чего выход 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она не превышает 57% (схема синтеза № 1 – рис. 1).

Далее, в области синтеза по получению новых соединений нами был проведен синтез гидрохлорида N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-

пиперидин-4-она. В качестве исходных соединений для синтеза были взяты 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он с м-нитроацетофеноном и параформом (схема синтеза № 2 – рис. 2).

Реакцию проводили в среде абсолютного этилового спирта в присутствии соляной кислоты.

Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии на окиси алюминия в системе толуол: ацетон = 1:1. В ИК-спектре поглощения гидрохлорида N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она присутствуют полосы, характерные для групп: 1719 см^{-1} (C=O), 1207 см^{-1} (C-N), 1535 см^{-1} (NO_2), 2557 см^{-1} ($-\text{NH}^+$).

Нами был осуществлен синтез по реакции нуклеофильного присоединения гидрохлоридов: гидросиламина, семикарбазида и фенилгидразина по карбонильным группам N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с образованием гидрохлоридов: диокси-ма, дисемикарбазона и дифенилгидразона N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.

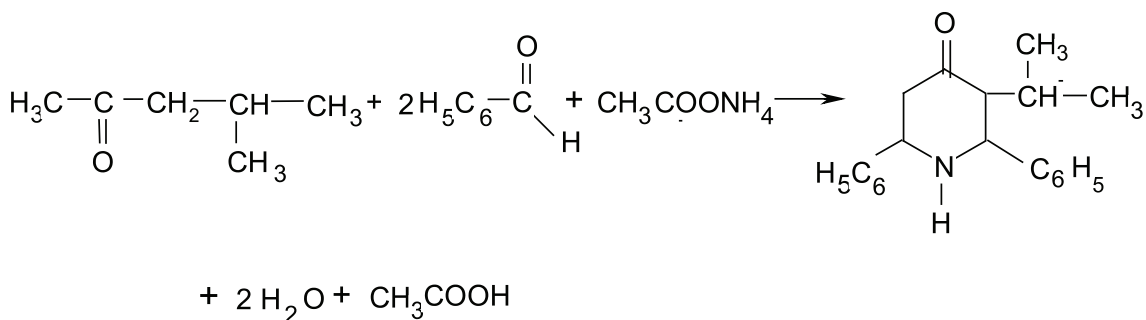


Рис. 1. Схема синтеза № 1

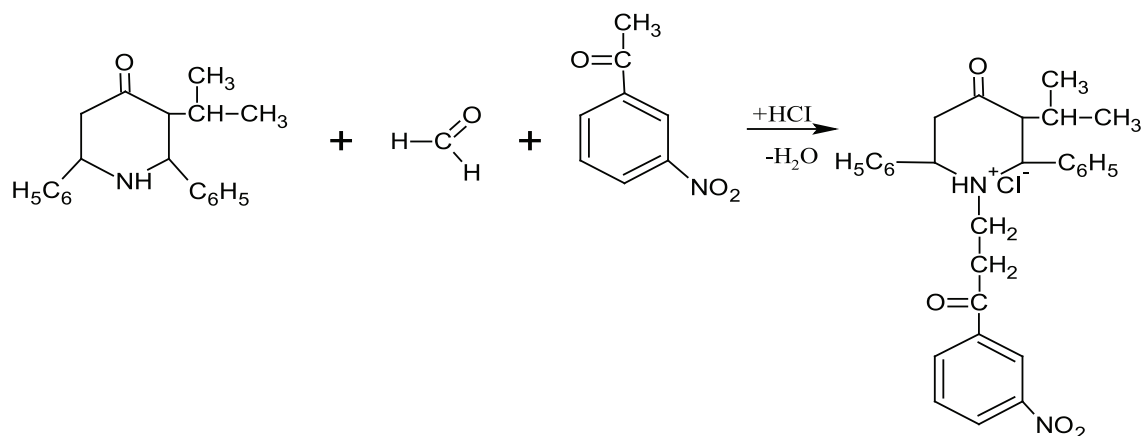


Рис. 2. Схема синтеза № 2

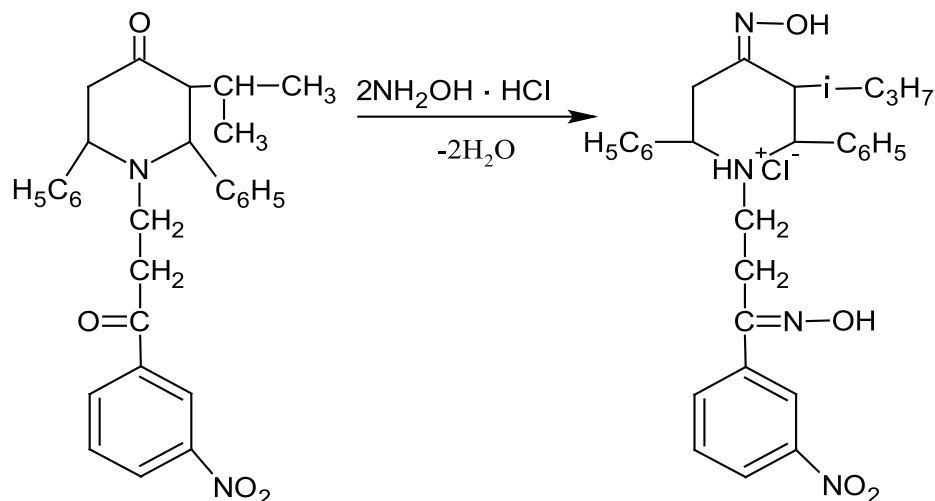


Рис. 3. Схема синтеза № 3

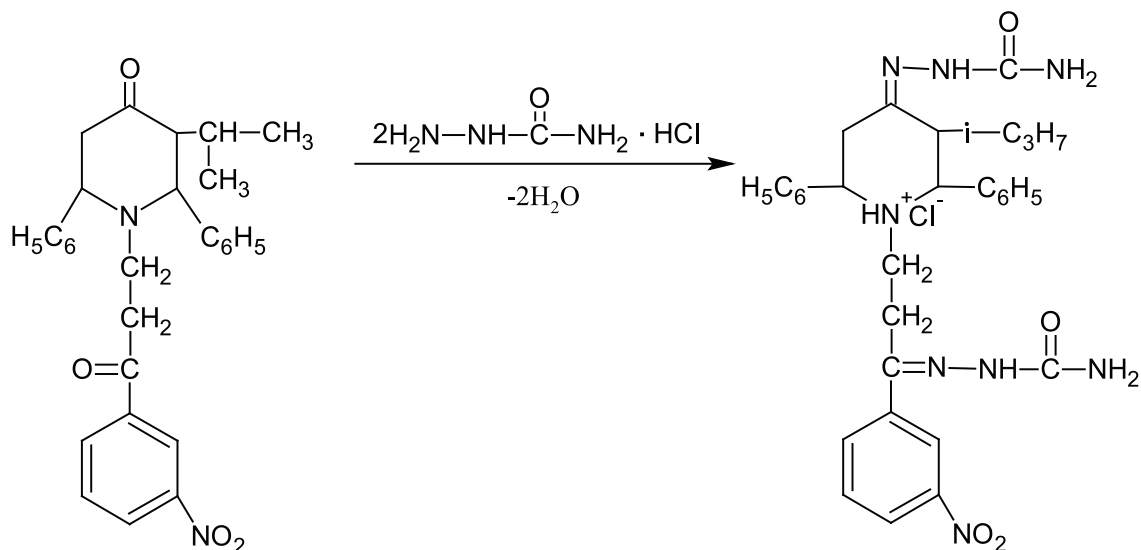


Рис. 4. Схема синтеза № 4

Гидрохлорид диосима N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она получают действием солянокислого гидроксиламина на N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (схема синтеза № 3 – рис. 3).

Синтез проводили в среде абсолютизированного этилового спирта при температуре 80°C. В ИК спектре полученного соединения наблюдаются полосы поглощения характерные для групп: 3242 см⁻¹ (N–OH), 1226 см⁻¹ (C–N), 1620 см⁻¹ (C = N), 1498 см⁻¹ (NO₂), 2485 см⁻¹ (–N⁺H). По аналогии с тем, как был получен гидрохлорид диосима N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она,

также был получен гидрохлорид семикарбазона (схема синтеза № 4 – рис. 4).

В ИК-спектре поглощения гидрохлорида дисемикарбазона N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она наблюдаются полосы поглощения характерные для групп: 1689 см⁻¹ (C = O), 1231 см⁻¹ (C–N), 1649 см⁻¹ (C = N), 1513 см⁻¹ (NO₂), 2700 см⁻¹ (–N⁺H).

Соединение N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он взаимодействует с солянокислым фенилгидразином с образованием гидрохлорида дифенилгидразона N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (схема синтеза № 5 – рис. 5).

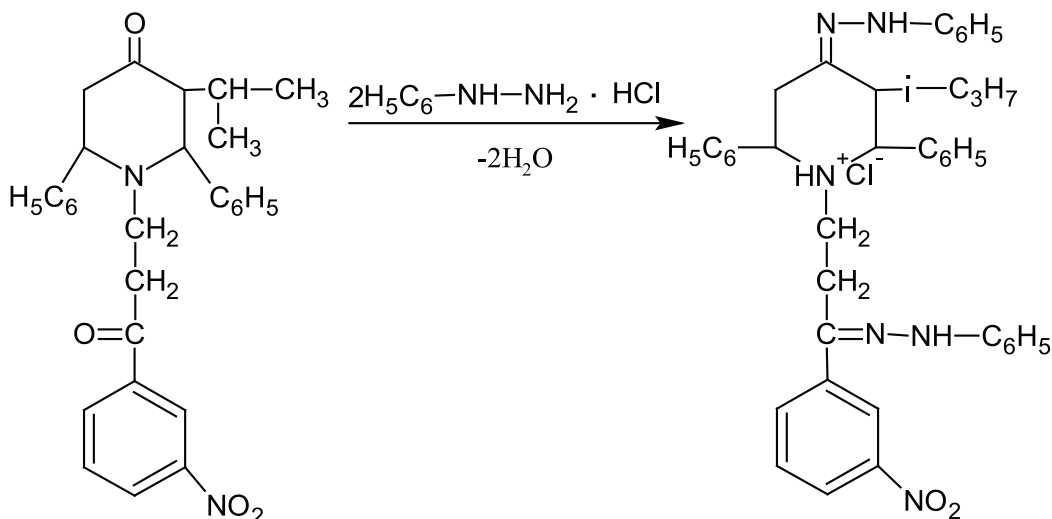


Рис. 5. Схема синтеза № 5

В качестве растворителя был использован абсолютизированный этиловый спирт. Реакционную смесь кипятят в течение 5 часов. Полученное вещество – кристаллическое соединение желтого цвета.

В ИК-спектре поглощения гидрохлорида дифенилгидразона N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она наблюдается полоса поглощения характерная для групп: 1275 см^{-1} (C–N), 1620 см^{-1} (C = N), 1498 см^{-1} (NO_2), 2337 и 2360 см^{-1} ($-\text{N}^+\text{H}$).

Синтез 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она

В круглодонной колбе емкостью 500 мл, снабженной обратным холодильником, смешивают 63 мл (0,5 моль) 4-метилпентана-2, 102 мл (1 моль) бензальдегида, 53 г (0,7 моль) уксуснокислого аммония и 100 мл этилового спирта. Смесь нагревают при температуре $40\text{--}45^\circ\text{C}$ в течение 4–5 ч, перемешивая. По окончании реакции реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на сутки для кристаллизации, предварительно отделив нижний слой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают под вакуумом на воронке Бюхнера, промывают изопропиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 84 г (57%) белого кристаллического 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с $T_{\text{пл}} = 119\text{--}121^\circ\text{C}$, $R_f = 0,83$ в системе бензол:диоксан = 40:1.

ИК-спектр: 3026 см^{-1} ($\text{C}_{\text{ар}}\text{--H}$), 1702 см^{-1} (C = O), 3300 см^{-1} (N–H).

Общая формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$. Вычислено: N = 4,78%; найдено: N = 4,14%.

Синтез гидрохлорида N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она

В круглодонной колбе емкостью 500 мл, снабженной обратным холодильником в 300 мл абсолютизированного этилового спирта растворяют 87,9 г (0,3 моль) 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она 49,5 г (0,3 моль), м-нитроацетофенона и параформа 15 г в присутствии соляной кислоты. Реакционную смесь кипятят при температуре 80°C в течение 8 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией на окиси алюминия в системе толуол:ацетон = 1:1. По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют в эксикаторе с гидроксидом натрия для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола.

Получают 48,3 г (55%) белого кристаллического гидрохлорида N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с $T_{\text{пл}} = 210^\circ\text{C}$.

$R_f = 0,87$ в системе толуол:ацетон = 1:1.

Общая формула: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено: N = 5,95%; найдено: N = 5,27%.

ИК-спектр: 3064 см^{-1} ($\text{C}_{\text{ар}}\text{--H}$), 1719 см^{-1} (C=O), 1207 см^{-1} (C–N), 1535 см^{-1} (NO_2), 2557 см^{-1} ($-\text{N}^+\text{H}$).

Синтез гидрохлорида диоксима N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, в 10 мл абсолютизированного этилового спирта

растворяют 0,1 г (0,2 ммоль) гидрохлорида N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и 0,1 г (0,4 ммоль) солянокислого гидроксилamina. Реакционную смесь кипятят в течение 5 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией на окиси алюминия в системе бензол:диоксан (40:1). По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на сутки для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизуют из ацетона.

Получают 0,05 г (50%) белого кристаллического гидрохлорида оксима N-(3'-m-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с $T_{\text{пл}} = 218\text{--}220^\circ\text{C}$. $R_f = 0,51$ в системе бензол:диоксан = 40:1.

ИК-спектр: 3040 cm^{-1} (C–H), 3242 cm^{-1} (N–OH), 1226 cm^{-1} (C–N), 1620 cm^{-1} (C=N), 1498 cm^{-1} (NO_2), 2485 cm^{-1} ($-\text{N}^+\text{H}$).

Синтез гидрохлорида дисемикарбазона N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она

В круглодонной колбе, снабженной, обратным холодильником, в 10 мл абсолютизированного этилового спирта растворяют 0,1 г (0,2 ммоль) гидрохлорида N-(3-м-нитрофенил-3-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и 0,1 г (1 ммоль) семикарбазиды солянокислого. Реакционную смесь кипятят в течение 19 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией на окиси алюминия в системе бензол:диоксан = 40:1. По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на сутки для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизуют из ацетона. Получают кристаллы желтого цвета гидрохлорида дисемикарбазона N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-она с $T_{\text{пл}} = 213\text{--}215^\circ\text{C}$. $R_f = 0,38$ в системе бензол:диоксан = 40:1.

ИК-спектр: 3064 cm^{-1} (C–H), 1689 cm^{-1} (C=O), 1231 cm^{-1} (C–N), 1649 cm^{-1} (C=N), 1513 cm^{-1} (NO_2), 2700 cm^{-1} ($-\text{N}^+\text{H}$).

Синтез гидрохлорида дифенилгидразона N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, в 10 мл абсолютизированного этилового спирта растворяют 0,1 г (0,2 ммоль) гидрохлорида N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-

2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и 0,1 г (1 ммоль) солянокислого фенолгидразина. Реакционную смесь кипятят в течение 5 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией на окиси алюминия в системе бензол:диоксан = 40:1. По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на сутки для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизуют из ацетона. Получают гидрохлорид дифенилгидразона N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с $T_{\text{пл}} = 224\text{--}230^\circ\text{C}$, $R_f = 0,74$ в системе бензол:диоксан = 40:1.

ИК-спектр: 3032 cm^{-1} (C–H), 1275 cm^{-1} (C–N), 1637 cm^{-1} (C=N), 1498 cm^{-1} (NO_2), 2337 и 2360 cm^{-1} ($-\text{N}^+\text{H}$).

По программе PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [10] для синтезированных соединений был осуществлен компьютерный прогноз биологической активности. По результатам этого прогноза гидрохлорид N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она обладает противоземной активностью. Для гидрохлорида диоксима высока вероятность антигипоксантных свойств.

Список литературы

1. Станишевский Л.С., Вахаревский А.С., Звонок Н.М., Юлкевич Е.А., Мелектович Л.Н., Луговский А.П. Синтез и фармакологические свойства некоторых 2,4-дегидрокси-пиперидинов // Хим. фарм. ж. – 1990. – Вып. 24. – № 2. – С. 114–117.
2. Решетов П.В., Кривенко Н.П., Бореко Е.И., Владыко Г.В., Коротченко Л.С. Синтез и пространственная активность замещенных пиперидона и пергидрохинолинов // Хим. фарм. ж. – 1990. – Вып. 24. – № 12. – С. 27–29.
3. Халперская Л.С., Адылов С.А., Медетбекова Ж.М., Сарыбаева Б.Д., Жумабаева Г.А. Присоединение гидразина и его производных по карбонильной группе 14-замещенных 2,6-дифенил-3-пропилпиперидин-4-она // Вестник КНУ. – 2002. – Серия 3, Вып. 1. – С. 102.
4. Ибрагимова А.А., Медетбекова Ж.М., Адылов С.А., Халперская Л.С. Синтез N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных // Вестник КНУ. – 2009. – Серия 5, Вып. 2. – С. 64.
5. Мандал Д.К., Кузнецов В.В., Литвинов А.Ж., Мобби И.Г. Синтез и фунгицидная активность замещенных 4-аминопиперидинов и 4-аминотетрагидропиперидинов // Хим. фарм. ж. – 1991. – № 6. – С. 28–32.
6. Макин С.М., Назарова О.Н., Кундюрюкова Л.А. Новый путь синтеза 1,2,5-триметил-4-пиперидона // Хим. фарм. журнал. – 1989. – Т. 23, № 12. – С. 1493–1495.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Т1. – Харьков: Торсинг, 1998.
8. Наметкин С.С. Гетероциклические соединения. – М.: Наука, 1981. – С. 511–513.
9. Ким Д.К., Тулемисова Г.Б., Новый способ синтеза 2-фенил-2,6-дифенил-4-пиперидинов // ЖОХ. – Т. 33, Вып. 9. – СПб.: Наука, 1997. – С. 1412–1415.
10. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глоризова Т.А., Лагунин А.А., Дружиловский Д.С., Степанчикова А.В. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 137–143.