

SYNTHESIS OF N-BENZYLPIPERIDINE-4-ON DERIVATIVES (Review)

A.A. Sergazy^{1,2*}, A.B. Kaldybayeva^{1,2}, A.E. Malmakova¹, V.K. Yu¹¹A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty, Kazakhstan²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan*E-mail: sergazyaida@gmail.com

Abstract. *Introduction:* In the field of organic synthetic pharmaceuticals, methods for the discovery, creation, and synthesis of universal molecules with pharmacological activity are rapidly advancing worldwide. Optimal synthesis methods enable the production of analytically pure biologically active compounds with the highest possible yields and minimal waste, which helps conserve resources, time, and money. The diversity of biologically active drug groups increases the ability to meet the medical needs of the population. The search for optimal synthesis methods drives the development of new technologies and techniques, which, in turn, contributes to scientific discoveries in the fields of Medicine and Chemistry. The *purpose* of this review is to examine the literature on methods for obtaining biologically active derivatives of N-benzylpiperidin-4-one published in scientific journals. *Research Object:* Derivatives of N-benzylpiperidin-4-one. *Research results:* The study of the reactivity of N-benzylpiperidin-4-one derivatives confirms their versatility in various chemical reactions, highlighting their utility as chemical compounds. The results compiled in scientific literature demonstrate the potential of N-benzylpiperidin-4-one derivatives in the development of new drugs with various pharmacological properties. *Conclusion:* The properties of the N-benzylpiperidin-4-one molecule as a universal chemical building block indicate its wide application in medicine and pharmacology, enhancing its significance in further scientific research and the synthesis of new compounds.

Keywords: N-benzylpiperidin-4-one derivatives, synthesis, structure, biologically active drugs, building block.

<i>Sergazy Aida Aidynkyzy</i>	<i>Engineer, master student; E-mail: sergazyaida@gmail.com</i>
-------------------------------	---

<i>Kaldybayeva Altnay Bekbolkyzy</i>	<i>Scientific researcher, PhD; E-mail: altin_28.94@mail.ru</i>
--------------------------------------	---

<i>Malmakova Aigul Erbosynovna</i>	<i>Leading researcher, PhD; E-mail: malmakova@mail.ru</i>
------------------------------------	--

<i>Yu Valentina Konstantinovna</i>	<i>Head of the laboratory, Doctor of Chemical Sciences; E-mail: yu_vk@mail.ru</i>
------------------------------------	--

Citation: Sergazy A., Kaldybayeva A.B., Malmakova A.E., Yu V.K. Synthesis of N-benzylpiperidine-4-on derivatives (Review). *Chem. J. Kaz.*, 2024, 3(87), 56-77. (In Kaz.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2024-3.2710-1185.33>

Н-БЕНЗИЛПИПЕРИДИН-4-ОН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ (ШОЛУ)*А. Сергазы^{1,2*}, А.Б. Қалдыбаева^{1,2}, А.Е. Малмакова¹, В.К. Ю¹*¹Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдарының институты, Алматы, Қазақстан²Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан*E-mail: sergazyaida@gmail.com

Түйіндеме. *Кіріспе:* Органикалық синтетикалық дәрілік заттар саласында фармакологиялық белсенділікке ие әмбебап молекулаларды іздеу, құру және оларды синтездеу әдістері әлем бойынша қарқынды дамуда. Оңтайлы синтез әдістері биологиялық белсенді қосылыстардың аналитикалық таза, максималды жоғары шығыммен және аз қалдықпен алуға мүмкіндік береді, бұл ресурстарды, уақыт пен ақшаны үнемдеуге көмектеседі. Өртүрлі биологиялық белсенді дәрілік заттар қатары адамдардың дәрі-дәрмектерге қажеттіліктерін қанағаттандыру мүмкіндіктерін арттырады. Оңтайлы синтез әдістерін іздестіру жаңа технологиялар мен әдістерді дамытып, өз кезегінде медицина мен химия саласындағы ғылыми жаңалықтардың ашылуына ықпал етеді. Бұл шолудың мақсаты ғылыми басылымдарда жарияланған биологиялық белсенді N-бензилпиперидин-4-он туындыларының алу жолдарына әдеби шолу жасау. *Зерттеу нысаны:* N-бензилпиперидин-4-он туындылары. *Зерттеу нәтижелері:* N-бензилпиперидин-4-он туындыларының реакциялық белсенділігін зерттеу олардың өртүрлі химиялық реакциялардағы әмбебаптылығын, химиялық қосылыс ретінде жан-жақтылығын растайды. Ғылыми әдебиеттерде жинақталған нәтижелер өртүрлі фармакологиялық қасиеттері бар жаңа препараттарды әзірлеуде N-Бензилпиперидин-4-он қатарының қолдану келешегін көрсетеді. *Қорытынды.* N-Бензилпиперидин-4-он молекуласының әмбебап химиялық блок ретіндегі қасиеттері оның туындыларының медицина мен фармакология салаларында кеңінен қолдану мүмкіндігін көрсетеді, бұл оның одан әрі ғылыми зерттеулер мен жаңа қосылыстарды синтездеуде маңыздылығын арттырады.

Түйін сөздер: N-бензилпиперидин-4-он туындылары, синтез, құрылым, биологиялық белсенді препараттар, құрылыс материалы.

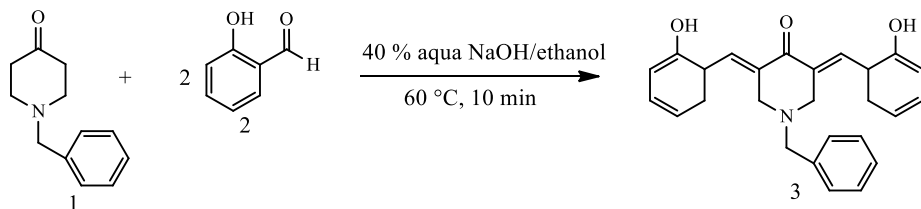
<i>Сергазы Аида Айдынқызы</i>	<i>Инженер, магистрант</i>
<i>Қалдыбаева Алтынай Бекболқызы</i>	<i>Ғылыми қызметкер, аға оқытушы, PhD</i>
<i>Малмакова Айгуль Ербосыновна</i>	<i>Жетекші ғылыми қызметкер, PhD</i>
<i>Ю Валентина Константиновна</i>	<i>Зертхана меңгерушісі, химия ғылымдары докторы</i>

1. Кіріспе

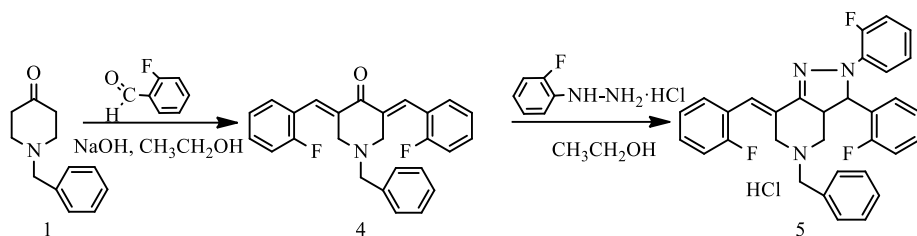
Бактериялар мен вирустардың дәрілік қосылыстарға деген төзімділігінің уақыт өте келе артуы, әр уақытта фармакологиялық белсенділікке ие жаңа, тиімді дәрі-дәрмектерді іздеу, оларды синтездеудің оңтайлы әдістерін құру қажеттілігін тудырады. N-Бензилпиперидин-4-онның туындыларының көпшілігі медициналық тәжірибеде кеңінен қолданылады және биологиялық белсенді қосылыстардың маңызды тобына жатады. Осы мақалада пиперидин туындыларын синтездеу бойынша ақпараттық, әдебиеттік іздестіру жүзеге асырылды. Әдеби шолуда биологиялық белсенді қосылыстардың әлеуетті көздері ретінде N-бензилпиперидин-4-онның жаңа туындыларын зерттеу нәтижелері жинақталған.

2. Биологиялық белсенді N-бензилпиперидон туындыларын синтездеу әдістері

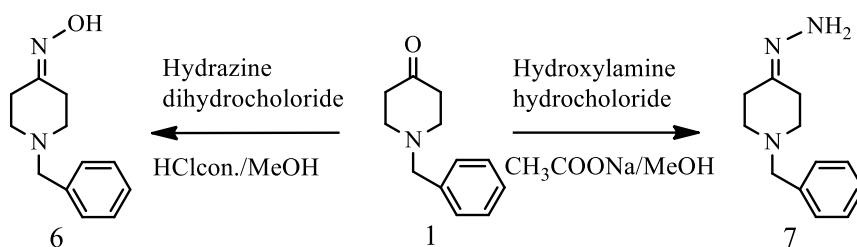
Қабынуға, вирусқа, инфекцияға, аллергияға, сондай-ақ ісікке қарсы және антиоксиданттық, белсенділікке ие фенолдық метаболит болып табылатын куркуминнің жаңа туындыларын зерттеу аясында 10 % натрий гидроксиді NaOH ерітіндісі қатысында микротолқынды сәулеленуді жылу көзі ретінде пайдаланыла отырып, N-бензил-4-пиперидон (**1**) және 2-гидроксибензалдегидті (**2**) конденсациялау арқылы 3,4-бис-(2-гидроксибензилиден)-4-пиперидон (**3**) (74 %) синтездеді [1].



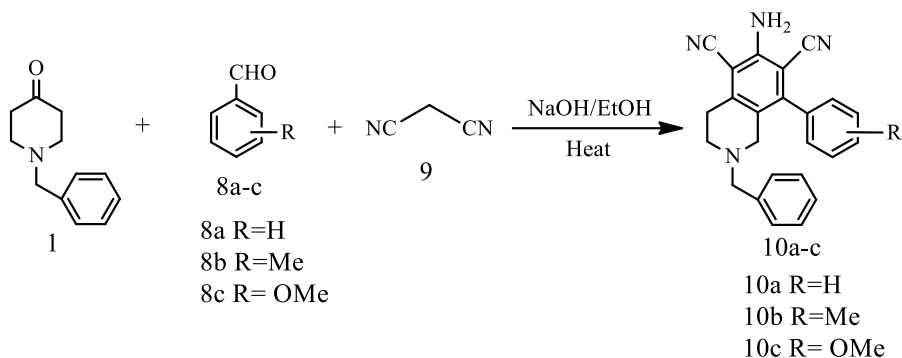
Гемопоэтикалық ынталандырушы әсері В-лимфоцитарлық және гранулоцитарлы-макрофагты гемопоэтикалық-депрессиялық күйлерді емдеу үшін қолданылатын препарат ретінде 5-бензил-7-(*o*-фторбензилиден)-2,3-бис(*o*-фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиперидиннің β-циклодекстриндімен кешені синтоны α, β-қанықпаған пиперидин-4-он синтезі Кляйзен-Шмидт реакциясы бойынша синтезделді. Реакция N-бензилпиперидин-4-онның (**1**) фторбензальдегидпен 1:2 қатынасында сілтілі ортада конденсациялау арқылы жүргізілді. 1-Бензил-3,5-бис(*o*-фторбензилиден)пиперидин-4-он (**4**) N-бензилпиперидин-4-онға (**1**) шаққанда 2 моль *o*-фторбензальдегидті (**5**) этанолдағы 15 % калий гидроксидімен әрекеттестіруі арқылы 95 % шығыммен бөлінді. Әрі қарай, 3,5-диарилиденмен алмастырылған пиперидон-4-тің (**4**) пиразол сақинасымен біріктірілген «фармакофор» пиперидин сақинасы бар полициклді жүйеге гетероциклизациясы жүргізілді. 1-Бензил-3,5-бис(*o*-фторбензилиден)пиперидин-4-онның (**4**) *o*-фторфенилгидразиндің тұз қышқылымен әрекеттесуінен гидрохлорид (**5**) кристалл түрінде (56 %) алынды. Қосылысты (**5**) калий гидроксиді ерітіндісімен өңдеу және хлороформмен экстракциялау гидрохлоридтен тазартылуына көмектеседі [2].



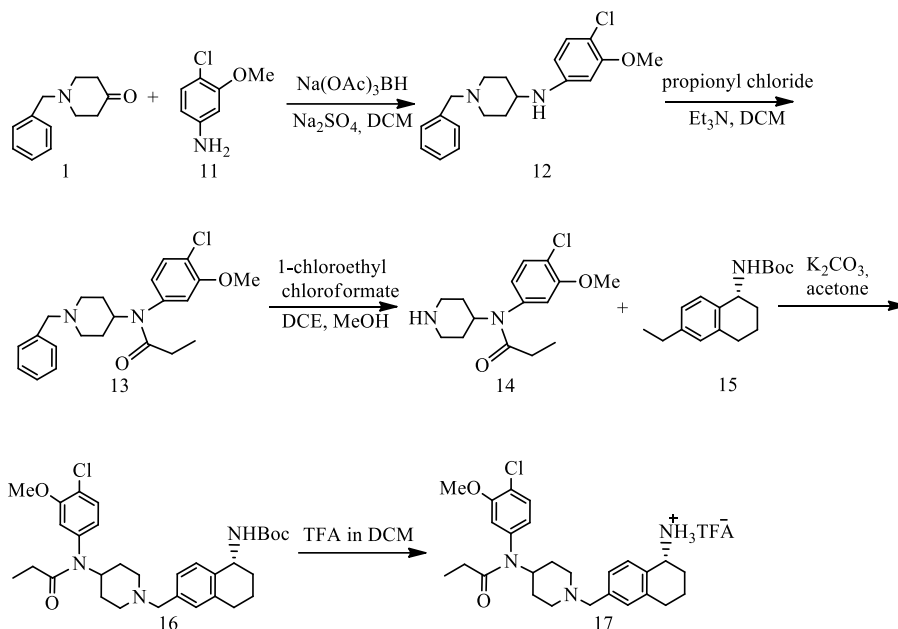
N-Бензилпиперидин-4-он туындылары метанол және натрий ацетатындағы N-бензилпиперидин-4-онды (1) гидроксилламин және гидразин гидрохлоридтерімен конденсациялау арқылы алынды. Тәжірбие метанол, натрий ацетаты және қышқылдық ортада жүргізілді. Синтезделген N-бензилпиперидин-4-он оксими (6) және гидразоны (7) этанол мен судан қайта кристалданды. Зерттеу нәтижелері бойынша N-бензилпиперидин-4-он туындыларының бактерия және зенге қарсы қасиеттері анықталды [3].



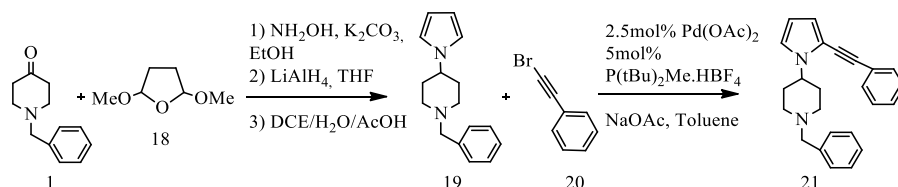
Кейінгі ғылыми зерттеу жұмысында [4] N-бензилпиперидин-4-он туындылары оңтайлы әдіспен синтезделіп, холинэстеразаға тежелуі жақсы және қолайлы фотофизикалық қасиеттері анықталды. Бастапқыда реакция жағдайларын оңтайландыру үшін N-бензилпиперидин-4-он (1), бензалдегид (8) және малонитрил (9) таңдалды. Қолданылған еріткіштердің ішінде этанол (EtOH) N-бензилпиперидин-4-он туындылары болатын 6-амино-2-бензил-8-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5,7-дикарбонитрил (10a) 6-амино-2-бензил-8-(*o*-толил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5,7-дикарбонитрил (10b) және 6-амино-2-бензил-8-(2-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5,7-дикарбонитрил (10c) қосылыстарын синтездеу үшін ең қолайлысы болды. Авторлар катализатор ретінде NaOH пайдалану арқылы өнімдерді (10a-с) 90-нан 96 %-ға дейін жақсы шығыммен алуға болатынын анықтады [4].



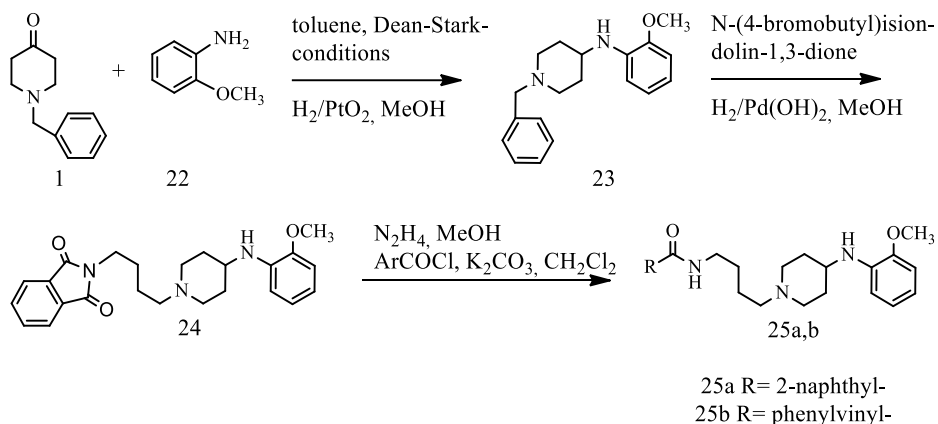
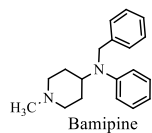
4-Анилидепиперидиннің фенил алмастырылған аналогы, атап айтқанда (R)-N-(1-((5-амино-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-метил)пиперидин-4-ил)-N-(4-хлор-3-метоксифенил)пропионамид (**17**) пиперидин (**1**) қатысында синтезделді. 4-Хлоро-3-метоксифениламинді (**11**) N-бензилпиперидин-4-онмен (**1**) тотықсыздандыру дихлорэтандағы натрий триацетоксиборогидридін қолдану арқылы жүзеге асырылды, бұл қажетті 1-бензил-N-(4-хлор-3-метоксифенил)пиперидин-4-амин (**12**) алуға мүмкіндік берді. N-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-N-(4-хлоро-3-метоксифенил)пропионамид (**13**) қолайлы реакция жағдайында пропионилхлоридті қосылыспен (**12**) өңдеу арқылы сәйкес аминдерден алынды. N-бензилирленбеген N-(4-хлоро-3-метоксифенил)-N-(пиперидин-4-ил)пропионамид (**14**) алу үшін синтезделген өнім (**13**) 1-хлорэтилхлорформатпен өңделді. Кейін алынған қосылыс (**14**) ацетондағы калий карбонатын пайдаланып (R)-*tert*-бутил(6-(йодметил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбаматпен (**15**) әрекеттестірілді, нәтижесінде Вос-қорғалған (R)-*tert*-бутил(6-((4-(N-(4-хлоро-3-этоксифенил)пропионамидо)-пиперидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-этрагидронафталин-1-ил)карбамат (**16**) алынды. Шынында да, Вос тобын кейіннен жою 4-анилидопиперидиннің соңғы аналогын (R)-N-(1-((5-амино-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-метил)пиперидин-4-ил)-N-(4-хлор-3-этоксифенил)пропионамидті (**17**) берді [5].



Шизофренияны емдеуде практикалық маңыздылығы бар дофамин агонисі 1-бензил-4-(2-(фенилэтинил)-1*H*-пиррол-1-ил)пиперидиннің (**21**) синтезі жүзеге асырылды. Нарықта қол жетімді *N*-бензилпиперидин-4-оннан (**1**) оксим синтезделіп, кейіннен 4-аминобензилпиперидин алу үшін ол LiAlH_4 -пен тотықсыздандырылды. Сипатталған әдістерді пайдалана отырып, 4-аминобензилпиперидиннің 2,5-диметокситетрагидрофуранмен (**18**) әрекеттесу реакциясының нәтижесінде пиррол туындысы (**19**) түзілді, ол ары қарай қажетті дофаминді синтездеу үшін (бромэтинил)бензолмен (**20**) әрекеттестіріліп, нәтижесінде жоғары шығыммен 1-бензил-4-(2-(фенилэтинил)-1*H*-пиррол-1-ил)пиперидин (**21**) алынды. Осылайша, алкинді бромдау тиімді және жоғары өнімдікті берді, сонымен қатар бұл алкинилдеу әдісі толығымен региоселективті болды [6].

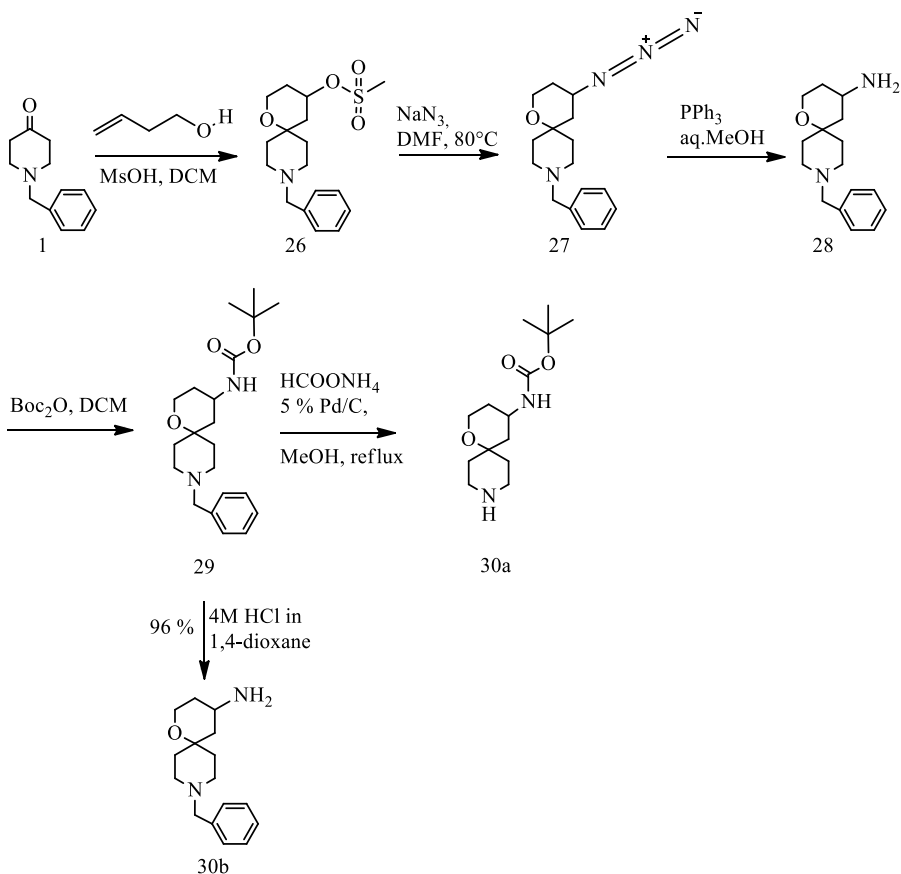


Пиперидиннің аналогтары болып табылатын бамипиннің фениламинопиперидин туындылары H_1 рецепторларының антагонистерінің (**24** және **25a-b**) ықтимал артықшылықтарға ие құрылымдарының қатары кеңейту үшін синтезделді. Бастапқы реагент Дина-Старк жағдайында PtO_2 катализаторына гидрленген және N-бензилпиперидин-4-онмен (**1**) конденсацияланған метокситобына алмастырылған анилин болды. 1-Бензил-N-(2-метоксифенил)пиперидин-4-аминнің (**23**) дебензилденуі және алкилденуі 2-(4-(4-((2-метоксифенил)амин)пиперидин-1-ил)бутил)изоиндолин-1,3-дионның (**24**) алынуына әкелді. Келесі қосылыстар (**24**), (**25a**) және (**25b**) фенил сақинасының 2-позициясында метоксиді алмастыру арқылы фениламинопиперидин бөлігін сақтайды. Фталимид қалдығын (**24**) енгізу нәтижесінде дофамин D_2 және D_3 рецепторларына микромолярлық жақындығы бар қосылыс синтезделді. Имидті нафталин-2-карбоксамид бөлігімен (**25a**) ауыстыру D_2 және D_3 дофаминдік рецепторлармен байланысудың артуына әкелді. Одан әрі түрлену нафтоил бөлігін циннамид бөлігіне (**25b**) ауыстыруды қамтыды [7].



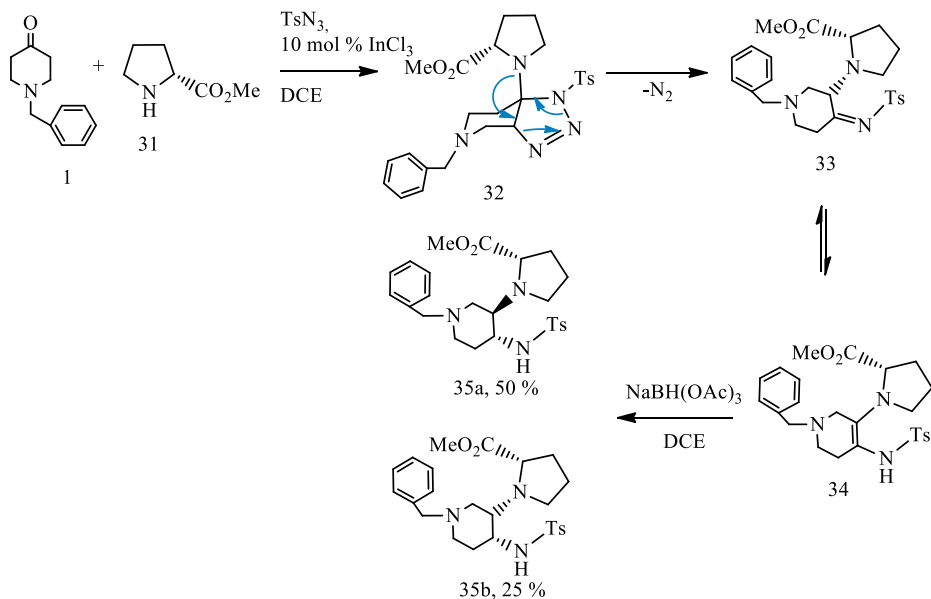
Спироциклді 9-бензил-1-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-4-илметансульфонат қосылысы (**26**) N-бензилпиперидин-4-онның (**1**) гомоалильді спиртпен метансульфон қышқылының қатысуымен Принс реакциясы жағдайында синтезделді. Содан кейін бұл қосылыстағы (**26**) мезилат тобы трифенилфосфинмен тотықсызданған азидтік топпен алмастырылды. Алынған спироциклді 9-бензил-1-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-4-аминнің (**28**) тазалығын арттыру үшін оны *tert*-бутоксикарбонил (Boc) тобымен қорғады, содан кейін 3-кезеңде 69 % шығыммен кристалданғаннан кейін аналитикалық таза спироциклді бис-амин (**30b**) алынды. *Tert*-бутил(9-бензил-1-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-4-ил)карбамат (**29**) 1-окса-9-азаспиро[5.5]ундеканның орталық өзегі айналасында ортогональді молекулалық перифериясы бар қосылыстарды одан әрі синтездеу үшін

негізгі құрылым ретінде қарастырылды. Қосылыс (**29**) бензил тобынан ауқымды өндірісте 5 % Pd/C қатысында және жоғары қысымда гидрлеу арқылы тазартылды, осылайша аналитикалық таза спироциклді *tert*-бутил-1-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-4-илкарбамат (**30a**) алынып, ол зерттеулерді одан әрі жалғастыру мақсатында жаңа туындыларын әзірлеу үшін қолданылды [8].

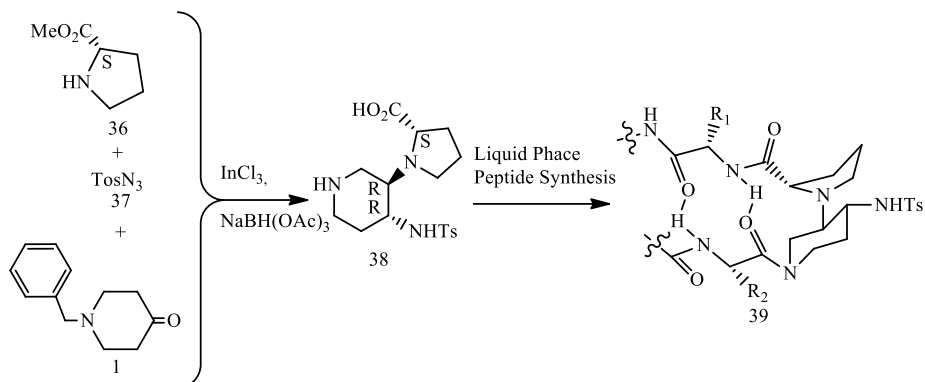


N-бензилпиперидин-4-онның (**1**) және пролин эфирінің (**31**) тосилазидтің қатысында көпкомпонентті реакциясы арқылы диаминоалкендер қатарындағы метил-1-((3*S*)-1-бензил-4-(4-метилфенилсульфонамидо)пиперидин-3-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилаттың (**34**) диастереомерлік формалардың қоспасының түзілуіне әкеледі. Конформердің трансформациясы диаминмен (**34**) тепе-теңдікте (*S,Z*)-метил-1-(1-бензил-4-(тозилимино)пиперидин-3-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилатты (**33**) түзді. Бір қызығы, диаминоалкендердің (**33**, **34**) NaBH(OAc)₃-пен тотықсыздануы метил-1-((3*S*)-1-бензил-4-(4-метилфенилсульфонамидо)пиперидин-3-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилаттың

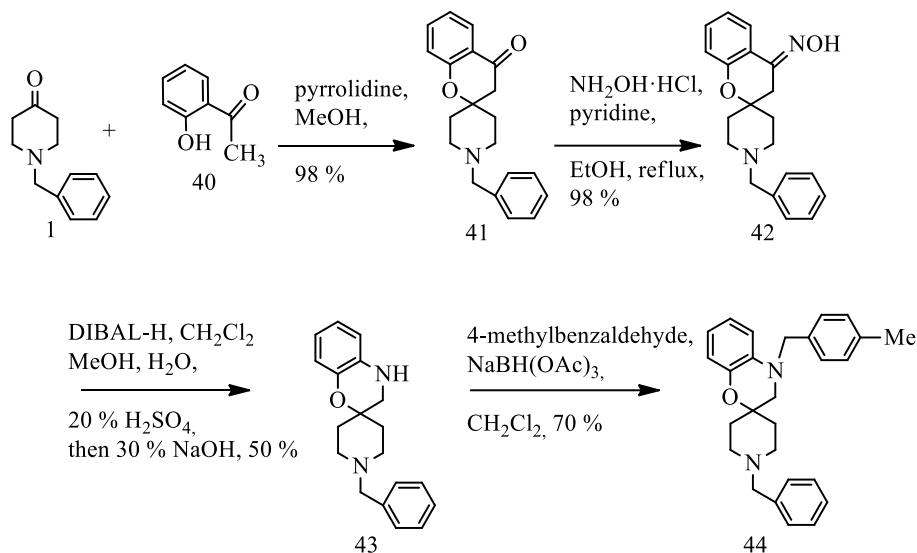
(35b) кіші изомерінің (25 %) бөлінуіне және 5-амидинмен реакцияласуы келесі изомері метил-1-((3*R*)-1-бензил-4-(4-метилфенилсульфонамидо)пиперидин-3-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилаттың (35a) (50 %) алынуына әкелді. Қосылыс (35a) жартылай қатты дипептидті миметикті алу үшін синтезделді [9].



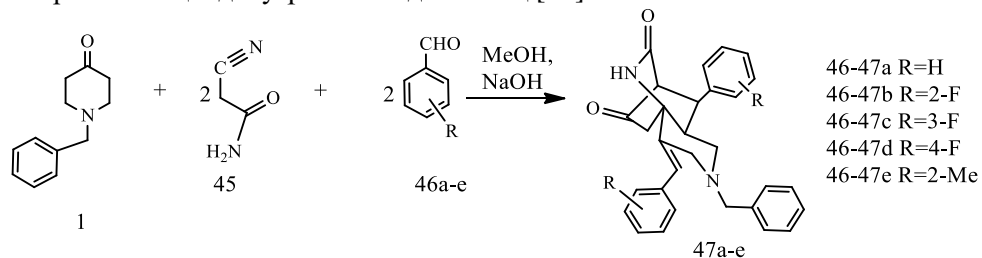
Кейінгі зерттеуде [10] қосылыс (38) коммерциялық қол жетімді, қымбат емес қосылыс (36), тозилазид (37) және N-бензилпиперидин-4-онмен (1) бір сатылы көп компонентті реакцияны жүзеге асыру арқылы сәтті алынды. Синтезделген қосылыс (38) кейіннен β -амилоидты ақуыз агрегациясының ингибиторлары ретінде әрекет ете алатын шағын, икемді пептидомиметиктерді жасау үшін алынды. Сонымен қатар, бұл қосылыс (38) гидрогенизация кезінде асимметриялық тасымалдануы бар пептидтік катализаторларды әзірлеу үшін үлгі ретінде де қолданылуы мүмкін [10].



1'-Бензилспиро[хроман-2,4'-пиперидин]-4-он оксими (42) пирролидиннің каталикалық мөлшерінің қатысуымен бис-нуклеофилді 1-(2-гидроксифенил)этанонды (40) метанолдағы N-бензилпиперидин-4-онмен (1) өңдеу арқылы алынды. Оксим (42) гидроксилмин гидрохлоридінің, пиридиннің және қосылысының (41) этанол ерітіндісінде жоғары температурада синтезделді. 1'-Бензилспиро[хроман-2,4'-пиперидин]-4-имин (43) синтезіндегі негізгі қадамдардың бірі сақинаның кеңеюі болды. Бұл әдіс лактамдық аралық өнімді дайындауды және оны кейіннен тотықсыздандыруды қамтиды және қажетті оксазепинді тікелей алуға мүмкіндік береді. Мақсатты өнім (43) майлы зат ретінде алынды, ол үш сатыда кристалданады, жалпы өнімділігі 31 % құрады Азепин фрагментіне (43) азот атомы арқылы қосымша орынбасушы енгізу мүмкіндігін мысалға келтіру үшін дихлорметан қатысында 4-метилбензальдегидпен және натрий триацетоксидборгидридімен алкилденді, нәтижесінде 70 % шығыммен 1'-бензил-4-(4-метилбензил)-3,4-дигидроспиро[бензо[*b*][1,4]оксазин-2,4'-пиперидин] (44) алынды. [11].

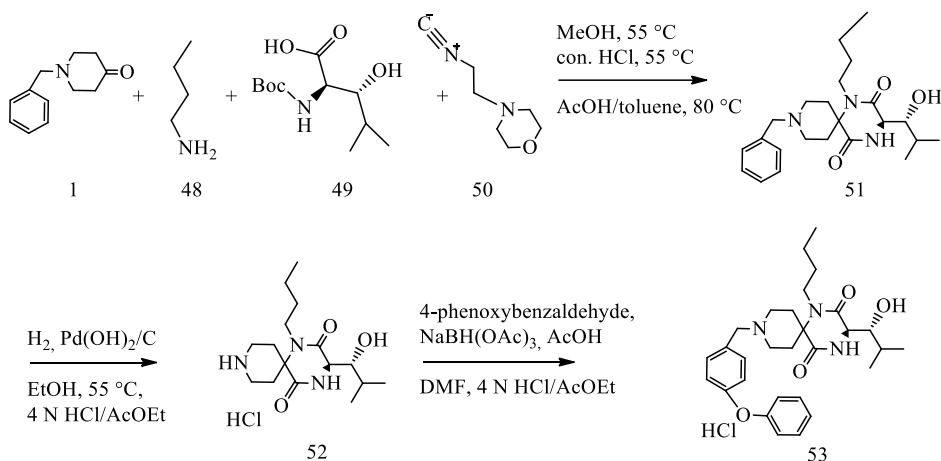


Келесі жүргізілген жұмыста [12] қарапайымдылығымен және жоғары тиімділігімен сипатталатын триазатрицикло[6.2.2.0^{1,6}]додекан-9,12-дион (**47a-e**) туындыларының синтезінің жаңа әдісі ұсынылады. Метанолдағы 0,5 моль.% NaOH негізіндегі катализаторды қолдану қажетті өнім шығымының айтарлықтай артуына әкеледі. Сипатталған әдістің бірнеше артықшылықтары бар, соның ішінде қол жетімді прекурсорды пайдалану, аз энергия тұтыну, қысқа реакция уақыты және өңдеудің қарапайымдылығы. Өнім орташадан жақсыға дейінгі (60-72 %) аралықта синтезделді, бұл әдіс өнеркәсіптік қолдану үшін тиімді болмақ [12].

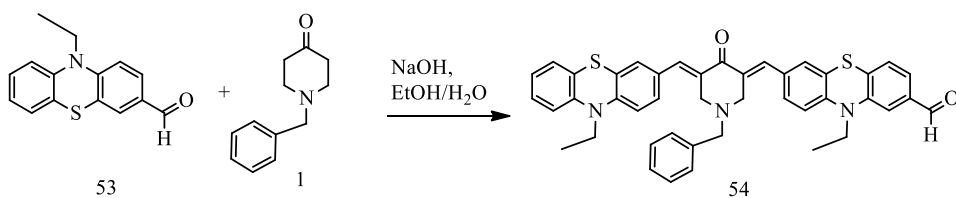


Метанолды ортада N-бензилпиперидин-4-он (**1**), бутиламин (**48**), N-Вос- β -гидрокси-D-лейцин (**49**) және 2-(4-морфолинил)этилизотионид (**50**) 55 °C температурада әрекеттестірілді. Мақсатты өнім (*R*)-1-бутил-3-((*R*)-1-гидрокси-2-метилпропил)-1,4,9-триазаспиро[5,5]ундекан-2,5-дионды (**52**) синтездеу аминқышқылды тотықсыздандыру, қорғаныс тобын жою және циклизациялау сірке қышқылының қатысуымен толуолды ортада 80 °C температурада қыздырылып, содан кейін каталитикалық гидрлеу арқылы бензил тобын жою нәтижесінде жүзеге асырылды. Бұл процестер HCl тұзы ретінде циклденген спиродетопиперазиннің (**52**) қолайлы шығыммен

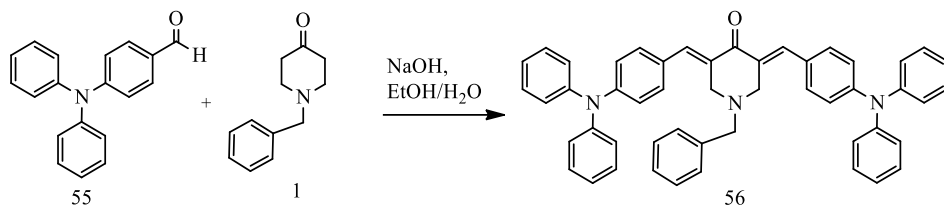
түзілуіне әкелді. Қосылыстың (**52**) тотықсыздандырғышпен алкилденуі нәтижесінде (*R*)-1-бутил-3-((*R*)-1-гидрокси-2-метилпропил)-9-(4-феноксibenзил)-1,4,9-триазаспиро[5,5]ундекан-2,5-дион гидрохлориді (**53**) 80 % шығыммен алынды [13].



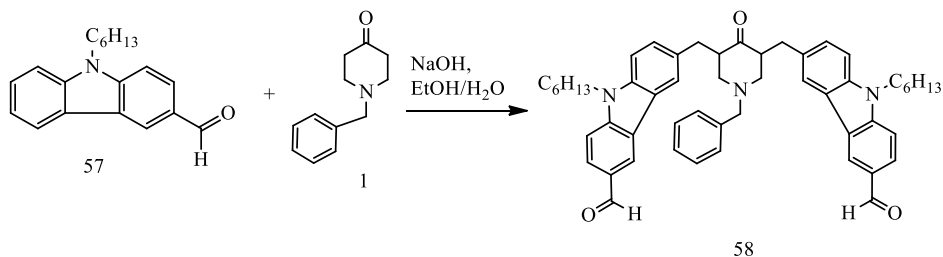
N-Бензилпиперидон туындыларының (**54**, **56**, **58**) синтезі альдол конденсациясында сәйкес ароматты альдегидті *N*-бензилпиперидин-4-онмен (**1**) әрекеттестіру арқылы дайындалды. 10-Этил-10*H*-фенотиазин-3-карбальдегид (**53**) этанолдағы *N*-бензилпиперидин-4-онмен (**1**) сілті NaOH қатысында 60 °C температурада ерітіліп, қыздырылды. Дихлорметанмен CH₂Cl₂ экстракциялану нәтижесінде 65 % шығыммен (3*E*,5*E*)-1-бензил-3,5-бис((10-этил-10*H*-фенотиазин-3-ил)метилен)пиперидин-4-он (**54**) бөлінді:



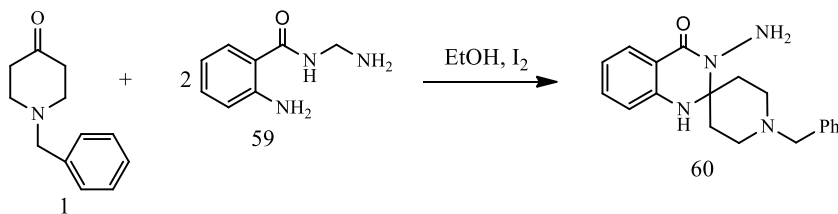
4-(Дифениламин)бензальдегид (**55**) этанолда ерітілген *N*-бензилпиперидин-4-онмен (**1**) сілті NaOH қатысында 60 °C температурада әрекеттестірілді. Дихлорметанмен CH₂Cl₂ экстракциялану нәтижесінде (3*E*,5*E*)-1-бензил-3,5-бис((*E*)-4-(дифениламино)бензилиден)-пиперидин-4-он (**56**) 69 % шығыммен бөлінді:



Этанолдағы N-бензилпиперидин-4-он (**1**) 9-гексил-9H-карбазол-3-карбальдегидпен (**57**) сілтілік ортада 60 °C температурада қыздырылды. Нәтижесінде (3*E*,5*E*)-1-бензил-3,5-бис((9-гексил-9H-карбазол-3-ил)метил)пиперидин-4-он (**58**) дихлорметанмен CH₂Cl₂ экстракцияланды және 71 % шығыммен алынды [14].

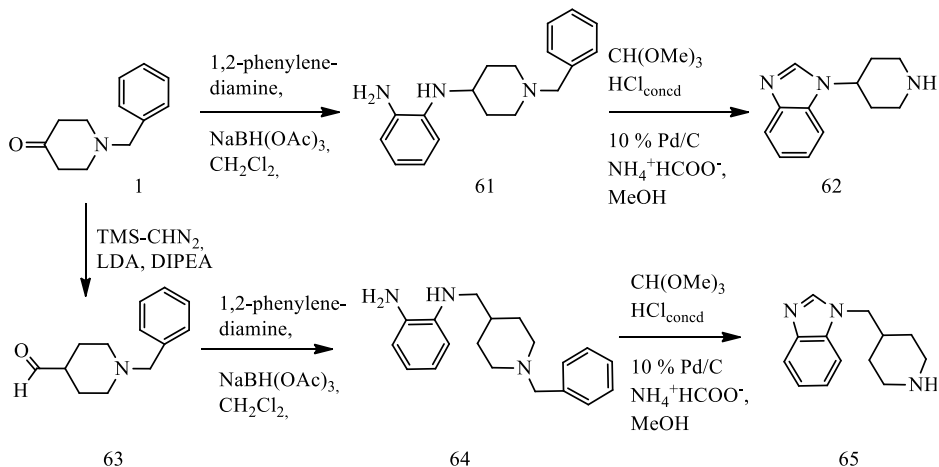


Ісікке қарсы жаңа препараттарды алуға бағытталған үздіксіз зерттеулер аясында хиनाзолин туындылары ерекше қызығушылық тудырады. Kamal M. әріптестерімен бірге N-бензилпиперидин-4-онды (**1**) этанолдағы йодтың каталитикалық мөлшері және DMF/EtOH қатысында 2-аминобензогидразидпен (**59**) әрекеттестіру арқылы 3'-амино-1-бензил-10H-спиро[пиперидин-4,2'-хиназолин]-4'((3'*H*)-онды (**60**) 82 % шығыммен бөліп алды [15].

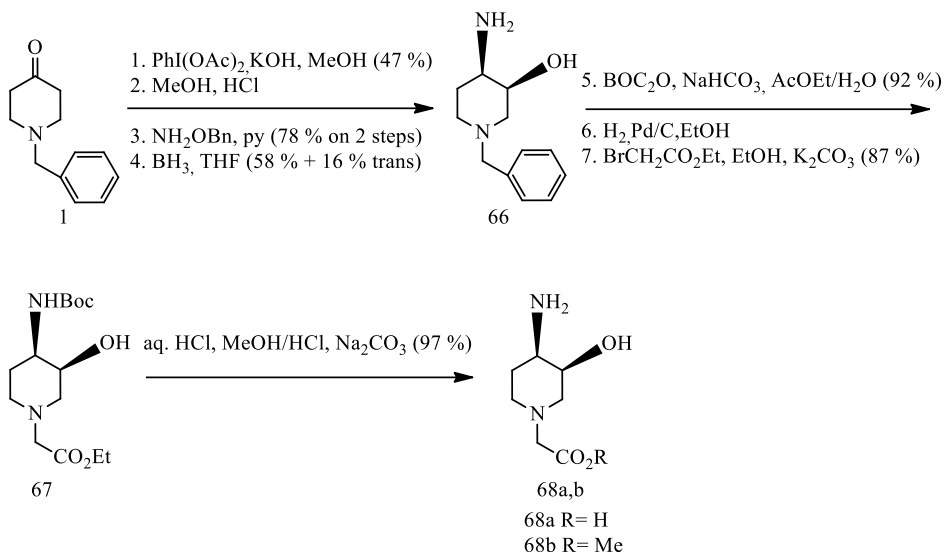


N-Бензилпиперидин-4-онның (**1**) 1,2-фенилендиаминмен тотықсыздана отырып аминденуі нәтижесінде түзілген N¹-(1-бензилпиперидин-4-ил)бензол-1,2-диаминнің (**61**) триметилортоформатпен циклизациясы және дебензилденуі 1-(пиперидин-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазолдың (**62**) түзілуіне әкелді. Кетонды (**1**) TMS-диазометанмен өңдеу нәтижесінде 1-бензилпиперидин-4-карбальдегид (**63**) түзілді. Бұл альдегидті (**63**) одан әрі 1,2-фенилендиаминмен өңдеген кезде түзілген N¹-((1-бензилпиперидин-4-

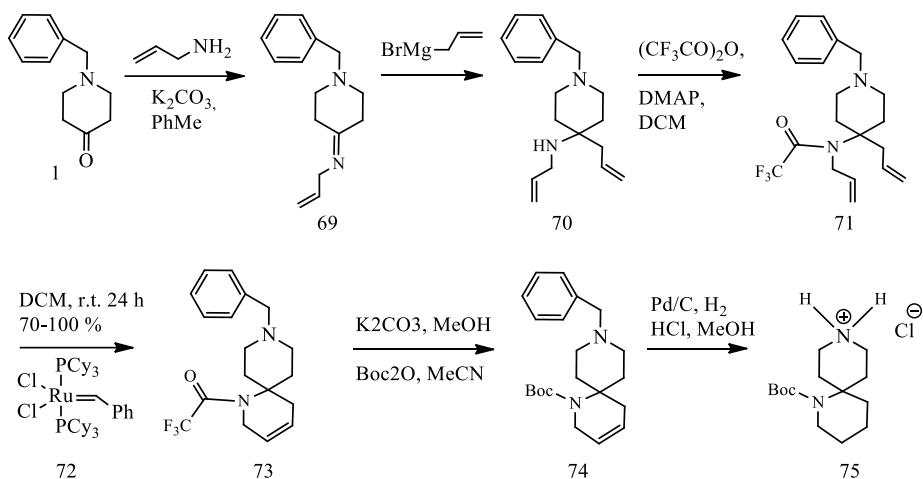
ил)метил)бензол-1,2-диаминді (**64**) триметилортоформатпен циклизациялау және дебензилдеу нәтижесінде 1-(пиперидин-4-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол (**65**) орташа шығыммен синтезделді [16].



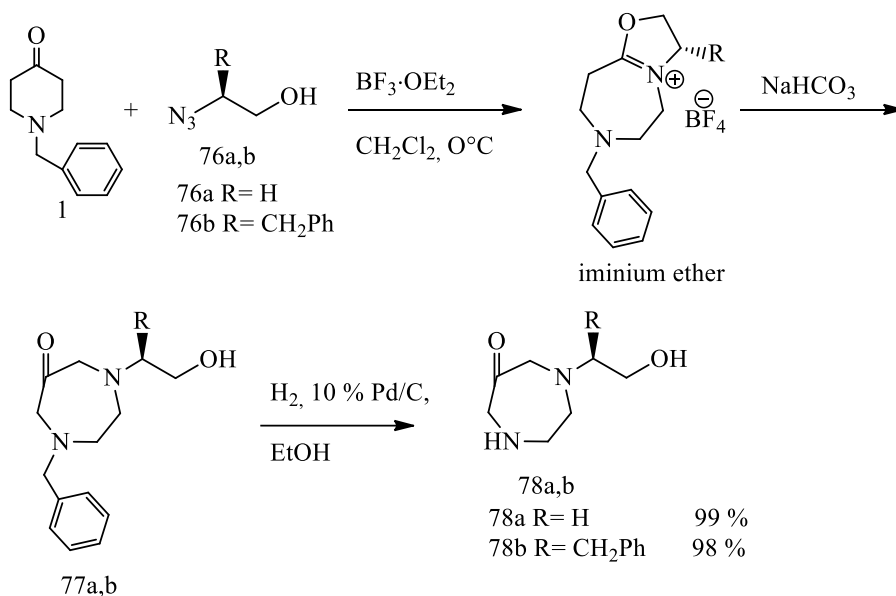
Қол жетімді N-бензилпиперидин-4-оннан (**1**) метанолды ортада цис-аминогидроксипиперидин (**66**) синтезеді. Біріншілік аминді қорғау, артынан оны дебензилдеу және пиперидин молекуласының құрамындағы азот атомын алкилдеу арқылы *tert*-бутил(3'*RS*,4'*SR*)-N-(1'-(этоксикарбонил)метил)-3'-гидроксипиперадин-4'-ил)карбамат (**67**) түзілді. Артынша стандартты жағдайларда қорғауды жою (дихлорметандағы CH₂Cl₂ трифторсірке қышқылы CF₃COOH немесе дихлорметандағы CH₂Cl₂ триметилхлорсилан-фенол TMSCl-фенол) өте төмен шығымды берді, болжам бойынша, көршілес гидроксил тобы бар уретанның түзілуіне байланысты болды. Қосылыстың (**67**) (3*RS*,4*SR*)-N-((метоксикарбонил)метил)-4-амино-3-гидроксипиперидинге (**68b**) сандық түрленуі тұз қышқылды ортада сәйкес 2-((3*S*,4*R*)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)сірке қышқылына (**68a**), содан кейін метанолды тұз қышқылында HCl қайта эфирленуі арқылы жүзеге асырылды [17].



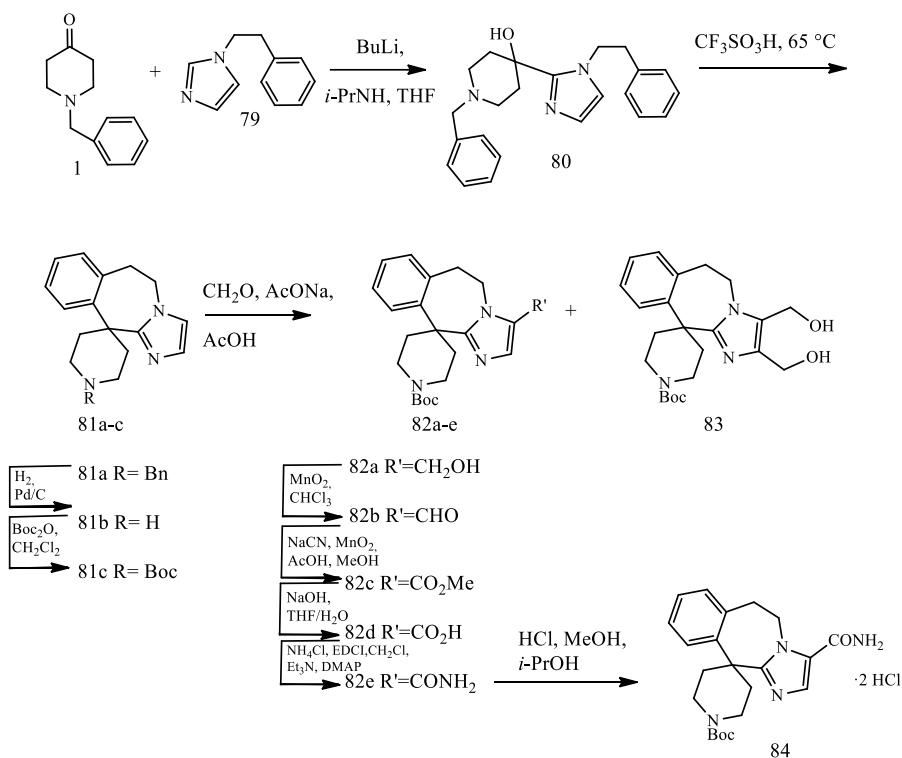
Гистрионикотоксиндер сияқты биологиялық белсенді табиғи қосылыстардың жаңа спиро құрылымдары зерттеушілердің қызығушылықтарын тудырады. Алдымен дайын құрылыс блоктары ретінде қызмет ете алатын бірқатар жаңа спиро тіректер әзірленді. Жоғары шығыммен (97 %) алынған N-(1-бензилпиперидин-4-илиден)проп-2-эн-1-аминнің (69) түзілуіне әкелген сусыз калий карбонатының K_2CO_3 қатысында толуолдағы аллиаминмен N-бензилпиперидин-4-онды (1) өндеуден басталды. Содан кейін өнім (69) N,4-диалил-1-бензилпиперидин-4-амин (70) түзу үшін аллимагний бромидімен өңделініп, жақсы шығыммен (82 %) алынды. Келесі кезекте қосылыстың (70) амин тобы трифторацетамидпен қорғалып сәйкес N-аллил-N-(4-аллил-1-бензилпиперидин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамидті (71) 70 % шығыммен берді. Алынған өнімді (71) DCM-де Граббс катализаторымен (72) өңдеу нәтижесінде спиро қосылыс (73) (70-99 %) түзілді. Трифторацетилді қорғайтын топты жою үшін калий карбонатты метанолда қыздыру жүргізілді, нәтижесінде tert-бутил 9-бензил-1,9-диазаспиро[5,5]ундек-3-ен-1-карбоксилат (74) жоғары шығыммен (91 %) синтезделді. Соңғы қадам метанолдағы тұз қышқылының 1 эквивалентінің қатысуымен біріктірілген гидрлеу/гидрогенолиз болды, ол ақ кристалды гидрхлоридті тұз (75) ретінде қажетті өнімді берді (90 %) [18].



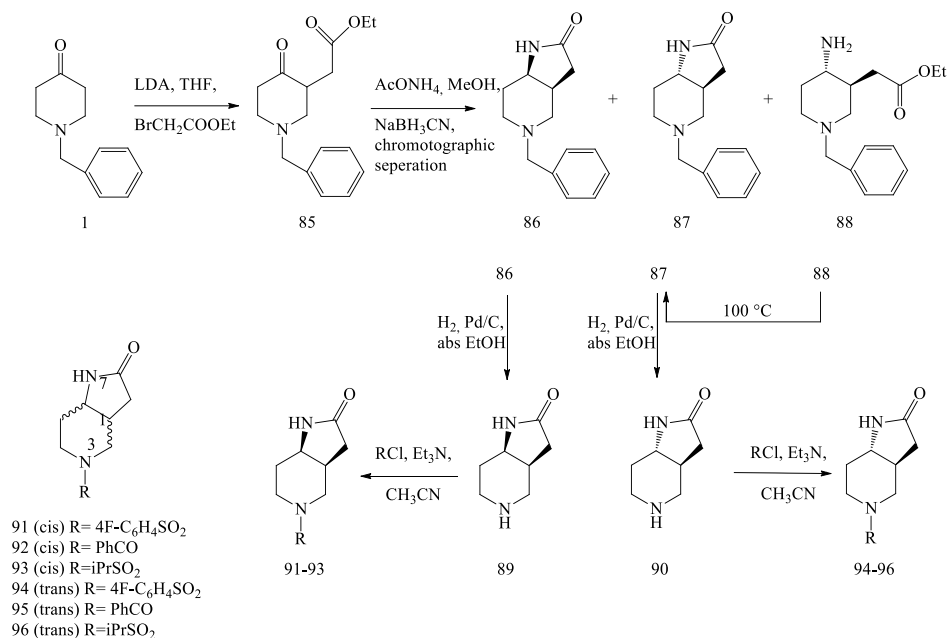
Алмастырылған 1,4-дiazепин-5-ондардың бірқатар биологиялық қасиеттері бар, олар қабыну және аутоиммундық ауруларда LFA-1 антиген-1 (лимфоциттердің қызметімен байланысты антиген) лимфоциттердің қызметін тежеуді, антиконвульсантты белсенділікті және АИТВ-1 кері транскриптазасын тежеуді қамтиды. Бұл зерттеу жұмысында [19] 1,4-дiazепин-5-он тіректері синтезделді. Осылайша, N-бензилпиперидин-4-он (1) алмастырылған азидоэтанолмен (76a,b) өңдеу нәтижесінде иминий эфирі алынды, ол кейіннен сұйытылған негізбен өңдеу арқылы қажетті лактамға (77a,b) айналдырылып, артынша дебензилдеуге ұшыраудың нәтижесінде N-гидроксиэтил-1,4-дiazепин-5-он қаңқалары (78a,b) 98-99 % шығыммен алынды. 1,4-Дiazепинон қаңқасының бір артықшылығы оның құрамында қорғанысты жоюға және кейіннен ауыстыруға болатын жасырылған екінші реттік аминнің болуы [19].



Антигистаминдік препараттардың маусымдық және көпжылдық ринит, есекжем және басқа да дерматологиялық патологиялар сияқты әртүрлі аллергиялық ауруларды емдеуде жоғары емдік потенциалды көрсететін қасиеттері кеңінен танымал. Антигистаминдердің қатарын кеңейту мақсатында антигистаминді қосылыстардың жаңа класына кіретін үш жаңа норпиперидинимидазоазепиндерді синтезделді. Қолжетімді N-бензилпиперидин-4-онды (**1**) 1-фенетилимидазол (**79**), тетрагидрофуранның диизопропиламин қоспасы және гександардағы бутиллитий қатысында әрекеттестіру нәтижесінде 4-[1-(2-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2-ил]-1-бензил-4-пиперидинол (**80**) 75 % шығыммен алынды. Содан кейін бұл аралық өнім трифторметансульфон қышқылының қатысуымен спироимидазобензазепин (**81a**) алынып, ол дебензилдеу және одан кейін Вос тобымен қорғауға ұшыратылды. Осылайша, түзілген *tert*-бутил 5,6-дигидроспиро[11*H*-имидазо[2,1-*b*][3]бензазепин-11,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (**81c**) гидроксиметилдеуден өтіп, оның бис(гидроксиметил) аналогымен (**83**) бірге *tert*-бутил 3-гидроксиметил-5,6-дигидроспиро[11*H*-имидазо[2,1-*b*][3]бензазепин-11,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (**82a**) түзілді. Қосылыстың (**82a**) марганец диоксидімен тотығуы және амидтің түзілуі нәтижесінде пиперидин *tert*-бутил 3-(аминокарбонил)-5,6-дигидроспиро[11*H*-имидазо[2,1-*b*][3]бензазепин-11,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (**82e**) түзілді (60 %). Ақырында, тұз қышқылының әсерімен қорғанысты жою тұз түріндегі 5,6-дигидроспиро[11*H*-имидазо[2,1-*b*][3]бензазепин-11,4'-пиперидин]-3-карбоксамид дигидрохлоридінің (**84**) 94 % шығыммен түзілуіне әкелді. Барлық *in vitro* және *in vivo* сынақтары осы тұзбен (**84**) жүргізіді [20].



Когнитивті күшейткіштердің немесе ноотроптардың қасиеттерін ескере отырып, когнитивтік дисфункциялардың белгілі бір түрлеріне, мысалы, жасқа байланысты жад тапшылығы, нейродегенеративті бұзылулар, шизофрения және зейін тапшылығының гиперактивтілігінің бұзылуы сияқты нейropsychиатриялық жағдайларда қолдануға негізделген жаңа бірнеше 3,7-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ондар қатары (**91-96**) әзірленді. Ең алдымен, N-бензилпиперидин-4-он (**1**) литий диизопропиламиді (LDA) және этилбromoацетатпен өңдеу арқылы эфирге (**85**) айналдырылды. Аммоний ацетаты бар тотықсыздандырғыш аминдеу цис- және транс-3-бензил-3,7-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ондардың (**86**, **87**) 2:1 қоспасын берді, олар бағаналы хроматография әдісі арқылы бөлінді. Транс-этил-2-(4-амино-1-бензилпиперидин-3-ил)ацетаттың (**88**) аздаған мөлшері 100 °C температурада қыздыру арқылы бөлініп, қосылысқа (**87**) түрлендірілді. Каталитикалық гидрлеуден кейін қосылыстарды (**89**, **90**) 4-фторбензолсульфонилхлоридпен, бензоилхлоридпен немесе изопропилсульфонилхлоридпен өңдеу цис- туындыларының (**91-93**) және транс- аналогтарының (**94-96**) түзілуіне әкелді [21].



3. Қорытынды

Шолу шеңберінде жүргізілген зерттеулер биологиялық белсенді қосылыстар синтезінің дамуына елеулі үлес қосады. N-Бензилпиперидин-4-он молекулалық қаңқасы негізінде синтезделген туындылар қабынуға қарсы, антиоксиданттық, микробқа қарсы және антигистаминдік әсерлерінің жоғары әлеуетін көрсетті [22, 23]. Зерттеуде шизофрения және нейродегенеративті бұзылулар сияқты бірқатар ауруларда қарсы тұра алатын қосылыстарды әзірлеуге бағытталған синтездер келтірілген. Кетон негізінде әртүрлі тәсілдермен синтезделген қосылыстар N-бензилпиперидин-4-он туындыларының қатарын кеңейтіп қана қоймайды, сонымен қатар биологиялық қызығушылық тудыратын молекулалардағы құрылым-белсенділік қатынастарын түсінуге ықпал етеді және бастапқы кетонның әмбебаптылығын көрсетеді [24, 25]. Синтезделген қосылыстардың әртүрлі аурулардың ауыртпалығын жеңілдететін және медициналық тәжірибеде жаңа мақсатты дәрі-дәрмектерді жасау мүмкіндігі бар екенін атап өткен жөн.

Қаржыландыру. Ғылыми зерттеу жұмысы Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым Комитеті қаржыландыруы аясында BR21882220 бағдарламасы бойынша орындалды.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар осы мақалада келтірілген деректер бойынша авторлар арасында мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ N-БЕНЗИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА (обзор)

А.А. Сергазы^{1,2*}, *А.Б. Қалдыбаева*^{1,2}, *А.Е. Малмакова*¹, *Ю В.К.*¹

¹*Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, Алматы, Казахстан*

²*Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан*

*E-mail: sergazyaida@gmail.com

Резюме. *Введение:* В области органических синтетических лекарственных средств во всем мире стремительно развиваются методы поиска, создания и синтеза универсальных молекул, обладающих фармакологической активностью. Оптимальные методы синтеза позволяют получать аналитически чистые биологически активные соединения с максимально высоким выходом и минимальными отходами, что способствует экономии ресурсов, времени и денег. Разнообразные группы биологически активных препаратов увеличивает возможности удовлетворения потребностей населения в медицине. Поиск оптимальных методов синтеза развивает новые технологии и методы и, в свою очередь, способствует открытию научных открытий в области медицины и химии. *Целью* настоящего обзора является обзор литературы по способам получения биологически активных производных N-бензилпиперидин-4-она, опубликованных в научных изданиях. *Объект исследования:* производные N-бензилпиперидин-4-она. Получены *результаты* исследований: изучение реакционной активности производных N-бензилпиперидин-4-она подтверждает их универсальность в различных химических реакциях, универсальность как химического соединения. *Результаты,* собранные в научной литературе, показывают перспективность использования ряда N-бензилпиперидин-4-она при разработке новых лекарственных средств с различными фармакологическими свойствами. *Заключение.* Свойства молекулы N-бензилпиперидин-4-она как универсального химического блока указывают на широкое применение ее производных в областях медицины и фармакологии, что повышает ее значимость в дальнейших научных исследованиях и синтезе новых соединений.

Ключевые слова: производные N-бензилпиперидин-4-она, синтез, структура, биологически активные препараты, строительный материал.

<i>Сергазы Аида Айдынкызы</i>	<i>Инженер, магистрант</i>
<i>Қалдыбаева Алтынай Бекболқызы</i>	<i>Научный сотрудник, старший преподаватель, PhD</i>
<i>Малмакова Айгуль Ербосыновна</i>	<i>Ведущий научный сотрудник, PhD</i>
<i>Ю Валентина Константиновна</i>	<i>Заведующий лабораторией, доктор химических наук</i>

Әдебиеттер тізімі

1. Zhumanova N., Malmakova A., Zhumakova S., Koshetova Zh., Makasheva D., Praliyev K., Yu V. *Chem. J. Kaz.*, **2019**, 2(66), 49-55. <https://chemjournal.kz/index.php/journal/issue/view/12>
2. Daulet G., Baktybayeva L., Belyaev N., Koshetova Zh., Ostapchuk Y., Perflyeva Y., Kali A., Abdolla N., Tleulieva R., Ten A., Yu V., Zazybin A. Improvement of myelopoiesis in a cyclophosphamide-induced myelodepression model by administration of a newly synthesized pyrazolo-piperidine β -cyclodextrine complex compound. *Research Square*, **2022**, 18. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1433939/v1>
3. Raja K., Umamatheswari S., Tharini K. Synthesis and antimicrobial studies of some new N-benzyl piperidin-4-one derivatives. *Der Pharmacia Sinica*, **2016**, 7, 41-44. <https://www.researchgate.net/publication/363671321>
4. Sukumarapillai D., Kooi-Yeong K., Kia Y., Murugaiyah V., Iyer S. Design, synthesis and cholinesterase inhibitory evaluation study of fluorescent N-benzylpiperidine-4-one derivatives. *Med Chem Res.*, **2016**, 25, 1705-1715. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00044-016-1619-6>
5. Deekonda S., Wugalter L., Kulkarni V., Rankin D., Tally M., Davis P., Bassirirad N., Lai J., Vanderah T., Porreca F., Hruby V. Discovery of 5-substituted tetrahydronaphthalen-2-yl-methyl with N-

phenyl-N-(piperidin-4-yl)propionamide derivatives as potent opioid receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, 23, 6185-6194. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.07.071>

6. Brachet E., Belmont Ph. Palladium-catalyzed regioselective alkynylation of pyrroles and azoles under mild conditions: application to the synthesis of a dopamine D-4 receptor agonist. *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 7519–7529. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01093>

7. Britta C., Ulrich R., Jukka L., Thierry C., Holger S. Hybrid approach for the design of highly affine and selective dopamine D₃ receptor ligands using privileged scaffolds of biogenic amine GPCR ligands. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 7258–7273. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2007.08.034>

8. Lukin A., Kramer J., Hartmann M., Weizel L., Hernandez-Olmos V., Falahati K., Burghardt I., Kalinchenkova N., Bagnyukova D., Zhurilo N., Rautio J., Forsberg M., Ihalainen J., Auriola S., Leppänen J., Konstantinov I., Pogoryelov D., Proschak E., Dar'in D., Krasavin M. Discovery of polar spirocyclic orally bioavailable urea inhibitors of soluble epoxide hydrolase. *Bioorg. Chem.*, **2018**, 80, 655-667. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.07.014>

9. Bakulev V., Beryozkina T., Thomas J., Dehaen W. The Rich chemistry resulting from the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of enamines and azides. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, No.2018, 262–294. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701031>

10. Bucci R., Foschi F., Loro C., Emanuela Erba E., Gelmi M., Pellegrino S. Fishing in the toolbox of cyclic turn mimics: a literature overview of the last decade. *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 2887-2900. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100244>

11. Willand N., Beghyn T., Nowogrocki G., Gesquiere J., Depreza B. Synthesis and structural studies of a novel scaffold for drug discovery: a 4,5-dihydro-3*H*-spiro[1,5-benzoxazepine-2,4'-piperidine]. *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 1051–1054. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.11.079>

12. Ramachandran G., Sathiyarayanan K. Domino Reaction for the Synthesis of Highly Functionalized Triazatricyclo[6.2.2.0_{1,6}]dodecane, *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, **2015**, 45, 760-767. <http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2014.987352>

13. Nishizawa R., Nishiyama T., Hisaichi K., Matsunaga N., Minamoto C., Habashita H., Takaoka Y., Toda M., Shibayama S., Tada H., Sagawa K., Fukushima D., Maeda K., Mitsuya H. Spirodiketopiperazine-based CCR5 antagonists: Lead optimization from biologically active metabolite. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 727–731. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.10.084>

14. Tianyu H., Hongyuan F., Jinping X., Tao W. Benzylidene piperidones as photosensitizers for visible light photopolymerization. *J. Photochem. Photobiol. Chem.*, **2021**, 405, 112968. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112968>

15. Kamal M., Mohamed A., Fathy F., Asmaa H. Condensation reactions of 2-aminobenzohydrazide with various carbonyl compounds. *Zeitschrift für Naturforschung B*, **2012**, 67, 1144-1150. <https://doi.org/10.5560/znb.2012-0202>

16. Kim D., Wang L., Hale J., Lynch L., Budhu J., MacCoss M., Mills S., Malkowitz L., Gould S., DeMartino J., Springer M., Hazuda D., Miller M., Kessler J., Hrin R., Carver G., Carella A., Henry K., Lineberger J., Schleif W., Emimi E. Potent 1,3,4-trisubstituted pyrrolidine CCR5 receptor antagonists: effects of fused heterocycles on antiviral activity and pharmacokinetic properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 2129-2134. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.02.030>

17. Schröer J., Sanner M., Reymond J., Lerner R. Design and Synthesis of Transition State Analogs for Induction of Hydride Transfer Catalytic Antibodies. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3220-3229. <https://doi.org/10.1021/jo962179v>

18. Jenkins I., Lacrampe F., Ripper J., Alcaraz L., Le P., Nikolakopoulos G., Leone P., White R., Quinn R. Synthesis of four novel natural product inspired scaffolds for drug discovery. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 1304–1313. <https://doi.org/10.1021/jo802456w>

19. Fenster E., Rayabarapu D., Zhang M., Mukherjee Sh., Hill D., Neuenswander B., Schoenen F., Hanson P., Aubé J. Three-component synthesis of 1,4-diazepin-5-ones and the construction of γ -turn-like peptidomimetic libraries. *J. Combinat. Chem.*, **2008**, 10, 230–234. <https://doi.org/10.1021/cc700174c>

20. Janssens F., Leenaerts J., Diels G., Boeck B., Megens A., Langlois X., Rossem K., Beetens J., Borgers M. Norpiperidine imidazoazepines as a new class of potent, selective, and nonsedative H₁ antihistamines. *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 2154–2166. <https://doi.org/10.1021/jm049495j>
21. Martini E., Mannelli L., Bartolucci G., Bertucci C., Dei S., Ghelardini C., Guandalini L., Manetti D., Scapecchi S., Teodori E., Romanelli M. Synthesis and biological evaluation of 3,7-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-ones as potential nootropic and analgesic drugs. *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 2512–2516. <https://doi.org/10.1021/jm101376k>
22. Hiesinger K., Dar'in D., Proschak E., Krasavin M. Spirocyclic scaffolds in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.*, 2021, 64, 150–183. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01473?ref=pdf>
23. Morciano G., Preti D., Pedriali G., Aquila G., Missiroli S., Fantinati A., Carocchia N., Pacifico S., Bonora M., Talarico A., Morganti C., Rizzo P., Ferrari R., Wieckowski M., Campo G., Giorgi C., Trapella C., Pinton P. Discovery of Novel 1,3,8-triazaspiro[4.5]decane derivatives that target the c subunit of f1/fo-adenosine triphosphate (ATP) synthase for the treatment of reperfusion damage in myocardial infarction. *J. Med. Chem.*, 2018, 61, 7131–7143. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00278>
24. Shirai J., Nakamura M., Tarui N., Hashimoto T., Ikeura Y. 3-Benzhydryl-4-piperidones as novel neurokinin-1 receptor antagonists and their efficient synthesis. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, 19, 5175–5182. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.07.014>
25. Yan Ch. 1,3-Indanedione: An versatile building block. *Green Synth.Catal.* 2023. 42, 78-88. <https://doi.org/10.1016/j.gresc.2022.12.004>