

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ  
РЕСПУБЛИКИ  
КЫРГЫЗСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Ж.  
БАЛАСАГЫНА  
ФАКУЛЬТЕТ ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

**Кафедра органической химии и образовательных технологий**

**На правах рукописи: УДК 547.917:615.281**

**ИБРАГИМОВА АЙЗААДА АЛМАЗБЕКОВНА**

**Синтез и свойства N-замещенных  $\gamma$ -пиперидонов**

02.00.03 - органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук,  
профессор Сарымзакова Р.К.

**Бишкек – 2025**

| <b>СОДЕРЖАНИЕ</b>                                   |   |          |
|---|---|----------|
| <b>Введение.....</b>                                |   | <b>4</b> |
| <b>ГЛАВА I. Литературный обзор</b>                  |   |          |
| <b>1.1</b>  | Обзор синтезов и свойств гамма пиперидонов и их производных.....                          | 7        |
| <b>1.2</b>  | Углеводсодержащие гетероциклы.....  | 23       |
| <b>1.3</b>  | Реакция карбамоилирования.....  | 31       |
| <b>ГЛАВА II. Экспериментальная часть</b>            |   |          |
| <b>2.1</b>  | Материалы и методы исследования .....   | 32       |
| <b>2.2</b>  | Синтез 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.....  | 33       |
| <b>2.2.1</b>  | Синтез N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она...                                  | 35       |
| <b>2.2.2</b>  | Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она...                                   | 36       |
| <b>2.2.3</b>  | Синтез N- бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она..                                 | 40       |
| <b>2.2.4</b>  | Синтез N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопентил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (II)..... | 41       |
| <b>2.2.5</b>  | Синтез 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3– изопро-пилпиперидин – 4 – она.....   | 43       |
| <b>2.2.6</b>  | Синтез N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-она.....             | 47       |
| <b>2.2.7</b>  | Синтез N-гликозилированных 2,6-дифенил-3-изопропилпипе-ридин-4-она.....                   | 50       |
| <b>2.2.8</b>  | Синтез N-гликозилированных 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она.....                         | 55       |
| <b>ГЛАВА III. Обсуждение полученных результатов</b> |   |          |
| <b>3.1.</b>   | Синтез и свойства 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она                                  | 59       |

|                        |   |     |
|------------------------|---|-----|
| <b>3.2.</b>            | Синтез стереоизомерных фенилэтинилпиперидонов.....  | 65  |
| <b>3.3.</b>            | Реакционная способность N- производных гамма пиперидонов.....                                 | 93  |
| <b>3.4.</b>            | Синтез гетероциклических производных на основе реакции преамидирования нитрозокарбамидов..... | 124 |
| <b>3.4.1.</b>          | Синтезы углеводных аналогов на основе 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.....             | 126 |
| <b>3.5.</b>            | Биологическая активность углеводных производных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.....   | 131 |
| <b>Выводы.....</b>     |   | 139 |
| <b>Литература.....</b> |   | 140 |
| <b>Приложения.....</b> |   | 146 |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Поиск новых типов физиологически активных веществ является одним из важных направлений современной органической химии. Важно выявить зависимость активности веществ от их структуры, снизить негативные побочные эффекты, расширить область терапевтического действия. Поэтому большое значение придается разработке новых подходов к созданию физиологически активных веществ с заданными свойствами путем модификации химической структуры известных лекарственных средств, среди которых важное место занимают производные гамма – пиперидонов [1].

Гетероциклические соединения пиперидинового ряда и его производные обладают широким спектром биологической активности и являются составной частью многих природных биологически активных соединений, что является причиной интереса к их синтезу, установлению структуры и исследованию влияния пространственного строения на их биологическую активность [2]. К настоящему времени синтезированы и изучены десятки тысяч соединений этого ряда, более трехсот из них применяют в медицинской практике в качестве лекарственных средств. И всё же, несмотря на всестороннее исследование соединений пиридинового ряда, оксимированные производные пиперидиновых кетонов практически малоизучены. Патентные исследования показали, что оксимы алифатических, ароматических и тетрациклических кетонов проявляют антибактериальную, противовоспалительную, анальгетическую, противогрибковую, гербицидную и ростовую активность [3].

В научной литературе имеется большое число обзоров, посвященных свойствам гетероциклических производных гамма пиперидонов, как представителей лекарственных веществ, имеющие в своем составе пиперидиновый цикл и применяемых в медицинской практике, в основном как анальгезирующие вещества. Синтез новых лекарственных средств продолжает оставаться очень актуальной задачей, вследствие того, что ни

один из известных анальгетиков полностью не отвечает современным требованиям медицины, в основном из – за высокой токсичности, угнетения организма в целом и из – за наркотического действия этих препаратов [4,5]. Незначительны сведения об эффектах избирательности действия производных гамма пиперидонов, как в отечественной, так и зарубежной литературе. Ограниченность и недостаточность указанной выше информации, обуславливает актуальность исследований синтеза и изучения свойств N- замещенных  $\gamma$  – пиперидонов.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, научными проектами.** Работа выполнена согласно тематическому плану НИР кафедры органической химии и образовательных технологий факультета химии и химической технологии Кыргызского национального университета имени Ж. Баласагына (2005 – 2025гг), гранта Министерства образования и науки Кыргызской Республики на тему: «Синтез и физико-химическая характеристика новых биологически активных веществ» (2009-2020гг), внутривузовского гранта КНУ о научно – исследовательской работе по теме: «Синтез и свойства производных гамма-пиперидонов на основе углеводов» (2024-2025гг).

**Цель исследования.** Синтез и изучение свойств гетероциклических соединений N–замещенных 2,6-дифенил-3-изопропил-перидин-4-она, содержащих в пиперидиновом цикле различные функциональные заместители.

**Задачи исследования:**

1. Синтез новых гетероциклических соединений N–замещенных 2,6-дифенил-3-изопропил-перидин-4-она, содержащих в пиперидиновом цикле различные функциональные заместители; изучение химических превращений N – замещенных 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она;
2. Изучение реакции гидрирования этинильной группы изомерных 2,6-дифенил-3-изопропил – 4 этинилперидин - 4 – олов; установление структуры

и конфигурации молекул полученных спиртов, и их физико – химическая характеристика;

3. Синтез гликозилированных производных N- замещенных  $\gamma$  – пиперидонов;

4. Исследование потенциальной биологической активности производных N – замещенных 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она.

**Научная новизна.** В работе впервые проведены исследования по синтезу новых гетероциклических соединений N–замещенных 2,6-дифенил-3-изопропил-перидин-4-она, содержащих в пиперидиновом цикле различные функциональные заместители; были изучены реакции нуклеофильного присоединения 2,6-дифенил-3-изопропил-перидин-4-она по карбонильной группе с образованием оксимов, гидразанов, фенилгидразонов, семикарбазонов. Изучена реакция гидрирования этинильной группы изомерных 2,6-дифенил-3-изопропил – 4 этинилперидин - 4 – олов и установлены структуры молекул полученных спиртов. Впервые осуществлен синтез некоторых гликозилированных N- замещенных  $\gamma$  – пиперидонов, обладающих потенциальной биологической активностью.

**Практическая значимость полученных результатов.** Научно обоснован и защищен патентом Кыргызской Республики способ синтеза 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она. Разработаны методы синтеза и выделения 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-она, 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидолов -4 , содержащих при пиперидиновом цикле различные функциональные заместители. Гликозилированные производные исходного кетона могут проявлять биологическую активность.

# ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1. Синтезы и свойства гамма – пиперидонов

Из всех пиперидиновых производных наибольшую ценность для дальнейших синтезов представляют  $\gamma$  – пиперидоны. Они способны к присоединению, восстановлению, и конденсации с участием активных водородов, связанных с атомами углерода, соседним к карбонилу [6].

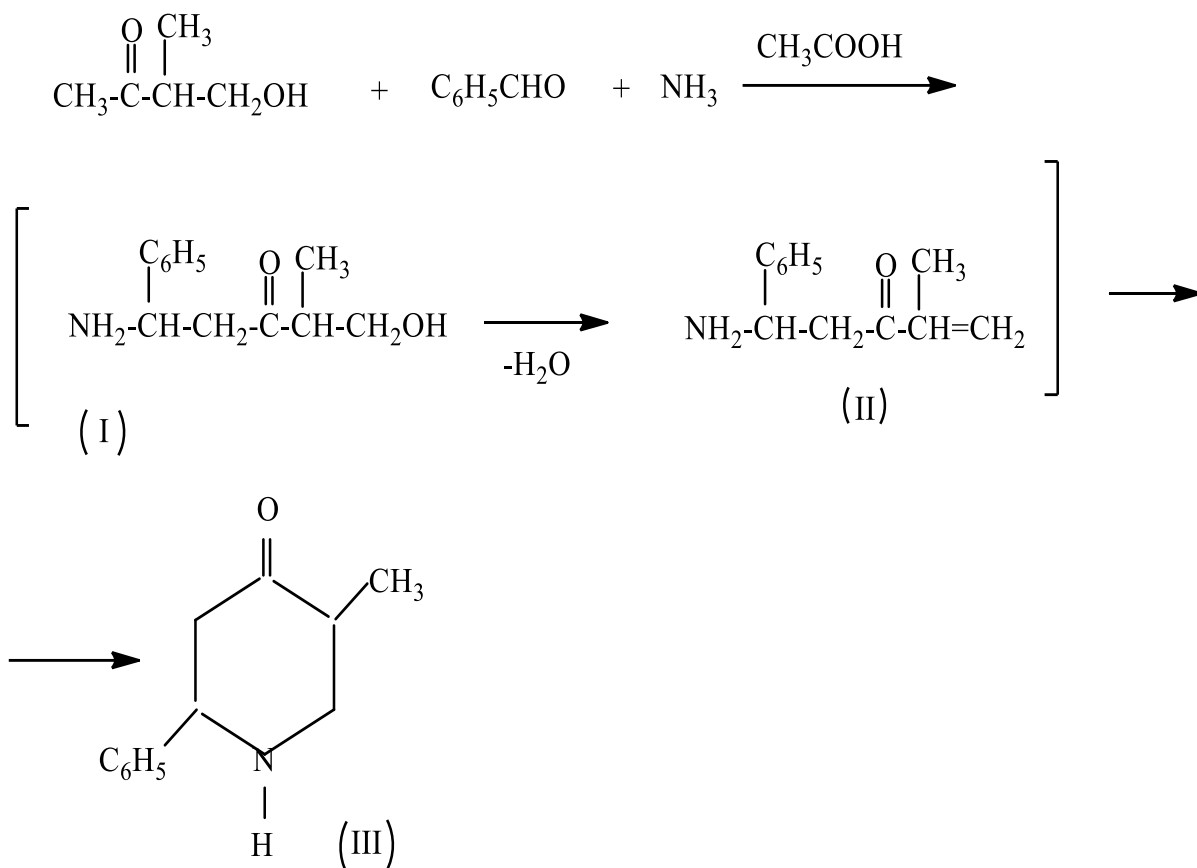
Известно, что пиперидоны проявляют разнообразные биологические свойства, такие как противомикробные, антиоксидантные, противоопухолевые, цитотоксические, анальгетики, противораковые, анти-ВИЧ и т.д. Были синтезированы соединения, несущие скелет пиперидона, которые имитируют встречающиеся в природе алкалоиды и стероиды, для изучения их биологической активности и сравнить с встречающимися в природе соединениями. В этом обзоре представлена актуальная информация о методах, катализаторах, условиях реакции, которые принимаются для синтеза пиперидонов и их превращении в полезные производные [7].

### *Получение $\gamma$ – пиперидонов по реакции Манниха*

Манних С. В 1931 году конденсировал диэтилкетон с формальдегидом и получил симметричный 1,3,5 – триметилпиперидон.

На этом примере Маннихом был установлен общий характер реакции. Позднее он заменял формальдегид на другие альдегиды (уксусный, пропионовый, масляный) и, используя различные первичные амины, синтезировал ряд замещенных пиперидона.

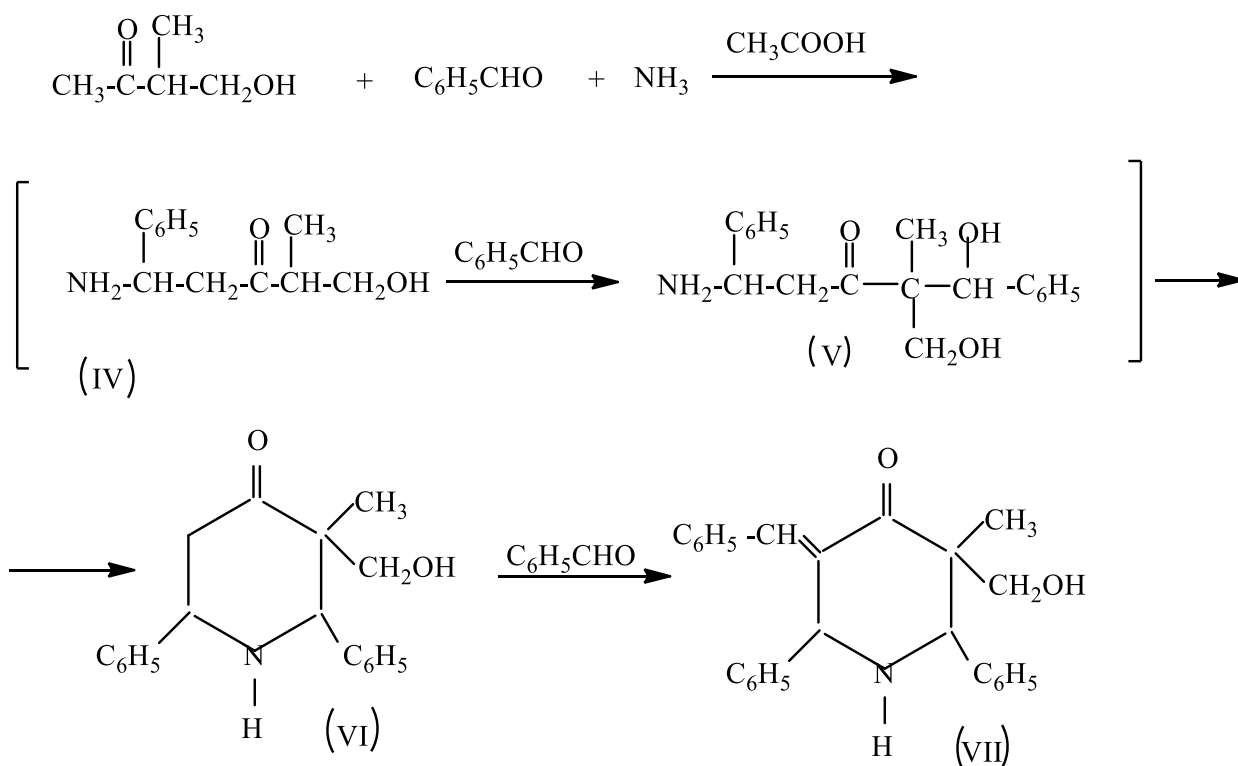
Ким Д. К. и Тулемисова Г. Б.[8,9] разработали принципиально новый способ синтеза замещенных 2 – фенил (III) и 2,6 – дифенил – 4 – пиперидонов (VI) по реакции Манниха на основе доступных 4 – гидроксид – 3 – метилбутан – 2 – она, бензальдегида и аммиака.



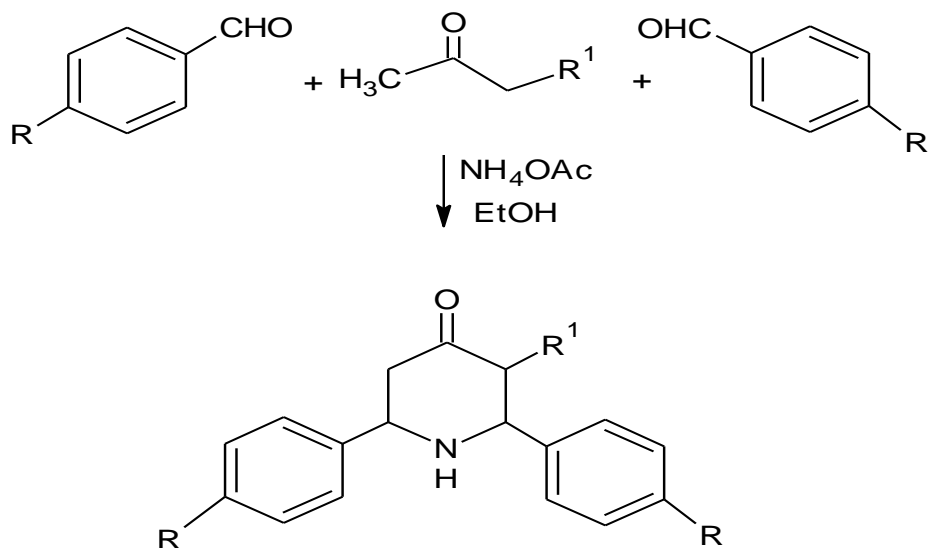
Из возможных путей формирования гетероцикла (III) наиболее вероятна реакция Манниха по  $\alpha$ -метильной группе  $\beta$ -кетоспирта. Сначала образуется  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -аминокетон (I), переходящий в условиях синтеза в  $\beta$ -амино- $\alpha$ -енон (II), из которого в результате внутримолекулярной гетероциклизации по Михаэлю образуется 2-фенил-5-метил-4-пиперидон (III).

Формирование 2,6-дифенил-3-метил-3-гидроксиметил-4-пиперидона (VI) можно объяснить внутримолекулярной гетероциклизацией продукта двойного присоединения бензальдегида (V), образующего в результате альдольной конденсации соединения (IV) с бензальдегидом по метинному центру.





Соединения (III, VI, VII) образовались в уксусной среде при комнатной или повышенной температуре.

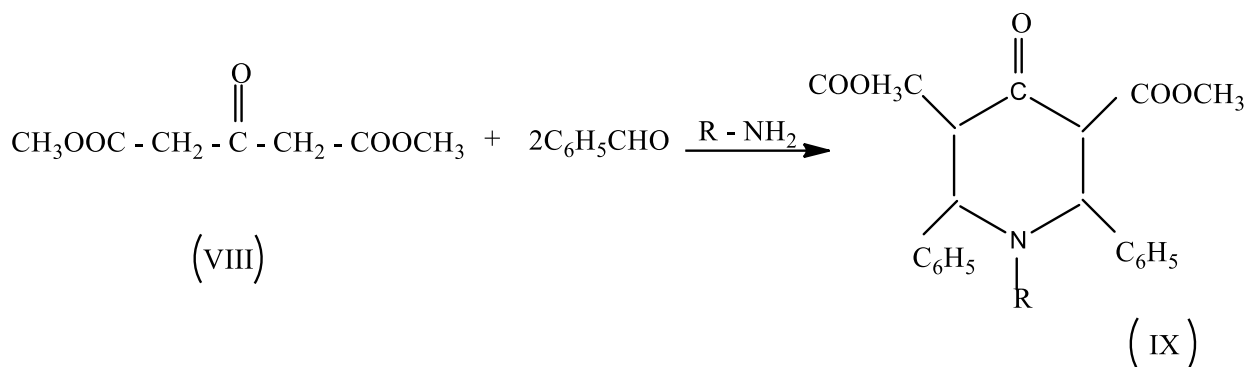


2-Арил-4-пиперидоны были синтезированы путем конденсации ароматического альдегида и β-аминокетона этиленкетала и последующей циклизации полученного иминокетала с сухим хлористым водородом или безводной п-толуолсульфоновой кислотой. Альтернативно, взаимодействие вышеуказанных иминокеталей с метилфторосульфатом с последующей

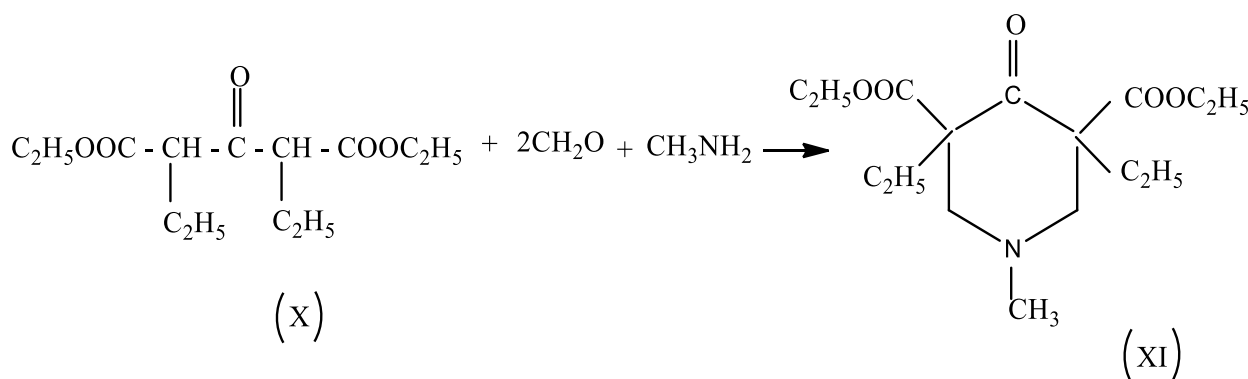
сухой обработкой хлористым водородом и кислотным гидролизом дает непосредственно N-метил-4-пиперидоны [10].

**Получение 4 – пиперидонов по методу Петренко – Критченко.**

Остроумным синтезом соединений ряда пиперидина(IX) является метод, открытый и развитый Петренко – Критченко [11]. По этому методу три молекулы бензальдегида конденсируются с аммиаком (или первичным амином) и эфиром ацетон ацетондикарбоновой кислоты (VIII).

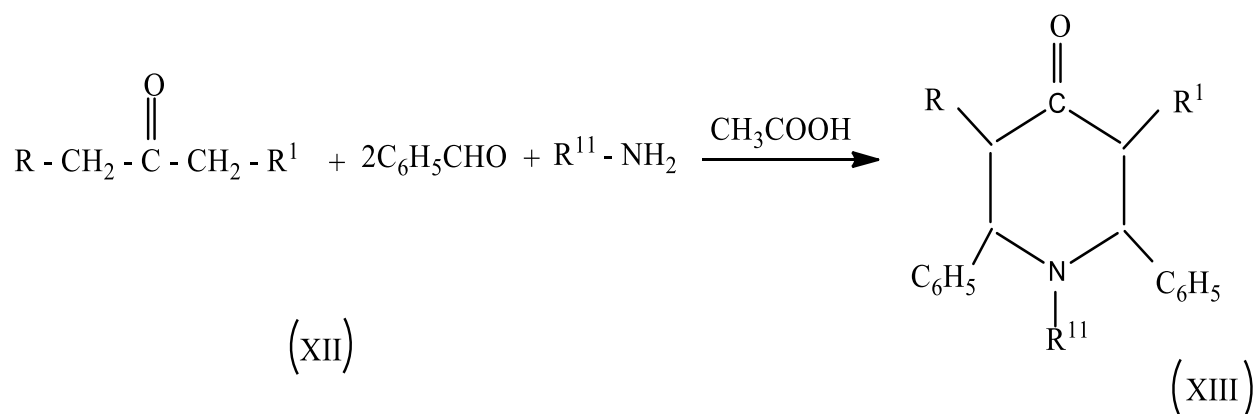


Этиловый эфир  $\alpha,\alpha$  – диэтилацетондикарбоновой кислоты (X) [11] реагирует с формальдегидом и метиламином с образованием 4 – пиперидона (XI)



Попытки применения простых кетонов (XII) вместо ацетондикарбонового эфира не приводили к удовлетворительным результатам до тех пор, пока Балиага [12] не нашел, что эта реакция протекает необычайно легко, если в качестве растворителя применяется уксусная кислота и с хорошими выходами можно получить различные производные 4 – пиперидона (XIII).

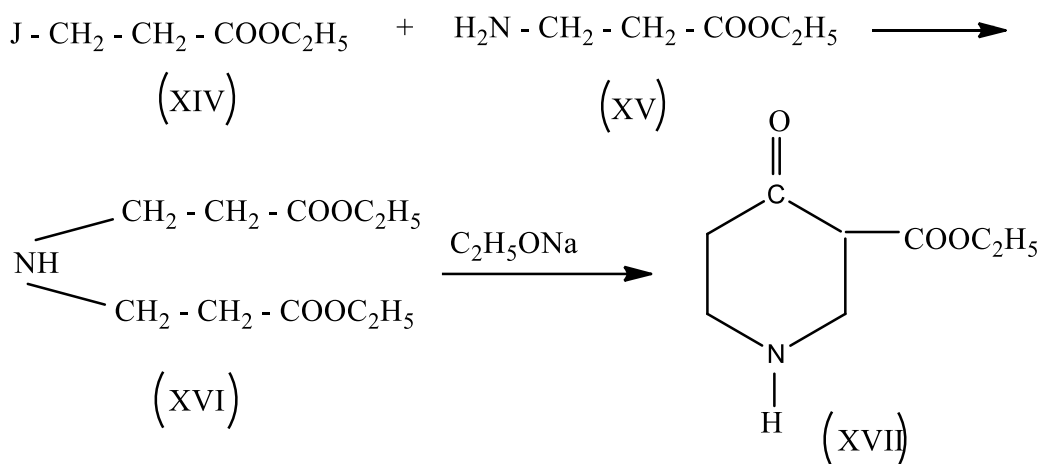
Бензальдегид может быть заменен другими ароматическими альдегидами без существенных изменений выхода.



#### ***Получение 4 – пиперидонов по Дикману.***

Один из наиболее важных синтезов в 4 – пиперидонов состоит в конденсации сложных эфиров соответствующих дикарбоновых кислот или нитрилов дикарбоновых кислот по методу Дикмана, причём замыкание цикла происходит с образованием новой связи между углеродными атомами в β,γ – положениях [13].

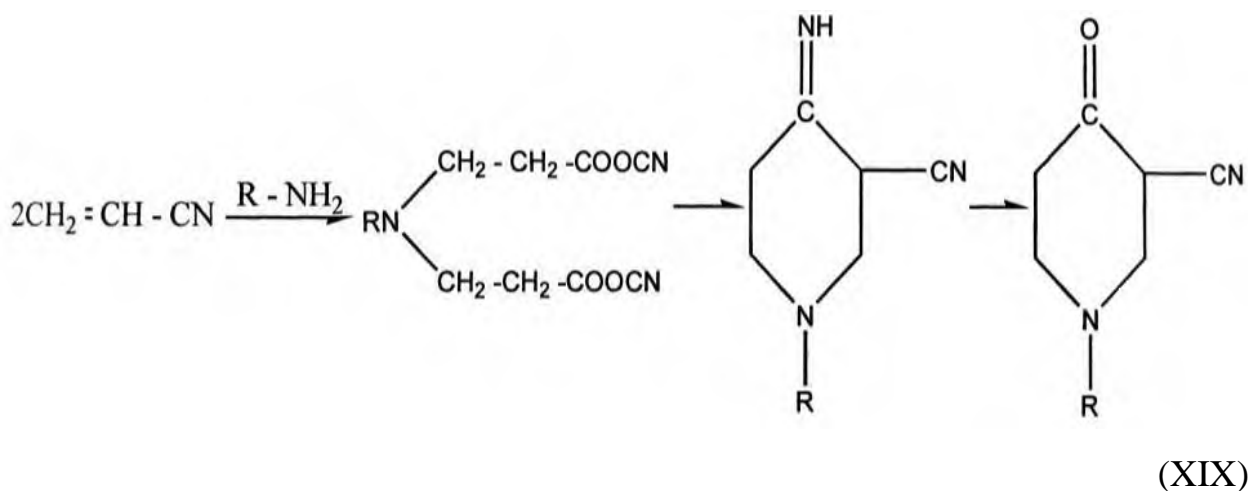
О первом случае такого замыкания цикла сообщили Ружичка и Фурназир [14], которые провели реакцию этилового эфира β - иодпропионовой кислоты (XIV) с этиловым эфиром β – аминопропионовой кислоты (XV), получив при этом ди – (β – карбэтоксиэтил)амин (XVI). При действии на это вещество металлического натрия или алкоголята натрия происходит внутримолекулярная конденсация Кляйзена, приводящая к образованию 3 – карбэтокси – 4 – пиперидона (XVII). Так как полученное соединение представляет собой эфир β – кетокислоты, гидролиз декарбоксилирование приводят к образованию 4 – пиперидона. В дальнейшем методика получения производных 4 – пиперидона (XVIII), была усовершенствована [15,16].



Высокие выходы достигаются при применении третичных аминов [17,18]. Исходный эфир (XVII) получен из первичного амина и этилового эфира акриловой кислоты.

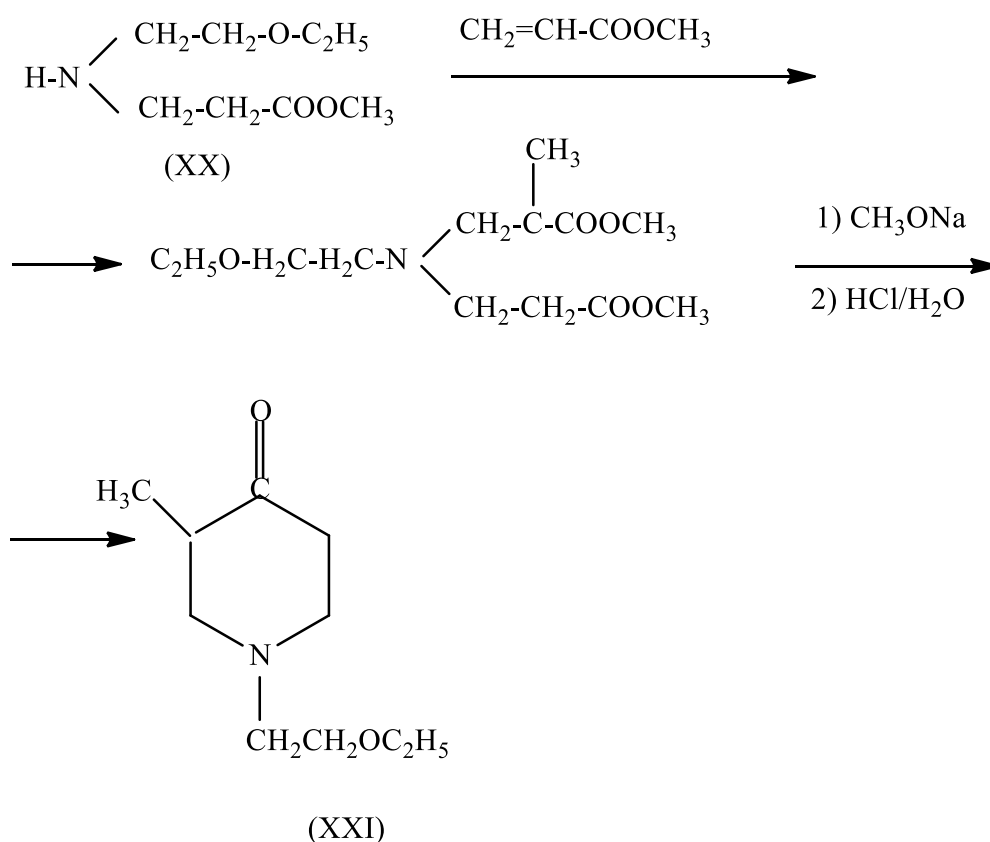
Это реакция успешно протекает с соединениями, у которых R представляет собой алкильную группу (от метила до амила), а также фенил, бензил, бензоил, β – фенилэтил. Реакция протекает гладко, если вместо этилового эфира акриловой кислоты взять акрилонитрил. При этом образуется 3 – цианпиперидон – 4 (XIX).

Высокие выходы достигаются при применении третичных аминов [17,18]. Исходный эфир (XVII) получен из первичного амина и этилового эфира акриловой кислоты.



Пралиевым К. Д. с сотрудниками [19] предложен метод синтеза N – производного 4 – пиперидона (XXI), основанный на взаимодействии 1 – (2 –

этоксиамино) – 2 – карбаметоксипропана (XX) с метиловым эфиром метакриловой кислоты в метаноле.

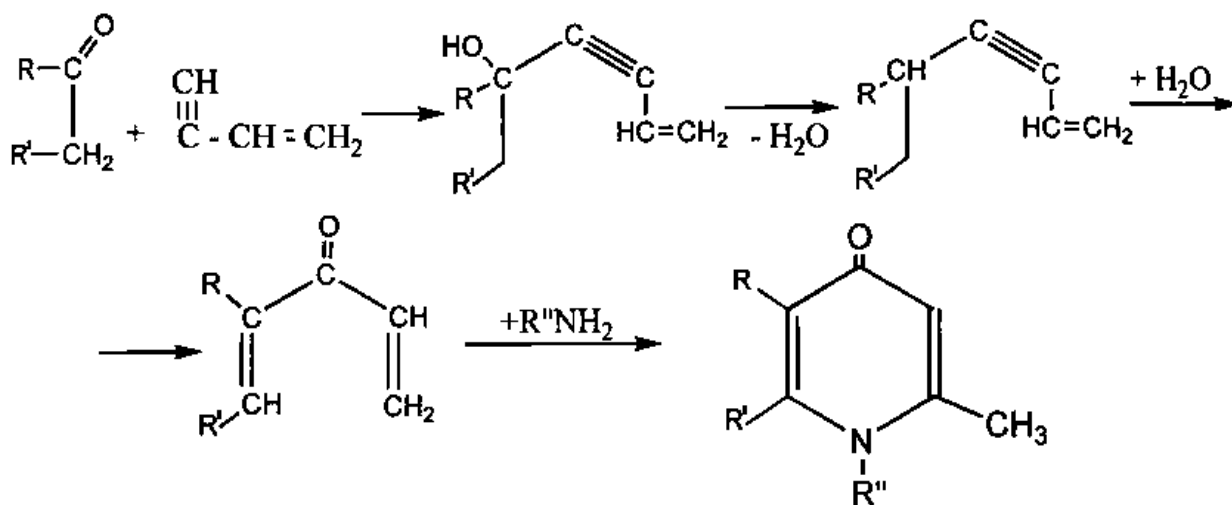


***Получение  $\gamma$  – пиперидонов конденсацией винилацетиленов с кетонами.***

Этот метод получения  $\gamma$  – пиперидонов ввел Назаров И. Н. и его сотрудники. Разработанные ими последовательные реакции конденсации винилацетиленов с кетонами и дегидратация образующихся при этом винилацетиленовых спиртов до дивинилацетиленовых углеводородов, а затем гидратация последних до дивинилкетонов – представляют собой простой и доступный путь синтеза этих ранее труднодоступных соединений.

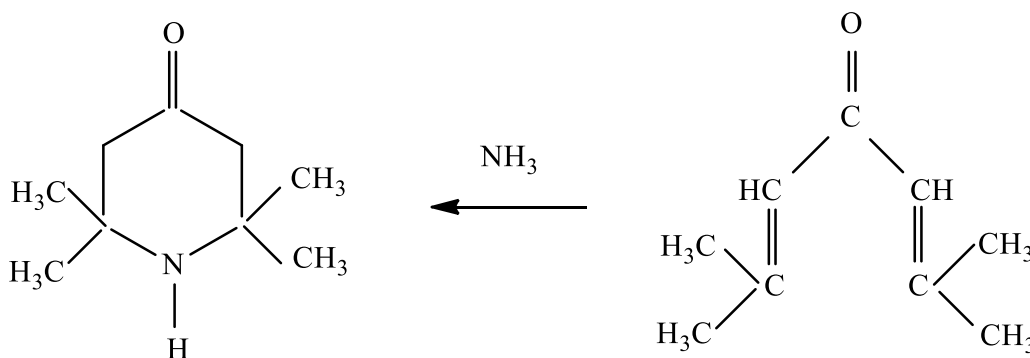
До работ Назарова из дивинилкетонов только форон и дибензальацетон использовались в синтезах  $\gamma$  – пиперидонов. Метод Назарова сделал доступным получение  $\gamma$  – пиперидонов, разнообразных по характеру замещения в пиперидоновом цикле, который зависит от строения кетона,

вводимого в реакцию конденсации с винилацетиленом. По этому методу в заводских условиях получают 1,2,5 – триметилпиперидон – 4 [20].



***Получение  $\gamma$  – пиперидонов конденсацией дивинилкетонов с аммиаком.***

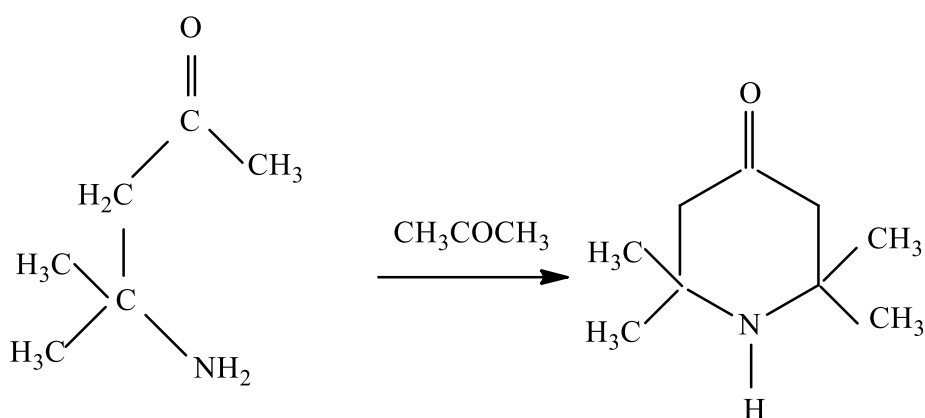
Указанным способом был получен первый  $\gamma$  – пиперидон – 2,2,6,6 – тетраметилпиперидон – 4 [21]:



***Получение  $\gamma$  – пиперидонов конденсацией аминокетонов с ацетоном.***

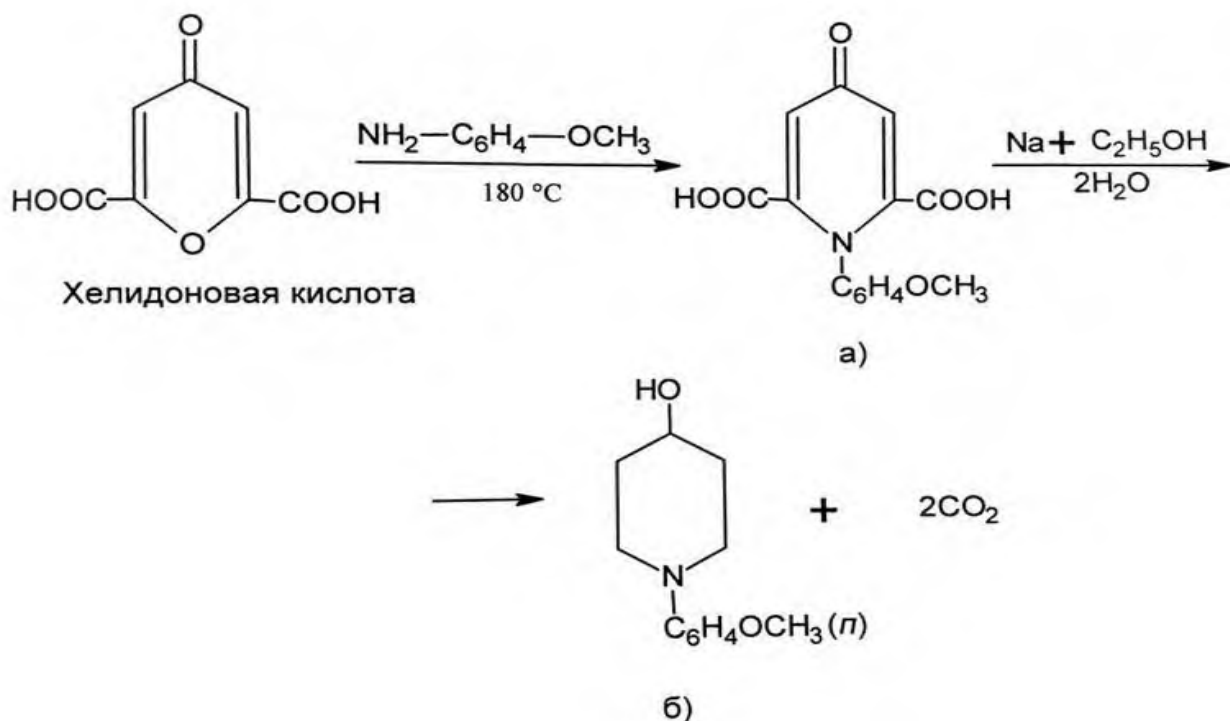
Рассмотрим получение 2,2,6,6, - тетраметилпиперидона – 4: 2,2,6,6 – тетраметилпиперидон – 4 (триацетонамин) бесцветное кристаллическое вещество с температурой плавления 35 °С. Из водного эфира он выделяется с одной молекулой воды и в таком виде плавится при 58 °С. Легко растворим в воде, спирте и эфире. Сильное вторичное основание. Подобно своему низшему гомологу с гидросиламином образуют оксим, с азотистой кислотой –

нитрозамин. При восстановлении же амальгамой натрия превращается в алкамин – 2,2,6,6 – тетраметил – 4 – оксипиперидин [22].



### *Восстановление гамма - пиперидонов*

Продукты очевидно, что восстановление 2 – оксипиридина занимает исключительное положение среди таких же реакций остальных оксипиридинов;



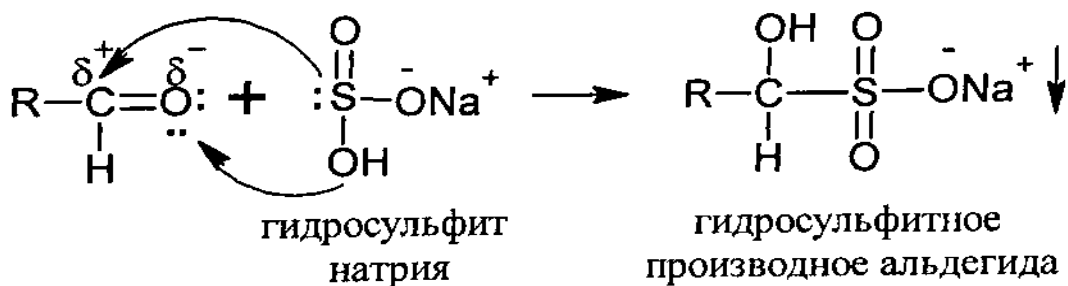
2 – пиперидон вследствие амидной и структуры резко отличается от 3 – или 4 – изомера. Такое производное гидропиридона, как N – (п –

метоксифенил) хелидамовая кислота (а), которая легко получается из хелидоновой кислоты, восстанавливается до производное пиперидина. В ходе восстановления происходит декарбоксилирование и образуется 1 – (п – метоксифенил) –  $\gamma$  – оксипиперидин (б) с 50% выходом. При электролитическом восстановлении хелидамовая кислота восстанавливается до 4 – оксипиперидин – 2,6 – дикарбоновой кислоты без декарбоксилирования [23].

### ***Реакция нуклеофильного присоединения по карбонильной группе***

Присоединение нуклеофильных агентов по карбонильной группе является обратным процессом практически во всех случаях. Исключение составляет реакция восстановления карбонильной группы с помощью комплексных гидридов  $\text{LiAlH}_4$ ;  $\text{NaBH}_4$ ;  $\text{LiBH}_4$ , с образованием первичных и вторичных спиртов, а также присоединение металлоорганических соединений. Присоединение большинства реагентов по двойной связи  $\text{C}=\text{O}$  происходит по механизму нуклеофильного присоединения ( $\text{Ad}_\text{N}$ ).

### ***Присоединение гидросульфитов***



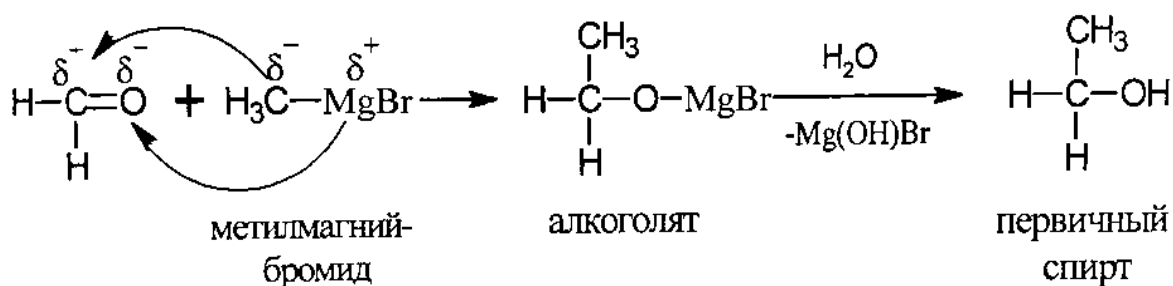
Данная реакция служит для выделения альдегидов и низших гомологов ряда кетонов из смесей с другими веществами. Образующиеся гидросульфитные производные карбонильных соединений гидролизуются водой в кислой или щелочной среде с выделением исходного альдегида или кетона [24].



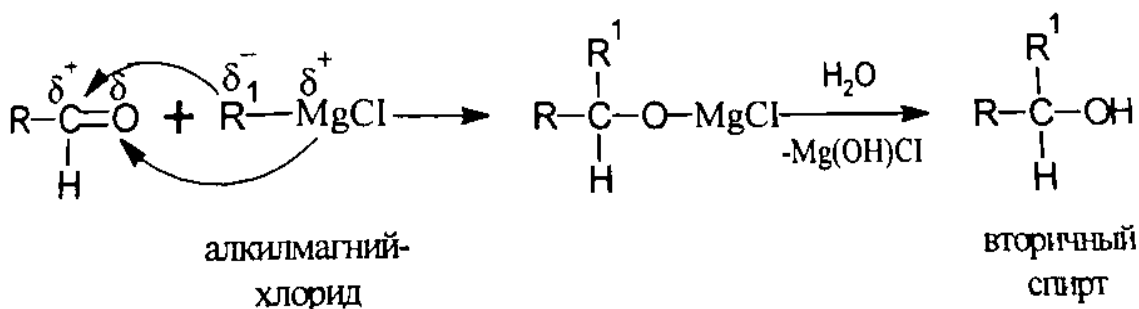
### Присоединение реактива Гриньяра ( $R-MgX$ )

Связь ( $R-MgX$ ) сильно полярно, ее электроны смещены к более электроотрицательному атому углерода (электроотрицательность магния 1,2). Поэтому при разрыве связи  $R-Mg$  образуется карбанион  $R^-$  (нуклеофил).

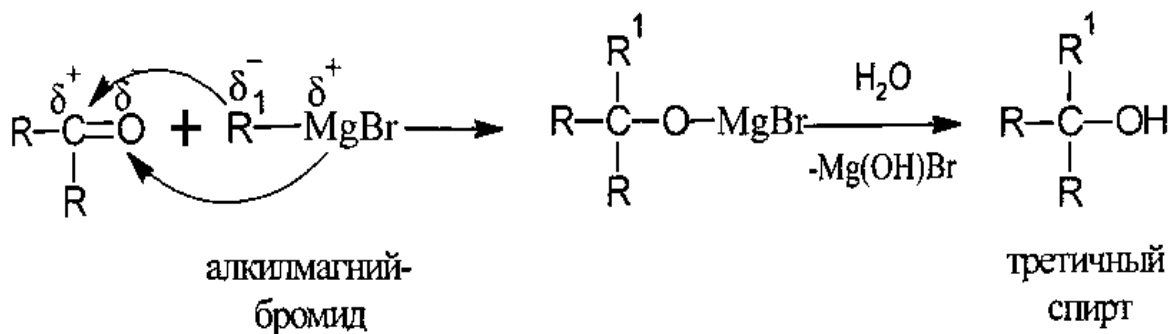
Присоединение алкилмагниихалогенидов  $R-MgHal$  к формальдегиду  $CH_2=O$  приводит к образованию первичных спиртов[25]:



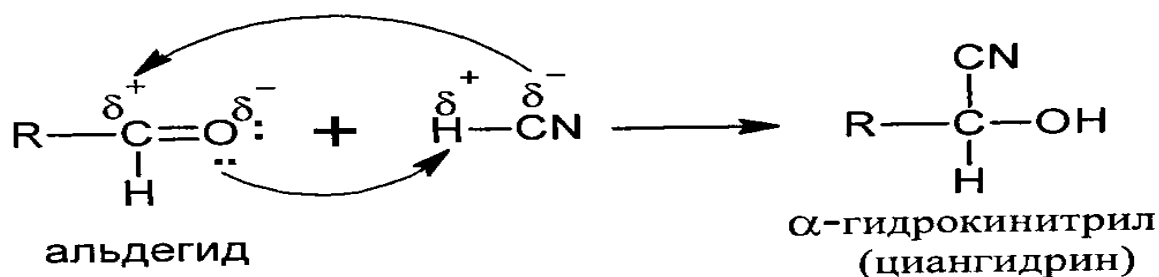
Из других альдегидов получают вторичные спирты:



В реакции с кетонами образуются третичные спирты:



### Присоединение циановодородной (синильной) кислоты HCN

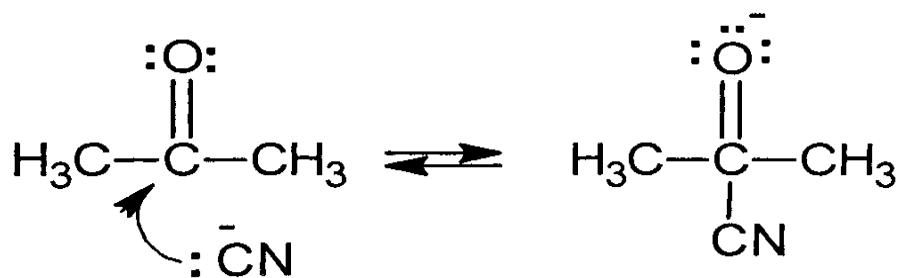


Реакция катализируется только основаниями, которые позволяют получить активный нуклеофил  $\text{CN}^-$  и слабые кислоты HCN. В качестве оснований в этой реакции используют NaOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , третичные амины, но чаще всего реакцию проводят с использованием водного раствора цианида натрия или калия.

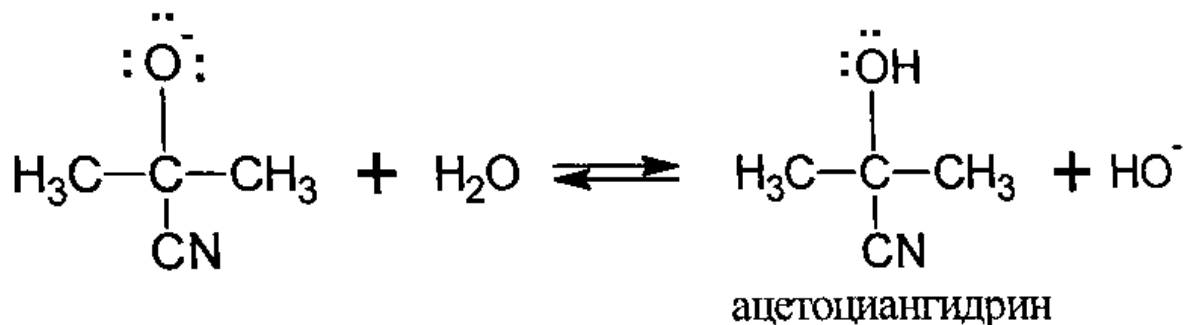
Механизм реакции ( $\text{Ad}_\text{N}$ ). Стадия 1 – образование цианид – иона:



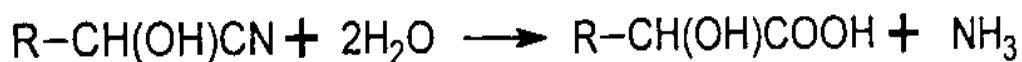
Стадия 2 – медленное присоединение цианид – иона к карбонильной группе:



Стадия 3 – быстрое присоединение протона к алкоксид – иону:

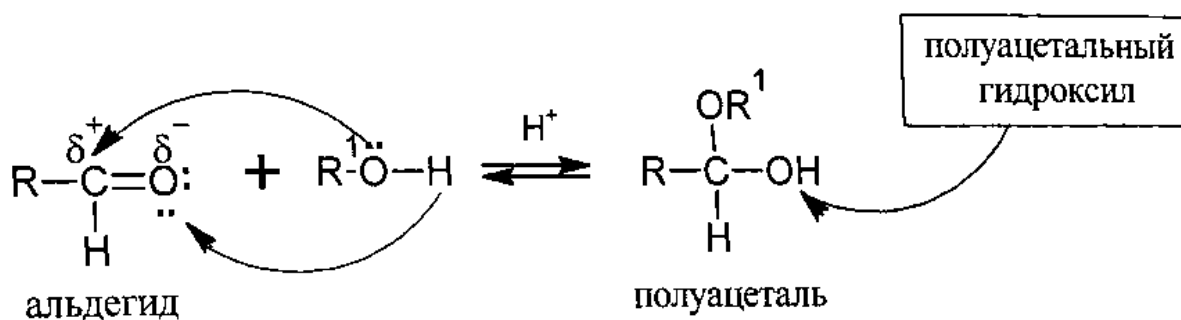


Реакция обратима на всех стадиях, так как в щелочной среде образовавшийся циангидрид расщепляется. Это реакция используется для удлинения углеродной цепи, а также для получения  $\alpha$  – гидроксикислот R-CH(OH)COOH [25]:



### *Присоединение спиртов*

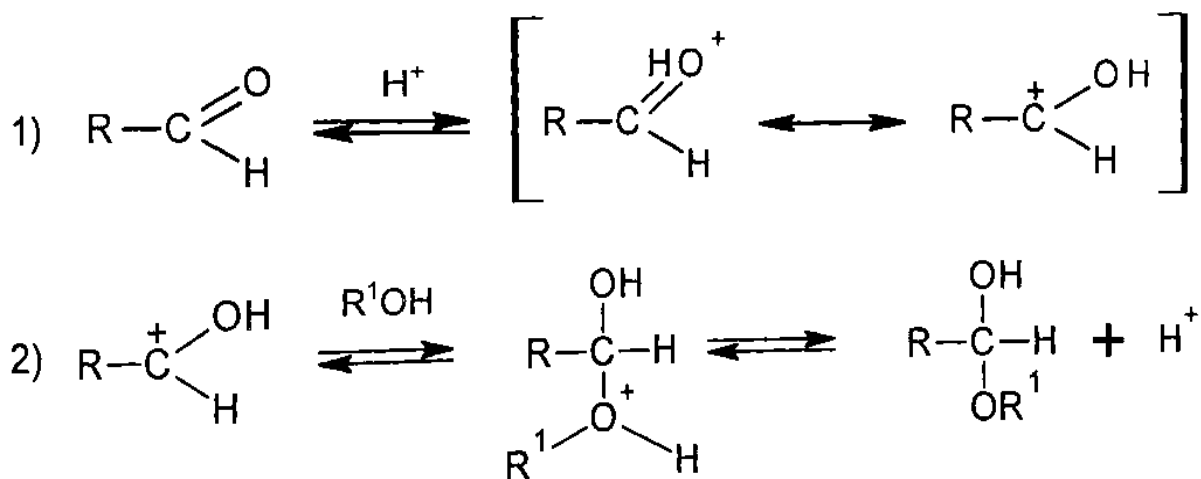
Реакция между альдегидами и спиртами с образованием полуацеталей также происходит как нуклеофильное присоединение ( $\text{Ad}_\text{N}$ ).



Реакция катализируется кислотами или основаниями. В роли нуклеофила выступает молекула спирта с неподеленной парой электронов на атоме кислорода.

### *Кислотный катализ*

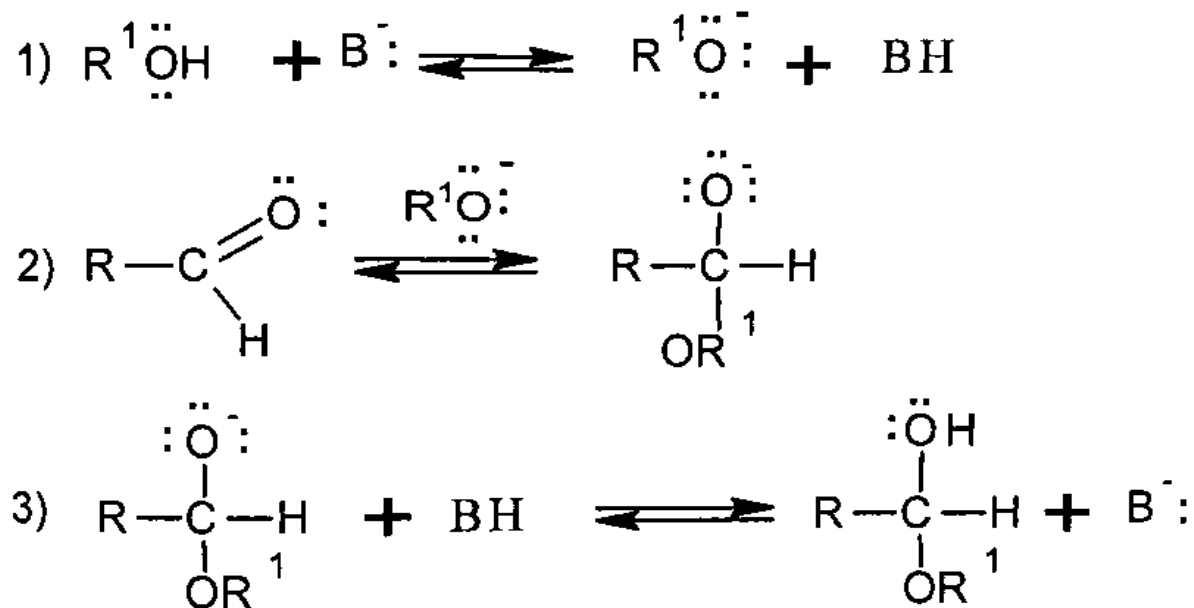
Роль кислоты как катализатора состоит в превращении нейтрального карбонильного соединения в более активную частицу – карбокатион. При этом частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода преобразуется в полный заряд и атака этого атома даже слабым нуклеофилом осуществляется значительно легче:



На первой стадии происходит протонирование атома кислорода карбонильной группы, на второй стадии, образовавшийся карбокатион присоединяет молекулу спирта, реакция завершается депротонированием аддукта.

### Основной катализ

Основания, напротив, катализируют не карбонильное соединение, а нуклеофильный реагент превращая его в анион. Анион  $\text{RO}^-$ , являясь сильным нуклеофилом, легко взаимодействует с карбонильным углеродом, несущим частичный положительный заряд ( $\delta^+$ ).

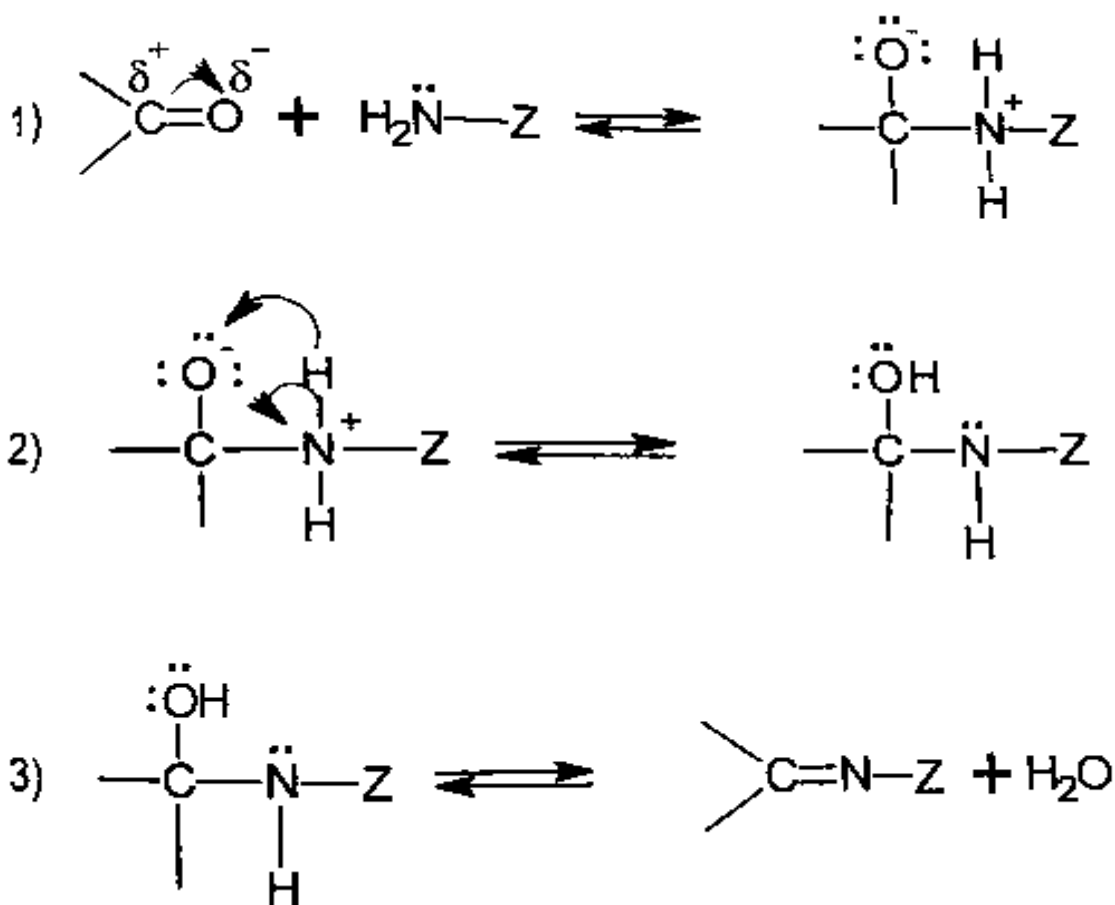


На первой стадии происходит образование алкоксид – иона, который на второй стадии присоединяется к атому углерода карбонильной группы. На третьей стадии к образующемуся на второй стадии алкоксид – иону присоединяется протон [26].

### *Реакции с аммиаком и его производными*

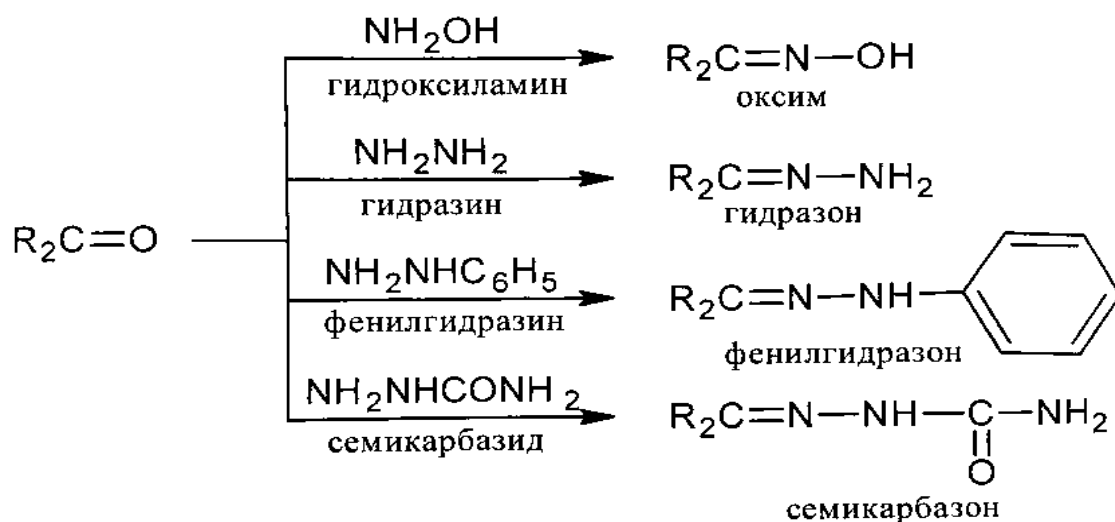
Большинство реакций карбонильной группы с N – нуклеофилами протекает по механизму присоединения – отщепления. К N - нуклеофилам относят аммиак и его производные  $Z - NH_2$ , где  $Z = H, Alk, Ar, OH, NH_2, NHC_6H_5, NHCONH_2, NHCSNH_2$

На первой стадии происходит медленное присоединение N – нуклеофила по карбонильной группе, на второй стадии – быстрый перенос протона с атома азота на атом кислорода, на третьей стадии отщепляется молекула воды (1,2 – отщепление) [27]:



Продукты реакции карбонильных соединений с аммиаком и аминами называются имидами или основаниями Шиффа. Имины типа  $>C=NH$  называются незащищенными имидами, имины типа  $>C=NR$  – замещенными имидами.

Многие другие производные аммиака также дают с альдегидами и кетонами аналогичные продукты конденсации. К таким производным относятся гидроксилламин ( $NH_2OH$ ), гидразин ( $NH_2-NH_2$ ), фенилгидразин ( $NH_2-NHC_6H_5$ ) и семикарбазид ( $NH_2 - NHC(O)NH_2$ ). Продукты их конденсации с карбонильными соединениями называются соответственно оксимами, гидразонами, фенилгидразонами, и семикарбазонами:



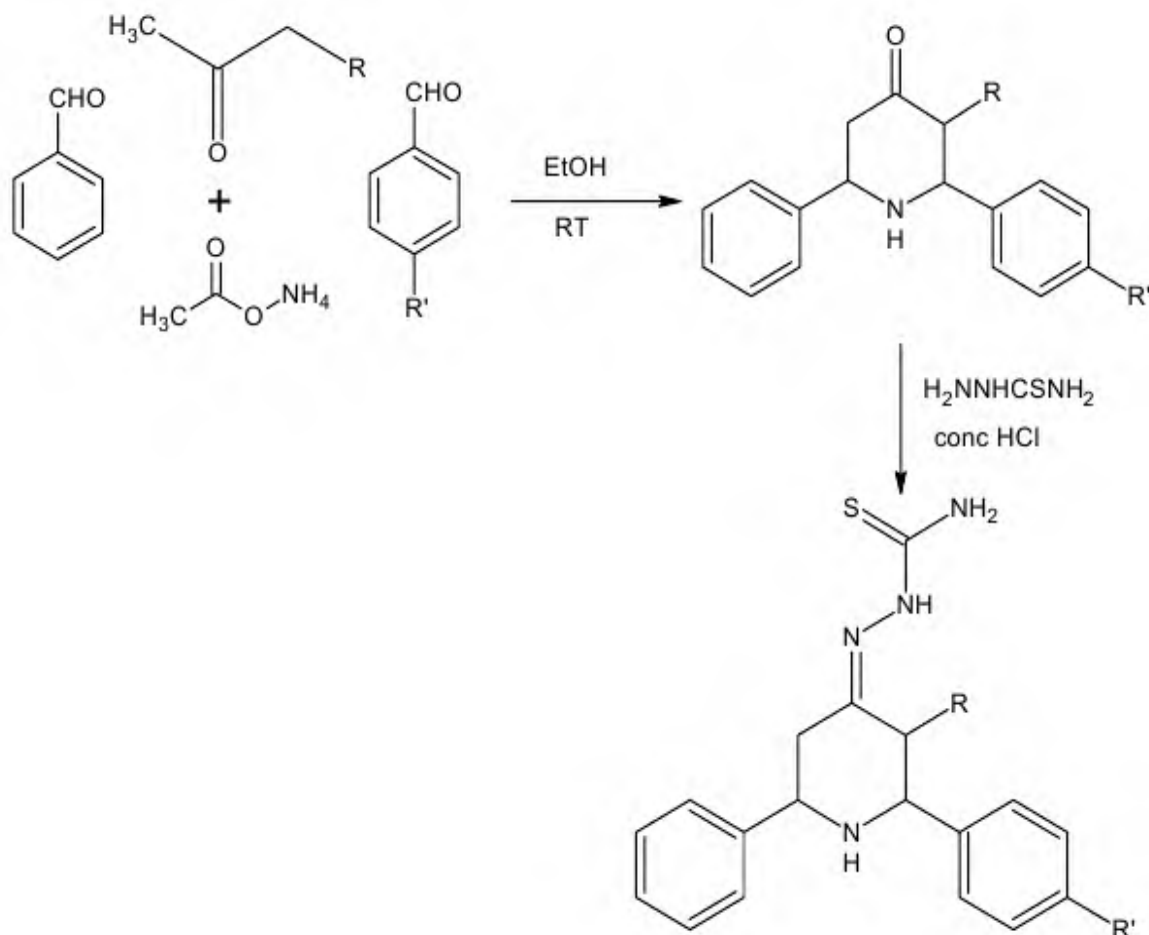
Конденсацию карбонильных соединений с этими реагентами часто проводят в присутствии кислотного катализатора. Реакции с сильными нуклеофилами протекают без катализатора, слабые нуклеофилы реагируют только в присутствии катализатора. Образующиеся производные используют для идентификации карбонильных соединений, а сами реакции – как качественные на карбонильную группу [28].

#### ***Реакция микроволнового излучения.***

В последние годы микроволновая помощь реакции стал новым инструментом в органическом синтезе [29]. Важные преимущества этой

техники включают ускоренность реакции, сокращение времени реакции с улучшением качества продукта [30].

Новые микроволновые процедуры были разработаны учитывая два важных параметра: минимум время реакции и максимальный выход чистого продукта [31, 32, 33].



Пиперидин – 4 – оны, замещенные тиосемикарбазоном обладают высокой потенциальной фармакологической активностью.

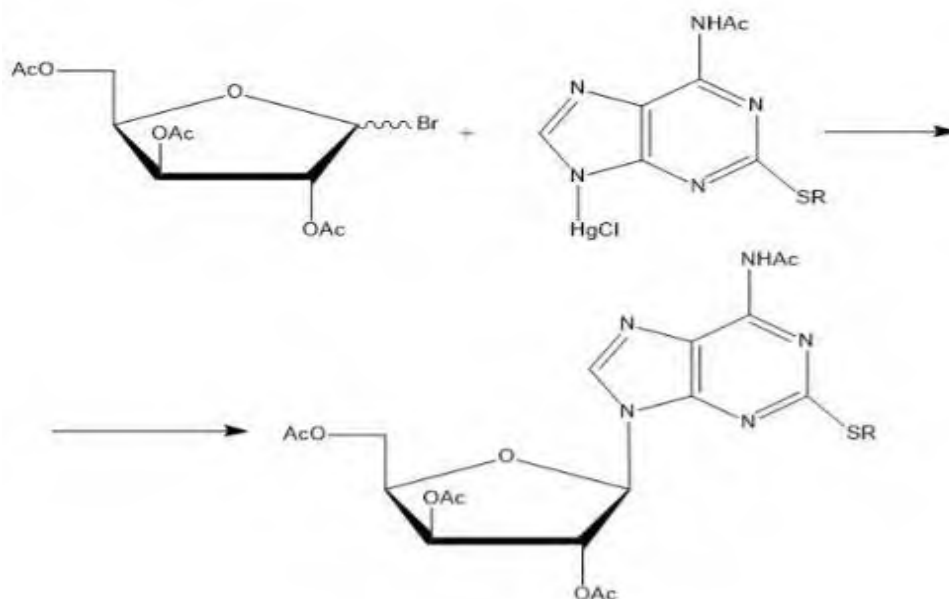
## 1.2. Углеводсодержащие гетероциклы.

Углеводсодержащие гетероциклы – обширная и глубоко разветвленная область химии и биохимии углеводов, в которой важнейшую часть составляют производные сахаров с гетероциклическими агликонами

[34]. В свое время эти соединения привлекли к себе внимание возможностью использования их в качестве синтетических аналогов нуклеозидов для борьбы с заболеваниями, не поддающимися лечению традиционными средствами. Этот интерес не угас и до настоящего времени, о чем свидетельствуют периодические публикации.

Подходы к синтезу углеводсодержащих гетероциклов в общем не отличаются большим разнообразием – это прямое взаимодействие гликозильных производных сахаров с готовыми гетероциклами и формирование гетероциклических структур при гликозидном центре из N-агликонов надлежащей структуры. Оба подхода дополняют друг друга, и могут обеспечить синтез неисчерпаемого множества углеводсодержащих гетероциклов. Большие успехи достигнуты при использовании производных изо(тио)цианатов. В этой части наиболее привлекательным и практически актуальным является синтез природных нуклеозидов и их синтетических аналогов[35].

В работе для получения аналогов ксилофуранозиладеинина, проявляющего противоопухолевую активность, синтезирован ряд углеводных производных аденина реакцией конденсации 2,3,5-три-O-β-D-

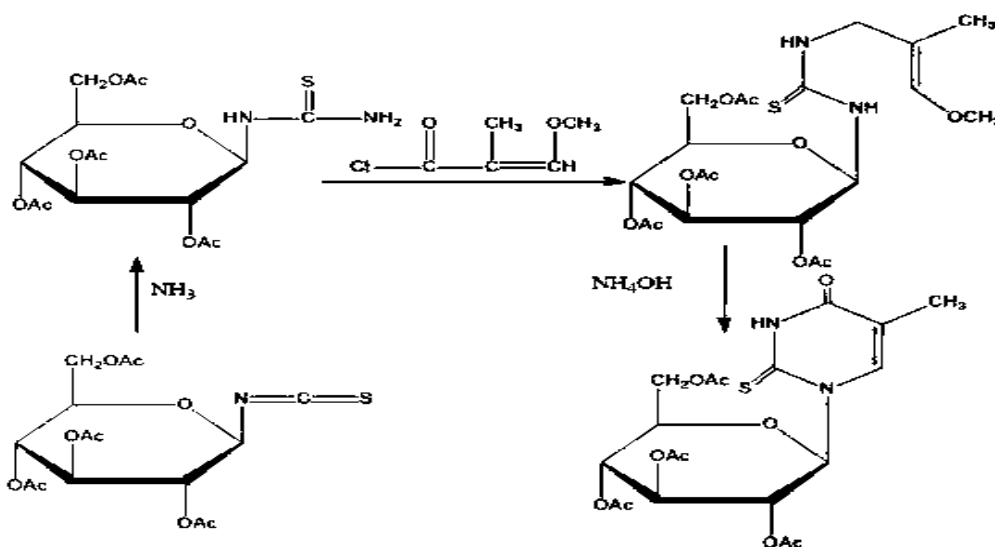


ксилофуранозилбромид с хлористой ртутью 2-алкилтиоаденина

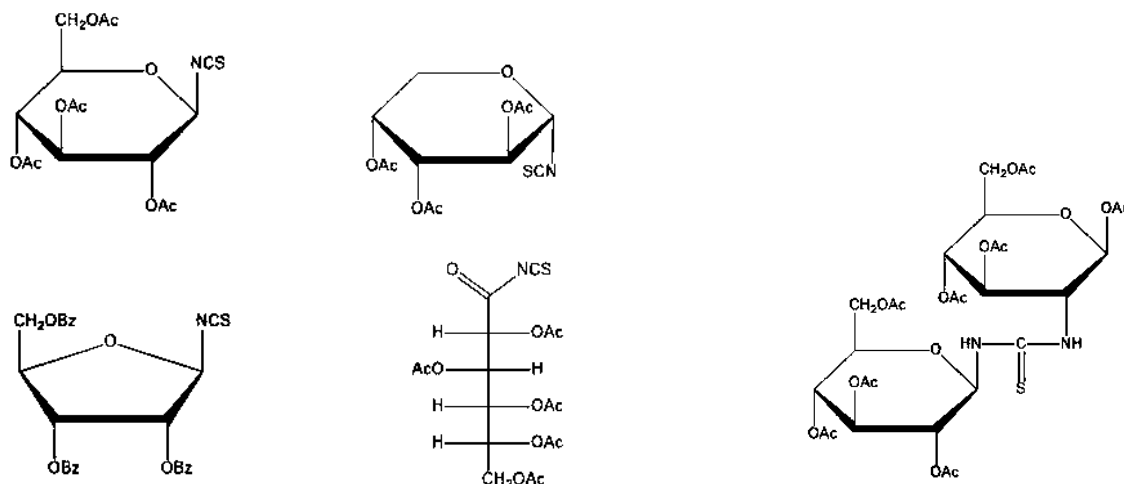


Второй альтернативной схемой синтеза аналогов нуклеозидов является построение гетероциклических систем, связанных с остатком углевода, исходя из соответствующих изотиоцианатов. В этой области химии гликозилизо(тио)цианатов и синтеза гетероциклических производных успешно работают ученые России, Японии.

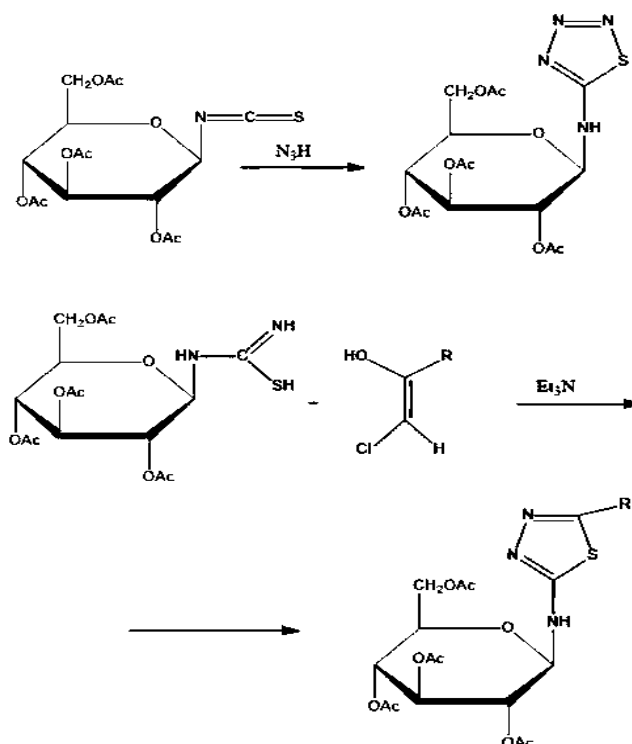
Синтез 1-(тетра-О-ацетил-β-D-гликозил)-2-тиомина, с использованием в качестве исходных веществ 1-(тетра-О-ацетил-β-D-глюкозил-2-



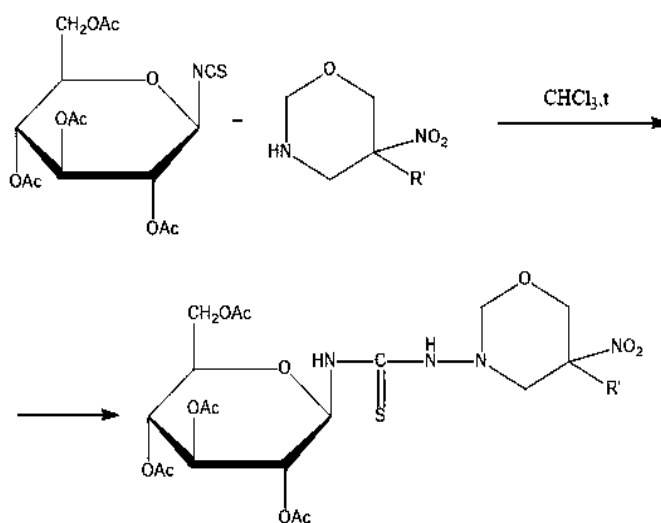
тиомочевины), синтезированной из изотиоцианата, приводящей при взаимодействии с 3-метокси-2-метилакриломл хлоридом у образованию промежуточного продукта, циклизация которого происходит самопроизвольно и присутствии разбавленного аммиака с образованием соединения:



Другие гетероциклические производные углеводов, агликонами которых являются тиазольные радикалы были синтезированы из глюкозилтиоцианата и глюкозилтиомочевины. [35,36]

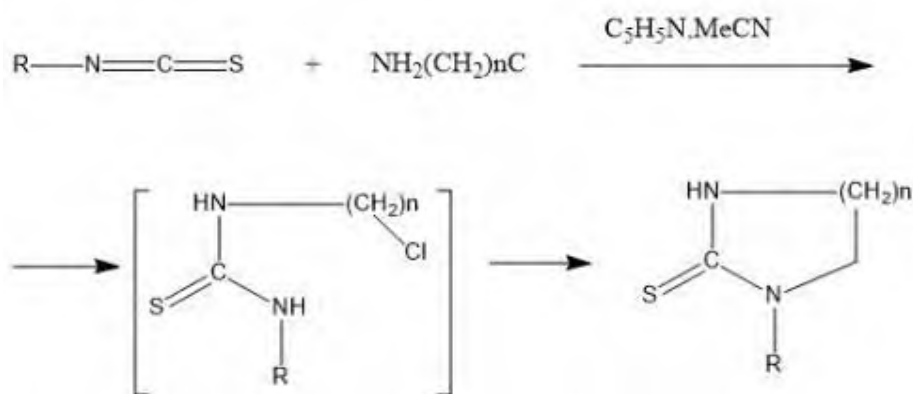


Синтез N-D-глюкопиранозилтиокарбомил производных (13) в результате обработки глюкозилтиоцианата 5-алкилтетрагидро-5-нитро-1,3-оксазинами изложен в работе [37].

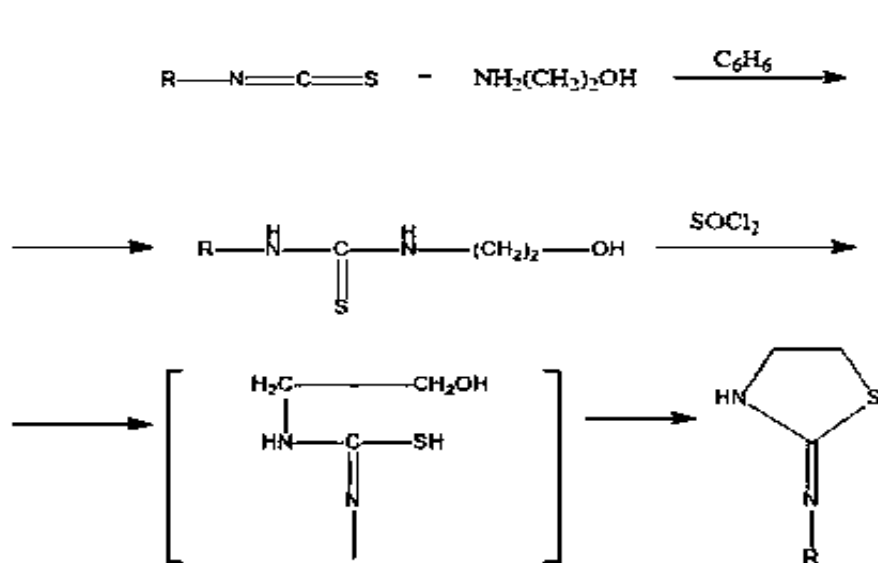


Реакция образования имидазолидин-2-тионов протекает в присутствии сухого пиридина, триэтилмина или безводного ацетата натрия в аценитриле

при взаимодействии соответствующих гликозилизотиоцианатов с гидрохлоридами хлораламина. Реакция, возможно, протекает по пути образования интермедиата тимочевины, с последующей циклизацией и образованием имидазолин-2-тионов.



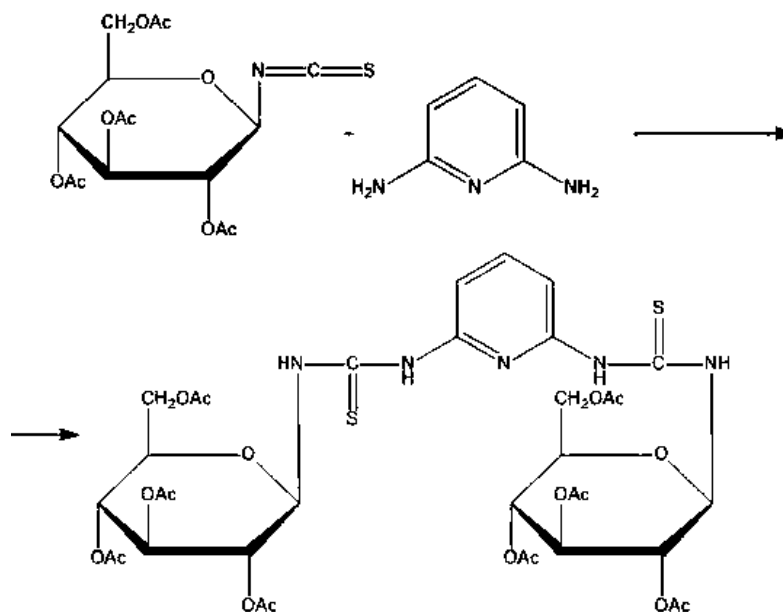
Где :R=2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил; 2,3,4-три-О-ацетил-α-D-арабинопиранозил; 2,3,5-три-О-бензил-β-D-рибофуранозил.



Взаимодействие гликозилизотиоцианата с 2,6-диаминопиридном, приводящее к образованию дитиомочевины обсуждалось в работе [35].

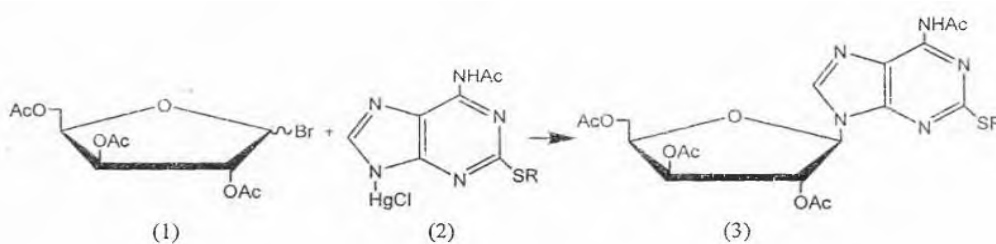
Реакции изотиоцианатов сахаров с аминокислотами были изложены в работах авторов [35].

Таким образом, метод гликозилирования позволяет, в принципе, наметить решение трех важных задач: снижение токсичности химиотерапевтического агента, повышения его водной растворимости и изменение степени прохождения молекул через клеточные барьеры [38].



агента, повышения его водной растворимости и изменение степени прохождения молекул через клеточные барьеры [38].

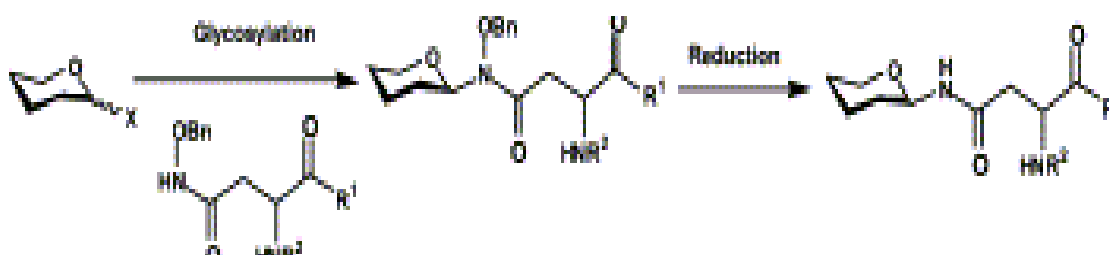
Методом гликозилирования синтезирован ряд углеводных производных: аденина реакцией конденсации 2,3,5-три-О-ацетил-β-ксилофуранозил бромидом с хлористой ртутью 2-алкилтиоаденина.



Второй альтернативной схемой синтеза аналогов нуклеозидов является построение гетероциклических систем, связанных с остатком углевода, исходя из соответствующих изотиоцианатов. В этой области химии гликозил-изо(тио)цианатов и синтеза гетероциклических производных успешно работают ученые России, Японии, Польши и другие. Химия изотиоцианатов

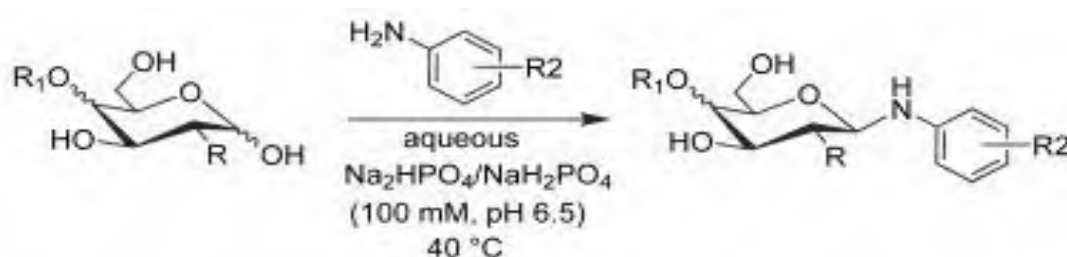
сахаров датируется со времени ранних работ Э. Фишера и Гельфериха, в которых они описывают превращение изотиоцианатов в производные[39].

Абстрактное прямое образование As-связанного углевода путем N-гликозилирования было затруднено из-за отсутствия нуклеофильности карбоксамидного азота. Мы сообщаем здесь, о новом методе N-гликозилирования с использованием гидроксаматата As в качестве гликозильного акцептора. Реакция с гликозилфтором или гликозилтрихлорацетамидом давала N-гликозид и последующее восстановление с помощью SmI2 давала As-связанную глюкозу. Карбаматные гидроксаматы, как оказалось, даже повысили реакционную способность, чтобы получить N-гликозиды с высокими выходами. Гликозилирование с использованием гидроксамата с гликозилфторидом дало N-гликозид, который был трансформирован в гликозиловый аспарагин после восстановительного удаления группы VnO[40].



Было изучен стереоселективный синтез нескольких β-N-арилгликозидов путем гликозилирования ароматических первичных аминов с использованием незащищенных углеводов в водном растворе. Это был первый отчет, показывающий эффективный метод синтеза с одной стадией β-N-гликозил-парааминофенилаланиновых строительных блоков для синтеза гликопептидов углеводного антигена (ТАСА), связанного с опухолью. Анализ продуктов с помощью 1H и 13C ЯМР показал, что перегруппировка Амадори не произошла после образования стереоселективной связи β-N-гликозида (естественная связь N-гликопротеина). Было также исследовано изучение химической и ферментативной стабильности в водных средах синтезированных β-N-

арилгликозидов. Впервые мы показали, что N-гликозидная связь относительно стабильна при pH около 7 и более стабильна, чем O-гликозидная связь с ферментативным гидролизом. Эта более высокая ферментативная и химическая стабильность N-гликозидной связи имеет важное значение для обеспечения дальнейшего развития стабильных строительных блоков ТАСА [41].



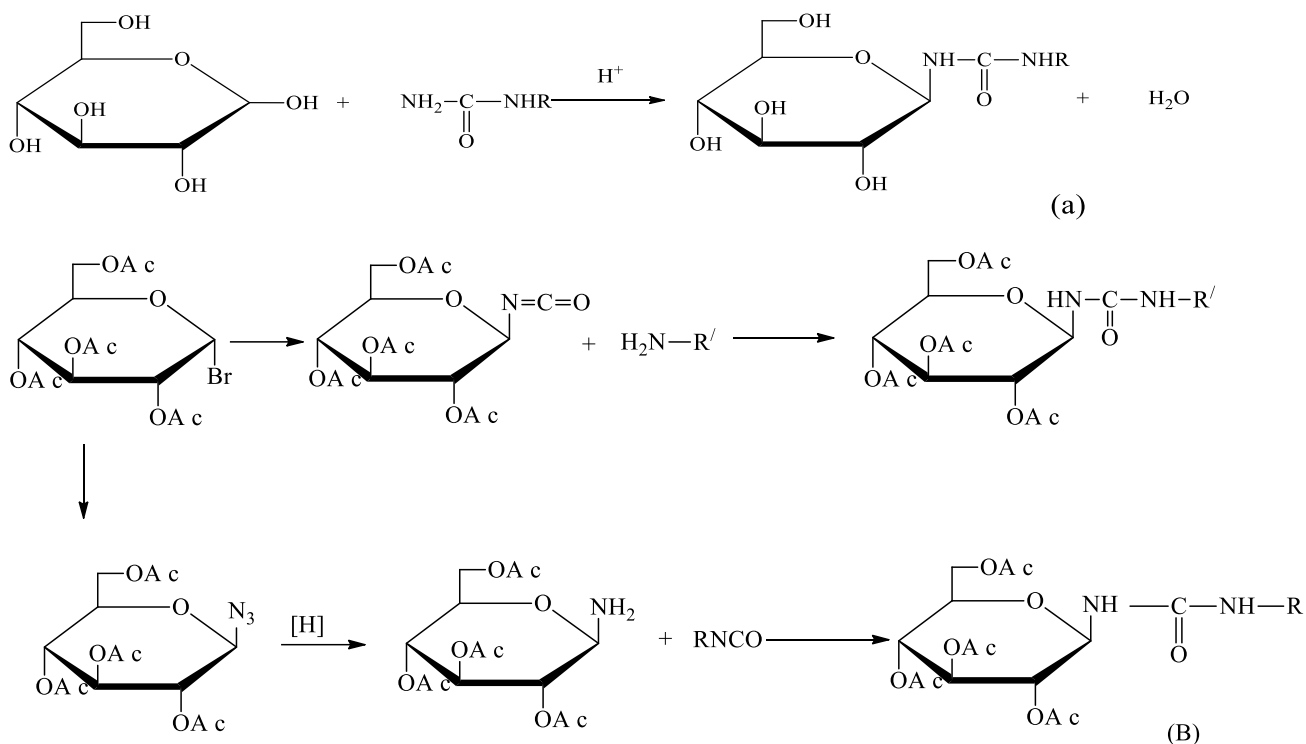
Реакционная способность гликозидного центра ( $\text{C}_1$ ) сахаров по отношению к атакующим нуклеофильным агентом определяется величиной эффективного положительного заряда на  $\text{C}_1$ , поэтому все факторы способствующие увеличению этого заряда, благоприятствуют протеканию реакции нуклеофильного присоединения и замещения по  $\text{C}_1$ . К числу таких факторов следует отнести кислотный катализ, кинетические эффекты которого может описать на основе представлений о протонизации гетероатома гликозидной связи.

Для нуклеофильных реакций  $\text{C}_1$  циклических форм гликозидов возможны два существенно различающихся варианта: А)  $\text{S}_{\text{N}}2$ -нуклеофильного замещения «старого» агликона  $\text{V}_1$  на «новый»  $\text{V}_2$ : разрыв гликозидной связи  $\text{C}_1 - \text{V}_1$  в момент атака  $\text{NV}_2$  с сохранением исходной циклической структуры углеводного остатка и обращением конфигурации при  $\text{C}_1$ ; Б) Разрыв полуацетального кислородного мостика  $\text{C}_1 - \text{O} - \text{цикл}$  с образованием промежуточных соединений в форме структур ацетального типа

### 1.3. Реакция карбамоилирования

Химическая привязка сахаров с незащищенными гидроксильными группами к биологически активным веществам за счет устойчивых N-гликозиламидных связей приведет к увеличению растворимости в воде, снижению токсичности и изменению избирательности действия препаратов.

В синтезе карбамидов сахаров используют два основных подхода: прямое взаимодействие углеводов с карбамидами и их аналогами в условиях кислотного катализа (а) и взаимодействие ацилзамещенных N-гликозилизоцианатов с аминами (б) или взаимодействие ацилзамещенных гликозиламинов с арилизоцианатами (в) [42].



Первый прямой путь требует продолжительного выдерживания реакционной смеси при повышенных температурах. Второй метод – аминирование гликозилизо(тио)цианатов был предложен Э. Фишером. метод нашел широкое применение в синтезе аналогов гликопротеинов и пиримидиновых нуклеозидов и гетероциклических производных углеводов [42].

## ГЛАВА II. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Объект исследования.* N – замещенные 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она содержащие в пиперидиновом цикле различные функциональные заместители и их гликозилированные производные.

*Предмет исследования.* Сопоставительная физико - химическая характеристика синтезированных гамма – пиперидонов и гетероциклических соединений пиперидинового ряда, полученных на основе моносахаридов (глюкозы, галактозы, ксилозы, рибозы и арабинозы) и олигосахаридов ( мальтозы и лактозы). Приведены методы и условия синтеза N – замещенных  $\gamma$  – пиперидонов и их гликозилированных аналогов, обладающих потенциальной биологической активностью. Представлены методики применения используемых физических, физико – химических методов, необходимых для решения задач, являющихся предметом исследования настоящей работы.

*Методы исследования:* тонкослойная и бумажная хроматография, методы определения температуры плавления, элементного анализа, ИК-Фурье спектрометре «Thermo Fisher» в таблетках с калий бромидом, в диапазоне волновых чисел  $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ , Оценку компьютерного прогнозирования биологической активности определяли методом PASS (Prediction of activity Spectra for Substans: complex and Trainity).

В ходе исследования были использованы классические методы органического синтеза, выделения, перекристаллизации, фильтрования и очистки полученных продуктов.

*Тонкослойная хроматография.* Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» (сорбент: силикагель), бумажной хроматографией с использованием бумаги марки FN-5 и FN-2, при использовании следующих систем: для тонкослойной хроматографии бензол – диоксан (40:1), бензол –



диоксан (60:1), гептан – диоксан (20:1), толуол – ацетон (3:1), толуол – ацетон (1:1), гексан – диоксан (20:1).

Метод определения температуры плавления. Температуру плавления синтезируемых соединений измеряли на микронагревательном столике Boetuis. Скорость подъема температуры на столике составляла 4<sup>0</sup>С в минуту.

ИК-спектроскопия. В работе были использованы спектрофотометры: ИКС-29, Specord M-80 с программой «Soft Spectra».

На этапе до экспериментального скрининга использована компьютерная система PASS. На сайте <http://www.way2drug.com/passonline> доступен веб-ресурс, позволяющий прогнозировать более 4000 видов биологической активности.

В ходе исследования были использованы классические методы органического синтеза, выделения, перекристаллизации, фильтрования и очистки полученных продуктов.

## **2.2. Синтез 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

В круглодонной колбе емкостью 500мл, снабженной обратным холодильником, смешивают 63мл (0,5моль) 4-метилпентанона-2, 102мл (1моль) бензальдегида, 53г (0,7 моль) уксуснокислого аммония и 100мл этилового спирта. Смесь нагревают при температуре 40-45<sup>0</sup>С в течение 4-5 часов, перемешивая.

По окончании реакции реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на сутки для кристаллизации, предварительно отделив нижний слой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают под вакуумом на воронке Бюхнера, промывают изопропиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 81г (54%) белого кристаллического 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с Т.пл., =119-121<sup>0</sup>С, R<sub>f</sub>=0,83 в системе бензол-диоксан 40:1, ИК-спектр, см<sup>-1</sup>:2948,6(C<sub>ар</sub>-H), 1698,1(C=O), 3298,8(N-H),1130,4 (C-N).

Вычислено, %:N4,78, Найдено, %:N4,14 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO

Следует отметить, что получен **патент** на способ получения 2,6 дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он. Патент № 2066. 31 мая 2018 г. Заявка №201701127.1. Данный образец исследовали на микробиологическую чистоту методом мембранной фильтрации [ГФ РФ XII часть 1, стр.160 ]. Испытание на микробиологическую чистоту включает в себя несколько показателей, в зависимости от назначения объекта испытания: ОМЧ (общее микробное число), дрожжевые и плесневые грибы, кишечная палочка, энтеробактерии и некоторые др. грамотрицательные бактерии; синегнойная палочка, сальмонелла, золотистый стафилококк.

Данный опытный образец был подвергнут испытанию на микробиологическую чистоту по показателю ОМЧ. Общее микробное число является показателем общей микробной загрязненности. Это общее количество всех микроорганизмов, находящееся в 1 мл или 1 г пробы. Его значение выражают в колониеобразующих единицах: КОЕ/мл или КОЕ/г. Колониеобразующая единица – это микроорганизм, образующий колонию в ходе размножения.

Испытуемый образец относится к категории 3А. Рекомендуемые требования – общее число аэробных бактерий не более  $10^3$  КОЕ/г.

Методика проведения: испытание проведено методом мембранной фильтрации в одноразовых чашках Петри диаметров 47 мм. Для посева использовали мембранные фильтры с диаметров пор 0,45 мкм, способные эффективно задерживать все микроорганизмы.

Образец в количестве 0,2 г растворили в фосфатном буферном растворе рН 7,0 в соотношении 1:10. В воронку фильтровальной установки внесли сначала промывочную жидкость (физ. р-р, примерно 5 мл) для смачивания фильтра. Добавили 10 мл препарата в разведении 1:10 и фильтровали в двух параллелях одновременно с последующим промыванием фильтров. По окончании фильтрации мембраны перенесли в чашки Петри с питательной средой Триптон -глюкозного экстракта для определения ОМЧ. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37°C.

### *Учет результатов.*

Подсчет колоний производят через 48-72 часов. Отбирают чашки, где число колоний на фильтрах не превышает 100, и рассчитывают число микроорганизмов на 1,0 г или на 1,0 мл образца. Если при разведении образца 1 : 10 на чашках нет роста, то результат интерпретируют следующим образом: «В 1 г образца менее 10 бактерий». Результат микробиологического исследования подтвержден протоколом испытаний, представленных Центральной контрольно - аналитической лабораторией Департамента лекарственных средств и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (см. Приложение № ).

#### **2.2.1. Синтез N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

В круглодонной колбе емкостью 200 мл снабженной ртутным термометром и мешалкой смешивают 10 г (0,034 моль) 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин -4- она, 4,3 мл (0,04 моль) формалина и 2,3 г (0,04 моль) муравьиной кислоты.

Полученную смесь нагревают при 75 – 85<sup>0</sup>С на водяной бане в течение 7 часов при постоянном перемешивании. Смесь охлаждают до комнатной температуры и нейтрализуют карбонатом калия. Экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные вытяжки объединяют и сушат безводным хлористым кальцием. Отфильтровывают эфир и отгоняют.

Получают 7,5 г (71%) N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в виде белого кристаллического вещества с  $T_{пл}=108 - 109^{\circ}C$ .  $R_f=0,91$  в системе бензол:диоксан (40:1). ИК-спектр  $cm^{-1}$  1711 (C=O), 1273 (N-C). Вычислено, %: N4,56; C82,08; H8,18.  $C_{21}H_{25}NO$ . Найдено, %: N4,46; C82,68; H8,74.

##### **2.2.1.1 Синтез стереоизомерных N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-фенилэтинилпиперидин-4-олы.**

В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой и капельной воронкой, наливают 15 мл абсолютного диэтилового

эфира, помещают 2,8 г порошкообразного едкого кали и в течение часа при перемешивании прикапывают 0,7 г (0,007 моль) фенилацетилена, растворенного в 3,5 мл абсолютного эфира. Смесь перемешивают еще час, затем прикапывают 2 часа 2г (0,007 моль) N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он, растворенный в 30 мл абсолютного эфира. По окончании прикапывания смесь перемешивают еще несколько часов, затем на следующий день разлагают водой и прикапывая экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки нейтрализуют углекислым газом и сушат патошом. После отгонки эфира получают 1,4г (52%) смеси изомеров N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил – 4- фенилэтинилпиперидин-4-олов, которые разделяют дробной кристаллизацией из бензина. Выделяют 1,2 г (87%) изомера N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил – 4- фенилэтинилпиперидин-4-ол (II) с экваториально расположенной гидроксильной группой при С<sub>4</sub> атоме пиперидинового цикла T<sub>пл</sub>=127 -128<sup>0</sup>С. Rf=0,75 системе бензол:диоксан (60:1). ИК-спектр см<sup>-1</sup> 3412 (О-Н), 1079 (С-О), 1265 (N –С), 2099 (С≡С). Вычислено,%: N 3,54 С<sub>29</sub>Н<sub>31</sub>NO. Найдено,% 3,60.

Изомер с аксиально ориентированной гидроксильной группой в системе бензол:диоксан (60:1) Выделяют 0,2 г (12%) N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил – 4- фенилэтинилпиперидин-4-ола (III) с T<sub>пл</sub>=185 -186<sup>0</sup>С. Rf=0,82. ИК-спектр см<sup>-1</sup> 3422 (О-Н), 1053 (С-О), 1265 (N –С), 2222 (С≡С). Вычислено,%: N 3,54 С<sub>29</sub>Н<sub>31</sub>NO. Найдено,% 3,63.

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

В круглодонной колбе емкостью 200мл, снабженной ртутным термометром и мешалкой смешивают 30г (1 моль) 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, 6,7мл (0,15 моль) уксусного альдегида и 6,9мл (0,15 моль) муравьиной кислоты.

Полученной смесь нагревают при 75-85<sup>0</sup>С на водяной бане в течении 14 часов при постоянном перемешивании. Смесь охлаждают до комнатной температуры и нейтрализуют карбонатом калия, экстрагируют диэтиловым

эфиром. Эфирные вытяжки объединяют и сушат безводным хлористом кальцием. Отфильтровывают эфир и отгоняют.

Получают 21,5г (71,6%) N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в виде белого кристаллического вещества с Т.пл.=115-116°C, Rf =0,72 в системе бензол-диоксан (40:1). Найдено, %: N4,3; C81,04; H8,30. C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO. Вычислено, %: N4,4; C 82,24; H 8,41. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1720 (C=O), 1257 (N-C).

#### **2.2.2.1 Синтез N-этил-2,6-дифенил-3- изопропилпиперидин-4-олов.**

В круглодонную трехгорлую колбу, емкостью 50мл, снабженную термометром, мешалкой и обратным холодильником помещают 4,4г (0,003 моль) N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и при постоянном перемешивании и нагревании в пределах 40-45°C растворяют в 120мл абсолютного спирта. При постоянном перемешивании в реакционную смесь добавляют 3г металлического натрия в течении 8 часов при перемешивании. По окончании нагревания смесь охлаждают до комнатной температуры. Затем к смеси добавляют 150 мл воды.

Полученный раствор экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные вытяжки объединяют и сушат безводным хлоридом кальция. После фильтрования хлорида кальция и отгонки эфира и спирта получают смесь изомерных N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-олов, из которой дробной перекристаллизацией выделяют индивидуальные изомеры.

Получают 0,69г (15,7%) е-анамера N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ола, белого цвета с Т.пл.=168-169°C, Rf =0,54 в системе бензол:диоксан (40:1). Найдено, %: N4,26, C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO. Вычислено, %: N4,33. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1050 (C-O), 3386 (O-H).

Получают 0,32г (7,3%) а-анамера N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ола, белого цвета с Т.пл.=198°C Rf =0,69 в системе бензол:диоксан (40:1). Найдено, %: N4,25, C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO. Вычислено, %: N4,33. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1028 (C-O), 3400 (O-H).

### 2.2.2.2 Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидина.

В круглодонную колбу емкостью 50мл, снабженную ртутным термометром и обратным холодильником помещают 0,007г (0,00001 моль) N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ола (e), затем прибавляют 0,5мл хлористого бензоила и 0,25мл ледяной уксусной кислоты. Смесь нагревают 30 мин. при температуре 100°C. Хлористый бензоил по окончании реакции упаривают, к остатку добавляют петролейный эфир. Выпавшие кристаллы перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 0,006г (66%) e-анамер N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидин, белого цвета с Т.пл.=107°C, Rf=0,21 в системе бензол:диоксан (40:1). Найдено, %: N3,20, C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: N3,29. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1257 (C–O–C).

Получают 0,001г (5,3%) a-анамер N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензаилпиперидин. белого цвета с Т.пл.=123°C, Rf=0,34 в системе бензол:диоксан (40:1). Найдено, %: N3,23, C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: N3,29. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1243, 1250 (C–O–C).

### 2.2.2.3 Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинил-пиперидин – 4 олов.

В трехгорлую колбу, снабженную трубкой для пропускания ацетилен, 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 ацетоном в течение 2 часов. Затем при перемешивании, продолжая пропускание сильного тока ацетилен, прибавляют по каплям в течение 1,5 часов раствор 15г (0,45 моль) N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она 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-этинил – пиперидин – 4 – ола (IV) с экваториально расположенной гидроксильной группой при С<sub>4</sub> атоме пиперидинового цикла с T<sub>пл</sub>=121 – 122<sup>0</sup>С, Rf=0,39 в системе бензол:диоксан 60:1, ИК – спектр см<sup>-1</sup>; 1227 (N-C); 3343 (O-H), 3243 (C=C). Вычислено, %: N=4,3, Найдено, %: N=3,9. C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO.

Выделяют 3г (38%) изомера N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинил – пиперидин – 4 – ола (V) с аксиально расположенной гидроксильной группой при С<sub>4</sub> атоме пиперидинового цикла с T<sub>пл</sub>=124 – 125<sup>0</sup>С, Rf=0,57 в системе бензол:диоксан 60:1, ИК – спектр см<sup>-1</sup>; 1227 (N-C); 3429 (O-H), 3300 (C=C).

#### **2.2.2.4 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<sup>0</sup>С 30 минут. Хлористый бензоил по окончании реакции упаривают и к остатку добавляют петролейный эфир. Выпавшие кристаллического вещества с T<sub>пл</sub>=216<sup>0</sup>С . Rf=0,62 в системе бензол:диоксан (40:1) ИК – спектр см<sup>-1</sup>:1248, 2357 (C-O-C). Вычислено,% N – 3,10. Найдено,% N – 3,07, C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>N.

#### **2.2.2.5 Синтез 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<sup>0</sup>С 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  $T_{пл}=199^{\circ}\text{C}$ .  $R_f=0,45$  в системе бензол:диоксан (40:1) ИК – спектр  $\text{см}^{-1}:1251$ , (C-O-C). Вычислено, % N – 3,10. Найдено, % N – 3,05,  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}$ .

### **2.2.3 Синтез N- бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

В круглодонной колбе емкостью 200 мл снабженной ртутным термометром и мешалкой смешивают 5 г (0,02 моль) 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она 2 мл (0,02 моль) бензальдегида и 1 мл (0,02 моль) муравьиной кислоты. Получают смесь, нагревают при  $75-85^{\circ}\text{C}$  на водяной бане в течение 7 часов при постоянном перемешивании. Смесь охлаждают до комнатной температуры, нейтрализуют карбонатом калия. Экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные вытяжки объединяют и сушат безводным хлористым кальцием. Отфильтровывают, эфир отгоняют. После отгонки эфира получают 3,8 г N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в виде белого кристаллического вещества.  $T_{пл}=133-135^{\circ}\text{C}$ .  $R_f=0,62$  в системе бензол – диоксан (40:1). Выход 58,2%. Вычислено, % C 84,50; H 7,57; N 3,65;  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}$ . Найдено, %C84,01; H7,50; N 3,32.

#### **2.2.3.1 Синтез оксима N- бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

Смесь 0,5 г (0,001 моль) N – бензил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она с 0,1г (0,01 моль) солянокислого гидроксиламина, растворяют в 10 мл безводного этилового спирта. Затем смесь нагревают при температуре  $80-85^{\circ}\text{C}$ , в течение 3 часов. По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, затем перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 0,7 г оксима N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.  $T_{пл}=176-178^{\circ}\text{C}$ .  $R_f=0,48$  в системе гептан – диоксан (20:1). Выход 65%. Вычислено, % C 81,40; H 7,53; N 7,03;  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ . Найдено, %C81,0; H7,50; N 6,75.



### **2.2.3.2 Синтез фенилгидразона N- бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

Смесь 0,5 г (0,001 моль) N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с 0,2г (0,0013 моль) солянокислого фенилгидразона, в 10 мл безводного этилового спирта нагревают 6 часов при температуре 80 – 85<sup>0</sup>С. Оставляют на сутки. Выпавшие желтые кристаллы отфильтровывают и промывают спиртом.

Получают 0,15 г фенилгидразона N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.  $T_{пл}=163-164^0C$ .  $R_f=0,36$  в системе гептан – диоксан (20:1). Выход 62%. Вычислено, % С 63,80; Н 6,99; N 8,89;  $C_{33}H_{35}N_3$ . Найдено, %С83,3; Н6,95; N 8,65.

### **2.2.4 Синтез N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопентил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (II).**

#### ***2.2.4.1. Синтез в абсолютизированном изопрпиловом спирте.***

В конической колбе на 50 мл, снабженной дефлегматором, растворяют 0,5 г 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, 0,3 г м-нитроацетофенона и 0,05 г параформа в 2,5 мл изопрпилового спирта. Затем реакционную смесь кипятят в течение часа, добавляют 1 мл HCl, продолжают кипятить в течение 8 часов. По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют для кристаллизации. Выпавшие кристаллы белого цвета. Осадок отфильтровывают под вакуумом на воронке Шотта. Перекристаллизовывают из этилового спирта. Получают 0,23 г (30%) белого цвета N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопентил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она гидрохлорида с  $T_{пл}= 210^0C$ ,  $R_f=0,92$  в системе толуол-ацетон (3:1). В ИК-спектре наблюдают следующие полосы поглощения колебаний ( $cm^{-1}$ ): 1720, 1719 соответствуют колебаниям (C=O) группы, 1299,14 (C-N). Вычислено: % N 4,78. Найдено: % N4,14.  $C_{28}H_{28}N_2O_4$ .

#### ***2.2.4.2. Синтез в абсолютизированном этиловом спирте.***

В конической колбе на 500 мл, снабженной обратным холодильником в 300 мл абсолютизированного этилового спирта растворяют 20 г 2,6-дифенил-3-

изопропилпиперидин-4-она 11,23 г м-нитроацетофенона и параформа 2,8 г. Реакционную смесь кипятят при температуре 80°C в течение 8 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией на пластинке силуфола в системе толуол-ацетон (1:1). По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола. Получают 19 г (60%) белого кристаллического N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопентил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с  $T_{пл} = 210^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,87$  в системе толуол-ацетон (1:1). В ИК-спектренаблюдает следующие полосы поглощения колебаний ( $\text{см}^{-1}$ ): 3064 соответствует колебаниям связи (C<sub>ар</sub>-H), 1719 колебаниям (C=O) группы, 1207 связи (C-N), 1535 соответствует колебаниям (NO<sub>2</sub>) группы. Вычислено: % N5,95. Найдено: % N5,27. C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.

#### **2.2.4.3. N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопентил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олов.**

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 1000 мл, снабженную мешалкой, наливают 500 мл абсолютного диэтилового эфира, загружают 10 г порошкообразного едкого калия. В реакционную смесь, при интенсивном перемешивании пропускают ацетилен в течение 3 часов. Затем добавляют 4,9 г N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопентил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-онов в виде мелкого порошка и пропускают ацетилен при перемешивании в течении 1 час, реакционную смесь оставляют на ночь и затем разлагают образовавшийся ацетиленид калия водой. Эфирный слой отделяют, водный слой трижды экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные вытяжки сушат поташом.

Эфирный раствор смеси стереоизомеров наносили в виде сплошной линии на силуфоловую пластину, подвижной фазой служила система растворителей толуол-ацетон (1:1).

Соединения обнаруживали при облучении УФ-светом, окрашенные участки отмечали с обеих сторон пластины и ограничивающие зоны соединяли друг с другом.

Сорбент с веществом снимали с пластины, вещество вымывали с сорбента диэтиловым эфиром. После упаривали растворителя и выделяли индивидуальные стереоизомеры с  $R_f=0,36$  (III) 1 г с  $T_{пл}=265^{\circ}\text{C}$  и с  $R_f=0,31$  (IV) 5 г с  $T_{пл}=285^{\circ}\text{C}$  в системе растворителей: толуол-ацетон (1:1).

ИК-спектр веществ (III): колебания в области  $3438,6\text{ см}^{-1}$  соответствуют колебаниям связи (O-H),  $3244,3\text{ см}^{-1}$  (C-C),  $1358,4\text{ см}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ),  $1051,7\text{ см}^{-1}$  (C-O),  $2099,4\text{ см}^{-1}$  (C-C) ацетиленовый. Для вещества (IV)  $3418,8\text{ см}^{-1}$  (OH),  $2107,9\text{ см}^{-1}$  (C-C) ацетиленовый,  $1349,4\text{ см}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ),  $1069,3\text{ см}^{-1}$  (C-O).

### **2.2.5 Синтез 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она.**

В круглодонной колбе емкостью 500мл, снабженной обратным холодильником, смешивают 42мл (0,34моль) 4 – метилпентанона – 2, 100г (0,67моль) п – N,N – диметиламинобензальдегида, 50г (0,68моль) ацетата аммония и 200мл этилового спирта. Смесь нагревают при температуре  $40 - 45^{\circ}\text{C}$  в течение 36 часов, периодически перемешивая.

По окончании реакции реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на сутки для кристаллизации, предварительно отделив нижний слой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают под вакуумом на воронке Бюхнера, промывают изопрпиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 75г (58%) желтого кристаллического 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она с  $T_{пл.} = 28 - 30^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,60$  в системе гексан – диоксан (20:1). ИК – спектр,  $\text{см}^{-1}$ :  $1673,9$  (C=O),  $3385,9$  (N-H),  $1364,3$  ( $\text{C}_3\text{H}_7$ ). Вычислено, %: N 11,08. Найдено, %: N10,80

### **2.2.5.1 Синтез оксима 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она**

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, в 10мл абсолютированного этилового спирта растворяют 0,38 (0,001моль) 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она и 0,07г (0,001) солянокислого гидроксилamina. Реакционную смесь кипятят в течение 8 часов периодически перемешивая. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией на незакрепленном слое окиси алюминия в системе гексан – диоксан (20:1).

По окончании реакции реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на трое суток для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 0,3г (84%) белого кристаллического оксима 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она с  $T_{пл.} = 80 - 82^{\circ}C$ ,  $R_f = 0,48$  в системе гексан – диоксан (20:1)

ИК – спектр,  $cm^{-1}$ : 3242,0 (N-OH), 3390,0 (N-H), 1620,1 (C=N)

### **2.2.5.2 Синтез гидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она**

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, в 10мл абсолютированного этилового спирта растворяют 3г (0,008моль) 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она и 0,5г (0,008моль) солянокислого гидразина. Реакционную смесь кипятят в течение 9 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией на незакрепленном окиси алюминия в системе гексан – диоксан (20:1).

По окончании реакции реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на трое суток для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 1,5г (48%) белого кристаллического гидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она с  $T_{пл.} = 95 - 96^{\circ}C$ ,  $R_f = 0,42$  в системе гексан – диоксан (20:1)

ИК – спектр,  $cm^{-1}$ : 1560,8 (N-N), 3401,6 (N-H), 1631,6 (C=N)

### **2.2.5.3 Синтез фенилгидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она**

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, в 10мл абсолютированного этилового спирта растворяют 0,38г (0,001моль) 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она и 0,14г (0,001моль) солянокислого фенилгидразина. Реакционную смесь кипятят в течение 6 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией на незакрепленном окиси алюминия в системе гексан – диоксан (20:1).

По окончании реакции реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на трое суток для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 0,35г (74%) белого кристаллического фенилгидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она с  $T_{пл.} = 89-90^{\circ}C$ ,  $R_f = 0,55$  в системе гексан – диоксан (20:1)

ИК – спектр,  $cm^{-1}$ : 1557,2 (N-N), 3387,9 (N-H), 1370,2i(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)

### **2.2.5.4 Синтез семикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она**

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, в 10мл абсолютированного этилового спирта растворяют 3г (0,008моль) 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она и 0,89г (0,008моль) солянокислого семикарбазида. Реакционную смесь кипятят в течение 6 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией на незакрепленном окиси алюминия в системе гексан – диоксан (20:1).

По окончании реакции реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на трое суток для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 1,6г (43%) белого кристаллического семикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она с  $T_{пл.} = 67-68^{\circ}C$ ,  $R_f = 0,26$  в системе гексан – диоксан (20:1)

ИК – спектр,  $cm^{-1}$ : 3403,1 (N-H), 1348,5 ( $C_3H_7$ ), 1625,7(C=N)1600,4(C=O)

#### **2.2.5.5 Синтез тиосемикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она**

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, в 10мл абсолютного этилового спирта растворяют 3 (0,008моль) 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она и 1г (0,008моль) солянокислого тиосемикарбазида. Реакционную смесь кипятят в течение 6 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией на незакрепленном окиси алюминия в системе гексан – диоксан (20:1).

По окончании реакции реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на трое суток для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 1,4г (39%) белого кристаллического тиосемикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она с  $T_{пл.} = 74 - 75^{\circ}C$ ,  $R_f = 0,38$  в системе гексан – диоксан (20:1)

ИК – спектр,  $cm^{-1}$ : 3405,4 (N-H), 1350,3 ( $C_3H_7$ ), 1558,1 (N-N), 1368,3 (C=S).

#### **2.2.6 Синтез N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

В круглодонной колбе емкостью 500 мл, снабженную обратным холодильником, растворяют 4 г (0,001 моль) 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в 125 мл абсолютного спирта. К

реакционной смеси прикапывают 8 мл метилэтилкетона, затем прикапывают 15 мл формалина и добавляют несколько капель соляной кислоты. Реакционную смесь нагревает при температуре 69-70<sup>0</sup>С в течение 18-20 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографией.

По окончании реакции, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и дробной кристаллизацией выделяют белые кристаллические вещества с  $T_{пл}=193-194^0\text{C}$ ,  $Rf=0,68$  в системе гексан:диоксан (20:1). Получают 2,3 г (45%) вещества.

#### **2.2.6.1 Синтез оксима N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником смешивают 0,377 г N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и 0,0362 г солянокислый гидроксилamina в 15 мл этиловым спиртом. Реакционную смесь кипятят в течение 6 часов, периодически перемешивая. Ход реакцию контролируют тонкослойной хроматографией на окиси алюминия в системе гексан:диоксан (20:1). По окончании реакции, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на ночь для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Полученный продукт представляет собой белые кристаллы.  $T_{пл}=218^0\text{C}$ ,  $Rf=0,18$  в системе гексан:диоксан (20:1).

#### **2.2.6.2 Синтез семикарбазона N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 0,377 г (0,001 моль) N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и 0,075г солянокислого семикарбазида и 15 мл безводного этилового спирта. Реакционную смесь кипятят в течение 6 часов, охлаждают и оставляют на двое суток для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом, высушивают.

Получают 0,252 г (66,8 %) кристаллического вещества белого цвета с  $T_{пл}=195^{\circ}C$ .  $R_f=0,45$  в системе гексан:диоксан (20:1).

### **2.2.6.3 Синтез фенилгидразона N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 0,377 г (0,001 моль) N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и 0,108 г солянокислого фенилгидразина и 15 мл безводного этилового спирта. Реакционную смесь кипятят в течение 8-10 часов, охлаждают, оставляют на двое суток для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом, высушивают.

Получают 0,038 г (20,07 %) кристаллического вещества с  $T_{пл}=220^{\circ}C$ .  $R_f=0,57$  в системе гексан:диоксан (20:1).

### **2.2.6.4 Синтез диоксима N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин -4- она.**

В круглодонную колбу снабженную обратным холодильником смешивают 0,377 г N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин -4-она и 0,0362 г солянокислый гидроксилamina в 15 мл этиловым спиртом. Реакционную смесь кипятят в течении 6 часов, периодически перемешивая. Ход реакцию контролируют тонкослойной хроматографией на окиси алюминия в системе гексан:диоксан (20:1). По окончании реакции, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на ночь для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают.

Полученный продукт представляет собой белые кристаллы.  $T_{пл}=216^{\circ}C$ ,  $R_f=0,73$  в системе гексан:диоксан (20:1). ИК спектр  $cm^{-1}$ : 3411 (N-C), 3235 (N-OH), 1619(C=N), 971(N-O)

### **2.2.6.5 Синтез дисемикарбозона N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 0,377 г (0,001 моль)N-(2'-метил-3'-оксобутил)- 2,6 дифенил 3-



изопропилпиперидин-4-она и 0,115г (0,002 моль) солянокислого семикарбазида и 15 мл безводного этилового спирта. Реакционную смесь кипятят в течении 6 часов, охлаждают и оставляют на двое суток для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом, высушивают.

Получают 0,272 г (72%) кристаллического вещества белого цвета с Тпл 186°С. Rf=0,73 в системе гексан:диоксан 20:1. В ИК-спектре поглощения дисемикарбазонN-(2'-метил-3-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она присутствуют полосы поглощения, характерные для групп см<sup>-1</sup>: CO-NH<sub>2</sub> 755, N-C 3434, C=N 1588, N-N 1304 .

#### **2.2.6.6 Синтез дигидразон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 0,377 г (0,001 моль) N-(2'-метил-3'-оксобутил)- 2,6 дифенил 3-изопропилпиперидин-4-она и 0,274г (0,002 моль) солянокислого гидразина и 15 мл безводного этилового спирта. Реакционную смесь кипятят в течении 6 часов, охлаждают и оставляют на двое суток для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этиловым спиртом, высушивают.

Получают 0,278 г (74%) кристаллического вещества белого цвета с Тпл 188°С. Rf=0,59 в системе гексан:диоксан 20:1. В ИК-спектре поглощения дигидразон N-(2'-метил-3-оксобутил)-2,6 дифенил 3-изопропилпиперидин-4-она присутствуют полосы поглощения, характерные для групп см<sup>-1</sup>: CO-NH<sub>2</sub> 755, N-C 3434, C=N 1588, N-N 1304 .

#### **2.2.6.7 Синтез ди - 2,4 - динитрофенилгидразона - N -(2'- метил- 3' - оксобутил) - 2,6 - дифенил - 3 - изопропилпиперидин - 4 - она**

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, растворяют N- (2' - метил- 3' -оксобутил) - 2,6-дифенил – 3 – изопропил – пиперидин – 4 – она - 0,377г (0,001 моль), в 15мл этиловом спирте. К реакционной смеси добавляют 2,4-динитрофенилгидразин - 0,043г (0,002моль). Реакционную смесь нагревают в течении 6 часов. Ход реакции

контролируют тонкослойной хроматографией на окиси алюминия. По окончании реакции, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают спиртом, высушивают.

Получили 0,210г темно – красное кристаллическое вещество с  $T_{пл} = 200-201^{\circ}C$ .  $R_f=0,94$  в системе гексан:диоксан (20:1). Выход продукта составил 69%. ИК – спектр,  $cm^{-1}$ : 1646(C=N); 1257,5(N-N); 1336,6( $NO_2$ ); 1211-1257 (N-C), 3361-3316 (N-H).

### **2.2.7.1 Синтез N-( $\alpha$ -D-арабинопиранозил)-карбамида-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она**

В круглодонную колбу с установленным обратным холодильником помещают 1,5г  $\alpha$ -арабинозы, 0,4г пара-аминобензойной кислоты, 0,86г винилмочевины, приливают 30мл этилового спирта и 0,3мл концентрированной соляной кислоты.

Смесь нагревают при  $t 75-76^{\circ}C$  на водяной бане до полного растворения исходных продуктов на протяжении 2 часов. После раствор охлаждают до  $-5^{\circ}C$ , к реакционной смеси приливают 1,25мл уксусной кислоты. Постепенно добавляя 1,38 г нитрит натрия, перемешивают в течении 1 часа. К 2,93г 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, растворенном в 50мл этиловом спирте прибавляют по порциям в течении 1 часа к охлажденной реакционной смеси. Раствор оставляют до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

Выход составляет 2,4г (33%) N-( $\alpha$ -D-арабинопиранозил)-карбамида-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она кристаллы коричневого цвета.

$R_f=0,69$  (в системе бензол-диоксан 40:1);  $T_{пл}= 169^{\circ}C$ .

ИК – спектр  $cm^{-1}$  1035,1  $cm^{-1}$  (C-O-C); 3433,9  $cm^{-1}$  (OH); 1306  $cm^{-1}$  (C-N-C); 755,8  $cm^{-1}$  (C-H аром), 1589  $cm^{-1}$  (Ag кольцо).

### **2.2.7.2 Синтез N-(L-рибозопиранозил)карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она**

В круглодонную колбу емкостью 500г мл снабженную обратным холодильником помещают 0,04г п-аминобензойной кислоты, 0,82г L-рибозы, 0,4 г винилмочевины, 10мл этанола и 0,1 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь нагревают на кипящей водяной бане до полного растворения исходных продуктов в течение 2 часов. Раствор охлаждают до 0° С.

К охлажденной до -5° С реакционной смеси прибавляют 1,25 мл ледяной уксусной кислоты. Затем в два приема добавляют 0,6 г нитрита натрия, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 0-5°С при перемешивании в течение 1 часа. Не выделяя образовавшийся (L-рамнозопиранозил)-N-нитрозомочевину к реакционной смеси прибавляют небольшими порциями по 0,5-1,0 мл в течение 1 часа охлажденный до 0°С раствор 1,5 г 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в 130 мл этанола, постоянно перемешивая. Реакционную смесь оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Получают 0,689 г (29%) N-(L-рибозопиранозил)-карбамид-2, 6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Тпл =198-199°С. Rf=0,3 (в системе бензол-диоксан 60:1); ИК – спектр см<sup>-1</sup>: 3435 см<sup>-1</sup> (N-H), в области 2962 см<sup>-1</sup> (CH3), в области 1694 см<sup>-1</sup> (CO), в области 1594,0 см<sup>-1</sup> (Ag кольцо), в области 1305,6 см<sup>-1</sup> (C-N-C).

### **2.2.7.3 Синтез N-(D-ксилопиранозил) карбамида-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она**

В круглодонную колбу с обратным холодильником помещают 0,75г ксилозу, 0,04г пара-аминобензойной кислоты, 0,43г винилмочевины, приливают 30мл этилового спирта и 0,4мл концентрированной соляной кислоты.

Смесь нагревают при температуре 75-76°С на водяной бане до полного растворения исходных продуктов на протяжении 2 часов. Охлаждаем раствор до -5°С, к реакционной смеси приливаем 1,25мл уксусной кислоты.

Постепенно добавляя 0,34 г нитрита натрия, перемешивают в течении 1 часа. Раствор 1,46г 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в 50мл этиловом спирте прибавляют по порциям в течении 1 часа к охлажденной реакционной смеси. Реакционную смесь оставляют до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

Выход составляет 2,4г (42%) N- D-ксилопиранозил -2,6-дифенил- 3-изопропилпиперидин-4-она. Rf= 0,59 (в системе бензол-диоксан 60:1) Tпл= 2130С ИК-спектр, см-1: 3422,7 см-1 (N-H), в области 2925,7 см-1 ( $\nu$ asCH<sub>3</sub>), в области 1719,9 см-1 (C=O), в области 1604,7 см-1 (Ar кольцо), в области 1200,9 см-1 (C-N-C) и в области 1083,8 см-1 (C-ON).

#### **2.2.7.4 Синтез N-(β-D-глюкопиранозил)карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную обратным холодильником загружают 0,9 г D-глюкозы, 0,04 г п-аминобензойной кислоты, 0,41 г винилмочевины, 10мл этанола и 0,1 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь нагревают на кипящей водяной бане до полного растворения исходных продуктов в течение 1 часа. Раствор охлаждают до 0<sup>0</sup> С.

К охлажденной до -5<sup>0</sup>С реакционной смеси прибавляют, 1,25 мл ледяной уксусной кислоты. Затем в два приема добавляют 0,6 г нитрита натрия, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 0-5<sup>0</sup>С при перемешивании в течение 1 часа. Не выделяя образовавшийся N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-глюкопиранозил)-N-нитрозомочевину, к реакционной смеси прибавляют небольшими порциями по 0,5-1мл в течение 1 часа охлажденный до 0<sup>0</sup>С раствор 1,5г 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в 50мл этанола, постоянно перемешивая. Реакционную смесь оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Получают 0,9 г (36%) N-(β-D-глюкопиранозил)карбамида 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Rf= 0,72 (в системе бензол-диоксан 40:1) Tпл= 183-184°C ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1727 (C=O); 1240 (C-N); 3434 (N-H); 2961 (C-N).

#### **2.2.7.5 Синтез N-(β-D-галактопиранозил)карбамида 2,6-дифенил-3-**

##### **изопропилпиперидин-4-она.**

Смесь из 1,8 г D – галактозы, 0,08 г п-аминобензойной кислоты, 0,8 г метилмочевины, 30 мл этанола и 0,4 мл концентрированной соляной кислоты загружают в круглодонную колбу с обратным холодильником и нагревают на кипящей водяной бане до полного растворения исходных продуктов в течение 1 часа.

К охлажденной до -5°C реакционной смеси прибавляют 5 мл ледяной уксусной кислоты, 3 г нитрита натрия растворенной в 4 мл воды, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 0-5°C при перемешивании в течение 1 часа. Не выделяя образовавшийся N-метил-N<sup>1</sup>-(β-D-галактопиранозил)-N-нитрозомочевину, к реакционной смеси прибавляют небольшими порциями по 0,5-1мл в течение 1 часа охлажденный до 0°C раствор 2,93 г 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в 50 мл этанола, постоянно перемешивая. Реакционную смесь оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Получают 2,6 г (53%) N-(β-D-галактопиранозил)карбамида 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Rf= 0,72 (в системе бензол-диоксан 40:1) Tпл= 185-186°C. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1726, 1625 (C=O); 1309, 1247 (C-N); 3389 (N-H); 1068 (C-O-C), 3207 (O-H).

#### **2.2.7.6 Синтез N-(β-D-мальтопиранозил)карбамида 2,6-дифенил-3-**

##### **изопропилпиперидин-4-она.**

Смесь из 1,71 г D – мальтозы, 0,04 г п-аминобензойной кислоты, 0,43 г винилмочевины, 10 мл этанола и 0,4 мл концентрированной соляной кислоты загружают в круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, и

нагревают на кипящей водяной бане до полного растворения исходных продуктов в течение 1 часа.

К охлажденной до  $-5^{\circ}\text{C}$  реакционной смеси прибавляют 1,25 мл ледяной уксусной кислоты, 0,3 г нитрита натрия растворенной в 0,96 мл воды, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах  $0-5^{\circ}\text{C}$  при перемешивании в течение 1 часа. Не выделяя образовавшийся N-метил-N<sup>1</sup>-( $\beta$ -D-мальтопиранозил)-N-нитрозомочевину, к реакционной смеси прибавляют небольшими порциями по 0,2 мл в течение 1 часа охлажденный до  $0^{\circ}\text{C}$  раствор 1,5 г 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в 25 мл этанола, постоянно перемешивая. Реакционную смесь оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Получают 0,6 г (42%) N-( $\beta$ -D-мальтопиранозил)карбамида 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографией на пластинке Silufol в системе бензол-диоксан 40:1.  $R_f = 0,64$ .  $T_{пл} = 180-181^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1685 (C=O); 1309, 1241 (C-N); 1305 (C-O-C); 3432, 1037 (O-H); 2960, 1496 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , iCH); 3060, 3031 (C<sub>аром</sub>); 1601, 1500 (Ar кольцо).

#### **2.2.7.7 Синтез N-( $\beta$ -D-лактопиранозил)карбамида 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.**

В круглодонную колбу вместимостью 200 мл нужно поместить 1,71 г лактозы, Пара-аминобензойной кислоты (ПАБК) 0,137 г, винил мочевины 0,43 г, 30 мл этилового спирта и 0,4 моль соляной кислоты. Колбу устанавливаем в водяную баню с обратным холодильником. Нагреваем с помощью водяной бани до  $75^{\circ}\text{C}$ , чтобы спирт не улетучивалось используется обратный холодильник. Поддерживаем такую температуру до полного растворения, растворения идет очень медленно, около двух часов. В это время мы растворяем 1,605 г 2-6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в 45 мл этиловом спирте. Растворение проходит очень медленно, чтобы растворение шло более эффективно можно измельчить 2-6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (агликон) в ступке; также можно повысить температуру, периодически

помещая колбу в водяную баню. Когда оба компонента растворятся, полностью нужно поместить колбу с углеводом в ледяную баню, при этом необходимо снизить температуру до  $-5-10^{\circ}\text{C}$ , добавлением ледяной уксусной кислоты. Растворяем 0,69 мг нитрита натрия в 1мл воде и добавляем туда же. После добавляем растворённый гетероциклический кетон (агликон). Полученный раствор оставляем до полного выпадения осадка.

Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

Выход составляет 1,1728 г (28%) N-( $\beta$ -D-лактопиранозил)карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она кристаллы коричневого цвета.

Rf=0,6 (в системе бензол-диоксан 40:1); Tпл=  $176^{\circ}\text{C}$ . ИК – спектр  $\text{cm}^{-1}$  1035  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C); 3430,6  $\text{cm}^{-1}$  (OH); 1306,9  $\text{cm}^{-1}$  (C–N–C); 756,1  $\text{cm}^{-1}$  (C–H аром), 1592,1  $\text{cm}^{-1}$  (Ar кольцо)

#### **2.2.8.1 Синтез N-( $\beta$ -D-ксилопиранозил) карбамида-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она**

Смешиваем 0,75г ксилозы, 0,068г 4-аминобензолкарбоновой кислоты, 10мл этилового спирта, 0,18мл концентрированной соляной кислоты, 0,3мл ледяной уксусной кислоты в круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником. Реакционную смесь нагреваем на водяной бане один час.

Спустя час в реакционную смесь добавляем 0,43г винилмочевины растворенную в 10мл этилового спирта и продолжаем перемешивание нагревая в пределах  $70-75^{\circ}\text{C}$  около одного часа и двадцати минут. Затем прикапываем при перемешивании 0,34г раствора нитрита натрия, в течение двадцати минут при перемешивании. Реакционную смесь охлаждаем до  $0^{\circ}\text{C}$  в ледяной бане и прикапываем 2мл ледяной уксусной кислоты. Не выделяя образовавшийся N-метил-N<sup>1</sup>-( $\beta$ -D-ксилопиранозил)-N-нитрозомочевину, к реакционной смеси прибавляют небольшими порциями по 0,5-1мл в течение 1 часа охлажденный до  $0^{\circ}\text{C}$  раствор 1,6г 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в 50мл этанола. Ход реакции контролируем тонкослойной хроматографией. По окончании реакции оставляем реакционную смесь для кристаллизации на 14 часов. Выпавший осадок отфильтровываем и

перекристаллизовываем из этанола. Получаем 1,8 г (55%) N-(β-D-ксилопиранозил) карбамида-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она (белый кристаллический осадок) с  $T_{пл}$  168-169°C;  $R_f = 0,79$  в системе растворителя бензол – диоксан (60:1); ИК – спектр ( $см^{-1}$ ): 3416  $см^{-1}$  (N–H); 1242  $см^{-1}$  (C–O–C); 3540  $см^{-1}$  (OH); 1210,16  $см^{-1}$  (C–N); 1210, 1147, 1090  $см^{-1}$  (–C–O–).

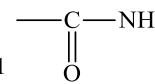
### 2.2.8.2 Синтез N-(β – D- арабинопиранозил)карбамида-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она.

Смешивали 0,75 г арабинозы, p-аминобензойную кислоту 0,02 г, 10 мл этилового спирта, 0,08 мл соляной кислоты в трехгорлой круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником.

Реакционную смесь нагревали на водяной бане в течение часа.

Спустя час в реакционную смесь приливали 0,43 г винилмочевины растворенную в 10 мл этилового спирта и нагревали в течение двух часов в интервале температур 70-75°C. Остудили льдом. Спустя 20 минут прибавляли раствор нитрита натрия и подкисляли 0,12 мл уксусной кислотой. Через 10 минут в течении часа прикапывали раствор кетона в этаноле. По окончании реакции оставили реакционную смесь на льду (-5°C) для кристаллизации на 18 часов. Выпавший осадок отфильтровывали с помощью насоса Камовского, промыли этиловым спиртом и высушили (перекристаллизовывали из этанола).

Были получены белые кристаллы N-(β-D- арабинопиранозил)карбамида -2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она, массой 0,52 г (21,03%). Температура плавления ( $T_{пл}$ ) 188°C, фактор подвижности ( $R_f$ ) 0,36 в системе бензол – диоксан (60:1). С помощью инфракрасной спектроскопии были определены следующие полосы: 3448,3  $см^{-1}$ –N–H, 1209  $см^{-1}$ –C–O–C-, 1719,8  $см^{-1}$



### 2.2.8.3 Синтез N-(β–D–глюкопиранозил) карбамида 2,6–дифенил–3–амилпеперидин–4–она.

В круглодонную трехгорлую колбу, емкостью 200 мл, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником поместили 1,8 г D – глюкозы, 0,14 г p – аминобензойной кислоты, 0,3 мл концентрированной



соляной кислоты и 15 мл абсолютного спирта. Реакционную смесь нагревали на водяной бане при температуре 80°C в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси прикапывали раствор 0,86 г винилмочевины в 10 мл этанола и продолжали при перемешивании нагревать на водяной бане еще в течение двух часов. К охлажденной до 0°C реакционной смеси добавили охлажденный раствор 0,69 г нитрита натрия в 1,5 мл воды и подкислили, прикапов 4 мл охлажденной ледяной уксусной кислоты. Затем в течение двух часов прикапывали охлажденный раствор 3,21 г 2,6 – дифенил – 3 – амилпиперидин – 4 – она в 120 мл этилового спирта и оставили реакционную массу на 16 часов для более полного завершения реакции.

Выпавший белый кристаллический осадок отфильтровали под вакуумом на воронке Бюхнера, промыли этиловым спиртом и высушили. Перекристаллизовали из этанола. Получили 3,5 г (52,2%) N – (β – D – глюкопиранозил) карбамида 2,6 – дифенил – 3 – амилпеперидин – 4 – она с Tпл.170-171°C; Rf = 0,76 в системе растворителей бензол – диоксан (60:1); ИК – спектр см<sup>-1</sup>: 3416 (N–H); 1719,1650 (C=O); 3430 (OH); 1249 (C–O–C); 1209, 1155, 1089 (C–N); 1039,1003 (C–O–H);

#### **2.2.8.4 Синтез N-(β-D-галактопиранозил) карбамида-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она.**

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником смешают 0,9г галактозы в виде порошка, соляную кислоту 0,02г, п-аминобензойную кислоту и спирт. Смесь нагревают 1 час на водяной бане при температуре 75-80°C. Затем к реакционной смеси добавляют раствор винилмочевины массой 0,43г (в 10мл спирта). Процесс нагрева продолжался еще 2 часа. После охлаждения реакционной смеси до 0°C вводят раствор 0,345г нитрита натрия (0,75мл в воде) и подкисляют 0,125мл ледяной уксусной кислотой. В течение последующего часа кетон (ранее растворенный в 60 мл этанола) по каплям приливают к реакционной смеси. По окончании реакции оставляют реакционную смесь для кристаллизации на 14 часов.

Выпавший белый кристаллический осадок отфильтровывают под вакуумом на воронке Бюхнера, промывают этиловым спиртом и высушивают.

Получают 1г (38,16%) N-(β-D-галактопиранозил) карбамида-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она.  $T_{пл}=185-190^{\circ}C$ .  $R_f=0.57$  система: бензол-диоксан (60:1). ИК-спектр  $cm^{-1}$ : 3415  $cm^{-1}$  (O-H); 1710 $cm^{-1}$  (C=O); 3415 $cm^{-1}$  (N-H); 1205  $cm^{-1}$  (C-O-C); 1647 $cm^{-1}$  (C-N);

### **2.8.5. Синтез N-(β-D-мальтопиринозил)карбамида -2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она;**

Смесь из 1,71 г мальтозы и 0,02г p-аминобензойной кислоты, 10г этанола, 0,02 соляной кислоты загружают в круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, и нагревают 1 час на кипящей водяной бане до полного растворения продуктов.

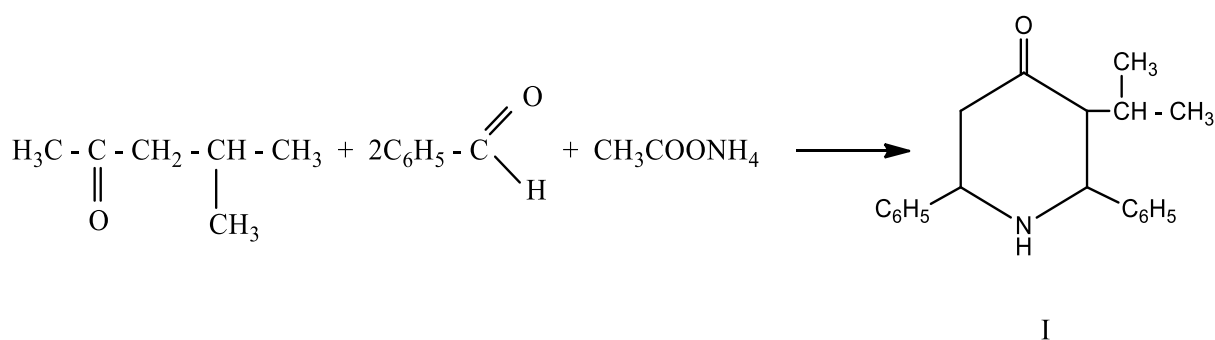
Спустя час к охлажденной реакционной смеси добавляют 0,43г винил мочевины растворенную в 10 мл этилового спирта. Смесь перемешивали еще 2 часа, поддерживая температуру 75°C 2 часа. Затем добавляют 0,34 г нитрит натрия поддерживая температуру -5°C. К охлажденной реакционной смеси прибавляют 0,125 мл ледяной уксусной кислоты После в течении 1 часа добавляют охлажденный раствор 1,605г 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она растворенную в 50 мл этиловом спирте, постоянно перемешивая. Реакционную смесь оставляют на ночь. Выпавший остаток отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают белое кристаллическое вещество N-(β-D-мальтопиринозил) карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографией на пластинке Silufol в системе бензол-диоксан 60:1. Выход 0,295 г (8,6%),  $T_{пл}=197-198^{\circ}C$ ,  $R_f=0,58$  в системе растворителей бензол – диоксан (60:1); ИК – спектр  $cm^{-1}$ : 3418,6 (N-H); 1718 (C=O); 3418,6 (OH); 1202,4 (C-O-C); 1602 (C-N); 1602 (ароматического кольца);

## ГЛАВА III. Обсуждение полученных результатов.

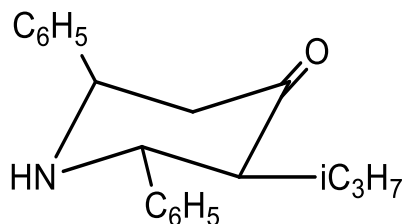
### 3.1 Синтез и свойства 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она

В качестве исходного вещества использовался 4-метилпентанон-2, который взаимодействует с бензальдегидом и ацетатом аммония, образуя 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (I). Анализ литературных данных показывает, что наиболее удобным методом синтеза 2,6-дифенил-изопропилпиперидин-4-она является альдольно – кротоновая конденсация. Реакцию проводили в среде этилового спирта (Схема 1).

Схема 1



Детальным исследованием пространственного строения пиперидона (I) было установлено существование его в устойчивой форме «кресла», в которых обе фенильные и изопропильная группы занимают термодинамически выгодное экваториальное положение.

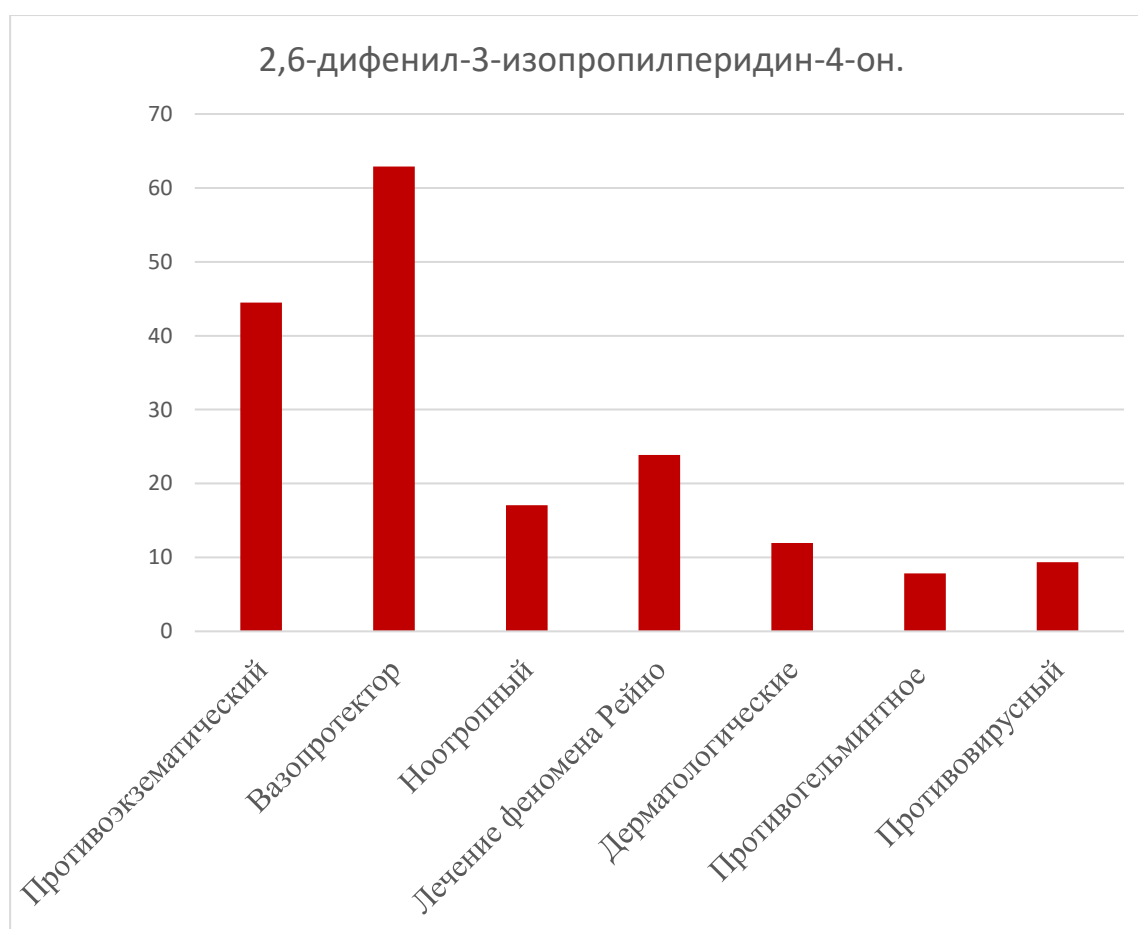


Для исследований в области синтеза производных  $\gamma$ -пиперидонов нами были использованы различные N-замещенные алкильные радикалы: N-метил, N-этил, N-бензил, N-(3'-м-нитро-фенил-3'-оксопентил), ди-(п-N,N-диметиламинофенил), N-(2'-метил-3'-оксобутил), стереоизомерные фенилэтинилпиперидолы, и в гетероцикле: изопропильный и амиловый радикалы.

**Таблица 1. Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS**

| № | Названия соединений                  | Противоэкзаематический | Вазопротектор | Ноотропный | Лечение феномена Рейно | Дерматологические | Противогельминтное | Противовирусный |
|---|--------------------------------------|------------------------|---------------|------------|------------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| 1 | 2,6-дифенил-3-изопропилперидин-4-он. | 44,5                   | 62,9          | 17,07      | 23,85                  | 11,94             | 7,83               | 9,37            |

**Рисунок 1. Диаграмма .Физиологическая активность синтезированных соединений.**



В ИК-спектре поглощения наблюдается полоса в области  $1699\text{см}^{-1}$ , характерная для C=O группы и в области  $3300\text{см}^{-1}$ , характерная для N-H группы.

Результаты анализа компьютерного расчета биологической активности свидетельствуют о том, что вещество 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он обладает потенциальными физиологически активными свойствами такими как: противоземной, вазопротекторной, ноотропной, дерматологической и для лечения феномена Рейно.

Реакция Манниха заключается в конденсации аммиака или первичного или вторичного амина (обычно в виде солянокислой соли) формальдегидом и соединением, содержащим, по крайней мере один достаточно реакционно способной атом водорода. В результате происходит замена активного атома водорода на аминотетильную группу[43]. Маннихом был установлен общий характер реакции. Позднее он заменял формальдегид на другие альдегиды (уксусный, пропионовый, масляный) и, используя различные первичные амины, синтезировал ряд замещенных пиперидона [8].

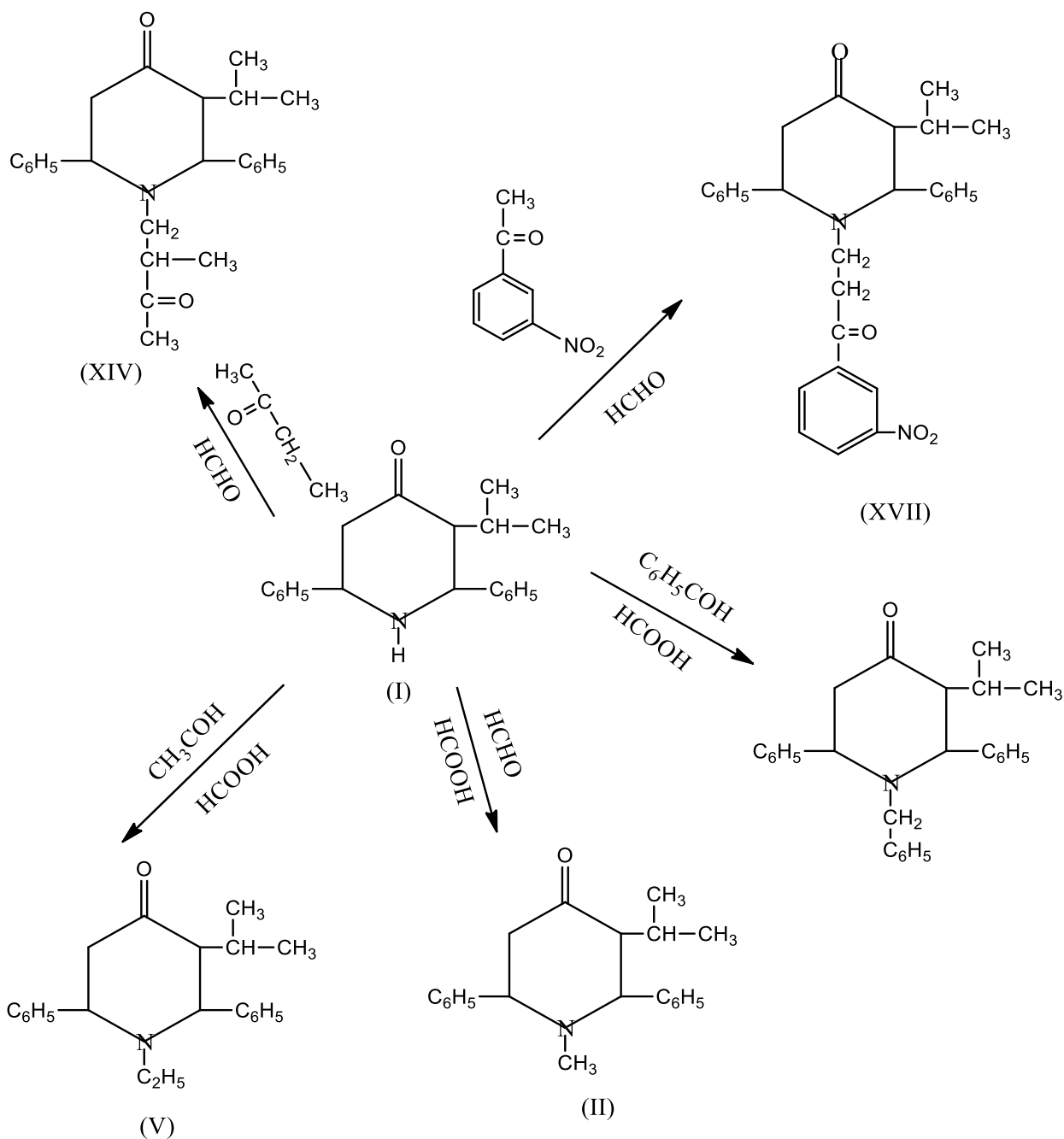
В связи с этим, целью данной работы является получение и исследование некоторых N- замещенных гамма пиперидонов по реакции Манниха. В качестве исходного вещества использовался 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он, которая взаимодействует с различными реагентами образуя N – производную (Схема 2).

Физико – химические характеристики N- замещенных гамма пиперидонов приведены в таблице – 2.

Результаты полученных продуктов показывает, что каждое новое соединение имеет различную температуру плавления и показатель Rf.

## Общая схема получения N- замещенных гамма пиперидонов

Схема 2.



Для синтезированных соединений были сняты ИК-спектры. Анализ ИК-спектров позволяет установить структуру N-производных -2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Характеристические полосы поглощения валентных и деформационных колебаний основных функциональных групп приводятся в таблице – 3.

**Таблица 2 – Физико - химические характеристики N –замещенных– 2,6- дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она**

| №   | Название соединений   | Брутто формула  | Выход % | Mr г/моль | Тпл °С    | Rf     | Вычислено % (найдено)% , N |
|---|---|---|---------|-----------|-----------|--------|----------------------------|
| 1   | 2,6-дифенил-3-изопропилпипе-ридин-4-он                                      | C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO                            | 54      | 293       | 119 – 121 | 0,83   | 4,78 (4,14)                |
| 2   | N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпипе-ридин-4-она                             | C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO                            | 71      | 307       | 108 – 109 | 0,91   | 4,56 (4,46)                |
| 3   | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпипе-ридин-4-она                              | C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NO                            | 15,7    | 323       | 168-169   | 0,54   | 4,33 (4,26)                |
| 4   | N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпипе-ридин-4-она                            | C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> NO                            | 58,2    | 383       | 134-135   | 0,62   | 3,65 (3,32)                |
| 5   | N-(3'-м-нитро-фенил-3'-оксопентил)-2,6-дифенил-3-изопропилпипе-ридин-4-она  | C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | 30      | 470       | 210       | **0,92 | 4,78 (4,14)                |
| 6   | 2,6 – ди – (п – N,N диметиламино-фенил) – 3 – изопропилпипе-ридин – 4 – она | C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O              | 58      | 379       | 29-30     | *0,60  | 11,08 (10,80)              |
| 7   | N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-Изопропилпипе-ридин-4-она           | C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub>               | 45      | 377       | 193-194   | *0,68  | 3,71 (3,35)                |
| Система: бензол:диоксан (40:1); *гексан – диоксан (20:1); **толуол-ацетон (3:1) |   |   |         |           |           |        |                            |

**Таблица 3 – Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах  
N-производных -2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она**

| <b>№</b> | <b>Название соединений</b>   | <b>N – H<br/>ν, см<sup>-1</sup></b> | <b>C – N<br/>ν, см<sup>-1</sup></b> | <b>C=O<br/>ν, см<sup>-1</sup></b> | <b>C-H<br/>аромат<br/>ν, см<sup>-1</sup></b> | <b>C-H<br/>алиф<br/>ν, см<sup>-1</sup></b> | <b>NO<sub>2</sub><br/>ν, см<sup>-1</sup></b> |
|----------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|
| 1        | 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он                                      | 3298,8                              | 1130,4                              | 1698,1                            | 2948,6                                       |  |  |
| 2        | N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она                             |                                     | 1273                                | 1711                              |  |  |  |
| 3        | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она                              |                                     | 1257                                | 1720                              |  |  |  |
| 4        | N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она                            |                                     | 1219                                | 1718                              | 3035   | 2923                                       |  |
| 5        | N-(3'-м-нитро-фенил-3'-оксопентил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она  |                                     | 1299                                | 1719<br>1720                      |  |  | 1357   |
| 6        | 2,6 – ди – (п – N,N диметиламино-фенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она | 3385,9                              |                                     | 1673                              |  | 1364,3                                     |  |
| 7        | N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-Изопропилпиперидин-4-она           |                                     | 1211                                | 1724                              |  |  |  |

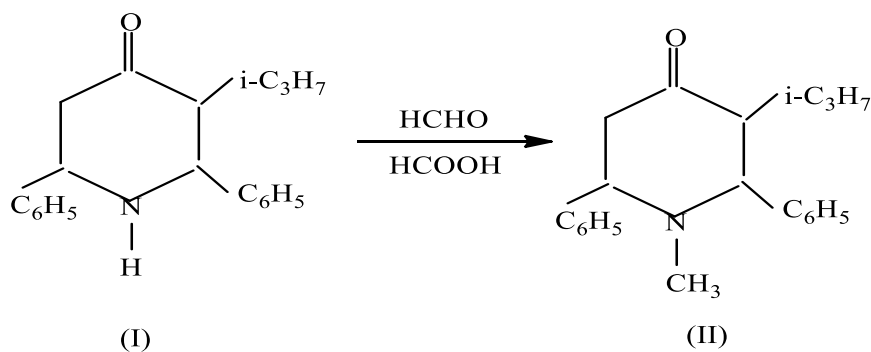


Анализируя ИК – спектр N-производных -2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она можно сделать выводы, что реакция успешно прошла по C-N связи. Об этом свидетельствует смещение полосы поглощения валентных колебаний N-H группы в исходном кетоне 3298,8 см<sup>-1</sup> и появления полос поглощения валентных колебаний C-N в области 1211 -1299 см<sup>-1</sup>.

### 3.2 Синтез стереоизомерных фенилэтинилпиперидонов

Исследование в области синтеза производных  $\gamma$  –пиперидонов продолжены нами синтезом N – метил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она. Синтез (Схема 3) производился путем взаимодействия 2,6 – диденил – 3 – изопропилпиперидин – 4 –она с муравьиным альдегидом в присутствии муравьиной кислоты [44].

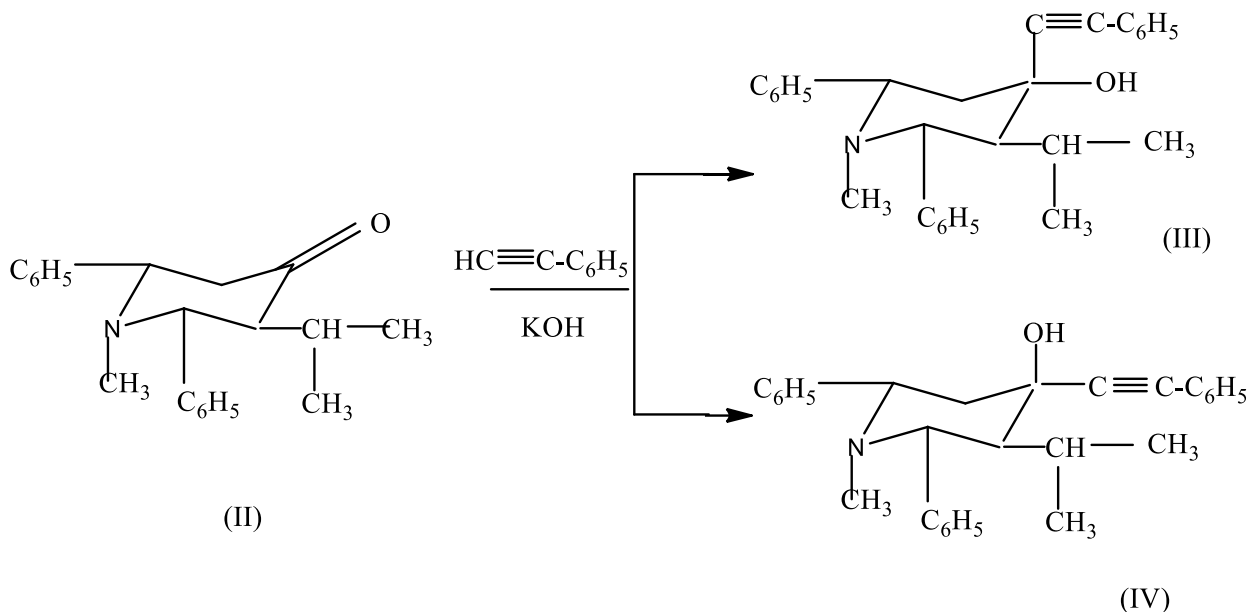
Схема 3.



Индивидуальность синтезированного соединения контролировалось методом тонкослойной хроматографии на не закрепленном слоя окиси алюминия в системе бензол: диоксан (40:1) и методом ИК – спектроскопии. В ИК – спектре поглощения N – метил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она исчезнет полоса поглощения, характерная для N – H группы в области 3350<sup>-1</sup>см.

Далее с целью синтеза новых потенциально физиологически активных веществ синтезированы конденсацией (II) с фенилацетиленом в условиях реакции Фаворского стереоизомерные фенилэтинилпиперидолы (Схема 4). Получены стереоизомеры N – метил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропил – 4 – фенилэтинилпиперидин – 4 – олов (III, IV) с выходом 52%.

#### Схема 4.



При тонкослойном хроматографировании на окиси алюминия индивидуальных изомеров (III) и (IV) были определены значения  $R_f$  в системе бензол:диоксан в соотношении (60:1), соответственно равные 0,75 и 0,82. Согласно правилу Бартона изомеру с экваториальной гидроксильной группой адсорбируются сильнее, чем их аксиальные эпимеры. Следовательно изомеру (III) следует приписать экваториальную ориентацию гидроксильной группы при  $C_4$  атоме углерода пиперидинового цикла, а изомеру (IV) аксиальную. К такому же выводу об ориентации гидроксильных групп у изомеров (III) и (IV) пришли анализируя параметры полос валентных колебаний в ИК – спектрах поглощения. Для изомера (III) валентные колебания  $C - O$  связи находятся в области  $1079\text{ см}^{-1}$ , а для изомера (IV) в области  $1053\text{ см}^{-1}$ . Согласно литературным данным [45] валентные колебания связи  $C - O$  для стереоизомеров с экваториально ориентированным гидроксилем лежат в более высокочастотной области, чем для аксиального. Следовательно изомеру (III) следует приписать экваториальную ориентацию гидроксильной группы, а изомеру (IV) аксиальную.

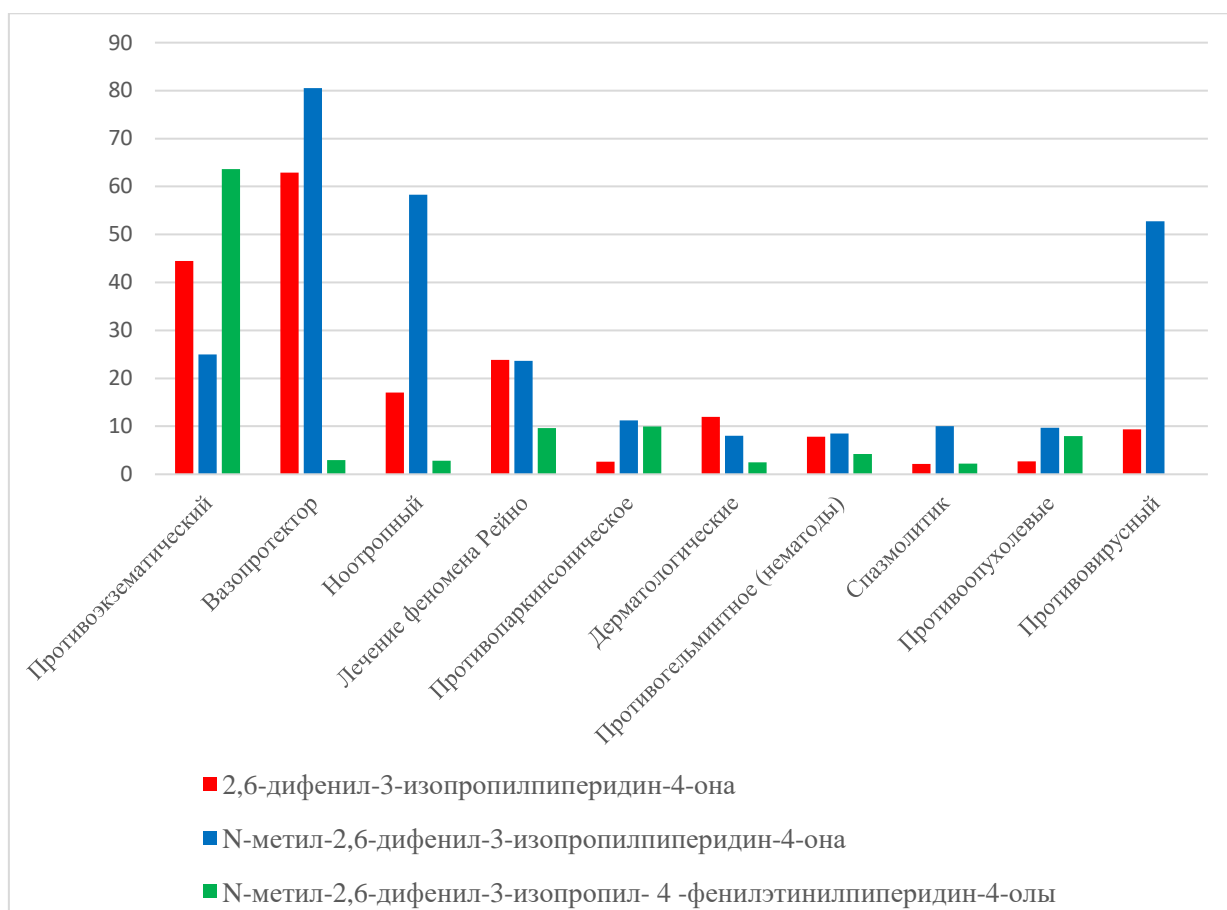
Согласно литературным данным у спиртов с экваториально ориентированным гидроксилем частоты валентных колебаний связи  $O-H$  лежат более низкочастотной области, чем у аксиальных спиртов.

В соответствие с этим, фенилацетиленовый спирт (III), имеющий интенсивную частоту поглощения (O-H) в области  $3412\text{ см}^{-1}$ , должен иметь экваториальный гидроксил.

Эпимерный спирт (IV) имеет полосу поглощения связи O-H с частотой  $3422\text{ см}^{-1}$ , следовательно имеет аксиально ориентированный гидроксил у  $C_4$  атома пиперидинового цикла .

Для получения более объективного понимания о влиянии структуры эпимерных спиртов гетероцикла на биологическую активность были осуществлены расчеты компьютерного прогноза для них, представленные в таблице ( №6 ) и на диаграмме (рисунок 2).

**Рисунок 2. Диаграмма. Физиологическая активность синтезированных соединений.**



**Таблица 4 - Физико - химические характеристики N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных.**

| №  | Названия соединений   | Тпл<br>°С | Выход<br>% | Rf    | Брутто<br>формула                  | Вычислено %<br>(найдено)%, N |
|--|---|-----------|------------|-------|------------------------------------|------------------------------|
| 1  | 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он   | 119 – 121 | 54         | *0,83 | C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO | 4,78 (4,14)                  |
| 2.   | N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он                                     | 108 – 109 | 71         | *0,91 | C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO | 4,56 (4,46)                  |
| 2.1  | N – метил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропил – 4 – фенилэтинилпиперидин – 4 – ол (е) | 127 -128  | 12         | 0,82  | C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> NO | 3,54 (3,60)                  |
| 2.2  | N – метил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропил – 4 – фенилэтинилпиперидин – 4 – ол (а) | 185 -186  | 87         | 0,75  | C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> NO | 3,54 (3,63)                  |
| Система: *бензол:диоксан (40:1), бензол:диоксан (60:1) |   |           |            |       |                                    |                              |

**Таблица 5 - Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производного.**

| №   | Названия соединений   | N – H<br>v, см <sup>-1</sup> | C – N<br>v, см <sup>-1</sup> | C = O<br>v, см <sup>-1</sup> | C <sub>ар</sub> -H<br>v, см <sup>-1</sup> | O – H<br>v, см <sup>-1</sup> | C≡C<br>v, см <sup>-1</sup> | C-O<br>v, см <sup>-1</sup> |
|-----|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1.  | 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он   | 3298,8                       | 1130,4                       | 1698,1                       | 2948,6                                    |                              |                            |                            |
| 2.  | N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он                                     |                              | 1273                         | 1711                         |   |                              |                            |                            |
| 2.1 | N – метил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропил – 4 – фенилэтинилпиперидин – 4 – ол (е) |                              | 1265                         |                              |   | 3412                         | 2099                       | 1079                       |
| 2.2 | N – метил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропил – 4 – фенилэтинилпиперидин – 4 – ол (а) |                              | 1265                         |                              |   | 3422                         | 2222                       | 1053                       |

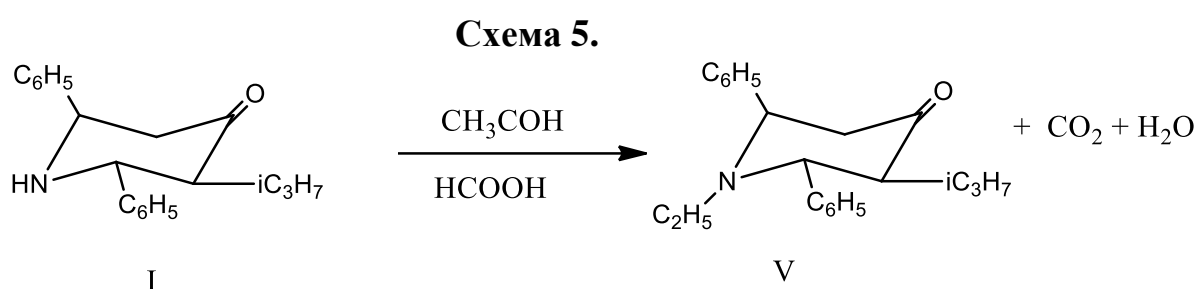
**Таблица 6 – Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS в % ( Pa/Pi).**

| №   | Названия соединений   | Противозематический              | Вазопротектор                    | Ноотропный                       | Лечение феномена Рейно           | Противопаркинсоническое          | Дерматологические                | Противогельминтное (нематоды)   | Спазмолитик                     | Противоопухолевые               | Противовирусный                  |
|-----|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1   | 2,6-дифенил-3-изопропилпiperидин-4-он.                          | 0,801/<br>0,018<br><b>44,5%</b>  | 0,692/<br>0,011<br><b>62,9%</b>  | 0,700/<br>0,041<br><b>17,07%</b> | 0,334/<br>0,014<br><b>23,85%</b> | 0,243/<br>0,093<br><b>2,61%</b>  | 0,466/<br>0,039<br><b>11,94%</b> | 0,384/<br>0,049<br><b>7,83%</b> | 0,310/<br>0,142<br><b>2,18%</b> | 0,343/<br>0,128<br><b>2,67%</b> | 0,375/<br>0,040<br><b>9,37%</b>  |
| 2   | N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпiperидин-4-она                  | 0,749/<br>0,030<br><b>24,96%</b> | 0,725/<br>0,009<br><b>80,55%</b> | 0,817/<br>0,014<br><b>58,3%</b>  | 0,331/<br>0,014<br><b>23,64%</b> | 0,358/<br>0,019<br><b>11,21%</b> | 0,410/<br>0,051<br><b>8,03%</b>  | 0,390/<br>0,046<br><b>8,47%</b> | 0,430/<br>0,043<br><b>10%</b>   | 0,310/<br>0,032<br><b>9,68%</b> | 0,475/<br>0,009<br><b>52,77%</b> |
| 2.1 | N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил- 4 -фенил-этинилпiperидин-4-олы | 0,827/<br>0,013<br><b>63,61%</b> | 0,340/<br>0,116<br><b>2,93%</b>  | 0,462/<br>0,163<br><b>2,83%</b>  | 0,299/<br>0,031<br><b>9,64%</b>  | 0,309/<br>0,031<br><b>9,96%</b>  | 0,266/<br>0,108<br><b>2,46%</b>  | 0,334/<br>0,079<br><b>4,22%</b> | 0,313/<br>0,139<br><b>2,25%</b> | 0,294/<br>0,037<br><b>7,94%</b> | 0,362/<br>0,047<br><b>7,70%</b>  |

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

В качестве исходного вещества использовался 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он взаимодействием уксусным альдегидом в присутствии муравьиной кислотой.

Из анализа литературных данных известно, что наиболее удобным методом синтеза соединения (I) является альдольно-кратоновая конденсация. Вещество (V) обладает потенциальными физиологически активными свойствами (Схема 5).



Индивидуальность соединения (I) подтверждается методом тонкослойной хроматографии (на незакрепленном слое окиси алюминия) в системе бензол:диоксан 40:1 и методом ИК-спектроскопии.

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

С целью получения новых биологически активных веществ, у которых предполагаются хорошие антидепрессивные свойства были синтезированы изомерные соединения (VI-VII).

При восстановлении соединения (V) были получены изомеры (VI-VII). Реакция проводилась натрием в абсолютном этиловом спирте.

В качестве исходного вещества использовался N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (V) который взаимодействует с водородом в среде абсолютного этилового спирта в присутствии металлического натрия.

N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он в пространстве существует в устойчивой форме «кресла». Атака карбонильной группы N – этил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она при реакции

восстановления может осуществляться как с аксиальной, так и с экваториальной стороны. В результате реакции образуется смесь стереоизомерных спиртов пиперидинового ряда.

Исходя из литературных данных, согласно которому, натрий, являясь поставщиком электронов, атакует гетероатом. При этом восстановление карбонильной группы протекает в несколько стадий. На первой стадии передача электрона приводит к ион – радикалу. Далее анион радикал способен связывать второй электрон, давая дион. На следующей стадии дион, являющийся восстановленной формой, легко связывает два протона, отбирая их у растворителя (в нашем случае этилового спирта)[46].

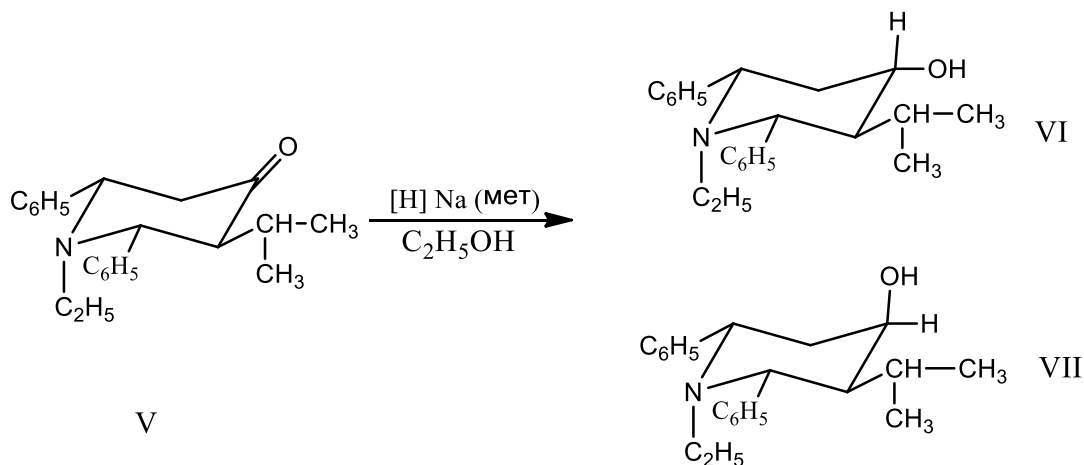
Изучение состава продуктов реакции показало, что в результате образуются смесь стереоизомерных спиртов (а) и (е) расположением гидроксильной группы (Схема б), из которой индивидуально выделено методом «дробной кристаллизацией».

Известно, что спирты с аксиальной гидроксильной группой адсорбируются слабее, чем спирты с экваториальной гидроксильной группой, поэтому спирту R<sub>f</sub> которой равно 0,69 приписали структуру аксиальным расположением гидроксильной группы, а спирту значения R<sub>f</sub> которой равно 0,54 приписали структуру экваториальном расположением гидроксильной группы. В ИК-спектрах валентные колебание С-О связи у изомеров экваториально расположенным гидроксидом имеет более высокую частоту (1020-1050 см<sup>-1</sup>) по сравнению аксиальными (950-1000 см<sup>-1</sup>). А валентные колебание О-Н связи у изомеров с экваториально расположенным гидроксидом имеет более низкую частоту по сравнению аксиальной расположенной гидроксильной группой.

Индивидуальность соединения (VI-VII) контролировались методом тонкослойной хроматографии (на незакрепленном слое окиси алюминия) в системе бензол:диоксан 40:1 и методом ИК-спектроскопии.



Схема 6.



### Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидин.

В дальнейшем для подтверждения пространственной ориентации заместителей при С<sub>4</sub> соединений (VI-VII) атома гетероцикла было проведена реакция ацилирования с хлористым бензоилом.

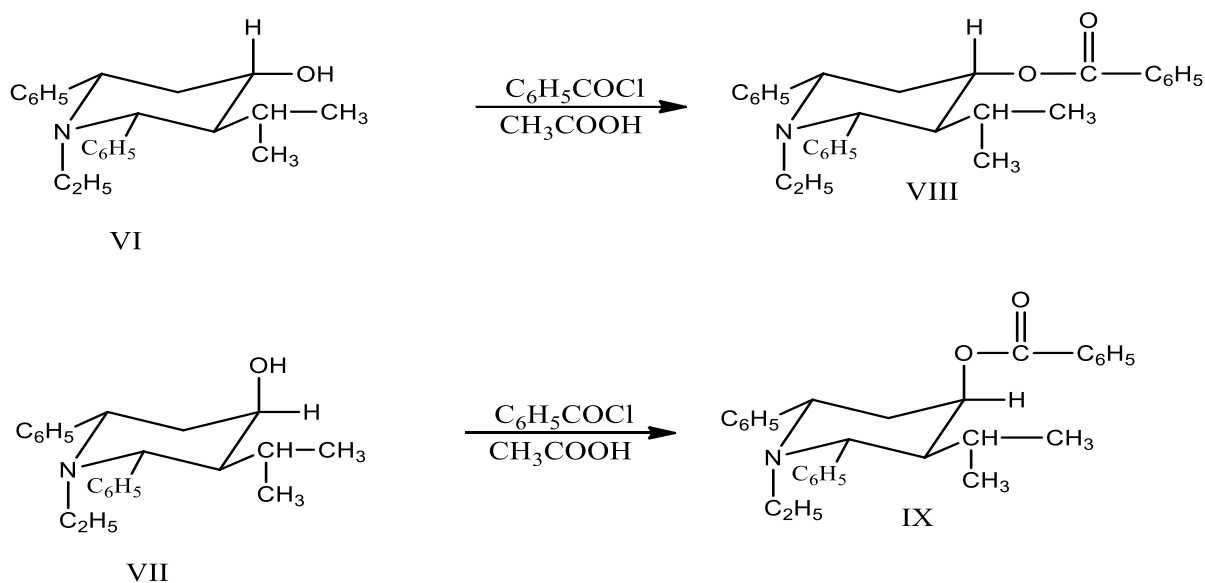
Синтез N – этил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропил – 4 – О – бензоилпиперидина проводился с использованием свежеперегнанного бензоила в присутствии ледяной уксусной кислоты (Схема 7). Ледяная уксусная кислота необходима для того, чтобы реакция пошла по гидроксильной группе спирта. Реакция проводилась при температуре 100°С.

Ход синтеза и чистоту полученных соединений (VIII-IX) контролировались методом тонкослойной хроматографии (на незакрепленном слое окиси алюминия) в системе бензол:диоксан 40:1 и методом ИК-спектроскопии.

Из литературных данных известно, что в ИК-спектрах сложных эфиров экваториальных спиртов наблюдается синглетная полоса в области 1200-1260 см<sup>-1</sup>, а для сложных эфиров аксиальных спиртов мультиплетная полоса в той же области [1].

И так у изомера (VIII) в ИК-спектре наблюдаются следующие полосы поглощения: (C–O–C) 1243, 1250 см<sup>-1</sup>. А у изомера (IX) в ИК-спектре наблюдаются следующие полосы поглощения: (C–O–C) 1200 см<sup>-1</sup>.

### Схема 7.



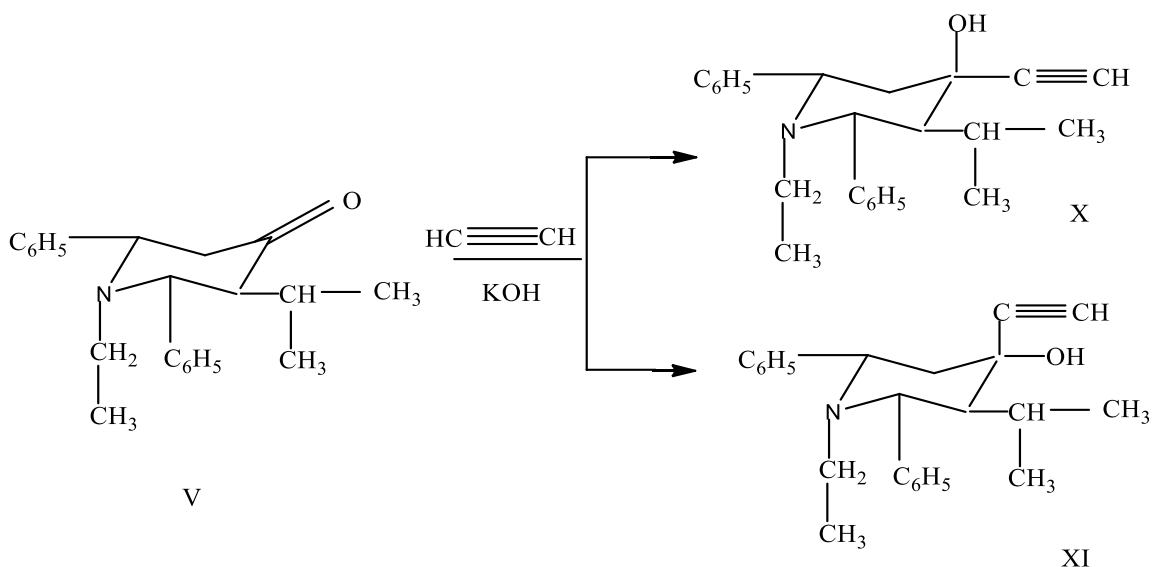
N-этил -2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (V) был взят для изучения направленности нуклеофильного присоединения ацетиленовых углеводородов по карбонильной группе (Схема 8). Конденсацией пиперидона (V) с ацетиленом в условиях реакции Фаворского было получено 7,8г смеси изомеров N-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4- олов (X,XI), отличающихся расположением гидроксильной группы у C<sub>4</sub> атома углерода пиперидинового цикла.

Дробной кристаллизацией из абсолютного этанола был выделен N-этил-2,6-дифенил-3- изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (X) сТ.пл.-121-122 °С, R<sub>f</sub>=0,57 и К-этил-2,6-дифенил3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (XI) сТ.пл.-124-125 °С, R<sub>f</sub>=0,39. Индивидуальность стереоизомерных ацетиленовых спиртов контролировалось хроматографированием в тонком слое окиси алюминия в системе бензол:диоксан (60:1)

По литературным данным [45] спирты с аксиально ориентированным гидроксилем имеют большие R<sub>f</sub>, значение чем спирты с экваториальным гидроксилем. На основании этого ацетиленовому пиперидолу (XI), имеющему меньшую величину R<sub>f</sub>, приписываем экваториальное расположение

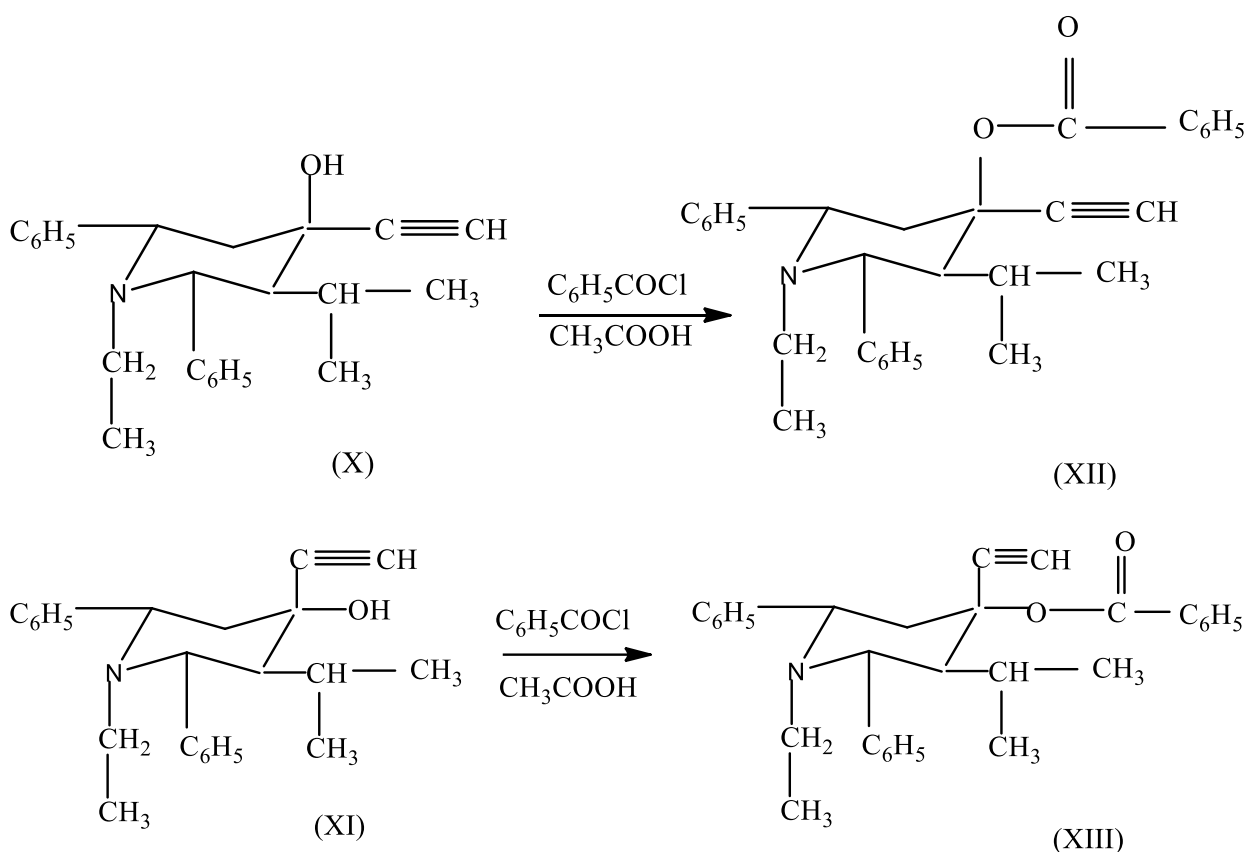
гидроксильной группы. Стереизомеру (X) с большим значением Rf-аксиальную ориентацию гидроксила.

**Схема 8.**



Таким образом, выделенные изомеры ацетиленового пиперидола являются эписмерами по C<sub>4</sub>. Изучение их ИК-спектров, по правильность предположений по пространственной ориентации гидроксильной группе у C<sub>4</sub> 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 [47]. В соответствии с этим ацетиленовый спирт (X), имеющий интенсивную полосу связи О-Н в области 3429см<sup>-1</sup> и полосу поглощения связи С-О в области 1021см<sup>-1</sup>, должен иметь аксиально ориентированный гидроксил, а спирт (XI) имеющий интенсивную полосу поглощения связи О-Н с частотой 3343см<sup>-1</sup> и полосу поглощения связи С-О в области 1042 см<sup>-1</sup>, имеет экваториально ориентированный гидроксил у C<sub>4</sub> атома пиперидинового цикла. В дальнейшем для подтверждения пространственной ориентации заместителей при C<sub>4</sub> атома гетероцикла соединений (X-XI) была проведена реакция ацилирования хлористым бензоилом. Реакция проводилась при температуре 100°С в присутствии ледяной уксусной кислоты (Схема 9).

**Схема 9.**



Ход синтеза и чистота полученных соединений (XII-XIII) 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 (XII) имеющему в сложном эфире полосы поглощения (O-C-O) связи в областях  $1248\text{см}^{-1}$ ,  $1257\text{см}^{-1}$  конфигурацию с аксиально расположенным гидроксилом, а его эпимеру (XIII) имеющему в сложном эфире полосы поглощения (O-C-O) связи в области  $1251\text{см}^{-1}$  конфигурацию с экваториально расположенным гидроксилом при  $\text{C}_4$  атоме пиперидинового кольца.

**Таблица 7 – Физико - химические характеристики N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных.**

| <b>№</b>   | <b>Названия соединений</b>   | <b>Тпл<br/>°С</b> | <b>Выход<br/>%</b> | <b>Rf</b> | <b>Брутто<br/>формула</b>                        | <b>Вычислено %<br/>(найдено)%, N</b> |
|--|--|-------------------|--------------------|-----------|--|--------------------------------------|
| 3  | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она                      | 115-116           | 71,6               | *0,72     | C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> NO.              | 4,3 (4,4)                            |
| 3.1  | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ол (е)                   | 168-169           | 15,7               | *0,54     | C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NO               | 4,33 (4,26)                          |
| 3.2  | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ол (а)                   | 198               | 7,3                | *0,69     | C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NO               | 4,33 (4,25)                          |
| 3.3  | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидин (е)            | 107               | 66                 | 0,21      | C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub>  |                                      |
| 3.4  | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидин (а)            | 123               | 5,3                | 0,34      | C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub>  |                                      |
| 3.5  | N-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4- ол (е)       | 121-122           | 61,5               | 0,39      | C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> NO               | 4,3 (3,9)                            |
| 3.6  | N-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4- ол (а)       | 124-125           | 38                 | 0,57      | C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> NO               |                                      |
| 3.7  | N-этил-2,6-дифенил-3- изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол бензоил (е) | 199               | 41,6               | *0,45     | C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N | 3,10 (3,05)                          |
| 3.8  | N-этил-2,6-дифенил-3- изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол бензоил (а) | 216               |                    | *0,62     | C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N | 3,10 (3,07)                          |
| Система: *бензол:диоксан (40:1), бензол:диоксан (60:1) |  |                   |                    |           |  |                                      |

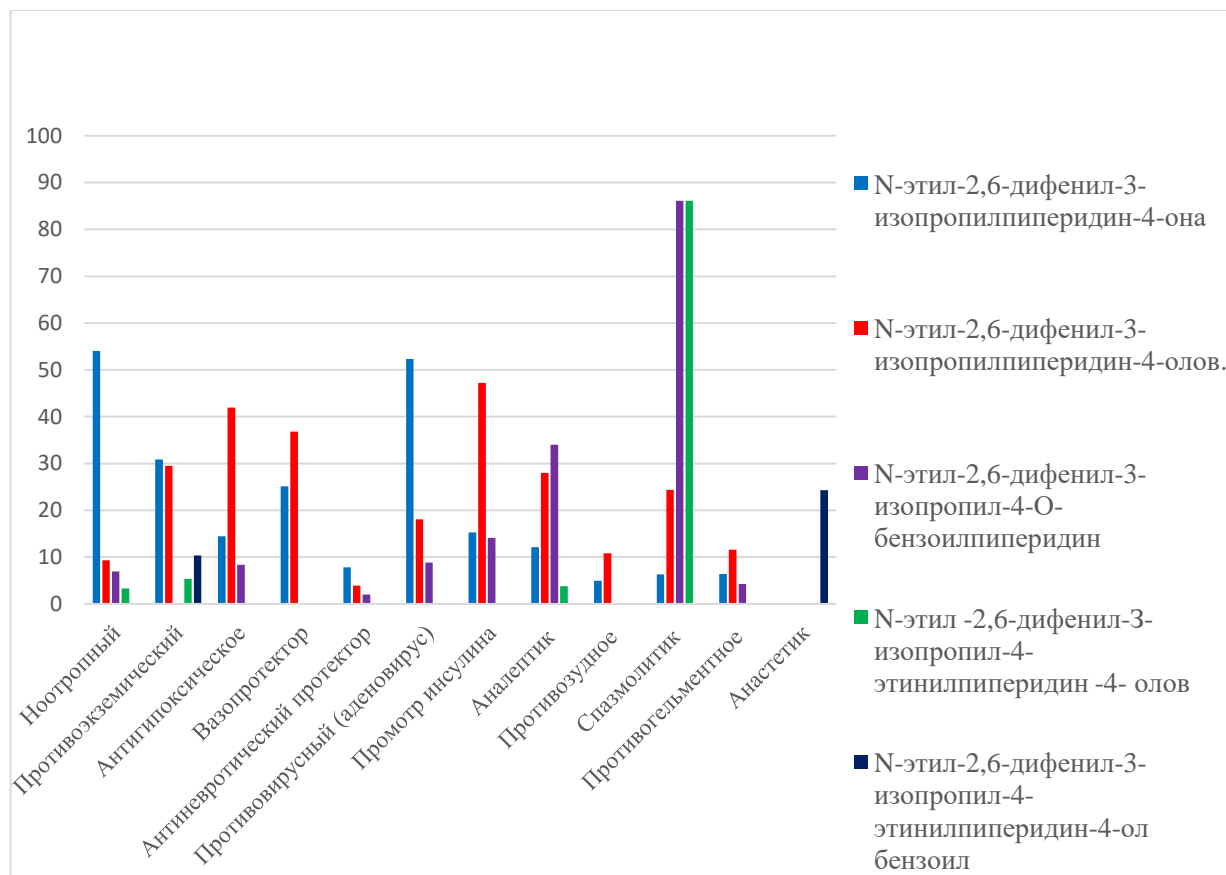
**Таблица 8 - Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных**

| №   | Названия соединений  | C=O<br>v, см <sup>-1</sup> | N-C<br>v, см <sup>-1</sup> | C-O<br>v, см <sup>-1</sup> | O-H<br>v, см <sup>-1</sup> | C≡C<br>v, см <sup>-1</sup> | C - O - C<br>v, см <sup>-1</sup> |
|-----|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| 3   | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она                      | 1720                       | 1257                       |                            |                            |                            |                                  |
| 3.1 | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ол (е)                   |                            |                            | 1050                       | 3386                       |                            |                                  |
| 3.2 | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ол (а)                   |                            |                            | 1028                       | 3400                       |                            |                                  |
| 3.3 | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидин (е)            |                            |                            |                            |                            |                            | 1257                             |
| 3.4 | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидин (а)            |                            |                            |                            |                            |                            | 1243,<br>1250                    |
| 3.5 | N-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4- ол (е)       |                            | 1227                       |                            | 3343                       | 3243                       |                                  |
| 3.6 | N-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4- ол (а)       |                            | 1227                       |                            | 3429                       | 3300                       |                                  |
| 3.7 | N-этил-2,6-дифенил-3- изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол бензоил (е) |                            |                            |                            |                            |                            | 1253                             |
| 3.8 | N-этил-2,6-дифенил-3- изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол бензоил (а) |                            |                            |                            |                            |                            | 1240<br>2347                     |

**Таблица 9 – Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS в % (Pa/Pi).**

| <b>№</b> | <b>Названия соединений</b>                                    | <b>Ноотропный</b> | <b>Противоэземический</b> | <b>Антигипоксическое</b> | <b>Вазопротектор</b> | <b>Антиневротический протектор</b> | <b>Противовирусный (аденовирус)</b> | <b>Промотр инсулина</b> | <b>Аналептик</b> | <b>Противозудное</b> | <b>Спазмолитик</b> | <b>Противогельментное</b> | <b>Анастетик</b> |
|----------|---|-------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|------------------|----------------------|--------------------|---------------------------|------------------|
| 3        | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она                 | 54,06             | 30,84                     | 14,47                    | 25,13                | 7,85                               | 52,33                               | 15,28                   | 12,15            | 4,92                 | 6,30               | 6,4                       | 0                |
| 3.1      | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-олов.               | 9,30              | 29,5                      | 41,93                    | 36,82                | 3,94                               | 18,09                               | 47,23                   | 28               | 10,8                 | 24,36              | 11,58                     | 0                |
| 3.3      | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидин           | 6,94              | 0                         | 8,35                     | 0                    | 2,04                               | 8,83                                | 14,12                   | 34               | 0                    | 86,13              | 4,29                      | 0                |
| 3.5      | N-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4- олов    | 3,29              | 5,33                      | 0                        | 0                    | 0                                  | 0                                   | 0                       | 3,78             | 0                    | 86,13              | 0                         | 0                |
| 3.7      | N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол бензоил | 0                 | 10,36                     | 0                        | 0                    | 0                                  | 0                                   | 0                       | 0                | 0                    | 0                  | 0                         | 24,29            |

**Рисунок 3 – Диаграмма. Физиологическая активность синтезированных соединений.**

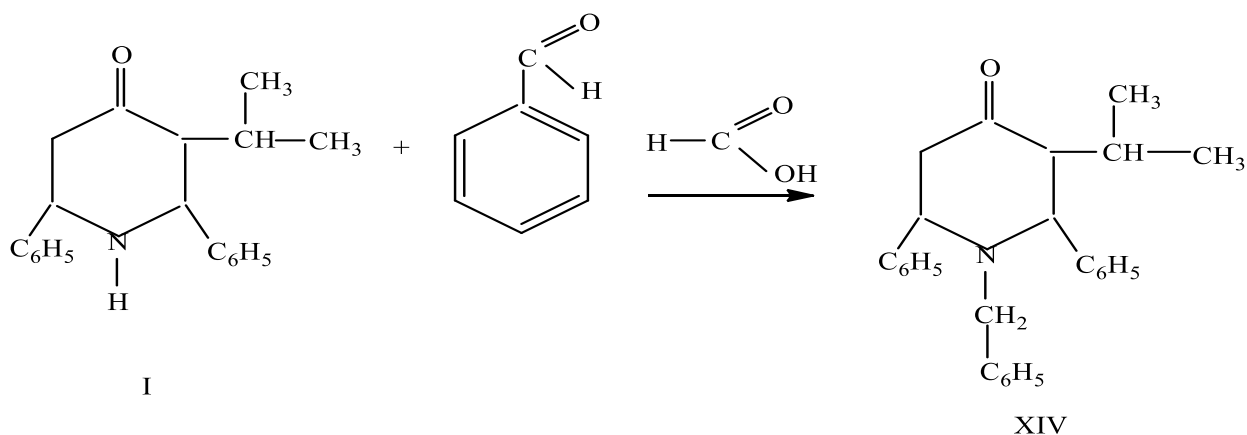


### **Синтез N- бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных.**

В области синтеза производных  $\gamma$  – пиперидона (I) нами был синтезирован N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (XIV). Синтез вещества (XIV) (Схема 10) проводился путем взаимодействия 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она с бензальдегидом, присутствии муравьиной кислоты. Синтез проводился по механизму реакции Манниха.



### Схема 10



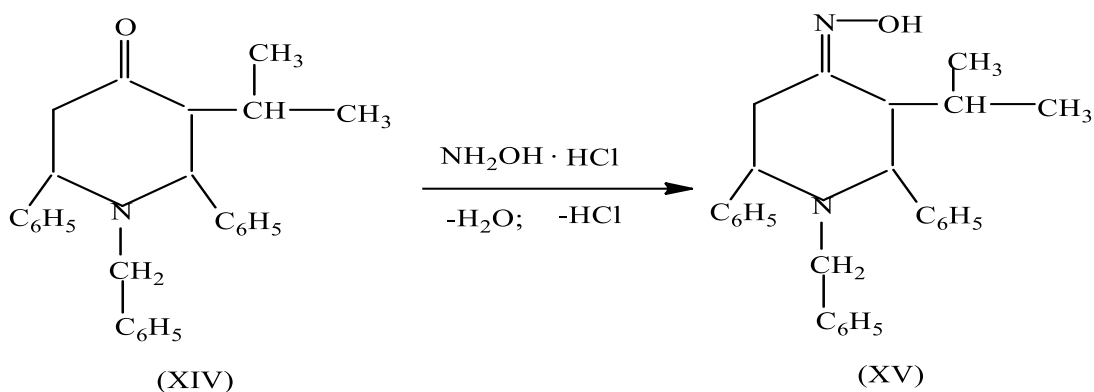
В ИК – спектре поглощения N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она присутствуют полосы  $1718\text{ см}^{-1}$  характерные для C=O связи,  $1219\text{ см}^{-1}$  (C=N),  $3035\text{ см}^{-1}$  ( $C_{\text{аром}}\text{-H}$ ),  $2923\text{ см}^{-1}$  ( $C_{\text{али}}\text{-H}$ ).

***Синтезы оксимов, фенилгидразонов, семикрбазонов N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.***

Из литературных данных известно, что продукты реакции нуклеофильного присоединения к соединениям содержащим аминогруппы и его производных по карбонильной группе обладают целебными свойствами [48]. В их числе препараты центрального, периферического и нейротропного действия; средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (противоаритмические, антигипертензивные) спазмолитики, диуретики, бронхолитики, противоязвенные средства и ряд других [49].

С целью синтеза новых потенциально физиологически активных веществ был получен оксим N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (XV) (Схема 11). Реакция проводилась солянокислым гидроксиламином в среде этилового спирта.

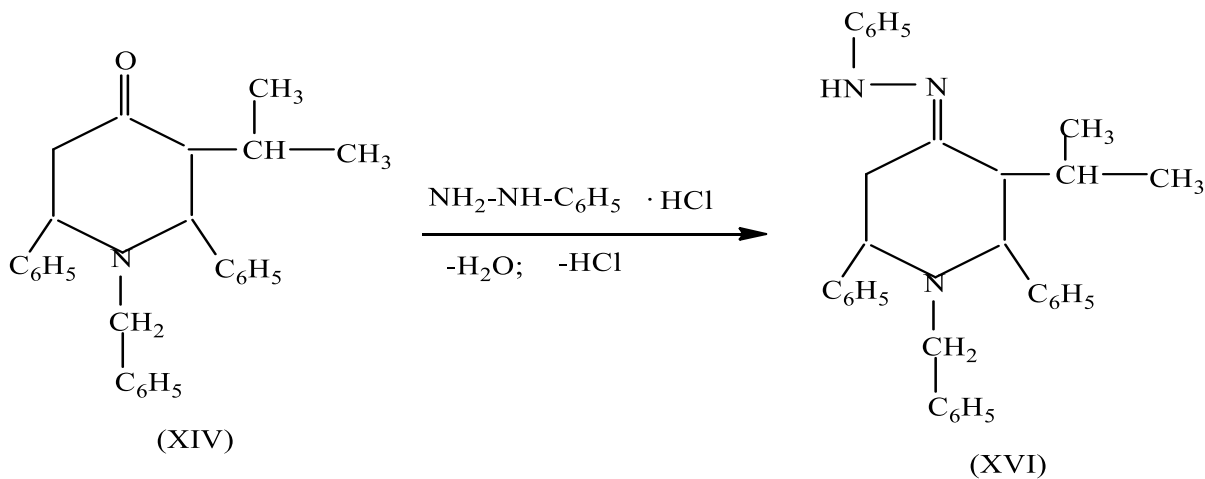
### Схема 11



В ИК – спектре поглощения оксима N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она присутствуют полосы характерные для связи  $3447 \text{ см}^{-1}$  (N –OH),  $1654 \text{ см}^{-1}$  (C=N),  $1218 \text{ см}^{-1}$  (N-C).

По аналогии с оксимом был получен фенилгидрозон N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (XVI). Соединение (XIV) взаимодействует с солянокислым фенилгидразином, с образованием фенилгидрозна N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (XVI) (Схема 12) в среде этилового спирта.

### Схема 12



В ИК – спектре поглощения фенилгидрозна N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она присутствуют полосы характерные для связи  $1620 \text{ см}^{-1}$  (C=N), а также полоса в области  $1559 \text{ см}^{-1}$  которую следует отнести к колебаниям N-N.

**Таблица 10 - Физико - химические характеристики N – бензил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она и его производного.**

| <b>№</b>   | <b>Названия соединений</b>                                    | <b>Тпл<br/>°С</b> | <b>Выход<br/>%</b> | <b>Rf</b> | <b>Брутто<br/>формула</b>                        | <b>Вычислено %<br/>(найдено)%, N</b> |
|--|---|-------------------|--------------------|-----------|--|--------------------------------------|
| 4  | N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она               | 133-135           | 58,2               | *0,62     | C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> NO               | 3,65 (3,32)                          |
| 4.1  | Оксим N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она         | 176 – 178         | 65                 | 0,48      | C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O | 7,03 (6,75)                          |
| 4.2  | Фенилгидрозна N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она | 163 – 164         | 62                 | 0,36      | C <sub>33</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub>   | 8,89 (8,65)                          |
| Система: *бензол:диоксан (40:1), гептан – диоксан (20:1) |   |                   |                    |           |  |                                      |

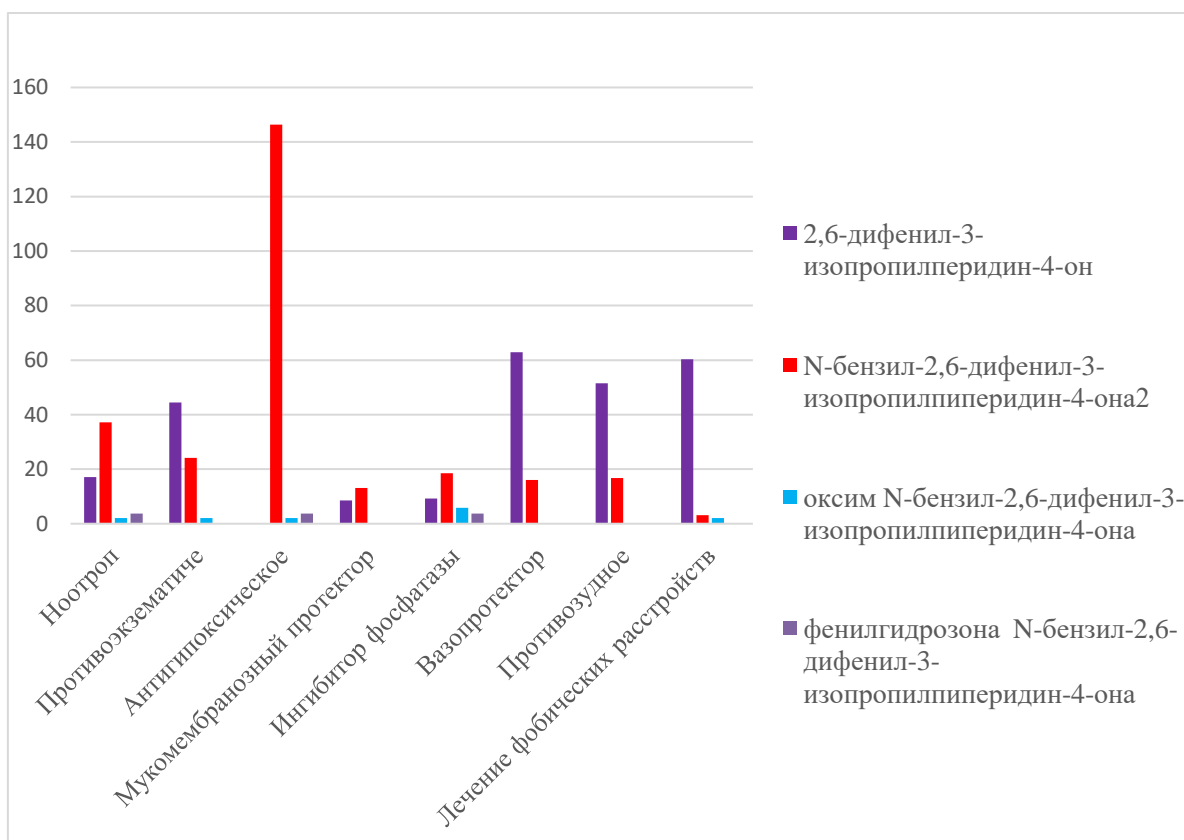
**Таблица 11 - Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N – бензил – 2,6 – дифенил – 3 –  
изопропилпиперидин – 4 – она и его производного.**

| <b>№</b> | <b>Названия соединений</b>                                    | <b>C=O<br/>v, см<sup>-1</sup></b> | <b>C – N<br/>v, см<sup>-1</sup></b> | <b>C<sub>аром</sub>-H<br/>v, см<sup>-1</sup></b> | <b>C<sub>али</sub>-H<br/>v, см<sup>-1</sup></b> | <b>N –OH<br/>v, см<sup>-1</sup></b> | <b>C=N<br/>v, см<sup>-1</sup></b> | <b>N-N<br/>v, см<sup>-1</sup></b> |
|----------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|--|---|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 4        | N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она               | 1718                              | 1219                                | 3035   | 2923  |                                     |                                   |                                   |
| 4.1      | Оксим N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она         |                                   | 1218                                |  |   | 3447                                | 1654                              |                                   |
| 4.2      | Фенилгидрозна N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она |                                   |                                     |  |   |                                     | 1620                              | 1559                              |

Таблица 12 - Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS в % (Pa/Pi).

| №   | Названия соединений   | Ноотропный              | Противоэземагически<br>й | Антигипоксическое       | Муко мембранозный<br>протектор | Ингибитор фосфатазы     | Вазопротектор          | Противозудное           | Лечение фобических<br>расстройств |
|-----|---|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| 1   | 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он.                            | 0,700<br>0,041<br>17,07 | 0,801<br>0,018<br>44,5   | 0                       | 0,533<br>0063<br>8,5           | 0,533<br>0,026<br>9,26  | 0,692<br>0,011<br>62,9 | 0,566<br>0,011<br>51,50 | 0,542<br>0,009<br>60,30           |
| 4   | N-бензил-2,6-дифенил-3-<br>изопропилпиперидин-4-она               | 0,780<br>0,021<br>37,14 | 0,748<br>0,031<br>24,12  | 0,732<br>0,005<br>146,4 | 0,707<br>0,054<br>13,09        | 0,630<br>0,034<br>18,52 | 0,528<br>0,033<br>16   | 0,519<br>0,031<br>16,74 | 0,519<br>0,163<br>3,18            |
| 4.1 | Оксим N-бензил-2,6-дифенил-3-<br>изопропилпиперидин-4-она         | 0,416<br>0,199<br>2,09  | 0,433<br>0,214<br>2,02   | 0,433<br>0,214<br>2,02  | 0                              | 0,526<br>0,091<br>5,78  | 0                      | 0                       | 0,433<br>0,214<br>2,02            |
| 4.2 | Фенилгидрозна N-бензил-2,6-дифенил-3-<br>изопропилпиперидин-4-она | 0,473<br>0,129<br>3,66  | 0                        | 0,473<br>0,129<br>3,66  | 0                              | 0,473<br>0,129<br>3,66  | 0                      | 0                       | 0                                 |

**Рисунок 4 – Диаграмма. Физиологическая активность синтезированных соединений.**

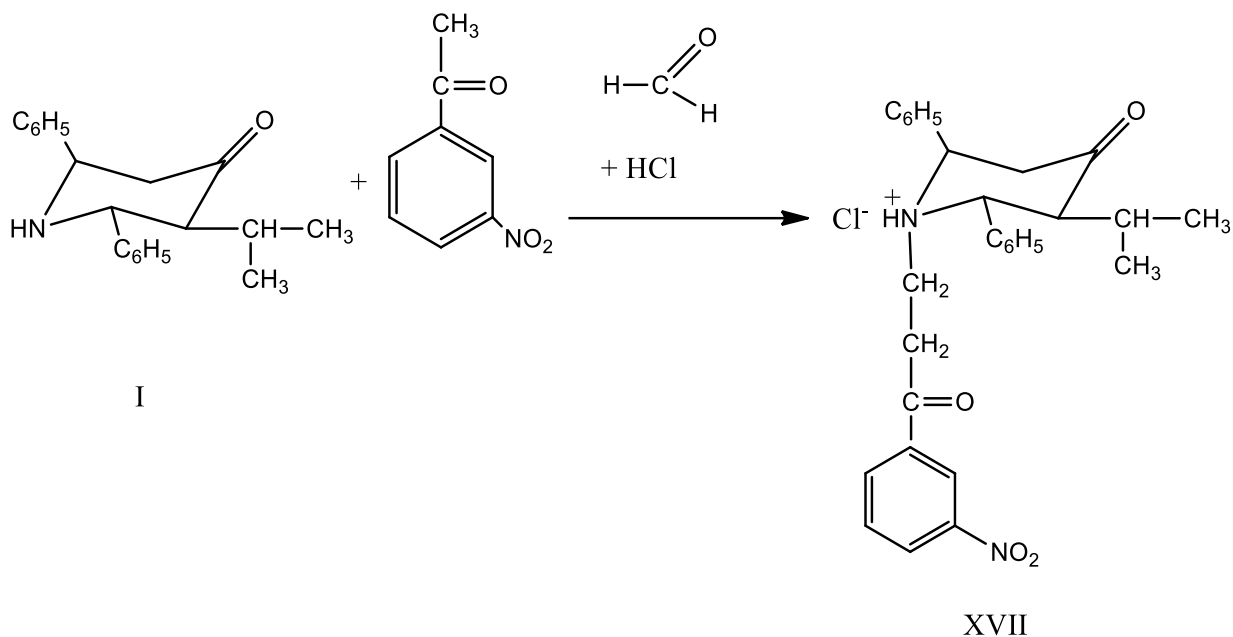


### **Синтез N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производные.**

Целью данной работы является получение и исследование некоторых стереоизомерных ацетиленовых спиртов пиперидинового ряда, полученных на основе N-(3'-м-нитрофенил-3'- оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-она и проведен их анализ( Схема 13).

В качестве исходного вещества использовался 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он, которая взаимодействует с м-нитроацетофеноном и параформом , в качестве катализатора была взята соляная кислота. Реакция осуществлялось по реакции Манниха в среде абсолютизированного изопропанола.

### Схема 13



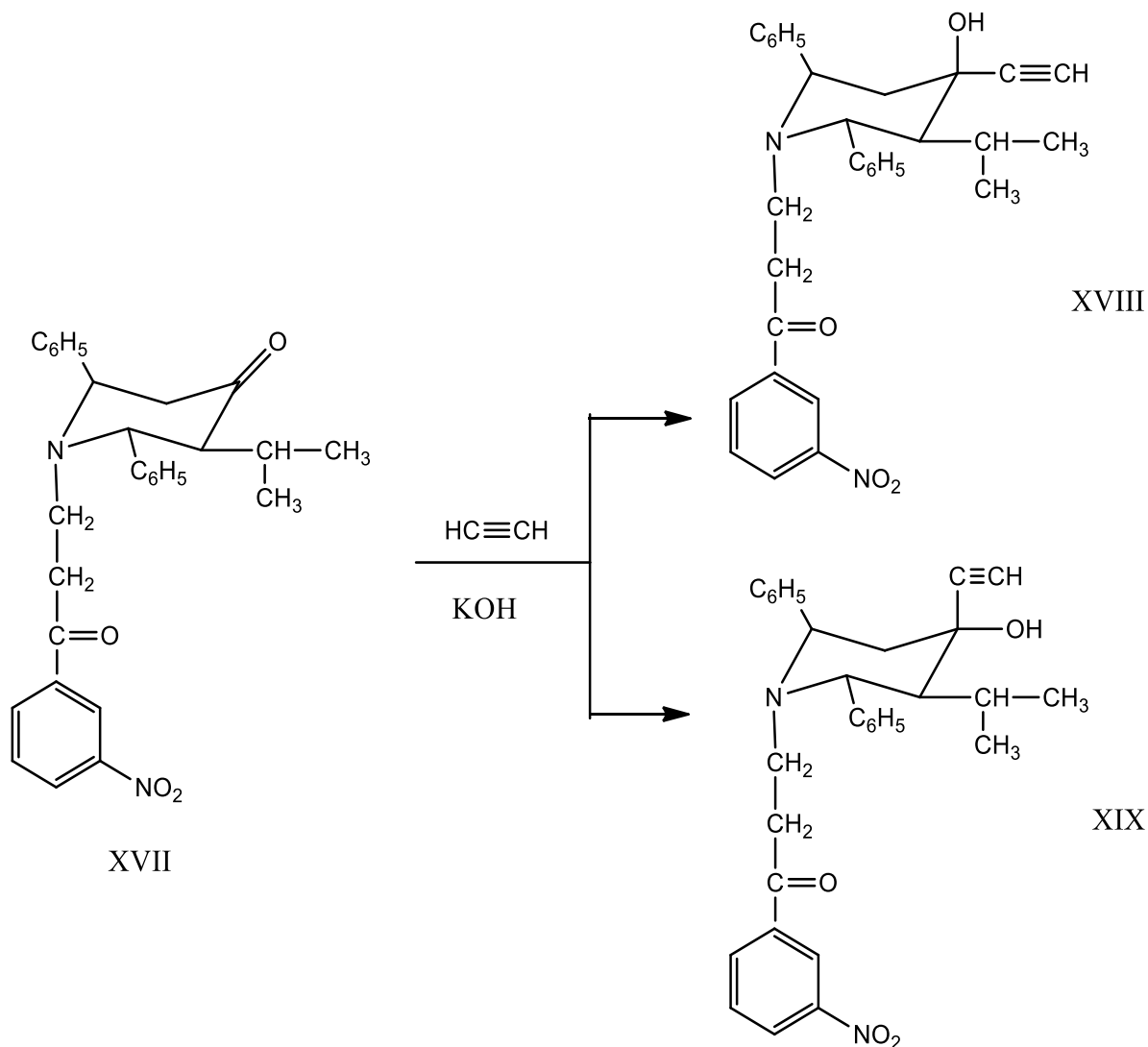
В ИК-спектрах поглощения N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (XVII) присутствуют полосы: в области  $1720\text{см}^{-1}$  и  $1719\text{ см}^{-1}$  характерные для колебаний (C=O) групп, в области  $1299\text{ см}^{-1}$  наблюдается полоса, характерная для связи (C-N) группы и в области  $1357\text{ см}^{-1}$  наблюдается полоса характерная для колебаний (NO<sub>2</sub>) группы. На основе соединения (I) был синтезирован N - (3' – м – нитрофенил – 3' – оксопропил) – 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – он (XVII). В результате подбора растворителя выход целевого продукта (вещество XVII) увеличили до 60%.

Для вещества (XVII) был снят ПМР спектр. Химический сдвиг в области 7,901 мд относящийся к «Н» в «орто» положении и химический сдвиг в области 7,882 мд относящийся к «Н» в «пара» положении в ароматическом ядре с нитро группой. Контроль за ходом синтеза проводили методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей: толуол-ацетон (3:1) на силиколовых пластинах.

На основании соединения (XVII) были синтезированы соединения N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-этинилпиперидин-4-олы (XVIII) и (XIX) (Схема 14). Реакция проводилась по методу А.Е.

Фаворского в присутствии порошкообразного едкого кали. В среде абсолютного диэтилового эфира.

Схема 14



Индивидуальные стереоизомеры выделялись разными способами:

а) К одной части (10 г) смеси стереоизомеров приливали 25 мл 5 % раствора нитрата серебра в 95% этаноле. Получаемая смесь стереоизомерных комплексных нитратных соединений серебра осаждается в виде белых кристаллов. Смесь стереоизомеров на индивидуальные соединения разделить не удалось.

б) К другой части (2 г) смеси стереоизомеров приливали 20 мл аммиачного раствора гидроксида серебра, приготовленного из 1 г  $\text{AgNO}_3$  и 35 мл



(NH<sub>4</sub>)OH. Получаем смесь стереоизомерных ацетиленидов серебра в виде черного осадка.

Смесь стереоизомерных ацетиленидов была переведена в гидрохлориды обработкой разбавленной соляной кислотой. После отфильтровывания хлорида серебра индивидуальные стереоизомеры выделяется дробной кристаллизацией.

Из маточного раствора через сутки выпал осадок, который был отфильтрован, высушен и имеет  $T_{пл}=280^{\circ}\text{C}$ . Анализ ИК-спектра показал что стереоизомер с  $T_{пл}=280^{\circ}\text{C}$  имеет в спектре полосу поглощения в области  $3438\text{ см}^{-1}$  характерную для гидроксильной группы О-Н, в области  $3244\text{ см}^{-1}$  характерную для  $\equiv\text{C-H}$  группы, в области  $2099,4\text{ см}^{-1}$  колебания характерны для  $\text{C}\equiv\text{C}$  группы, в области  $1351\text{ см}^{-1}$  полосы поглощения характерны для  $\text{NO}_2$  группы, в области  $1202,3\text{ см}^{-1}$  характерны для С-О связи.

Из маточного раствора еще через сутки выпал осадок, который был отфильтрован, высушен и имел  $T_{пл}=265^{\circ}\text{C}$ . На ИК-спектре поглощения для стереоизомера  $T_{пл}=265^{\circ}\text{C}$  в области  $2107\text{ см}^{-1}$  наблюдается полоса характерная для колебаний  $\text{C}\equiv\text{C}$  тройной связи, в области  $3218\text{ см}^{-1}$  для  $\equiv\text{C-H}$  связи, в области  $3418\text{ см}^{-1}$  для О-Н связи, в области  $1069\text{ см}^{-1}$  характерная полоса для С-О связи.

Согласно с литературным данным [45] валентные колебания связи С-О для стереоизомеров с экваториально ориентированным гидроксильной группой лежат в более высокочастотной области, чем для аксиально расположенного гидроксильной группы. А у спиртов с экваториально ориентированными гидроксильной группой частоты валентных колебаний связи О-Н лежат в более низкочастотной области, чем у аксиальных спиртов.

**Таблица 13 – Физико – химические характеристики N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопентил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производного**

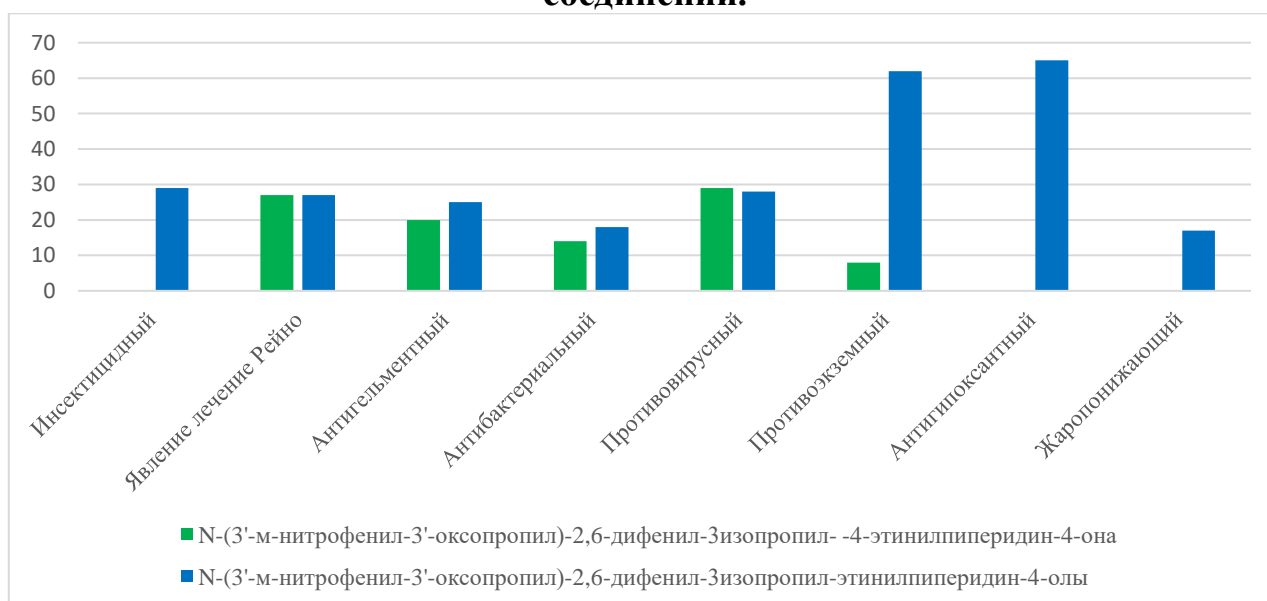
| №  | Названия соединений  | Тпл<br>°С | Выход<br>% | Rf    | Брутто<br>формула   | Вычислено<br>%<br>(найдено)% |
|--|--|-----------|------------|-------|---|------------------------------|
|  |  |           |            |       |   | N                            |
| 5  | N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3изопропил- -4-этинилпиперидин-4-она<br><br>1.Изопропиловый спирт<br>2. Этиловый спирт | 210       | 30         | *0,92 | C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | 4,78 (4,14)                  |
|  |  | 210       | 60         | 0,87  | C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | 5,95 (5,27)                  |
| 5.1  | N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3изопропил-этинилпиперидин-4-олы   | 265       | 60         | 0,36  | C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O              | 7,03 (6,75)                  |
| 5.2  | N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3изопропил-этинилпиперидин-4-олы   | 285       | 62         | 0,31  | C <sub>33</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub>                | 8,89 (8,65)                  |
| Система: *толуол-ацетон (3:1), толуол-ацетон (1:1) |  |           |            |       |   |                              |

В связи с этим для соединения с  $T_{пл}=280^{\circ}\text{C}$  приписали аксиальную ориентацию ОН группы, а для стереоизомера  $T_{пл}=265^{\circ}\text{C}$  экваториальную ориентацию гидроксильной группы. Стереоизомер с  $T_{пл}=280^{\circ}\text{C}$  имеет  $R_f=0,36$ , а стереоизомер  $T_{пл}=265^{\circ}\text{C}$  имеет  $R_f=0,31$ . Из литературы известно правило Бартона, согласно которому стереоизомеры с аксиально ориентированной гидроксильной группой адсорбируются слабее и имеют высокое значение  $R_f$ . Поэтому стереоизомеру с  $R_f=0,36$  приписали аксиальную ориентацию гидроксильной группы, а с  $R_f=0,31$  экваториальную ориентацию гидроксильной группы.

в) Препаративное разделение смеси стереоизомеров в тонком слое сорбентов. Эфирный раствор смеси стереоизомеров наносят в виде сплошной линии на силиколовую пластинку, подвижной фазой служит система растворителей толуол-ацетон (1:1).

Соединение обнаруживают при облучении УФ-светом, окрашенные участки отмечают с обеих сторон пластинки и ограничивающие зоны соединяют друг с другом. Сорбент с веществом снимают с пластинки, вещество вымывают с сорбента диэтиловым эфиром, после чего растворитель упаривают. Выделяют индивидуальные изомеры с  $R_f=0,36$  и  $R_f=0,31$ .

**Рисунок 5. Диаграмма. Физиологическая активность синтезированных соединений.**



**Таблица 14 - Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производного**

| №   | Названия соединений  | C=O                 | C-N                 | NO <sub>2</sub>     | O-H                 | C-O                 | ≡CH                 | C≡C                 |
|-----|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|     |  | ν, см <sup>-1</sup> | ν, см <sup>-1</sup> | ν, см <sup>-1</sup> | ν, см <sup>-1</sup> | ν, см <sup>-1</sup> | ν, см <sup>-1</sup> | ν, см <sup>-1</sup> |
| 5   | N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-она<br>1. Изопропиловый спирт<br>2. Этиловый спирт | 1719<br>1720        | 1299                | 1357                |                     |                     |                     |                     |
| 5.1 | N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-этинилпиперидин-4-олы  |                     |                     |                     | 3418                | 1069                | 3218                | 2107                |
| 5.2 | N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-этинилпиперидин-4-олы  |                     |                     | 1351                | 3438                | 1202,3              | 3244                | 2099,4              |

**Таблица 15. Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS в %.**

| №   | Названия соединений   | Инсектицидный | Явление лечение Рейно | Антигельментный | Антибактериальный | Противовирусный | Противоэжземный | Антигипоксантный | Жаропонижающий |
|-----|---|---------------|-----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|
|     |   |               |                       |                 |                   |                 |                 |                  |                |
| 5   | N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-она | 0             | 27                    | 20              | 14                | 29              | 8               | 0                | 0              |
| 5.1 | N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-этинилпиперидин-4-олы   | 29            | 27                    | 25              | 18                | 28              | 62              | 65               | 17             |

### 3.3 Реакционная способность *N* производных гамма пиперидона.

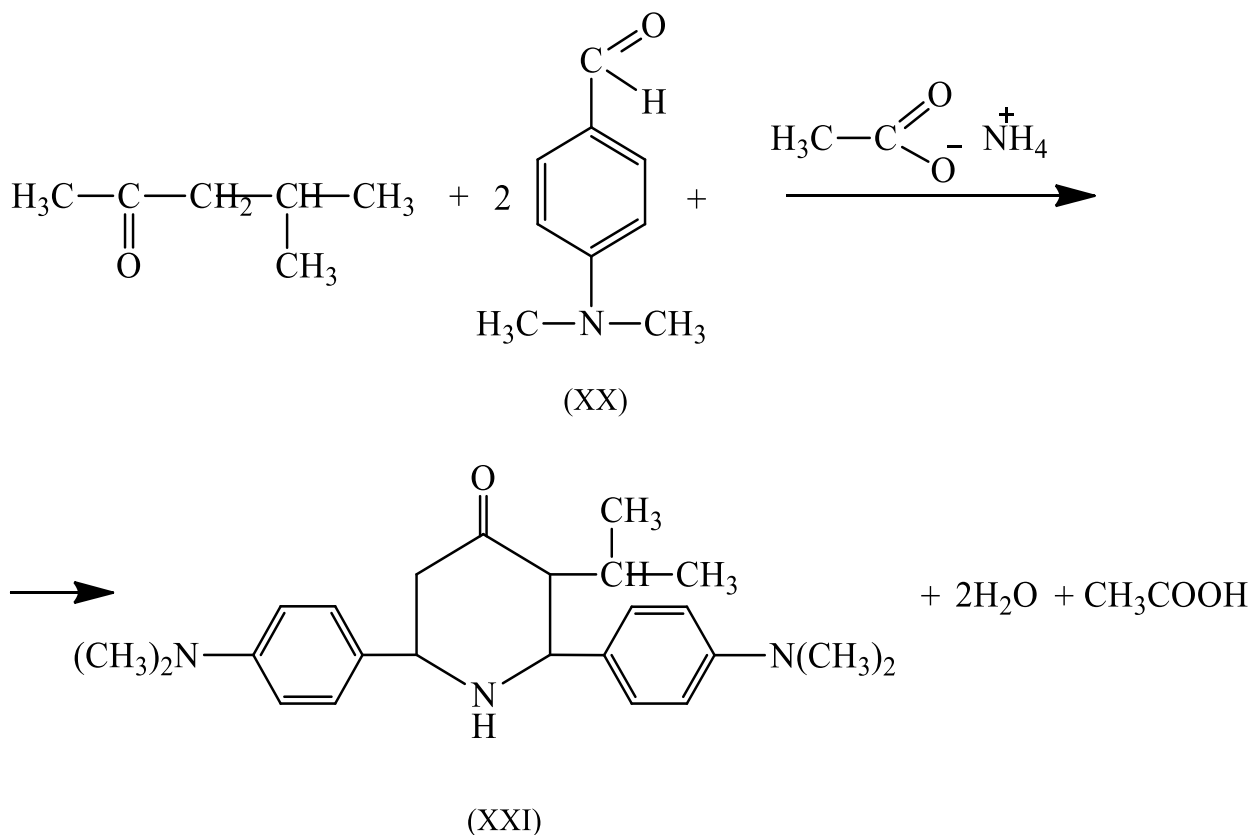
#### Синтез 2,6 – ди – (п – *N,N* – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она

В качестве исходного вещества использовался 4 – метилпентанон – 2, который взаимодействует с п – диметиламинобензальдегидом и ацетатом аммония, образуя 2,6 – ди – (п – *N,N* – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – он. Анализ литературных данных показывает, что наиболее удобным методом синтеза 2,6 – ди – (п – *N,N* – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она является реакция Манниха.

Вещество 2,6 – ди – (п – *N,N* – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – он обладает потенциальными физиологически активными свойствами (Схема 15).

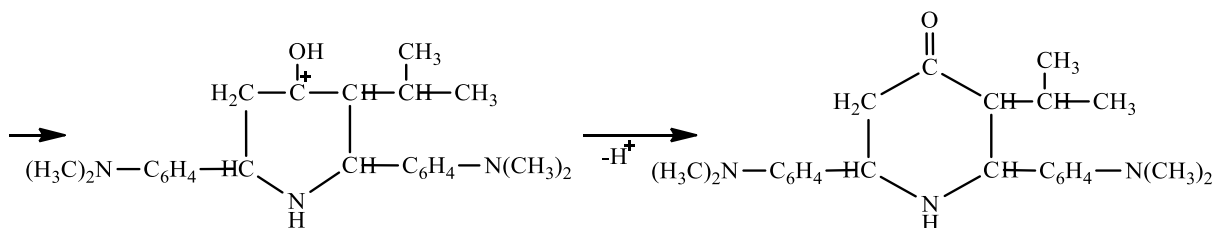
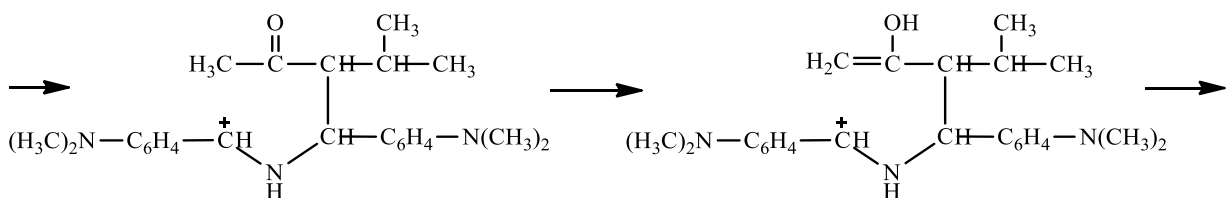
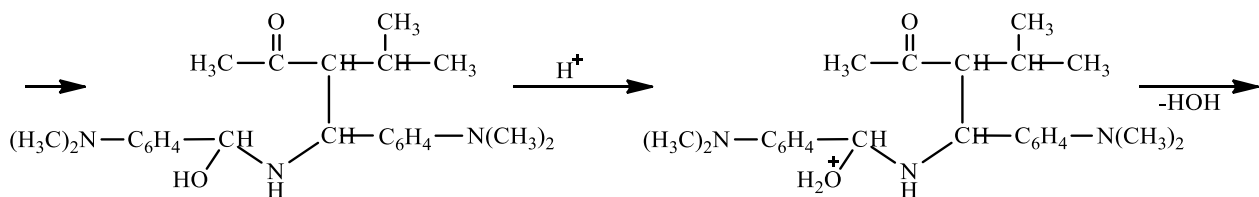
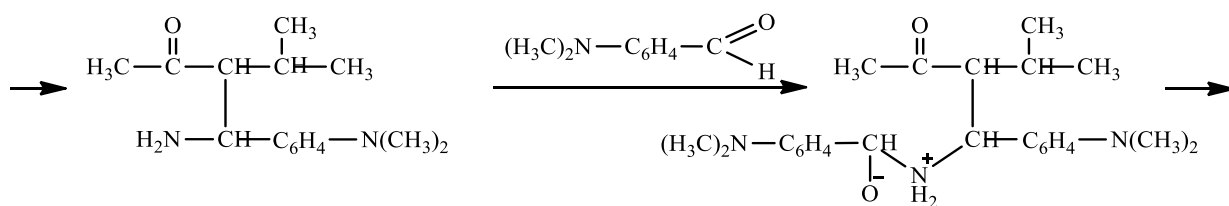
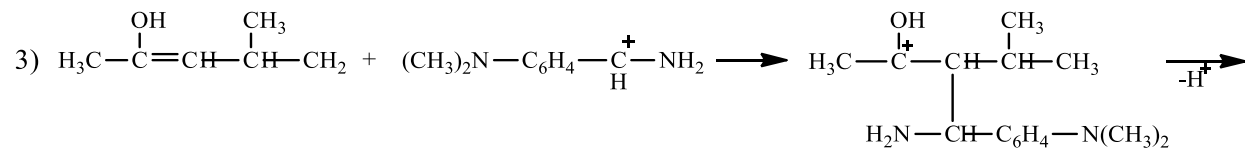
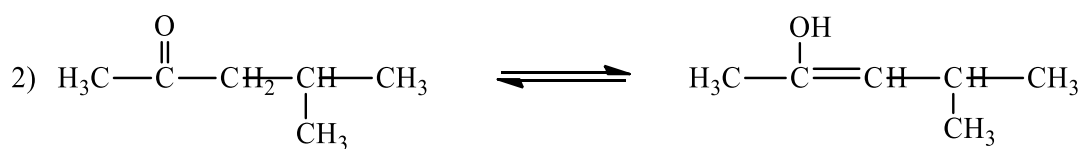
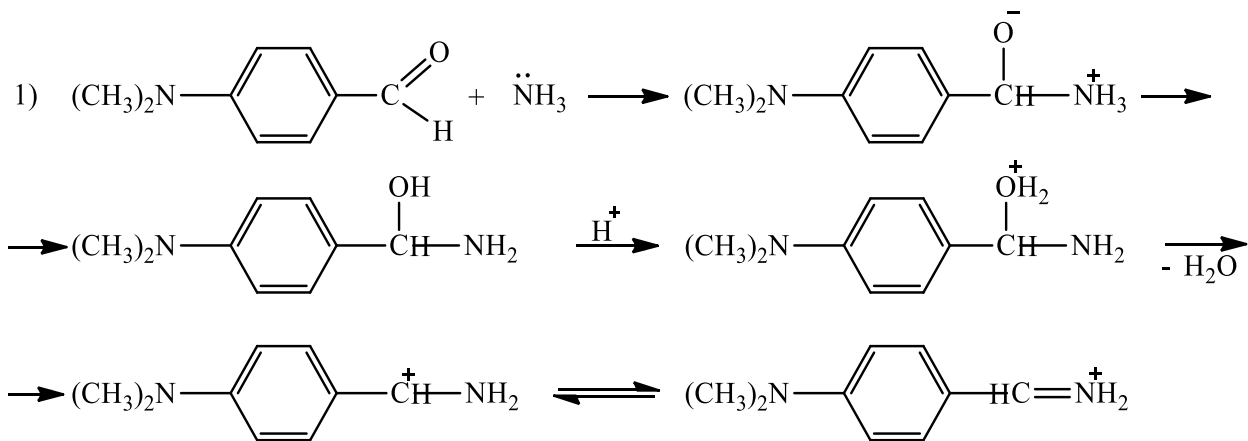
Реакцию проводили в среде этилового спирта.

Схема 15



МЕХАНИЗМ

РЕАКЦИИ:



Чистота соединения контролировалась методом тонкослойной хроматографии на незакрепленном слое окиси алюминия в системе гексан – диоксан (20:1), для 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она,  $R_f=0,60$ .

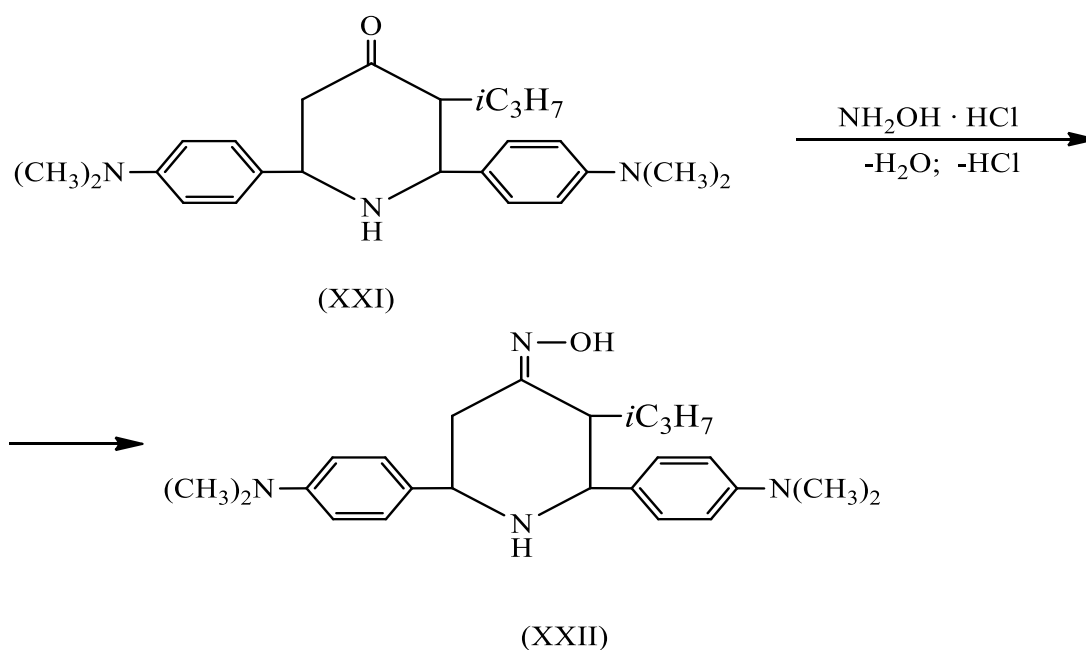
Для идентификации полученного соединения был снят ИК – спектр поглощения в области  $1673,9\text{см}^{-1}$  характерные для (C=O), в области  $3385,9\text{см}^{-1}$  характерные для (N-H) связи и в области  $1364,3\text{см}^{-1}$  характерные для  $i(\text{C}_3\text{H}_7)$  связи.

### Синтез оксима 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она

С целью получения новых потенциально биологически активных веществ были синтезированы производные 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она.

В результате нуклеофильного присоединения гидроксилamina по карбонильной группе 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она получен оксим 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она (Схема 16).

Схема 16

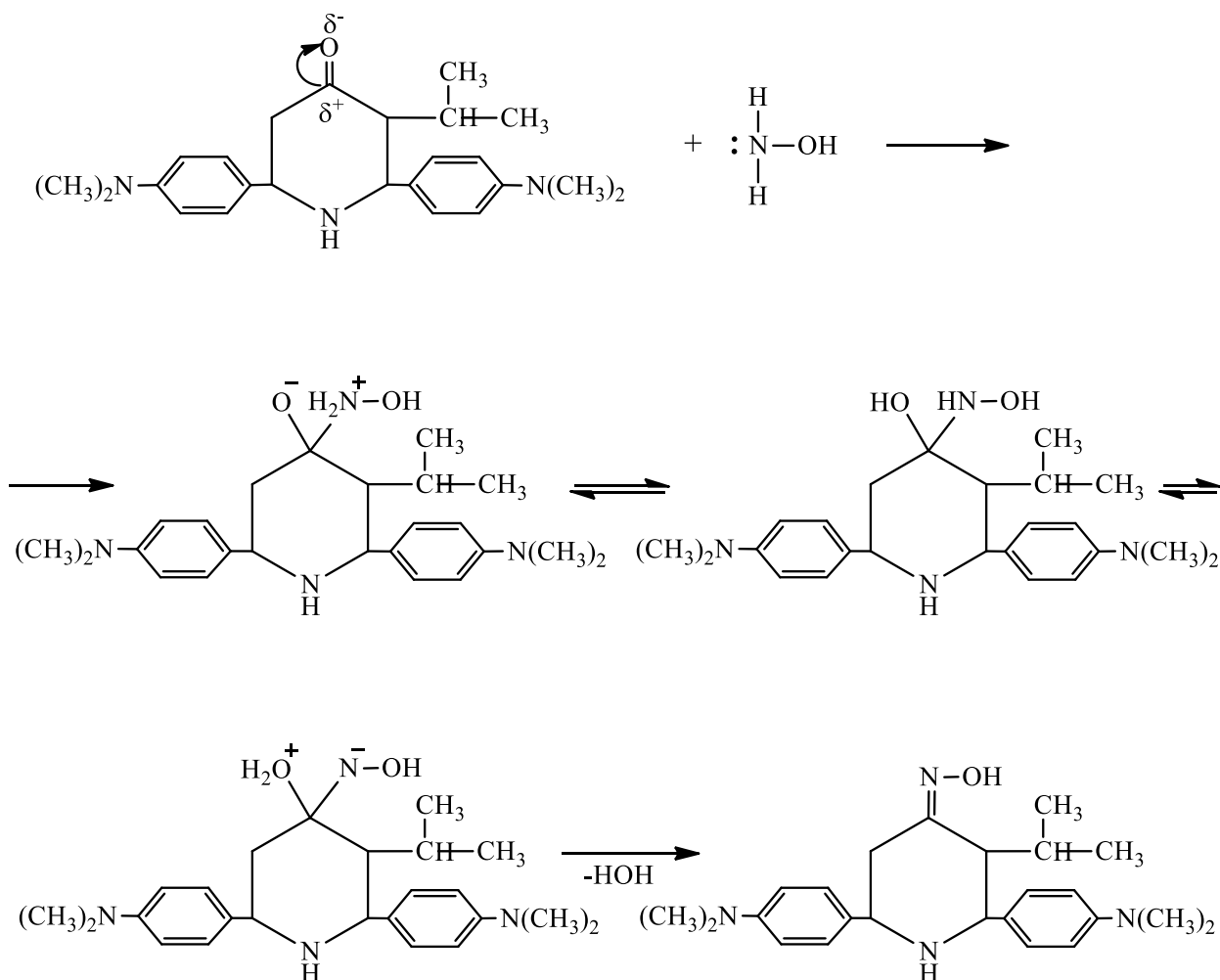


Реакция проводилась в среде абсолютного этилового спирта при температуре его кипения.

Ход синтеза и чистота выделенного оксима контролировался методом тонкослойной хроматографии на незакрепленном слое окиси алюминия в системе гексан – диоксан (20:1), для оксима 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она,  $R_f=0,48$ .

На ИК – спектре оксима наблюдаются полосы в области  $3390,0\text{см}^{-1}$  характерные для (N-H) связи, в области  $1350,0\text{см}^{-1}$  характерные для  $i(\text{C}_3\text{H}_7)$  связи, в области  $1620,1\text{см}^{-1}$  характерные для (C=N) связи и в области  $3242,0\text{см}^{-1}$  характерные для (N-OH) связи.

*МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ:*





Физико – химические характеристики оксима 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она приведены в таблице 17.

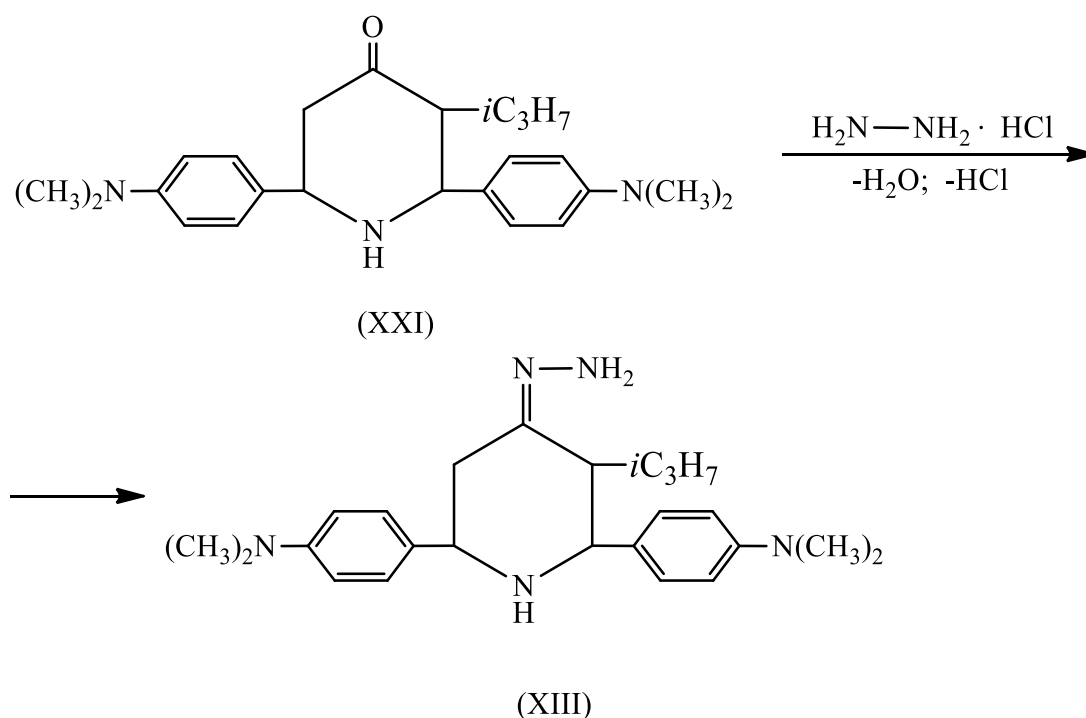
**Синтез гидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она**

Соединение 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – он взаимодействует с солянокислым гидразином с образованием гидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она (Схема 17).

Реакция проводилась в среде абсолютного этилового спирта при температуре его кипения.

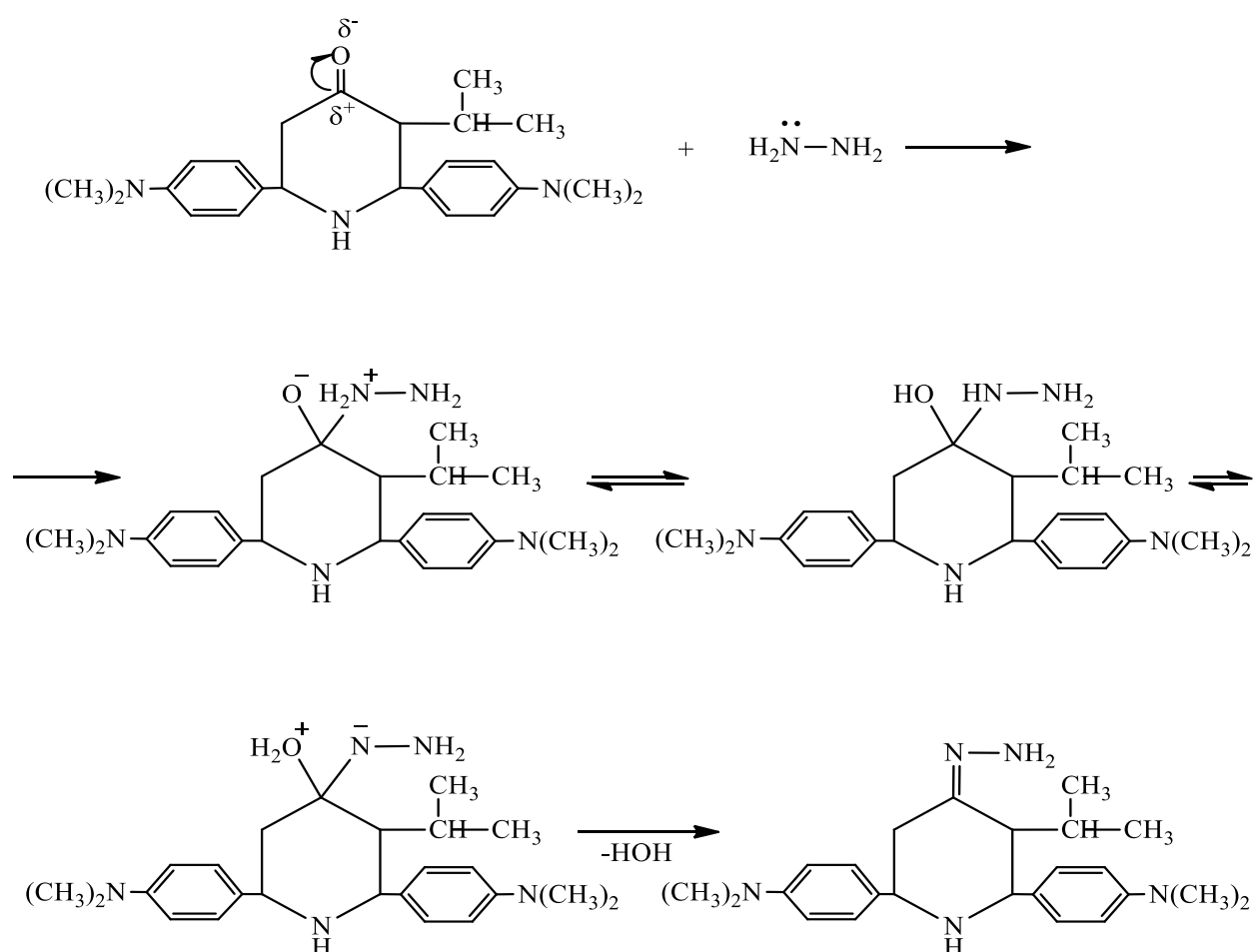
Ход синтеза и чистота выделенного гидразона контролировался методом тонкослойной хроматографии на незакрепленном слое окиси алюминия в системе гексан – диоксан (20:1), для гидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она,  $R_f=0,42$ .

**Схема 17**



На ИК – спектре гидразона наблюдаются полосы в области  $3401,6 \text{ см}^{-1}$  характерные для (N-H) связи, в области  $1349,0 \text{ см}^{-1}$  характерные для  $i(\text{C}_3\text{H}_7)$  связи, в области  $1631,6 \text{ см}^{-1}$  характерные для (C=N)связи и в области  $1560,8 \text{ см}^{-1}$  характерные для (N-N)связи. Физико – химические характеристики гидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она приведены в таблице 17.

#### МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ:



#### Синтез фенилгидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она

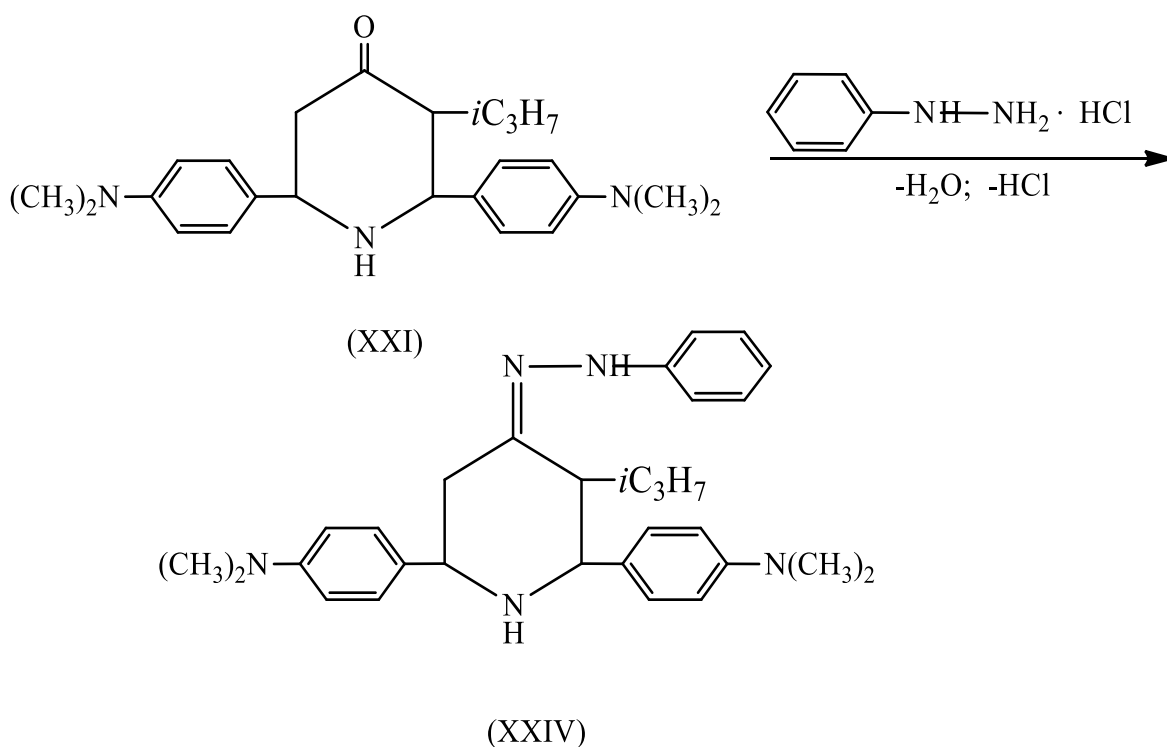
Соединение 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – он взаимодействует с солянокислым

фенилгидразином с образованием гидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она (Схема 18).

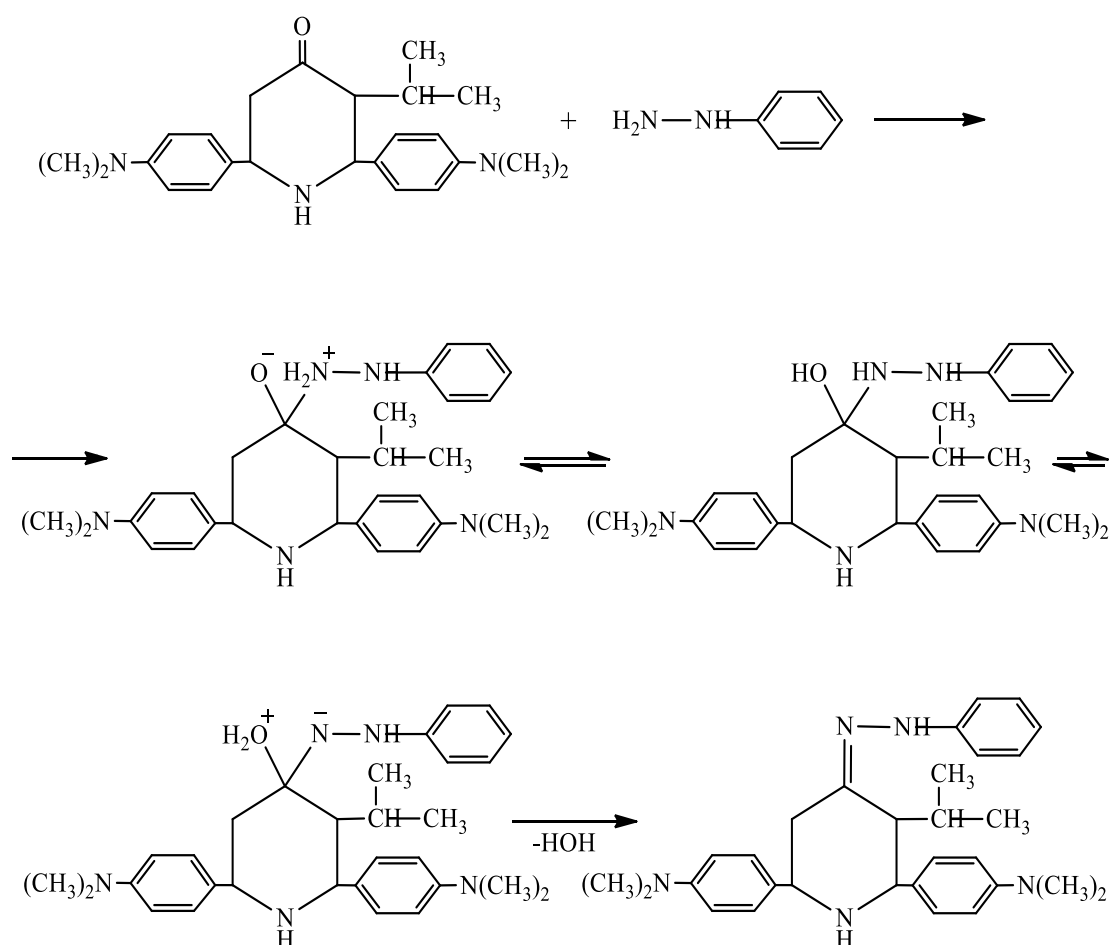
Реакция проводилась в среде абсолютного этилового спирта при температуре его кипения.

Ход синтеза и чистота выделенного фенилгидразона контролировался методом тонкослойной хроматографии на незакрепленном слое окиси алюминия в системе гексан – диоксан (20:1), для фенилгидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она,  $R_f=0,55$ .

Схема 18



### МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ:



На ИК – фенолгидразона наблюдаются полосы в области  $3387,9\text{см}^{-1}$  характерные для (N-H) связи, в области  $1370,2\text{см}^{-1}$  характерные для  $i(\text{C}_3\text{H}_7)$  связи, в области  $1638,0\text{см}^{-1}$  характерные для (C=N) связи и в области  $1557,2\text{см}^{-1}$  характерные для (N-N)связи.

Физико – химические характеристики фенолгидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она приведены в таблице 17.

### Синтез семикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она

Соединение 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – он взаимодействует с семикарбазидом с образованием семикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она (Схема 19).

Реакция проводилась в среде абсолютного этилового спирта при температуре его кипения.

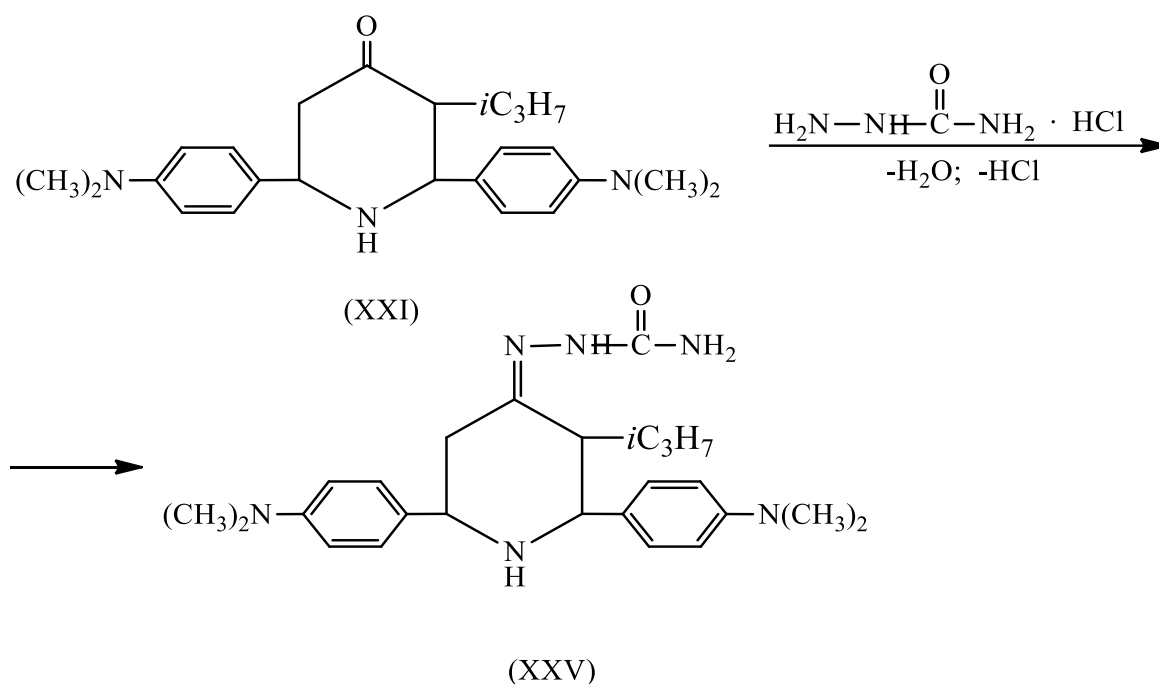
Ход синтеза и чистота выделенного семикарбазона контролировался методом тонкослойной хроматографии на незакрепленном слое окиси

Реакция проводилась в среде абсолютного этилового спирта при температуре его кипения.

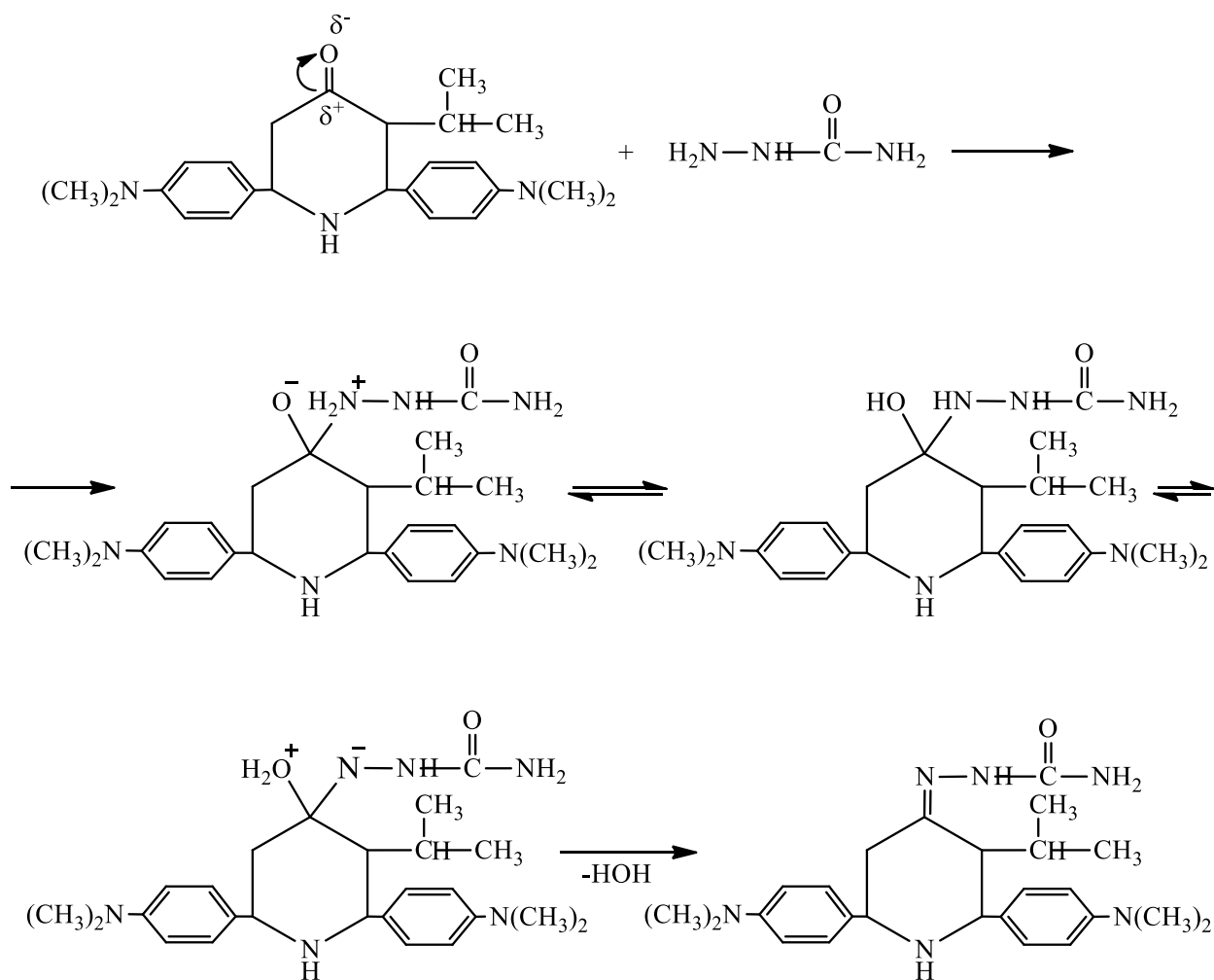
Ход синтеза и чистота выделенного семикарбазона контролировался методом тонкослойной хроматографии на незакрепленном слое окиси алюминия в системе гексан – диоксан (20:1), для семикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она,  $R_f=0,26$ .

На ИК – спектре семикарбазона наблюдаются полосы в области  $3403,1\text{см}^{-1}$  характерные для (N-H) связи, в области  $1348,5\text{см}^{-1}$  характерные для  $i(\text{C}_3\text{H}_7)$  связи, в области  $1625,7\text{см}^{-1}$  характерные для (C=N) связи и в области  $1600,4\text{см}^{-1}$  характерные для (C=O)связи.

### Схема 19



## МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ

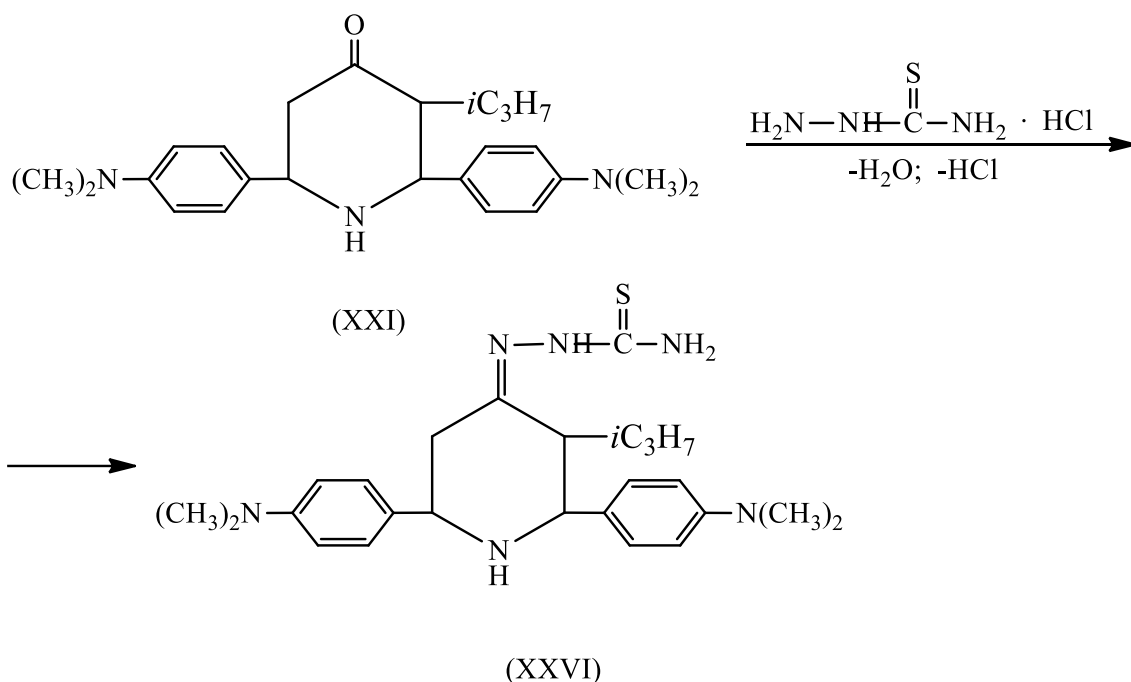


Физико – химические характеристики семикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она приведены в таблице 17.

### Синтез тиосемикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она

Соединение 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – он взаимодействует с тиосемикарбазидом с образованием семикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она (Схема 20).

Схема 20

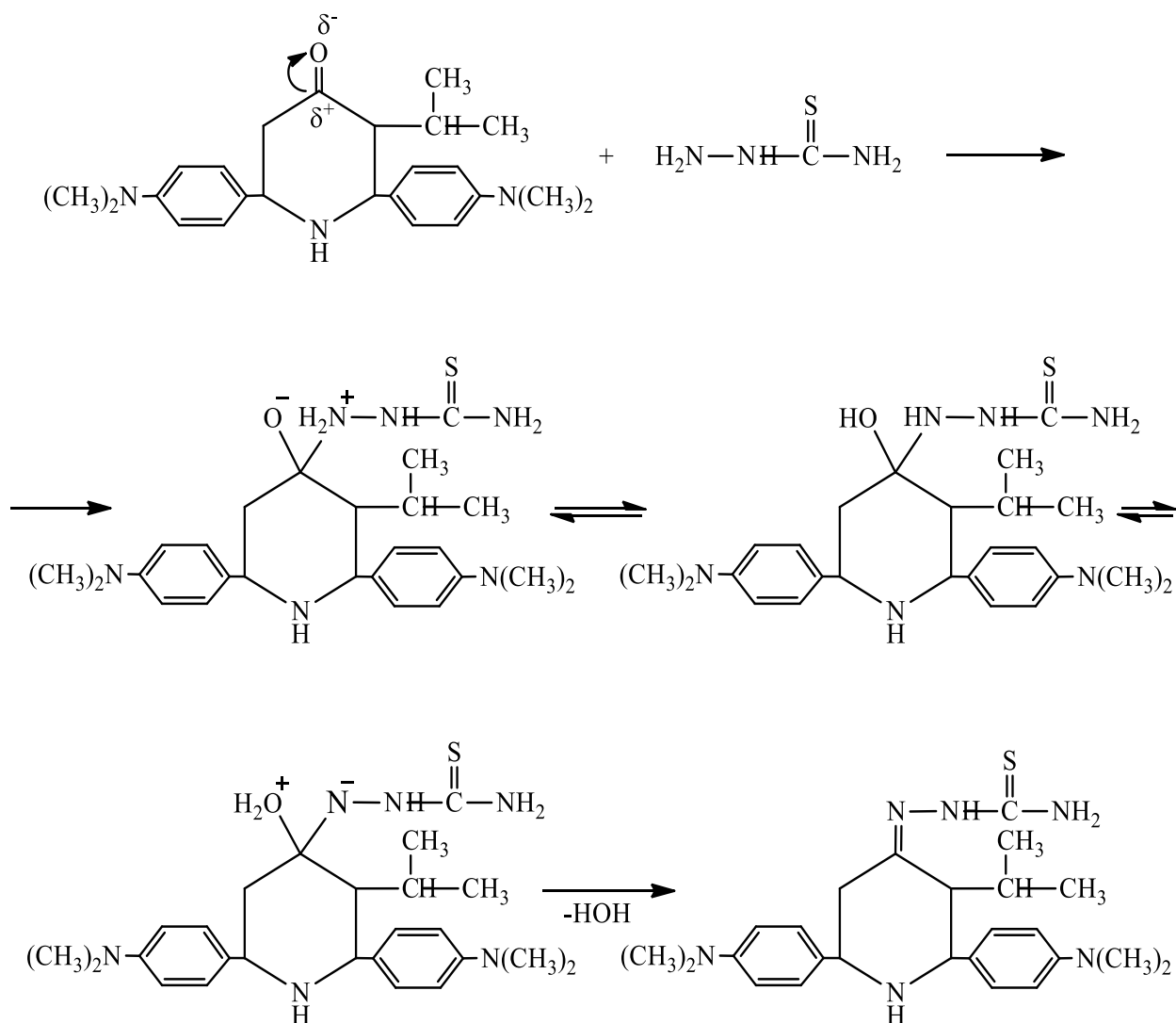


Реакция проводилась в среде абсолютного этилового спирта при температуре его кипения.

Ход синтеза и чистота выделенного тиосемикарбазона контролировался методом тонкослойной хроматографии на незакрепленном слое окиси алюминия в системе гексан – диоксан (20:1), для тиосемикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она,  $R_f=0,38$ .

На ИК – спектре тиосемикарбазона наблюдаются полосы в области  $3405,4\text{см}^{-1}$  характерные для (N-H) связи, в области  $1350,3\text{см}^{-1}$  характерные для  $i(\text{C}_3\text{H}_7)$  связи, в области  $1628,2\text{см}^{-1}$  характерные для (C=N) связи, в области  $1558,1\text{см}^{-1}$  характерные для (N-N) связи, и в области  $1368,3\text{см}^{-1}$  характерные для (C=S)связи представлен в таблице 16.

### ***МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ.***



В настоящей работе нами было проведена оценка механизмов действия фармакологических эффектов у 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она и его производных с использованием программы PASS.

При анализе полученных результатов было установлено, что 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – он и его производные обладают различными видами биологической активности. При этом характерно преобладание одинаковых видов активности у разных соединений, что связано с особенностями их химической структуры.



**Таблица 16 - Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопрропилпиперидин – 4 – она и его производного.**

| №   | Названия соединений   | C=O                   | N-H                   | <i>i</i> (C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) | C=N                   | N-OH                  | N-N                   | C=S                   |
|-----|---|-----------------------|-----------------------|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|     |   | $\nu, \text{см}^{-1}$ | $\nu, \text{см}^{-1}$ | $\nu, \text{см}^{-1}$                     | $\nu, \text{см}^{-1}$ | $\nu, \text{см}^{-1}$ | $\nu, \text{см}^{-1}$ | $\nu, \text{см}^{-1}$ |
| 6   | 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопрропилпиперидин – 4 – она                  | 1673,9                | 3385,9                | 1364,3                                    |                       |                       |                       |                       |
| 6.1 | Оксима 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопрропилпиперидин – 4 – она           |                       | 3390,0                | 1350,0                                    | 1620,1                | 3242,0                |                       |                       |
| 6.2 | Гидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопрропилпиперидин – 4 – она        |                       | 3401,6                | 1349,0                                    | 1631,6                |                       | 1560,8                |                       |
| 6.3 | Фенилгидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопрропилпиперидин – 4 – она   |                       | 3387,9                | 1370,2                                    | 1638,0                |                       | 1557,2                |                       |
| 6.4 | Семикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопрропилпиперидин – 4 – она    | 1600,4                | 3403,1                | 1348,5                                    | 1625,7                |                       |                       |                       |
| 6.5 | Тиосемикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопрропилпиперидин – 4 – она |                       | 3405,4                | 1350,3                                    | 1628,2                |                       | 1558,1                | 1368,3                |

**Таблица 17 - Физико - химические характеристики 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) –  
3 – изопропилпиперидин – 4 – она и его производного.**

| №                                | Названия соединений   | Тпл<br>°С | Выход<br>% | Rf   | Брутто<br>формула                                | Вычислено %<br>(найдено)% |
|----------------------------------|---|-----------|------------|------|--|---------------------------|
|                                  |   |           |            |      |  | N                         |
| 6                                | 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 –<br>изопропилпиперидин – 4 – она                  | 28 – 30   | 58         | 0,60 | C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O | 11,08 (10,80)             |
| 6.1                              | Оксима 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 –<br>изопропилпиперидин – 4 – она           | 80 – 82   | 84         | 0,48 | C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O | 14,43 (14,02)             |
| 6.2                              | Гидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 –<br>изопропилпиперидин – 4 – она        | 95 – 96   | 48         | 0,42 | C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> N <sub>4</sub>   | 14,77 (14,13)             |
| 6.3                              | Фенилгидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил)<br>– 3 – изопропилпиперидин – 4 – она   | 89 – 90   | 74         | 0,55 | C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub>   | 14,92 (14,29)             |
| 6.4                              | Семикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил)<br>– 3 – изопропилпиперидин – 4 – она    | 67 – 68   | 43         | 0,26 | C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O | 19,26 (18,94)             |
| 6.5                              | Тиосемикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N –<br>диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она | 74 – 75   | 39         | 0,38 | C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> S | 18,58 (18,04)             |
| Система: гексан – диоксан (20:1) |   |           |            |      |  |                           |

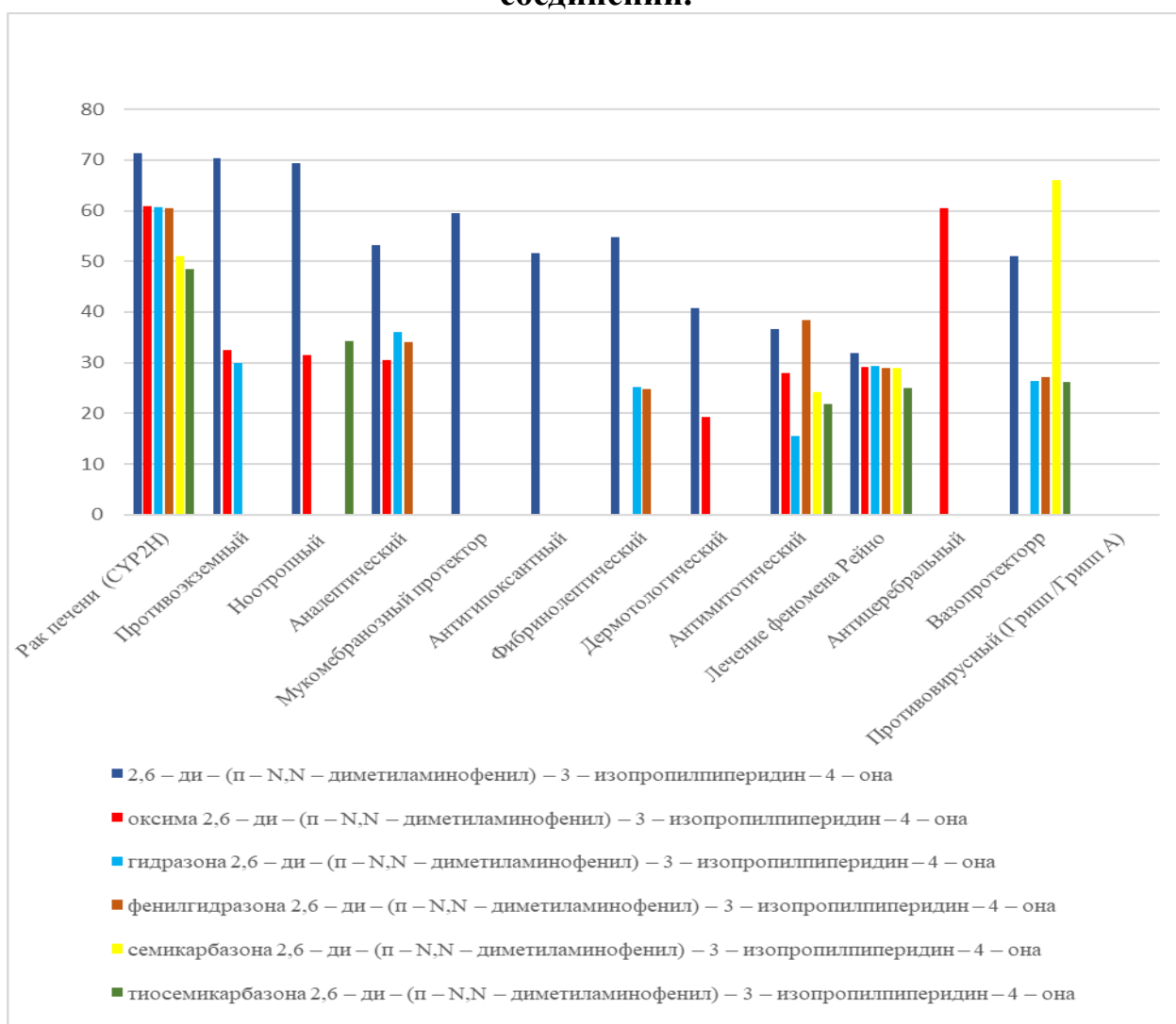
**Таблица 18 – Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS в %, ( Pa/Pi).**

| №   | Названия соединений  | Рак печени (СУР2Н) | Противоэземный | Ноотропный | Аналгетический | Мукобронхальный протектор | Антигипоксанта́ный | Фибринолитический | Дерматологический | Антимитотический | Лечение феномена Рейно | Антицеребральный | Вазопротектор | Противовирусный (Грипп /Грипп А) |
|-----|--|--------------------|----------------|------------|----------------|---------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------------|------------------|---------------|----------------------------------|
| 6   | 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она                  | 71,3               | 70,3           | 69,3       | 53,2           | 59,6                      | 51,7               | 54,7              | 40,8              | 36,7             | 31,9                   | 0                | 51,1          | 25,9/25,0                        |
| 6.1 | Оксима 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она           | 60,9               | 32,5           | 31,6       | 30,6           | 0                         | 0                  | 0                 | 19,3              | 27,9             | 29,1                   | 60,5             | 0             | 0/24,0                           |
| 6.2 | Гидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она        | 60,7               | 29,9           | 0          | 36,1           | 0                         | 0                  | 25,2              | 0                 | 15,6             | 29,3                   | 0                | 26,4          | 0/22,0                           |
| 6.3 | Фенилгидразона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она   | 60,5               | 0              | 0          | 34,0           | 0                         | 0                  | 24,8              | 0                 | 38,5             | 28,9                   | 0                | 27,2          | 0/21,7                           |
| 6.4 | Семикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она    | 51,0               | 0              | 0          | 0              | 0                         | 0                  | 0                 | 0                 | 24,2             | 28,9                   | 0                | 66,0          | 20,8/21,7                        |
| 6.5 | Тиосемикарбазона 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она | 48,5               | 0              | 34,3       | 0              | 0                         | 0                  | 0                 | 0                 | 21,9             | 24,9                   | 0                | 26,2          | 57,8/21,8                        |

У всех синтезированных нами соединений с высокой степенью вероятности выражена противоопуховая активность. По данным прогноза они обладают противоэксземной и ноотропной действием, могут быть эффективными при плохой свертываемости крови, кислородном голодании организма, кровообращении и при лечении лейкемии.

Для оксима 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она была спрогнозирована антицеребральная активность показана возможность использования для лечения *детского церебрального паралича (ДЦП)*.

**Рисунок 6. Диаграмма. Физиологическая активность синтезированных соединений.**



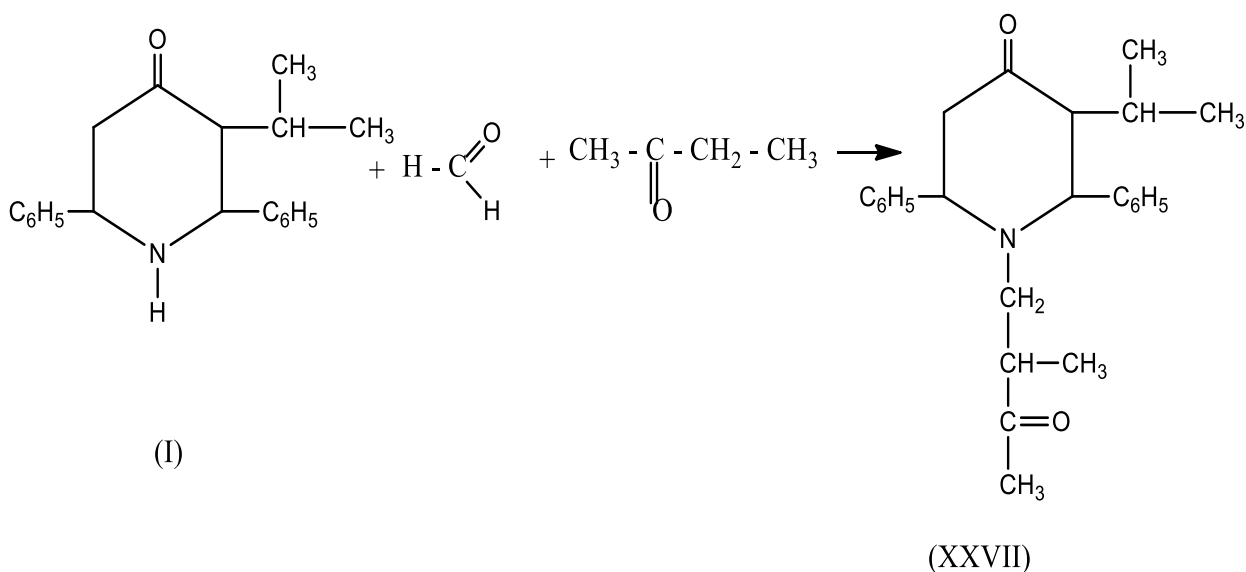
## Синтез N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.

Нам было интересно синтезировать N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и подобрать оптимальные условия синтеза выделения и идентификации синтезированных соединений (Схема 21). Реакцию конденсации проводили с 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он метилэтилкетон и формалином. В качестве растворителя брали абсолютированный этиловый спирт.

Контроль за ходом синтеза проводился методом тонкослойной хроматографии на окиси алюминия в системе гексан: диоксан (20:1).

В ИК-спектре поглощения N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она присутствуют полоса в области  $1724\text{ см}^{-1}$ , характерная для C=O группы и в области  $3434\text{ см}^{-1}$ , характерная для N-H группы, и в области  $1211\text{ см}^{-1}$ , характерная для N-C группы.

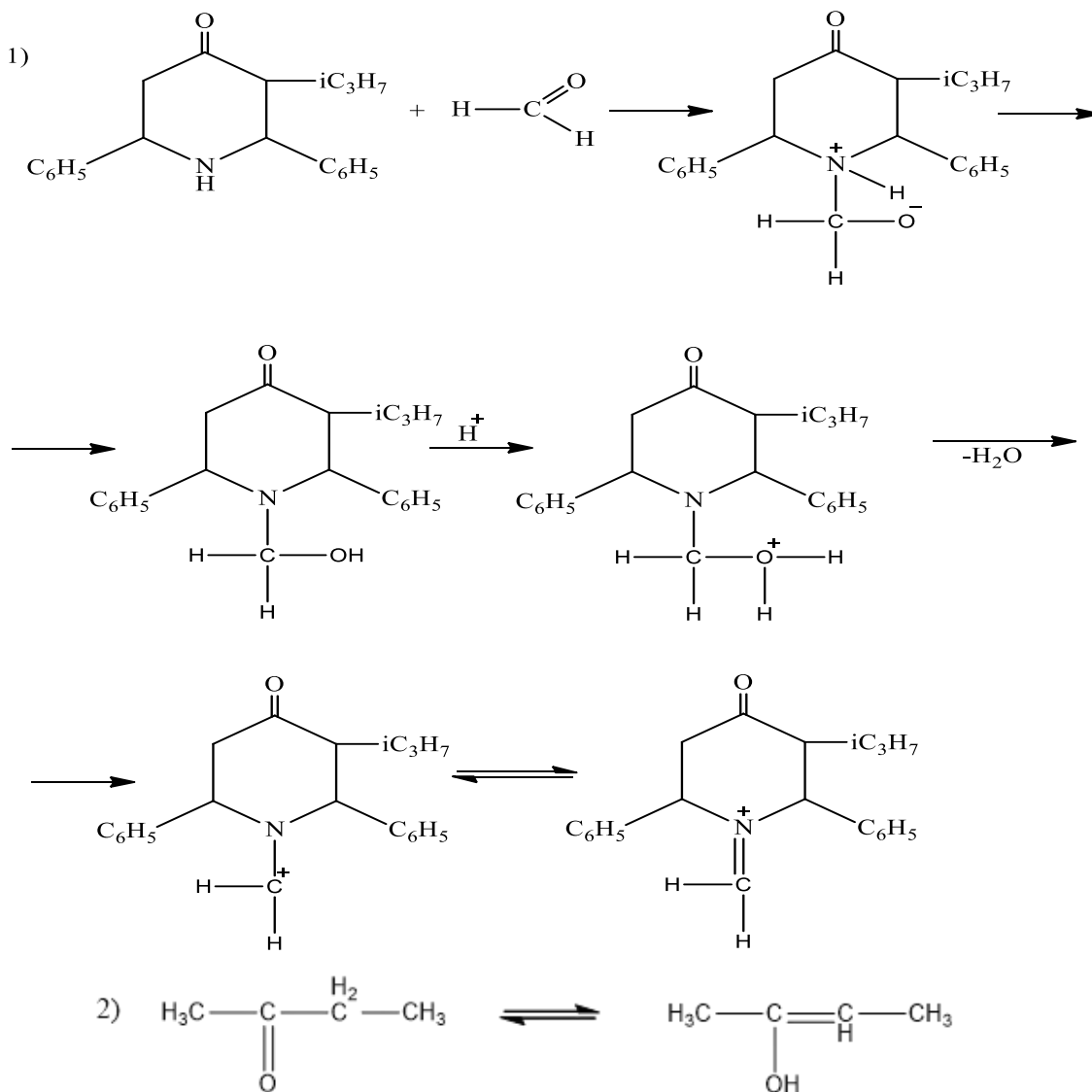
Схема 21

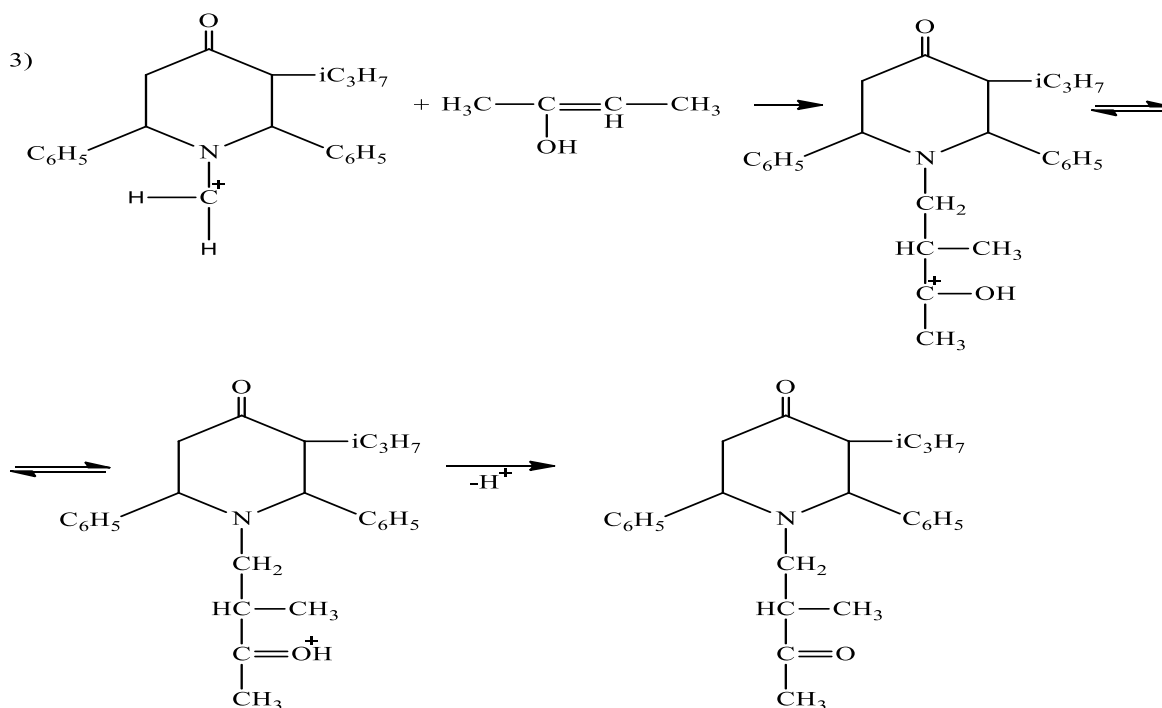


В ИК-спектре поглощения N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она присутствуют полоса в области  $1724\text{ см}^{-1}$ , характерная для C=O группы и в области  $3434\text{ см}^{-1}$ , характерная для N-H группы, и в области  $1211\text{ см}^{-1}$ , характерная для N-C группы.

Из литературных данных известно, что продукты реакции нуклеофильного присоединения к соединениям содержащим аминокетонную группу и его производных по карбонильной группе обладают целебными свойствами. В их числе препараты центрального периферического нейротропного действия, средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (противоаритмические, антигипертензивные) спазмолитики, диуретики, бронхолитики, противовоспалительные средства и ряд других [49].

**МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ:**





### Образование оксимов

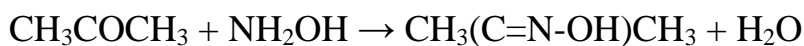
Оксимы (или изонитрозосоединения) — органические соединения, включающие в себя одну или несколько изонитрозогрупп  $RR_1C=N-OH$ . Обычно рассматриваются как производные альдегидов ( $R_1=O$ ) — альдоксимы и кетонов — кетоксимы. Для альдоксимов и оксимов несимметричных кетонов характерна цис-транс-изомерия по связи  $C=N$  [50].

### Физические свойства

Оксимы обычно легкоплавкие твердые вещества, в чистом виде — белого цвета. Плохо растворяются в воде, хорошо в органических растворителях. Цис- и транс- изомеры различаются по физическим свойствам (температура плавления, спектры), взаимное превращение стереоизомеров происходит при действии кислот или облучении светом.

В ИК-области в спектрах оксимов наблюдаются слабые полосы валентных колебаний связей  $O-H$  при  $3650-3500\text{ см}^{-1}$  и  $C=N$  при  $1690-1650\text{ см}^{-1}$ ; валентные колебания  $N-O$  обуславливают сильную полосу поглощения при  $960-930\text{ см}^{-1}$ .

Наиболее распространенным лабораторным методом синтеза оксимов является реакции альдегидов и кетонов с гидроксиламином:



Другим широко используемым методом является изомеризация нитрозосоединений, содержащих водород в  $\alpha$ -положении к нитрозогруппе:



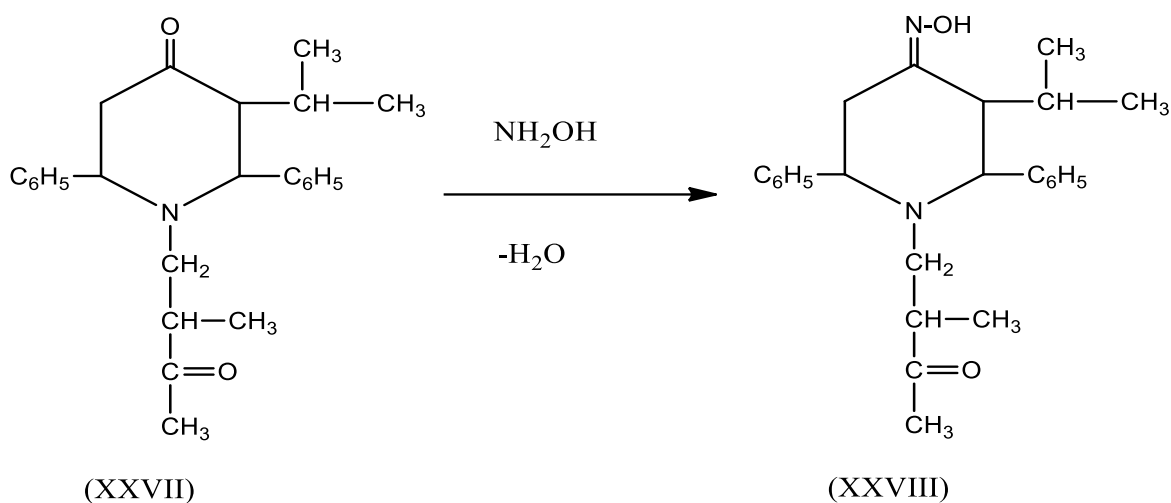
Такая изомеризация проходит при нитрозировании некоторых алканов (например, циклогексана нитрозилхлоридом NOCl) или соединений с активированной метильной либо метиленовой группой:



Целью изучения этих свойств нами был проведен синтез оксима N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.

Оксим N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она получен реакцией N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с гидрохлоридом гидроксиламина при кипячении в этиловом спирте (Схема 22).

**Схема 22**

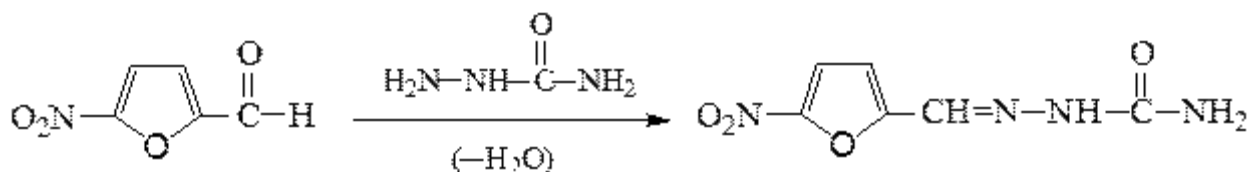


Отсутствие полосы поглощения в ИК-спектре оксима N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в области  $1724 \text{ cm}^{-1}$

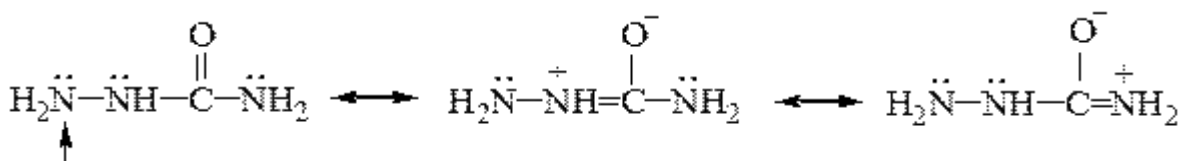


свидетельствует, что реакция прошла по карбонильной группе (C=O), а присутствие полосы поглощения в области 3236 см<sup>-1</sup> говорит о наличии =NOH группы.

Семикарбазид (NH<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>) при взаимодействии с альдегидами и кетонами образуют семикарбазоны, например: семикарбазон 5-нитрофурурола(фурацилин)



Следует отметить, что два атома азота семикарбазида, сопряженные с группой C=O получают частичный положительный заряд в результате образования резонансных структур:



поэтому только атом азота, отмеченный стрелочкой является нуклеофильным и участвует в этой реакции.

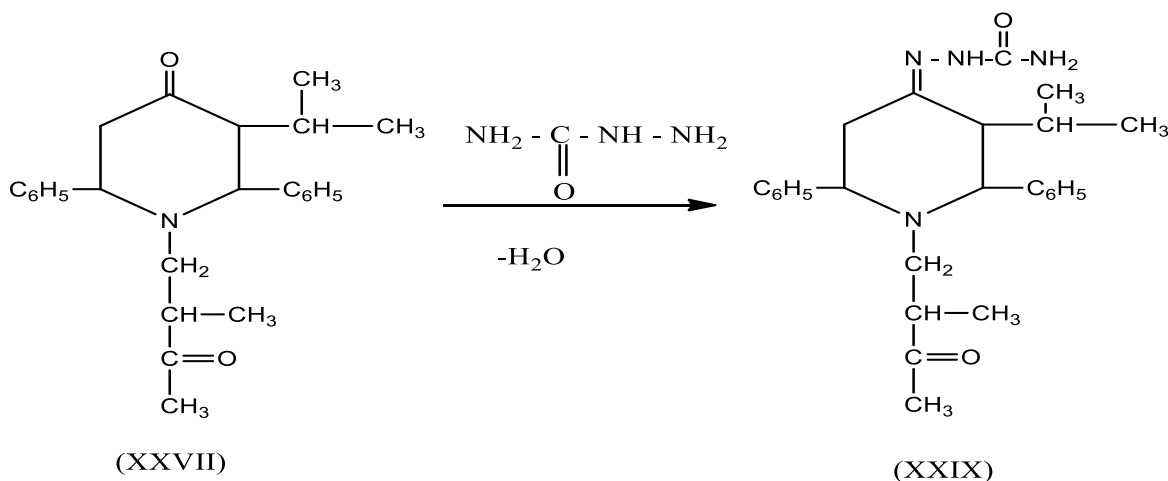
Семикарбазиды, семикарбазоны некоторых карбонильных соединений известны в качестве лекарственных препаратов [52].

Следующий этап это синтез семикарбазона N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Для этого мы брали N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и соляно кислый семикарбазид соотношении 1:1 и провели реакции в абсолютном этиловом спирте при кипячении (Схема 23).

В ИК-спектре семикарбазона N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она присутствует полосы поглощения, характерные для групп в области  $1723\text{ см}^{-1}$  C=O,  $1212\text{ см}^{-1}$  C-N,  $3435\text{ см}^{-1}$  N-C,  $1589\text{ см}^{-1}$  C=N.

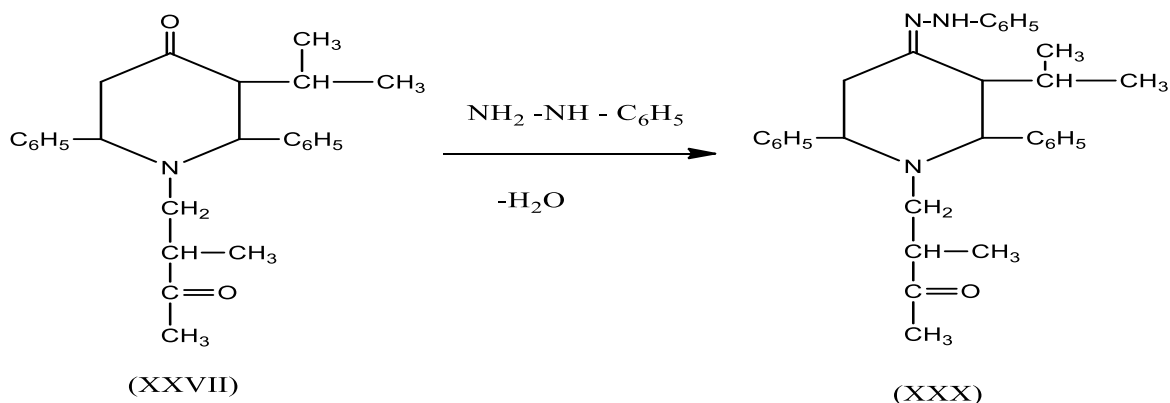
По аналогии с оксимом и семикарбазоном был получен фенилгидразон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (Схема 24). Соединение (II) взаимодействует с солянокислым фенилгидразином, с образованием фенилгидразона N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (V) в среде этилового спирта.

Схема 23



В ИК-спектре поглощения фенилгидразон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она присутствует полосы характерные для связи  $1620\text{ см}^{-1}$  C=N также полоса в области  $1559\text{ см}^{-1}$  которую следует отнести к колебаниям N-N.

Схема 24



По результатам компьютерной диагностики полученный нами N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он обладает противоэземный, противовоспалительный, ингибитор фосфатазный, противоопухолевый активностью (таблица 16).

### **Синтез диоксима N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин -4- она.**

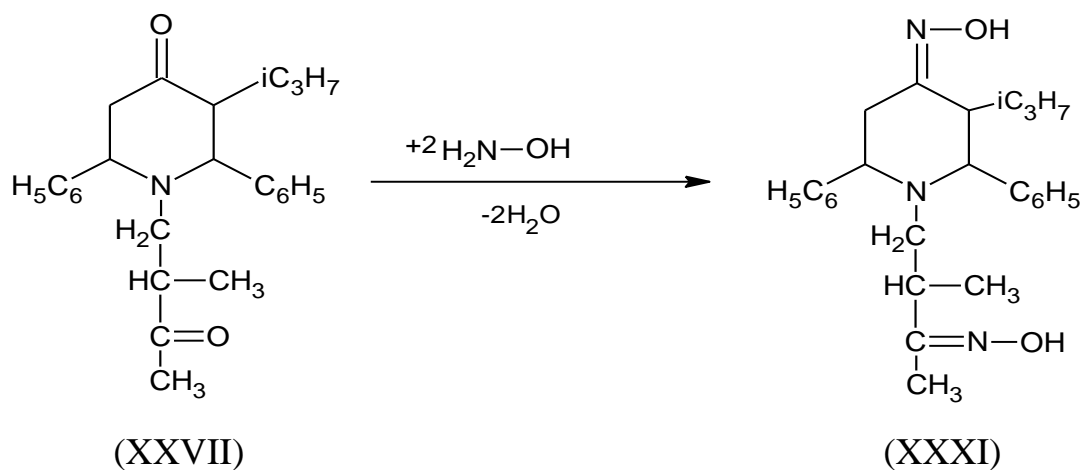
Диоксимы действительно представляют собой интересные химические соединения. Они являются производными альдегидов или кетонов, где кислород заменён на группу -NOH. Их важной характеристикой является способность образовывать различные изомеры — цис- и транс-формы, которые отличаются по пространственному расположению атомов.



Цис- и транс-изомеры могут значительно различаться по своим физико-химическим свойствам [50]. Например, температура плавления и спектры поглощения могут отличаться в зависимости от конфигурации молекул. Это связано с тем, что пространственное расположение атомов и групп в молекуле влияет на её взаимодействие с другими веществами, включая растворители. Перевод изомеров из одного состояния в другое (например, из цис в транс) может быть вызван воздействием кислот или облучением светом. Это явление важно для различных процессов, например, в синтезе химических веществ или в фотохимии.

Получение таких сложных молекул, как диоксим N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, является хорошей основой для изучения как химической структуры, так и её возможных применений.

Схема 25.



**МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ**

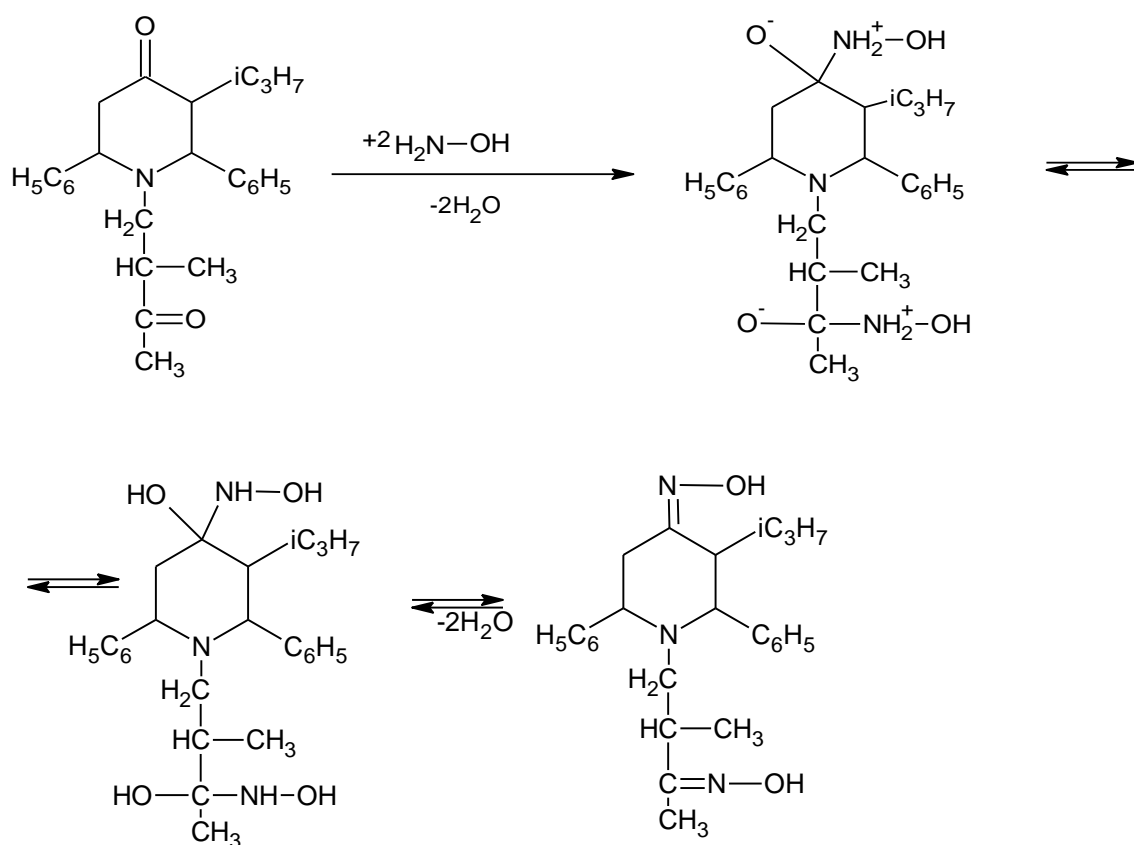
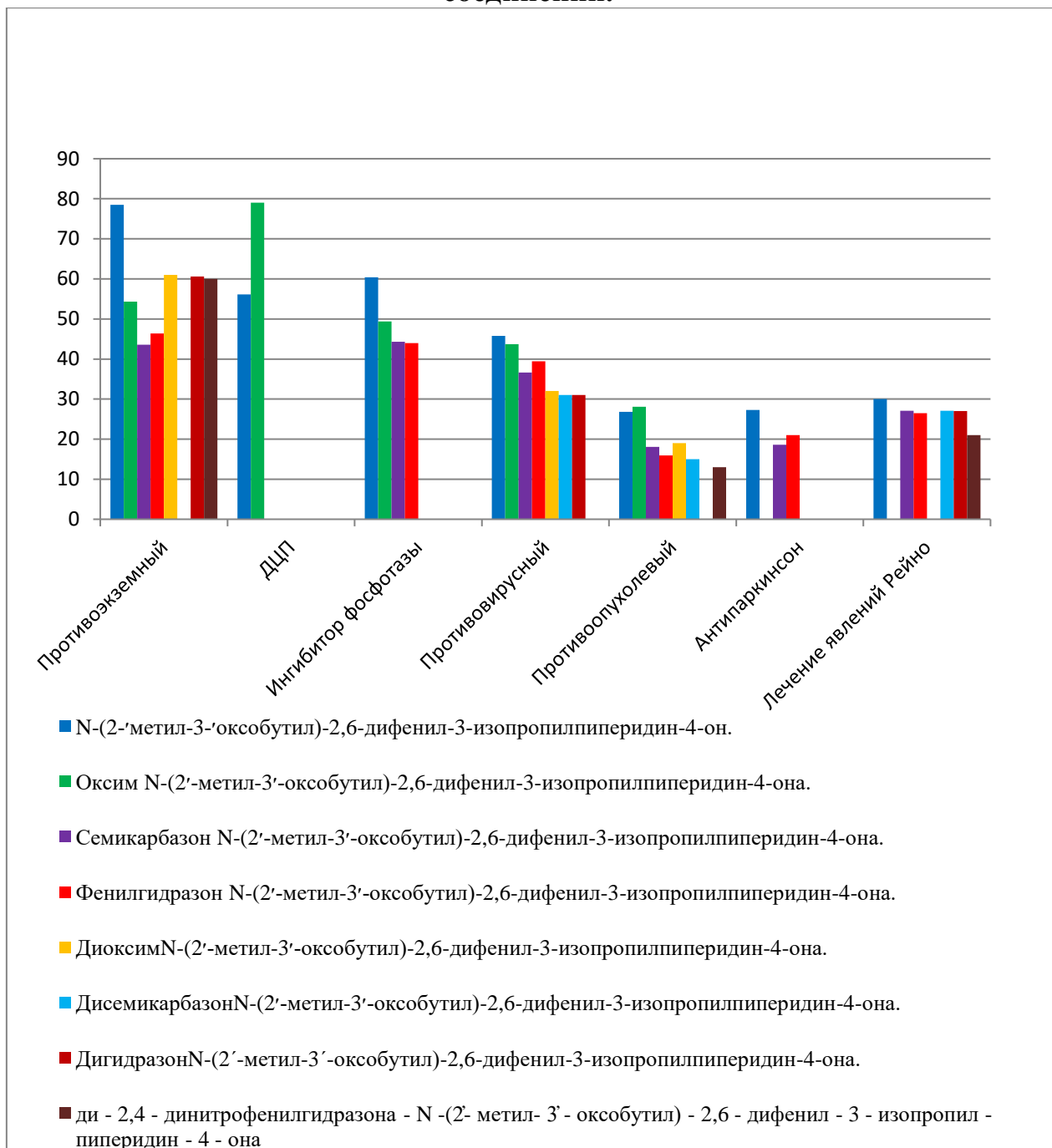


Таблица 19 – Вероятность биологической активности по программе PASS.

| №   | Названия соединения   | Противоэземный | ДЦП  | Ингибитор<br>фосфогазы | Противовирусный | Противоопухолевый | Антипаркинсон | Лечение<br>явлений<br>Рейно |
|-----|---|----------------|------|------------------------|-----------------|-------------------|---------------|-----------------------------|
| 7   | N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он.  | 78,5           | 56,1 | 60,4                   | 45,8            | 41                | 27,3          | 30,0                        |
| 7.1 | ОксимN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.  | 54,3           | 79,0 | 49,4                   | 43,7            | 28,1              | -             | -                           |
| 7.2 | СемикарбазонN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.   | 43,6           | -    | 44,3                   | 36,6            | 18,1              | 18,6          | 27,1                        |
| 7.3 | ФенилгидразонN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.  | 46,4           | -    | 44,0                   | 39,4            | 15,9              | 21,0          | 26,5                        |
| 7.4 | ДиоксимN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.  | 61             |      |                        | 32              | 19                |               | 0                           |
| 7.5 | ДисемикарбазонN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.   | 0              |      |                        | 31              | 15                |               | 27,1                        |
| 7.6 | ДигидразонN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.   | 60,6           |      |                        | 31              | 0                 |               | 27                          |
| 7.7 | ди - 2,4 - динитрофенилгидразона - N -(2'- метил- 3' - оксобутил) - 2,6 - дифенил - 3 - изопропил - пиперидин - 4 - она | 60             |      |                        | 0               | 13                |               | 21                          |

**Рисунок 7. Диаграмма. Физиологическая активность синтезированных соединений.**



Отсутствие полосы поглощения в ИК-спектре диоксима N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в области  $1724 \text{ см}^{-1}$  свидетельствует, что реакция прошла по карбонильной группе ( $\text{C}=\text{O}$ ), а присутствие полосы поглощения в области  $3235 \text{ см}^{-1}$  говорит о наличии  $=\text{NOH}$  группы, а в области  $1619 \text{ см}^{-1}$  о наличии  $\text{C}\equiv\text{N}$  группы.

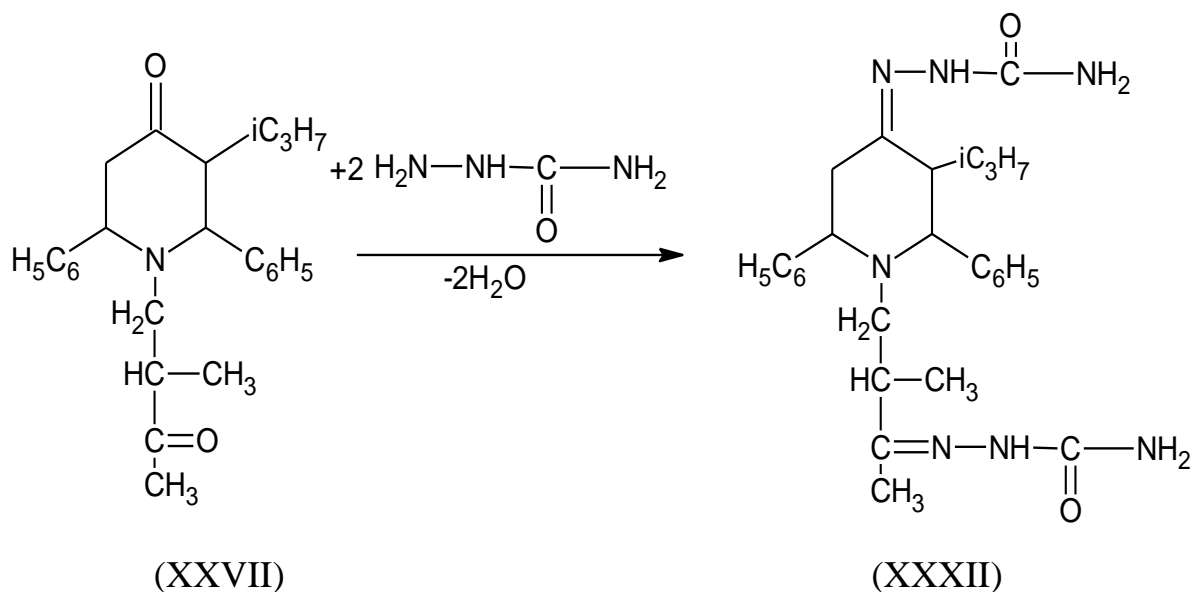
## Синтез дисемикарбозона N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.

Семикарбазиды и семикарбазоны являются важными соединениями, которые находят применение в медицине, в том числе как лекарственные препараты. Эти вещества образуются в результате реакции карбонильных соединений (например, альдегидов или кетонов) с семикарбазидом, что может быть использовано для синтеза различных фармацевтических молекул.

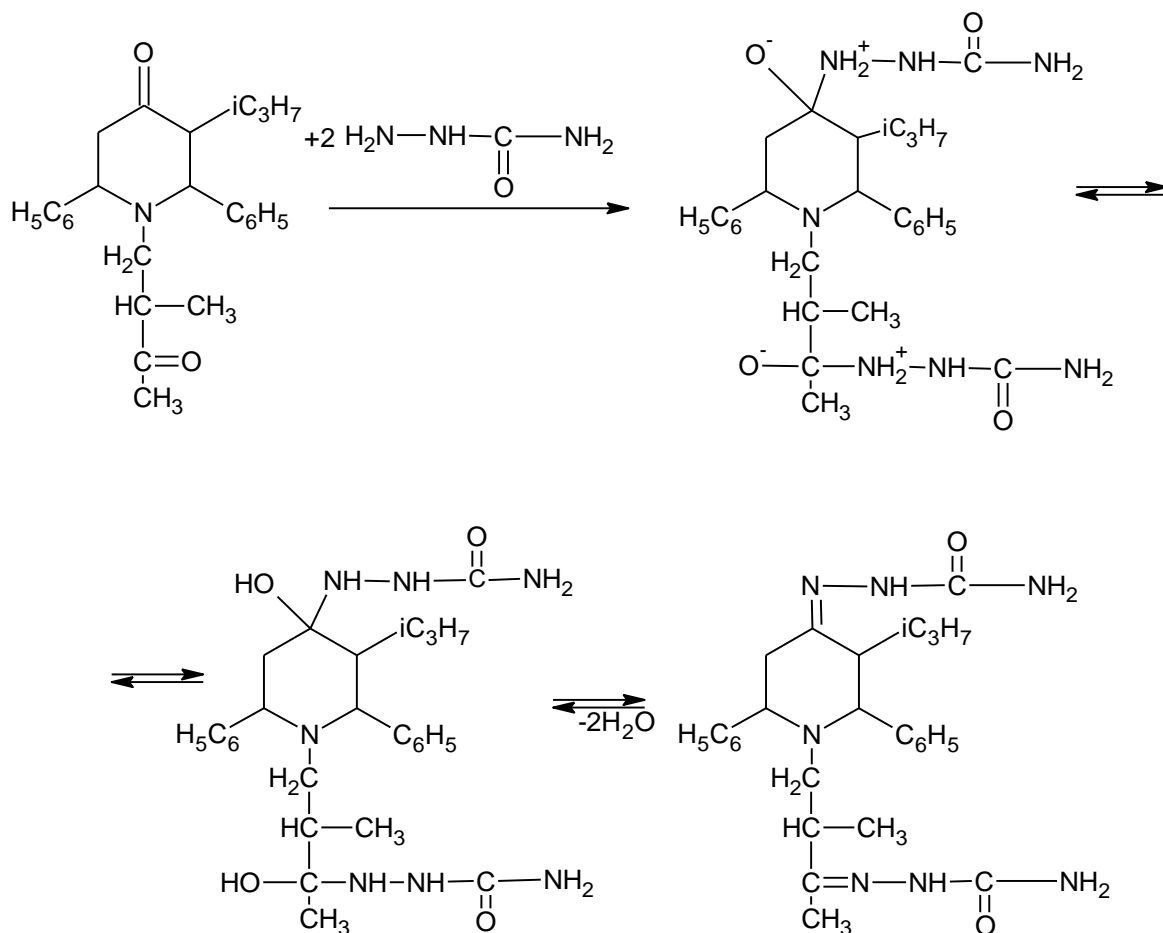
Семикарбазиды и семикарбазоны обладают рядом полезных свойств: антибактериальные свойства, противовирусная активность, противоопухолевые свойства, антиоксидантная активность.

Интересно, что структура этих соединений также может быть варьирована с целью улучшения их терапевтических свойств или минимизации побочных эффектов. Для этого мы брали N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и соляно кислый семикарбазид соотношении 1:2 и провели реакции в абсолютном этиловом спирте при кипячении (Схема 26).

Схема 26.



## МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ



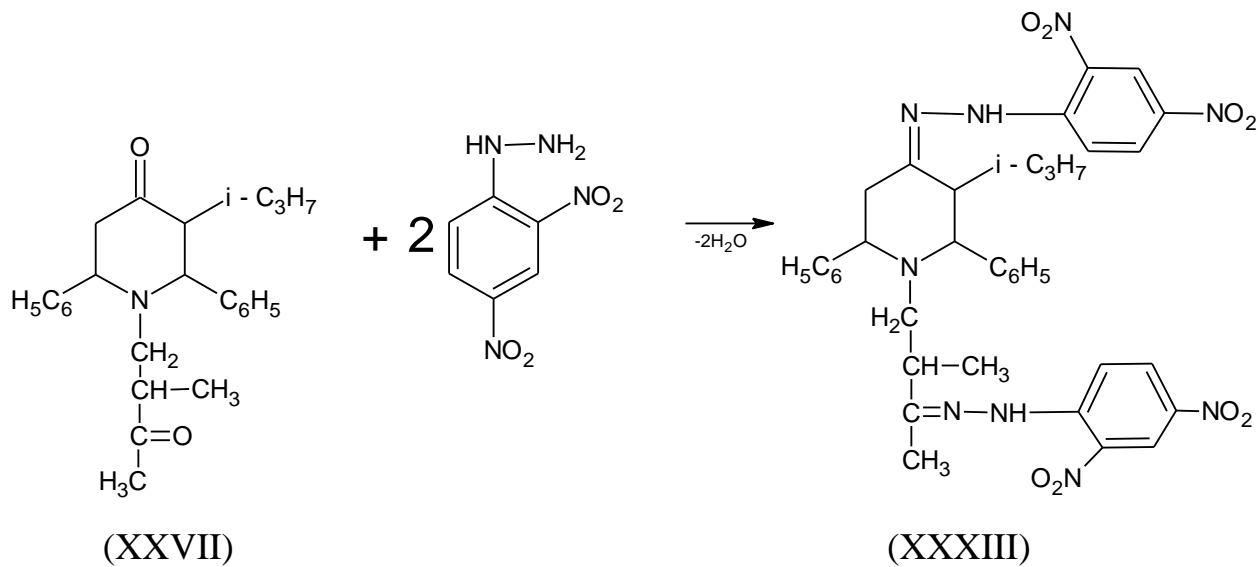
В ИК-спектре дисемикарбазона N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она присутствует полосы поглощения, характерные для групп в области  $755\text{см}^{-1}$  CO-NH<sub>2</sub>,  $3434\text{см}^{-1}$ , N-C,  $1528\text{см}^{-1}$  C=N.

### Синтез ди - 2,4 - динитрофенилгидразона - N -(2'- метил- 3' - оксобутил) - 2,6 - дифенил - 3 - изопропил - пиперидин - 4 – она

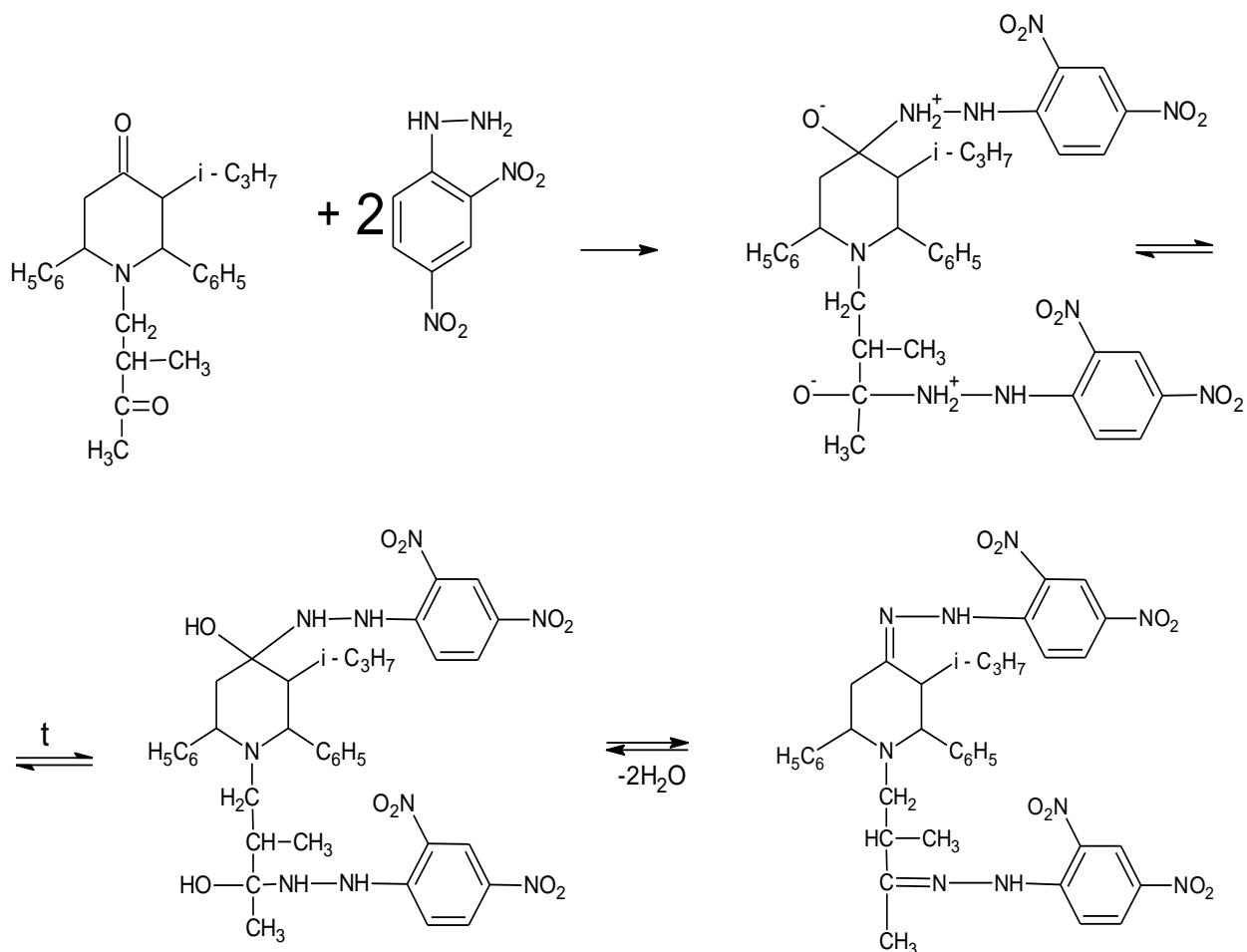
По аналогии с диоксимом и дисемикарбазоном был получен ди - 2,4 - динитрофенилгидразон N - (2' – метил – 3'- оксобутил) – 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она (Схема 27). Соединение (II) взаимодействует ди - 2,4 - динитрофенилгидразоном, с образованием ди - 2,4 - динитрофенилгидразон N - ( 2'-метил – 3' - оксобутил ) – 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она (V) в среде этилового спирта.



**Схема 27.**



**МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ:**



**Таблица 20 – Физико - химические характеристики N - (2'- метил - 3 '- оксобутил)-2,6-дифенил – 3 -  
изопропил – пиперидин – 4 – она и его производных.**

| №                                | Названия соединений   | Тпл<br>°С | Выход<br>% | Rf   | Брутто<br>формула   | Вычислено<br>%<br>(найдено)% |
|----------------------------------|---|-----------|------------|------|---|------------------------------|
|                                  |   |           |            |      |   | N                            |
| 7                                | N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он.  | 193 – 194 | 45         | 0,68 | C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub>               | 3,71 (3,35)                  |
| 7.1                              | ОксимN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.  | 218       | 84         | 0,18 | C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 7,14 (6,81)                  |
| 7.2                              | СемикарбазонN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.   | 195       | 66,8       | 0,45 | C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> | 12,90 (12,13)                |
| 7.3                              | ФенилгидразонN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.  | 220       | 20,07      | 0,57 | C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O              | 8,99 (8,16)                  |
| 7.4                              | ДиоксимN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.  | 216       | 43         | 0,73 | C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> | 9,48 (8,97)                  |
| 7.5.                             | ДисемикарбазонN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.   | 186       | 72         | 0,73 | C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> | 19,95 (19,07)                |
| 7.6                              | ДигидразонN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.   | 188       | 74         | 0,59 | C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub>                | 17,28 (16,87)                |
| 7.7                              | ди - 2,4 - динитрофенилгидразона - N -(2'- метил- 3' - оксобутил) - 2,6 - дифенил - 3 - изопропил - пиперидин - 4 - она | 200 – 201 | 69         | 0,94 | C <sub>37</sub> H <sub>39</sub> N <sub>9</sub> O <sub>8</sub> | 17,09 (16,43)                |
| Система: гексан – диоксан (20:1) |   |           |            |      |   |                              |

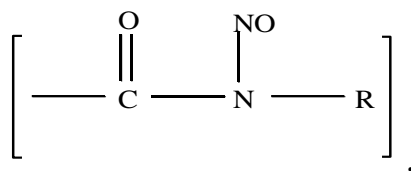
**Таблица 21 – Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N - (2'- метил - 3 '- оксобутил)-2,6-дифенил  
– 3 -изопропил – пиперидин – 4 – она и его производного.**

| №   | Названия соединений   | C=O<br>v, см <sup>-1</sup> | N-H<br>v, см <sup>-1</sup> | CO-NH <sub>2</sub><br>v, см <sup>-1</sup> | C=N<br>v, см <sup>-1</sup> | N-C<br>v, см <sup>-1</sup> | N-OH<br>v, см <sup>-1</sup> | N-O<br>v, см <sup>-1</sup> | NO <sub>2</sub><br>v, см <sup>-1</sup> |
|-----|---|----------------------------|----------------------------|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--|
| 7   | N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он.  | 1724                       | 3434                       |   |                            | 1211                       |                             |                            |  |
| 7.1 | ОксимN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.  |                            |                            |   |                            |                            | 3236                        |                            |  |
| 7.2 | СемикарбазонN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.   | 1723                       |                            |   | 1589                       | 3435                       |                             |                            |  |
| 7.3 | ФенилгидразонN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.  |                            |                            |   | 1620                       |                            |                             |                            |  |
| 7.4 | ДиоксимN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.  |                            |                            |   | 1619                       | 3411                       | 3235                        | 971                        |  |
| 7.5 | ДисемикарбазонN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.   |                            |                            | 755                                       | 1588                       | 3434                       |                             |                            |  |
| 7.6 | ДигидразонN-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.   |                            |                            | 755                                       | 1588                       | 3434                       |                             |                            |  |
| 7.7 | ди - 2,4 - динитрофенилгидразона - N -(2'- метил- 3' - оксобутил) - 2,6 - дифенил - 3 - изопропил - пиперидин - 4 - она |                            | 3361-<br>3316              |   | 1646                       | 1211-<br>1257              |                             |                            | 1336,6                                 |

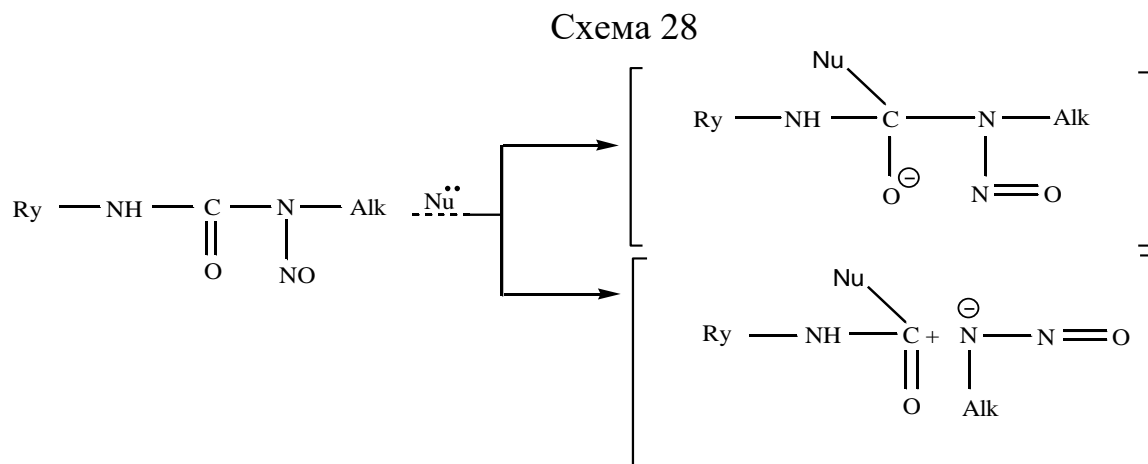
### 3.4. Синтезы гетероциклических производных на основе реакций переамидирования нитрозокарбамидов

N-нитрозопроизводные N-гликозилмочевин с незащищенными гидроксильными группами привлекают к себе внимание не только как перспективные противоопухолевые препараты, но и как соединения с высокой реакционной способностью, на основе которых можно развить новые препаративные методы синтезов в химии углеводов.

Так, при изучении характера изменения геометрических параметров N-агликона при протонировании карбонильной группы в условиях кислотного инициирования показано, что протонирование карбонильного кислорода в условиях гомогенного кислотного катализа способствует разрыву алкилмочевинного N-агликона по связи C- N (Схема 28):



предшествующую образованию в качестве одного из наиболее вероятных продуктов N-производного [53].



где: Ry-моносахарид, Nu-нуклеофил, Alk-остаток гетероцикла

Этот распад может произойти в результате последующей нуклеофильной атаки на карбонильный углеродный атом, т.к. наиболее вероятным местом нуклеофильной атаки должен быть углеродный атом карбонильной группы N-агликона, обладающий наибольшим

положительным зарядом. При этом возможны две реакции в момент атаки нуклеофильного агента Nu (Схема 28): а) нуклеофильного замещения с разрывом связи C-N, смежной с N-нитрозным фрагментом; б) образования двух ключевых интермедиатов и диазосоединения Nu.

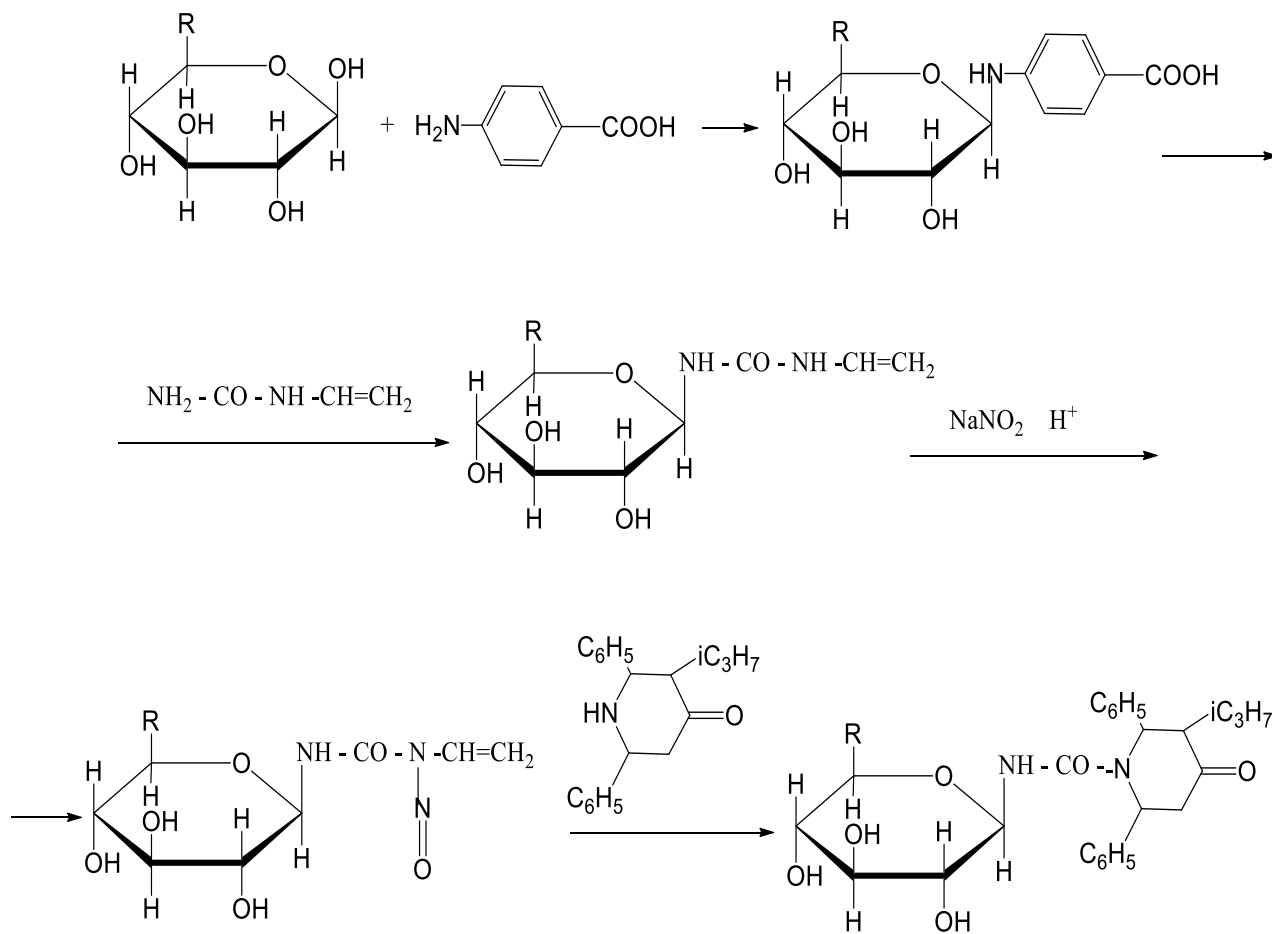
### **3.4.1. Синтезы углеводных аналогов N -2,6-дифенил-3- -изопропилпиперидин-4-она**

Известно, что введение углевода может способствовать повышению растворимости, снижению токсического действия и изменению спектра биологической активности. Выбор агликона обусловлен их биологической активностью [ ]. Пиперидиновый цикл лежит в основе структуры алкалоидов, которые оказывают специфическое действие на организм человека, а производные пиперидина обладают широким спектром фармакологической активности. В связи с этим целенаправленный синтез углеводных производных пиперидина является актуальным. Реакции гликозилирования осуществляли на основе моносахаридов (ксилозы, глюкозы, галактозы, рибозы и арабинозы) и дисахаридов (мальтозы и лактозы). Конечные вещества были получены через ряд промежуточных продуктов по общей схеме.

Описанная реакция открывает большие возможности для синтеза разнообразных N-гликозилированных производных с карбамидными мостиками [54], в том числе и таких производных сахаров, синтез которых методами прямого взаимодействия, нуклеофильных агентов с гликозидным центром оказывается затруднительным из-за невысокой реакционной способности атакующей аминогруппы по общей схеме (Схема 29).

На первой стадии легко происходит реакция взаимодействия ксилозы с п – аминокислотой и получается N – (β – D – ксилопиранозил) – п – аминокислоты. На следующем этапе в присутствии винилмочевины происходит реакция трансгликозилирования.

Схема 29.



Ариламин играет роль нуклеофильного катализатора реакции конденсации моносахарида с производными мочевины. Ариламин добавляется в каталитических количествах[55].

При обмене агликонов в условиях кислотного катализа происходит протонизация циклического кислорода и раскрытие пиранозного кольца. Затем атакующий амин присоединяется с образованием N – ацетала. Исходный N – агликон в момент отщепления захватывает избыточный протон от входящего агликона [56]. В результате получается N – ( $\beta$  – D – ксилопиранозил) - N' – винилмочевина. В отличие от N – гликозидов ариламинов N – гликозидная связь в гликозилмочевинах характеризуется высокой гидролитической устойчивостью. Стабильность N – гликозиламидной связи позволяет рекомендовать эти фрагменты в качестве

связующего между сахарами и биологически активными соединениями при получении углеродсодержащих лекарственных препаратов [56]. На следующей стадии была получена N – (β – D – ксилопиранозил) - N' – винил - N' –нитрозомочевина.

N –нитрозопроизводные N –гликозилмочевин привлекают к себе внимание как соединения с высокой реакционной способностью, на основе которых можно синтезировать N –производные углеводов, в том числе и таких, синтез которых методами прямого взаимодействия нуклеофильных агентов с гликозидным центром затруднен из – за невысокой реакционной способности атакующей аминогруппы, например N – (β – D – ксилопиранозил-карбамоил) – 2,6 - дифенил– 3 – амилпиперидин – 4 – он. В результате получается конечное соединение N – (β – D – ксилопиранозил-карбамоил) – 2,6 - дифенил– 3 – амилпиперидин – 4 – он.

Физико – химические характеристики N -углеводных 2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-она приведены в таблице 22.

**Таблица 22 – Физико – химические характеристики синтезированного продукта и исходных веществ**

| № | Название вещества  | Брутто формула   | Выход % | Mr, г/моль | T <sub>пл</sub> , °C | Rf    |
|---|--|--|---------|------------|----------------------|-------|
| 1 | 2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он                                     | C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO                             | 54      | 293        | 119                  | 0,83  |
| 2 | N –(β- D- ксилопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он   | C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>  | 44      | 468        | 213                  | 0,59  |
| 3 | N –(α –D-арабинопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он | C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>  | 33      | 468        | 169                  | 0,69* |
| 4 | N – (L – рибозопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он   | C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>  | 29      | 468        | 198                  | 0,30  |
| 5 | N –(β–D-глюкопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он     | C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>  | 36      | 498        | 183                  | 0,72  |
| 6 | N –(β–D –галактопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он  | C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>  | 53      | 498        | 185                  | 0,72  |
| 7 | N –(β–D- мальтопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он   | C <sub>33</sub> H <sub>44</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> | 42      | 660        | 180                  | 0,64  |
| 8 | N –(β–D-лактопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он     | C <sub>33</sub> H <sub>44</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> | 28      | 660        | 176                  | 0,60* |



Система: бензол:диоксан 40:1; \*бензол:диоксан 60:1

**Таблица 23 – Характеристические частоты ИК-спектров исходного кетона и синтезированного углеводного производного 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она**

| № | Название соединений  | N-H  | ОН     | C=O          | C-O-C        | C-N          |
|---|--|------|--------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | 2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он                                   | 3310 | -      | 1712         | -            | 1309         |
| 2 | N-(β-D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она   | -    | 3434   | 1719         | 996,1        | 1209         |
| 3 | N-(β-D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она | -    | 3433,9 | 1723,7       | 1035,1       | 1306,6       |
| 4 | N-(L-рибопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она      | -    | 3300,3 | 1716         | 1211,9       | 1305,6       |
| 5 | N-(β-D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она   | -    | 3434   | 1727<br>1685 | 1068<br>1037 | 1240<br>1305 |
| 6 | N-(β-D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она | -    | 3389   | 1726         | 1103         | 1247         |
| 7 | N-(β-D-мальтопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она  | -    | 3432   | 1685         | 1037         | 1241<br>1305 |
| 8 | N-(β-D-лактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она   | -    | 3433,9 | 1723,7       | 1035,1       | 13066        |

### 3.5. Биологическая активность углеводных производных

#### N -2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она

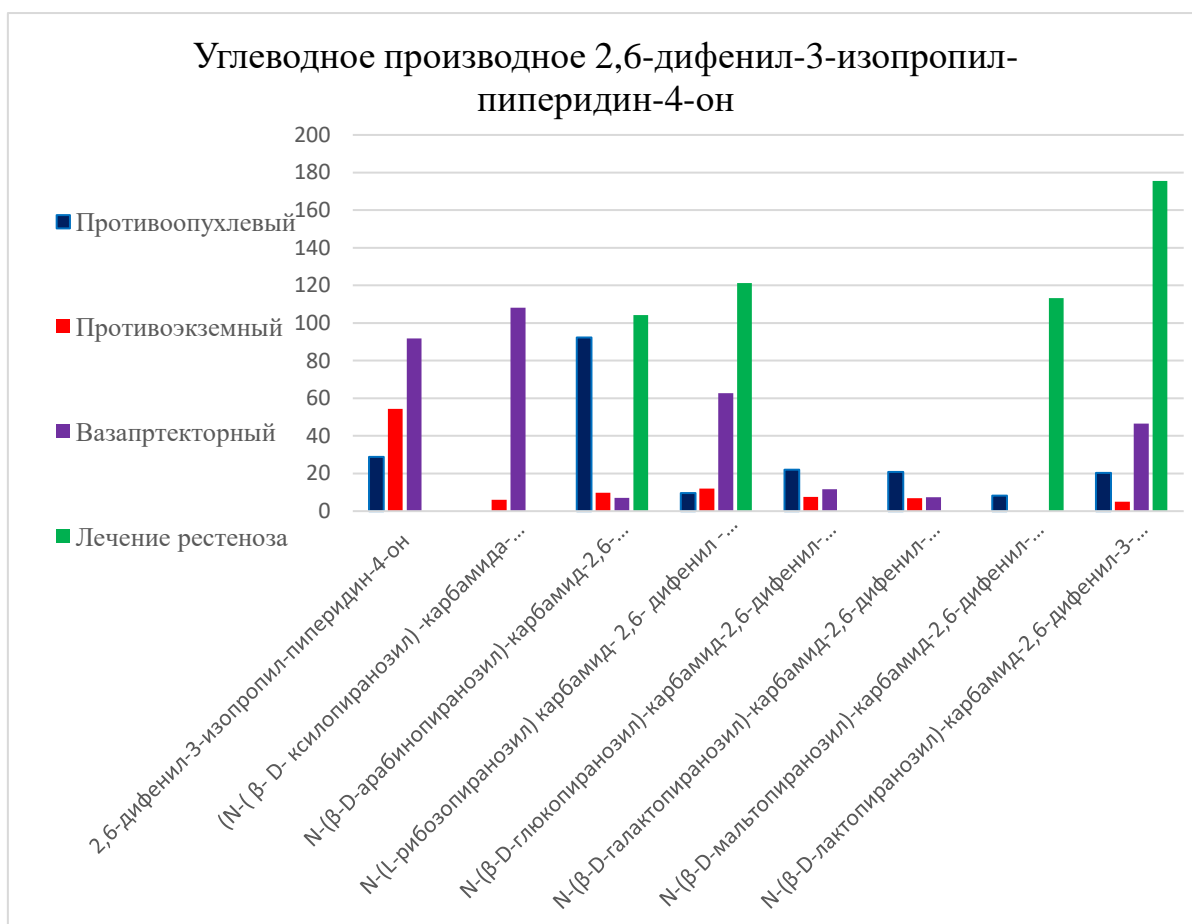
Компьютерный прогноз на биологическую активность проводился с помощью программы PASS [57,58,59]. Основными показателями расчета спектра биологического действия являются  $P_a$  (активность) и  $P_i$  (неактивность), чем больше величина  $P_a$  и меньше  $P_i$ , тем больше вероятность обнаружения данной активности в синтезированном соединении [60,61]. При анализе компьютерного прогноза (в таблице №) выбраны те виды активности, которые имеют наибольшую величину вероятности обнаружения данной активности в соединении. Вероятность наличия каждого вида активности ( $P_a$ ) и вероятность отсутствия каждого вида активности ( $P_i$ ) принимает значение от нуля до единицы.

Новые лекарственные препараты находят путем скрининга больших количеств вновь синтезированных соединений, выбирая для длительных медико – биологических испытаний только те, которые были эффективны по их прямому назначению и наименее вредны по их побочному влиянию на организм. Большая часть новых соединений оказывается в ряду неперспективных для фармакологии из – за ряда причин: высокой токсичности, низкой растворимости в воде, мутагенности, опасного влияния на организм продуктов распада и других неблагоприятных факторов.

Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности органических соединений актуально и востребовано. Компьютерная программа PASS позволяет по структурной формуле «лекарственно – подобного» органического соединения оценить вероятный профиль его биологической активности. Веб –ресурс PASS обеспечивает предсказание 4 тысяч видов биологической активности со средней точностью 95%.. Выбор агликона обусловлен их биологической активностью. Пиперидиновый цикл лежит в основе структуры алкалоидов, которые оказывают специфическое

действие на организм человека, а производные пиперидина обладают широким спектром фармакологической активности. В связи с этим целенаправленный синтез производных пиперидина является актуальным. Программа PASS не может предсказать, станет ли конкретное вещество лекарственным препаратом, поскольку это зависит от ряда различных факторов. Однако предсказание может помочь определить, на какие виды биологической активности следует протестировать анализируемое соединение и какие вещества с наибольшей вероятностью могут проявить требуемые виды активности.

**Рисунок 8 – Диаграмма. Физиологическая активность синтезированных соединений.**



**Таблица 24 – Вероятность биологической активности по программе PASS.**

| <b>№</b> | <b>Название соединений</b>   | <b>Противоопухлевый</b> | <b>Противоэктимный</b> | <b>Вазопроторный</b> | <b>Лечение респироза</b> |
|----------|--|-------------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|
| 1        | 2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он                                   | 28,9                    | 54,3                   | 91,8                 | -                        |
| 2        | N-(β-D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она   | -                       | 6,1                    | 108,1                | -                        |
| 3        | N-(β-D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она | 92,4                    | 9,77                   | 7                    | 104,2                    |
| 4        | N-(L-рибопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она      | 9,6                     | 11,96                  | 62,64                | 121,2                    |
| 5        | N-(β-D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она   | 22,09                   | 7,55                   | 11,7                 | -                        |
| 6        | N-(β-D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она | 20,9                    | 6,97                   | 7,4                  |                          |
| 7        | N-(β-D-мальтопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она  | 8,2                     | -                      | -                    | 113,2                    |
| 8        | N-(β-D-лактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она   | 20,3                    | 5,1                    | 46,6                 | 175,5                    |

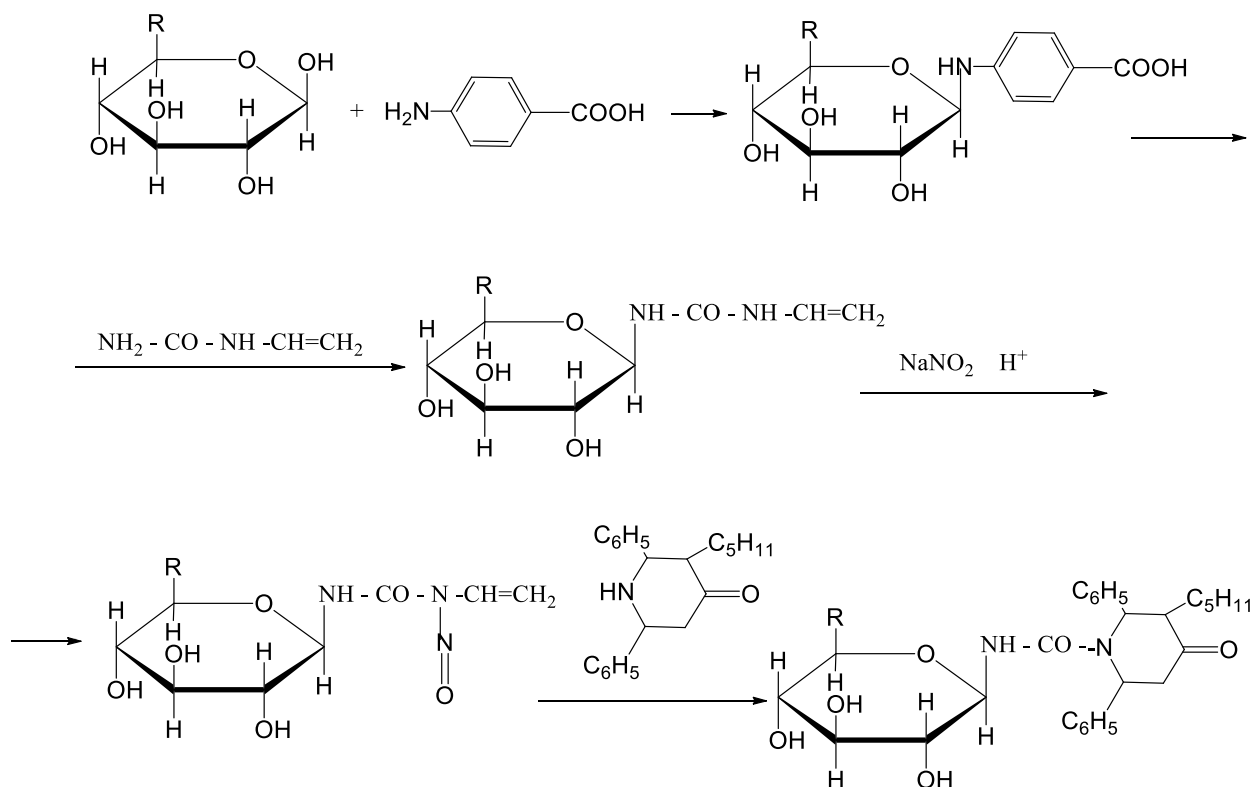
С введением углеводной компоненты, такие виды активности как антивирусная, антимикобактериальная, антигельминтная, нтитуберкулезная увеличиваются, при общем снижении токсичности. Данные виды активности с введением моносахаридов повышаются в ряду: ксилоза > глюкоза > галактоза > рибоза > арабиноза; а при введении дисахаридов активность другая.

Гликозиды широко распространены в природе. Это гомополисахариды, гетерополисахариды, природные пигменты, сердечные гликозиды и т.д.. Поэтому одной из актуальных проблем химии углеводов остается возможность синтеза биологически активных веществ с введением различных агликонов вместо гликозидного гидроксила.

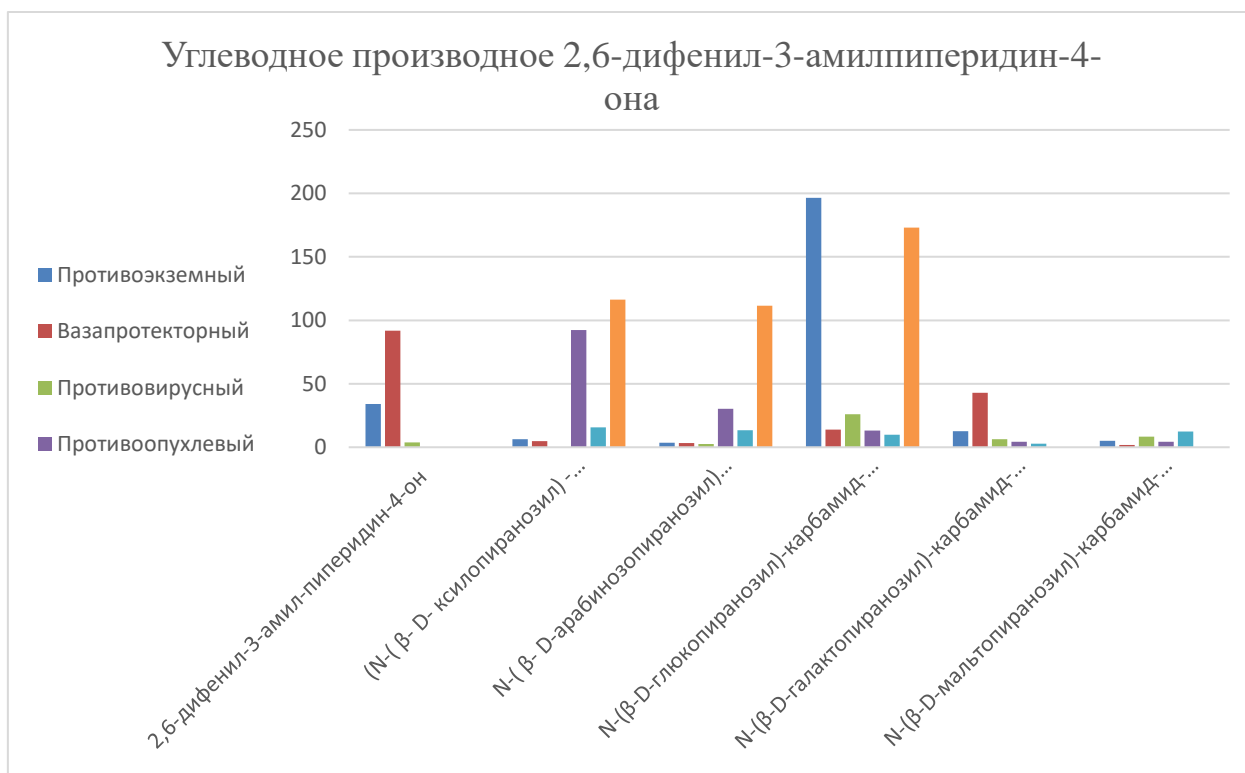
Наличие различных по своей природе агликонов в углеродсодержащих фармакологических продуктах определяет их физиологическую активность. В свою очередь, гликозильный остаток придает агликону лабильность, благодаря наличию гидрофильных функциональных групп. Использование сахаров позволяет увеличить водную растворимость и синтетичность фармакологически активных препаратов, способствует улучшению проникновения веществ через клеточные полупроницаемые мембраны.

Целью изучения этих свойств нами был проведен синтез углеводное производное 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она (Схема 30). Предложенная реакция открывает широкие возможности для синтеза разнообразных N-гликозилированных производных с карбамидными мостиками. В частности, она позволяет получать производные сахаров, синтез которых затруднён при использовании методов прямого нуклеофильного замещения вследствие низкой реакционной способности атакующей аминогруппы.

**Схема 30.**



**Рисунок 9 – Диаграмма. Физиологическая активность синтезированных соединений.**



**Таблица 25– Физико-химические характеристики синтезированного продукта и исходных веществ**

| №                    | Название вещества   | Брутто формула   | Mr, г/моль | T <sub>пл</sub> , °C | Rf    |
|----------------------|---|--|------------|----------------------|-------|
| 1                    | 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-он                                      | C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> NO                             | 321        | 120                  | 0,81* |
| 2                    | N – (β-D -ксилопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-он   | C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>  | 496        | 168                  | 0,79* |
| 3                    | N – (β-D -арабинопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-он | C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>  | 496        | 188                  | 0,36* |
| 4                    | N – (β-D -глюкопиранозил) карбаид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-он    | C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>  | 521        | 170                  | 0,76* |
| 5                    | N – (β-D -галактопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-он | C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>  | 521        | 185                  | 0,57* |
| 6                    | N – (β-D -мальтопиранозил) карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-он  | C <sub>35</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> | 688        | 197                  | 0,58* |
| *бензол:диоксан 60:1 |   |  |            |                      |       |

**Таблица 26– Характеристические частоты ИК-спектров исходного кетона и синтезированного углеводного производного 2,6-дифенил-3-амилпипериди-4-она**

| <b>№</b> | <b>Название соединений</b>  | <b>N-H</b> | <b>OH</b> | <b>C=O</b> | <b>C-O-C</b> | <b>C-N</b>   |
|----------|---|------------|-----------|------------|--------------|--------------|
| 1        | 2,6-дифенил-3-амил-пиперидин-4-он   | 3316       | -         | 1715       | -            | 1222<br>1068 |
| 2        | (N-( $\beta$ -D-ксилопиранозил)-карбамида-2,6дифенил-3-амилпиперидин-4-она        | -          | 3416      | 1720       | 1037         | 1210         |
| 3        | N-( $\beta$ -D-арабинозопиранозил) карбамид- 2,6- дифенил -3-амилпиперидин-4-она. | -          | 3448      | 1710       | 1089         | 1209         |
| 4        | N-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она         | -          | 3430      | 1719       | 1039         | 1209         |
| 5        | N-( $\beta$ -D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она       | -          | 3415      | 1710       | 1087         | 1205         |



|   |  |   |      |      |      |      |
|---|--|---|------|------|------|------|
| 6 | N-(β-D-мальтопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она | - | 3418 | 1710 | 1046 | 1202 |
|---|--|---|------|------|------|------|

**Таблица 27 – Вероятность биологической активности по программе PASS.**

| № | Название соединений   | Противоземный | Вазопротекторный | Противовирусный<br>грипп | Противоопухлевый | Противодиабетический | Лечение рестеноза |
|---|---|---------------|------------------|--------------------------|------------------|----------------------|-------------------|
| 1 | 2,6-дифенил-3-амил-пиперидин-4-он   | 34            | 91,9             | 3,74                     | 0                | 0                    | 0                 |
| 2 | (N-( β- D- ксилопиранозил) -карбамида-2,6дифенил-3-амилпиперидин-4-она      | 6,2           | 4,73             | 0                        | 92,2             | 15,6                 | 116,2             |
| 3 | N-( β- D-арабинозопиранозил) карбамид- 2,6- дифенил -3-амилпиперидин-4-она. | 3,64          | 3,2              | 2,5                      | 30,2             | 13,3                 | 111,4             |
| 4 | N-(β-D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она           | 196,5         | 13,97            | 25,9                     | 13,1             | 9,97                 | 173               |
| 5 | N-(β-D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она         | 12,5          | 43               | 6,4                      | 4,4              | 2,89                 | 0                 |

|   |  |   |     |      |      |      |     |
|---|--|---|-----|------|------|------|-----|
| 6 | N-(β-D-мальтопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она | 5 | 1,7 | 8,36 | 4,18 | 12,4 | 113 |
|---|--|---|-----|------|------|------|-----|

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны условия синтеза и выделения: 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (исходный кетон) и на его основе ацетиленовые, фенилацетиленовые спирты, по азоту аминогруппы введены (метиловый, этиловый, бензиловый, бензоиловый, N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопентил и N-(2'-метил-3'-оксобутил) радикалы. Изучены реакции N- замещенных гамма пиперидонов по карбонильной группе с образованием оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбозонов. Структура радикалов при атоме азота гетероцикла мало влияет на проявление биологической активности полученных веществ и на их химические превращения.
2. Структура синтезированных веществ доказана совокупностью современных физических методов исследования: ИК-спектроскопией, метод ПМР, методом элементного анализа, методом тонкослойной хроматографии.
3. Показано увеличение спектра биологического действия в области модификации структуры углеводных остатков за счет гидролитически устойчивых N-гликозиламидных связей, а также за счет структуры радикалов при атоме азота. Установлено, что введение углеводного компонента может способствовать повышению растворимости, снижению токсического действия и изменению спектра биологической активности.
4. В рамках использования программы компьютерного прогноза биологической активности, можно предположить, что соединение 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он проявляет широкий спектр биологической активности: дерматологическую, вазопротекторную, противоэкземную, противотуберкулезную, противоопухолевую; а введение углеводной компоненты увеличиваются следующие виды активности: лечение рестенозы, противоопухолевую, вазопротекторную, противовирусную (герпес), иммунодепрессантную, противогрибковую активности при общем снижении токсичности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Адылов, С.А.** Синтез стереоизомерных пиперидолов – 4 / **С.А. Адылов, Л.С. Хаперская, М.А.Шерова** // Вестник КНУ. Серия естественно-технические науки. Выпуск.1 Чать.2. - Бишкек, 1996.
2. **Ахметова, Г.С.** Синтез и фармакологические свойства 1- (2 – фенилэтил)-1-(3-этоксипропил)-4-кетоксимпиперидинов и их бензойный эфиров/ **Г.С. Ахметова**/ / Абай атындагы Каз УПУ-дын Хабаршысы, «Жаратылыстану-география ғылымдары» 2010 ж. №3 сериясы (25). С.3-5.
3. **Калиджанова, Г.Т.** Синтез и исследование оксииминопроизводных 2,5 – диметилпиперидин – 4 – она (Новые биологически активные соединения пиперидина)/**Г.Т. Калиджанова**// Республика Казахстан Алматы 2000 г.
4. **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства/ **М.Д. Машковский** // - 16-е издание. –М .: Новая волна 2012.
5. **Наметкин, С.С.** Гетероциклические соединения/ **С.С.Наметкин**//.- М.; Наука, 1981.
6. **Ramalingan,С.** Synthesis, stereochemistry and antimicrobial evaluation of substituted piperidin – 4 – one oxime ethers / **С.Ramalingan, Y.T.Park, S.Kabilan.** // European Journal of Medicinal Chemistry. 2006. V. 41. P. 683 – 685.
7. **Ajay Kumar, К.** Piperidone analogs: synthesis and their diverse biological applications /**К.Аjay Kumar, G.Pavithra, N.Renuka, G.Vasanth Kumar**// International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences (IRJPAS).2012; 2(6): 145-154.
8. **Ким, Д.Г.** Новый способ синтеза замещенных 2- фенил- и 2,6-дифенил-4-пиперидононов /**Д.Г.Ким, Г.Б.Тулемисова** // Ж. Орг. хим. – 1997. – Т.33, №9. –
9. Патент 920145, 1992. Республика Казахстан // Промышленный Собственность. Официальный бюллетень Республики Казахстан, 1993г. №2.
10. **Joan, В.** A novel synthesis of 2-aryl-4-piperidones by Mannich cyclization of iminoketals, / **В.Joan, R.Mario, M.Montserrat, V.Maria** //Journal of Heterocyclic Chemistry, 1983; 20(3): 595-605.

11. **Geng, Q.** A facile synthesis of N-aryl substituted piperidones /Q.Geng, H.Zhang, W.Cao, Y.Chen // Chinese Journal of Chemistry, 2009, № 10, p. 1995-2000.
12. **Pannecoucke, X.;** Quirion, J. Synlett 2002, 1669–1672.
13. Ruzika, Foumasir. // Helv. Chim. Acta. 3, - 1920. P. 806.
14. **Назаров, И.Н.** // Известия. АН ССР, ОХН. 1952г., №6. С. 1057
15. **Назаров, И.Н.** // Журнал органической химии. 1952г., 22. С. 1410
16. Pannecoucke, X.; Quirion, J. Synlett 2002, 1669–1672.
17. Chauvin, A.; Fabron, J. Tetrahedron 1990, 46, 6705-6714
18. **Пралиев, Д.К.** Синтез и стереохимия фенилэтилирование 1 – (2 – этоксиэтил) – 3 – метилпиперидин – 4 – она / Соколов Д.В., Хохлова Е.И. // Хим.Фарм.Ж., 1986г. №6. С. 679.
19. Kuhn, Jerchel, Ber., 76, 413 1943
20. **Назаров, И.Н.,** Руденко В.А. // Изв. АН ССР, ОХН. 1948г. С 610.
21. Legler G., Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 1990. 48. P. 319.
22. Padwa, A. bert; Tomioka, Y.; Venkateamanan, M. K. Tetrahedron Lett. 1987,28, P. 755–758.
23. **Константинова, Ю.В.** Функциональные моно – и бициклические пиперидины: синтез, превращения и свойства. /Институт химических наук им. А.Б. Бектурова ЦХТИ МОН РК, Алматыю 2006.
24. **Пономарев, С.В.** Практикум по органической химии /С.В. Пономарев, А.С.Золотарева, Л.Г.Сагинова, В.И.Теренин// Методическая разработка – М.: 1999г.
25. **Ретуов, О.А.** Органическая химия/ А.Л. Курц, К.П.Бутин // В 4 частях. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2010. – Т.3. С. 124 – 134.
26. **Марч, Дж.** Органическая химия. Реакции, механизмы и структура/Дж. Марч, В 4-х томах. – М.: Мир, 1987. – Т.3. С. 380 – 386.
27. **Агрономов, А. Е.** Избранные главы органической химии./А. Е. Агрономов//– 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Химия, 1990. С. 183 – 217.

28. **Смит, В. А.** Основы современного органического синтеза/ В. А. Смит, А. Д. Дильман // Глава 8. – М.: Бином. Лаборатория занятий, 2015. С. 203 – 232.
29. Kalaiselvan R., Sathyamurthy D., Mohanta G P & Uma Devi S., Indian Drugs, 5, 2004. 41. P. 258.
30. Ramalingan C., Park Y. T. & Kabilan S., Eur J Med Chem. 86. 2006. P. 1616.
31. Murugesan S., Perumal S. & Selvaraj S., Chem Pharm Bull (Tokyo), 54. 2006. P. 795.
32. Manimekalai A., Jayabharathi J., Rufina L. & Mahendhiran R., Indian J Chem. 42B. 2003. P. 2074.
33. Pandeya S. N., Smitha S., Jyoti M. & Sridhar S. K., Asta Pharm. 45. 2005. P. 27.
34. Алкоксиаминогликозидные акцепторы для использования гликоцинтаз и трансгликозидаз. Биоорганические и лекарственные химические вещества, Отдел биохимии и биотехнологии, Университет Тоттори, Япония Тоттори-ши 680-8553. том 23, выпуск 2, 2013, стр. 448-451
35. Nicolas Bridiau Moulay. Benmansour Marie. Ominique Legoy Thierry Maugard. 2007.02.09
36. **Горыкова, В.И.** Углеводы и углеводов содержащие растения Киргизии. / В.И. Горыкова, Л. Р. Цель, В. А. Афанасьев // Фрунзе.: 1984. с. 6.
37. **Кёнигсу, В.** Adv. Garbohydr. Chem. Biochem./В. Кёнигсу, Э. Кнорру, Igarashi K. // 1977, v. 34, p. 243 83;
38. **Vochkov, A. F.** Chemistry of the O-glycosidic bond. Formation and cleavage. / **A. F. Vochkov, G. E. Zaikov,** // Oxf., 1979.
39. **Афанасьев, В.А.** Строение и реакционная способность N-гликозидов./ В.А. Афанасьев, И.Ф. Стрельцова, Н.И. Тружкина, О.П. Дронов // -Фрунзе: Илим, 1976. С.231.
40. **Джаманбаев, Ж.А.** Синтез гликозил мочевины на основе реакции N-трансгликозирования. Диссертационное представление на соискание ученой степени кандидата химической науки. Фрунзе, 1973.
41. **Степаненко, Б.Н.** Химия и биохимия углеводов (моносахариды). /Б.Н. Степаненко// М: Высшая школа 1977. С.224.

42. **Шерова, М.А.** Синтез и изучение гликозилгалогенидов и их производных. / М.А. Шерова, Р.К.Сарымзакова, И.М.Локшина, Т.А. Осмонов //Вестник КНУ:Серия 3 Естественно-технические науки.-Вып.1.2002 Химия. Химическая технология С.71-73.
- 43.**Гришина, В.Г.** Химия гетероциклических соединений/ В.Г. Гришина, Е.Л. Гайдарова //Т.8. 1992.
44. **Жээналиева, М.А.** Синтез некоторых N – производных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она./ М.А. Жээналиева, А.С. Адылов, Ж.М. Медетбекова, Л.С. Хаперская//Вестник КНУ Вып. 1. Серия 5. Ест. – тех. Науки 2006. С.215-218.
- 45.**Щелкунов, А.В.** Синтез и взаимные превращения монозамещенных ацетиленов. /А.В. Щелкунов, Л.Р. Васильева, А.А. Кричевский//КазССР. Наука Алма-Ата. 1976. С.235.
46. **Матье, Ж.,** Панико Р. Курс теоретических основ органической химии. **Матье, Ж.,** Панико Р. - М.; Высшая школа,1974.
47. **Котляревский, И.Л.** Реакции ацетиленовых соединений/И.Л. Котляревский, М.С. Шварцберг, Л.Б. Фишер// Новосибирск 1967. С.170.
48. **Fernando, Aznar** Stereoselective Synthesis of meso- and cis- 2,6 – diarylpiperidin – 4 – ones catalyzed by L – proline / Ana – Belen Garcia, Noelia Quinones, Maria – Paz Cabai // Synthesis. 2008. V. 3. P. 479 – 484.
49. **Rameshkumar, Natesh** Synthesis and Biological Activities of 2,6 – Diaryl – 3 – methyl – 4 – piperidone derivatives / Anantharaman Veena, Raju Ilavarasan Mandaleeswaran // Biol. Pharm. Bull. 2003. V. 26(2). P. 188 – 193.
50. Фазовый синтез тиоамидов через P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> опосредованную перегруппировку, оксимов Бекмана. URL: <http://ru.wikipedia.org/wiki/chemistry.com>
51. **Арсакова,С.А.** Синтез некоторых биологически активных соединений пиперидинового ряда/ С.А. Арсакова, Л.С. Хаперская, С.А. Адылов, Ж.М. Медетбекова//Вестник КНУ.2004.-№4.-С.27-29

52. **Хаперская, Л.С.** Синтез 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидона-4 некоторых его производных/Л.С. Хаперская, С.А. Адылов, Ж.М. Медетбекова, Е.В. Печкурова //Вестник КГНУ. 2000. Серия 3. Выпуск 1 - С.45.
53. **Сарымзакова, Р.К.** Синтез и биологическая активность N – ( $\beta$  – Д – глюкопиранозил - карбамоил) – диэтилендиамин/ Р.К. Сарымзакова, Ж.А. Джаманбаев, Б. Эрназарова, В.С. Дермугин// Вестник КНУ. Вып1.-Сер.3. Ест.-техн. Науки. 2002. С. 99 -102.
54. **Абдурашитова, Ю.А.** Реакция гликозилкарбамоилирования / Ю.А. Абдурашитова, Р.К. Сарымзакова, А.М. Данилова, В.С. Дермугин, Ж.А. Джаманбаев //Вестник КРСУ. –Вып.6. –Сер.5. Ест.-тех.науки. -2000. –С.182 – 186.
55. **Бакирова, А.А.** Синтез N – арилзамещенных гликозилмочевин /А.А. Бакирова, Б.К. Эрназарова // Известия НАН КР., 2012г. №1 – С 41 – 45.
56. **Эрназарова, Б. К.** Синтез углеводовных производных мочевины с гликозид(тио)амидными связями и компьютерное моделирование связей их структуры со свойствами (физико – химическими и биологическими): дис. ... д – ра хим. наук: 02.00.03 – орг. хим. /Б. К. Эрназарова// Бишкек, 2022г. – 226с.
57. **Поройков, В.В.** Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного./ В.В. Поройков// Химия в России, 2000, №2, 8-12.
58. **Апрышко, Г.Н.** Прогнозирование биологической активности химических соединений из базы данных по противоопухолевым веществам РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с помощью системы PASS/ Г.Н. Апрышко, Д.А.Филимонов, В.В. Поройков // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2008. №3(19), 11-14.
59. **Захаров, А.В.** Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ GUSAR / А.В. Захаров, Д.А.Филимонов, А.А.Лагунин, В.В. Поройков // Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. №2006613591 (2006).



60. **Поройков, В.В.** Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика /В.В. Проиков, Д.А.Филимонов, Т.А.Глоризова и др. // Вестник ВОГиС. 2009, №1(13), 137-143.

61. **Филимонов, Д.А.** Прогноз биологической активности органических соединений /Д.А. Филимонов, В.В. Пороиков // Российский химический журнал. 2006, №2(L),66-75.

## **Приложение**