

Г. С. АХМЕТОВА

## СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-(2-ФЕНИЛЭТИЛ)-4-АЦЕТИЛ -4-ГИДРОКСИПИПЕРИДИНА

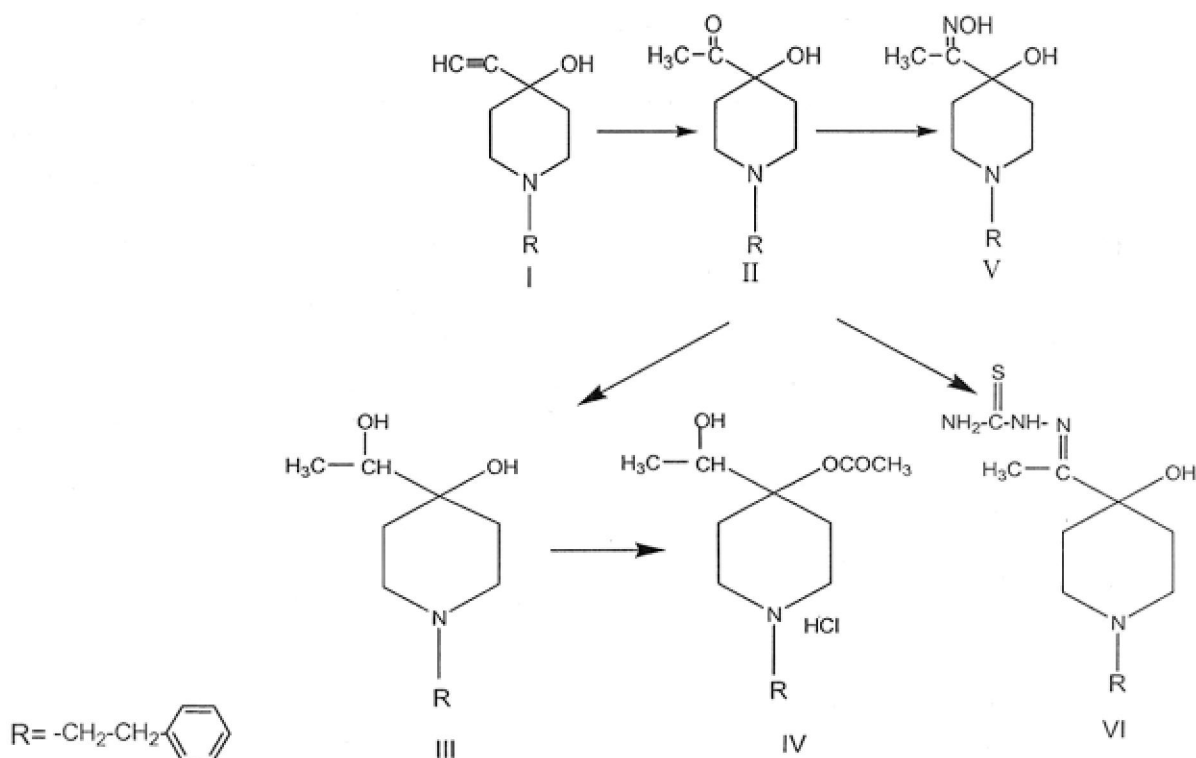
(Представлена академиком НАН РК К. Д. Пралиевым)

На основе 1-(2-фенилэтил)-4-ацетил-4-гидроксипиперидина синтезированы соответствующие оксим и тио-семикарбазон, а также вторичный спирт и уксусный эфир последнего. Установлено строение полученных новых соединений на основе ИК спектроскопии.

Высокая фармакологическая активность производных 1-(2-фенилэтил)-4-оксопиперидина является веской причиной продолжения синтетических исследований в этом ряду [1, 2]. Однако, наличие фенилэтильного фрагмента у атома азота понижает водорастворимость препаратов, что, в свою очередь, накладывает определенные ограничения при проведении их фармакологических испытаний. В этой связи, была поставлена задача введения в молекулу полярных функциональных групп, которые, с одной стороны, повысили бы растворимость в воде, а с другой - были бы фармакофорами.

Способность этильной группы превращаться в ацетильную в условиях катализируемой солями ртути часто используется для получения пиперидолов с кетогруппой в боковой цепочке с целью их дальнейшей модификации [3].

Известно [4], что сложные эфиры вторичных спиртов пиперидинового ряда проявляют высокую местноанестезирующую активность. В связи с этим представляло интерес синтезировать 1-(2-фенилэтил)-4-(2'-оксиэтил)-пиперидол-4 (III) и его ацетат (IV). Исходным веществом синтеза этих соединений служил 1-(2-фенилэтил)-4-ацетил-4-гидроксипиперидин (II), восстановление которого натрийборгидридом в изопропанолу с удовлетворительным выходом привело к образованию диола (III), представляющего собой маслообразный продукт, который при стоянии темнеет и затвердевает. В ИК спектре (III) отсутствует интенсивная полоса поглощения карбонильной группы в области  $1720\text{ см}^{-1}$ , которая характерна для исходного кетола (II), что говорит о полноте восстановления кетоспирта (II) по кетонной группе (табл.).



## Выходы и физико-химические характеристики соединений (III–VI)

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R <sub>f</sub>	ИК спектр, см <sup>-1</sup>				
				C=N	NCS	N–H	O–H	C=O (сл. эф.)
III	70,6	Масло	0,11	–	–	–	3568, 3412	–
IV	60,0	172-174	0,4	–	–	–	3570	1780
V	73,5	51-53	0,07	1632	–	–	3584	–
VI	67,2	94-96	0,36	1585	1500	3300,3415	3602	–

С целью изучения фармакологических свойств на основе диола (III) синтезирован его ацетат (IV). Ацилирование спирта (III) проводили при комнатной температуре хлористым ацетилом в укусном ангидриде. Ацилирование прошло по одной гидроксильной группе, проацилировалась гидроксильная группа, которая непосредственно связана с атомом углерода в четвертом положении пиперидинового цикла. Это доказывали данными ИК и ЯМР<sup>13</sup>C спектроскопии. В ИК спектре гидрохлорида ацетоксипроизводного (IV) присутствует интенсивная полоса поглощения сложноэфирного карбонила в области 1780 см<sup>-1</sup>. В спектре ЯМР<sup>13</sup>C химический сдвиг атома углерода в четвертом положении пиперидинового цикла в диоле (III) наблюдается при 73,245 м.д., а тот же атом углерода в сложном эфире (IV) резонирует при 82,047 м.д. Другой атом углерода C<sub>9</sub>, связанный со второй гидроксильной группой, и во вторичном спирте (III), и в ацетате (IV) имеет одинаковый химический сдвиг (70,980 м.д. и 70,494 м.д.). Исходя из этого, мы предполагаем, что проацилировалась именно гидроксильная группа при C<sub>4</sub> пиперидинового цикла.

Наиболее характерными производными кетонов являются азометины, в том числе оксимы, среди которых найдены вещества с высокой биологической активностью [5-7]. В качестве потенциального биологически активного вещества и исходного продукта для получения таких соединений на основе кетопиперидола (II) был получен его оксим (V) действием солянокислого гидроксиламина в присутствии NaOH. Реакция проводилась в изопропанол. Оксим (V) выделялся в виде бесцветного кристаллического порошка с т.пл. 51–53 °С (таблица). Его структура подтверждалась с помощью ИК-спектроскопии. В ИК-спектре оксима (KBr) проявляются полосы поглощения оксиминогруппы: 1632 см<sup>-1</sup> (C=N) и 952 см<sup>-1</sup> (N–OH).

Тиосемикарбазоны, известные как противотуберкулезные препараты 2-го порядка, могут проявлять также противоопухолевый и противовоспалительный эффект [8]. Тиосемикарбазон 1-(2-фенилэтил)-4-ацетил-4-гидрокси-4-пиперидина (VI) получали взаимодействием оксикетона (II) с тиосемикарбазидом в спирте при pH, равной 3, и выделялся в виде кристаллического вещества (таблица).

В ИК-спектре тиосемикарбазона (VI) наблюдаются полосы валентных колебаний NH (3300, 3415 см<sup>-1</sup>). К колебаниям C=N связи и полосам NCS можно отнести поглощение в области 1585 и 1500 см<sup>-1</sup>.

Состав и строение полученных соединений (III–VI) подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР<sup>13</sup>C спектроскопии, индивидуальность – тонкослойной хроматографией. Выходы, физико-химические характеристики соединений (III–VI) приведены в таблице.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Casy A.F., Huckstep M.R.* Structure – Activity Studies of Fentanyl // *J. Pharm. Pharmacol.* 1988. V. 40. P. 605-608.
2. *Пралиев К.Д., Ахметова Г.С., Ю В.К., Северова Е.Е., Поминова Н.М., Абдикалиев Н.А.* Синтез и некоторые свойства сложных эфиров 1-(2-фенилэтил)-4-(винилэтил)-, бутил-пиперидолов-4 // *Изв. КНТО «Казах».* 1999. № 2. С. 56-62.
3. *Вийе Г.Г.* Химия ацетиленовых соединений. М., 1973. 416 с.
4. Патент РК №3146. Гидрохлорид 1-(2-этоксизтил)-4-бензоилокси-4-пиперидина, обладающий местноанестезирующей активностью / Пралиев К.Д., Ю В.К. и др. // *Опубли.* Б. И. РК. 1996. № 1.
5. Предпат. РК №14918. Пропионовый эфир 1-(2-этоксизтил)-3-метилпиперидин-4-кетоксима / Пралиев К.Д., Ю В.К., Ахметова Г.С., Пралиев С.Ж., Амантаева А.К., Шин С.Н. // *Опубли.* 15.10.2004. Бюл. изобр. № 10.
6. Авт. свид. СССР № 1220298. Хлоргидрат О-бензоилоксима 1,2,5-триметилпиперидона-4, обладающий антагонистической активностью по отношению к морфину, промедолу и этанолу / Шаркова Л.М., Андронина Л.М., Загоревский В.А., Барков Н.К. // *Опубли.* 25.07.84. Бюл. изобр. № 7.

7. Предпат. РК №16431. Пропионовый эфир 1-(3-гидроксипропил)-4-кетоксимпиперидина / Пралиев К.Д., Ю В.К., Ахметова Г.С., Амантаева А.К., Шин С.Н. // Опубл. 15.11.05. Бюл. изобр. № 11.

8. *Dimmock J.R., Smith D.C., Brenner J.M.* Antiepileptic and antileukemic thiosemicarbazones and semicarbazones of 4-aryl-3-buten-2-ones // *EVR. J. Med. Chem. –Chim. Ther.* 1986. 1. 3. P. 187-192.

### Резюме

1-(2-фенилэтил)-4-ацетил-4-гидроксипиперидин негізінде оған сәйкес оксим және тиосемикарбазон, екіншілік спирт сонымен қатар соңғысының сірке эфирі

синтезделген. ИК-спектроскопия негізінде алынған жаңа қосылыстардың құрылысы анықталаған.

### Summary

On a base of 1-(2-phenylethyl)-4-acetyl-4-hydroxypiperidine its corresponding oxim, thiosemicarbazone, the secondary alcohol and its ester (acetate) had been synthesized. The structure of synthesized compounds has been established via methods of IR spectroscopy.

УДК 547.823:615.212

АО «Институт химических наук  
им. А. Б. Бектурова», г. Алматы

Поступила 4.06.10г.