

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-(2-ФЕНИЛЭТИЛ)- 4-ЭТИНИЛ-4-ГИДРОКСИПИПЕРИДИНА

(Представлена академиком НАН РК К.Д. Пралиевым)

На основе 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидина синтезированы его соответствующий димер, кетопиперидол и сложные эфиры последнего. Установлено строение полученных новых соединений на основе ИК спектроскопии.

Интерес к химии насыщенных азациклических соединений вызван тем, что они входят в состав многих природных и синтетических лекарственных препаратов и часто обуславливают

их фармакологическую активность. Особый интерес представляют производные пиперидина с различными функциональными группами (карбонильная, гидроксильная, этинильная и т.д.), нали-

Таблица 1. Выходы и физико-химические характеристики соединений

№ соед.	Выход, %	R_f	Т.пл., С°	ИК-спектр, нм см ⁻¹			
				С≡С	О-Н	С=О сл.эф.	С=О карб.
II	92,8	0,14	47-48	-	3460	-	1720
III	83,0	0,25	228-229	-	-	1740	1720
IV	76,5	0,26	169-170	-	-	1760	1740
V	51,6	0,30	173-175	-	-	1760	1720
VI	34,0	0,52	160-162	2117	3414	-	-
VII	91,0	-	175-177	2123	3417	-	-

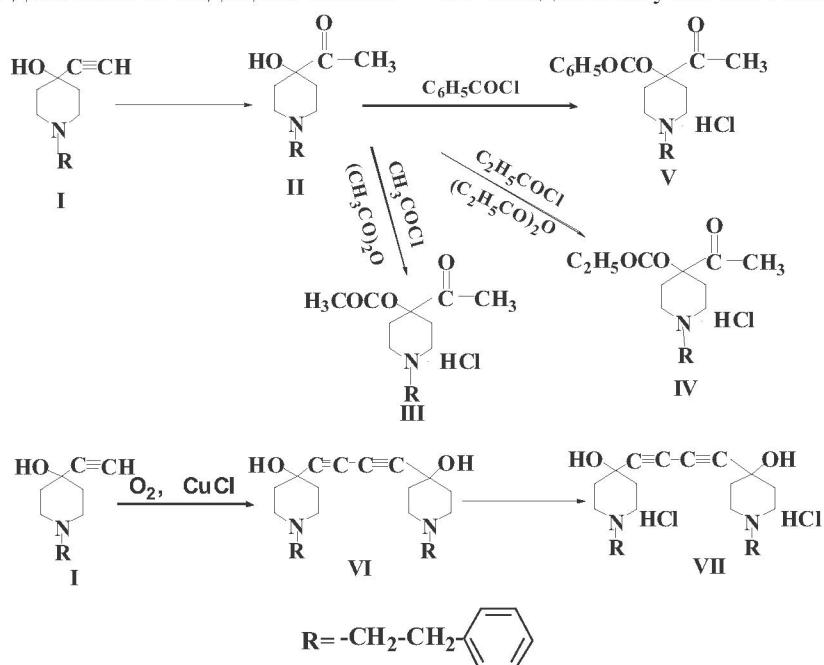
чие которых приводит к возможности проводить различные модификации молекулы и появлению разнообразных биологических свойств. Изучение влияния заместителей на физиологическую активность соединений ряда пиперидина является вкладом в развитие теоретической химии и представляет большой практический интерес.

Высокая фармакологическая активность азотистых гетероциклов, составной частью которых является 4-гидроксипиперидин, вызвала огромный поток исследований по синтезу их гомологов, аналогов и различных производных, а также оценке их способности влиять на фармакологические свойства молекулы. Замещенные пиперидины относят к так называемым «привилегированным структурам», поскольку они служат основой для создания лекарств с различным типом биологического действия. Молекулярный дизайн молекулы пиперидина дает химикам эффективный «инструмент» для создания ценных лекарств, обладающих широким спектром фармакологического действия. В медицине нашли

широкое применение более 100 лекарств, созданных на основе производных пиперидина /1-4/.

В лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук им. А.Б. Бектурова наиболее перспективные соединения-лидеры выявлены в ряду производных пиперидина, содержащих фенилэтильный заместитель у атома азота.

В работе /5/ было показано, что производные 1-(2-этоксиэтил)пиперидина, содержащие в 4-положении ацетильную группу, обладают высоким анальгетическим действием. С целью изучения влияния природы заместителя при атоме азота на фармакологическую активность на основе ацетиленового спирта (I) был получен соответствующий кетопиперидол (II) и его сложные эфиры (III-V). 1-(2-Фенилэтил)-4-ацетил-4-гидроксипиперидин (II) был получен гидратацией этинилпиперидола (I) в условиях реакции Кучерова. Ацилирование кетоспирта (II) осуществлено по общепринятой методике и с хорошими выходами получены соответствующие гидро-



хлориды уксусного (III), пропионового (IV) и бензойного эфиров(V).

В ИК спектрах синтезированных веществ присутствуют ряд характеристических полос поглощения, что полностью подтверждает их строение. Так, в ИК-спектре кетоспирта (II) присутствует сильная полоса поглощения карбонила ацетильной группы в области 1720 cm^{-1} и полоса гидроксильной группы (O-H) в области 3460 cm^{-1} , а также исчезают полосы поглощения $\equiv\text{C}-\text{H}$ и $\text{C}\equiv\text{C}$ связей в области 3310 cm^{-1} и 2220 cm^{-1} , соответственно, что характерно для исходного ацетиленового спирта (I).

В ИК-спектре сложных эфиров (III-V) имеются либо дублетные полосы, либо широкие полосы поглощения двух C=O связей, кетонной и сложноэфирной. Выходы и физико-химические характеристики соединений (II-V) представлены в таблице 1.

Известно, что стереоизомеры 1,4-бис(1,2,5-триметил-4-гидрокси-4-пиперидил)-бутадиона-1,3 препарат актинол /6,7/, полученные окислительной димеризацией стереоизомеров 1,2,5-триметил-4-этинил-4-гидрокси-пиперидина по Гляйзеру, проявляют выраженную стимулирующую рост растений активность и значительно увеличивают урожайность овощных, зерновых и других культур. В нашей лаборатории с целью изучения влияния строения соединений на ростстимулирующую активность, в частности, отсутствия двух метильных групп и замены метильного радикала в 1-ом положении пиперидинового цикла на этоксиэтильный ранее был синтезирован 1,4-бис-1-(2-этоксиэтил)-4-гидрокси-4-пиперидил[бутадин-1,3 (КАЗ-4) /8,9/, который превосходит по активности актинол.

На основании вышеизложенного с целью получения аналога актинола и гомолога КАЗ-4 представляло интерес синтезирование нового диацетиленового производного на основе 1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидина (I).

Окислительную димеризацию этинилпиперидола (I) осуществляли в атмосфере кислорода и в растворе сухого диоксана в присутствии катализитических количеств свежеприготовленной одноклористой меди. При этом с выходом 34,0 % был получен диацетиленовый гликоль (VI) с т. пл. $160\text{-}162^\circ\text{C}$, R_f 0,52. В ИК спектре гликоля VI отсутствует интенсивная полоса поглощения валентных колебаний $\equiv\text{C}-\text{H}$ связи (табл. 1).

ЛИТЕРАТУРА

- Пралиев К.Д. С- и N- замещенные моно- и бициклические пиперидины: синтез, стереохимия, превращения и свойства. Новые синтетические анальгетики и анестетики. // Азотистые гетероциклы и алкалоиды 2001. Матер. Первой Междунар. конф. г. Москва. 9-12 октября 2001. С. 130-138.
- Пралиев К.Д., Ю В.К., Поплавская И.А. Направленный синтез новых фармакологически активных веществ в ряду производных 4-этинил-4- гидроксипиперидина // Мат. 1-й Межд. конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». М. 2001. 1-й том. С. 484?489.
- Пат. РФ № 1704415. 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-бензоилоксипиперидина, обладающий местноанестезирующей активностью (КАЗКАИН) / Пралиев К.Д., Исин Ж.И., Ю В.К. и др. // Опубл. 08.07.96г.
- Пат. РФ № 1746667. 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-оксипиперидин в качестве промежуточного соединения в синтезе гидрохлоридов 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-ацилоксипиперидинов, обладающих местноанестезирующей активностью / Пралиев К.Д., Исин Ж.И., Ю В.К. и др. // Опубл. 08.07.96г.
- Предп. РК № 17637. 1-(2-Этоксиэтил)-4-(2-метилэтил)-4-ацетил-пиперидин и его комплекс с β -циклогексетрином / Пралиев К.Д., Кабдраисова А.Ж., Фомичева Е.Е., Ю В.К., Шин С.Н., Бекетов К.М.; опубл. 15.08.2006. Бюл. №8. Зс.
- А.С. 425607. СССР. Стимулятор роста растений дигидрохлорид в-изомера 1,4-ди(1,2,5-триметил-4-оксипиперидил-4)-бутадиона-1,3 / Азербаев И.Н., Ержанов К.Б., Антонов В.Н., и др.; опубл. 05.08.1974. Бюл. №16 - 11с.
- А.С. 1617895. СССР. Дигидрохлорид 1,4-бис[1-(2-этоксиэтил)-4-оксипиперидил-4]-бутадиона-1,3, обладающий противоаритмической активностью / Пралиев К.Д., Ю В.К., Исин Ж.И., Тараков С.А., Утепбергенова Р.К. и др.; опубл. 01.09.99. Бюл. №3.
- Предп. РК № 218. Применение дигидрохлорида 1,4-бис[1-(2-этоксиэтил)-4-гидроксипиперидил-4]-бутадиона-1,3 в качестве стимулятора роста растений / Пралиев К.Д., Ю В.К., Базунова Г.Г. опубл.; 30.12.93. Бюл. №6.

Резюме

1-(2-фенилэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидин негізінде оған сәйкес димер, кетопиперидол және соңғысының күрделі эфирлері синтезделген. ИК-спектроскопия негізінде алғынан жаңа қосылыстардың құрылышы анықталған.

Summary

On a base of 1-(2-fenylethyl)-4-ethynyl-4-hydroxypiperidine its corresponding dimer, ketopiperidol and its esters (acetate, propionate and benzoate) had been synthesized. The structure of synthesized compounds has been established via methods of IR spectroscopy.

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

Поступила 04.06. 2010 г.