

ӘОК 547.8+547.823+ 543.422

*С. С. ЫБРАЕВА¹, Қ. Ж. ПИРӘЛИЕВ²,
Т. Қ. ЫСҚАҚОВА², А. А. БАКИБАЕВ³, Т. Ф. БИМУРЗАЕВА²*

1-(3-ЭТОКСИПРОПИЛ)-4-(ГЕКСАН-2-ОН)ПИПЕРИДОЛ-4 ЖӘНЕ ОНЫҢ 4-АЦИЛОКСИ ТУЫНДЫЛЫРЫНЫҢ СИНТЕЗІ

¹«Ә. Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ, Алматы, Қазақстан,

²Қазақстан-Британ техникалық университеті, Алматы, Қазақстан,

³Томск политехникалық университеті, Томск, Ресей.

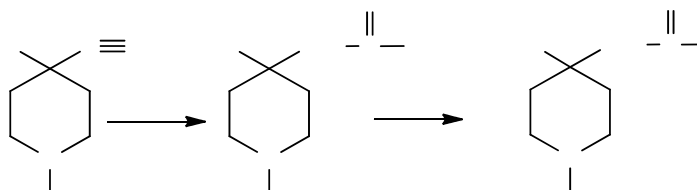
E-mail: symba_t@mail.ru

Анотация. Мақалада потенциалды фармакологиялық белсенділікке ие болатын жаңа қосылыстардың синтезделуі баяндалады. 1-(3-Этоксипропил)-4-(гексан-1-ил)-4-гидроксипиперидин молекуласындағы реакциялық қабілеті жоғары үш байланысын Кучеров реакциясын жүргізу арқылы жаңа 1-(3-этоксипропил)-4-(гексан-2-он)-4-гидроксипиперидин синтезделініп, оны ацилдеуші агент хлорлы пропионил мен хлорлы бензоилмен әрекеттестіру негізінде сәйкес 1-(3-этоксипропил)-4-(гексан-2-он)-4-гидроксипиперидиннің пропион және бензой эфирлер алынды. 1-(3-Этоксипропил)-4-(гексан-2-он)-4-гидроксипиперидиннің және оның туындыларының физика-химиялық қасиеттері, құрамы мен құрылысы ИҚ және ЯМР спектрлері жазылып, спектралды талдау жасалынған. 1-(3-Этоксипропил)-4-(гексан-2-он)-4-гидроксипиперидиннің молекуласында кетогруппаның β-жағдайда орналасқандығы көрсетілген. Алынған жаңа май тәрізді қосылыстардың фармакологиялық белсенділігін зерттеу үшін фармацевтикада қолдануға қолайлы β-циклодекстринмен комплекстері синтезделінген.

Тірек сөздер: алкилпиперидол, Кучеров гидратациясы, ацилдеу, β-циклодекстрин, фармакологиялық белсенділік.

Фармакологиялық белсенді қосылыстар алуға бығытталған синтезі бірнеше ондаған жылдар бойы жинақталған және әрдайым толықтырылып отыратын құрылыс пен белсенділік арасындағы өзара байланыс мағлұматтарына негізделген. 4-Жағдайында ацетилен тобы болуымен байланысты

1-(2-этоксиэтил)пиперидин туындыларының жоғары анальгетикалық әсерге ие болатындығы белгілі [1–6]. Құрамында анальгезиофорлы 1-(2-этоксиэтил)пиперидин фрагменті бар жаңа ауруды сездірмейтін аналогтарын алу үшін Кучеров реакциясы бойынша 1-(3-этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)-пиперидолдың [1] гидратациясы жүзеге асырылды:



1 Алкинилкарбинолдың гидратациясы қайнап тұрған этил спирті ортасында, HgSO_4 және 10% күкірт қышқылы қатысында жүргізіліп, нәтижесінде 62% шығыммен сәйкес кетоспирт алынды (1-кесте). Синтезделінген қосылыстың шығымы және физика-химиялық қасиеттері 1-кестеде келтірілген.

1-кесте – 2 1-(3-Этоксипропил)-4-(гексанан-2-он)-пиперидол-4 шығымы мен физика-химиялық қасиеттері

Қосылыстар	Брутто-формула	Шығым, %	n_D^{20}	Табылған, % Есептелген		ИҚ спектрлер, ν , cm^{-1}			
				С	Н	С=О	ОН	С=О күрд. эфир	С–О күрд. эфир
2	$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_3$	62	1,4723	$\frac{67,41}{67,37}$	$\frac{10,90}{10,88}$	1712	3476		
3	$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_4$	59,1	1,4404	$\frac{69,07}{69,01}$	$\frac{11,24}{11,18}$			1733	1226
4	$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_3$	49,1	1,3650	$\frac{73,17}{73,13}$	$\frac{9,75}{9,70}$			1736	1227

Оксоалкилпиперидол-4 құрамы мен құрылысы элементтің анализ және спектралды мәлімет нәтижелеріне сәйкес келеді. Синтезделген 4-кетопиперидол-4 КВг пластинкасының арасында жазылған ИҚ-спектрлерінде гидроксил тобының кеңейген жұтылу жолақтары 3476 cm^{-1} аймағында байқалды. $\text{C}\equiv\text{C}$ байланысы жұтылу жолағының жоғалуы, 1712 cm^{-1} аймағында карбонил тобына сәйкес жұтылу жолағының пайда болуы қосылыстың түзілгендігін дәлелдейді.

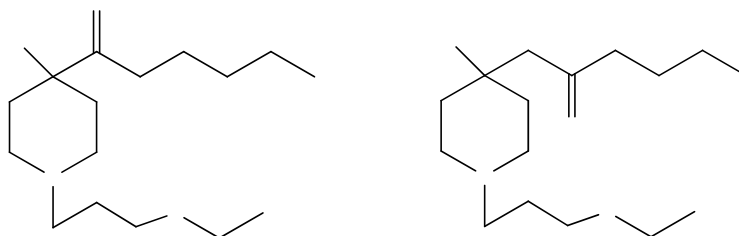
Диорынбасқан алкиндерге бағытталған гидратация үш қос байланысты орынбасушының табиғатына тәуелді болады. Алкин молекуласында электроноакцепторлы топтар болғанда оттегі атомы электроноакцепторлы топтар

ең алыс тұрған көміртек атомына қосылады. Сол себепті 1-(2-этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)-4-пиперидолдар Кучеров реакциясы бойынша гидратациялау кезінде 1-(3-этоксипропил)-4-(гексан-2-он)-4-пиперидол **2** алынды.

Кетопиперидол **2** молекуласындағы карбонил тобының орналасу жағдайы ЯМР ^1H және ^{13}C спектроскопия мәліметтері негізінде анықталған.

ChemOffice 2005 программасының көмегімен алкан-2-он және алкан-1-он қосылыстардың химиялық ығысуы есептелінді. Есептелініп алынған химиялық ығысу және ЯМР ^1H пен ^{13}C спектрлер мәліметтері 2-кестеде көрсетілген. Олардың бір-біріне сәйкестілігі кетогруппаның β -жағдайда орналасқандығын толығымен растайды.

2-кесте – 1-(3-Этоксипропил)-4-(гексан-2-он)пиперидол-4-тің (**2a**, **2б**) ЯМР ^{13}C спектрлерінің мәліметтері (δ , м.ү.)



Қосылыс	C _{2,6}	C _{3,5}	C ₄	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅	C ₁₆	C ₁₇
2a (есеп)	45,7	31,9	84,8	50,7	28,1	69,8	67,6	15,2	215,8	34,2	23,8	31,3	22,4	14,1
2б (есеп)	45,9	37,4	59,6	50,7	28,1	69,8	67,6	15,2	53,4	210,8	42,9	25,7	22,2	13,8
2 (экспер.)	49,1	37,0	68,6	55,7	27,5	69,2	66,1	15,3	52,4	213,5	44,6	25,6	22,2	13,9

Осылай, кетоспирттердің C₄ көміртек атомдарының синглетті сигналдары ЯМР ^{13}C спектрінің 68,6 м.ү. аймағында байқалады және де бастапқы қосылыстардың ұқсас сигналдарымен салыстырғанда алынған қосылыс сигналдары спектрдің күштірек өрісінде орналасады. Карбонил тобындағы көміртегі (C₁₃) синглет түрінде 213,5 м.ү. орналасады және азоттағы орынбасушы көміртек атомдарының сигналдары, сондай-ақ алкил орынбасушысындағы карбонил топтары алынған 1-(3-этоксиэтил)-4-(алкан-2-он)-пиперидол-4-дің түзілуіне сәйкес келеді.

ЯМР ^1H спектрдегі C₁₄ атомының 2,52 м.ү. аймағында байқалатын синглеттік сигналы гексил тізбегінің 2-жағдайында карбонил тобының орналасқанын толығымен растайды.

2 Кетопиперидолдың құрылысы COSY, HMQC (^1H - ^{13}C) мен TOCSY эксперименттерін қолданып, екі өлшемді спектроскопия мәліметтерімен де дәлелденді.

Фармакологиялық белседілігін зерттеу үшін **2** 1-(3-этоксипропил)-4-(гексан-2-он)-4-пиперидолдарды ацилдеу арқылы сәйкес пропион **3** және бензой **4** эфирлері алынды.

Тәжірибелік бөлім

1-(2-Этоксипропил)-4-(гексан-2-он)пиперидол-4 **2**. Араластырғышпен және кері мұздатықпен жабдықталған үш мойынды колбаға 0,66 г (0,0022 М) HgSO_4 , 1,96 г концентрлі H_2SO_4 және 9,6 мл су құйылды. Үстіне 2,97 г (0,0111 М) 1-(3-этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)пиперидин-4-олдың этанолдағы ерітіндісін тамшылатып қосылды. Реакция 60–65°C жүргізілді. Реакция аяқталғаннан кейін (ЖҚХ) реакциялық қоспаға Zn ұнтағы қосылды. Реакциялық қоспаның рН-ын сілтілік ортаға ауыстыру үшін K_2CO_3 салынды. Одан кейін сүзілді. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -ті су ағыны вакуумды насосында буландырылды. Қалған зат суда ерітіліп, бензолмен және хлороформмен экстракцияланды. 1,97 г (62 % теориялықтан) май тәрізді, ашық сары түсті, $n_D^{20}=1,4723$ 1-(3-этоксипропил)-4-(гексан-2-он)пиперидол-4 **2** алынды.

1-(3-Этоксипропил)-4-(гексан-2-он)пиперидин-4-олдың пропион эфирі **3**. 0,78 г (0,0027 М) 1-(3-этоксипропил)-4-(гексан-2-он)пиперидин-4-олға 3,57 г (0,027 М) пропион ангидридi мен 2,53 г (0,027 М) пропион қышқылының хлор ангидридi қосылды. Реакцияның жүру бағыты ЖҚХ арқылы тексерілді. Артық реагенттер су ағыны вакуумды насосымен сорылды. Қалған зат суда ерітіліп, оған поташ қосылды. Бензол және хлороформмен экстракцияланып, сусыз MgSO_4 -пен кептірілді. Массасы 0,55 г (шығымы 59,1%) ақшыл сары түсті, май тәрізді 1-(3-этоксипропил)-4-(гексан-1-он)пиперидин-4-олдың пропион эфирі алынды.

1-(3-Этоксипропил)-4-(гексан-2-он)пиперидин-4-олдың бензой эфирі **4**. 0,78 г (0,0027 М) 1-(3-этоксипропил)-4-(гексан-2-он)пиперидин-4-олға 0,38 г (0,0027 М) хлорлы бензоил қосылды. Реакциялық қоспа суда ерітіліп, оған поташ қосылды. Бензолмен экстракцияланып, сусыз MgSO_4 -пен кептірілді. Нәтижесінде 0,52 г (шығымы 49,1%) май тәрізді 1-(3-этоксипропил)-4-(гексан-2-он)пиперидин-4-олдың бензой эфирі алынды.

Әдебиет

[1] Ибраева С.С., Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Сейлханов Т.М. Синтез 1-(3-этоксипропил)-4-гексил-4-гидрокси-пиперидина // Изв. ВУЗов. Научн.-техн. журн. «Химия и химическая технология». – 2014. – Т. 57, № 2. – С. 48-50.

[2] Козловский В.И., Пралиев К.Д., Гончарук В.В., Заводник Л.Б., Ахметова Г.С., Исакова Т.К., Ю В.К., Мухлядо А.В. Анальгетическая активность оригинальных веществ пиперидинового ряда: экспериментальное исследование на модели термического раздражения // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. – 2014. – № 3. – С. 38-41.

[3] Iskakova T.K., Ibrayeva S.S., Praliyev K.D., Malmakova A.Ye., Baktybaeva L.K., Seilkhanov T.M. Synthesis and Myelostimulatory Activity of 1-(2-Ethoxyethyl)piperidine Derivatives // Procedia Chemistry (Elsevier, ScienceDirect). – 2014. – № 10. – P. 358-363.

[4] Baktybaeva L.K., Dautova M.V., Iskakova T.K., U V.K. Search of new myelostimulators among piperidine compounds // Вестник КазНУ. Сер. биол. – 2014. – № 1/1(60). – С. 71-75.

[5] Иннов. пат. 27704 РК. Комплекс 1-(2-этоксиэтил)-4-пропионилокси-4-(2-пропионил-оксигептил)пиперидина с β -циклодекст-рином, обладающий местноанестезирующей активностью / Пралиев К.Д., Ибраева С.С., Исакова Т.К., Пичхадзе Г.М., Кадырова Д.М., Насырова С.Р., Имашова Ш.О.; опубли. 18.12.2013, Бюл. №12.

[6] Ибраева С.С., Куатбекова Ж.К., Уахитова С.Р., Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Сейлханов Т.М. 4-Алкинилпиперидолы в синтезе новых биологически активных соединений // VI молодежная конф. ИОХ РАН, посв. 80-летию со дня основания ИОХ РАН, Москва, 2014. – С. 148-149.

[7] Kolbai I.S., Praliyev K.D., Mahmudova L.H., Kudryna N.O., Begimbetova D.A., Prodma S.V., Iskakova T.K., Yu V.K. Preclinical assesement of mutagenic activity of NA-323 substance // Mat. of the VIII International research and practice conf. «European Science and Technology». – October 16th – 17th, 2014, Munich, Germany. – P. 154.

Резюме

С. С. Ибраева, К. Д. Пралиев, Т. К. Исакова, А. А. Бакибаев, Т. Г. Бимурзаева

СИНТЕЗ НОВОГО 1-(3-ЭТОКСИПРОПИЛ)-4-(ГЕКСАН-2-ОН)ПИПЕРИДОЛА-4 И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

В результате гидратации по Кучерову 1-(3-этоксипропил)-4-(гексин-1-ил)-4-гидрокси-пиперидина синтезирован 1-(3-этоксипропил)-4-(гексан-2-он)пиперидол-4. Взаимодействием 1-(3-этоксипропил)-4-(гексан-2-он)пиперидола-4 с ацилирующими агентами – хлористым пропионолом и хлористым бензоилом, синтезированы соответствующие сложные эфиры. Для проведения фармакологического скрининга получены комплексы сложных эфиров с β -циклодекстрином.

Ключевые слова: алкинилпиперидол, гидратация Кучерова, ацилирование, β -циклодекстрин, фармакологическая активность.

Summary

S. S. Ibrayeva, K. D. Praliyev, T. K. Iskakova, A. A. Bakibayev, T. G. Bymurzayeva

SYNTHESES OF NEW 1-(2-ETHOXYPROPYL)-4-(HEXAN-2-ON)PIPERIDOL AND IT'S DERIVATIVES

Catalytic hydration of 1-(3-ethoxypropyl)-4-(hexyn-1-yl)-4-hydroxypiperidine by means Kuchеров reaction resulted in 1-(3-ethoxypropyl)-4-(hexan-2-on)-4-hydroxypiperidine. Corresponding esters were obtained by the interactions of 1-(3-ethoxypropyl)-4-(hexan-2-on)-4-hydroxypiperidine with acylating agents – propionyl chloride and benzoyl chloride. To carry out the pharmacological screening the β -cyclodextrin complexes of esters were obtained.

Key words: alkynylpiperidols, Kuchеров hydration, acylation, β -cyclodextrin, pharmacological activity.