

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С БАЗОВЫМ ПИПЕРИДИНОВЫМ ЦИКЛОМ

В настоящее время при лечении многих заболеваний часто применяют лекарственные средства, содержащие в своем составе пиперидиновый цикл. К сравнительно доступным и наиболее важным производным пиперидина относятся у-пиперидоны и у-пиперидолы которые представляют научный интерес как основа для синтеза различных производных. [1]

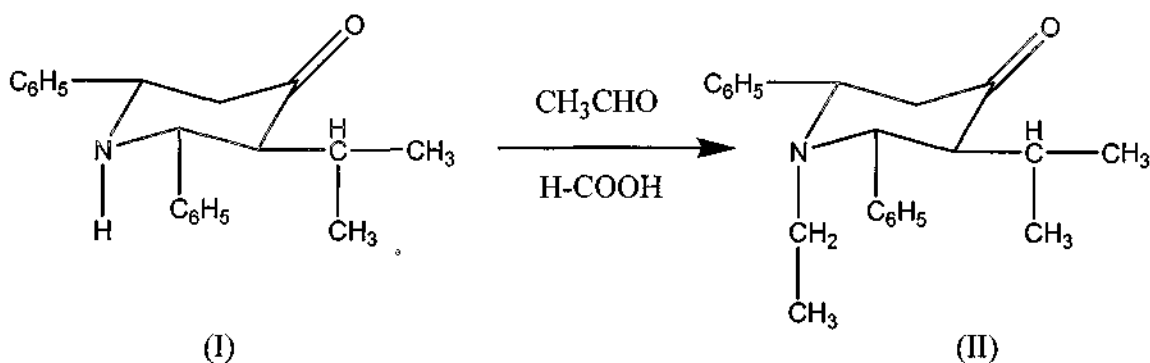
Из анализа литературных данных, известно что физиологическая активность препаратов, пиперидинового ряда зависит от заместителей в цикле и от радикалов при азоте.[2]

Также известно, что физиологическая активность лекарственных средств в значительной степени зависит от пространственного строения пиперидолов.[3]

В связи с этим нам было интересно синтезировать N-этил производное 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и исследовать этилирование синтезированного у-пиперидона, подобрать оптимальные условия синтеза, разделения и идентификации синтезированных соединений.

В качестве исходного вещества для синтеза был взят 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (I), синтезированной по реакции Манниха, муравьиная кислота и уксусный альдегид. [4]

Схема синтеза:

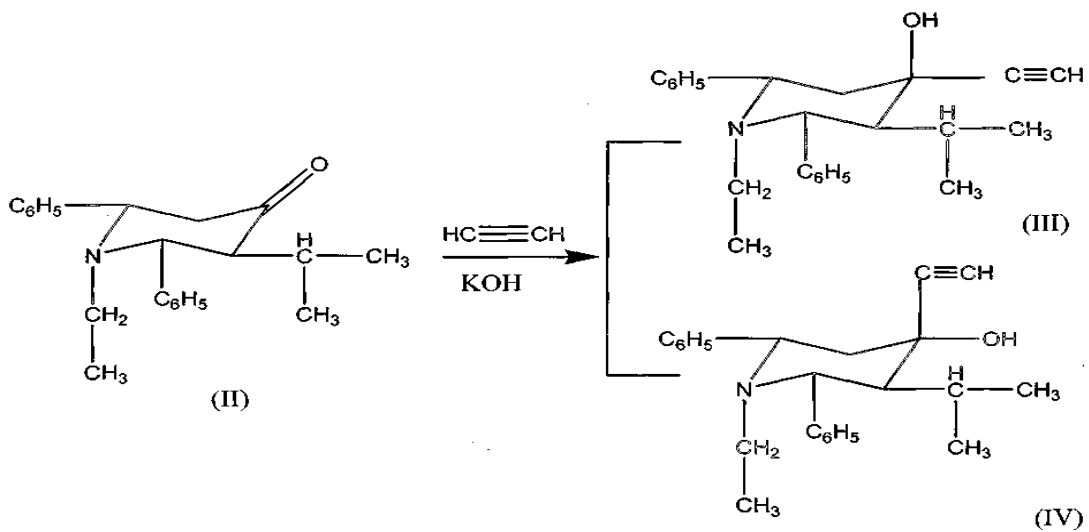


Контроль за ходом синтеза проводился методом тонкослойной хроматографии на окиси алюминия в системе бензол:диоксан (40:1).

Полученный N-этил -2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (II) был взят для изучения направленности нуклеофильного присоединения ацетиленовых углеводородов по карбонильной группе.

Конденсацией пиперидона (II) с ацетиленом в условиях реакции Фаворского было получено 7,8г смеси изомеров N-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4-олов (III,IV), отличающихся расположением гидроксильной группы у C_4 атома углерода пиперидинового цикла.

Схема синтеза:



Дробной кристаллизацией из абсолютного этанола был выделен N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (III) с т.пл. -121-122 °С, $R_f=0,39$ и K-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (IV) с т.пл. -124-125 °С, $R_f=0,57$. Индивидуальность стереоизомерных ацетиленовых спиртов контролировалось хроматографированием в тонком слое окиси алюминия в системе бензол:диоксан (60:1)

По литературным данным [5] спирты с аксиально ориентированным гидроксильной группой имеют большие R_f значение чем спирты с экваториальным гидроксильной группой. На основании этого ацетиленовому пиперидолу (III), имеющему меньшую величину R_f , приписываем экваториальное расположение гидроксильной группы. Стереоизомеру (IV) с большим значением R_f - аксиальную ориентацию гидроксильной группы. Таким образом, выделенные изомеры ацетиленового пиперидола являются эписомерами по C_4 .

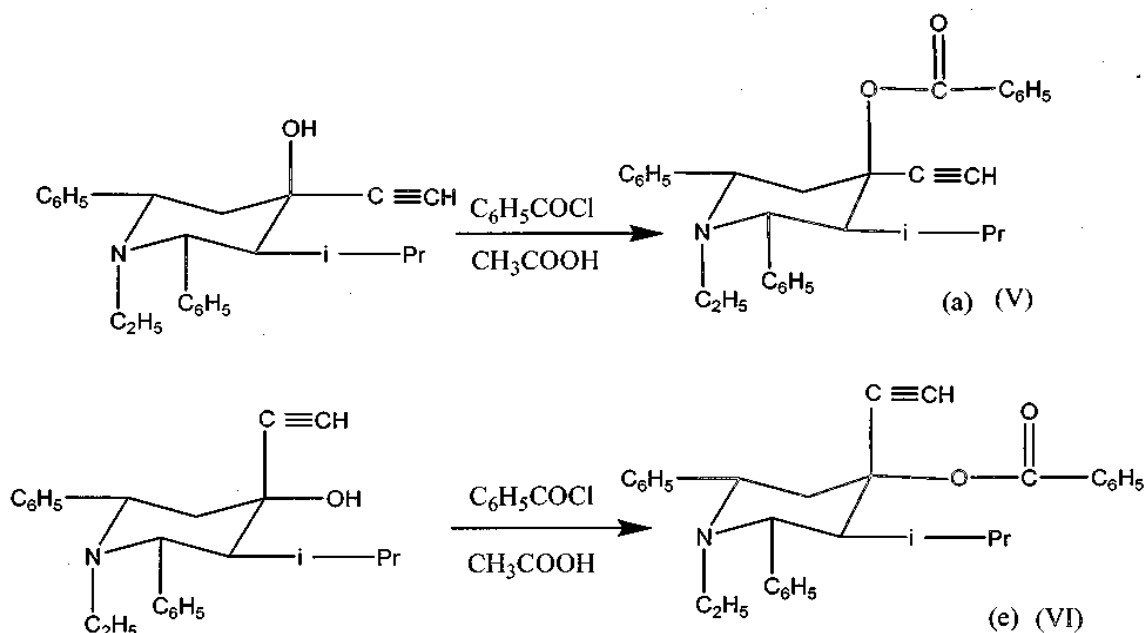
Изучение их ИК-спектров, по правильность предположений по пространственной ориентации гидроксильной группы у C_4 углеродного атома пиперидинового цикла. Из литературных данных известно, что у спиртов с экваториально ориентированной гидроксильной группой частоты валентных колебаний связи С-О больше, а колебания связи О-Н ниже, чем у спиртов аксиально ориентированной гидроксильной группой. [6]

В соответствии с этим ацетиленовый спирт (III), имеющий интенсивную полосу связи О-Н в области 3429см^{-1} и полосу поглощения связи С-О в области 1021см^{-1} , должен иметь аксиально ориентированный гидроксил, а спирт (IV) имеющий интенсивную полосу поглощения связи О-Н с частотой 3343см^{-1} и полосу поглощения связи С-О в области 1042см^{-1} , имеет экваториально ориентированный гидроксил у C_4 атома пиперидинового цикла.

В дальнейшем для подтверждения пространственной ориентации заместителей при C_4 атома гетероцикла соединений (III-IV) была проведена реакция ацилирования хлористым бензоилом.

Реакция проводилась при температуре 100°С в присутствии ледяной уксусной кислоты.

Схема синтеза:



Ход синтеза и чистота полученных соединений (V-VI) контролировались методом тонкослойной хроматографии (на незакрепленном слое окиси алюминия) в системе бензол:диоксан (40:1).

Из литературных данных известно, что в ИК-спектрах сложных эфиров экваториальных спиртов наблюдается синглетная полоса в области, а для сложных эфиров аксиальных спиртов мультиплетная полоса в области. [7,8] Основываясь на изложенных выше закономерностях, приписали N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олу (III) имеющему в сложном эфире полосы поглощения (O-C-O) связи в областях 1248см^{-1} , 1257см^{-1} конфигурацию с аксиально расположенным гидроксилом, а его эпимеру (IV) имеющему в сложном эфире полосы поглощения (O-C-O) связи в области 1251см^{-1} конфигурацию с экваториально расположенным гидроксилом при C₄ атоме пиперидинового кольца.

Экспериментальная часть.

Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.

В круглодонной колбе емкостью 200 мл снабженной ртутным термометром обратным холодильником и мешалкой смешивают 30 г (0,1 моль) 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, 6,61 г (0,15 моль) уксусного альдегида и 6,9 г (0,15 моль) муравьиной кислоты. Полученную смесь нагревают при 75-85°C на водяной бане в течение 14 часов при постоянном перемешивании. По окончании нагревания смесь охлаждают до комнатной температуры и нейтрализуют карбонатом калия, экстрагируют диэтиловым эфиром до полного извлечения продукта реакции. Эфирные вытяжки объединяют и сушат безводным хлористым кальцием. Отгоняют эфир. Получают 21,5 г (71%) N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в виде белого кристаллического вещества с Т.пл. 115-116 °С, R_f=0,71 в системе бензол:диоксан (40:1) ИК-спектр, см⁻¹: 1700(C=O), 1254 (N-C) Вычислено, %: N-4,4 Найдено, %: N-4,3. C₂₂H₂₇NO

Синтез изомерных N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олов.

В трехгорлую колбу, снабженную трубкой для пропускания ацетилена, механической мешалкой и капельной воронкой, помещают 25 г (0,45 моль) технического порошкообразного едкого кали и 200 мл абсолютного эфира. При энергичном перемешивании и охлаждении до -10°C насыщают очищенным от примеси ацетиленом в

течение 2 часов. Затем при перемешивании, продолжая пропускание сильного тока ацетилен, прибавляют по каплям в течение 1,5 часов раствор 15 г (0,45 моль) N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ола в 100 мл абсолютного эфира. После окончания прибавления пиперидона ацетилен пропускают еще 6 часов. Реакционную смесь оставляют на ночь. Продукт реакции при охлаждении разлагают водой и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки нейтрализуют углекислым газом. После отгонки эфира получают 7,8 г смеси стереоизомерных N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-олов, которые разделяют дробной кристаллизацией из абсолютного этилового спирта. Выделяют 4,8 г (61,5%) изомера N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ола (IV) с экваториально расположенной гидроксильной группой при C₄ атоме пиперидинового цикла с Т.пл.-121-122°C, Rf=0,39 в системе бензол:диоксан (60:1) ИК-спектр см⁻¹: 1227 (N-C); 3343 (O-H), 3243 (C=C). Вычислено, %: N-4,3 Найдено, %: N-3,9 C₂₄H₂₉NO. Выделяют 3 г (38%) изомера N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ола (V) с аксиально расположенной гидроксильной группой при C₄ атоме пиперидинового цикла с Т.пл.-124-125°C, Rf=0,57 в системе бензол:диоксан (60:1). ИК-спектр, см⁻¹: 1227(N-C), 3429 (O-H), 3300 (C=C).

Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинил-4-О-бензоилпиперидин(а)

В реакционной колбе емкостью 30 мл снабженной ртутным термометром и обратным холодильником, помещают 0,28 г (0,008 моль) N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ола (III), приливают 2 мл хлористого бензоила и 1 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь нагревают, при 100°C 30 минут. Хлористый бензоил по окончании реакции упаривают и к остатку добавляют петролейный эфир. Выпавшие кристаллы (V) перекристаллизовывают из ацетона. Получают 0,19 г (52,7%) белого кристаллического вещества с Т.пл.216°C. Rf=0,62 в системе бензол:диоксан (40:1) ИК-спектр см⁻¹:1248, 1257 (C-O-C). Вычислено, %: N-3,10. Найдено, %: N-3,07 C₃₁H₃₃O₂N.

N-этил 2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинил-4-О-бензоилпиперидин (е)

В реакционной колбе емкостью 50 мл смешивают 0,28 г (0,008 моль) N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ола (IV), затем приливают 2 мл хлористого бензоила и 1 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь нагревают при 100°C, 30 минут. Окончание реакции определяют хроматографированием реакционной смеси на окиси алюминия. Хлористый бензоил по окончании реакции упаривают и к остатку добавляют петролейный эфир. Выпавшие кристаллы (VI) перекристаллизовывают из ацетона. Выделяют 0,15 г (41,6%) белого кристаллического вещества с Т.пл.199°C. Rf=0,45 в системе бензол:диоксан (40:1). ИК-спектр, см⁻¹: 1251 (C-O-C). Вычислено, %: N-3,10 Найдено, %: N-3,05. C₃₁H₃₃O₂N

Литература:

1. Беликов В.Г. «Фармацевтическая химия». М.:1985 г
2. Хаперская Л.С., Адылов С.А., Медетбекова Ж.М., Рахманкулова.Р. Синтез некоторых сульфонов, тиоамидов и карбоксамидов пиперидинового ряда. Вестник КГНУ-Вып.1.серия.: Ест-техн.науки, 1997 г.
3. Агашкин О.В., Клепикова С. Г. и др//Изв АН Каз.ССР -Серия: Хим.-1985.-№1
4. Пралиев К.Д., Шарипов Р.В.// Хим.фарм. журнал.-1989.-№9.-С 1070.
5. Allsop I. L., Cole A.R., White D.E., Willed R.L.S infrared spectra of natural Prjducts; Part VI. The characterizations j fequatorial and axial 3-hydroxul groups of triterpenoids// Chem.som,-1956-p. 4868-4873
6. Конформационный анализ. Илиэл Э., Алменжер Н., Энжиал С и др М.: 1962.
7. Исин Ж.И., Соколов Д.В.//Изв.АНКаз.ССР.-Серия:Хим.-Вып.2(13).
8. Агашкин О.В., Клипкова С.Г и др//Изв.АН Каз.ССР.-Серия:Хим.1985.-№1.