

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

Кафедра органической химии и образовательных технологий

На правах рукописи
УДК [547.241+547.362+547.824+547.88.4]

Ибрагимова Айзаада Алмазбековна

Синтез и свойства N-замещенных γ -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

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Обзор синтезов и свойств γ -пиперидонов и их производных...	9
1.2 Углеводсодержащие гетероциклы.....	23
1.3 Реакция карбамоилирования.....	32
ГЛАВА II. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ....	37
2.1 Материалы и методы исследования	37
2.2 Синтез 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его аналогов.....	38
2.2.1 Синтез N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных.....	41
2.2.2 Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных.....	42
2.2.3 Синтез N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3- изопропилпиперидин-4-она и его производных	45
2.2.4 Синтез N- бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных.....	47
2.2.5 Синтез N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропил- пиперидин-4-она и его производных.....	48
2.2.6 Синтез производных 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламино- фенил) – 3– изопропилпиперидин – 4 – она.....	51
2.2.7 Синтез углеводовных производных 2,6-дифенил-3-изопропил- пиперидин-4-она.....	54
2.2.8 Синтез углеводовных производных 2,6-дифенил-3-амил- пиперидин-4-она.....	58
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62

3.1.	Синтез и свойства производных 2,6-дифенил-3-изопропил- пиперидин-4-она	62
3.2.	Синтез и свойства оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов, тиосемикарбазонов, 2,4-динитрофенил- гидразонов N- производных γ -пиперидонов	86
3.3.	Синтез и свойства углеводных производных гетероциклических кетонов на основе реакции переамидирования нитрозокарбамидов.....	103
3.4.	Биологическая активность углеводных производных γ - пиперидонов	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		121
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....		122
ПРИЛОЖЕНИЕ.....		136

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 физиологически 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 пиперидинового ряда, оксимированные производные пиперидиновых кетонов практически малоизучены. Патентные исследования показали, что оксимы алифатических, ароматических и гетероциклических кетонов проявляют антибактериальную, противовоспалительную, анальгетическую, противогрибковую, гербицидную и ростовую активность [3].

В научной литературе имеется большое число обзоров, посвященных свойствам гетероциклических производных γ -пиперидонов, как представителей лекарственных веществ, имеющих 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 γ -пиперидонов, как в отечественной, так и зарубежной литературе. Ограниченность и недостаточность указанной выше информации, обуславливает актуальность исследований синтеза и изучения свойств N-замещенных γ -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 (2017–2025гг), гранта Министерства образования и науки Кыргызской Республики на тему: «Синтез и физико-химическая характеристика новых биологически активных веществ» (2017-2020гг), внутривузовского гранта КНУ о научно-исследовательской работе по теме: «Синтез и свойства производных гамма-пиперидонов на основе углеводов» (2024-2025гг).

Цель исследования. Разработка способов получения и изучение свойств модифицированных гетероциклических соединений на основе N-замещенных γ -пиперидонов.

Задачи исследования:

1. Синтез и свойства N-замещенных производных γ -пиперидонов, содержащих в пиперидиновом цикле заместители по атому азота: метил, этил, бензил, 3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил, 2'-метил-3'-оксобутил, а в гетероцикле: изопропильный, амиловый, фениловые и п-N,N-диметиламинофениловые радикалы.

2. Синтез и свойства производных γ -пиперидонов путем модификации по нуклеофильному центру карбонильной группы с образованием оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов, тиосемикарбазонов, 2,4-динитрофенилгидразонов и стереоизомерных пиперидиловых спиртов.

3. Синтез и свойства углеводных производных гетероциклических кетонов на основе реакции переамидирования нитрозокарбамидов.

4. Исследование потенциальной биологической активности полученных N-замещенных γ -пиперидонов.

Научная новизна. В работе впервые проведены исследования по синтезу новых гетероциклических соединений N-замещенных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, содержащих в пиперидиновом цикле различные функциональные заместители; были изучены реакции γ -пиперидонов по карбонильной группе с образованием оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов, тиосемикарбазонов и 2,4-динитрофенилгидразонов. Изучены реакции синтеза стереоизомерных спиртов на основе N-замещенных γ -пиперидонов; установлены структуры молекул полученных спиртов. Впервые осуществлен синтез некоторых гликозилированных N-замещенных γ -пиперидонов, обладающих потенциальной биологической активностью.

Практическая значимость полученных результатов. Научно обоснован и защищен патентом Кыргызской Республики способ синтеза N-замещенных γ -пиперидонов. Разработаны методы синтеза и выделения γ -пиперидонов, содержащих в пиперидиновом цикле различные заместители. Осуществлен синтез стереоизомерных спиртов на основе N-замещенных γ -пиперидонов, установлена структура и их физико-химические характеристики. Гликозилированные производные синтезированных кетонов могут проявлять биологическую активность.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- Условия направленного синтеза и выделение новых гетероциклических соединений: производные N-замещенных γ -пиперидонов.
- Исследование образования стереоизомерных спиртов на основе N-замещенных γ -пиперидонов, установление их строения и физико-химическая характеристика.
- Химическая модификация структуры некоторых N-замещенных γ -пиперидонов за счет реакции карбамоилирования на основе моносахаридов

(глюкозы, галактозы, ксилозы, рибозы, арабинозы) и дисахаридов (мальтозы и лактозы).

- Сопоставительная характеристика N-замещенных γ -пиперидонов и их гликозилированных аналогов, обладающих потенциальной биологической активностью.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно получен и обработан физико – химическими методами весь массив первичных экспериментальных данных. Проведен комплексный анализ результатов синтеза и химических превращений на основе N –замещенных γ -пиперидонов. Установлены структура и конфигурации молекул стереоизомерных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-олов, 2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олов, 2,6-дифенил-3-изопропил-4-фенил-этинилпиперидин – 4 – олов. Предложены варианты синтеза некоторых гликозилированных производных N- замещенных γ – пиперидонов, обладающих потенциальной биологической активностью.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертационной работы докладывались на международных и республиканских конференциях: Научно–практическая конференция молодых ученых КНУ им. Ж. Баласагына факультет Химии и ХТ (2017-2024гг.); На 60–й и 61–й Международных научно–технических конференциях молодых ученых, аспирантов, магистрантов и студентов «Научно–инновационные технологии: идеи, исследования и разработки» (КГТУ им. И. Раззакова 2018г, 2019г.); Международной научно – практической конференции (Китай г.Пекин , 2018г). КНУ им. Ж. Баласагына Международной научно–практической конференции на тему: «Устойчивое развитие горных регионов и зеленая экономика», факультет Химии и ХТ (2023 г.); Международной научно–практической конференции на тему «Актуальные аспекты научных исследований горных территорий» посвященной дню Земли. КНУ им. Ж. Баласагына (г. Бишкек, 2024 г.); 10-ой Польско-Казахской конференции (10th PKM) по химии и биологии (Польша, г. Познань, 2024 г).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По результатам исследований опубликовано 12 статей в материалах Международных и Республиканских конференций, рецензируемых журналах, индексируемых системами «Scopus», «РИНЦ». Получен патент Кыргызской Республики № 2066 от 31 мая 2018 года «N–замещенные гамма–пиперидоны».

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения; обзора литературы, изложенного в главе I; описания методик проведенных экспериментов, изложенных во II главе; обсуждение экспериментальных данных, которому посвящена глава III; выводов и списка цитированной литературы, приложения. Работа изложена на 136 страницах компьютерного текста, содержит 10 рисунков (диаграммы), 28 таблиц список использованных источников включает 110 наименований.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Обзор синтезов и свойств γ -пиперидонов и их производных

Из всех пиперидиновых производных наибольшую ценность для дальнейших синтезов представляют γ -пиперидоны. Они способны к присоединению, восстановлению и конденсации с участием активных водородов, связанных с атомами углерода, соседними карбонилу [6].

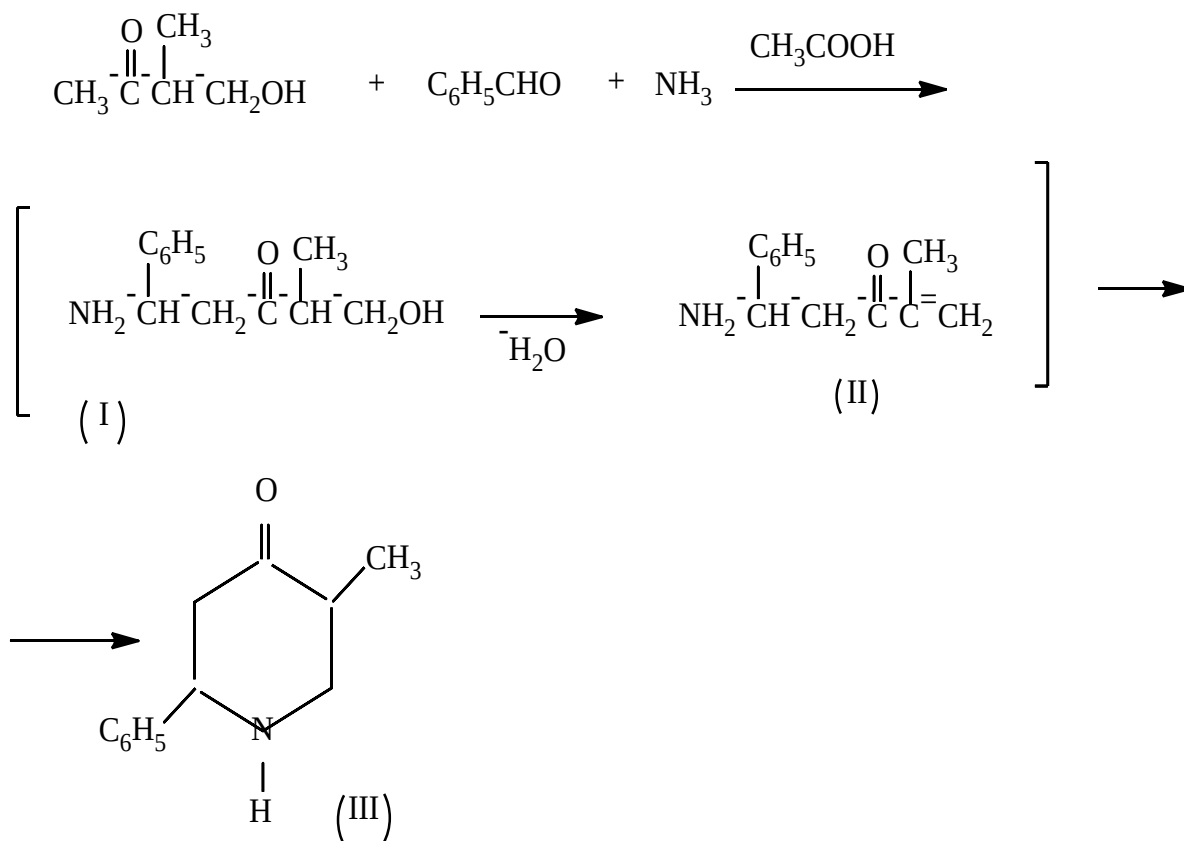
Известно, что пиперидоны проявляют разнообразные биологические свойства, такие как противомикробные, антиоксидантные, противоопухолевые, цитотоксические, анальгетические, противораковые, анти-ВИЧ и т.д. Были синтезированы соединения, несущие скелет пиперидона, которые имитируют встречающиеся в природе алкалоиды и стероиды, с целью изучения их биологической активности и сравнения 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 γ -пиперидонов по реакции Манниха

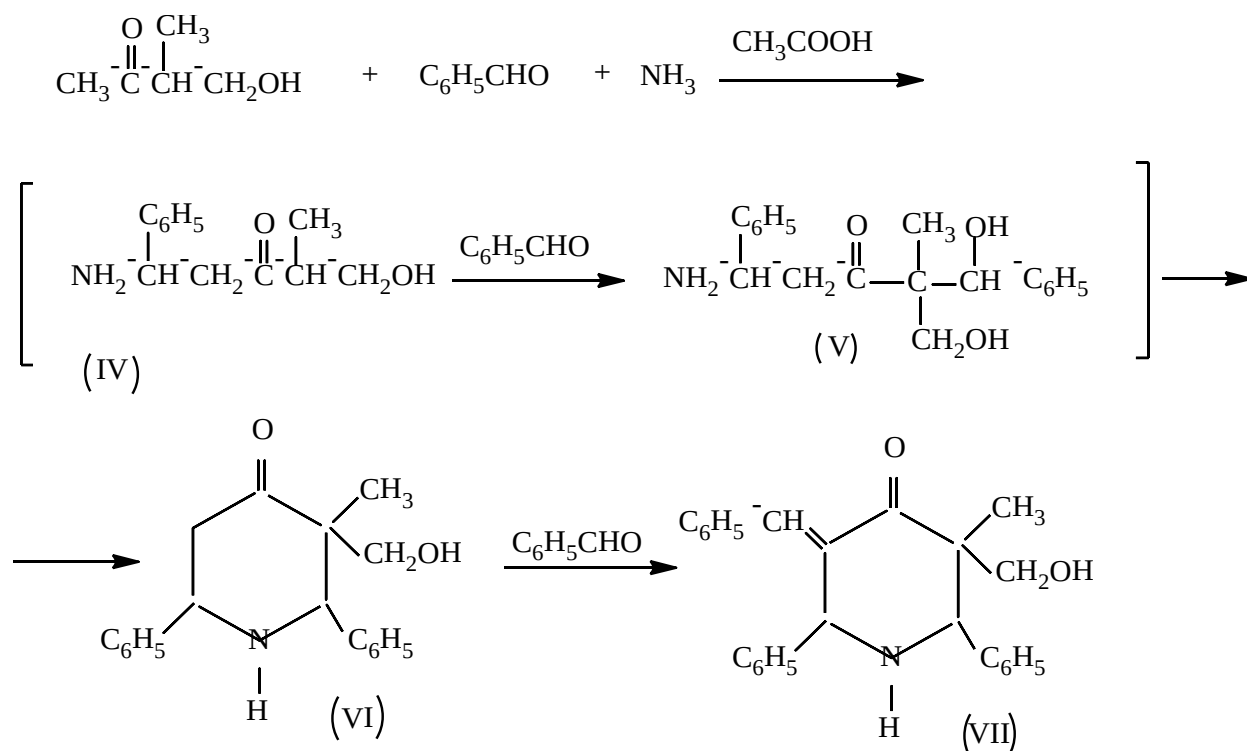
Манних С. в 1931 году конденсировал диэтилкетон с формальдегидом и получил симметричный 1,3,5 – триметилпиперидон. На этом примере Маннихом был установлен общий характер реакции. Позднее он заменял формальдегид на другие альдегиды (уксусный, пропионовый, масляный) и, используя различные первичные амины, 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-гидрокси-3-метилбутан-2-она, бензальдегида и аммиака.

Из возможных путей формирования гетероцикла (III) наиболее вероятна реакция Манниха по α -метильной группе β -кетоспирта. Сначала

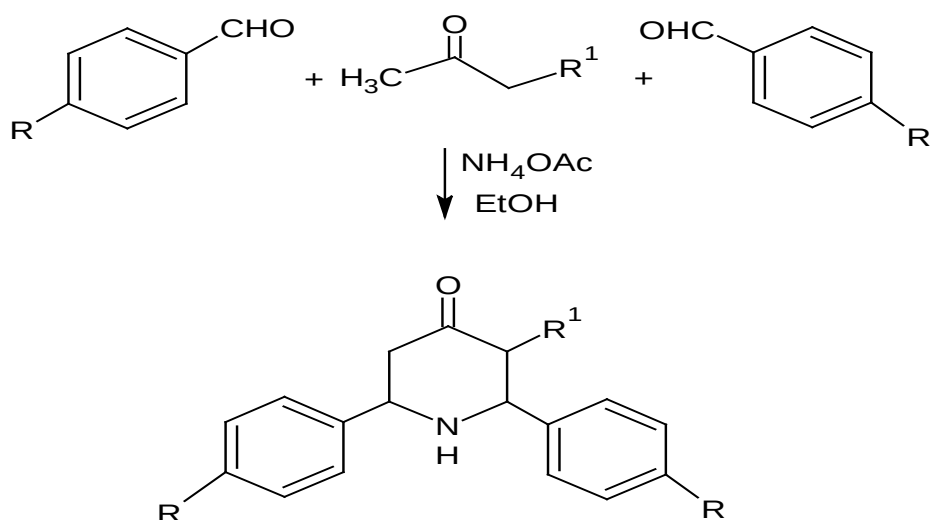


образуется β – гидроксид – β – аминокетон (I), переходящий в условиях синтеза в β – амино – α – енон (II), из которого в результате внутримолекулярной гетероциклизации по Михаэлю образуется 2 – фенил – 5 – метил – 4 – пиперидон (III).



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.

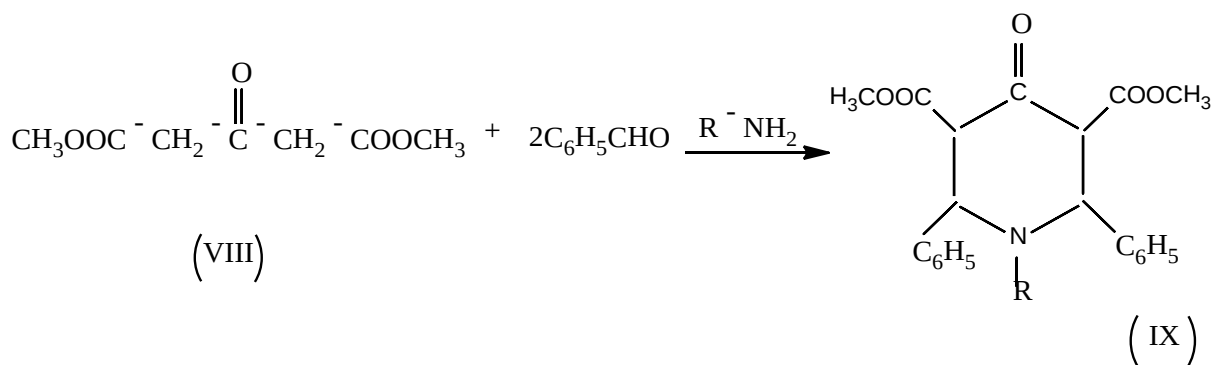
Соединения (III, VI, VII) образовались в уксусной среде при комнатной или повышенной температуре.



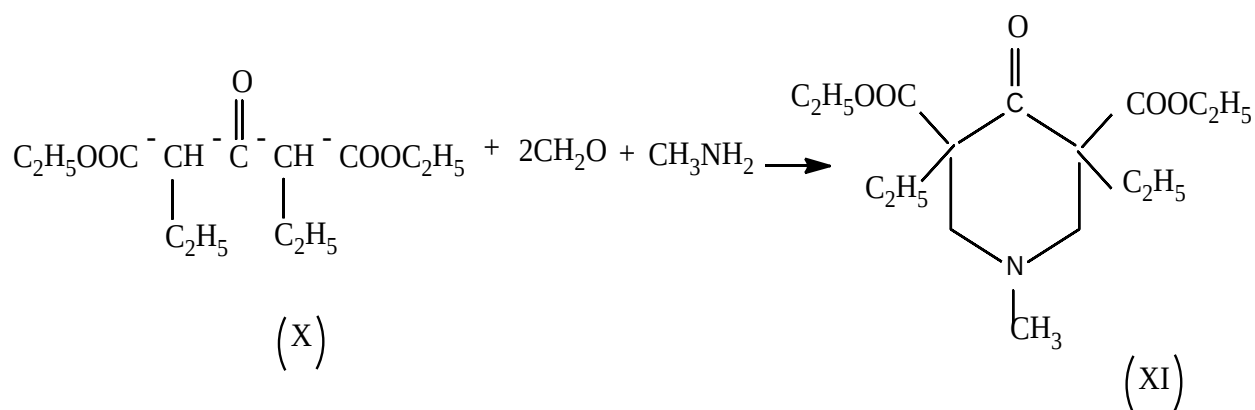
2-Арил-4-пиперидоны были синтезированы путем конденсации ароматического альдегида и β-аминокетона этиленкетала и последующей циклизации полученного иминокетала с сухим хлористым водородом или безводной п-толуолсульфоновой кислотой. Альтернативно, взаимодействие вышеуказанных иминокеталей с метилфторосульфонатом 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 две молекулы бензальдегида конденсируются с аммиаком (или первичным амином) и метиловым эфиром ацетондикарбоновой кислоты (VIII).

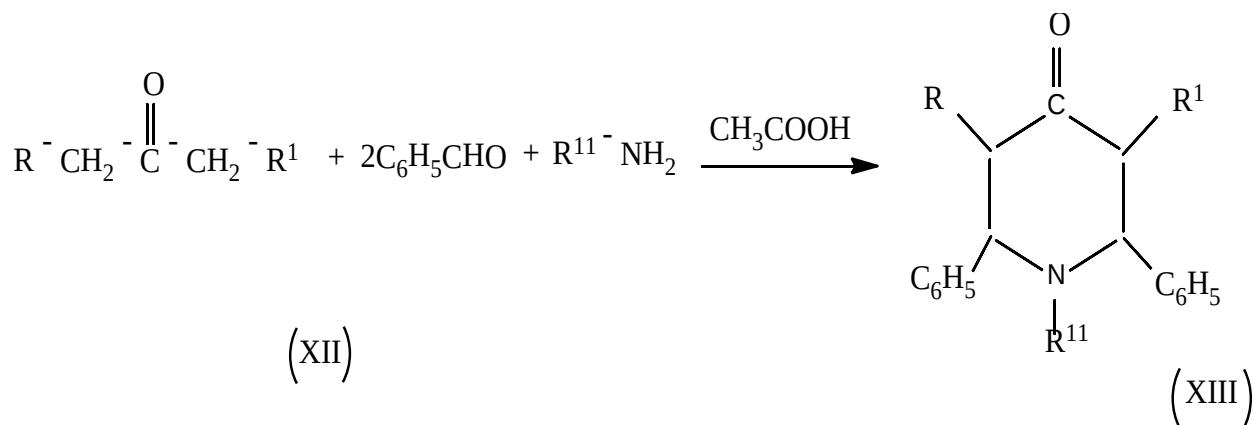


Этиловый эфир α,α -диэтилацетондикарбоновой кислоты (X) [11] реагирует с формальдегидом и метиламином с образованием 4-пиперидона (XI).



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).

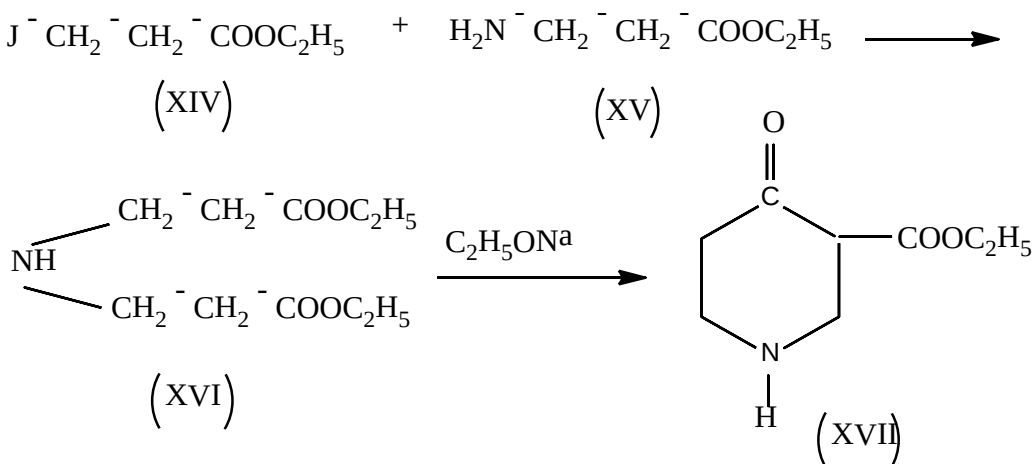
Бензальдегид может быть заменен другими ароматическими альдегидами без существенных изменений выхода.



Получение 4-пиперидонов по Дикману

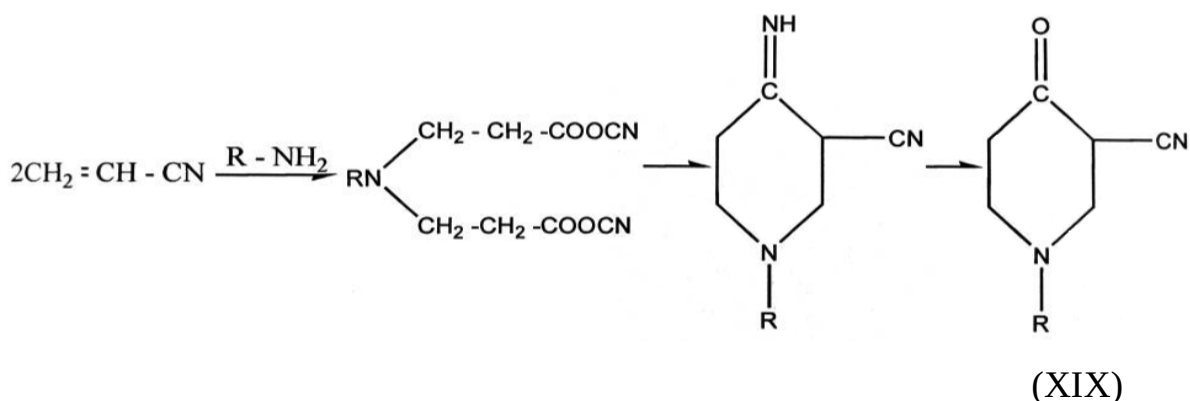
Один из наиболее важных синтезов в 4-пиперидах состоит в конденсации сложных эфиров соответствующих дикарбоновых кислот или нитрилов дикарбоновых кислот по методу Дикмана, причём замыкание цикла происходит с образованием новой связи между углеродными атомами в β , γ – положениях [13].

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 и декарбоксилирование приводят к образованию 4 – пиперидона. В дальнейшем методика получения производных 4 – пиперидона (XVIII), была усовершенствована [15,16].

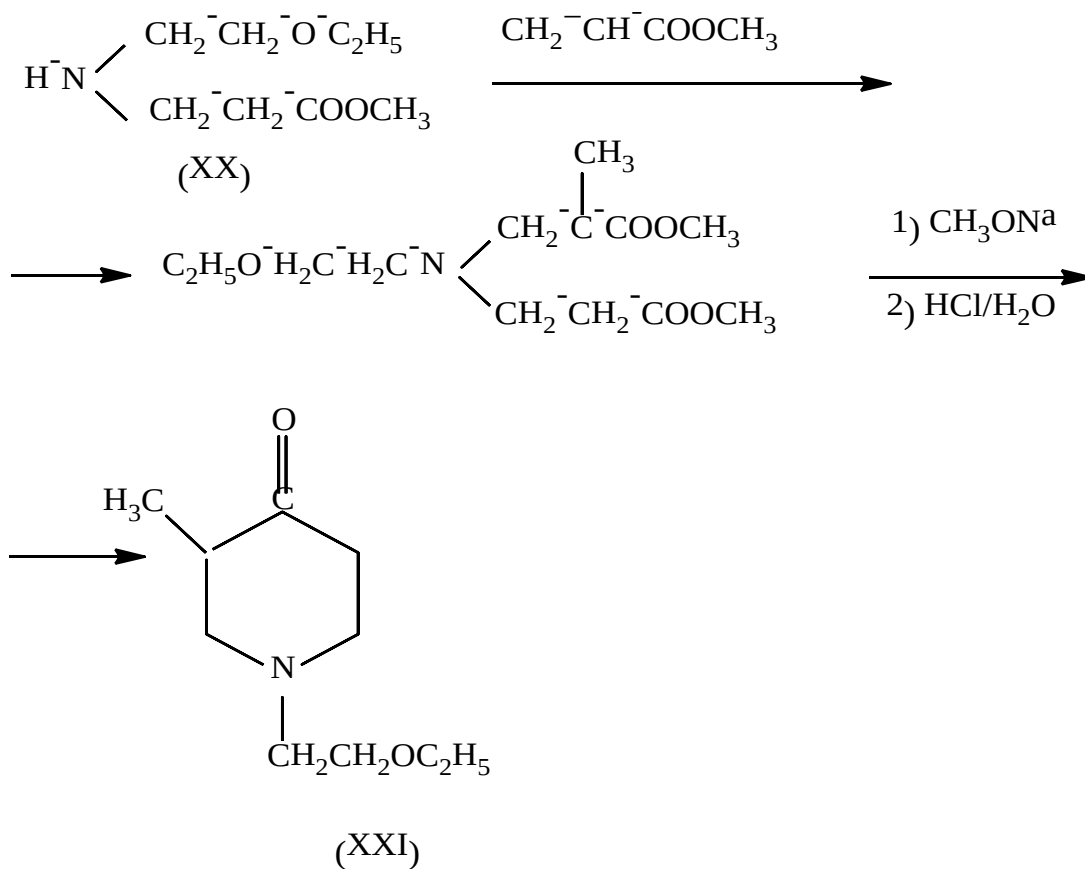


Высокие выходы достигаются при применении третичных аминов [17,18]. Исходный эфир (XVII) получен из первичного амина и этилового эфира акриловой кислоты. Это реакция успешно протекает с соединениями, у которых R представляет собой алкильную группу (от метила до амила), а также фенил, бензил, бензоил, 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.



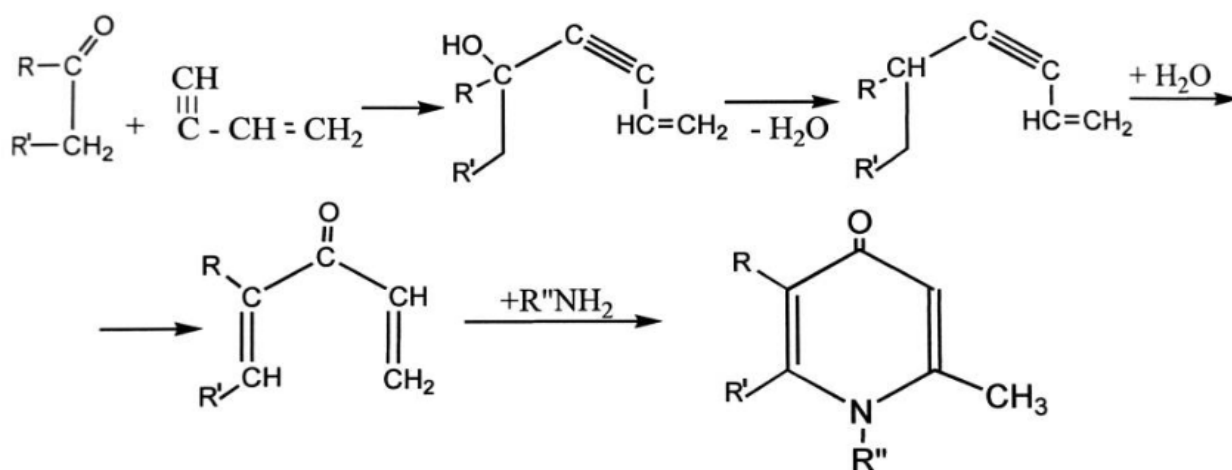
Пралиевым К. Д. с сотрудниками [19] предложен метод синтеза N-производного 4-пиперидона (XXI), основанный на взаимодействии 1-(2-этоксиамино)-2-карбаметоксипропана (XX) с метиловым эфиром метакриловой кислоты в метаноле.



Получение γ-пиперидонов конденсацией винилацетилен с кетонами

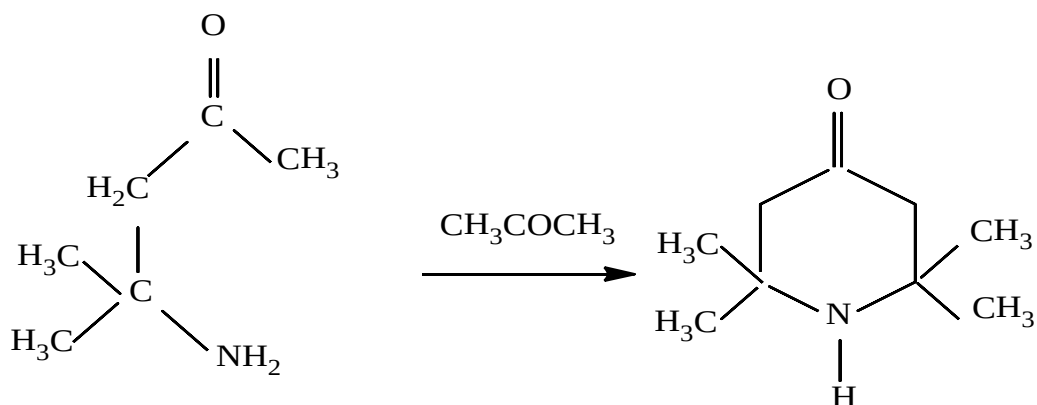
Этот метод получения γ -пиперидонов ввел Назаров И. Н. и его сотрудники. Разработанные ими последовательные реакции конденсации винилацетилен с кетонами и дегидратация образующихся при этом винилацетиленовых спиртов до дивинилацетиленовых углеводородов, а затем гидратация последних до дивинилкетонов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

До работ Назарова из дивинилкетонов только форон и дибензальацетон использовались в синтезах γ -пиперидонов. Метод Назарова сделал доступным получение γ -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].



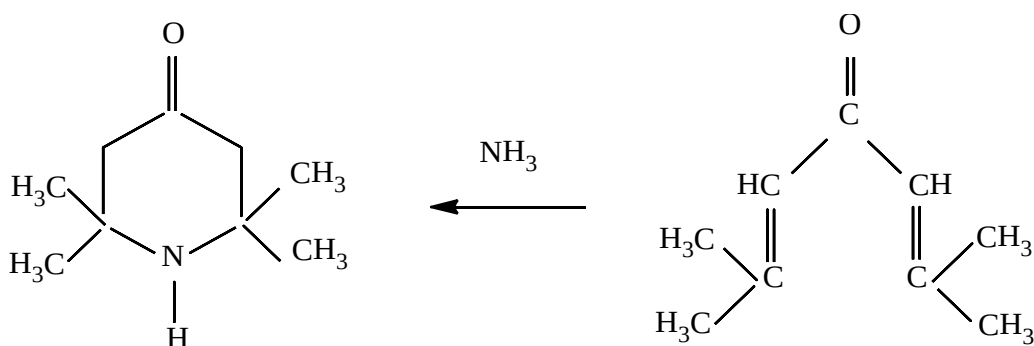
Получение γ -пиперидонов конденсацией аминокетонов с ацетоном

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 гидроксиламином образует оксим, с азотистой кислотой – нитрозамин. При восстановлении же амальгамой натрия превращается в алкамин – 2,2,6,6-тетраметил-4-оксипиперидин [22].



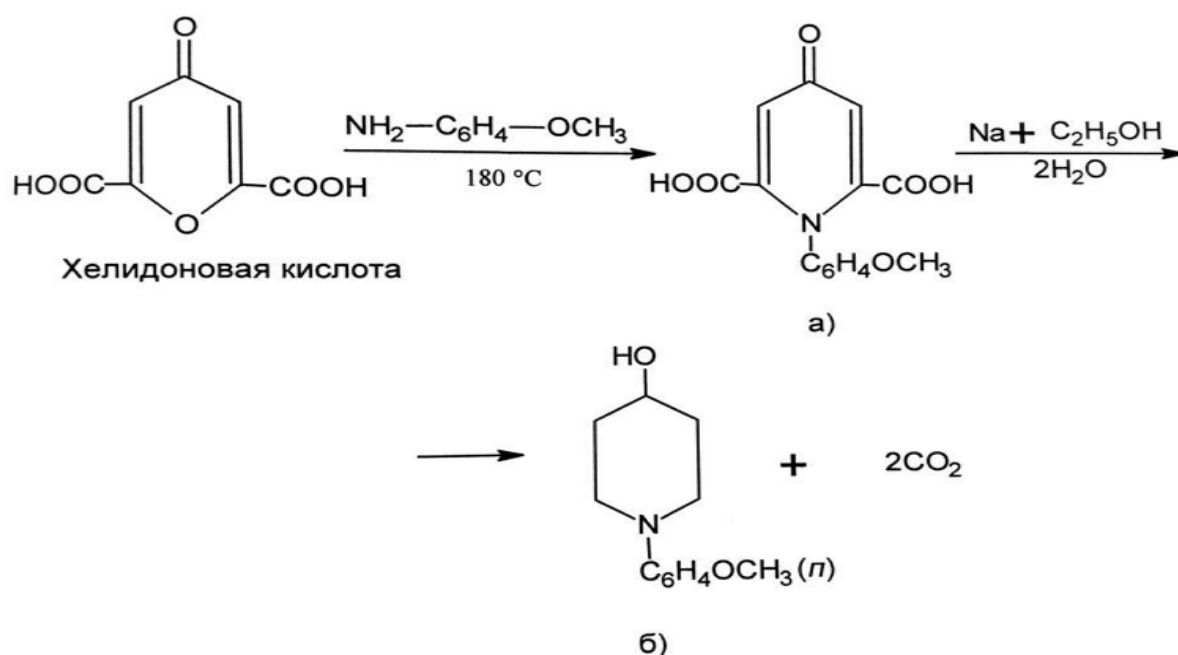
Получение γ – пиперидонов конденсацией дивинилкетонов с аммиаком

Указанным способом был получен первый γ -пиперидон – 2,2,6,6-тетраметилпиперидон-4 [21]:



Восстановление гамма - пиперидонов

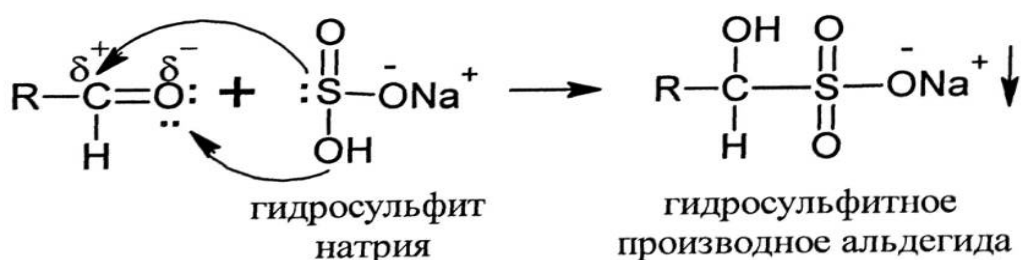
Анализируя продукты восстановления гамма пиперидонов, очевидным является то, что восстановление 2 – оксипиридина занимает исключительное положение среди таких же реакций остальных оксипиридинов; 2 – пиперидон вследствие амидной структуры резко отличается от 3 – или 4 – изомера. Такое производное гидропиридона, 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)- γ – оксипиперидин (б) с 50% выходом. При электролитическом восстановлении хелидамовая кислота восстанавливается до 4 – оксипиперидин-2,6-дикарбоновой кислоты без декарбоксилирования [22].



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 LiAlH_4 ; NaBH_4 ; 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 (Ad_N).

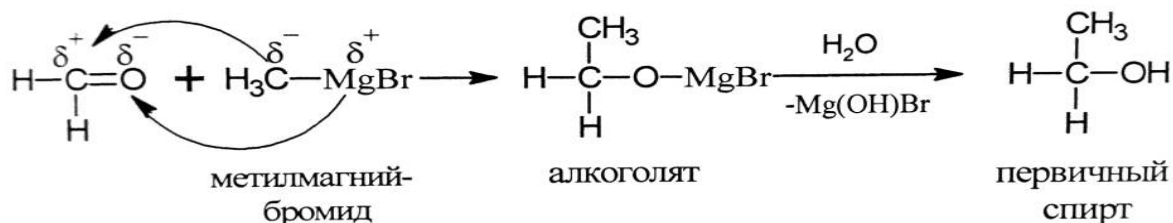
Присоединение гидросульфитов



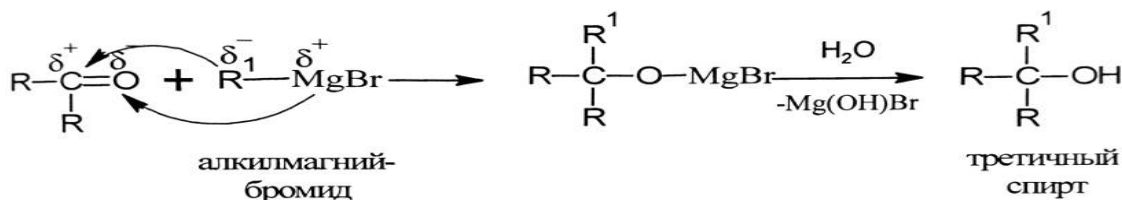
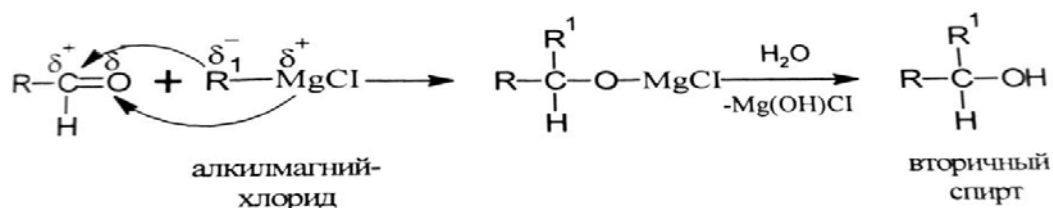
Данная реакция служит для выделения альдегидов и низших гомологов ряда кетонов из смесей с другими веществами. Образующиеся гидросульфитные производные карбонильных соединений гидролизуются водой в кислой или щелочной среде с выделением исходного альдегида или кетона [23].

Присоединение реактива Гриньяра ($R-MgX$)

Связь ($R-MgX$) сильно поляризована, ее электроны смещены к более электроотрицательному атому углерода (электроотрицательность магния 1,2 Д.). Поэтому при разрыве связи $R-Mg$ образуется карбанион R^- (нуклеофил). Присоединение алкилмагнийгалогенидов $R-MgHal$ к формальдегиду $CH_2=O$ приводит к образованию первичных спиртов [24]:

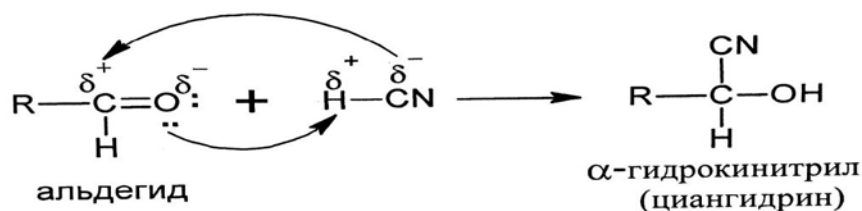


Из других альдегидов получают вторичные спирты:



с кетонами третичные спирты.

Присоединение циановодородной (синильной) кислоты HCN

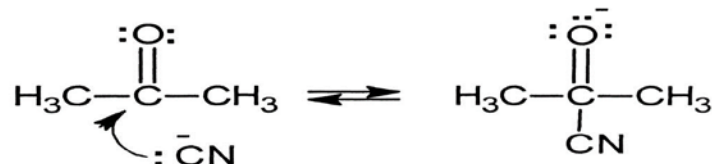


Реакция катализируется только основаниями, которые позволяют получить активный нуклеофил CN^- и слабые кислоты HCN . В качестве

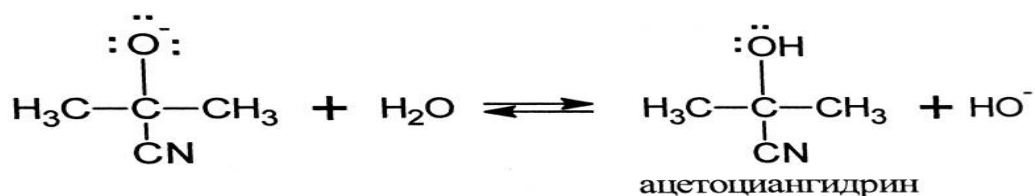
оснований в этой реакции используют NaOH, K₂CO₃, третичные амины, но чаще всего реакцию проводят с использованием водного раствора цианида натрия или калия. Механизм реакции (Ad_N). Стадия 1 – образование цианид-иона:



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



Стадия 3 – быстрое присоединение протона к алкоксид – иону:

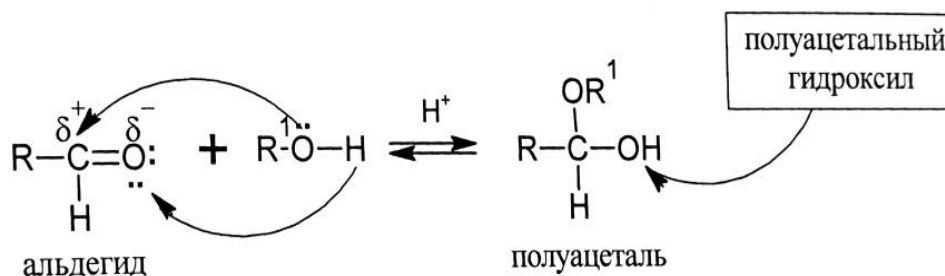


Реакция обратима на всех стадиях, так как в щелочной среде образовавшийся циангидрид расщепляется. Это реакция используется для удлинения углеродной цепи, а также для получения α – гидроксикислот R-CH(OH)COOH [25]:



Присоединение спиртов

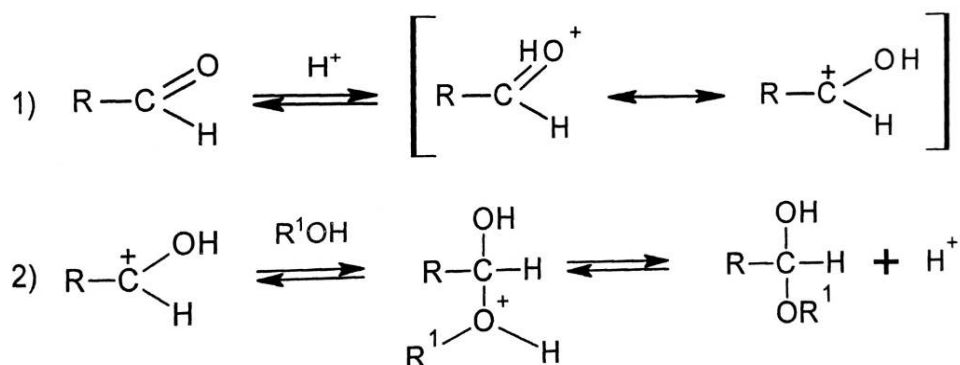
Реакция между альдегидами и спиртами с образованием полуацеталей также происходит как нуклеофильное присоединение (Ad_N).



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

Кислотный катализ

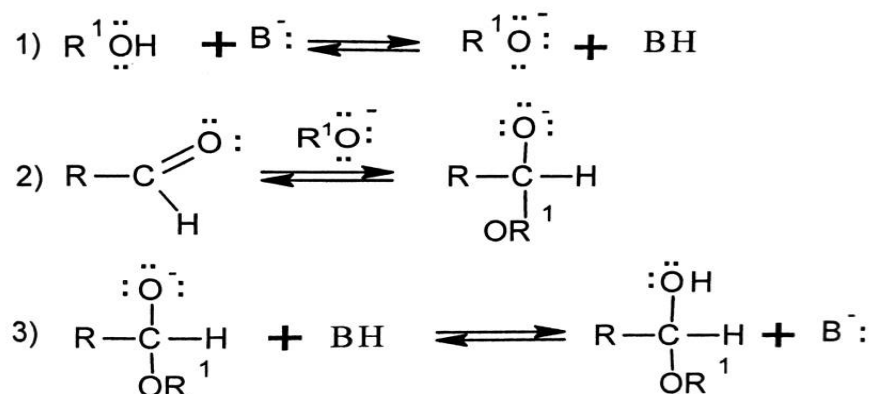
Роль кислоты как катализатора состоит в превращении нейтрального карбонильного соединения в более активную частицу–карбокатион. При этом частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода преобразуется в полный заряд и атака этого атома даже слабым нуклеофилом осуществляется значительно легче.



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 RO^- , являясь сильным нуклеофилом, легко взаимодействует с карбонильным углеродом, несущим частичный положительный заряд (δ^+).

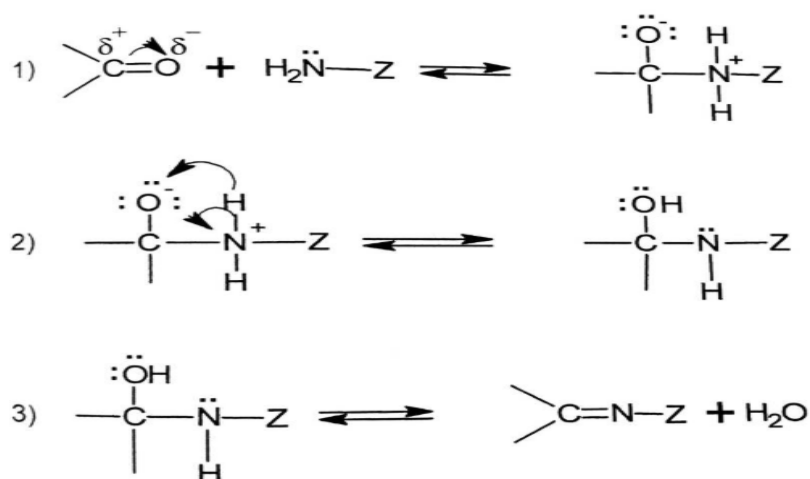


На первой стадии происходит образование алкоксид – иона, который на второй стадии присоединяется к атому углерода карбонильной группы. На третьей стадии к образующемуся на второй стадии алкоксид – иону присоединяется протон [24].

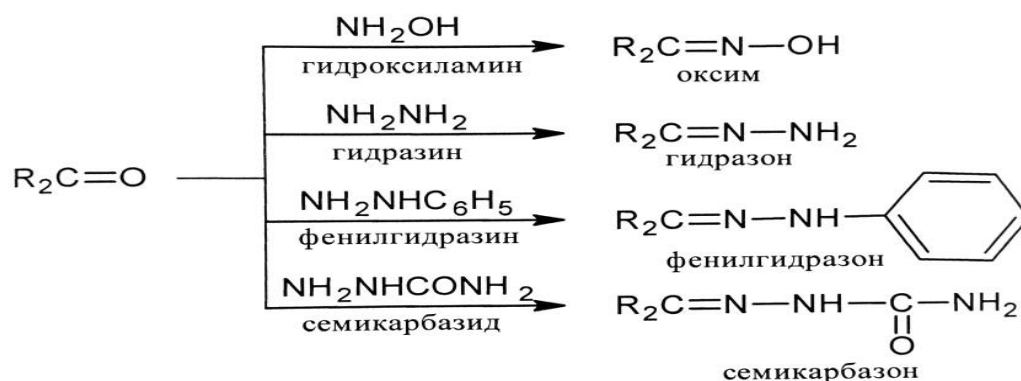
Реакции с аммиаком и его производными

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) [26]:



Продукты реакции карбонильных соединений с аммиаком и аминами называются имидами или основаниями Шиффа. Имины типа $>\text{C}=\text{NH}$ называются незащищенными имидами, имины типа $>\text{C}=\text{NR}$ – замещенными имидами. Многие другие производные аммиака также дают с альдегидами и кетонами аналогичные продукты конденсации. К таким производным относятся гидроксиламин (NH_2OH), гидразин (NH_2-NH_2), фенилгидразин ($\text{NH}_2-\text{NHC}_6\text{H}_5$) и семикарбазид ($\text{NH}_2-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$). Продукты их конденсации с карбонильными соединениями называются соответственно оксимами, гидразонами, фенилгидразонами, и семикарбазонами:

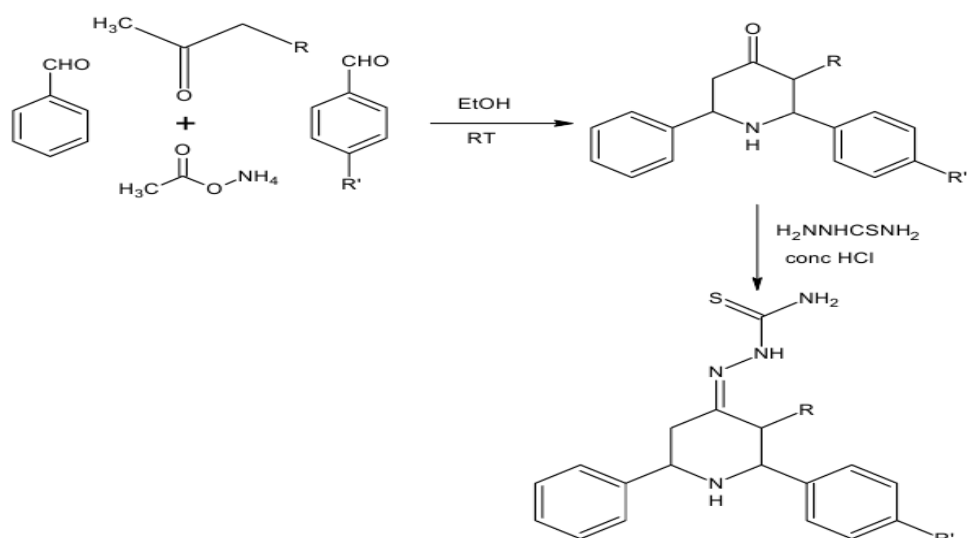


Конденсацию карбонильных соединений с этими реагентами часто проводят в присутствии кислотного катализатора. Реакции с сильными нуклеофилами протекают без катализатора, слабые нуклеофилы реагируют только в присутствии катализатора. Образующиеся производные используют для идентификации карбонильных соединений, а сами реакции—как качественные на карбонильную группу [27].

Реакция микроволнового излучения

В последние годы микроволновая помощь реакции стал новым инструментом в органическом синтезе [28]. Важные преимущества этой техники включают ускоренность реакции, сокращение времени реакции с улучшением качества продукта [29].

Новые микроволновые процедуры были разработаны учитывая два важных параметра: минимум время реакции и максимальный выход чистого продукта [30, 31, 32].



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

Давно известно, что пиперидоны обладают анальгезирующим и местноанестезирующим действием, примером являются препараты «Рихлокан» и «Просидол» [33]. В частности оксимы и тиосемикарбазиды 2,6-диарилпиперидин-4-онов обладают анальгезирующей, местноанестезирующей, противогрибковой активностью [34]. Оксимы пиперидонов и их производные могут обладать антимикробной активностью. Например, в статье [35] указывается, что хлорфенилметилловый эфир оксима 1,3,5-триметил-2,6-дифенилпиперидин-4-она проявляет антибактериальную активность против *Bacillus subtilis*, причем его активность оказалась выше известного применяемого в медицинской практике лекарства Стрептомицина. Производные 1,3-диметил-2,6-дифенилпиперидин-4-она

O – (2 – хлорфенилметилловый) и O – (2 – бромфенилметилловый) оксимы проявляют противогрибковую активность против *Aspergillus flavus* и *Candida* [36].

Многие производные пиперидин-4-она используются в сельском хозяйстве и в медицине. Быстрорастущий перечень лекарств, обладающих антимикробной активностью включает в себя разнообразные органические и неорганические соединения, клинические испытания которых ограничены из-за их относительно высокой токсичности и невысокой антимикробной активности.

Создание новых и высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с низкой токсичностью является приоритетным направлением фармацевтической и химической науки, технологии [33].

1.2 Углеводсодержащие гетероциклы

Биологическую активность химического соединения можно связать с определенным набором химических реакций, происходящих с веществом в организме, в пределах ряда родственных соединений. Степень проявления

биологической активности будет определяться способностью членов ряда вступать в химические реакции определенного типа.

Принято считать, что молекулы биологически активного вещества претерпевают в организме ряд физико-химических и химических превращений. Это такие процессы как растворение, сорбция, распределение, связывание, химическая реакция, выделение и т.п. Очевидно, что любой из этих этапов или их сочетание в каждом конкретном случае может определять направленность фармакологического действия вещества или являться лимитирующей стадией суммарного эффекта, определяемого как биологическая активность.

Для описания физиологической активности вышеназванных соединений необходимо оценить как минимум четыре физико-химические характеристики соединений, как способность вещества распределяться между водной и липидной фазой, объемом молекулы, заряд и основность азотсодержащих соединений.

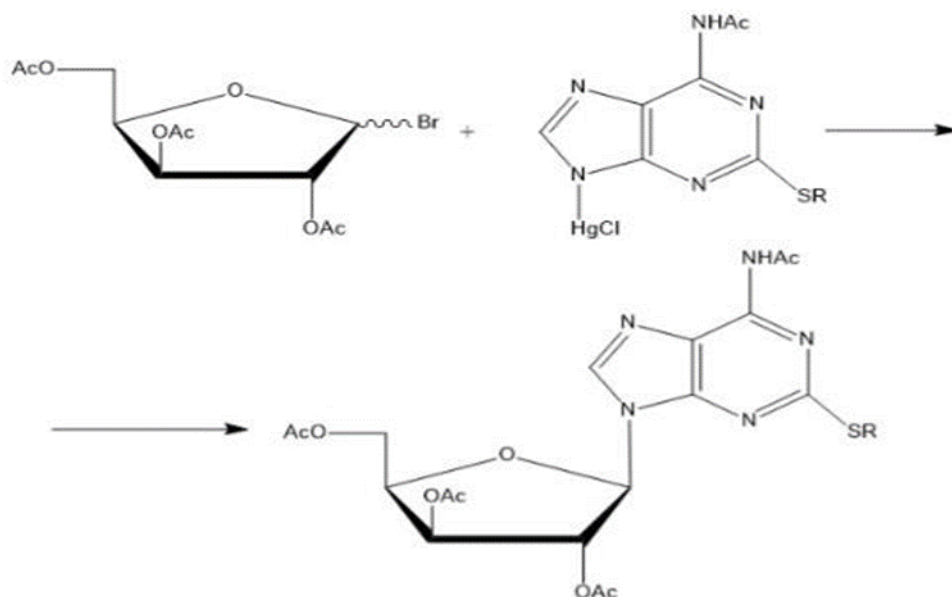
Для сравнения реакционной способности в рядах родственных соединений часто применяют методы, основанные на сравнении квантово-химических индексов реакционной способности (ИРС) молекул – величин, получаемых при помощи квантово-химических расчетов.

Известно [37-41], что введение N-агликона в структуру углевода приводит к значительному повышению реакционной способности гликозидного центра по отношению к агентам нуклеофильного характера. Причиной этого является более высокая основность атома азота (N) по сравнению с кислородными атомами простых сахаров-гликозидного и циклического.

Углевосодержащие гетероциклы—обширная и глубоко разветвленная область химии и биохимии углеводов, в которой важнейшую часть составляют производные сахаров с гетероциклическими агликонами [42]. 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.

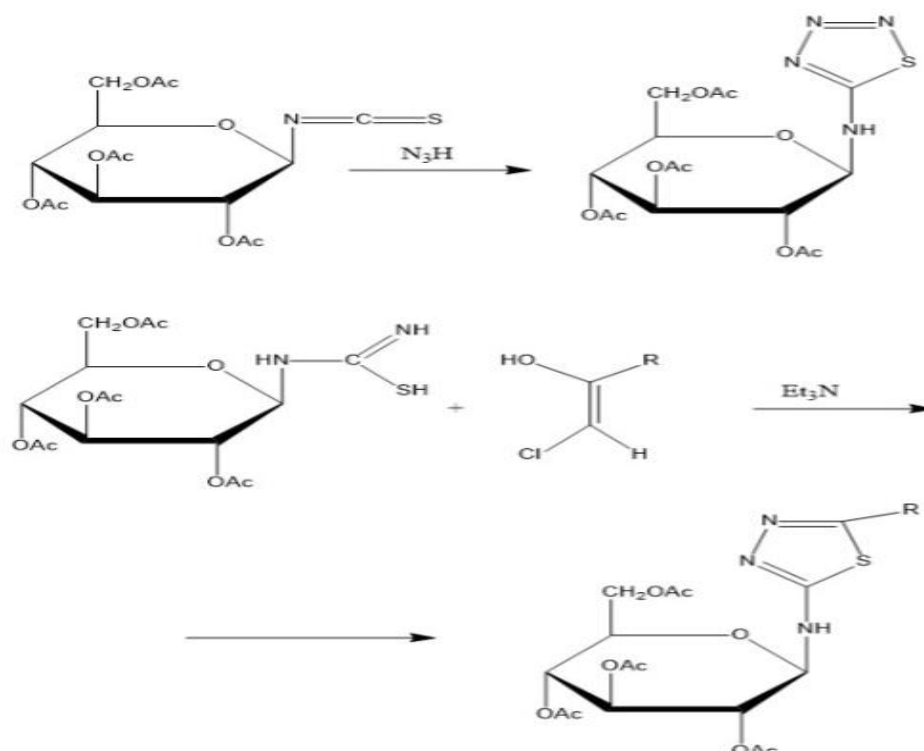
Подходы к синтезу углеводсодержащих гетероциклов в общем не отличаются большим разнообразием – это прямое взаимодействие гликозильных производных сахаров с готовыми гетероциклами и формирование гетероциклических структур при гликозидном центре из N-агликонов надлежащей структуры. Оба подхода дополняют 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.

В работе [43] для получения аналогов ксилофуранозиладеинина, проявляющего противоопухолевую активность, синтезирован ряд углеводных производных аденина реакцией конденсации 2,3,5-три-O- β -D-кислофуранозилбромидом с хлористой ртутью 2-алкилтиоаденина.

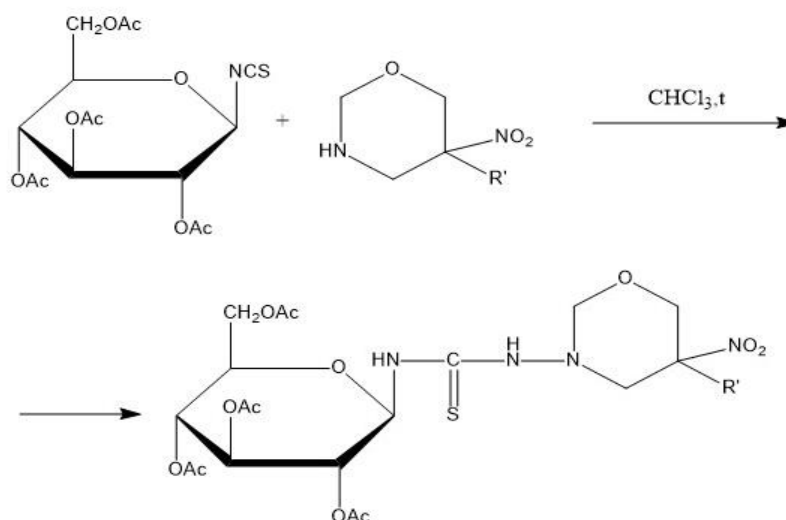


Второй альтернативной схемой синтеза аналогов нуклеозидов является построение гетероциклических систем, связанных с остатком углевода, исходя из соответствующих изотиоцианатов. В этой области химии гликозилизо(тио)цианатов и синтеза гетероциклических производных успешно работают ученые России, Японии.

Другие гетероциклические производные углеводов, агликонами которых являются тиазольные радикалы были синтезированы из глюкозилтиоцианата и глюкозилтиомочевины [44,45].

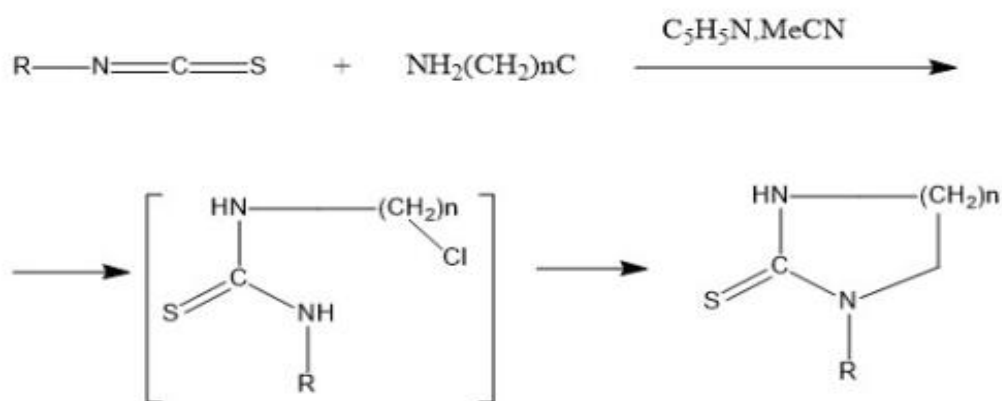


Синтез N-D-глюкопиранозилтиокарбамоил производных (13) в результате обработки глюкозилтиоцианата 5-алкилтетрагидро-5-нитро-1,3-оксазинами изложен в работе [46].

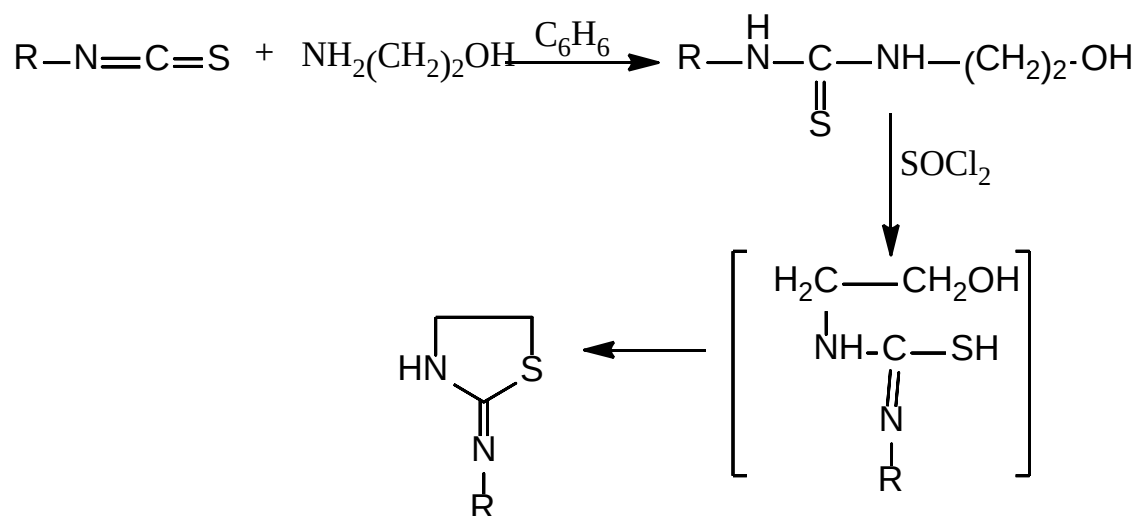


Реакция образования имидазолидин-2-тионов протекает в присутствии сухого пиридина, триэтилмина или безводного ацетата натрия в аценитриле при

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



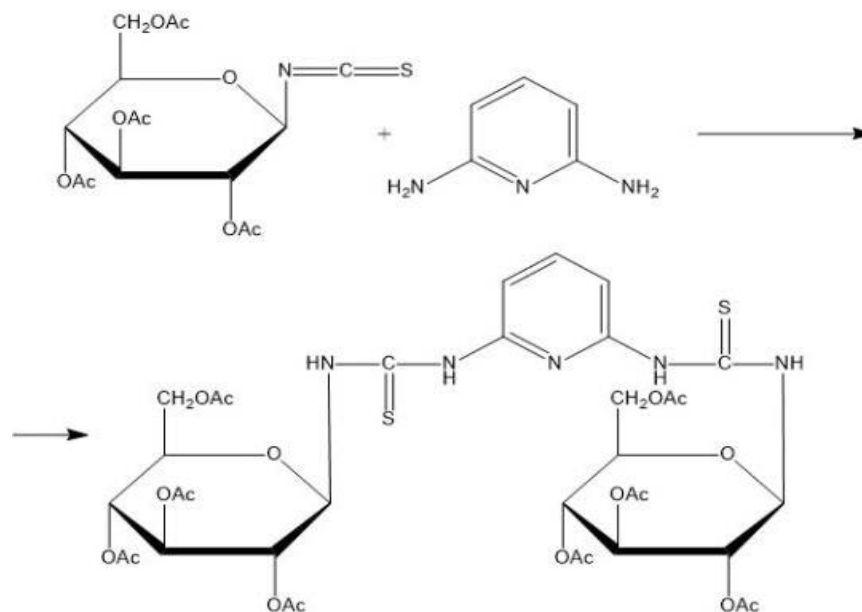
где: R=2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β- D-глюкопиранозил; 2,3,4-три-О-ацетил-α-D-арабинопиранозил; 2,3,5-три-О-бензил-β-D-рибофуранозил.



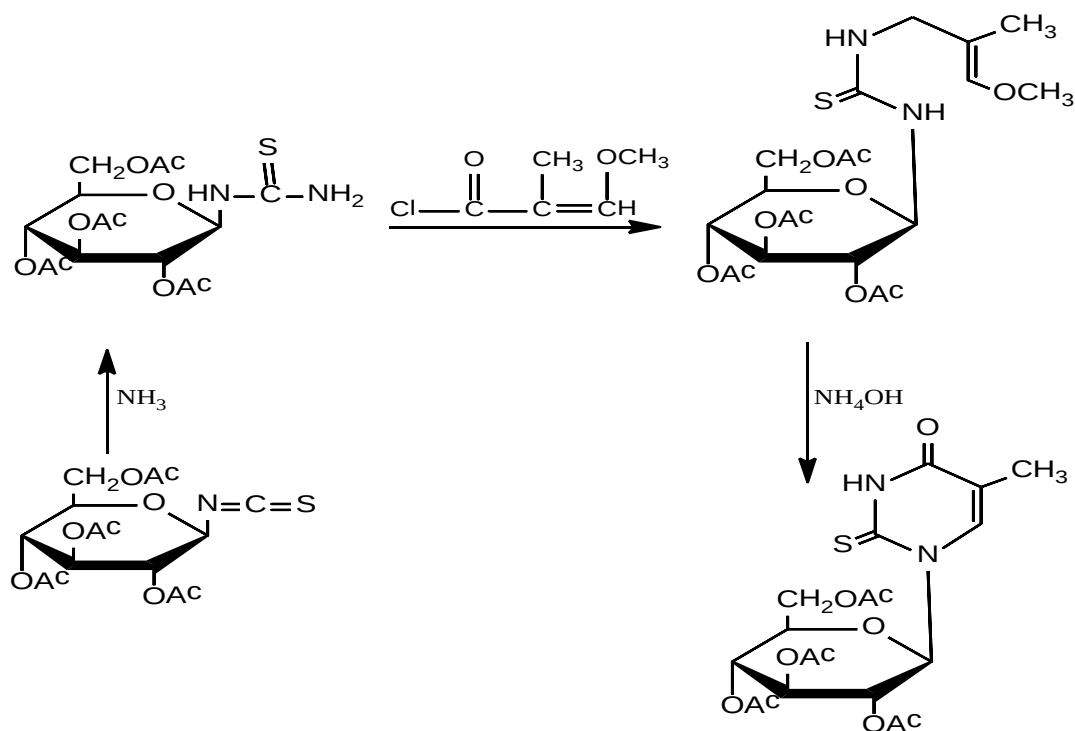
Взаимодействие гликозилзотиоцианата с 2,6-диаминопиридином, приводящее к образованию дитиомочевины обсуждалось в работе [44]. Реакции изотиоцианатов сахаров с аминокислотами были изложены в работах авторов [44].

Таким образом, метод гликозилирования позволяет, в принципе, наметить решение трех важных задач: снижение токсичности химиотерапевтического

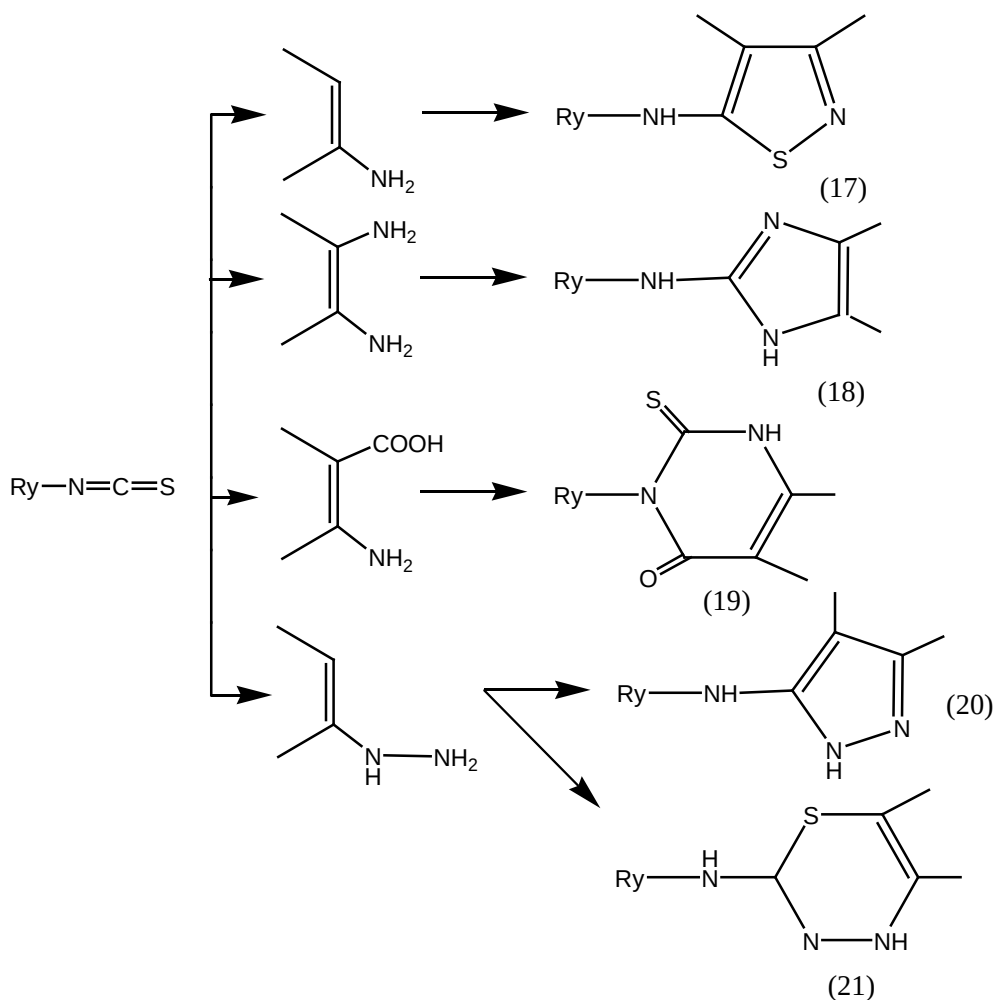
агента, повышения его водной растворимости и изменение степени прохождения молекул через клеточные барьеры [47].



Впервые в работе [48] описан синтез 1-(тетра-О-ацетил-β-D-глюкозил)-2-тиотимина, с использованием в качестве исходных веществ 1-(тетра-О-ацетил-β-D-глюкозил)-2-тиомочевина, синтезированной из изотиоцианата, приводящей при взаимодействии с 3-метокси-2-метилакрилоил хлоридом к образованию промежуточного продукта, циклизация которого происходит самопроизвольно в присутствии разбавленного аммиака с образованием соединения.



1-β-D-рибофуранозил-2-тиотимин был синтезирован подобным образом из соответствующего 2,3,5-три-О-бензоил-D-рибофуранозилизотиоцианата [48]. Принципы построения гетероциклических систем и методические приемы в работе с углеводными аналогами изотиоцианатных фрагментов достаточно хорошо известны и не требуют особых пояснений. Следующие достаточно очевидные примеры формирования структур могут служить примерами гетероциклизации [49].

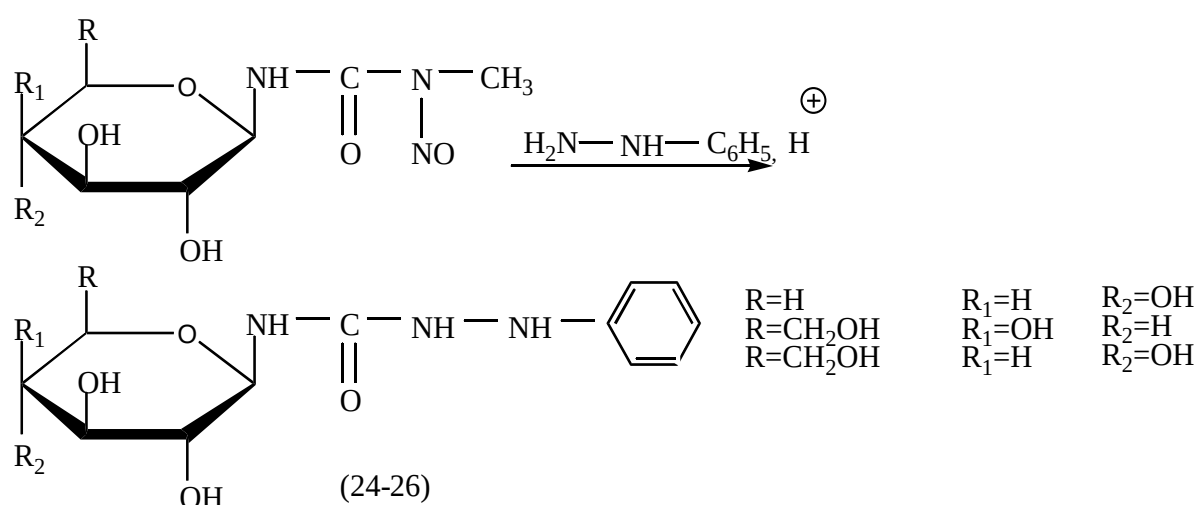


где R_y —углевод.

Препараты класса нитрозоалкилмочевин (НАМ) широко применяются в противоопухолевой терапии [50]. Молекулярный механизм биологического действия НАМ обусловлен выраженной реакционной способностью продуктов их биоградации к алкилированию и карбамоилированию макромолекул. Эти реакции могут приводить к модификации структуры ДНК, повреждению аппарата транскрипции и трансляции, блокированию систем репарации и лежат в основе противоопухолевого эффекта нитрозоалкилмочевин.

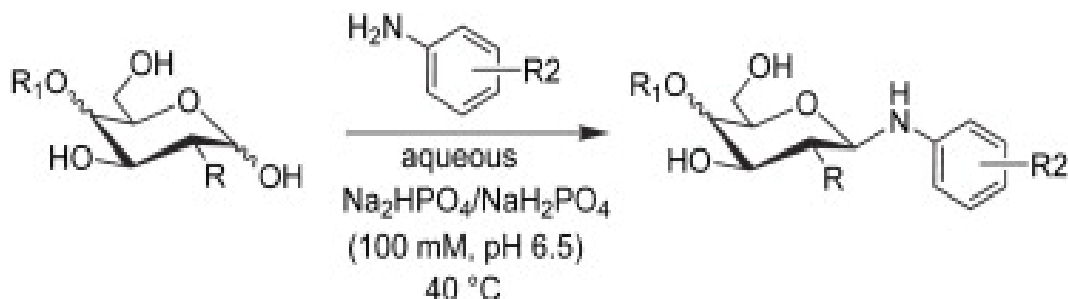
Гликозилнитрозомочевина была избрана ключевым соединением для разработки методов получения новых углеводных аналогов медицинских препаратов. Этот класс соединений обладает высокой реакционной способностью, и на его основе были синтезированы углеводные производные мочевины и тиомочевины (схема 1).

Установлено, что при непродолжительном нагревании эквимолекулярных количеств реагентов в водно-спиртовых средах гликозилнитрозомочевина гладко вступают в реакции конденсации с аминами. Взаимодействие свежеперегнанного основания фенилгидразина с гликозилнитрозометилмочевинами в спиртовой среде в присутствии уксусной кислоты приводит к образованию продуктов присоединения с выходом 60%. Нуклеофильное замещение для протекания процесса образования конечных продуктов не требует в большинстве случаев добавок катализирующих агентов.



Был 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-пара-аминофенилаланиновых строительных блоков для синтеза гликопептидов углеводного антигена (ТАСА), связанного с опухолью. Анализ продуктов с помощью 1H и ^{13}C 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 было показано, что N-гликозидная связь относительно стабильна при pH около 7 и более стабильна, чем O-гликозидная связь к

ферментативному гидролизу. Эта более высокая ферментативная и химическая стабильность N-гликозидной связи имеет важное значение для обеспечения дальнейшего развития стабильных строительных блоков ТАКА [51].



Реакционная способность гликозидного центра (C_1) сахаров по отношению к атакующим нуклеофильным агентам определяется величиной эффективного положительного заряда на C_1 , поэтому все факторы способствующие увеличению этого заряда, благоприятствуют протеканию реакции нуклеофильного присоединения и замещения по C_1 . К числу таких факторов следует отнести кислотный катализ, кинетические эффекты которого можно описать на основе представлений о протонизации гетероатома гликозидной связи.

Для нуклеофильных реакций C_1 циклических форм гликозидов возможны два существенно различающихся варианта: А) S_N2 – нуклеофильного замещения «старого» агликаона V_1 на «новый» V_2 : разрыв гликозидной связи $C_1 - V_1$ в момент атака HV_1 с сохранением исходной циклической структуры углеводного остатка и обращением конфигурации при C_1 ; Б) Разрыв полуацетального кислородного мостика C_1-O -цикла с образованием промежуточных соединений в форме структур ацетального типа.

1.3 Реакция карбамоилирования

Синтез и изучение физиологически активных веществ для использования их в медицине и в других отраслях народного хозяйства является одним из актуальных направлений современной органической химии. Известно, что лишь очень немногие из синтетических препаратов, обладающих высокой

биологической активностью, находят практическое применение. Большинство из полученных соединений не находят применения из-за высокой токсичности, слабой водной растворимости, не избирательности действия и ряда других побочных явлений. Поэтому очень важным представляется поиск путей «облагораживания» физиологически активных соединений путем сочетания их с объектами природного происхождения, в частности с углеводами [52].

В последнее время, углеводы находят широкое применение для модификации лекарственных препаратов [53,54]. Достигается это путем «привязки» физиологически активных соединений к углеводам. Ранее [55] было установлено, углеводы с незащищенными ОН-группами в углеводном кольце могут выполнять функции носителей физиологически активных фрагментов, существенно повышать водную растворимость и снижать общую токсичность препаратов. В работах [56,57] показано, что введение углеводных остатков в структуру биологически активных соединений приводит к резкому снижению их токсичности. В пользу этого говорит также анализ биохимического цикла «глюкуроновой детоксикации». Эти обстоятельства позволяют рекомендовать гликозилирование – привязывание физиологически активного соединения или его возможных путей синтеза малотоксичных лекарственных средств.

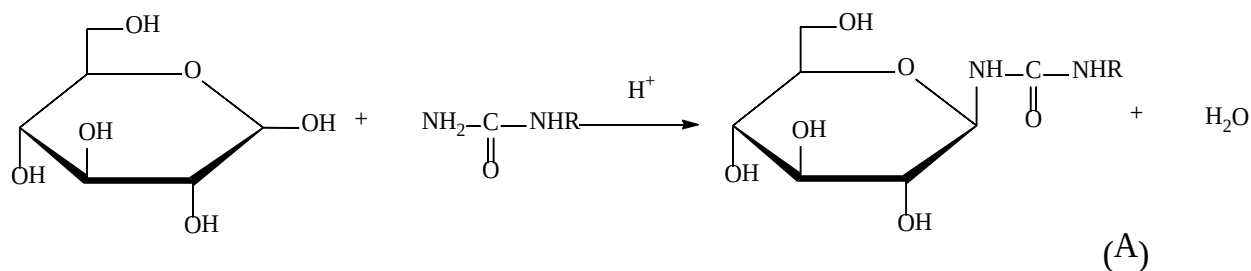
Имеются основания полагать, что гликозилирование позволит изменить проницаемость физиологически активных соединений через клеточные мембраны, а привязывание этих соединений к олиго- и полисахаридам пролонгировать действие лекарственных препаратов в животном организме [58,59].

При создании малотоксичных углеводсодержащих лекарственных средств с ценными терапевтическими свойствами возникают проблемы устойчивости гликозилированных препаратов, биотрансформации их организмом, а также подбора стыковочных звеньев, при помощи которых осуществляется привязка лекарственного соединения к сахарам.

Для решения этих проблем представляется перспективным использовать производные гликозил(тио)мочевин.

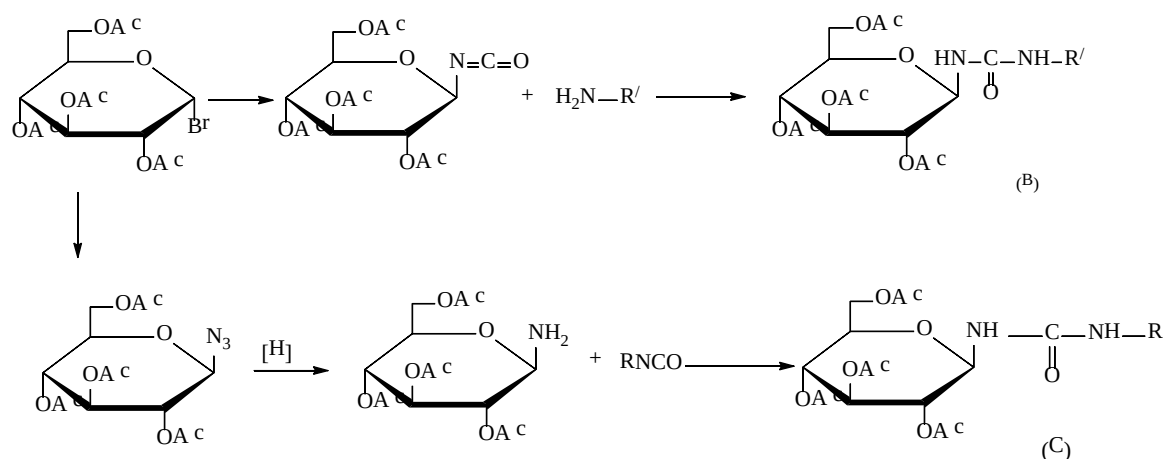
Литературный анализ последних лет, посвященный химии углеводов, показывает, что внимание исследователей привлечено к синтезу производных сахаров, агликонами которых являются различные биологически активные соединения. Аналогами этих соединений является природные и синтетические гликозиды, используемые в фармакологии, сельском хозяйстве и медицине. В частности, углеводные производные нитрозоалкилмочевин (НАМ) обладающие не только противоопухолевой активностью, но и высокой реакционной способностью.

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) [58].



Первый прямой путь требует продолжительного выдерживания реакционной смеси при повышенных температурах. Второй метод – аминирование гликозилизо(тио)цианатов был предложен Э. Фишером.

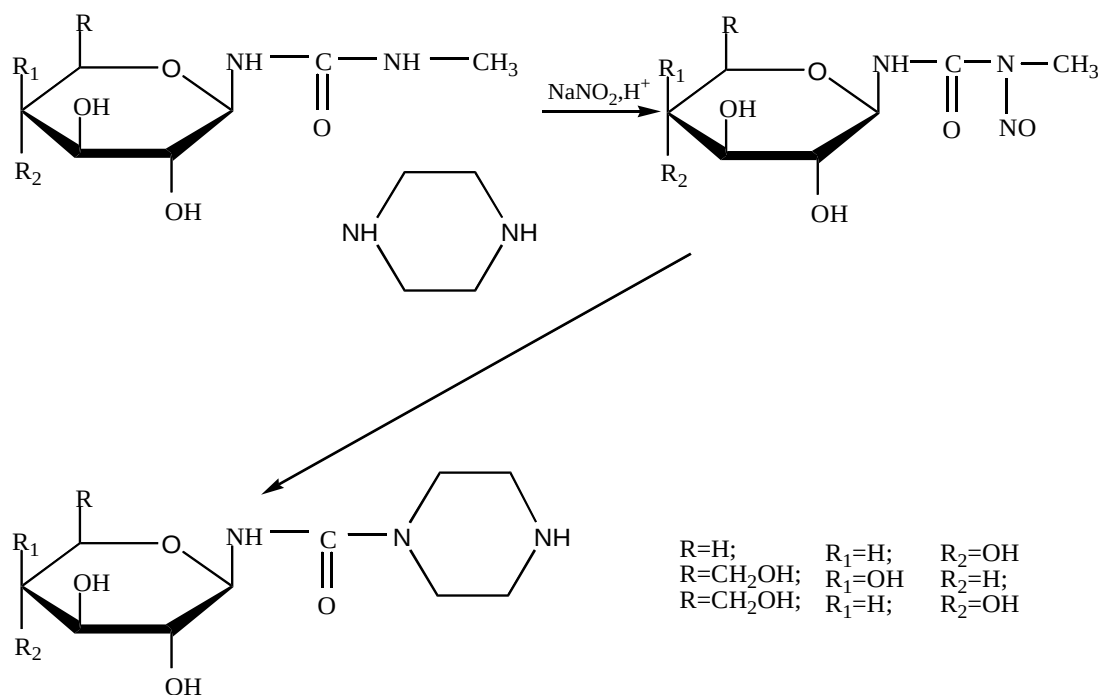
Метод нашел широкое применение в синтезе аналогов гликопротеинов и пиримидиновых нуклеозидов и гетероциклических производных углеводов.



Среди веществ, проявляющих антигельминтную активность, известно большое количество производных диэтилендиамина и их солей, нашедших применение в гельминтологической практике. Поэтому поиск путей получения новых углеводосодержащих производных диэтилендиамина и внедрение их в гельминтологическую практику значительно расширяет терапевтические возможности борьбы с инвазионными болезнями. В работе [60] была показана специфическая фармакологическая активность нового углеводного производного N-(β-D-гликопиранозил-карбамоил) диэтилендиамина, который в свою очередь синтезируют нитрозированием N-метил-N¹-(β-D-гликопиранозил)-мочевины.

Среди производных углеводов, которые содержат такие функциональные группы, которые способны быть основой для построения гликозиламидных систем, особое место занимают гликозилнитрозоалкилмочевины - являющиеся генераторами весьма реакционно – способных фрагментов карбамоилирующего и алкилирующего действия.

Моносахаридные производные диэтилендиамина хорошо кристаллизующиеся вещества, белого цвета, без запаха, слегка горьковатого вкуса, устойчивы при длительном хранении.



В качестве стратегии синтеза новых углеводородных производных с гликозиламидными связями четко проявляются по крайней мере две тенденции:

- синтез производных аминов с целью поиска биологически активных веществ и введения в структуру углеводов молекул агликона с известной биологической активностью;

- возможность получить соединение, обладающее значительно более низкой токсичностью, большей растворимостью в воде, чем исходный агликон и придать гликозиламидным соединениям новые биологические свойства [60].

ГЛАВА II. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследования

Объект исследования. Производные γ -пиперидона, содержащие в пиперидиновом цикле различные 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 дисахаридов (мальтозы и лактозы). Приведены методы и условия синтеза N-замещенных γ -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, определения температуры плавления, элементного анализа, ИК, ПРМ-спектроскопия. Оценку компьютерного прогнозирования биологической активности проводили методом PASS (Prediction of activity Spectra for Substances: complex and Trainity).

В ходе исследования были также 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), а также восходящей хроматографии на незакрепленном слое окиси алюминия, при использовании следующих систем: бензол-диоксан (40:1), бензол-диоксан (60:1), гептан-диоксан (20:1), толуол-ацетон (3:1), толуол-ацетон (1:1), гексан-диоксан (20:1).

Температуру плавления синтезируемых соединений измеряли на микронагревательном столике Boetuis. Скорость подъема температуры на столике составляла 4⁰С в минуту.

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

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

2.2 Синтез 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его аналогов

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 40-45⁰С 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 $T_{пл}=119-121^{\circ}C$. $R_f=0,83$ в системе бензол-диоксан (40:1). Вычислено, %: N4,78. $C_{20}H_{23}ON$. Найдено, %: N4,14. ИК-спектр, cm^{-1} : 2948,6($C_{алиф}-H$), 1698,1($C=O$), 3298,8($N-H$), 1130,4 ($C-N$).

2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он исследовали на микробиологическую чистоту методом мембранной фильтрации [Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания подготовлена Институтом стандартизации и контроля лекарственных средств. Часть1. С.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. Наш кетон 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. Испытание показали, что кетон 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 диаметром 47 мм. Для посева использовали мембранные фильтры с диаметром пор 0,45 мкм, способные эффективно задерживать все микроорганизмы.

Образец в количестве 0,2 г растворили в фосфатном буферном растворе pH 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,

представленным Центральной контрольно - аналитической лабораторией Департамента лекарственных средств и медицинской техники при Министерстве здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики (см. Приложение №1). Таким образом наш кетон обладает антибактеральной активности.

Синтез 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она. В круглодонной колбе емкостью 500 мл, снабженной обратным холодильником, смешивают 64 г (0,5 моль) гексилметилкетона, 106 г. (1 моль) бензальдегида, 38,5 г (0,5 моль) уксуснокислого аммония и 75 г этилового спирта. Смесь нагревают при температуре 40 – 45⁰С в течение 9 часов, периодически помешивая. По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют на сутки для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 128,4г (80%) белого кристаллического 2,6 – дифенил – 3 – амилпиперидин – 4 – она с $T_{пл}=113^0C$; $R_f=0,81$ в системе бензол–диоксан (60:1). Найдено, %C82,24; H8,41; N4,43. $C_{22}H_{27}ON$. ИК – спектр, cm^{-1} ; 1716 (C=O), 3316 (N – H), 756, 699 ($C_{ар}$ - H), 2956 (C-H).

Синтез 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она. В круглодонной колбе емкостью 500 мл, снабженной обратным холодильником, смешивают 42 мл (0,34моль) 4-метилпентанона-2, 100 г (0,67моль) п-N,N-диметиламинобензальдегида, 50 г (0,68моль) ацетата аммония и 200 мл этилового спирта. Смесь нагревают при температуре 40 – 45⁰С 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, промывают изопропиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ацетона.

Получают 75г (58%) желтого кристаллического 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она с $T_{пл}=28-30^0C$, $R_f =0,60$ в

системе гексан-диоксан (20:1). Вычислено, %: N11,08. C₂₄H₃₃ON₃. Найдено, %: N10,80. ИК – спектр, см⁻¹: 1673,9 (C=O), 3385,9 (N-H).

2.2.1 Синтез N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных

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 75–85⁰С 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, эфир отгоняют.

Получают 7,5 г (71%) N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в виде белого кристаллического вещества с T_{пл}=108 – 109⁰С. R_f=0,91 в системе бензол-диоксан (40:1). Вычислено, %: N4,56; C82,08; H8,18. C₂₁H₂₅ON. Найдено, %: N4,46; C82,68; H8,74. ИК-спектр см⁻¹ 1711 (C=O), 1273 (N-C).

Синтез стереоизомерных N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-фенилэтинилпиперидин-4-олов. 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 2 г (0,007 моль) N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, растворенного в 30 мл абсолютного эфира. По окончании прикапывания смесь перемешивают еще несколько часов, затем на следующий день разлагают водой и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки нейтрализуют углекислым газом и сушат поташом. После отгонки эфира получают 1,4 г (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 с экваториально расположенной гидроксильной группой при C₄ атоме пиперидинового цикла T_{пл}=127 -128⁰С. Rf=0,75 системе бензол-диоксан (60:1). Вычислено, %: N3,54. C₂₉H₃₁ON. Найдено, %: N3,60. ИК-спектр, см⁻¹: 3412 (O-H), 1079 (C-O), 1265 (N –C), 2099 (C≡C).

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 с T_{пл}=185-186⁰С. Rf=0,82. Вычислено, %: N3,54. C₂₉H₃₁ON. Найдено, %: N3,63. ИК-спектр, см⁻¹: 3422 (O-H), 1053 (C-O), 1265 (N –C), 2222 (C≡C).

2.2.2 Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных

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.

Полученную смесь нагревают при 75-85⁰С на водяной бане в течение 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, эфир отгоняют.

Получают 21,5г (71,6%) N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в виде белого кристаллического вещества с T_{пл}=115-116⁰С. Rf =0,72 в системе бензол-диоксан (40:1). Вычислено, %: N4,4; C82,24; H8,41. C₂₂H₂₈ON. Найдено, %: N4,3; C81,04; H8,30. ИК-спектр, см⁻¹: 1720 (C=O), 1257 (N–C).

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 40-45⁰С растворяют в 120мл абсолютного спирта. При

постоянном перемешивании в реакционную смесь добавляют 3г металлического натрия в течение 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 из абсолютного спирта выделяют индивидуальные изомеры.

Получают 0,69г (15,7%) е-аномера N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ола, белого цвета с $T_{пл}=168-169^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,54$ в системе бензол-диоксан (40:1). Вычислено, %: N4,33. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ON}$. Найдено, %: N4,26. ИК-спектр, cm^{-1} : 1050 (C–O), 3386 (O–H).

Получают 0,32г (7,3%) а-аномера N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ола, белого цвета с $T_{пл}=198^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,69$ в системе бензол-диоксан (40:1). Найдено, %: N4,25, $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ON}$. Вычислено, %: N4,33. ИК-спектр, cm^{-1} : 1028 (C–O), 3400 (O–H).

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 (0,00002 моль) N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ола (е), 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%) е-аномер N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидина, белого цвета с $T_{пл}=107^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,21$ в системе бензол-диоксан (40:1). Вычислено, %: N3,29. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}$. Найдено, %: N3,20. ИК-спектр, cm^{-1} : 1257 (C–O–C).

Получают 0,001г (5,3%) α-аномер N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидина, белого цвета с $T_{пл}=123^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,34$ в системе бензол-диоксан (40:1). Вычислено, %: N3,29. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}$. Найдено, %: N3,23. ИК-спектр, cm^{-1} : 1243, 1250 (C–O–C).

Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин – 4 олов. В трехгорлую колбу, снабженную трубкой для пропускания ацетилена, механической мешалкой и капельной воронкой, помещают 25 г (0,45 моль) технического порошкообразного едкого кали и 200 мл абсолютного эфира. При энергичном перемешивании и охлаждении до -10°C насыщают очищенным от примеси ацетиленом в течение 2 часов. Затем при перемешивании, продолжая пропускание сильного тока ацетилена, 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 кетона ацетилен пропускают еще 6 часов. Реакционную смесь оставляют на ночь.

Продукт реакции при охлаждении разлагают водой и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки нейтрализуют углекислым газом. После отгонки эфира получают 7,8 г смеси стереоизомерных N – этил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 –олов, которые разделяют дробной кристаллизацией из абсолютного этилового спирта.

Выделяют 4,8 г (61,5%) изомера N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин – 4 – ола с экваториально расположенной гидроксильной группой при C_4 атоме пиперидинового цикла с $T_{пл}=121 - 122^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,39$ в системе бензол-диоксан (60:1). Вычислено, %: N4,3. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ON}$. Найдено, %: N3,9. ИК – спектр, cm^{-1} : 1227 (N-C); 3343 (O-H), 3243 (C=C).

Выделяют 3г (38%) изомера N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинил – пиперидин – 4 – ола с аксиально расположенной гидроксильной группой при C_4 атоме пиперидинового цикла с $T_{пл}=124 - 125^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,57$ в системе бензол-диоксан (60:1). $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ON}$. ИК – спектр, cm^{-1} : 1227 (N-C); 3429 (O-H), 3300 (C=C).

Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил – 4 – этинил – 4 – О – бензоил – пиперидина (α). В реакционную колбу емкостью 30 мл, снабженную ртутным

термометром и обратным холодильником, помещают 0,28 г (0,008 моль) N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин – 4 – ола, приливают 2 мл хлористого бензоила и 1 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь нагревают, при 100°C 30 минут. Хлористый бензоил по окончании реакции упаривают и к остатку добавляют петролейный эфир. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Получено вещество с $T_{пл}=216^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,62$ в системе бензол-диоксан (40:1). Вычислено, % N3,10. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}$. Найдено, % N3,07. ИК – спектр, cm^{-1} : 1248, 2357 (C-O-C).

Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинил-4-О-бензоилпиперидина (e). В реакционной колбе емкостью 50 мл смешивают 0,28 г (0,008 моль) N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин – 4 – ола, затем приливают 2 мл хлористого бензоила и 1 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь нагревают, при 100°C 30 минут. Окончание реакции определяют хроматографированием реакционной смеси на окиси алюминия. Хлористый бензоил по окончании реакции упаривают и к остатку добавляют петролейный эфир. Выпавшие кристаллы 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). Вычислено, %: N3,10. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}$. Найдено, %: N3,05. ИК – спектр, cm^{-1} : 1251, (C-O-C).

2.2.3 Синтез N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных

Синтез в абсолютизированном изопропиловом 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 изопропилового 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%) кристаллического вещества белого цвета N-(3'-м-

нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она гидрохлорида с $T_{пл}=210^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,92$ в системе толуол-ацетон (3:1). Вычислено, %:N4,78. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$. Найдено, %:N4,14. В ИК-спектр, (см^{-1}): 1720, 1719 (C=O), 1299,14 (C-N).

Синтез в абсолютизированном этиловом спирте. В конической колбе на 500 мл, снабженной обратным холодильником в 300 мл абсолютированного этилового спирта растворяют 20 г 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, 11,23 г м-нитроацетофенона и 2,8 г параформа. 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'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с $T_{пл}=210^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,87$ в системе толуол-ацетон (1:1). Вычислено, %: N5,95. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$. Найдено, %: N5,27. В ИК-спектр, см^{-1} : 3064 (C α -H), 1719 (C=O), 1207 (C-N), 1535 (NO_2).

Синтез N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-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'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в виде мелкого порошка и пропускают ацетилен при перемешивании в течении 1 часа, реакционную смесь оставляют на ночь и затем разлагают образовавшийся ацетиленид 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 силиколовую пластину, подвижной фазой служила система растворителей толуол-ацетон (1:1).

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

ИК-спектр ϵ -изомера, см^{-1} : 3438,6 (O-H), 3244,3 (C-C), 1358,4 $\text{см}^{-1}(\text{NO}_2)$, 1051,7 см^{-1} (C-O), 2099,4 см^{-1} (C $\equiv$ C). Для α -изомера 3418,8 (OH), 2107,9 (C $\equiv$ C), 1349,4 (NO_2), 1069,3 (C-O).

2.2.4 Синтез N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных

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. Полученную 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, 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, %: C84,50; H7,57; N3,65; $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ON}$. Найдено, %: C84,01; H7,50; N3,32.

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 0,1 г (0,001 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, %: C81,40; H7,53; N7,03. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ON}_2$. Найдено, %: C81,0; H7,50; N6,75.

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 0,2 г (0,001 моль) солянокислого фенилгидразона, в 10 мл безводного этилового спирта нагревают 6 часов при температуре $80-85^{\circ}\text{C}$. Оставляют на сутки. Выпавшие желтые кристаллы отфильтровывают и промывают спиртом. Получают 0,15 г фенилгидразона N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. $T_{пл}=163-164^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,36$ в системе гептан-диоксан (20:1). Выход 62%. Вычислено, %: C63,80; H6,99; N8,89; $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3$. Найдено, %: C83,3; H6,95; N8,65.

2.2.5 Синтез N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных

В круглодонной колбе емкостью 500 мл, снабженной обратным холодильником, растворяют 4 г (0,001 моль) 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в 125 мл абсолютированного спирта. К реакционной смеси прикапывают 8 мл метилэтилкетона, затем прикапывают 15 мл формалина и добавляют несколько капель соляной кислоты. Реакционную смесь нагревают при температуре $69-70^{\circ}\text{C}$ в течение 18-20 часов, периодически перемешивая. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии.

По окончании реакции, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и дробной кристаллизацией из абсолютного спирта выделяют белое кристаллическое вещество с $T_{пл}=193-194^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,68$ в системе гексан-диоксан (20:1). $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}$. Получают 2,3 г (45%) вещества.

Синтез оксима N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником,

смешивают 0,377 г N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и 0,0362 г солянокислого гидроксилamina в 15 мл этилового спирта. Реакционную смесь кипятят в течение 6 часов, периодически перемешивая. Ход реакции 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. $T_{пл}=218^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,18$ в системе гексан-диоксан (20:1). $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2$.

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 0,075 г (0,001 м) солянокислого семикарбазида в 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 $T_{пл}=195^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,45$ в системе гексан-диоксан (20:1). $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_4$.

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 (0,001 моль) солянокислого фенилгидразина в 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 белого цвета с $T_{пл}=220^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,57$ в системе гексан-диоксан (20:1). $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ON}_3$.

Синтез диоксима N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, смешивают 0,377 г (0,001 моль) N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и 0,0362 г (0,001 моль) солянокислого гидроксиламина в 15 мл этиловым спиртом. Реакционную смесь кипятят в течении 6 часов, периодически перемешивая. Ход реакции 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. $T_{пл} = 216^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0,73$ в системе гексан:диоксан (20:1). $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_3$. ИК-спектр, см^{-1} : 3411 (N-C), 3235 (N-OH), 1619 (C=N), 971 (N-O)

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 0,115 г (0,002 моль) солянокислого семикарбазида в 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 $T_{пл} = 186^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,73$ в системе гексан-диоксан (20:1). $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_7$. ИК-спектр, см^{-1} : 755 (CO-NH₂), 3434 (N-C), 15880 (C=N), 1304 (N-N).

Синтез дигидразона 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 0,274 г (0,002 моль) солянокислого гидразина в 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 $T_{пл}=188^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,59$ в системе гексан-диоксан (20:1). $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5$. ИК-спектр, см^{-1} : 755 (CO-NH_2), 3434 (N-C), 15880 (C=N), 1304 (N-N).

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 – изопропилпиперидин – 4 – она 0,377г (0,001 моль) в 15мл этилового спирта. К реакционной смеси добавляют 2,4-динитрофенилгидразина 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 0,210 г темно – красного кристаллического вещества с $T_{пл}=200-201^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,94$ в системе гексан-диоксан (20:1). $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{O}_8\text{N}_9$. Выход продукта составил 69%. ИК–спектр, см^{-1} : 1646(C=N); 1257,5(N-N); 1336,6(NO_2); 1211-1257 (N-C).

2.2.6 Синтез производных 2,6–ди–(п-N,N–диметиламинофенил)–3–изопропилпиперидин–4–она

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 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 0,3г (84%) белого кристаллического оксима 2,6-ди-(*p*-*N,N*-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она с $T_{пл}=80-82^{\circ}C$. $R_f=0,48$ в системе гексан-диоксан (20:1). $C_{24}H_{34}ON_4$. ИК – спектр, cm^{-1} : 3242,0 (N-OH), 3390,0 (N-H), 1620,1 (C=N).

*Синтез гидразона 2,6-ди-(*p*-*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-(*p*-*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 слое 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 1,5г (48%) белого кристаллического гидразона 2,6-ди-(*p*-*N,N*-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она с $T_{пл}=95-96^{\circ}C$. $R_f = 0,42$ в системе гексан-диоксан (20:1). $C_{24}H_{35}N_4$. ИК – спектр, cm^{-1} : 1560,8 (N-N), 3401,6 (N-H), 1631,6 (C=N).

*Синтез фенилгидразона 2,6-ди-(*p*-*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-(*p*-*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 слое 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 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). $C_{30}H_{39}N_5$. ИК – спектр, cm^{-1} : 1557,2 (N–N), 3387,9 (N–H).

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 слое 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). $C_{25}H_{36}ON_6$. ИК – спектр, cm^{-1} : 3403,1 (N–H), 1625,7(C=N), 1600,4(CONH₂).

Синтез тиосемикарбазона 2,6–ди–(п–N,N–диметиламинофенил)–3–изопропилпиперидин–4–она. В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, в 10мл абсолютированного 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 слое 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 1,4 г (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). $C_{25}H_{36}SN_6$. ИК – спектр, cm^{-1} : 3405,4 (N–H), 1558,1 (N–N), 1368,3 (C=S).

2.2.7 Синтез углеводовных производных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она

Синтез N-(β,D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. В круглодонную колбу с установленным обратным холодильником помещают 1,5г α,D-арабинозы, 0,4г п-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 нитрита натрия, перемешивают в течении 1 часа и 2,93г 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она, растворенного в 50 мл этилового спирта порциями в течение 1 часа к охлажденной реакционной смеси. Раствор оставляют до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

Выход составляет 2,4г (33%) N-(β,D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она кристаллы коричневого цвета.

$R_f=0,69$ (в системе бензол–диоксан 40:1); $T_{пл}=169^{\circ}C$. $C_{26}H_{32}O_6N_2$.

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

Синтез N-(β ,L-рибозопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. В круглодонную колбу емкостью 500 мл снабженную обратным холодильником помещают 0,04г п-аминобензойной кислоты, 0,82 г α ,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 образовавшуюся (β ,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-(β ,L-рибозопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. $T_{\text{пл}}=198-199^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,3$ в системе бензол-диоксан (60:1). $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{N}_2$. ИК – спектр, см^{-1} : 3435 (N–H), 2962 (CH_3), 1694 (CO), 1594 (Аг кольцо), 1305,6 (C–N–C).

Синтез N-(β ,D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. В круглодонную колбу с обратным холодильником помещают 0,75г α ,D-ксилозы, 0,04г п – аминбензойной 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. Охлаждают раствор до -5°С, к реакционной смеси приливают 1,25мл уксусной кислоты. Постепенно добавляя 0,34 г нитрита натрия, перемешивают в течение 1 часа. Раствор 1,46г 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в 50мл этиловом спирте прибавляют

по порциям в течение 1 часа к охлажденной реакционной смеси. Реакционную смесь оставляют до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

Выход составляет 2,4г (42%) N-(β,D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. $T_{пл}=213^{\circ}C$. $R_f=0,59$ в системе бензол-диоксан (60:1). $C_{26}H_{32}O_6N_2$. ИК-спектр, cm^{-1} : 3422,7 cm^{-1} (N-H), 2925,7 ($\nu_{as}CH_3$), 1719,9 cm^{-1} (C=O), 1604,7 (Ar кольцо), 1200,9 (C-N-C) 1083,8 (C-ON).

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 α,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 0⁰ C.

К охлажденной до -5⁰C 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 0-5⁰C при перемешивании в течение 1 часа. Не выделяя образовавшуюся N-метил-N¹-(β-D-глюкопиранозил)-N-нитрозомочевину, к реакционной смеси прибавляют небольшими порциями по 0,5-1 мл в течение 1 часа охлажденный до 0⁰C 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)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. $T_{пл}=183-184^{\circ}C$. $R_f= 0,72$ в системе бензол-диоксан (40:1). $C_{27}H_{34}O_7N_2$. ИК-спектр, cm^{-1} : 1727 (C=O); 1240 (C-N); 3434 (N-H); 2961 (C-N).

Синтез N-(β-D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Смесь из 1,8 г α,D – галактозы, 0,08 г п-аминобензойной кислоты, 0,8 г винилмочевины, 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 растворенного в 4 мл воды, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах $0-5^{\circ}\text{C}$ при перемешивании в течение 1 часа. Не выделяя образовавшуюся N-метил-N¹-(β ,D-галактопиранозил)-N-нитрозомочевину, к реакционной смеси прибавляют небольшими порциями по 0,5-1 мл 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)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. $T_{\text{пл}} = 185-186^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,72$ в системе бензол-диоксан (40:1). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{N}_2$. ИК-спектр, cm^{-1} : 1726, 1625 (C=O); 1309, 1247 (C-N); 3389 (N-H); 1068 (C-O-C), 3207 (O-H).

Синтез N-(β ,D-мальтозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Смесь из 1,71 г α ,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°C реакционной смеси прибавляют 1,25 мл ледяной уксусной кислоты, 0,3 г нитрита натрия растворенного в 0,96 мл воды, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах $0-5^{\circ}\text{C}$ при перемешивании в течение 1 часа. Не выделяя образовавшуюся N-метил-N¹-(β ,D-мальтозил)-N-нитрозомочевину, к реакционной смеси прибавляют небольшими порциями по 0,2 мл в течение 1 часа охлажденный до 0°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-(β,D-мальтозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. $T_{пл}=180-181^{\circ}\text{C}$. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии на пластинке Silufol в системе бензол-диоксан (40:1). $R_f=0,64$. $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_{12}\text{N}_2$. ИК-спектр, см^{-1} : 1685 (C=O); 1309, 1241 (C-N); 1305 (C-O-C); 3432, 1037 (O-H); 2960, 1496 (CH_3 , CH_2 , iCH); 3060, 3031 (CНаром); 1601, 1500 (Ar кольцо).

Синтез N-(β,D-лактозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. В круглодонную колбу, вместимостью 200 мл помещают 1,71 г α,D-лактозы, п-аминобензойной кислоты (ПАБК) 0,137 г, винилмочевины 0,43 г, 30 мл этилового спирта и 0,4 моль соляной кислоты. Колбу устанавливают в водяную баню с обратным холодильником. Нагревают с до 75°C , чтобы спирт не улетучивался используется обратный холодильник. Поддерживают такую температуру до полного растворения.

К охлажденной до -5°C реакционной смеси прибавляют 1,25 мл ледяной уксусной кислоты, 0,3 г нитрита натрия растворенного в 0,96 мл воды, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах $0-5^{\circ}\text{C}$ при перемешивании в течение 1 часа. Не выделяя образовавшуюся N-метил-N¹-(β,D-лактозил)-N-нитрозомочевину, к реакционной смеси прибавляют небольшими порциями по 0,2 мл в течение 1 часа охлажденный до 0°C раствор 1,605 г 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она в 45 мл этанола, постоянно перемешивая. Реакционную смесь оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Выход составляет 1,1728 г (28%) N-(β,D-лактозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она кристаллы коричневого цвета. $T_{пл}=176^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,6$ в системе бензол-диоксан (40:1). $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_{12}\text{N}_2$. ИК – спектр, см^{-1} : 1035 (C–O–C). 3430,6 (OH). 1306,9 (C-N-C). 756,1 (C–H аром). 1592,1 (Ar кольцо).

2.2.8 Синтез углеводовных производных 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она

Синтез N-(β,D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она. Смешивают 0,75г α,D-ксилозы, 0,068г п-аминобензойной кислоты, 10 мл

этилового спирта, 0,18мл концентрированной соляной кислоты, 0,3мл ледяной уксусной кислоты в круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником. Реакционную смесь нагревают на водяной бане один час. Спустя час в реакционную смесь добавляют 0,43 г винилмочевины, растворенной в 10мл этилового спирта и, продолжая перемешивание, нагревают в пределах 80°C на в течение 1 часа. Затем добавляют, при перемешивании, 0,34 г нитрита натрия в 1 мл воды, в течение двадцати минут при перемешивании. Реакционную смесь охлаждают до 0 °C в ледяной бане и прикапывают 2мл ледяной уксусной кислоты. Не выделяя образовавшуюся N-метил-N¹-(β-D-ксилопиранозил)-N-нитрозомочевину, к реакционной смеси прибавляют небольшими порциями по 0,5-1мл, в течение 1 часа, охлажденный до 0°C раствор 1,6г 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она в 50мл этанола. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией. По окончании реакции оставляют реакционную смесь для кристаллизации на 14 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,8г (55%) N-(β,D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она (белый кристаллический осадок) с T_{пл} 168-169°C; R_f = 0,79 в системе растворителей бензол-диоксан (60:1). C₂₈H₃₆O₆N₂. ИК – спектр, см⁻¹: 3416 (N–H); 1242 (C–O–C); 3540 (OH); 1210,16 (C–N); 1210, 1147, 1090 (–C–O–).

Синтез N-(β,D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она. Смешивают 0,75 г α,D-арабинозы, 0,02 г п-аминобензойной кислоты 10 мл этилового спирта, 0,08 мл соляной кислоты в трехгорлой круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение часа. Спустя час в реакционную смесь приливают 0,43 г винилмочевины, растворенной в 10 мл этилового спирта и нагревают в течение двух часов в интервале температур 70-75°C. Охлаждают смесь и спустя 20 минут прибавляют раствор нитрита натрия, подкисляют 0,12 мл уксусной кислоты. Через 10 минут, в течение часа прикапывали раствор 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она в этаноле. По окончании реакции оставляют реакционную смесь на льду -5°C для кристаллизации на 18 часов. Выпавший

осадок отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают, перекристаллизовывали из этанола. Получены белые кристаллы N-(β,D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она, массой 0,52 г (21,03%). $T_{пл}=188^{\circ}\text{C}$, $R_f=0,36$ в системе бензол-диоксан (60:1). $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{N}_2$. ИК-спектр, см^{-1} : 3448,3 (N-H), 1209 (C-N), 1089 (C-O-C), 1719,8 (C=O).

Синтез N-(β,D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она. В круглодонную трехгорлую колбу, емкостью 200 мл, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником помешают 1,8 г α,D-глюкозы, 0,14 г п – аминобензойной кислоты, 0,3 мл концентрированной соляной кислоты и 15 мл абсолютного спирта. Реакционную смесь нагревают на водяной бане при температуре 80°C в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси прикапывают раствор 0,86 г винилмочевины в 10 мл этанола и продолжают, при перемешивании, нагревать на водяной бане еще в течение двух часов. К охлажденной до 0°C реакционной смеси добавляют охлажденный раствор 0,69 г нитрита натрия в 1,5 мл воды и подкисляют 4 мл охлажденной ледяной уксусной кислоты. Затем в течение двух часов прикапывают охлажденный раствор 3,21 г 2,6 – дифенил – 3 – амилпиперидин – 4 – она в 120 мл этилового спирта и оставляют реакционную массу на 16 часов для более полного завершения реакции.

Выпавший белый кристаллический осадок отфильтровывают, промывают этиловым спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из этанола. Получено 3,5 г (52,2%) N – (β,D- глюкопиранозил)-карбамид-2,6 – дифенил – 3 – амилпеперидин – 4 – она с $T_{пл}=170-171^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,76$ в системе растворителей бензол-диоксан (60:1). $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}_2$. ИК – спектр, см^{-1} : 3416 (N-H); 1719,1650 (C=O); 3430 (OH); 1249 (C-O-C); 1209, 1155, 1089 (C-N); 1039,1003 (C-O-N).

Синтез N-(β,D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она. В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, смешивают 0,9г α,D-галактозы, 0,3 мл соляной кислоты, 0,02 г п-аминобензойную кислоты и 15 мл этилового спирта. Смесь нагревают 1 час на водяной бане при температуре $75-80^{\circ}\text{C}$. Затем к реакционной смеси добавляют

раствор 0,43г винилмочевины в 10мл спирта. Процесс нагрева продолжают еще 2 часа. После охлаждения реакционной смеси до 0°C вводят раствор 0,345г нитрита натрия в 0,75мл воды 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, промывают этиловым спиртом и высушивают. Получают 1г (38,16%) N-(β,D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она. $T_{пл}=185-190^{\circ}\text{C}$. $R_f=0,57$ в системе: бензол-диоксан (60:1). $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_7$. ИК-спектр, cm^{-1} : 3415 (O-H); 1710 (C=O); 3415 (N-H); 1205 (C-O-C); 1647 (C-N).

Синтез N-(β,D-мальтозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она. Смесь из 1,71 г α,D-мальтозы и 0,02 г п-аминобензойной кислоты, 10 мл этанола, 0,02 мл соляной кислоты загружают в круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, и нагревают 1 час на кипящей водяной бане до полного растворения продуктов.

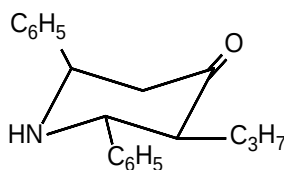
Спустя час, к охлажденной реакционной смеси, добавляют 0,43 г винилмочевины, растворенной в 10 мл этилового спирта. Смесь перемешивают еще 2 часа, поддерживая температуру 75°C. Затем добавляют 0,34 г нитрита натрия, поддерживая температуру -5°C. К охлажденной реакционной смеси прибавляют 0,125 мл ледяной уксусной кислоты, после в течение 1 часа, добавляют охлажденный раствор 1,605г 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она, растворенного в 50 мл этилового спирта, постоянно перемешивая. Реакционную смесь оставляют на ночь. Выпавший остаток отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают белое кристаллическое вещество N-(β,D-мальтозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она. Выход 0,295 г (8,6%). $T_{пл}=197-198^{\circ}\text{C}$. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографией на пластинке Silufol в системе бензол-диоксан (60:1) $R_f=0,58$. $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_{12}\text{N}_2$. ИК – спектр, cm^{-1} : 3418,6 (N-H); 1718 (C=O); 3418,6 (OH); 1202,4 (C-O-C); 1602 (C-N); 1602 (CHаром).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

Для исследований в области синтеза производных γ -пиперидонов нами были получены N – и C– замещенные 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она [67,70,74,76,81,83,86,88,89,91,92,93,95], формулы которых представлены на схеме 1.

В работе [61] детальным исследованием пространственного строения ниже приведенного кетона было установлено существование его в устойчивой форме



«кресла», в которой обе фенильные и пропильная группы занимают термодинамически выгодное экваториальное положение. По аналогии это утверждение будет справедливо и для синтезированного нами кетона.

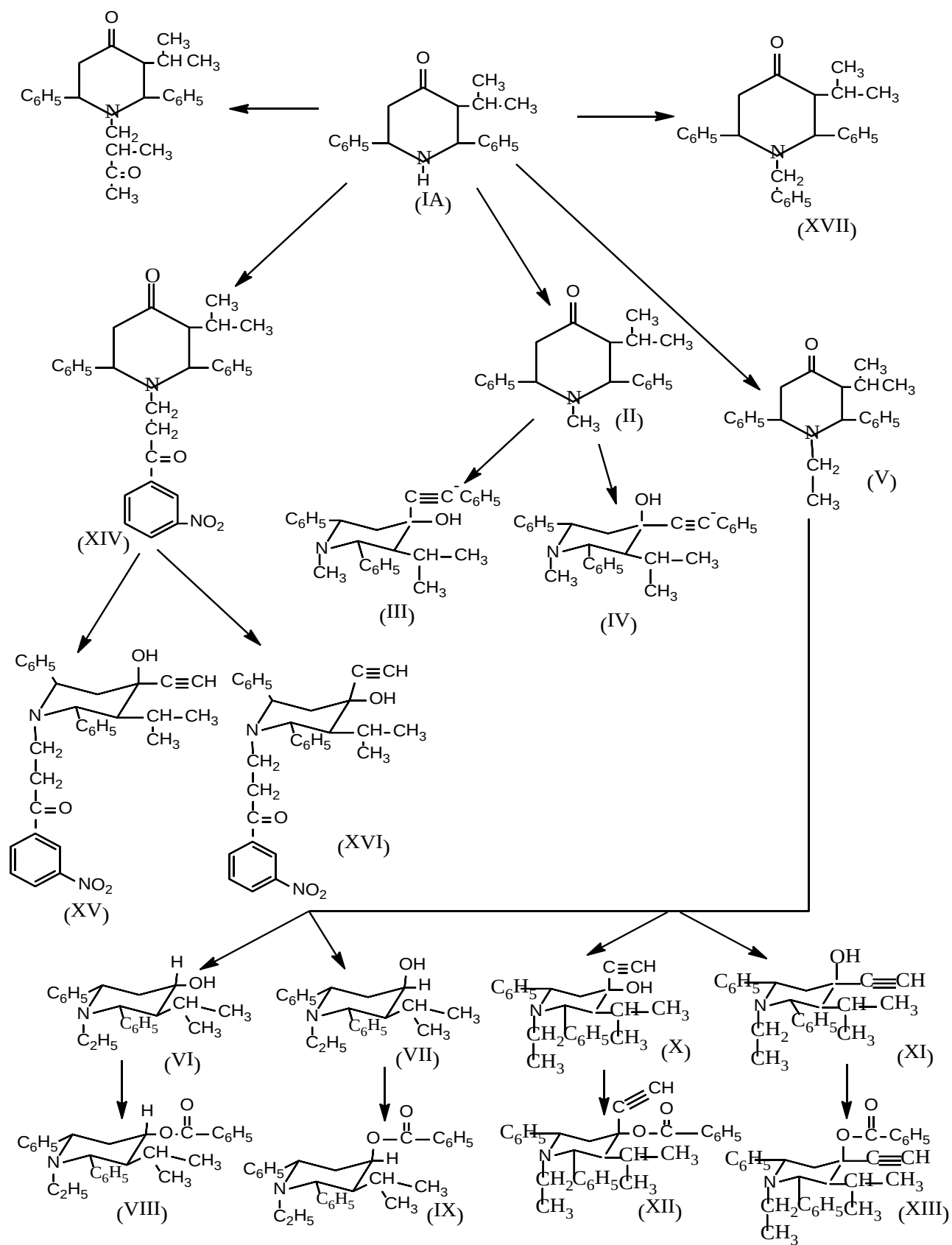
Физико – химические характеристики синтезированного 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она приведены в параграфе 2.1. Необходимо отметить, что кетон обладает потенциальными физиологически активными свойствами такими как: противоэксземной, вазопротекторной, ноотропной, дерматологической, антибактериальной и др. (см. таблицы 3.1 и рис. 3.1). Антибактериальная активность кетона подтверждена протоколом (см. приложение 1).

Таблица 3.1–Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS исходного кетона

№	Соединения	Противоэкс- ематический	Вазопротектор	Антибактериаль- ный	Ноотропный	Дерматологичес- кий	Противогельми- нтный	Противовирусн- ый
1	2,6-дифенил-3- изопропилпиперидин-4- он.	0,801/ 0,018 44,5	0,692/ 0,011 62,9	0,313/ 0,055 5,70	0,700/ 0,041 17,07	0,466/ 0,039 11,95	0,384/ 0,049 7,84	0,375/ 0,040 9,37

Схема 1

Производные 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она



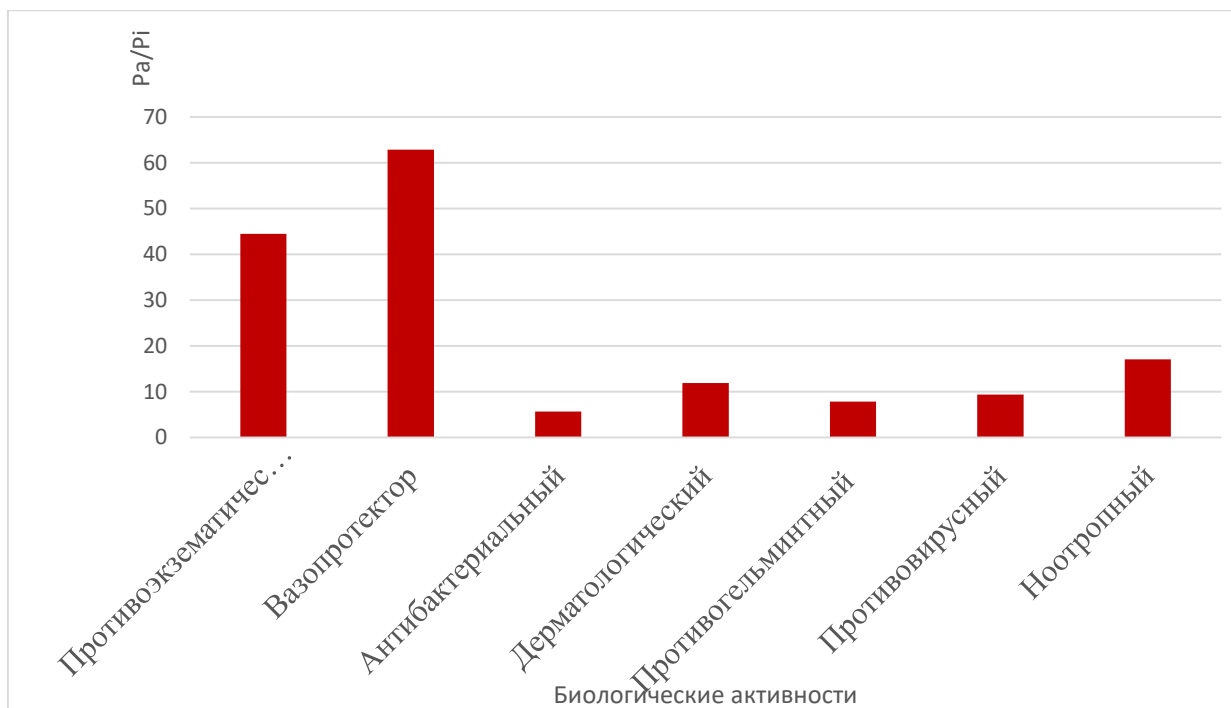


Рисунок 3.1 – Диаграмма физиологической активности 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она по программе PASS

Далее в работе были получены и исследованы N-замещенные 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он по реакции Манниха. На их основе методом восстановления и по реакции Фаворского получены и исследованы стереоизомерные спирты.

Физико-химические характеристики N-замещенных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она приведены в таблице 3.2. Из таблицы видно, что все полученные продукты характеризуется индивидуальными физико-химическими характеристиками. ИК-спектры синтезированных соединений приведены в приложении 3, рисунки 1,2,5,14,17,20 и в таблице 3.3.

Анализ ИК-спектров N-производных доказывает, что введение радикалов в молекулу исходного кетона успешно прошло по N-H связи. Об этом свидетельствует исчезновение полосы поглощения валентных колебаний N-H связи (в исходном кетоне $3298,8 \text{ см}^{-1}$) и появление полос поглощения валентных колебаний связи N-C в области $1299-1211 \text{ см}^{-1}$ у синтезированных N-производных. В таблице 3.4 и на рисунке 3.2 представлен компьютерный прогноз биологической активности синтезированных N-производных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она.

Таблица 3.2 – Физико – химические характеристики N –замещенных– 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она

№	Название соединений	Брутто формула	Mr г/моль	Тпл °C	Rf	Вычислено (найдено), %, N
1	2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₀ H ₂₃ ON	293	119 – 121	0,83	4,78 (4,44)
2	N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₁ H ₂₅ ON	307	108 – 109	0,91	4,56 (4,46)
3	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₂ H ₂₉ ON	323	168-169	0,54	4,33 (4,26)
4	N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₇ H ₂₉ ON	383	134-135	0,62	3,65 (3,32)
5	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₉ H ₃₀ O ₄ N ₂	470	210	**0,92	5,96 (5,74)
6	N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₅ H ₃₁ O ₂ N	377	193-194	*0,68	3,71 (3,35)
Система: бензол – диоксан (40:1); *гексан – диоксан (20:1); **толуол – ацетон (3:1)						

Таблица 3.3 – Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N- замещенных γ – пиперидонов

№	Название соединений	N – H ν, см⁻¹	C – N ν, см⁻¹	C=O ν, см⁻¹	C-H алиф ν, см⁻¹	NO₂ ν, см⁻¹
1	2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	3298		1701	2948	
2	N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он		1273	1711	2933	
3	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он		1257	1720	2936	
4	N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он		1219	1718	2923	
5	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он		1299	1720	2961	1357
6	N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он		1210	1723	2965	

Таблица 3.4 – Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS

№	Названия соединений	Противоэзематический	Вазопротектор	Ноотропный	Лечение феномена Рейно	Ингибитор фосфатазы	Противопаркинсонический	Дерматологический	Антибактериальный	Противогельминтный	Спазмолитик	Противоопухолевый	Противовирусный
1	2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он.	0,801/ 0,018 44,5	0,692/ 0,011 62,9	0,700/ 0,041 17,07	0,334/ 0,014 23,86	0,652/ 0,026 25,07	0,243/ 0,093 2,61	0,466/ 0,039 11,95	0,313/ 0,055 5,69	0,384/ 0,049 7,84	0,310/ 0,142 2,18	0,343/ 0,128 2,67	0,375/ 0,040 9,38
2	N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	0,749/ 0,030 24,97	0,725/ 0,009 80,56	0,817/ 0,014 58,36	0,331/ 0,014 23,64	0,635/ 0,032 19,84	0,358/ 0,019 18,84	0,410/ 0,051 8,04	0,250/ 0,083 3,01	0,390/ 0,046 8,47	0,430/ 0,043 10	0,310/ 0,032 9,69	0,412/ 0,100 4,12
3	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	0,771/ 0,025 30,84	0,578/ 0,023 25,13	0,811/ 0,015 54,07	0,315/ 0,021 15	0,634/ 0,032 19,81	0,365/ 0,018 20,28	0,345/ 0,068 5,07	0,253/ 0,148 1,71	0,368/ 0,057 6,46	0,372/ 0,059 6,30	0 0	0,471/ 0,009 52,33
4	N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	0,748/ 0,031 24,13	0,528/ 0,033 16	0,780/ 0,021 37,14	0,307/ 0,025 12,28	0,630/ 0,034 18,52	0,330/ 0,042 7,86	0,339/ 0,070 4,84	0 0	0,262/ 0,149 1,75	0,317/ 0,136 2,33	0,355/ 0,153 2,3	0,354/ 0,052 6,8
5	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	0,678/ 0,053 12,79	0,351/ 0,106 2,97	0,606/ 0,074 8,19	0,276/ 0,052 5,31	0,565/ 0,066 8,56	0,268/ 0,074 3,62	0,245/ 0,122 2,01	0,256/ 0,113 2,27	0 0	0,367/ 0,061 6,01	0,157/ 0,098 1,6	0,311/ 0,080 3,89
6	N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	0,400/ 0,199 2,01	0 0	0 0	0,268/ 0,062 4,32	0,423/ 0,170 2,49	0,204/ 0,132 1,55	0 0	0 0	0,203/ 0,096 2,11	0 0	0,275/ 0,080 3,43	0 0

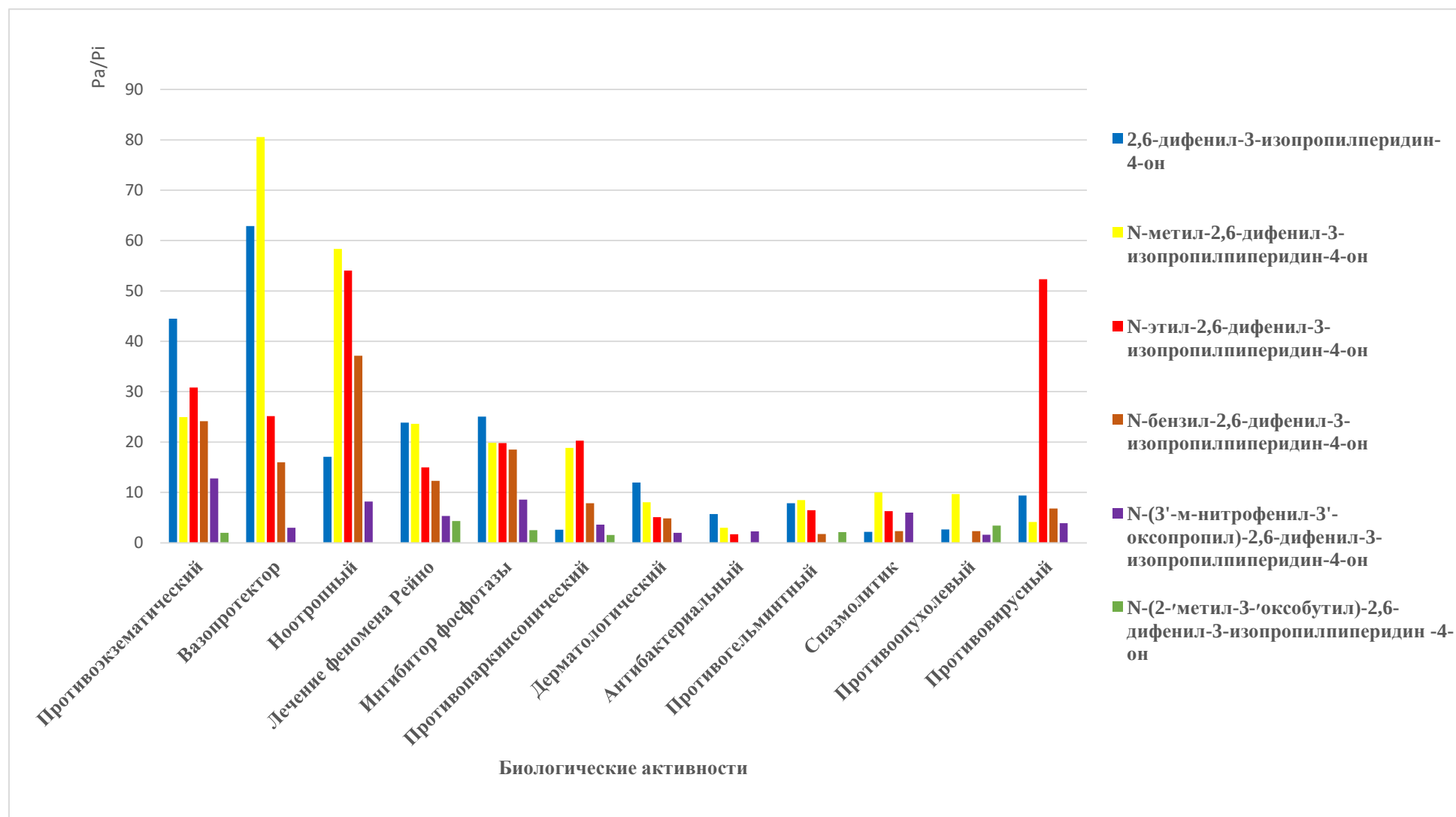


Рисунок 3.2 – Диаграмма вероятной биологической активности по программе PASS синтезированных веществ

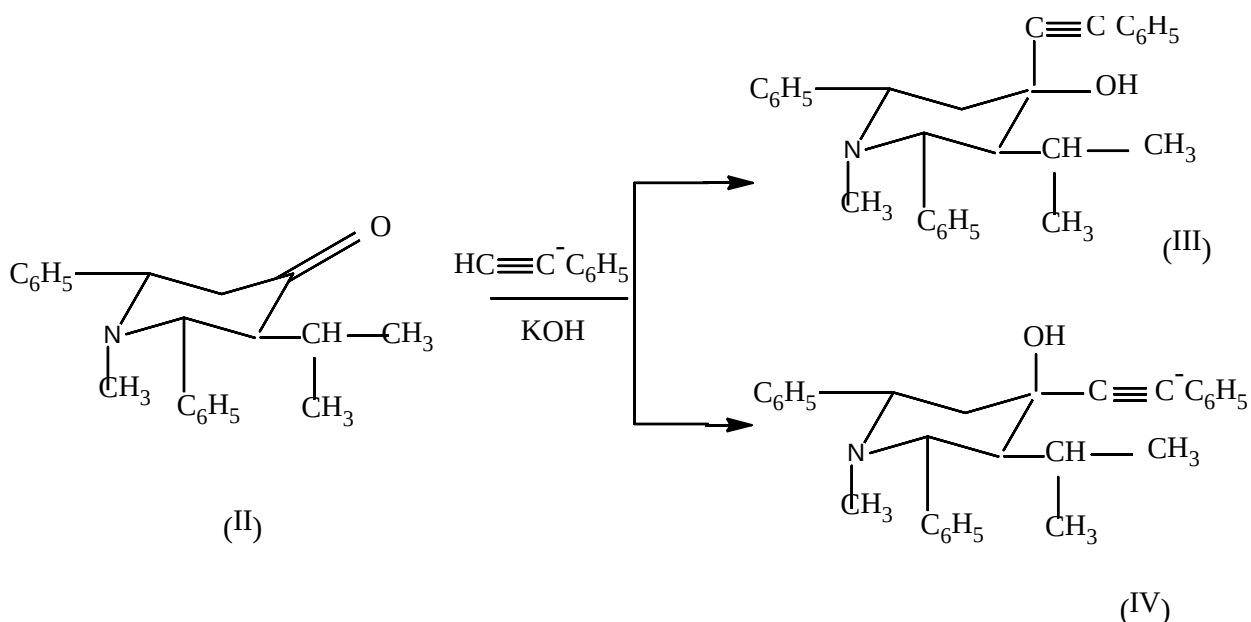
Из рисунка 3.2 легко видеть, что у некоторых N- производных биологическая активность выше, чем у исходного кетона.

Синтез стереоизомерных фенилэтинилпиперидонов

Синтез N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-фенилэтинилпиперидин-4-олов. Далее с целью синтеза новых потенциально физиологически активных веществ синтезированы конденсацией N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она с фенилацетиленом в условиях реакции Фаворского стереоизомерные фенилэтинилпиперидолы (Схема 2).

Получена смесь стереоизомеров N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-фенилэтинилпиперидин-4-олов (III, IV) [67,76] с выходом 52%.

Схема 2



При тонкослойном хроматографировании [67,74,76] 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 [62] изомеры с [67,70] экваториальной гидроксильной группой адсорбируются сильнее, чем аксиальные. Следовательно, изомеру (III) R_f=0,75 следует приписать экваториальную ориентацию гидроксильной группы при C₄ атоме углерода пиперидинового цикла, а изомеру (IV) R_f=0,82

аксиальную. К такому же выводу об ориентации гидроксильных групп у изомеров (III) и (IV) пришли, анализируя параметры полос валентных колебаний в ИК – спектрах поглощения [67,76]. Для изомера (III) валентные колебания С – О связи находятся в области 1079 см^{-1} , а для изомера (IV) в области 1053 см^{-1} . Согласно литературным данным [62,63] валентные колебания связи С–О для стереоизомеров с экваториально ориентированным гидроксидом лежат в более высокочастотной области, чем для аксиального.

Согласно литературным данным у спиртов с экваториально ориентированным гидроксидом частоты валентных колебаний связи О–Н лежат в более низкочастотной области, чем у аксиальных спиртов. В соответствие с этим, фенилацетиленовый спирт (III), имеющий интенсивную частоту поглощения О–Н в области 3412 см^{-1} , должен иметь экваториальный гидроксил. Изомерный спирт (IV) имеет полосу поглощения связи О–Н с частотой 3422 см^{-1} , [67,76] следовательно имеет аксиально ориентированный гидроксил у C_4 атома пиперидинового цикла. (см. Приложение 3. Рисунок 2,3,4.)

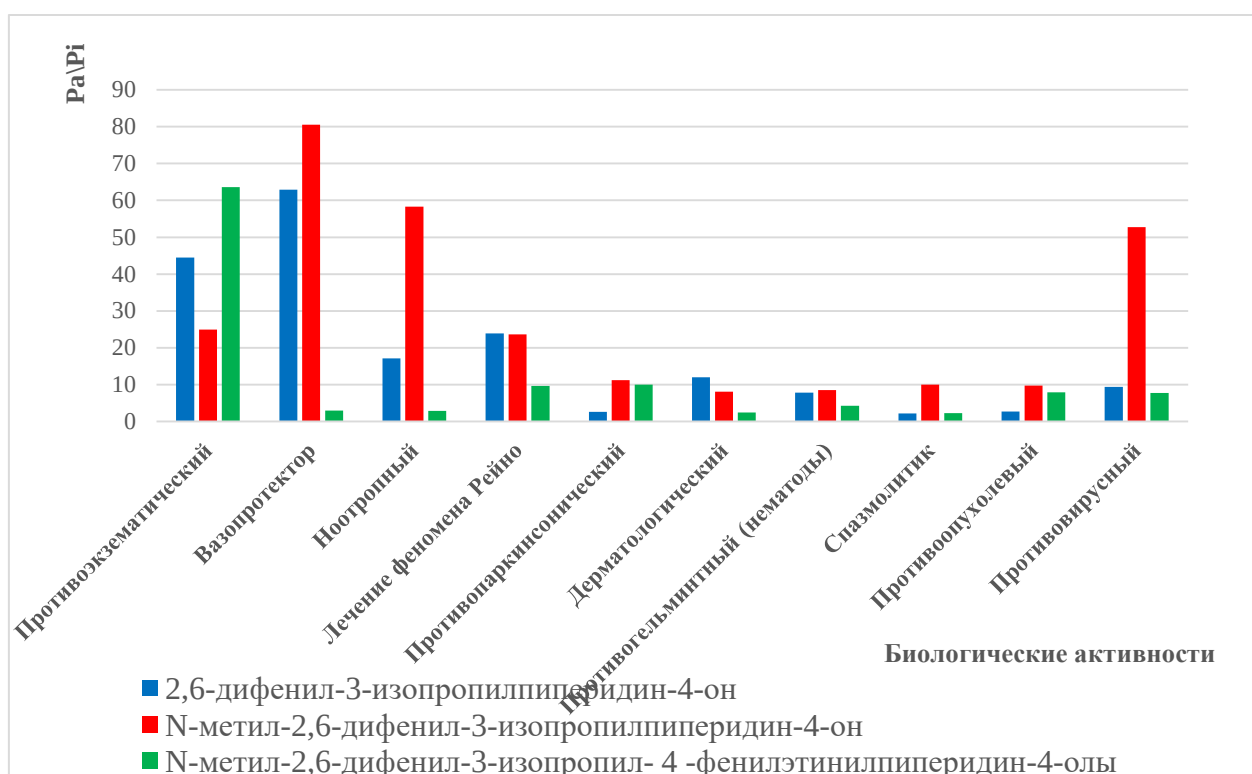


Рисунок 3.3–Диаграмма вероятной биологической активности по программе PASS

Таблица 3.5 – Физико – химические характеристики N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных

№	Названия соединений	Брутто формула	Mr г/моль	Тпл °С	Rf	Вычислено % (найдено)%, N
1.	N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₁ H ₂₅ ON	307	108 – 109	*0,93	4,56 (4,46)
2.	N – метил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропил – 4 – фенилэтинилпиперидин – 4 – ол (е)	C ₂₉ H ₃₁ ON	409	127 -128	0,75	3,54 (3,60)
3.	N – метил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропил – 4 – фенилэтинилпиперидин – 4 – ол (а)	C ₂₉ H ₃₁ ON	409	185 -186	0,82	3,54 (3,63)
Система: *бензол-диоксан (40:1), бензол-диоксан (60:1)						

Таблица 3.6 - Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N-метил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных

№	Названия соединений	C – N v, см ⁻¹	C = O v, см ⁻¹	C _{алиф} -H v, см ⁻¹	O – H v, см ⁻¹	C≡C v, см ⁻¹	C-O v, см ⁻¹
1	N-метил-2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он	1273	1711	2960			
2	N – метил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропил – 4 – фенилэтинилпиперидин – 4 – ол (е)	1265			3412	2099	1079
3	N – метил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропил – 4 – фенилэтинилпиперидин – 4 – ол (а)	1265			3422	2222	1053

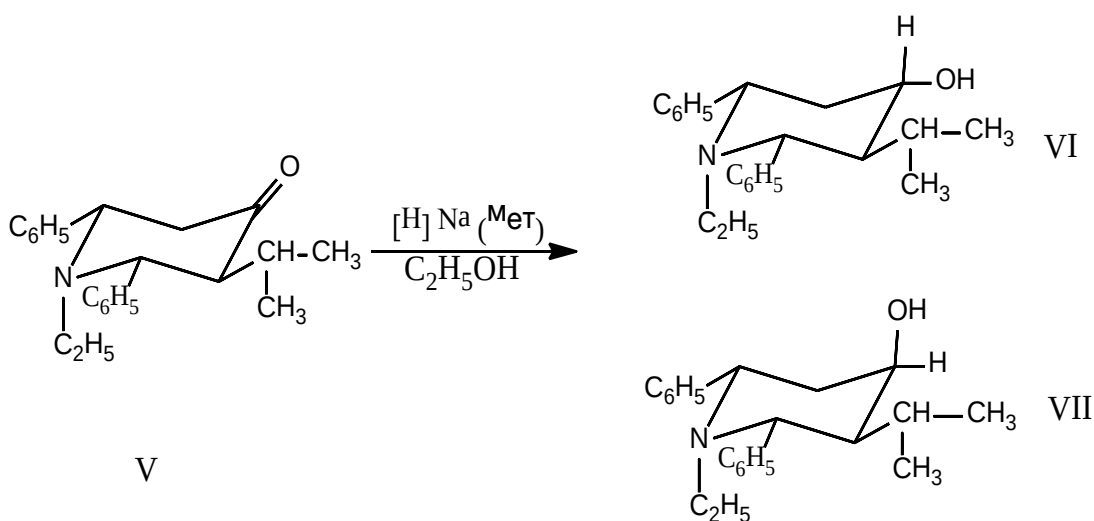
Таблица 3.7 – Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS (Pa/Pi)

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

Для полученных изомерных спиртов определены физико-химические характеристики (таблицы 3.5. и 3.6), а также осуществлены расчеты компьютерного прогноза биологической активности, представленные в таблице 3.7. и на рисунке – 3.3.

Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-олов. Поскольку N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он обладает паталогически активными свойствами (табл 3.4). на его основе были синтезированы стереоизомерные спирты (Схема 3).

Схема 3



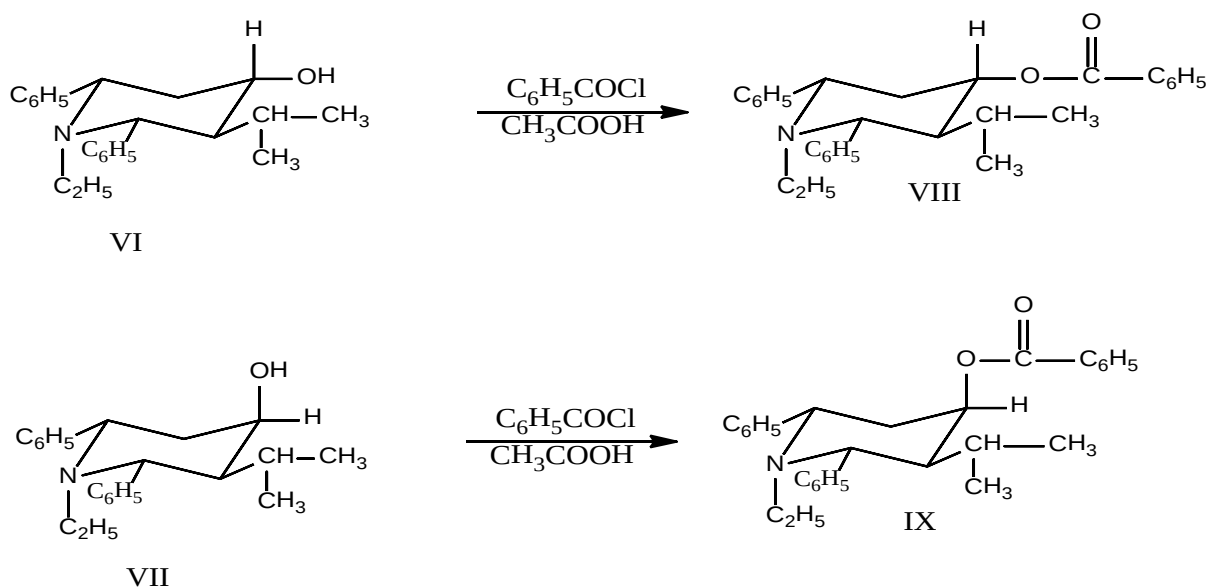
При восстановлении соединения (V) были получены изомеры (VI-VII). Реакция проводилась натрием в абсолютном этиловом спирте. Согласно схеме N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он (V) взаимодействует с водородом, в момент его выделения при взаимодействии этилового спирта с металлическим натрием. В результате реакции образуется смесь стереоизомерных спиртов [65]. Методом дробной кристаллизации из абсолютного спирта смесь спиртов была разделена на индивидуальные изомеры (аксиальный и экваториальный). Как уже было сказано выше, спирты с аксиальной гидроксильной группой адсорбируются слабее, чем спирты с экваториальной гидроксильной группой, поэтому спирту с $R_f=0,69$ приписали структуру с аксиальным расположением гидроксильной группы, а спирту со значением $R_f=0,54$ приписали структуру с экваториальным расположением

гидроксильной группы. Валентные колебания связи С–О в ИК-спектрах изомера [67] с экваториально расположенным гидроксильным имеет более высокую частоту (1020-1050 см⁻¹), по сравнению с аксиальным (950-1000 см⁻¹). У изомеров с экваториально расположенной гидроксильной группой валентные колебания связи О–Н имеют более низкую частоту по сравнению с аксиально расположенной гидроксильной группой [67]. (см. Приложение 3, рисунки 5,6,7.)

Индивидуальность полученных спиртов [67,74,76] (VI-VII) контролировалась методом тонкослойной хроматографии (на незакрепленном слое окиси алюминия) в системе бензол-диоксан (40:1) и методом ИК-спектроскопии (см.таблицы 3.8. и 3.9).

Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-O-бензоилпиперидинов [67]. В дальнейшем для подтверждения пространственной ориентации заместителей при С₄ полученных спиртов (VI-VII) атома гетероцикла было проведена реакция ацилирования их хлористым бензоилом. Синтез N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-O-бензоилпиперидинов проводился с использованием свежеперегнанного хлористого бензоила в присутствии ледяной уксусной кислоты (Схема 4).

Схема 4



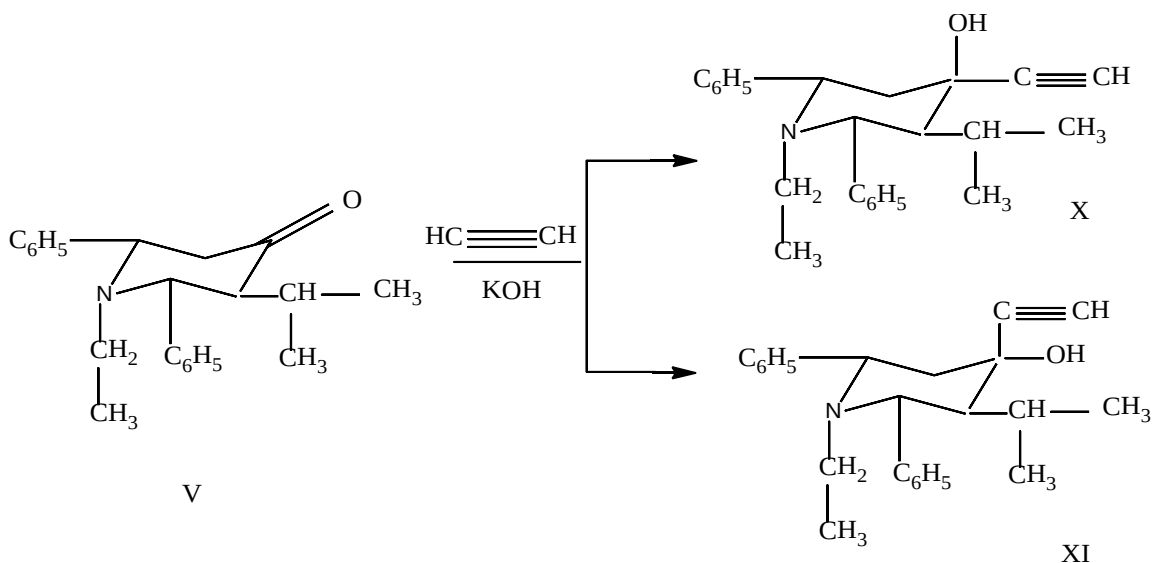
Ледяная уксусная кислота необходима для того, чтобы реакция пошла по гидроксильной группе спирта. Смесь нагревают при 100⁰С, 30 минут [67].

Контроль за ходом синтеза и чистоту полученных соединений (VIII-IX) проводили методом тонкослойной хроматографии (на незакрепленном слое окиси алюминия) в системе [67,74,76,92] бензол-диоксан (40:1) и методом ИК-спектроскопии [67].

Из литературных данных известно, что в ИК-спектрах сложных эфиров экваториальных спиртов наблюдается синглетная полоса в области 1200-1260 см⁻¹, а для сложных эфиров аксиальных спиртов мультиплетная полоса в той же области [66]. И так, у изомера (IX) в ИК-спектре наблюдаются следующие полосы поглощения: (C–O–C) 1243, 1250 см⁻¹. А у изомера (VIII) в ИК-спектре наблюдается полоса поглощения: (C–O–C) 1257 см⁻¹. (см. Приложение 3. Рисунок 8,9.)

Синтез *N*-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олов. Далее в работе конденсацией *N*-этил -2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (V) с ацетиленом в условиях реакции Фаворского было получено 7,8 г смеси изомеров *N* – этил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропил – 4 – этинилпиперидин – 4 – олов (X,XI), отличающихся расположением гидроксильной группы у С₄ атома углерода пиперидинового цикла Схема 5.

Схема 5



Дробной кристаллизацией из абсолютного этанола были выделены: N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (X) с $T_{пл}=121-122^{\circ}\text{C}$, $R_f=0,57$ и N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (XI) с $T_{пл}=124-125^{\circ}\text{C}$, $R_f=0,39$. Индивидуальность стереоизомерных ацетиленовых спиртов контролировалась хроматографированием в тонком слое окиси алюминия в системе бензол-диоксан (60:1). По аналогии с ранее рассмотренными стереоизомерными спиртами, ацетиленовому пиперидолу (XI), имеющему меньшую величину R_f , приписали экваториальное расположение гидроксильной группы, а стереоизомеру (X) с большим значением R_f - аксиальную ориентацию гидроксила. Таким образом, выделенные изомеры этиниловых пиперидолов являются стереоизомерами по C_4 .

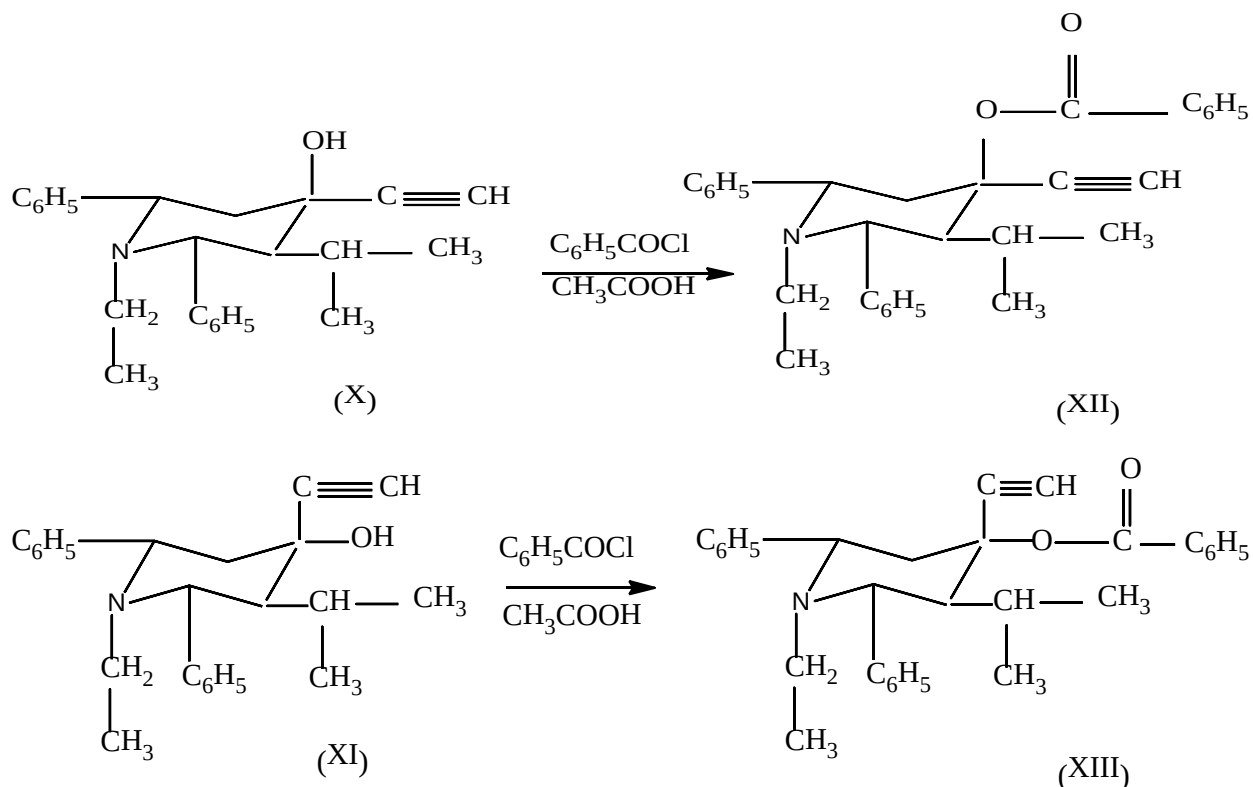
Изучение их ИК-спектров, по справедливости предположений о пространственной ориентации гидроксильной группе у C_4 углеродного атома пиперидинового цикла, сделано на основании данных [67]. Известно, что у стереоизомерных спиртов частоты валентных колебаний связи C-O различаются. В соответствии с этим, этиниловый спирт (X), имеющий интенсивную полосу поглощения связи O-H в области 3429cm^{-1} и полосу поглощения связи C-O в области 1021cm^{-1} , должен иметь аксиально ориентированный гидроксил, а спирт (XI) имеющий интенсивную полосу поглощения связи O-H с частотой 3343cm^{-1} и полосу поглощения связи C-O в области 1042cm^{-1} , имеет экваториально ориентированный гидроксил у C_4 атома пиперидинового цикла. В дальнейшем для подтверждения пространственной ориентации заместителей при C_4 атоме гетероцикла соединений (X-XI) была проведена реакция их ацилирования хлористым бензоилом. Реакция проводилась при температуре 100°C в присутствии ледяной уксусной кислоты (Схема 6).

Ход синтеза и чистота полученных соединений (XII-XIII) контролировались методом тонкослойной хроматографии (на незакрепленном слое окиси алюминия) в системе бензол-диоксан [67] (40:1).

В ИК-спектрах сложных эфиров экваториальных спиртов наблюдается синглетная полоса в области 1251cm^{-1} , а для сложных эфиров аксиальных

спиртов мультиплетная полоса в области 1257, 1248 см^{-1} [68,69]. Основываясь на изложенных выше закономерностях, приписали N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олу (XII) имеющему в сложном эфире полосы поглощения (C-O-C) связи в областях 1248 см^{-1} , 1257 см^{-1} конфигурацию с аксиально расположенным гидроксилом, а его стереоизомеру (XIII), имеющему в сложном эфире полосу

Схема 6



поглощения (C-O-C) связи в области 1251 см^{-1} конфигурацию с экваториально расположенным гидроксилом при C_4 атоме пиперидинового кольца. (см. Приложение 3. Рисунки 10,11,12,13.)

Информация о физико-химических характеристиках рассмотренных соединений представлена в таблицах 3.8 и 3.9, а их биологическая активность показана в таблице 3.10 и на рисунке 3.4 [67].

Синтез N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4-олов. На основании соединения (XIV) были синтезированы соединения N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-этинилпиперидин-4-олы (XV) и (XVI) (Схема 7). Реакция проводилась по методу

Таблица 3.8 – Физико - химические характеристики N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных

№	Названия соединений	Брутто формула	Mr г/моль	Тпл °C	Rf	Вычислено % (найдено)%, N
1	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₂ H ₂₈ ON	322	115-116	*0,72	4,3 (4,4)
2	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ол (е)	C ₂₂ H ₂₉ ON	323	168-169	*0,54	4,33 (4,26)
3	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ол (а)	C ₂₂ H ₂₉ ON	323	198	*0,69	4,33 (4,25)
4	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидин (е)	C ₂₉ H ₃₃ O ₂ N	427	107	0,21	
5	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидин (а)	C ₂₉ H ₃₃ O ₂ N	427	123	0,34	
6	N-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4- ол (е)	C ₂₄ H ₂₉ ON	347	121-122	0,39	4,3 (3,9)
7	N-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4- ол (а)	C ₂₄ H ₂₉ ON	347	124-125	0,57	
8	N-этил-2,6-дифенил-3- изопропил-4-этинил-4-О-бензоилпиперидин (е)	C ₃₁ H ₃₃ O ₂ N	451	199	*0,45	3,10 (3,05)
9	N-этил-2,6-дифенил-3- изопропил-4-этинил-4-О-бензоилпиперидин (а)	C ₃₁ H ₃₃ O ₂ N	451	216	*0,62	3,10 (3,07)
Система: *бензол-диоксан (40:1), бензол-диоксан (60:1)						

Таблица 3.9 – Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных

№	Названия соединений	C=O v, см ⁻¹	N–C v, см ⁻¹	C–O v, см ⁻¹	O–H v, см ⁻¹	C≡C v, см ⁻¹	C – O – C v, см ⁻¹
1	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	1720	1257				
2	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ол (е)			1050	3386		
3	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-ол (а)			1028	3400		
4	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидин (е)						1257
5	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидин (а)						1243, 1250
6	N-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4- ол (е)		1227	1042	3343	3243	
7	N-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4- ол (а)		1227	1021	3429	3300	
8	N-этил-2,6-дифенил-3- изопропил-4-этинил-4-О-бензоилпиперидин (е)						1251
9	N-этил-2,6-дифенил-3- изопропил-4-этинил-4-О-бензоилпиперидин (а)						1248 2357

Таблица 3.10 – Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS (Pa/Pi)

№	Названия соединений	Ноотропный	Противоэксци- торный	Антигипоксический	Вазопротектор	Антиневротический протектор	Противовирусный (аденовирус)	Промотор инсулина	Аналгетик	Спазмолитик	Противогельментный	Анастетик
1	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	0,811/ 0,015 54,07	0,771/ 0,025 30,84	0,622/ 0,015 41,47	0,578/ 0,023 25,13	0,589/ 0,075 7,85	0,471/ 0,009 52,33	0	0,462/ 0,038 12,16	0,372/ 0,059 6,30	0,368/ 0,057 6,46	0,282/ 0,044 6,41
2	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-олы	0,623/ 0,067 9,30	0,767/ 0,026 29,5	0,629/ 0,015 41,9	0,626/ 0,017 36,82	0,477/ 0,121 3,94	0,416/ 0,023 18,09	0,614/ 0,013 47,23	0,588/ 0,021 28	0,536/ 0,022 24,36	0,417/ 0,036 11,58	0,478/ 0,012 39,83
3	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-О-бензоилпиперидин	0,583/ 0,084 6,94	0,704/ 0,044 16	0,451/ 0,054 8,35	0	0	0,371/ 0,042 8,83	0,480/ 0,034 14,11	0,612/ 0,018 34	0,689/ 0,008 86,13	0,335/ 0,078 4,29	0,753/ 0,004 188,25
4	N-этил -2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин -4- олы	0,481/ 0,146 3,29	0,560/ 0,105 5,33	0,353/ 0,111 3,18	0	0	0,344/ 0,058 5,93	0	0,337/ 0,089 3,79	0,304/ 0,147 2,07	0	0
5	N-этил-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинил-4-О-бензоилпиперидин	0,396/ 0,220 1,8	0,653/ 0,063 10,37	0	0	0	0,261/ 0,126 2,07	0,263/ 0,195 1,35	0,241/ 0,141 1,71	0,435/ 0,068 6,40	0	0,413/ 0,017 24,29

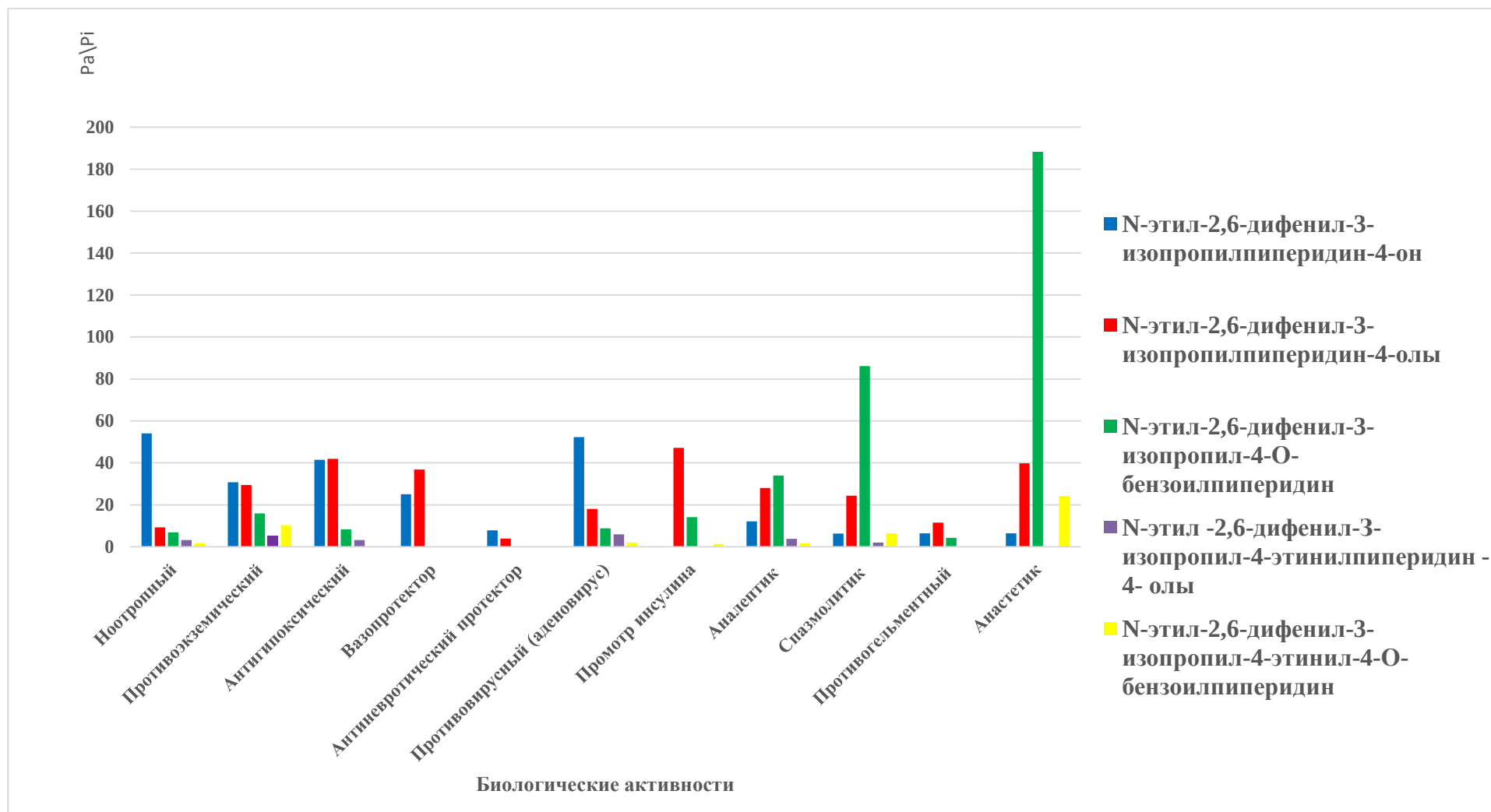
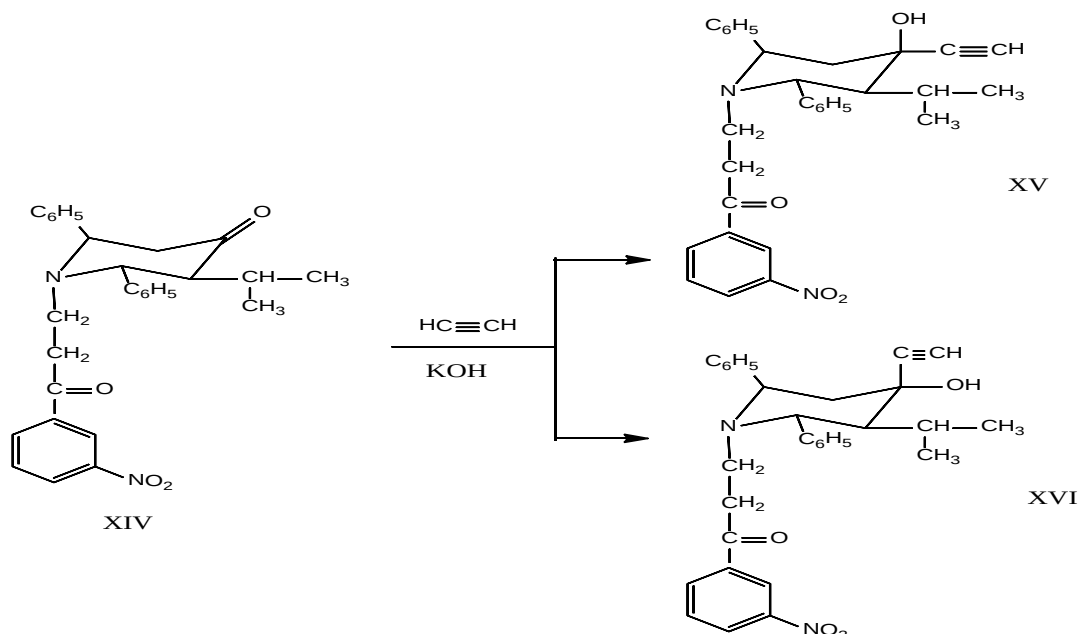


Рисунок 3.4 – Диаграмма вероятной биологической активности по программе PASS

А.Е. Фаворского в присутствии порошкообразного едкого кали. В среде абсолютного диэтилового эфира [70]. Индивидуальные стереоизомеры выделялись разными способами:

Схема 7



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 гидроокиси серебра, приготовленного из 1 г AgNO_3 и 35 мл NH_4OH . Получили смесь стереоизомерных ацетиленидов серебра в виде черного осадка.

Смесь стереоизомерных ацетиленидов [70] была переведена в гидрохлориды обработкой разбавленной соляной кислотой. После отфильтровывания хлорида серебра индивидуальные стереоизомеры выделяется дробной кристаллизацией из абсолютного спирта.

Вначале, через сутки, из маточного раствора выпал осадок, который был отфильтрован, высушен и имел $T_{\text{пл}}=280^\circ\text{C}$. Анализ ИК-спектра показал, что этот стереоизомер имеет в спектре полосу поглощения в области 3438 см^{-1}

характерную для аксиальной гидроксильной группы О-Н, в области 3244 см^{-1} полосу, характерную для $\equiv\text{CH}$ группы, в области $2099,4\text{ см}^{-1}$ полосу, характеризующую колебания $\text{C}\equiv\text{C}$ группы, в области 1351 см^{-1} полосу поглощения, характерную для NO_2 группы, в области $1202,3\text{ см}^{-1}$ полосу, характерны для экваториальную С-О связи.

Еще через сутки, из маточного раствора, выпал осадок, который был отфильтрован, высушен и имел $T_{\text{пл}}=265^{\circ}\text{C}$. На ИК-спектре поглощения для этого стереоизомера в области 2107 см^{-1} наблюдается полоса характерная для колебаний $\text{C}\equiv\text{C}$ тройной связи, в области 3218 см^{-1} полоса, характеризующая $\equiv\text{CH}$ связь, в области 3418 см^{-1} полоса, характерная для экваториальной О-Н связи и в области 1069 см^{-1} полосу, характерную для аксиальной С-О связи. (см. Приложение 3. Рисунки 15,16.)

Согласно литературным данным [66], валентные колебания связи С-О для стереоизомеров с экваториально ориентированным гидроксильной группой лежат в более высокочастотной области, чем для аксиально расположенного гидроксила. А у спиртов с экваториально ориентированными гидроксильной группой частоты валентных колебаний связи О-Н лежат в более низкочастотной области, чем у аксиальных спиртов. В связи с этим соединению с $T_{\text{пл}}=280^{\circ}\text{C}$ приписали аксиальную ориентацию ОН группы, а его стереоизомеру с $T_{\text{пл}}=265^{\circ}\text{C}$ экваториальную ориентацию гидроксильной группы. Стереоизомер с $T_{\text{пл}}=280^{\circ}\text{C}$ имеет $R_f=0,36$, а стереоизомер с $T_{\text{пл}}=265^{\circ}\text{C}$ имеет $R_f=0,31$. Согласно правилу Бартона [62], 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). Соединения 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

Таблица 3.11 – Физико – химические характеристики N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных

№	Названия соединений	Брутто формула	Mr г/моль	Тпл °С	Rf	Вычислено % (найдено)%
						N
1	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₉ H ₃₀ O ₄ N ₂	470	210	*0,92 0,87	5,95 (5,47)
2	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (а)	C ₃₁ H ₃₂ O ₄ N ₂	496	280	0,36	5,64 (5,35)
3	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (э)	C ₃₁ H ₃₂ O ₄ N ₂	496	265	0,31	5,64 (5,35)
Система: *толуол-ацетон (3:1), толуол-ацетон (1:1)						

Таблица 3.12 – Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных

№	Названия соединений	C=O v, см ⁻¹	C-N v, см ⁻¹	NO ₂ v, см ⁻¹	O-H v, см ⁻¹	C-O v, см ⁻¹	≡CH v, см ⁻¹	C≡C v, см ⁻¹
1	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	1719 1720	1299	1357				
2	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (а)				3438	1069	3218	2107
3	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-ол (э)			1351	3418	1202	3244	2099

Таблица 3.13– Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS

№	Названия соединений	Антигипоксический	Противоэзематический	Ноотропный	Фибринолитический	Противозудное, аллергический	Аналептик	Противогельминтный (нематоды)	Антагонист гестагена	Антисекреторный	Противоопухолевые (рак поджелудочной железы)
1	2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	0,586/ 0,020 29,3	0,801/ 0,018 44,5	0,700/ 0,041 17,07	0,508/ 0,117 4,34	0,515/ 0,034 15,15	0,425/ 0,048 8,86	0,384/ 0,040 9,6	0	0,275/ 0,102 2,70	0,343/ 0,128 2,68
2	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	0,631/ 0,014 45,07	0,628/ 0,074 8,49	0,606/ 0,074 8,19	0,557/ 0,096 5,8	0,435/ 0,067 6,49	0,395/ 0,060 6,58	0,381/ 0,050 7,62	0	0	0
3	N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олы	0,369/ 0,098 3,77	0,400/ 0,199 2,01	0	0,254/ 0,240 1,06	0,252/ 0,201 1,25	0	0,203/ 0,096 2,11	0,598/ 0,008 74,75	0,457/ 0,040 11,42	0,275/ 0,080 3,43

упаривают. Выделяют индивидуальные [70] изомеры с $R_f=0,36$ и $R_f=0,31$. Физико-химические характеристики кетона (XIV) и двух стереоизомерных спиртов, полученных на его основе (XV, XVI); характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах и прогнозируемая биологическая активность представлены в таблицах 3.11-3.13 и рисунок 3.5.

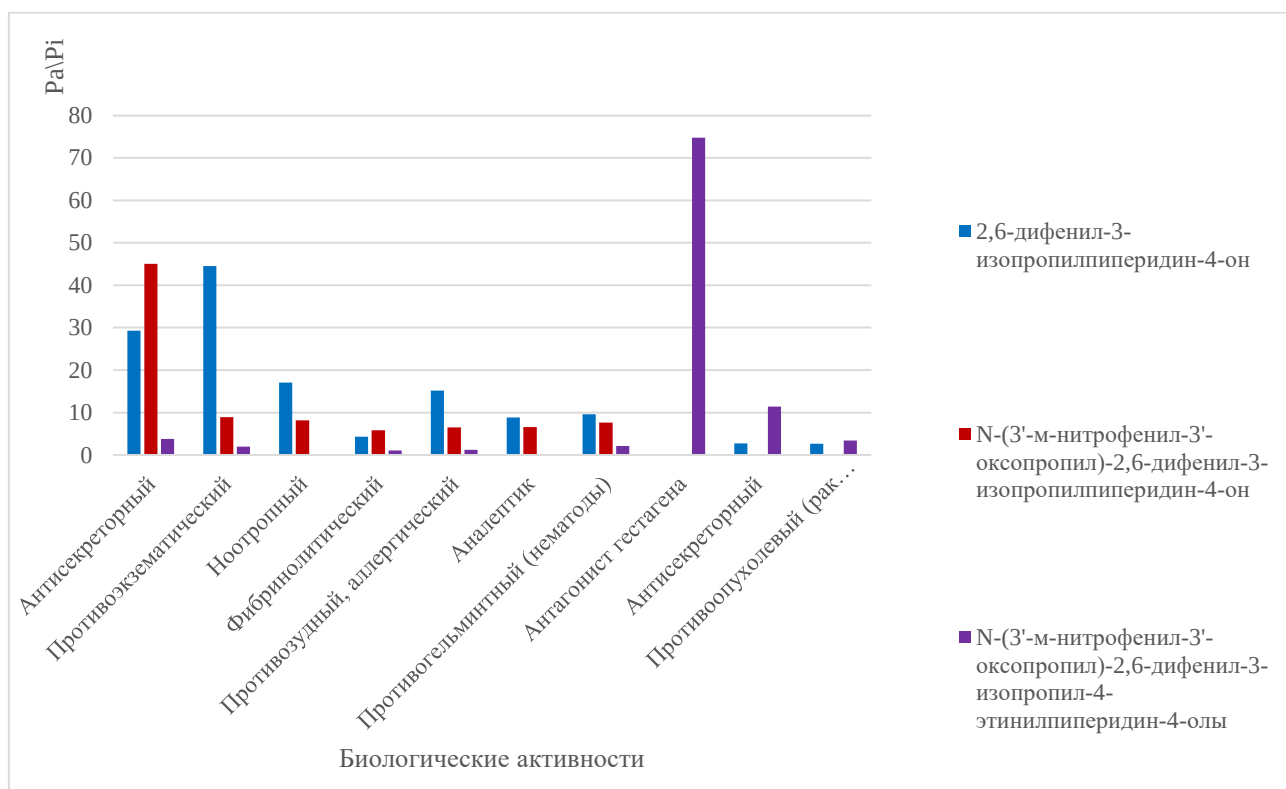


Рисунок 3.5 – Диаграмма вероятной биологической активности по программе PASS

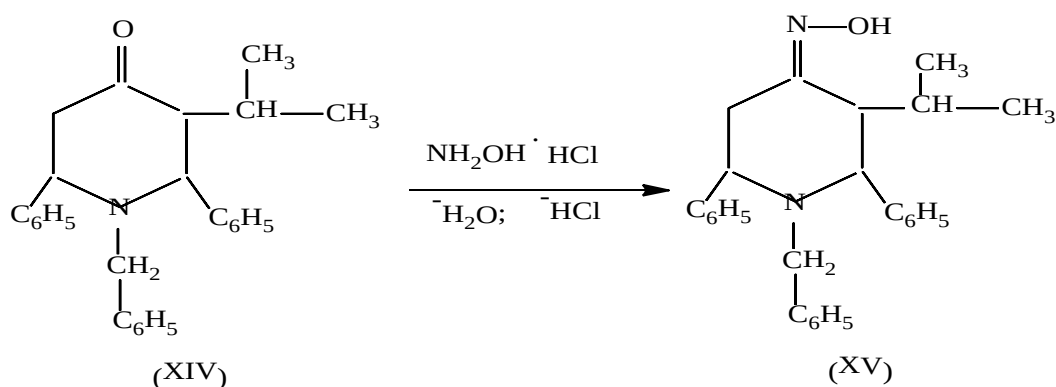
3.2 Синтезы и свойства оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов, тиосемикарбазонов, 2,4-динитрофенилгидразонов N-производных γ – пиперидонов

Синтезы оксима и фенилгидразона N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Из литературных данных известно, что гетероциклические соединения, содержащие карбонильные группы и их производные обладают целебными свойствами [71]. 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 [72].

В связи с выше сказанным, нами был осуществлен синтез новых потенциально физиологически активных веществ на основе N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Так был получен оксим N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (Схема 8). Реакция проводилась с солянокислым гидроксиламином в среде этилового спирта.

Схема 8



В ИК – спектре поглощения оксима N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она присутствуют полосы характерные для связей: 3300 cm^{-1} (N-OH), 1621 cm^{-1} (C=N), 1587 cm^{-1} (Ar), 1227 cm^{-1} (N-C) (см. Приложение 3. Рисунок 18).

По аналогии с оксимом был получен фенилгидрозон N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (Схема 9). Реакция проводилась с солянокислым фенилгидрозином в среде этилового спирта [73-80].

Схема 9

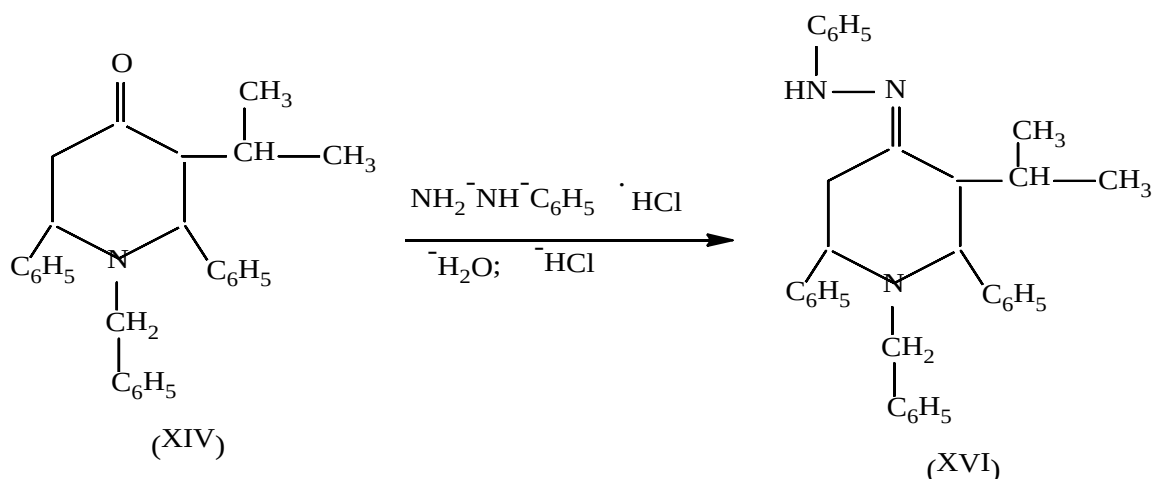


Таблица 3.14 – Физико – химические характеристики N – бензил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она и его производных

№	Названия соединений	Брутто формула	Mr г/моль	Тпл °C	Rf	Вычислено % (найдено)%, N
1	N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₇ H ₂₉ ON	383	133-135	*0,62	3,65 (3,32)
2	Оксим N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₇ H ₃₀ ON ₂	398	176 – 178	0,48	7,03 (6,75)
3	Фенилгидрозон N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₃₃ H ₃₅ N ₃	473	163 – 164	0,36	8,89 (8,65)
Система: *бензол-диоксан (40:1), гептан – диоксан (20:1)						

Таблица 3.15 – Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N – бензил – 2,6 – дифенил – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она и его производных

№	Названия соединений	C=O v, см ⁻¹	C – N v, см ⁻¹	C _{аром} -H v, см ⁻¹	C _{али} -H v, см ⁻¹	N –OH v, см ⁻¹	C=N v, см ⁻¹	N-N v, см ⁻¹
1	N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	1718	1221	1576	2934			
2	Оксим N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она		1227	1587	2955	3300	1621	
3	Фенилгидрозон N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она		1215	1597	2959		1620	1521

Таблица 3.16 – Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS (Pa/Pi)

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

В ИК – спектре поглощения фенилгидрозола N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она присутствуют полосы характерные для связей: 1620 см^{-1} (C=N), 1597 см^{-1} (Ar), а также полоса в области 1559 см^{-1} , которую следует отнести к колебаниям связи N-N (см. Приложение 3. рисунок 19). Физико-химические характеристики, рассмотренных выше соединений, приведены в таблицах 3.14. и 3.15. а их биологическая активность в таблице 3.16 и на рисунке 3.6.

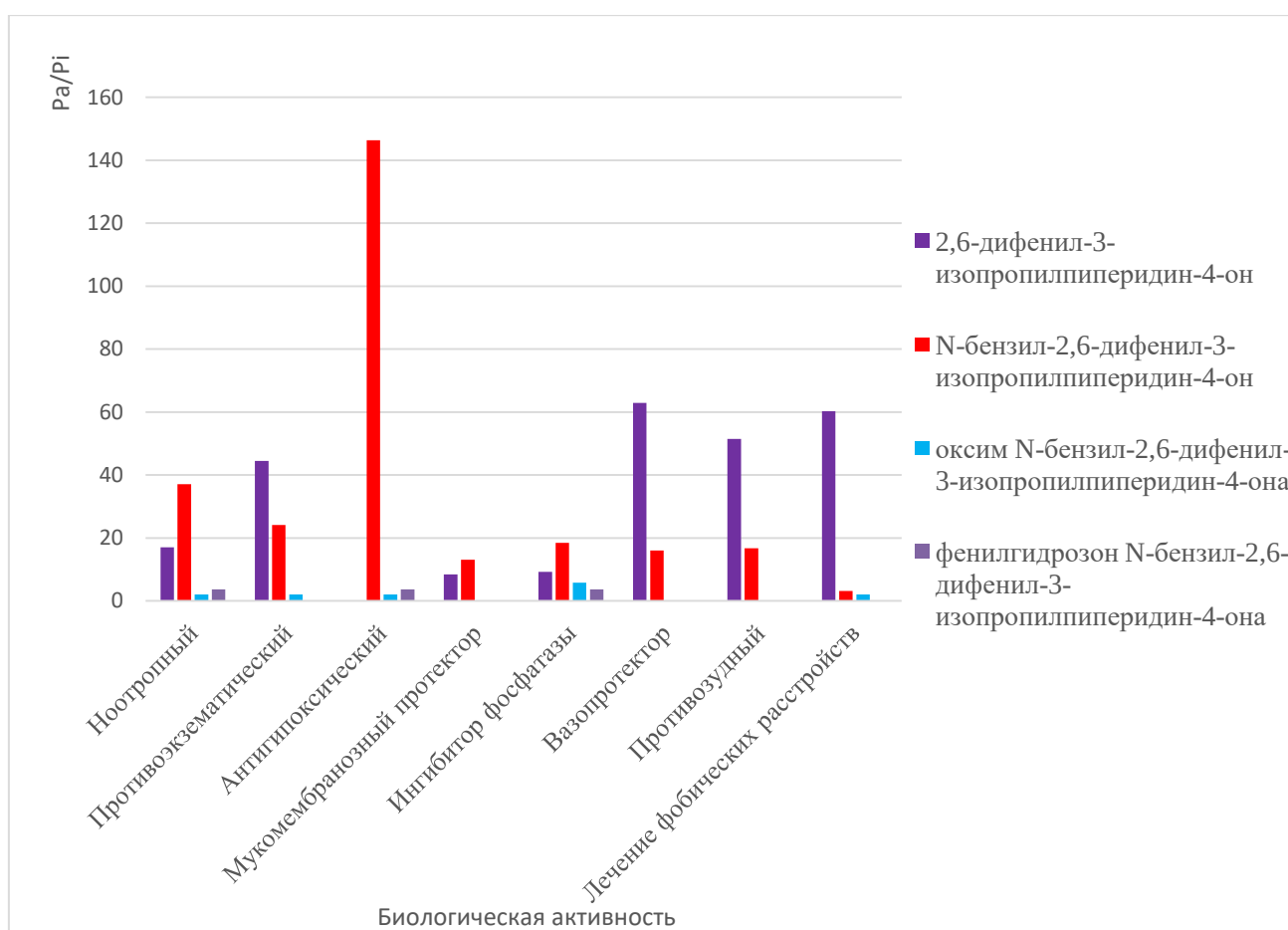


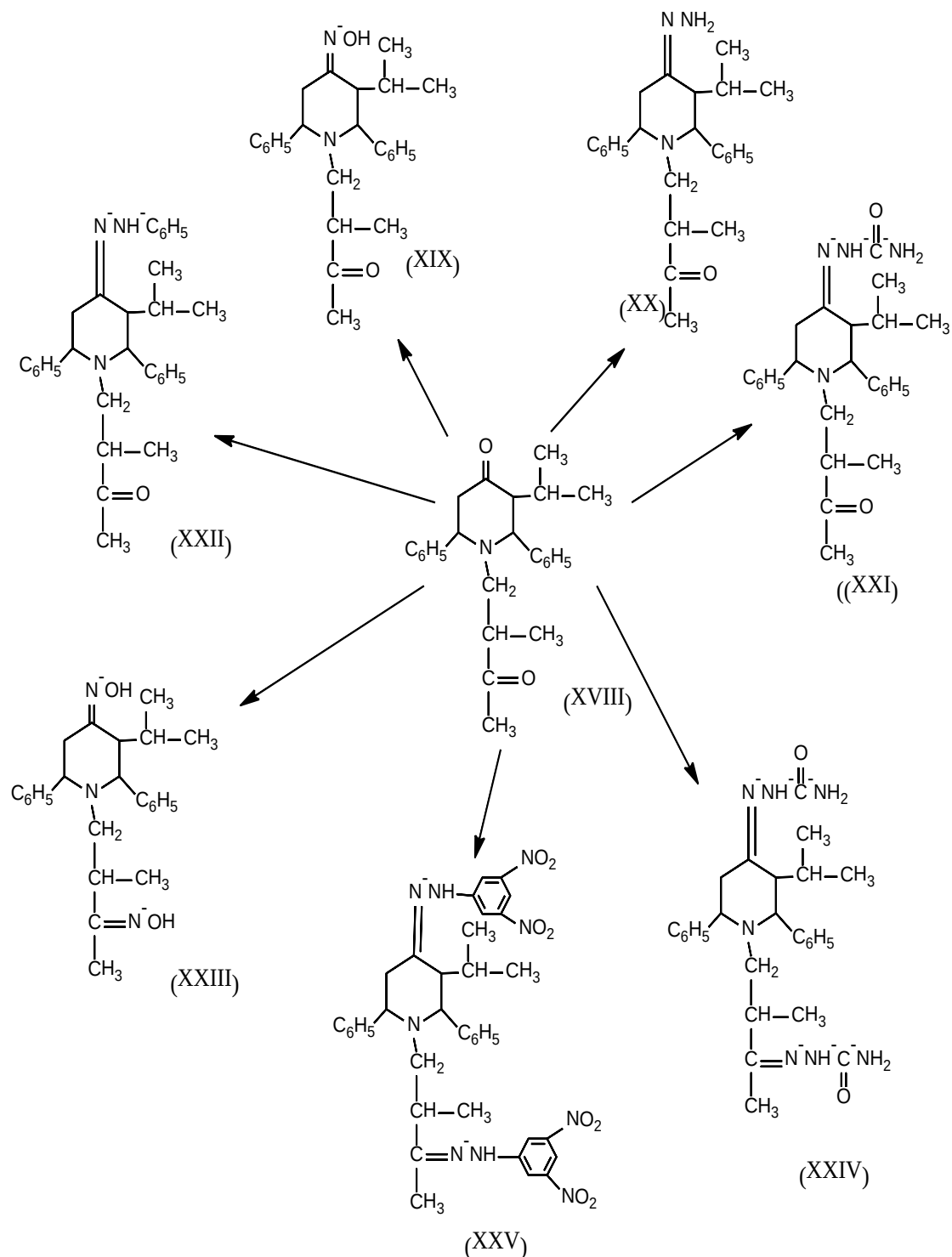
Рисунок 3.6 – Диаграмма вероятной биологической активности по программе PASS

Синтезы оксима, семикарбазона, фенилгидразона, диоксима, дисемикарбазона, дигидразона и ди-2,4-динитрофенилгидразона N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Рассмотренные выше, оксим и фенилгидрозон N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она показали возможность проявления протекторной, противоземной,

противозудной активности, нами был осуществлен синтез оксима, фенилгидразона, семикарбазона, диоксима, дисемикарбазона, дигидразона и ди-2,4-динитрофенилгидразона на основе N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она (Схема 10), поскольку эти соединения интересны

Схема 10

Производные N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин -4- она



для изучения в качестве потенциальных противоэпидемных, противоопухолевых, противовирусных препаратов. Представляло также интерес изучение зависимости биологической активности синтезированных веществ от количества введенных функциональных групп [81-87].

Физико-химические свойства синтезированных соединений представлены в таблице 3.17. ИК-спектры синтезированных соединений представлены в приложении 3. Рисунки 21-27, а также в таблице 3.18.

Анализ ИК- спектров синтезированных соединений подтверждает протекание синтезов по указанным направлениям. Так, отсутствие полос поглощения карбонильной группы в области $1730-1720\text{ см}^{-1}$ у всех синтезированных производных, а также появление новых характеристических полос в области $1690-1650\text{ см}^{-1}$, характеризующих валентные колебания связи $\text{C}=\text{N}$, свидетельствует о том, что реакция прошла по карбонильной группе. Отметим, что в ИК-спектрах оксима и диоксима данного кетона появляются полосы, характеризующие колебания связи $\text{N}-\text{OH}$, у ди-2,4-динитрофенилгидразона $\text{N}-(2'\text{-метил-3'-оксобутил})\text{-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она}$ [81,83,86] полосы, характеризующей колебания группы NO_2 , у семикарбазона и дисемикарбазона – полосы поглощения, характеризующей колебания $\text{CO}-\text{NH}_2$, у фенилгидразона и дигидразона полосы, характеризующей колебания связи $\text{N}-\text{N}$.

Компьютерный прогноз биологической активности синтезированных оксима, семикарбазона, фенилгидразона, диоксима, дисемикарбазона, дигидразона показывает, что они обладают противоэпидемной, противоопухолевой, противовирусной, антибактериальной активностями, а также могут являться ингибиторами фосфатазы. Необходимо отметить, что вероятность противовирусной, антибактериальной активностей у дисемикарбазона намного выше, по сравнению с монопроизводным. Также надо отметить, что оксим [76,81,83,86] и ди-2,4-динитрофенилгидразон $\text{N}-(2'\text{-метил-3'-оксобутил})\text{-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-оны}$ показывают очень высокую вероятность противоэпидемной активности.

**Таблица 3.17 – Физико - химические характеристики N - (2'- метил - 3' – оксобутил)-2,6-дифенил – 3 -
изопропилпиперидин – 4 – она и его производных**

№	Названия соединений	Брутто формула	Тпл °C	Rf	Вычислено % (найдено)%
					N
1	N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₅ H ₃₁ O ₂ N	193 – 194	0,68	3,71 (3,35)
2	Оксим N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₅ H ₃₂ O ₂ N ₂	218	0,18	7,14 (6,81)
3	Семикарбазон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₆ H ₃₄ O ₂ N ₄	195	0,45	12,90 (12,13)
4	Фенилгидразон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₃₁ H ₃₇ ON ₃	220	0,57	8,99 (8,16)
5	Диоксим N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₈ H ₃₃ O ₂ N ₃	216	0,73	9,48 (8,97)
6	Дисемикарбазон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₇ H ₃₇ O ₂ N ₇	186	0,73	19,95 (19,07)
7	Дигидразон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₅ H ₃₅ N ₅	188	0,59	17,28 (16,87)
8	Ди - 2,4 - динитрофенилгидразон - N -(2'- метил- 3' - оксобутил) - 2,6 - дифенил - 3 - изопропилпиперидин - 4 - она	C ₃₇ H ₃₉ O ₈ N ₉	200 – 201	0,94	17,09 (16,43)
Система: гексан – диоксан (20:1)					

Таблица 3.18– Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах N - (2'- метил - 3 '– оксобутил)-2,6-дифенил – 3 -изопропилпиперидин – 4 – она и его производных

№	Названия соединений	C=O v, см ⁻¹	N–H v, см ⁻¹	CO-NH ₂ v, см ⁻¹	C=N v, см ⁻¹	N-C v, см ⁻¹	N-OH v, см ⁻¹	N-O v, см ⁻¹	NO ₂ v, см ⁻¹
1	N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	1724	3434			1211			
2	Оксим N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она						3236		
3	Семикарбазон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	1723		755	1589	1262			
4	Фенилгидразон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она				1620				
5	Диоксим N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она				1619	1306	3235	971	
6	Дисемикарбазон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она			755	1588	1304			
7	Дигидразон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она				1574	1256			
8	Ди - 2,4 - динитрофенилгидразон - N -(2'- метил- 3' - оксобутил) - 2,6 - дифенил - 3 - изопропил - пиперидин - 4 - она		3361- 3316		1646	1211- 1257			1336,6

Таблица 3.19 – Вероятность биологической активности по программе PASS (Pa/Pi)

№	Названия соединений	Ингибитор фосфатазы	Противоэксземный	Противоопухолевый	Противовирусный	Спазмолитический	Антибактериальный	Лечение явлений Рейно
1	N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	0,423/ 0,170 2,49	0,400/ 0,199 2,01	0,275/ 0,080 3,44	0	0	0	0,268/ 0,062 4,32
2	Оксим N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,457/ 0,142 3,22	0,308 /0,280 1,1	0,221/ 0,041 5,39	0,321/ 0,210 1,53	0	0,159/ 0,156 1,02	0,376/ 0,254 1,48
3	Семикарбазон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,398/ 0,193 2,06	0	0	0,278/ 0,109 2,55	0,218 / 0,134 1,63	0,218/ 0,134 1,63	0,251/ 0,092 2,73
4	Фенилгидразон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,395/ 0,196 2,02	0	0	0,239/ 0,153 1,56	0	0	0,249/ 0,096 2,59
5	Диоксим N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,434/ 0,161 2,70	0	0,213/ 0,114 1,87	0,311/ 0,231 1,35	0	0,233/ 0,093 2,51	0,426/ 0,218 1,95
6	Дисемикарбазон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,403/ 0,188 2,14	0	0	0,311/ 0,081 3,84	0	0,233/ 0,093 2,51	0,258/ 0,080 3,23
7	Дигидразон N-(2'-метил-3'-оксобутил)-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,435/ 0,160 2,72	0	0	0	0,238 0,119 2	0	0,400/ 0,236 1,69
8	Ди - 2,4 - динитрофенилгидразон - N -(2'- метил- 3' - оксобутил) - 2,6 - дифенил - 3 - изопропил - пиперидин - 4 - она	0,305/ 0,299 1,02	0,600/0 ,015 40	0	0	0	0	0,257/ 0,087 2,96

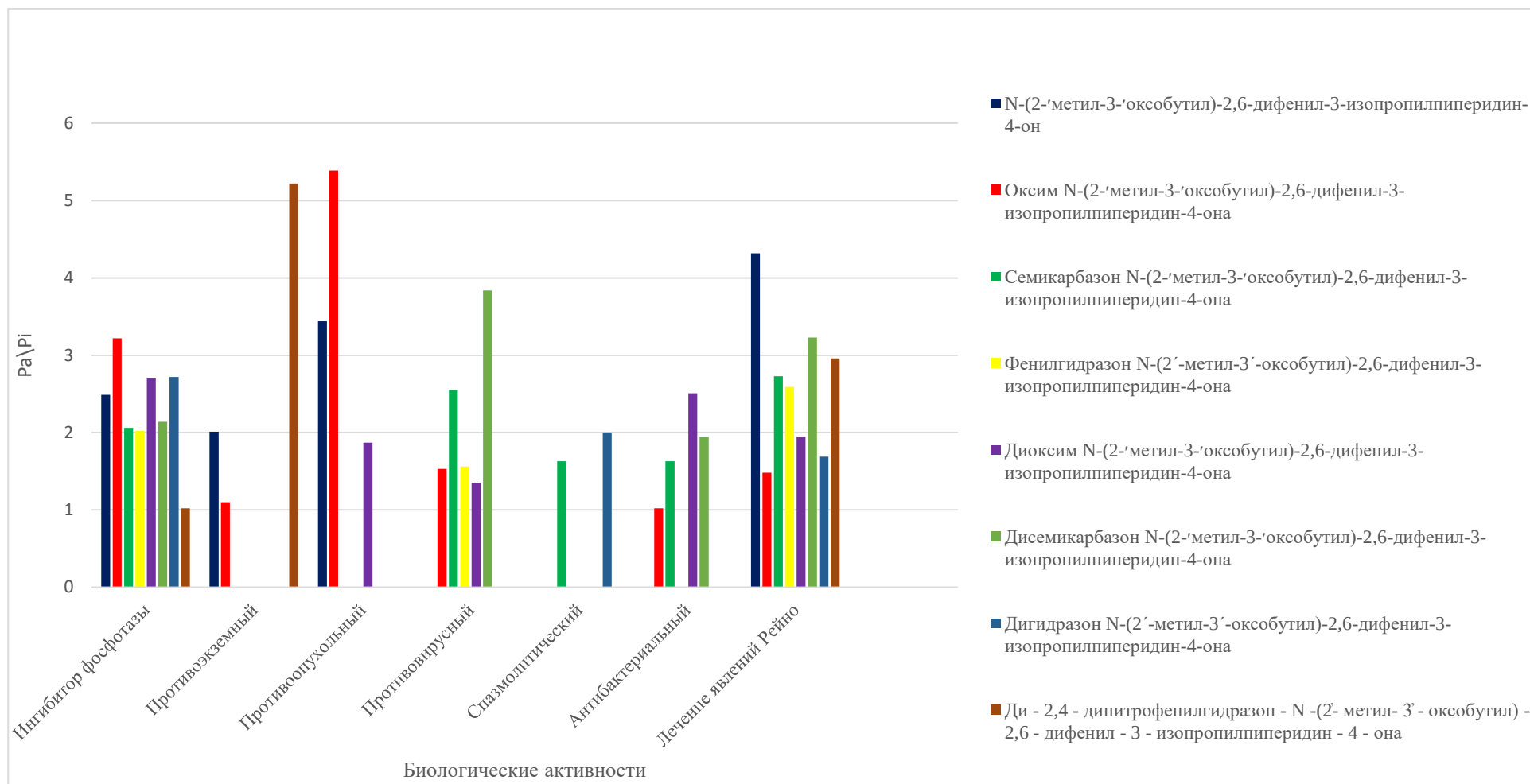


Рисунок 3.7 – Диаграмма вероятной биологической активности по программе PASS

Синтез оксима, гидразона, фенилгидразона, семикарбазона, тиосемикарбазона, 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она.

Компьютерный прогноз биологической активности синтезированного нами 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она показал вероятность наличия у него аналептической и фибринолептической активностей. Поэтому, представляло интерес синтезировать ряд его производных и провести оценку их фармакологических эффектов [88,89]. В работе были получены 5 производных этого кетона, структурные формулы которых представлены на схеме 11. Физико-химическая характеристика синтезированных соединений представлена в таблице 3.20. ИК- спектры синтезированных соединений приведены в приложении 3, рисунки 28-33. Характеристические полосы поглощения синтезированных веществ в таблице 3.21. Компьютерный прогноз биологической активности представлен 3.22. и на рисунке 3.8.

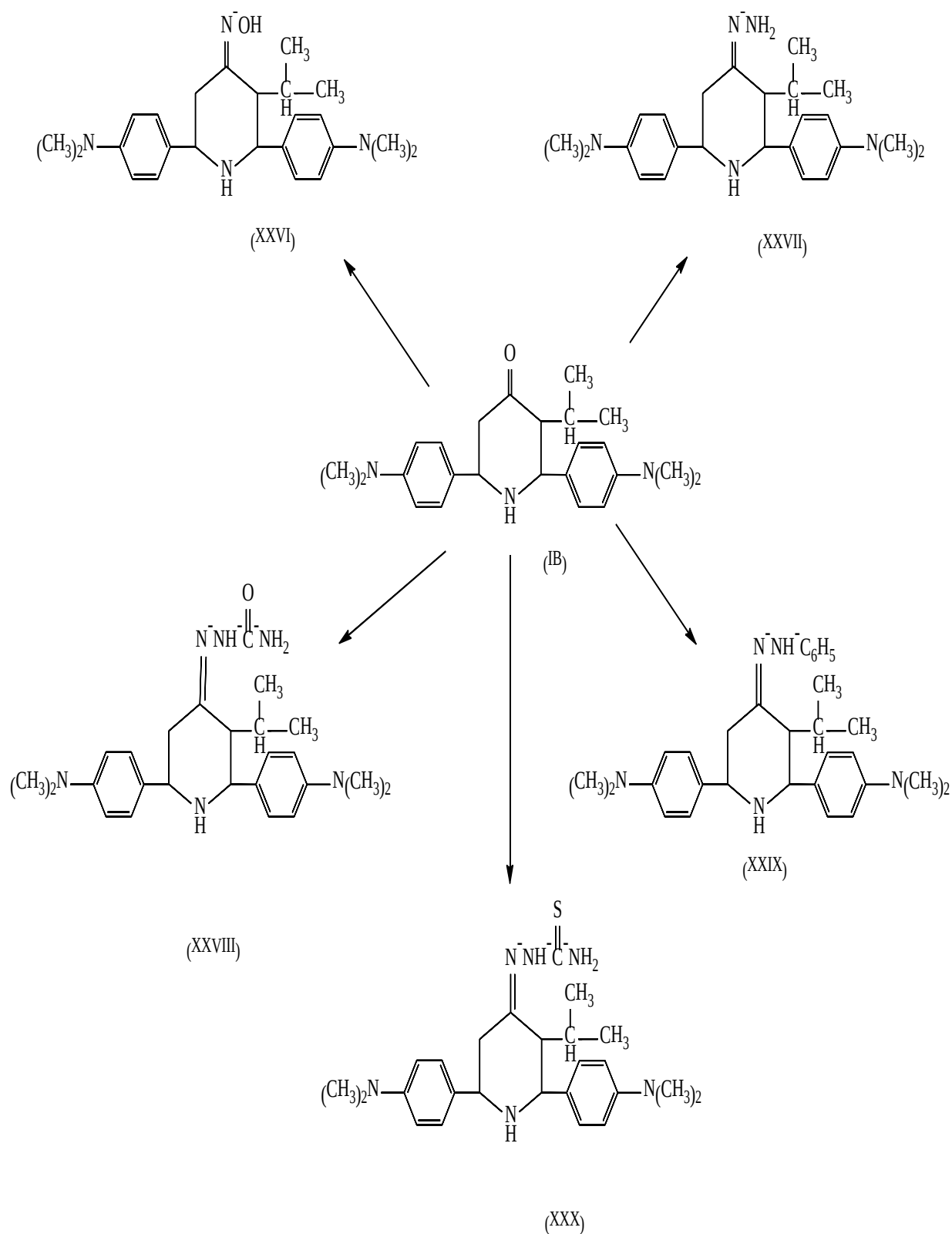
Необходимо отметить, что и сам кетон, и все синтезированные на его основе производные являются легкоплавкими кристаллическими веществами.

Анализ ИК-спектров показал, что реакция образования всех производных протекает по карбонильной группе кетона, как и в ранее рассмотренных случаях. В спектре семикарбазона присутствует полоса, характеризующая колебания амидной группы, а в спектре тиосемикарбазона – полоса, характеризующая наличие тиогруппы.

Компьютерной прогноз биологической активности показал, что аналептическая и фибринолептическая активности сохраняются у гидразона и фенилгидразона, зато семикарбазон и тиосемикарбазон этого кетона, согласно прогноза, должны обладать очень высокой противовирусной и вазопротекторной активностями, а также, должны быть эффективны в качестве ингибитора фосфатазы. Сам кетон, его оксим и гидразон могут обладать противоэксземной активностью. Антимикотическая (противогрипковая) активность прогнозируется для всех соединений этой группы [75,77].

Схема 11

Производные 2,6-ди-(*p*-*N,N*-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она



**Таблица 3.20 - Физико - химические характеристики 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)- 3-
изопропилпиперидин-4-она и его производных**

№	Названия соединений	Брутто формула	Mr г/моль	Тпл °С	Rf	Вычислено % (найдено)%
						N
1	2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₄ H ₃₃ ON ₃	379	28 – 30	0,60	11,08 (10,80)
2	Оксим 2,6-ди – (п – N,N-диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она	C ₂₄ H ₃₄ ON ₄	394	80 – 82	0,48	14,43 (14,12)
3	Гидразон 2,6-ди- (п – N,N-диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она	C ₂₄ H ₃₅ N ₄	379	95 – 96	0,42	14,77 (14,33)
4	Фенилгидразон 2,6-ди-(п-N,N-диметиламино-фенил)-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₃₀ H ₃₉ N ₅	469	89 – 90	0,55	14,92 (14,69)
5	Семикарбазон 2,6-ди-(п-N,N-диметиламино-фенил) – 3 – изопропилпиперидин– 4-она	C ₂₅ H ₃₆ ON ₆	436	67 – 68	0,26	19,26 (18,94)
6	Тиосемикарбазон 2,6-ди-(п-N,N-диметил-аминофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₅ H ₃₆ SN ₆	452	74 – 75	0,38	18,58 (18,24)
Система: гексан-диоксан (20:1)						

Таблица 3.21 - Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных

№	Названия соединений	C=O v, см⁻¹	N-H v, см⁻¹	CO-NH₂ v, см⁻¹	C=N v, см⁻¹	N-OH v, см⁻¹	N-N v, см⁻¹	C=S v, см⁻¹
1	2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-он	1673	3385					
2	Оксим 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она		3390		1620	3242		
3	Гидразон 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она		3401		1631		1560	
4	Фенилгидразон 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она		3387		1638		1557	
5	Семикарбазон 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она		3403	1600	1625			
6	Тиосемикарбазон 2,6-ди-(п-N,N-диметиламинофенил)-3-изопропилпиперидин-4-она		3405		1628		1558	1368

Таблица 3.22– Компьютерный прогноз биологической активности по программе PASS (Pa/Pi)

№	Названия соединений	Противоэксземный	Ноотропный	Аналгетический	Фибринолитический	Дерматологический	Антимикотический	Лечение феномена Рейно	Вазопротектор	Ингибитор фосфатазы	Антибактериальный	Противовирусный (Грипп)
1	2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – он	0,703/ 0,044 15,98	0,693/ 0,043 16,11	0,532/ 0,027 19,70	0,547/ 0,101 5,42	0,408/ 0,052 7,85	0,367/ 0,016 22,93	0,319/ 0,019 16,79	0,511/ 0,037 13,81	0,559/ 0,070 7,99	0,290/ 0,064 4,53	0,338/ 0,061 5,54
2	Оксим 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она	0,325/ 0,261 1,25	0,316/ 0,314 1,01	0,306/ 0,105 2,91	0 1,10	0,193/ 0,176 9,62	0,279/ 0,029 7,87	0,291/ 0,037 2,93	0 0,445/ 0,152 5,03	0,302/ 0,060 2,07	0,240/ 0,116 0	
3	Гидразон 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она	0,299/ 0,290 1,03	0	0,361/ 0,077 4,69	0,252/ 0,242 1,04	0	0,156/ 0,082 1,90	0,293/ 0,036 1,22	0,264/ 0,216 1,22	0,425/ 0,168 2,53	0	0,220/ 0,163 1,35
4	Фенилгидразон 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она	0	0	0,340/ 0,088 3,86	0,248/ 0,245 1,01	0	0,385/ 0,015 25,67	0,289/ 0,039 8,03	0,272/ 0,200 1,36	0,402/ 0,189 2,13	0	0,217/ 0,172 1,26
5	Семикарбазон 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она	0	0	0	0	0	0,242/ 0,038 6,37	0,289/ 0,039 7,41	0,660/ 0,014 66,0	0,394/ 0,196 47,14	0,242/ 0,087 2,78	0,305/ 0,085 3,59
6	Тиосемикарбазон 2,6 – ди – (п – N,N – диметиламинофенил) – 3 – изопропилпиперидин – 4 – она	0	0,343/ 0,279 1,23	0	0	0	0,219/ 0,047 4,66	0,249/ 0,096 2,59	0,262/ 0,220 1,19	0,436/ 0,159 2,74	0,392/ 0,032 12,25	0,578/ 0,015 38,53

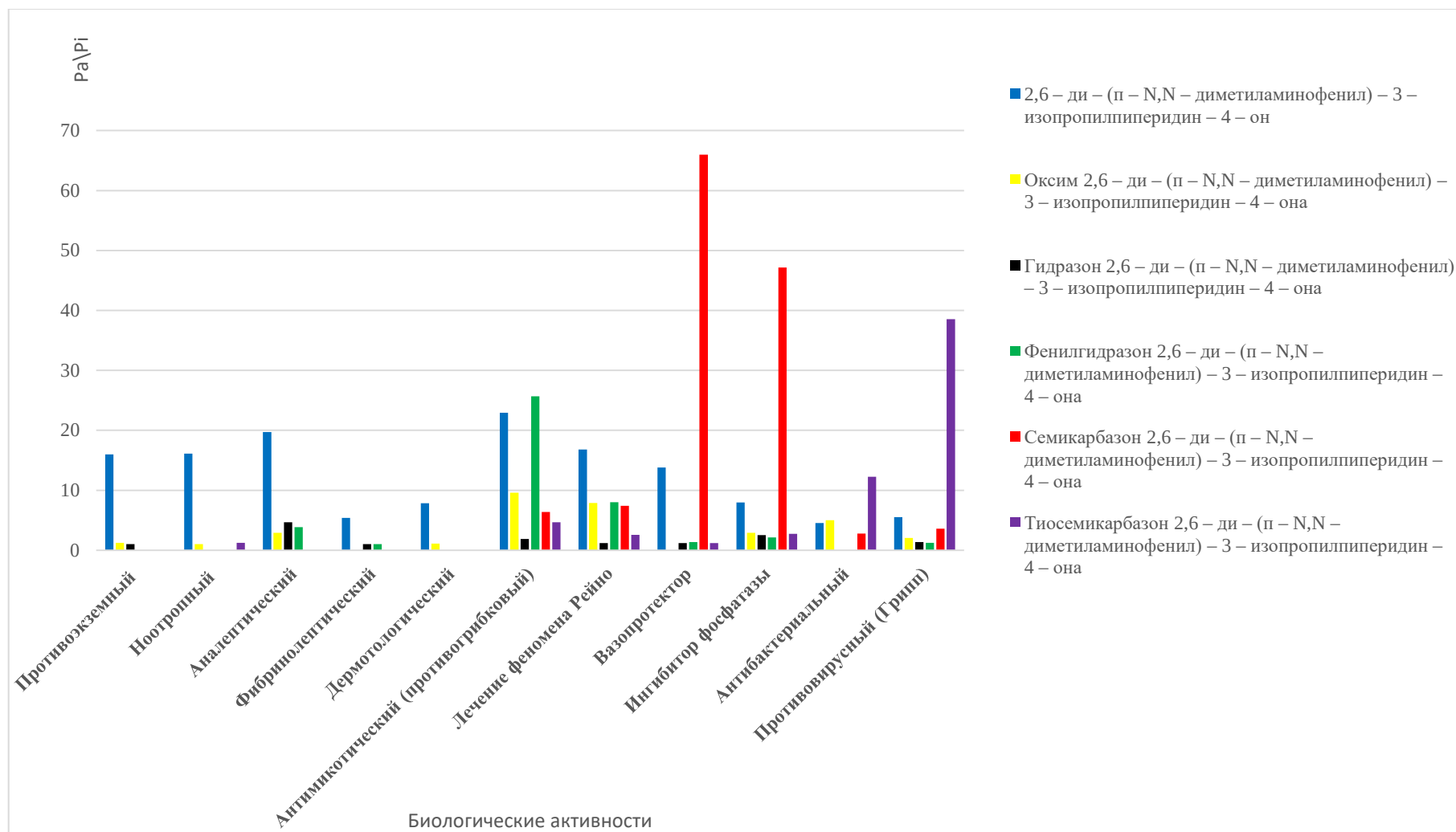


Рисунок 3.8 – Диаграмма вероятной биологической активности по программе PASS

3.3 Синтез и свойства углеводных производных гетероциклических кетонов на основе реакций переамидирования нитрозокарбамидов

В современном органическом и медицинском синтезе особое внимание уделяется получению углеводных производных с гликозиламидными связями, обладающих целенаправленными биологическими свойствами. В рамках данной стратегии отчётливо прослеживаются два ключевых направления.

Первое заключается в синтезе производных аминов с целью выявления новых биологически активных веществ, а также в целенаправленном введении в структуру углеводных молекул агликонов, обладающих уже известным спектром фармакологической активности.

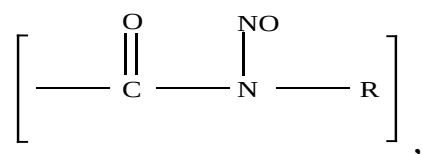
Второе направление ориентировано на создание соединений, характеризующихся существенно меньшей токсичностью и большей водорастворимостью по сравнению с исходными агликонами, что позволяет расширить функциональные возможности гликозиламидных структур и придать им новые, потенциально ценные биологические свойства.

Среди различных производных углеводов, в структуре которых присутствуют функциональные группы, способные служить основой для формирования гликозиламидных связей, особое место занимают гликозилнитрозоалкилмочевины [92,93]. Уникальность этих соединений обусловлена их способностью выступать в качестве генераторов высокореакционноспособных фрагментов, проявляющих как карбамоилирующее, так и алкилирующее действие. Благодаря такому сочетанию свойств, гликозилнитрозоалкилмочевины представляют значительный интерес в синтетической органической химии, поскольку открывают возможности для направленного получения новых гликозиламидных структур, потенциально обладающих широким спектром биологической активности.

N-Нитрозопроизводные N-гликозилмочевин, содержащие незащищённые гидроксильные группы, представляют интерес не только как потенциальные противоопухолевые агенты, но и как высокореакционноспособные соединения [95]. Их уникальное сочетание биологической активности и химической

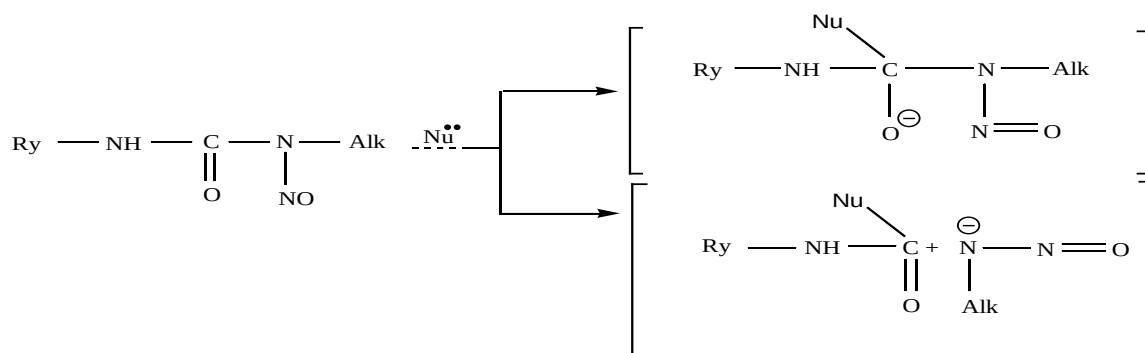
реакционной способности делает данный класс веществ перспективным объектом для дальнейших исследований, направленных на разработку новых биологически активных соединений и изучение механизмов их взаимодействия с биомолекулами.

Так, 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



предшествующее образованию в качестве одного из наиболее вероятных продуктов N-производного [90].

Данный распад может происходить в результате последующей нуклеофильной атаки на карбонильный атом углерода, поскольку наиболее вероятной мишенью является атом углерода карбонильной группы N-агликона, обладающий наибольшим положительным зарядом [93,95]. Механизм предполагает образование тетраэдрического промежуточного комплекса, в котором нуклеофил присоединяется к карбонильному углероду, что приводит к ослаблению и последующему разрыву связи C–N. В дальнейшем это сопровождается выделением соответствующего фрагмента агликона и образованием нового продукта, стабильность которого определяется как природой нуклеофила, так и электронными эффектами заместителей в исходной молекуле. При этом возможны две реакции в момент атаки нуклеофильного агента Nu: а) нуклеофильного замещения с разрывом связи C-N, смежной с N-нитрозным фрагментом; б) образования двух ключевых интермедиатов и диазосоединения Nu.



где: *Ry* представляет моносахаридный фрагмент, *Nu*-нуклеофил, *Alk*-остаток винилмочевины[95].

Результаты экспериментальных исследований, приведённые в ряде работ [90], указывают на то, что в ходе реакции образование промежуточных интермедиатов за счёт присоединения гетероциклического амина с последующим разрывом одной из связей функциональной группы, по-видимому, не происходит. Наиболее вероятно, что процесс протекает по синхронному механизму, при котором разрыв исходной и образование новой (C–N) связи происходят одновременно. Реакции нуклеофильного замещения (S–N) для формирования конечных продуктов в большинстве случаев не требуют добавления катализирующих агентов. Это указывает на то, что введение нитрозогруппы оказывает само по себе достаточно сильное активирующее воздействие, заключающееся, главным образом, в разрыхлении связи C–N(N=O), смежной с нитрозофрагментом [92,93,95].

Синтезы углеводовных производных N - 2,6-дифенил-3-изопропил (амил) пиперидин-4-онов

Известно, что введение углевода может способствовать повышению растворимости, снижению токсического действия и изменению спектра биологической активности. Выбор агликона обусловлен их биологической активностью [91-92]. 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 углеводовных 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 предоставляет широкие возможности для получения разнообразных N-гликозилированных производных с карбамидными мостиками [93], включая те производные сахаров, синтез которых прямым взаимодействием нуклеофильных агентов с гликозидным центром оказывается затруднённым из-за низкой реакционной способности атакующей аминогруппы (см. общую схему, Схема 12) [92,93,95]. На первом этапе реакция легко протекает между моносахаридом и п-аминобензойной кислотой с образованием N-(β-D-гликопиранозил)-п-аминобензойной кислоты [93,95]. Далее, в присутствии винилмочевины, происходит реакция трансгликозилирования, в ходе которой ариламин (п-аминобензойная кислота) выступает в роли нуклеофильного катализатора конденсации моносахарида с производными мочевины [92,95]. Для обеспечения катализирующего эффекта ариламин вводится в каталитических количествах [94].

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 [95]. В результате получается N – (β,D – гликопиранозил) - 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 углеводсодержащих лекарственных препаратов [96]. На следующей стадии была получена N – (β ,D – гликопиранозил) - N' – винил - N' –нитрозомочевина (реакция переамидирования).

N-нитрозопроизводные N-гликозилмочевин привлекают внимание как высокореакционноспособные соединения, служащие исходными веществами для синтеза различных N-производных углеводов. Особенно важно, что использование этих соединений позволяет получать производные, синтез которых прямыми методами взаимодействия нуклеофильных агентов с гликозидным центром затруднён вследствие низкой реакционной способности атакующей аминогруппы [92,93,95].

Введение углеводного фрагмента в вещество, обладающее биологической активностью, приводит к увеличению его растворимости в воде, понижению токсичности и изменению действия препаратов. Существуют обоснованные предпосылки считать, что гликозилирование способно изменять проницаемость физиологически активных соединений через клеточные мембраны, а связывание таких соединений с олиго- и полисахаридами способствует пролонгированию действия лекарственных препаратов [92,93] в организме животных [96,100,101].

Схема 12.

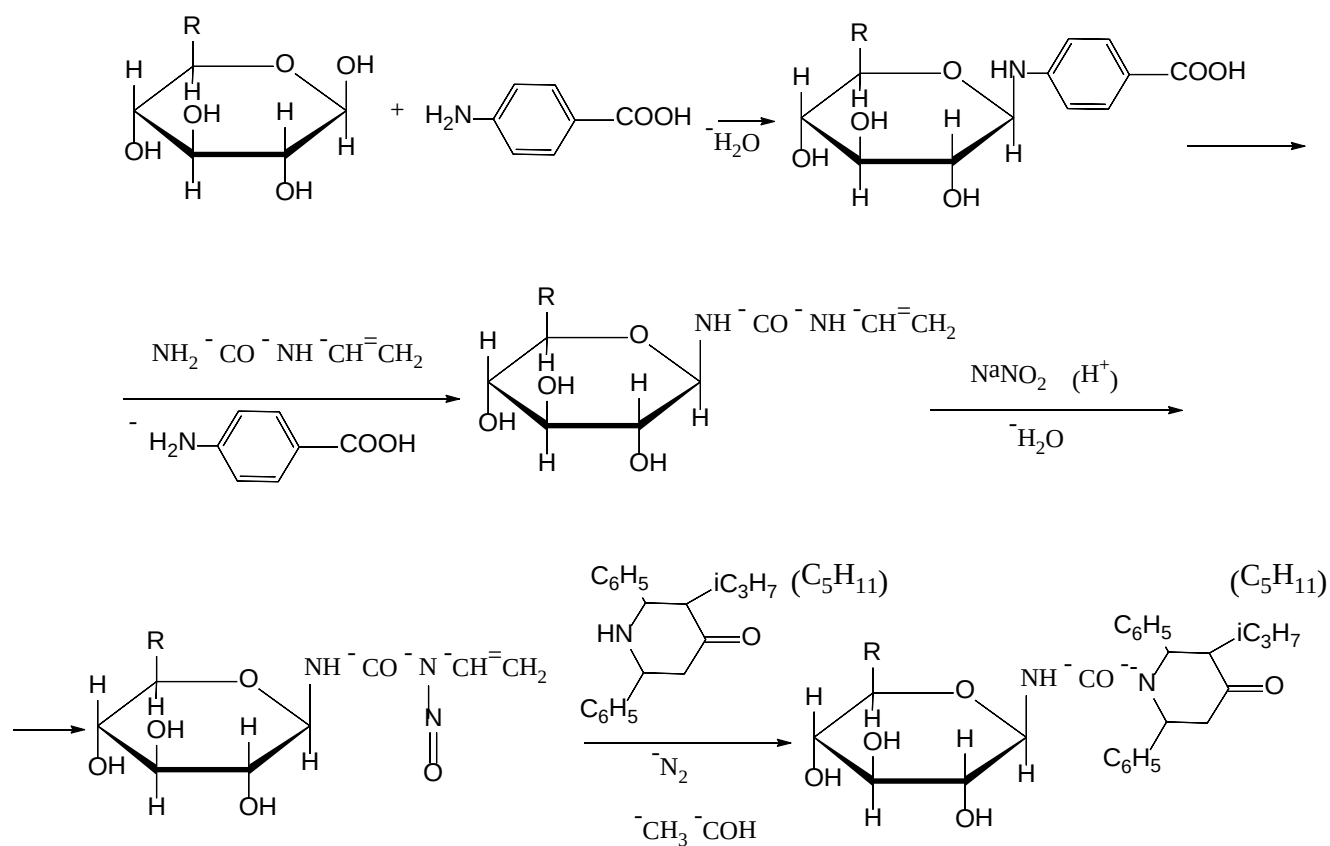
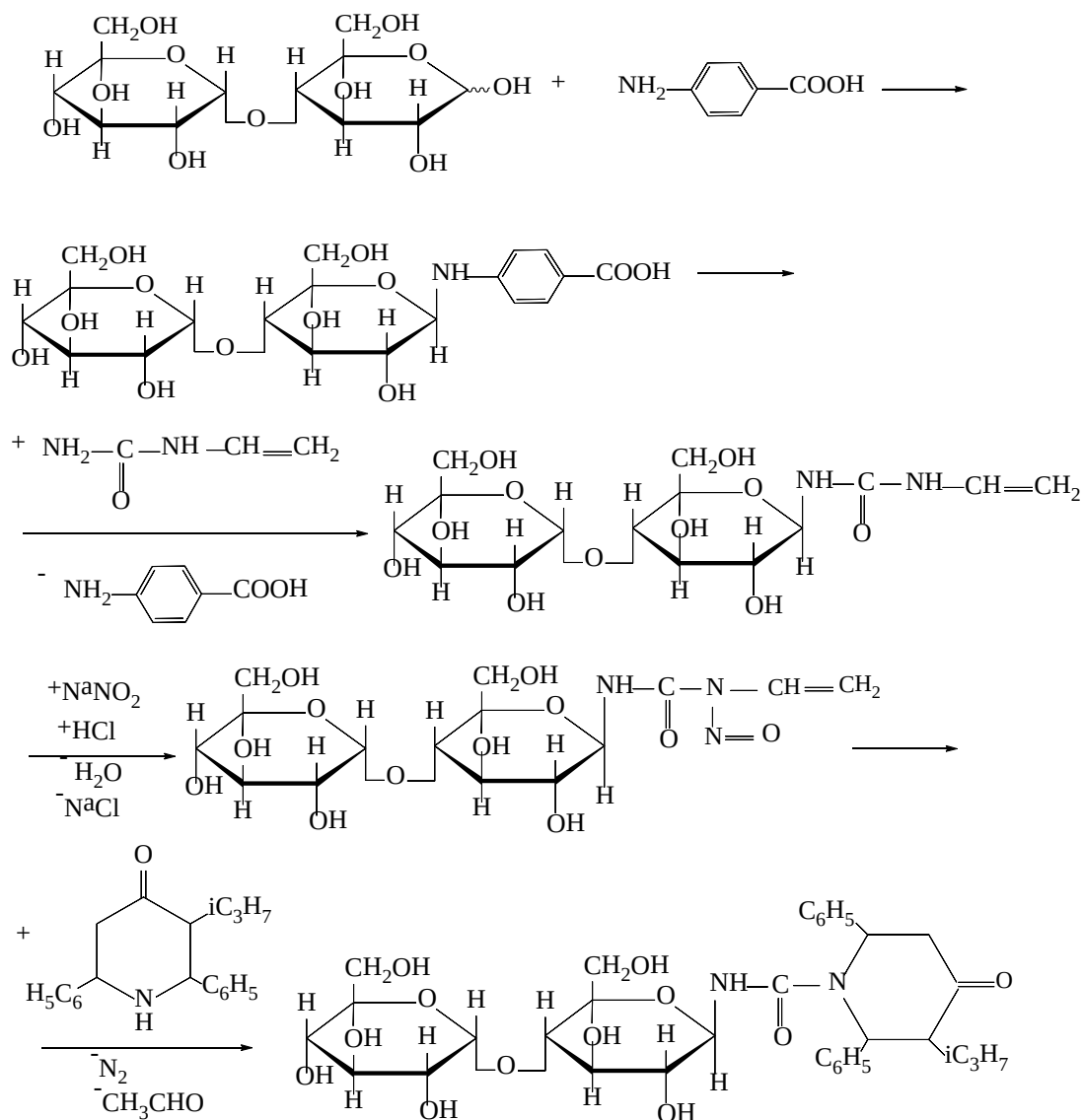


Схема 13



Физико-химические характеристики синтезированных углеводных производных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она представлены в таблицах 3.23; 3.25 [92,93,95,]. Из таблицы видно, что все синтезированные нами соединения хорошо растворимы в воде.

ИК-спектры синтезированных углеводпроизводных приведены в приложении 3. Рисунки 34-46; Характеристические полосы основных, функциональных групп, синтезированных углеводных производных представлены 3.24; 3.26. Анализ ИК- спектров синтезированных соединений позволяет заключить, что все соединения сохраняют основные характеристические полосы гетероциклического кетона, а также содержат полосы поглощения важнейших у фрагментов углеводных колец [92,93,97-99].

Таблица 3.23 – Физико – химические характеристики 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его углеводных производных

№	Названия соединений	Брутто формула	Растворимость	Mr, г/моль	T _{пл} , °C	Rf
1	2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	C ₂₀ H ₂₃ ON	Ацетон	293	119	0,83
2	N – (β,D- ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₆ H ₃₂ O ₆ N ₂	Вода	468	213	0,59
3	N – (β,D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-она	C ₂₆ H ₃₂ O ₆ N ₂	Вода	468	169	0,69*
4	N – (β,L – рибозопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₆ H ₃₂ O ₆ N ₂	Вода	468	198	0,30
5	N – (β,D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₇ H ₃₄ O ₇ N ₂	Вода	498	183	0,72
6	N – (β,D – галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₂₇ H ₃₄ O ₇ N ₂	Вода	498	185	0,72
7	N – (β,D- мальтозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₃₃ H ₄₄ O ₁₂ N ₂	Вода	660	180	0,64
8	N – (β,D-лактозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	C ₃₃ H ₄₄ O ₁₂ N ₂	Вода	660	176	0,60*
Система: бензол-диоксан (40:1);*бензол-диоксан (60:1)						

Таблица 3.24 – Характеристические частоты в ИК-спектрах 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его углеводных производных

№	Названия соединений	N-H v, см ⁻¹	OH v, см ⁻¹	C=O v, см ⁻¹	C-O-C v, см ⁻¹	C-N v, см ⁻¹
1	2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	3310	-	1712	-	
2	N-(β,D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	-	3434	1719	1037	1209
3	N-(β,D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	-	3433	1723	1035	1306
4	N-(β,L-рибопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	-	3300	1716	1211	1305
5	N-(β,D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	-	3434	1727	1037	1240
6	N-(β,D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	-	3389	1727	1104	1247
7	N-(β,D-мальтозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	-	3432	1727	1069	1241
8	N-(β,D-лактозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	-	3433	1723	1035	1306

Таблица 3.25– Физико-химические характеристики 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-он и его углеводных производных

№	Названия соединений	Брутто формула	Раствори мость	Мг, г/моль	T_{пл.}, °C	Rf
1	2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-он	C ₂₂ H ₂₇ ON	Ацетон	321	120	0,81*
2	N–(β,D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	C ₂₈ H ₃₆ O ₆ N ₂	Вода	496	168	0,79*
3	N–(β,D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	C ₂₈ H ₃₅ O ₆ N ₂	Вода	496	188	0,36*
4	N–(β,D-глюкопиранозил)-карбаид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	C ₂₉ H ₃₃ O ₇ N ₂	Вода	521	170	0,76*
5	N–(β,D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	C ₂₉ H ₃₃ O ₇ N ₂	Вода	521	185	0,57*
6	N–(β,D-мальтозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	C ₃₅ H ₄₈ O ₁₂ N ₂	Вода	688	197	0,58*
Система: *бензол-диоксан (60:1)						

Таблица 3.26– Характеристические частоты ИК-спектров 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-он и его углеводных производного

№	Названия соединений	N-H	OH	C=O	C-O-C	C-N
1	2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-он	3316	-	1715	-	
2	(N-(β,D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6дифенил-3-амилпиперидин-4-она	-	3416	1720	1037	1210
3	N-(β,D-арабинозопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	-	3448	1710	1089	1209
4	N-(β,D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	-	3430	1719	1039	1209
5	N-(β,D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	-	3415	1710	1087	1205
6	N-(β,D-мальтозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	-	3418	1710	1046	1202

3.4 Биологическая активность углеводных производных γ -пиперидонов

Компьютерный прогноз биологической активности проводился с помощью программы PASS [103,104,105]. 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 [106,107]. При анализе компьютерного прогноза (в таблице №) выбраны те виды активности, которые имеют наибольшую величину вероятности обнаружения данной активности в соединении. Для каждого вида активности вероятность его наличия (P_a) и вероятность его отсутствия (P_i) варьируются от 0 до 1 [93,95].

Процесс поиска новых лекарственных препаратов основан на массовом скрининге большого количества недавно синтезированных химических соединений. На начальном этапе из этого множества выбираются те вещества, которые демонстрируют выраженную фармакологическую активность в соответствии с предполагаемым терапевтическим эффектом, а также обладают минимальной выраженностью нежелательных побочных реакций [95]. Только такие соединения допускаются к последующим этапам углублённых медико-биологических исследований, включающих доклинические и клинические испытания [92,93].

Однако в ходе предварительного анализа значительная часть новых соединений исключается из дальнейшего рассмотрения как неперспективные для использования в фармакологии. Это связано с целым рядом негативных факторов, таких как чрезмерная токсичность, недостаточная растворимость в водной среде (что затрудняет биодоступность препарата), наличие мутагенных свойств, а также образование в процессе метаболизма опасных для организма соединений. Кроме того, учитываются и другие характеристики, способные негативно повлиять на безопасность и эффективность потенциального лекарственного средства.

В настоящее время компьютерное моделирование биологической активности органических соединений представляет собой актуальное и востребованное направление в области фармацевтических и химико-биологических исследований [92]. Одним из эффективных инструментов для такой оценки является программное обеспечение PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [95], которое на основе структурной формулы органического соединения, обладающего признаками лекарственной направленности, позволяет прогнозировать вероятный спектр его биологической активности. Данный подход способствует предварительному определению фармакологического потенциала вещества ещё до проведения лабораторных исследований, что значительно ускоряет и оптимизирует процесс разработки новых лекарственных средств. Веб –ресурс PASS обеспечивает предсказание 4 тысяч видов биологической активности со средней точностью 95%.

Программа PASS не предназначена для однозначного определения, станет ли конкретное химическое соединение готовым лекарственным препаратом, поскольку решение этого вопроса зависит от множества факторов, включая фармакокинетические свойства, токсичность, метаболизм, форму выпуска и другие аспекты, оцениваемые на более поздних этапах разработки [93]. Тем не менее, прогнозируемые ею данные позволяют выявить наиболее вероятные виды биологической активности исследуемого вещества, что существенно облегчает выбор направлений для его дальнейшего экспериментального тестирования [93]. Такой подход помогает сосредоточить внимание на соединениях, обладающих наибольшим потенциалом проявления нужного фармакологического эффекта, тем самым оптимизируя процесс предварительного отбора кандидатов на роль будущих лекарств [102-107].

Синтез углеводсодержащих производных пиперидина представляет собой актуальную задачу. Высокая фармакологическая активность азотистых гетероциклов, составной частью которых является гамма – пиперидон, стала стимулом к проведению большого количества исследований по синтезу их

гомологов, аналогов и различных производных, а также их способности влиять на фармакологические свойства молекулы [108].

Синтезированные в работе кетоны и их углеводные производные характеризуются широким спектром фармакологической активности.

На рисунке 3.9 представлен сравнительный результат расчета компьютерного прогноза двух углеводных производных 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она. Показано, что биологическая активность зависит от углеводного остатка. Так у производного ксилозы противоопухолевая активность выражена сильнее, чем у производного глюкозы, а противоэземная активность, наоборот уменьшается.

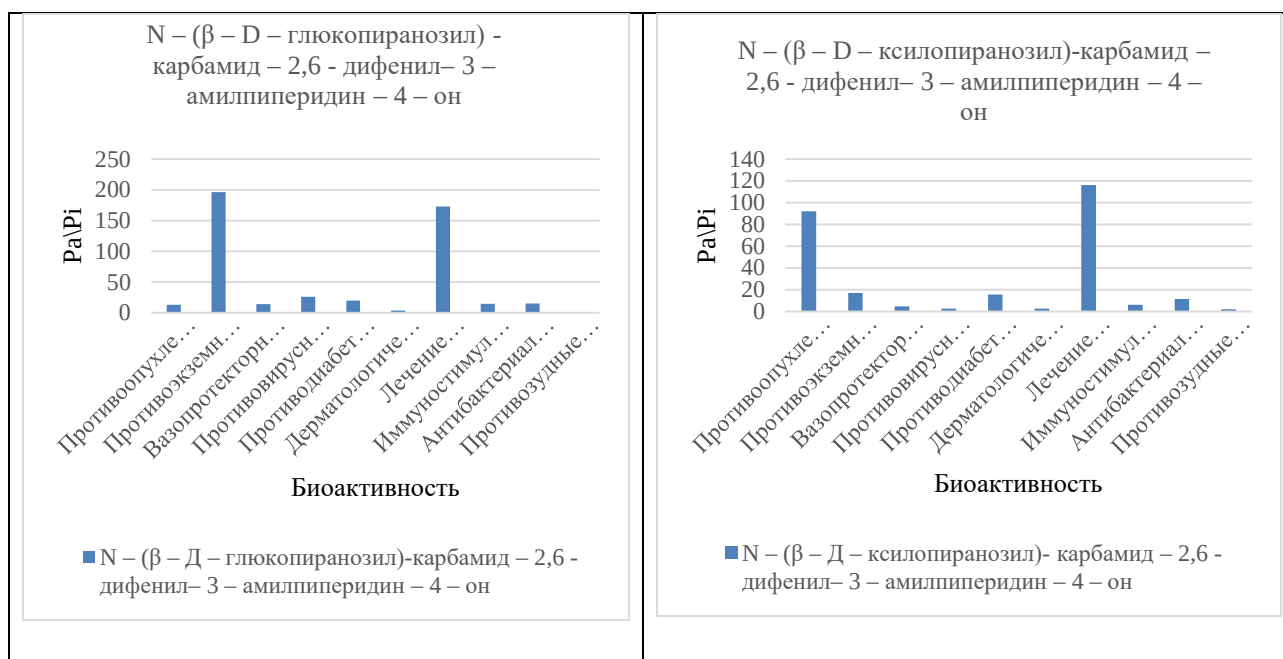


Рисунок 3.9 – Диаграмма расчета компьютерного прогноза биологической активности углеводных производных 2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она

На рисунке 3.10 представлен сравнительный результат расчета компьютерного прогноза биологической активности лактазил- и арабинозил производных 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Из рисунка видно, что в случае моносахаридного остатка противоопухолевая активность более вероятна.

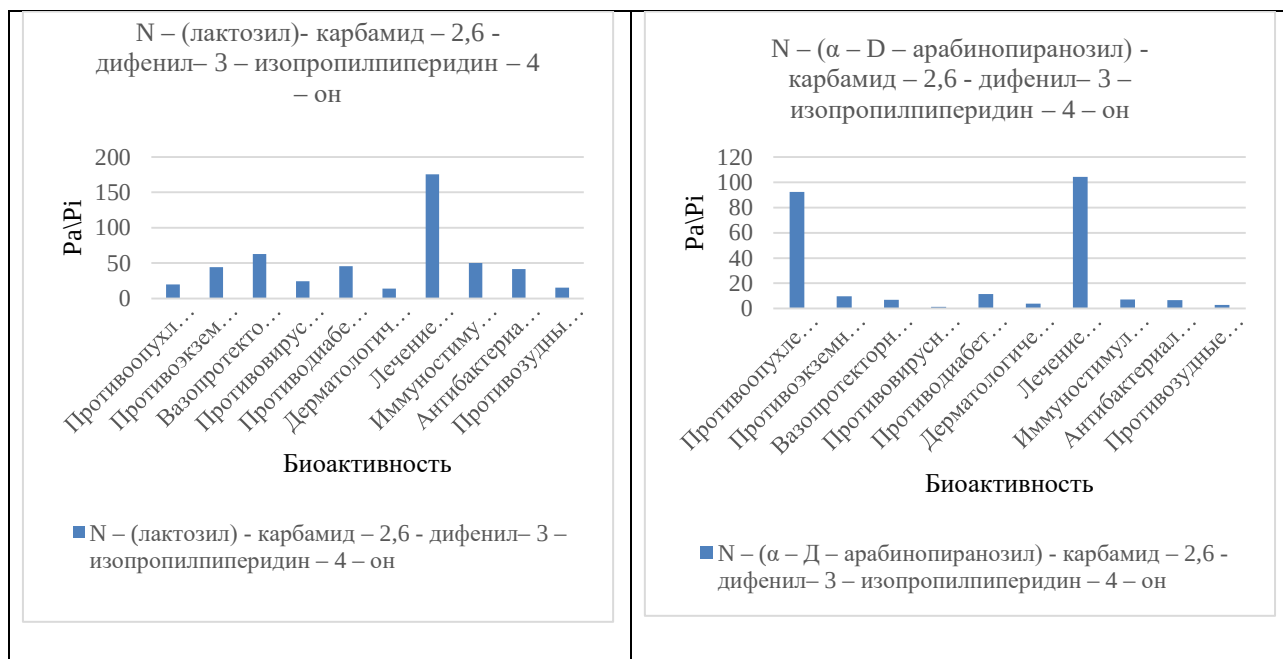


Рисунок 3.10 – Диаграмма расчета компьютерного прогноза биологической активности углеводных производных 2,6-дифенил-3-изопрропилпиперидин-4-она

Следует отметить, что дерматологическая активность сохраняется у всех соединений, не зависимо ни от структуры радикала в гетероцикле, ни от структуры углеводного компонента.

По аналогии был проведен компьютерный прогноз биологической активности для всех синтезированных углеводных производных двух кетонов. Результаты представлены в 3.27 и 3.28. а также на рисунках 3.11. и 3.12. Анализ полученных результатов позволяет сделать следующее заключение: с введением углеводной компоненты, такие виды активности как противовирусная, антибактериальная, антигельминтная, антитуберкулезная увеличиваются, при общем снижении токсичности [92,93,95]. Данные виды активности с введением моносахаридов повышаются в ряду: ксилоза > глюкоза > галактоза > рибоза > арабиноза; а при введении дисахаридов активность несколько иная.

Таблица 3.27 – Вероятность биологической активности по программе PASS (Pa/Pi)

№	Название соединений	Ингибитор фосфатазы	Антиэкземичес кий	Противодиабетический	Противовирусный	Рестеноз стента	Вазопротектор	Иммуностимулятор	Иммунодепрессант	Антибактериальный	Противоопухолевый
1	2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-он	0,652/ 0,026 25,08	0,801/ 0,018 44,5	0	0,375/ 0,040 9,38	0	0,692/ 0,011 62,91	0	0,377/ 0,072 5,24	0,313/ 0,055 5,69	0,343/ 0,128 2,68
2	N-(β,D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,630/ 0,033 19,09	0,587/ 0,092 6,38	0,414/ 0,040 10,35	0,180/ 0,119 1,51	0,503/ 0,005 100,6	0,365/ 0,098 3,72	0,308/ 0,076 4,05	0,272/ 0,132 2,06	0,248/ 0,084 2,95	0,347/ 0,126 2,75
3	N-(β,D-арабинопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,630/ 0,033 19,09	0,587/ 0,092 6,38	0,414/ 0,040 10,35	0,248/ 0,131 1,89	0,503/ 0,005 100,6	0,365/ 0,098 3,72	0,308/ 0,076 4,05	0,272/ 0,132 2,06	0,248/ 0,084 2,95	0,399/ 0,008 49,88
4	N-(β,L-рибопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,630/ 0,033 19,09	0,587/ 0,092 6,38	0,342/ 0,022 15,54	0,303/ 0,247 1,23	0,503/ 0,005 100,6	0,365/ 0,098 3,72	0,308/ 0,076 4,05	0,272/ 0,132 2,06	0,248/ 0,084 2,95	0,264/ 0,031 8,51
5	N-(β,D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,637/ 0,031 19,30	0,614/ 0,080 7,68	0,542/ 0,018 30,11	0,530/ 0,019 27,89	0,632/ 0,004 158	0,456/ 0,054 8,44	0,457/ 0,044 10,39	0,454/ 0,052 8,73	0,343/ 0,045 7,62	0,420/ 0,090 4,66
6	N-(β,D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,637/ 0,031 19,30	0,614/ 0,080 7,68	0,355/ 0,019 18,69	0,480/ 0,060 8	0,632/ 0,004 158	0,456/ 0,054 8,44	0,457/ 0,044 10,39	0,454/ 0,052 8,73	0,370/ 0,048 7,71	0,413/ 0,100 4,13
7	N-(β,D-мальтозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,586/ 0,055 10,65	0,489/ 0,143 3,42	0,465/ 0,029 16,03	0,316/ 0,031 10,19	0,581/ 0,005 116,2	0	0,496/ 0,038 13,05	0,442/ 0,055 8,04	0,424/ 0,025 16,96	0,480/ 0,078 6,16
8	N-(β,D-лактозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она	0,603/ 0,046 13,11	0,472/ 0,153 3,09	0,355/ 0,058 6,12	0,199/ 0,096 2,07	0,299/ 0,015 19,93	0	0	0	0	0,252/ 0,08 3,04

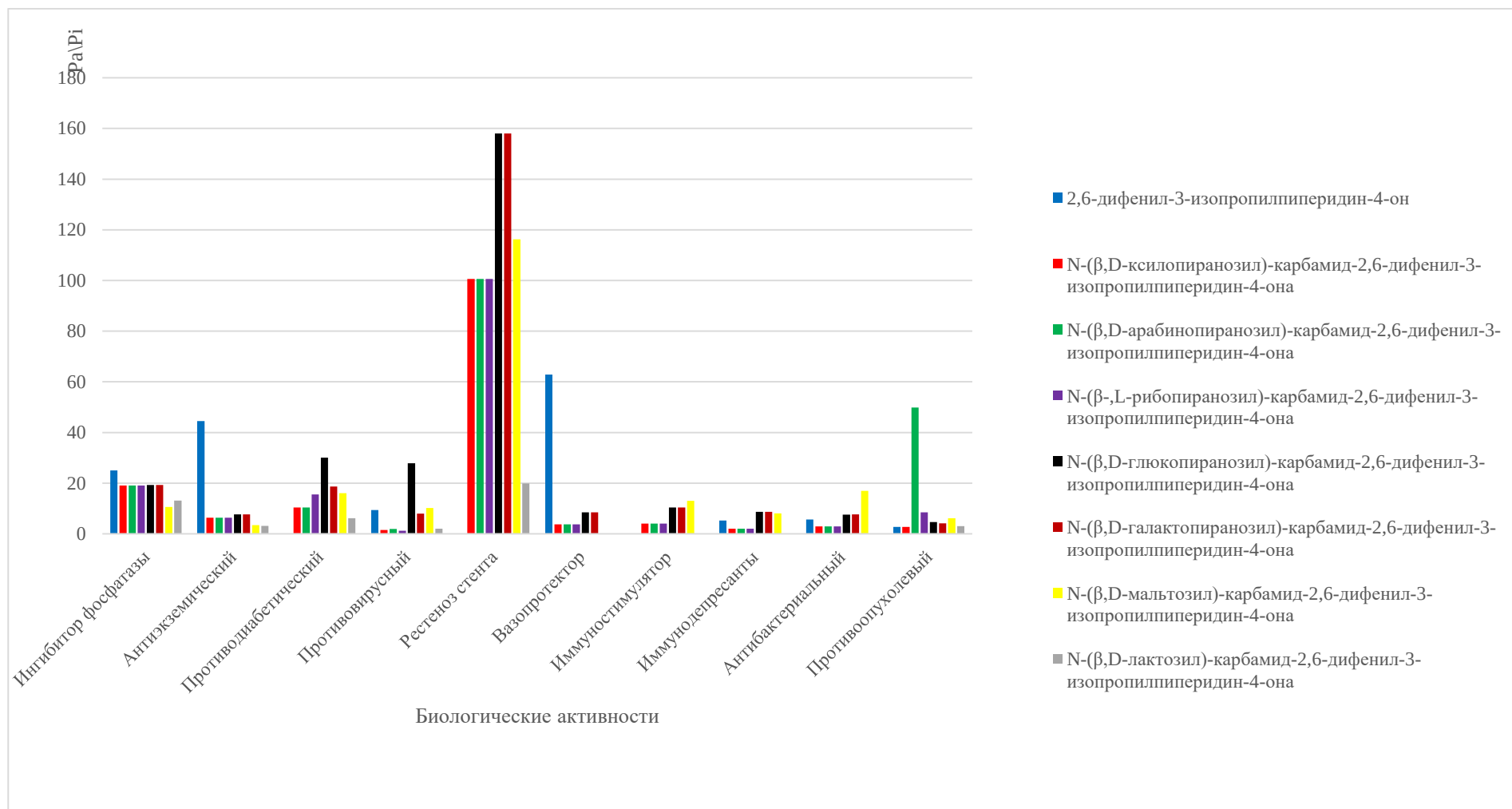


Рисунок 3.9 – Диаграмма вероятной биологической активности по программе PASS

Таблица 3.28 – Вероятность биологической активности по программе PASS (Pa/Pi)

№	Название соединений	Противоэксземный	Вазопротектор	Ингибитор синтеза РНК	Антибактериальный	Противодиабетический	Лечение респираторных заболеваний	Ингибитор сахарофосфатазы
1	2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-он	0,782/ 0,023 34	0,735/ 0,008 91,86	0,268/ 0,081 3,31	0,282/ 0,067 4,21	0	0	0,514/ 0,079 6,51
2	(N-(β,D-ксилопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	0,638/ 0,070 9,11	0,475/ 0,047 10,11	0,224/ 0,135 1,66	0,251/ 0,082 3,06	0,376/ 0,050 7,52	0,476/ 0,006 79,33	0,148/ 0,062 2,39
3	N-(β,D-арабинозопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	0,638/ 0,070 9,11	0,475/ 0,047 10,11	0,224/ 0,135 1,66	0,251/ 0,082 3,06	0,376/ 0,050 7,52	0,476/ 0,006 79,33	0,148/ 0,062 2,39
4	N-(β,D-глюкопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	0,656/ 0,062 10,58	0,576/ 0,023 25,04	0,330/ 0,038 8,68	0,346/ 0,044 7,86	0,510/ 0,022 23,18	0,613/ 0,004 153,25	0,604/ 0,054 11,19
5	N-(β,D-галактопиранозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	0,656/ 0,062 10,58	0,576/ 0,023 25,04	0,330/ 0,038 8,68	0,346/ 0,044 7,86	0,510/ 0,022 23,18	0,613/ 0,004 153,25	0,604/ 0,054 11,19
6	N-(β,D-мальтозил)-карбамид-2,6-дифенил-3-амилпиперидин-4-она	0,727/ 0,037 19,65	0	0,212/ 0,152 1,39	0,294/ 0,062 4,74	0	0	0,277/ 0,205 1,35

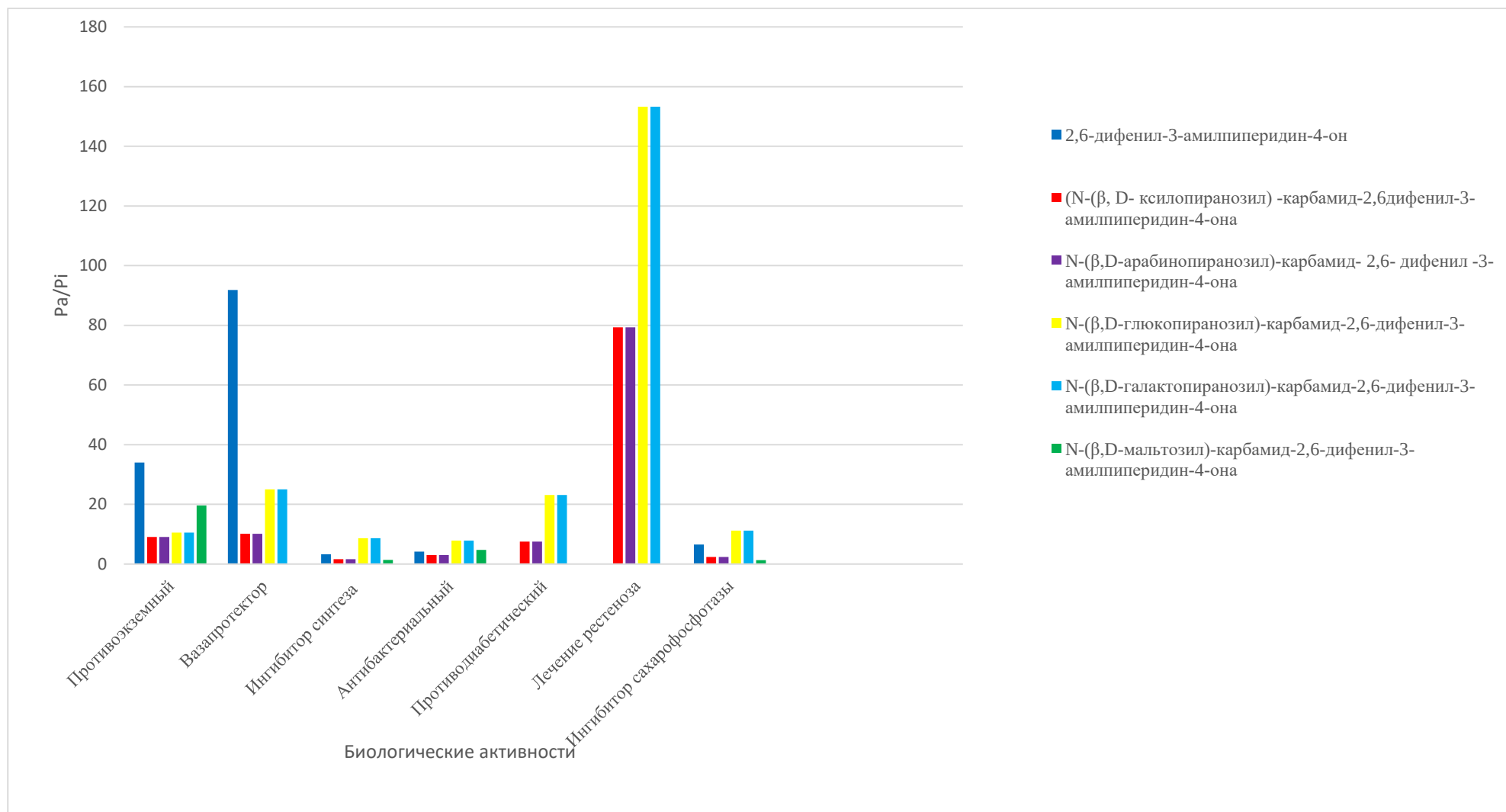


Рисунок 3.10 – Диаграмма вероятной биологической активности по программе PASS

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны условия синтеза и выделения: γ -пиперидонов и их N – производных (метил-, этил-, бензил-, 3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил-, 2'-метил-3'-оксобутил-) и на их основе стереоизомерные пиперидиловые спирты. Структура синтезированных веществ определялась совокупностью современных физико-химических методов исследования: ИК-спектроскопией, метод ПМР, элементным анализом, тонкослойной хроматографией.
2. Установлен состав N- замещенных γ – пиперидонов по нуклеофильному центру карбонильной группы с образованием оксимов, гидразонов, фенилгидразонов, семикарбазонов, тиосемикарбазонов, 2,4-динитро-фенилгидразонов. Получен патент Кыргызской Республики № 2066. от 31 мая 2018 г. Заявка №201701127.1. «N – замещенные гамма-пиперидоны».
3. Синтезированы углеводные производные гетероциклических кетонов пиперидинового ряда на основе реакции переамидирования нитрозокарбамидов.
4. Проведен компьютерный прогноз биологической активности синтезированных соединений. Показано увеличение спектра биологического действия при 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.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 **Адылов, С.А.** Синтез стереоизомерных пиперидолов – 4 / С.А. Адылов, Л.С. Хаперская, М.А.Шерова // Вестник Кыргызского национального университета. Серия естественно-технические науки. -В.1. -Ч.2. - - 1996. - С.16-21.
- 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 гылымдары» -2010 . - №3 сериясы (25). -С.3-5.
- 3 **Калиджанова, Г.Т.** Синтез и исследование оксииминопроизводных 2,5 – диметилпиперидин – 4 – она (Новые биологически активные соединения пиперидина): автореферат дис. кан. наук 02.00.03. Органическая химия /Г.Т. Калиджанова// Республика Казахстан Алматы - 2000 . с.– 28 с.
- 4 **Машковский, М.Д.** Лекарственные средства / М.Д. Машковский // - 16-е издание. –М.: Новая волна -2012. - С. 309-316.
- 5 **Наметкин, С.С.** Гетероциклические соединения/ С.С.Наметкин// - М.; Наука, -1981.
- 6 **Kuhn, R.** Uber Hexen – 2 – olid- 4.1-und Hexen – 2 – oild 5.1./R. Kuhn, D. Jerchel// Chem. Ber -1943. 76, -P.413-419.
- 7 **Ajay Kumar, K.** Piperidone analogs: synthesis and their diverse biological applications /K. Ajay Kumar, G. Pavithra, N. Renuka, G. Vasanth Kumar// International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences (IRJPAS).2012; 2(6): P.145-154.
- 8 **Ким, Д.Г.** Новый способ синтеза замещенных 2- фенил- и 2,6-дифенил-4-пиперидонов /Д.Г.Ким, Г.Б.Тулемисова // Ж. Орг. хим. – 1997. – Т.33, - №9. – С. 1412–1415.
- 9 **Kulkarni, S.K.** Handbook of experimental pharmacology. / S.K. Kulkarni// May 26. Chandigarh -2012.

- 10 **Kalaiselvan, R.** Synthesis, Antimicrobial and Analgesic studies of N – nitroso-2,6 -di-panisyl- piperidin – 4 ones/ R. Kalaiselvan, D. Sathyamurthy, G. P. Mohanta, S.Uma Devi// Indian Drugs, 5, - 2004. 41. - P. 258-261.
- 11 **Geng, Q.** A facile synthesis of N – aryl substituted piperidones/ Q.Geng, H. Zhang, W. Cao, Y. Chen //Chinese Journal of Chemistry, - 2009; 27(10); - P.1995-2000.
- 12 **Наметкин, С.С.** Гетероциклические соединения/С.С. Наметкин// – М.: Наука, - 1981. – С. 511–513.
- 13 **Pannecoucke, X.** Regio- and Enantioselective Alkylation of a N-Protected Pyrrolidin-3-one Using Enders' Chiral Hydrazone Method: A Key Step Towards a New Asymmetric Total Synthesis of (-)-Quinocarcin and Related Analogues/ X. Pannecoucke, J-C.Quirion, U. Schneider // Institut de Recherche en Chimie Organique Fine - 2002, - P.1669–1672.
- 14 **Ruzika, L.** Helvetica Chimica Acta/ L. Ruzika, P. Muller// - 1920. - P. 416.
- 15 **Назаров, И.Н.** ОХН/И.Н. Назаров// Известия. АН СССР, - 1952г., - №6. - с. 1057.
- 16 **Назаров, И.Н.** Журнал органической. химии. /И.Н. Назаров// -1952г., 22. с. 1410.
- 17 **Schneider, U.** Regio- and Enantioselective Alkylation of a N – protected Pyrrolidin -3-one Usign Enders Chiral Hydrazone Method /U. Schneider, X. Pannecoucke, J. Quirion// Synlett (10) -2002. - P.1669-1672.
- 18 **Chauvin, A.** Reactivite des f-alkyl-3 propynoates d'ethyle: addition d'esters α et β amines. synthese de f-heptyl pyrrolidone/ A. Chauvin, J. Fabron, M.O. Ait Yahia, R. Pastor, A. Cambon// Nice Cedex France: -1990, 46, - P. 6705-6714
- 19 **Пралиев, Д.К.** Синтез и стереохимия фенилэтилирование 1 – (2 – этоксиэтил) – 3 – метилпиперидин – 4 – она / Д.К. Пралиев, Д.В.Соколов, Е.И. Хохлова // Хим.Фарм.Ж., - 1986г. - №6. - с. 679.
- 20 **Назаров, И.Н.** Изв. АН СССР, ОХН/И.Н. Назаров, В.А.Руденко// -1948г. - №6. -с 610.

- 21 **Legler, G.** Glycoside Hydrolases: Mechanistic Information from Studies with Reversible and Irreversible Inhibitors/G. Legler// *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. - 1990. - V. 48. - P. 319.
- 22 **Константинова, Ю.В.** Функциональные моно – и бициклические пиперидины: синтез, превращения и свойства. /Ю.В. Константинова// Институт химических наук им. А.Б. Бектурова ЦХТИ МОН РК, Алматы. -2006.
- 23 **Пономарев, С.В.** Практикум по органической химии /С.В. Пономарев, А.С.Золотарева, Л.Г.Сагинова, В.И.Теренин// Методическая разработка – М.: -1999.
- 24 **Марч, Дж.** Органическая химия. Реакции, механизмы и структура/Дж. Марч// В 4-х томах. – М.: Мир, -1987. – Т.3. - С. 380 – 386.
- 25 **Ретуов, О.А.** Органическая химия/ О.А. Реутов, А.Л. Курц, К.П.Бутин // В 4 частях. – М.: Бином. Лаборатория знаний, - 2010. – Т.3. - С. 124–134.
- 26 **Агрономов, А.Е.** Избранные главы органической химии /А.Е. Агрономов // – 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Химия, 1990. - С. 183–217.
- 27 **Смит, В. А.** Основы современного органического синтеза/ В. А. Смит, А. Д.Дильман // Глава 8. – М.: Бином. Лаборатория занятий, - 2015. - С. 203 – 232.
- 28 **Rastogi, S.** An efficient synthesis of some substituted piperidin-4-one thiosemicarbazone derivatives as potential anticonvulsant under microwave irradiation. /Sameer Rastogi, Harshita Rastogi// *Indian Journal of Chemistry*. May - 2010. - P 547-553.
- 29 **Ramalingan C.** Synthesis, Stereochemistry and Antimicrobial evaluation of substituted piperidin – 4 – one oxime ethers// C. Ramalingan, Y. T. Park, S. Kabilan// *Eur J Med Chem*. 86. - 2006. - P. 1616.

- 30 **Murugesan, S.** Synthesis, stereochemistry and antimicrobial activity of 2,6 – diaryl – 3 – arylthiol hiheridin – 4 ones/ S. Murugesan, S. Perumal, S. Selvaraj// Chem Pharm Bull (Tokyo), 54. - 2006. - P. 795.
- 31 **Manimekalai, A.** Stereo chemical studies of some t-3-methyl-r- 2, c-6-diphenylpiperidin – 4 – one azine derivatives/ A. Manimekalai, J. Jayabharathi, L. Rufina, R. Mahendhiran// Indian J Chem. 42B. - 2003. - P. 2074-2079.
- 32 **Pandeya, S. N.** Biological activities of isatin and its derivatives/ S. N. Pandeya, S. Smitha, M. Jyoti, S. K. Sridhar//Acta Pharm. 45. - 2005.-P. 27.
- 33 **Бортникова, К.А.** Синтез и стереохимия оксимов 2,6– бис(диметоксифенил)–3–пропилпиперидин –4–онов / К.А. Бортникова, Ж.С. Асылханов, Н.Б.Курманкулов, К.Б. Ержанов // Вестник Национальной академии Республики Казахстан. -2010. - №2. - С.16 – 18.
- 34 **Fernando, A.** Stereoselective Synthesis of meso- and cis- 2,6 – diarylpiperidin – 4 – ones catalyzed by-L – proline/ A. Fernando, Ana – Belen Garcia, N. Quinones, Maria – Paz Cabai // Synthesis. - 2008. - V. 3. - P. 479 – 484.
- 35 **Ramalingan, C.** Synthesis, stereochemistry and antimicrobial evaluation of substituted piperidin – 4 – one oxime ethers / C. Ramalingan, Y. T. Park, S. Kabilan. // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2006. - V. 41.-P. 683 – 685.
- 36 Патент РФ № 2180557 // Анестезирующий состав пролонгированного действия / М.Г. Шантыз, П.А. Галенко–Ярошевский, К.Б. Мурзагулова, Ш.С. Ахмедова, Н.Б. Сагимбекова, А.Ш. Шарифканов Оpubл. 20.03.02г.
- 37 **Джаманбаев, Ж.А.** Актуальные проблемы синтеза физиологически активных соединений/ Ж. А. Джаманбаев, В. С. Дермугин, Б. К. Эрназарова // Центрально – Азиатский мед. Журнал. – 2005. -Т 11.-С. 170-250.
- 38 **Преображенский, Н.А.** Химия биологически активных природных соединений./ Н.А. Преображенский, Р.П. Евстигнеева //-М.: Химия, -1970. -с.95.

- 39 **Казицина, Л.А.** Применение УФ, ИК и ЯМР спектроскопии в органической химии /Л.А. Казицина, Н.Б. Купецкая, ВШ -М.: -1971. -с.270.
- 40 **Иоффе, Б.В.** Физические методы определения строения органических соединений // Б.В.Иоффе, Р.Р. Костиков, В.В. Разин//ВШ.-М.: -1984.-с.336.
- 41 **Сарымзакова, Р.К.** Квантово – химические расчеты N – гликозиллизотиоцианатов и его производных./Р.К. Сарымзакова, М.А. Шерова, И.М. Локшина, А.З. Джуманазарова.// Вестник Кыргызского государственного национального университета. Серия естест-техн. Науки - 1997. - Выпуск 2. - Ч.2. - С.42-45.
- 42 **Эрназарова, Б.К.** Синтез производных гликозилмочевин. /Б.К. Эрназарова, Ж.А. Джаманбаев, В.С. Дермугин, М. Арзыбаев/ Сборник научных трудов. Проблемы и перспективы развития химии и химической технологии в Кыргызстане. - 2002. - С. 260-265.
- 43 **Ташпулатов, А.А.** Синтез ацетилированных гликозиллизотиоцианатов/ А.А. Ташпулатов, И. Рахматуллаев, В.А. Афанасьев, Н. Исмаилов// ЖОХ. -1988. - С. 1893-1897.
- 44 **Laszlo Kurti.** Гликозидирование. /Laszlo Kurti, Barbara Czako// Koenigs-Knorr, - P.246-247.
- 45 **Ogura, H.** Syntheses of modified nucleosides analogs with isothyocyanates. Heterocycl/ H. Ogura, H. Takahashi// Chem. - 1977. 6,10. - P.1633-1638.
- 46 **Ogura, H.** Syntheses of nucleoside analogs from hydrazine derivatives. / H.Ogura, N. Aciolsres, H. Takahashi//Chem. Natur.prod. Sapporo.-1978. - P.251-254.
- 47 **Benn M.N.** N- β -glucopyranozylthiourea/M.N. Benn, J. Canad // -1963. -41. №1. - P.196-197.
- 48 **Огура, Х.** Синтез аналогов нуклеозидов путем создания гетероциклических оснований. /Х. Огура.// ХГС.- 1981. - №7 - С. 867-877.
- 49 **Афанасьев, В.А.** Гликозиллизотиоцоанаты/В.А. Афанасьев, И. Рахматулаев. //Изв. Кырг. ССР -1987. - №1 - С. 4-8.

- 50 **Афанасьев, В.А.** Синтез и противоопухолевая активность углеводных производных нитрозометилмочевины/ В.А. Афанасьев, Ж.А. Джаманбаев, А.А. Островская // Химиятерапия опухолей в СССР. Сб. ДСП. -1988. - Выпуск 52. - С. 145 -152.
- 51 **Абдурашитова, Ю.А.** Производное углеводов с гетероциклическими N - агликонами/ Ю.А. Абдурашитова, А.Ж. Джаманбаев, Р.К. Сарымзакова// Вестник Кыргызского национального университета им. Ж. Баласагына - 2013. - С.6-9.
- 52 **Джаманбаев, Ж.А.** Карбамиды углеводов/ Ж.А. Джаманбаев, Р.К.Сарымзакова, В.А. Афанасьев // Бишкек: ОсОО «Ростра» -2000. - с.99.
- 53 **Сарымзакова, Р.К.** Модификация биологически активных соединений методом гликозилтиокарбамоилирования/ Р.К. Сарымзакова//Узбекский химический журнал г. Ташкент.ФАН РУЗ. - 2004. - №3 - С.43-46.
- 54 **Лурье, С.И.** Гликозиды сульфамидов/ С.И. Лурье, М.М. Шемякин//ЖОХ. - 1994. - №13. - Выпуск 10. - С. 935-936.
- 55 **Джаманбаев, Ж.А.** Медико – фармакологические предпосылки создания новых противоопухолевых препаратов класса нитрозоалкилмочевин/ Ж.А.Джаманбаев, А.З. Зурдинов, Р.А. Абдылдаев// Центрально–Азиатский медицинский журнал. - 1999. - Т.5. - №6. - С.422-424.
- 56 **Шерова, М.А.** Реакционная способность углеводов по C_1 и прогнозирование их биологической активности/ М.А. Шерова, Р.К. Сарымзакова, И.М. Локшина, Ю.А. Абдурашитова// Вестник Кыргызского государственного национального университета -Серия естест-тех.науки. - Выпуск 1. - 1997. - С 10-16.
- 57 **Локшина, И.М.** Лактозирование аминов ароматического и полициклического рядов / И.М. Локшина, М.А. Шерова, Р.К. Сарымзакова//Проблемы и перспективы развития химии и химической технологии в Кыргызстане. Сб. Бишкек, Илим, - 2002. - Выпуск 6. - Ч.2. - С.78-86.

- 58 **Локшина, И.М.** Синтез и исследование свойств N – арил-N – мальтозилтиомочевины/ И.М. Локшина, М.А. Шерова, Р.К. Сарымзакова//Наука и новые технологии. -2001. - №2. - С.100-103.
- 59 **Clusius, K.** Spontaneous and alcolic decompositions of nitrosomethelurea. /K. Clusius, Z.Endtinger/ Helf. Chim. Acta. -1960. - V.43. - P. 2063.
- 60 **Эрназарова, Б. К.** Синтез углеводовных производных мочевины с гликозид(тио)амидными связями и компьютерное моделирование связей их структуры со свойствами (физико – химическими и биологическими) [Текст]: дис. ... д – ра хим. наук: 02.00.03 – орг. хим. / Б. К. Эрназарова– Бишкек, - 2022г. –с. 226.
- 61 **Хаперская, Л.С.** Синтез и свойства 2,6-дифенил-3-пропилпиперидона-4 и его производных [Текст]: канд...хим.наук: 02.00.03-орг. хим. / Л.С.Хаперская// - 1998. -с.23.
- 62 **Barton, D. H. R.** The Conformation of the Steroid Nucleus. Experientia, 6, 316 (1950); /D.H. R. Barton//Journal of the Chemical Society. -1958, -p. 1027
- 63 **Вацуро, К.В.** Именные реакции в органической химии/К.В. Вацуро, Г.Л. Мищенко// М.Ж Химия. -1976. -с.528.
- 64 **Дюсебаева, М.А.** Синтез ацетиленовых спиртов гетероциклического ряда и их ацильных производных / М.А. Дюсебаева, Ж. Женис, Ш.А.Ахмедова // Chemical Bulletin of Kazakh National University, - 2015, 1 (77). - ISSN 1563-0331. - С.36-42.
- 65 **Батуев, М.П.** Оптические исследования конформации цис- и транс – 2 – метил-1-этилциклогексиналов/ М.П. Батуев, А.А. Ахрем, А.В. Каменницкий, А.Д. Назаров// ДАХ Изв АН Каз. ССР -1958. - №11. - С. 779-782.
- 66 **Allsop, I.L.** Infrared spectra of natural products. Part VI. The characterization of equatorial and axial 3-hydroxyl groups in triterpenoids/A.R. Cole, D.E. White, R.L.S. Willix//Journal of the Chemical Society. -1956. - P.4868-4873.

- 67 **Ибрагимова, А.А.** Синтез некоторых биологически активных веществ с базовым пиперидиновым циклом. [Текст] / А.А. Ибрагимова, Ж.М. Медетбекова, С.А. Адылов, Л.С. Хаперская // Вестник Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына. – 2014. – В. 3. - С. 49-53.
- 68 **Илиел, Э.** Конформационный анализ/ Э.Илиел, Н. Аллинжер, С. Энжиал, Г. Моррисон// - М.; Мир, - 1969.-с. 592.
- 69 **Шамбетова, Б.А.** Синтез стереоизомерных 2,6-дифенил-3 – изопропил-4-фенилэтинилпиперидин-4-олов по реакции Фаворского / Б.А. Шамбетова, Х.Л. Степановна, С.А. Адылов, Ж.М. Медетбекова // Вестник Кыргызского национального университета им. Ж.Баласагына. - 2007. - С. 252-256.
- 70 **Ибрагимова, А.А.** Синтез N-(3'-м-нитрофенил-3'-оксопропил)-2,6-дифенил-3-изопропил-4-этинилпиперидин-4-олов [Текст] / А.А. Ибрагимова, Л.С. Хаперская, А.А. Махмадов, Р.К. Сарымзакова // Результаты современных научных исследований и разработок / г. Пенза. - 2017 г. МЦНС «Наука и Просвещение» Сборник статей международной научно-практической конференции. - С.21-25.
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29885277>
- 71 **Щелкунов, А.В.,** Синтез и взаимные превращения монозамещенных ацетиленов/ А.В. Щелкунов, Л.Р. Васильева, А.А.Кричевский//Каз СССР.: Наука. Алма-Ата. - 1976. -с.235.
- 72 **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.
- 73 **Rameshkumar, N** Synthesis and Biological Activities of 2,6 – Diaryl – 3 – methyl – 4 – piperidone derivatives / N. Rameshkumar, V. Anantharaman, R. Ilavarasan Mandaleeswaran // Biol. Pharm. Bull. -2003. -V. 26(2). -P. 188–193.
- 74 **Ибрагимова, А.А.** Синтез N-бензил-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она и его производных [Текст] / А.А. Ибрагимова,

- Ж.М. Медетбекова, С.А. Адылов, Л.С. Хаперская // Вестник Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына -. 2009. - С.64-66.
- 75 **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 Кыргызского национального университета им. Ж. Баласагына. - Вып. 1. - Серия 5. Ест. – тех. Науки - 2006. - С.215-218.
- 76 Патент №2066 Кыргызская Республика СО7D 295/00 (2018.01). N–Замещенные гамма–пиперидоны [Текст] / Л.С. Хаперская, А.А. Ибрагимова, Р.К. Сарымзакова, Ж.М. Медетбекова; Бишкек. Кыргызский национальный университет имени Ж. Баласагына. -№2066 заявл.17.11.2017, опубл.29.06.2018. Интеллектуальная собственность. Официальный бюллетень № 20170127.1. - с.10.
https://base.patent.kg/iz.php?action=search_list&f000=3349
- 77 Патент № 2180557. Анестезирующий состав пролонгированного действия. [Текст]. / М.Г. Шантыз, П.А. Галенко – Ярошевский, К.Б. Мурзагулова, Ш.С. Ахмедова, Н.Б. Сагимбекова, А.Ш. Шарифканов; Патент РФ № 2180557. Опубл. 20.03.2002г. -с. 9.
- 78 **Кабиева А.О.** Исследование токсичности и противоопухолевой активности соединений пиперидинового ряда. /[Текст]: статья // А.О. Кабиева, В.Л.Красношотов, Г.Г. Ушубаева, Ш.С.Ахмедова. //Современная медицина и онкология.-2004г. - №1.-С.145-146.
- 79 **Исин, Ж.И.** Стереохимия азотистых гетероциклов.44./Ж.И. Исин, Д.В. Соколов, Н.Ю. Кузьмина, Г.С. Литвиненко//Изв. Ан Каз. ССР Серия:Химия - 1981.-№1.-С.55-61.
- 80 **Гришина, В.Г.** Химия гетероциклических соединений/ Г. В. Гришина, Е. Р. Лукьяненко, А. А. Борисенко, М. Ю. Антипин // Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, - 2012. - № 5. -С. 789-804.

- 81 **Ибрагимова, А.А.** Физиологически активные соединения на основе гамма – пиперидона. [Текст] / А.А. Ибрагимова, Л.С. Хаперская, Р.К. Сарымзакова, А.Т. Табалдыева // Вестник Кыргызского технического университета им. И. Раззакова. Теоретический и прикладной научно – технический журнал. -2021. - №4 (60) –С.222 -231.
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48614089>
- 82 **Саинова, Г.А.** Поиск новых фармакологически активных веществ в ряду производных пиперидина. [Текст] / Е.Б. Талисбаев, М.Б. Жарменова // Изв. Кыргызского государственного технического университета им. И.Раззакова. Международно научно-исследовательский журнал. – 2013. - №8,-С.66-69.
- 83 **Ибрагимова, А.А.** Производные гамма-пиперидонов – новые биологические активные соединения [Текст] /А.А. Ибрагимова, Ж.М. Медетбекова, Л.С. Хаперская, Р.К. Сарымзакова Сборник статей международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные научные исследования. Актуальные вопросы, достижения и инновации». - г. Пенза - 2020. - С.33-39.
https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42527386_54317147.pdf#page=33
- 84 **Арсакова, С.А.** Синтез некоторых биологически активных соединений пиперидинового ряда/ С.А. Арсакова, Л.С. Хаперская, С.А. Адылов, Ж.М. Медетбекова//Вестник Кыргызского национального университета. -.2004. -№4. -С.27-29.
- 85 **Сарыбаева, Б.Д.** Присоединение гидразина и его производных по карбонильной группе N-замещенных-2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она // Б.Д. Сарыбаева, Л.С. Хаперская, С.А.Адылов, Ж.М Медетбекова // Вестник Кыргызского национального университета. - 2002. -Серия 3. -Выпуск.1. - с. 102.

- 86 **Ибрагимова, А.А.** Сравнительный анализ биологической активности производных гамма – пиперидонов. [Текст] / А.А. Ибрагимова, Л.С. Хаперская, Р.К. Сарымзакова, Б.М. Жадилов // Сборник статей XVIII международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные научные исследования. Актуальные вопросы, достижения и инновации». - г Пенза, - 2021, - С. 39-46. <https://naukaip.ru/wp-content/uploads/2021/07/MK-1151.pdf#page=39>
- 87 **Хаперская, Л.С.** Синтез новых биологически активных соединений на основе N-замещенных гамма-пиперидонов/Л.С.Хаперская, Ж.М. Медетбекова, Р.К. Сарымзакова // Успехи современного естествознания. - 2016. - № 9. -С. 38-42.
- 88 **Ибрагимова, А.А.** Синтез новых азотсодержащих соединений ароматического и гетероциклического ряда. [Текст] / А.А. Ибрагимова, Л.С. Хаперская, М.К. Мажитова // Научно инновационные технологии: идеи исследования и разработки. – Изд-во Техник – 2018. – С.219-224.
- 89 **Сарымзакова, Р.К.** Целенаправленный синтез, компьютерный прогноз и результаты биологического скрининга производных гамма – пиперидонов. [Текст] / Р.К. Сарымзакова, А.А. Ибрагимова, Л.С. Хаперская, Б.К. Сарымзакова, Ж.М. Медетбекова // РФЖ. Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований. -2021г. -10 Ч 2. -С.125–130. DOI:10,17513(mgpfi.13304.IF-0,312. <https://s.applied-research.ru/pdf/2021/10/13304.pdf>
- 90 **Бакирова, А.А.** Синтез N-арил замещенных гликозил мочесвин / А.А. Бакирова. Б.К. Эрназарова // Известия НАН КР.-2012.-№1.-С.41-45.
- 91 **Ибрагимова, А.А.** Synthesis and prediction of biological activity of carbohydrate derivatives of 2,6-diphenyl-3-isopropyl-4-one [Tekst]/ А.А.Ибрагимова, Р.К.Сарымзакова, Л.С.Хаперская // SCIENTIFEC RESEARCH OF THE SCO COUNTRIES; SYNERGY AND INTEGRATION. International conference. Beijing China -2019. -P. 260-266.

- 92 **Ибрагимова, А.А.** Синтез углеводных производных гетероциклического ряда. [Текст] / А.А. Ибрагимова, Р.К. Сарымзакова, Л.С.Хаперская, Б.К. Сарымзакова // Вестник Кыргызского национального университета им. Ж. Баласагына. - 2023. -С. 45-52. <https://elibrary.ru/item.asp?id=54901302>
- 93 **Sarymzakova, R.** Nature and properties of carbohydrate derivatives of piperidin-4-one / R. Sarymzakova, B. Sarymzakova, L. Khaperskaya, A. Ibragimova, S. Sulyamanova // International Journal of Biological and Chemical Sciences. DOI:10/4314/ijbcs.v18i2.28 – 2024. - 18(2), -P.678-690.ISSN 1997-342X (Online) <https://elibrary.ru/item.asp?id=73435185>
- 94 **Эрназарова, Б. К.** Синтез углеводных 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// - 2022. – с.226.
- 95 **Хаперская, Л.С.** Влияние углеводного компонента синтезированных гетероциклических соединений на их биологическую активность [Текст] / Р.К. Сарымзакова, А.А. Ибрагимова, Б.К. Сарымзакова, // Journal of science. - Lyon - №35 France. - ISSN 3475-3281. - 2022. - С.11-17. <https://www.joslyon.com/ru/journal/>
- 96 **Сарымзакова, Р.К.** Синтез и биологическая активность N – (β – Д – глюкопиранозил - карбамоил) – диэтилендиамин/ Р.К. Сарымзакова, Ж.А. Джаманбаев, Б. Эрназарова, В.С. Дермугин// Вестник Кыргызского национального университета. – Выпуск 1. -Серия 3. Ест.-техн. Науки. - 2002. - С. 99 -102.
- 97 **Абдуллина, Г.М.** ИК-фурье спектроскопическое изучение некоторых п-гликозидов п-аминобензойной кислоты/ Г.М. Абдуллина, И.С. Черепанов // ФБГОУ «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск. - 2017

- 98 **Кимстач, Т. Б.** Применение современных ИК-Фурье спектрометров Nicolet и приставок для анализа полимеров/ Т.Б. Кимстач, С.В. Тихомиров // Пластические массы, - 2007. - №3.
- 99 **Морозов, А.Н.** Особенности работы с многоканальным ИК фурье-спектрометром/ А.Н.Морозов, А.А.Балашов, В.А.Вагин, А.И.Хорохорин, И.С.Голяк. // Радиооптика. МГТУ им. Н.Э. Баумана. Электрон. журн. - 2016. - № 06. -С. 75–81.
- 100 **Солдатенков, А.Т.** Основы органической химии лекарственных веществ/ А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Щендрик// - М: Мир, - 2013. - №6. - с.153.
- 101 **Саинова, Г.А.** Поиск новых фармакологически активных веществ в ряду производных пиперидина. [Текст] / Г.А. Саинова. Е.Б. Талисбаев, М.Б. Жарменова// Международный научно-исследовательский журнал -2013. - №8. - С.12-19.
- 102 **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.
- 103 **Поройков, В.В.** Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного/ В.В. Поройков// Химия в России, - 2000. - №2. - С. 8-12.
- 104 **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), - С. 11-14.
- 105 **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), - С.137-143.
- 106 **Поройков, В. В.** Компьютерный прогноз спектров биологической активности органических соединений: возможности и ограничения./ В. В. Поройков, Д. А. Филимонов, Т. А. Глоризова, А. А. Лагунин, Д. С. Дружиловский, А. В. Рудик, Л. А. Столбов, А. В. Дмитриев, О. А. Тарасова, С. М. Иванов, П. В. Погодина// -ISSN 1026-3500 Известия Академии наук. Серия химическая, -М.: - 2019, - № 12. - С. 2143-2154.
- 107 **Филимонов, Д.А.** Прогноз биологической активности органических соединений /Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Российский химический журнал. - 2006, - №2(L), - С.66-75.
- 108 **Хамитова, А. Е.** Обзор производных пиперидина и морфолина как перспективные источники биологически активных соединений/А.Е.Хамитова, Д.А.Берилло// Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2023;12(2): С.44–54. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-44-54>.
- 109 **Даиров, А.К.** Биологический скрининг природных соединений и их производных с применением PASS-прогнозирования./ А.К. Даиров, М.А. Романова, Р.Б. Сейдахметова, А.М. Альмагамбетов, С.С. Шорин, С.М. Адекенов, С. Войтех // Вестник Карагандинского университета. “Biology medicine geography Series” -2015. -С.10-15.
- 110 **Панина, О.О.** Расчет биологической активности соединений в программе PASS online / О.О. Панина, Р.Р. Газетдинов // Инновационная наука. – 2020. – № 3. – С. 13-15.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложения 1.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий
ЦЕНТРАЛЬНАЯ КОНТРОЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ

Адрес лаборатории: г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 186, тел. 25-15-05

Адрес заказчика: г. Бишкек, ул. 3-я Линия 25, тел. 91-99-89



ISO/IEC 17025
№ КГ 417/КЦА.НЛ.008
От: 03.08.2018 г.
Область аккредитации
на сайте: www.kca.gov.kg

Зам. зав. ЦКАЛ



Тологонов А.А.

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ

Наименование НД на образец и методы испытаний: ГФ XII, часть 1, стр.160

Наименование образца: 2,6 дифенил-3-изопропил-пиперидин-4-он, субстанция

Серия: опытный образец

Дата проведения испытания: 24.08.2021г. – 27.08.2021г.

Дата составления протокола: 27.08.2021г.

Количество препарата, взятого на испытания: 0,2 г

Израсходовано на испытания: 0,2 г

Наименование показателей	Ед. изм	Требования НД	Результаты испытаний	НД на методы испытаний	Методы испытаний
Микробиологическая чистота	КОЕ/г	Общее число аэробных бактерий не более 10^3 .	Общее число аэробных бактерий менее 10.	ГФ РФ XII, часть 1, с.160	Метод мембранной фильтрации

Примечание:

Протокол испытаний касается только образцов, подвергнутых испытанию, запрещаются любые виды воспроизведения протокола испытаний вне ЦКАЛ (копии не действительны)

За отбор образцов ЦКАЛ ответственности не несет.

Испытания выполнил ведущий специалист ЦКАЛ

Абдыкадыров А. А.

Испытания выполнил ведущий специалист ЦКАЛ

Бахшиян Е.И.

Конец протокола

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫ



КЫРГЫЗПАТЕНТ

ПАТЕНТ

№ 2066

Ойлоп табуунун аталышы: *N-алмашилган гамма-пиперидондор*

Патент ээси, өлкөсү: *Хаперская Л. С. (KG)*

Автору (авторлору): *Хаперская Л. С., Сарымзакова Р. К.,
Медетбекова Ж. М., Ибрагимова А. А. (KG)*

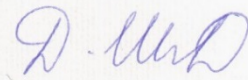
Өтүнмөнүн № *20170127.1*

Ойлоп табуунун артыкчылыгы: *2017-жыл, 17-ноябрь*

Кыргыз Республикасынын Ойлоп табууларынын мамлекеттик
реестринде катталган: *2018-жылдын 31-майында*

KYRGYZPATENT

Ушул ойлоп табууга берилген өтүнмө ээси (патент ээси) жоопкер
болгон патент Кыргыз Республикасынын аймагында ойлоп табууга
ээлик кылууга, аны пайдаланууга, тескөөгө, ошондой эле аны
башка адамдардын пайдалануусуна тыюу салууга патент ээсинин
өзгөчө укугун ырастайт

Төрага  *Д. Молдошева*



КЫРГЫЗСКАЯ РЕСПУБЛИКА



КЫРГЫЗПАТЕНТ

ПАТЕНТ

№ 2066

Название изобретения: *N-замещенные гамма-пиперидоны*

Патентовладелец, страна: *Хаперская Л. С. (KG)*

Автор (авторы): *Хаперская Л. С., Сарымзакова Р. К.,
Медетбекова Ж. М., Ибрагимова А. А. (KG)*

Заявка № *20170127.1*

Приоритет изобретения: *17 ноября 2017 года*

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений
Кыргызской Республики: *31 мая 2018 года*

Патент под ответственность заявителя (владелец)
на данное изобретение удостоверяет исключительное
право патентовладельца на владение, использование
а также запрещение использования другими лицами
на территории Кыргызской Республики

Приложения 3.

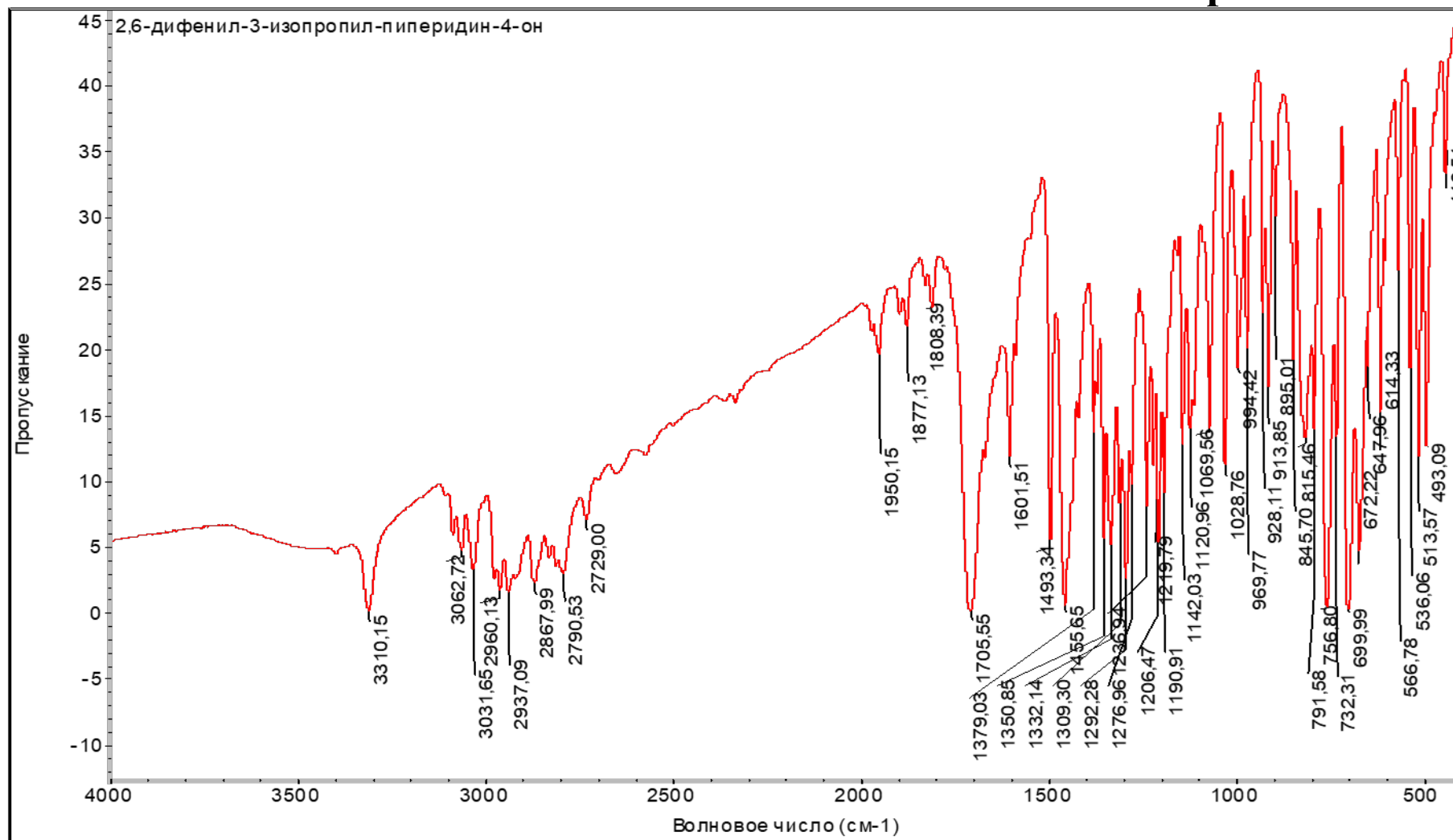


Рисунок 1. ИК – спектр 2,6-ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

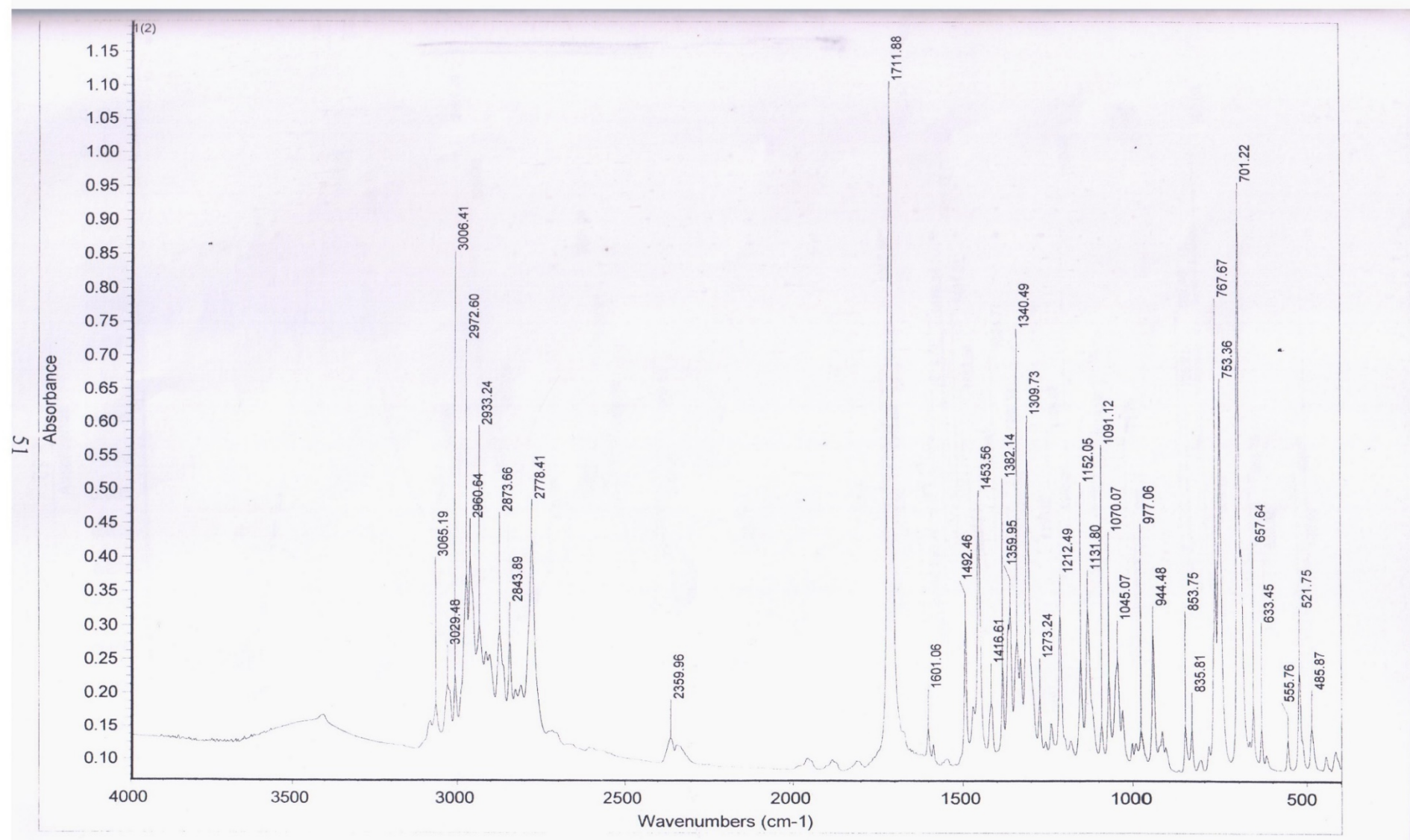


Рисунок 2. ИК – спектр N – МЕТИЛ-2,6- ДИФЕНИЛ – 3- ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4- ОНА [67,76]

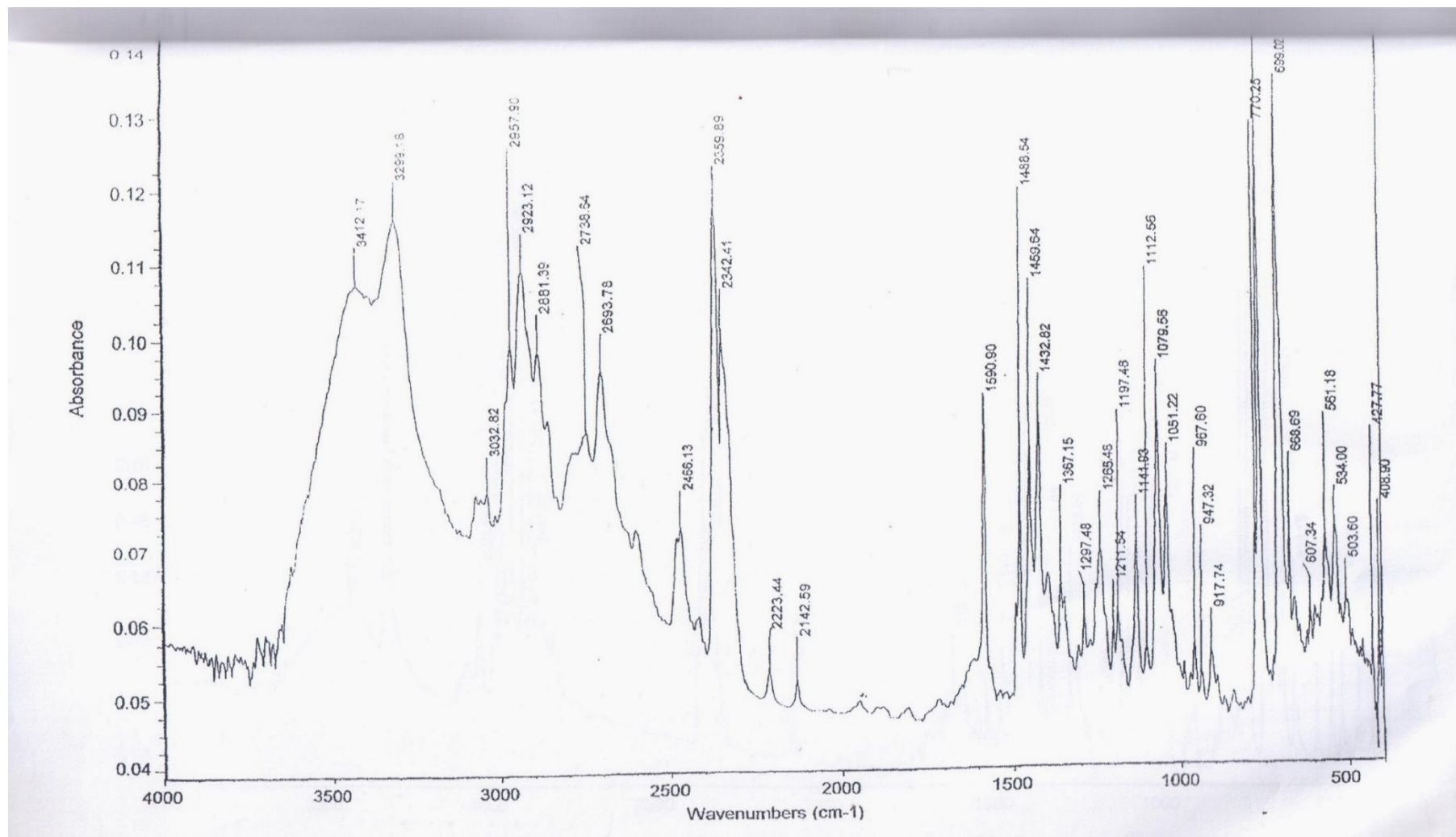


Рисунок 3. ИК – спектр N – МЕТИЛ – 2,6 – ДИФЕНИЛ -3 – ИЗОПРОПИЛ – 4 – ФЕНИЛЭТИНИЛПИПЕРИДИН – ОЛ (E)[67,76]

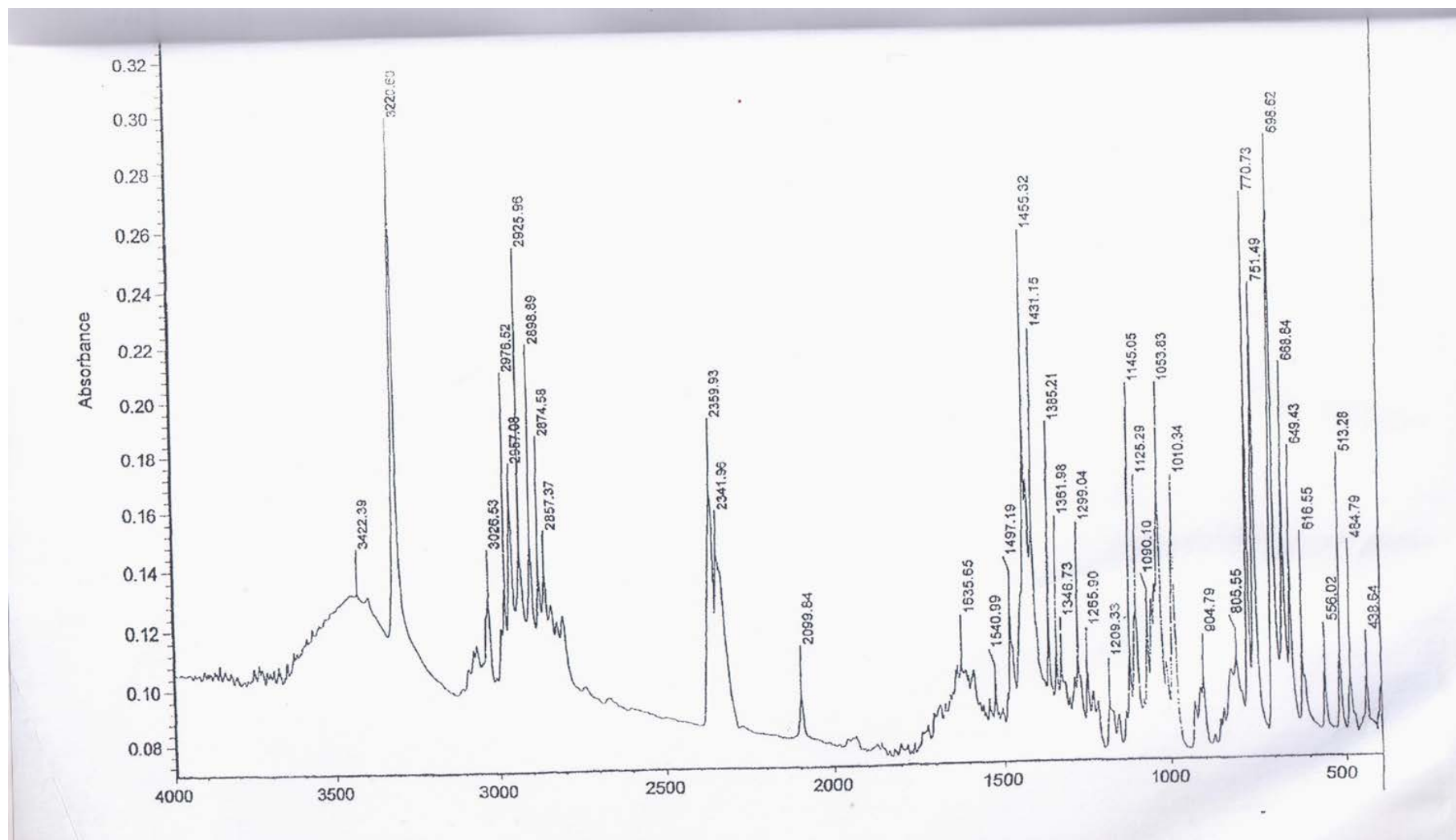


Рисунок 4. ИК – спектр N – МЕТИЛ – 2,6 – ДИФЕНИЛ -3 – ИЗОПРОПИЛ – 4 – ФЕНИЛЭТИНИЛПИПЕРИДИН – ОЛ (А)[67,76]

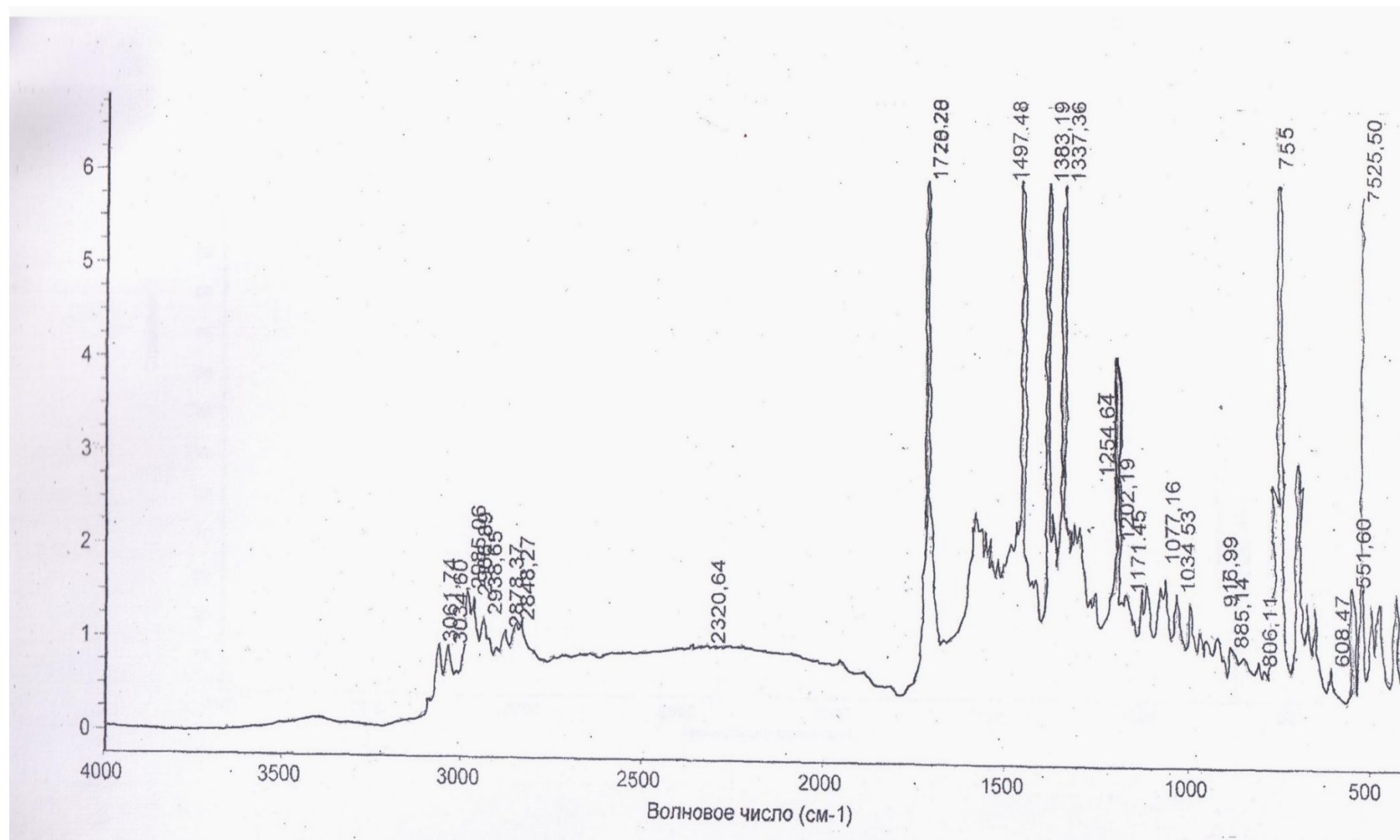


Рисунок 5. ИК – спектр N – ЭТИЛ – 2,6- ДИФЕНИЛ – 3- ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4- ОНА[67]

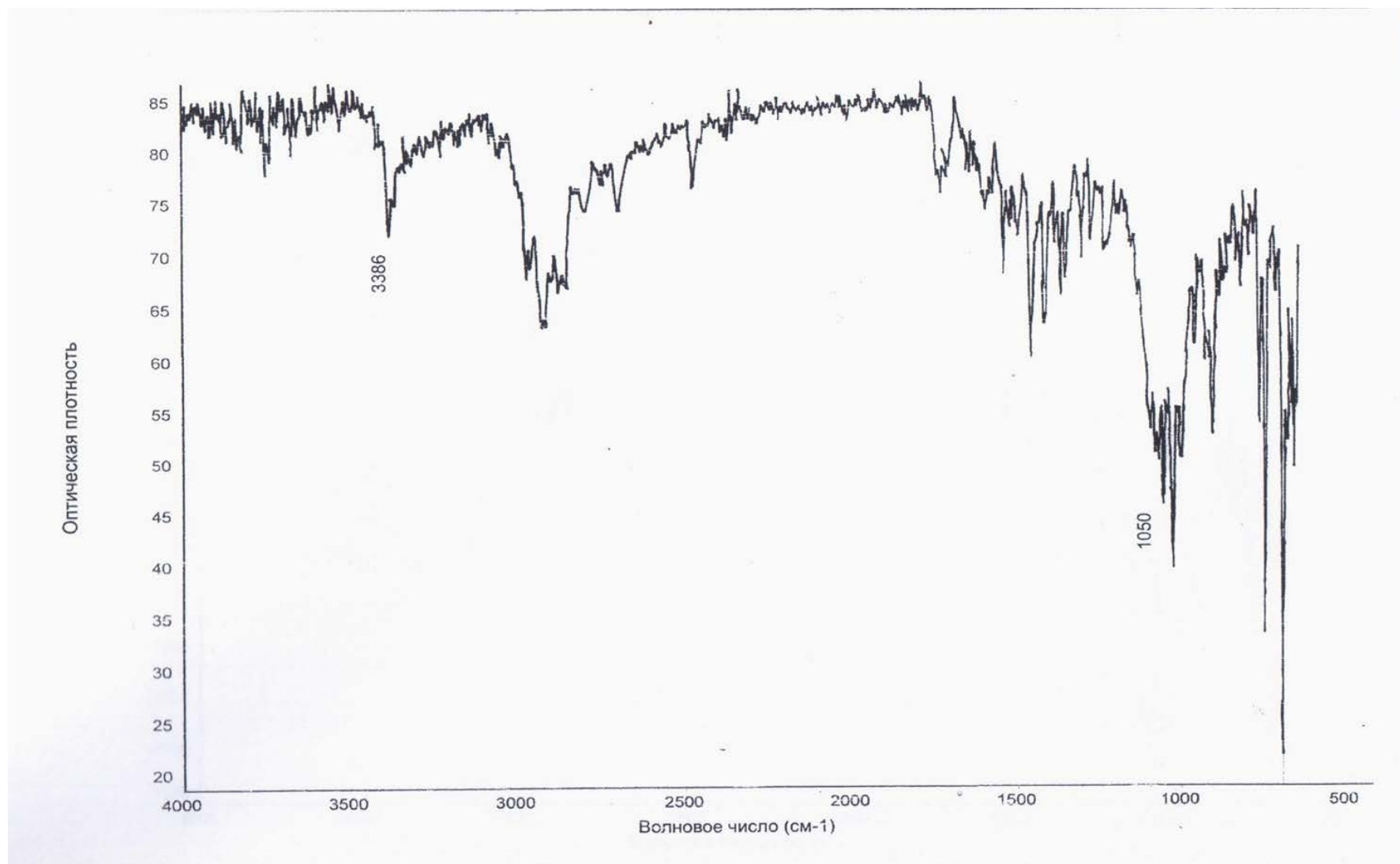


Рисунок 6. ИК – спектр N – ЭТИЛ – 2,6 – ДИФЕНИЛ- 3 – ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4 - ОЛ (Е)

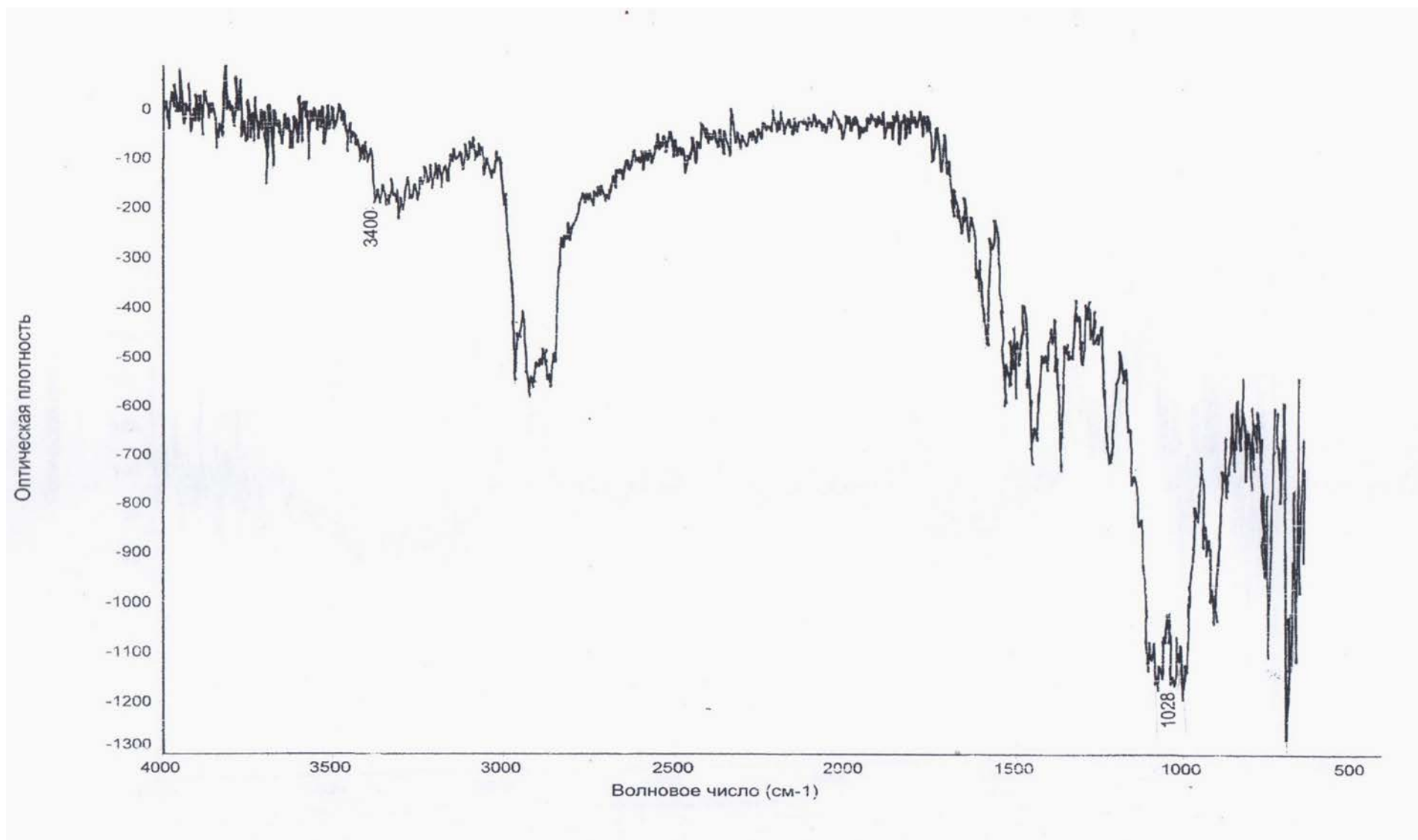


Рисунок 7. ИК – спектр N – ЭТИЛ – 2,6 – ДИФЕНИЛ- 3 – ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4 - ОЛ (А)

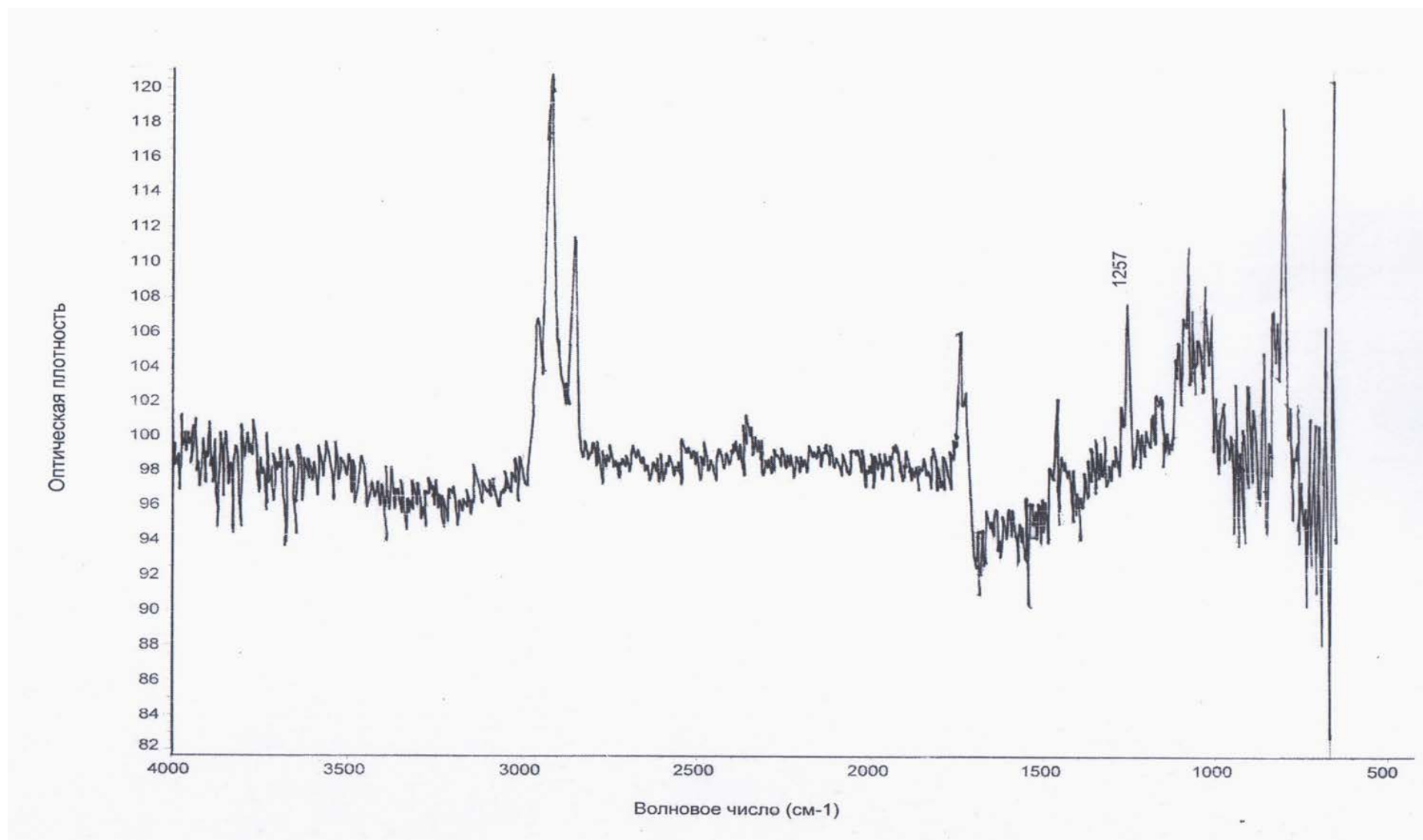


Рисунок 8. ИК – спектр N – ЭТИЛ – 2,6 – ДИФЕНИЛ- 3 – ИЗОПРОПИЛ – 4 – О – БЕНЗОИЛПИПЕРИДИН (Е)

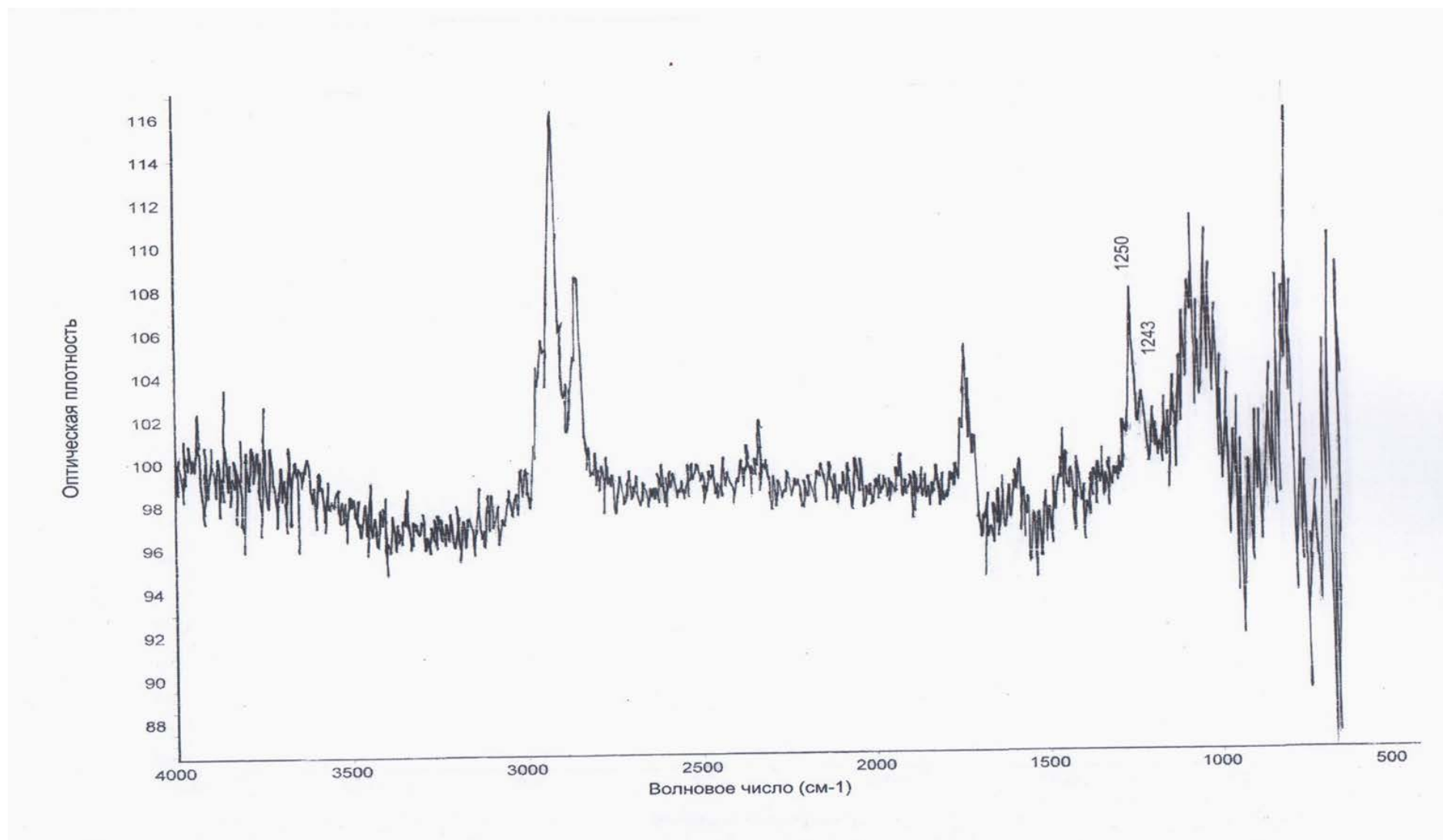


Рисунок 9. ИК – спектр N – ЭТИЛ – 2,6 – ДИФЕНИЛ- 3 – ИЗОПРОПИЛ – 4 – О – БЕНЗОИЛПИПЕРИДИН (А)

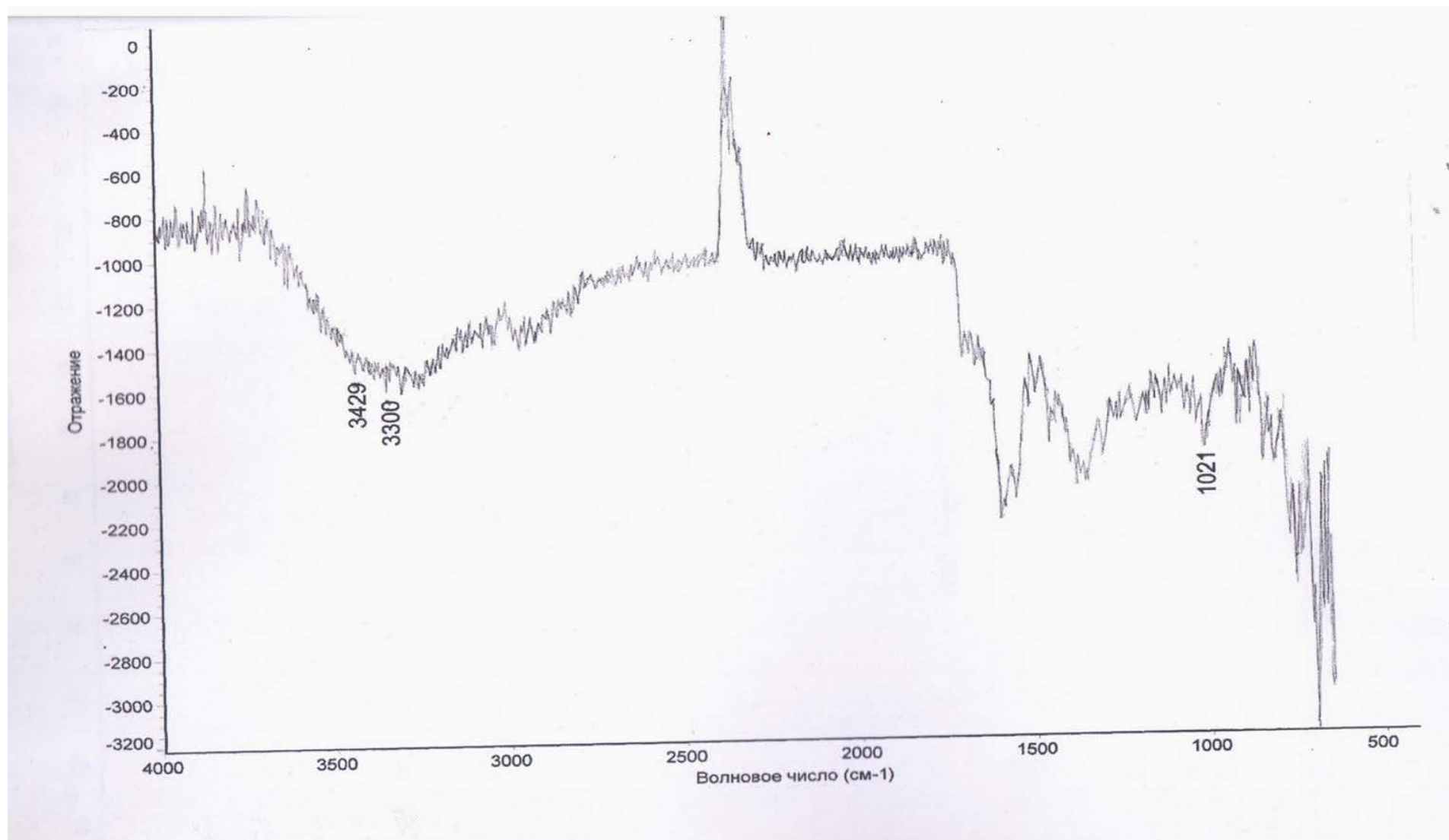


Рисунок 10. ИК – спектр N – ЭТИЛ – 2,6- ДИФЕНИЛ – 3- ИЗОПРОПИЛ – 4 - ЭТИНИЛПИПЕРИДИН – 4-ОЛ (Е)

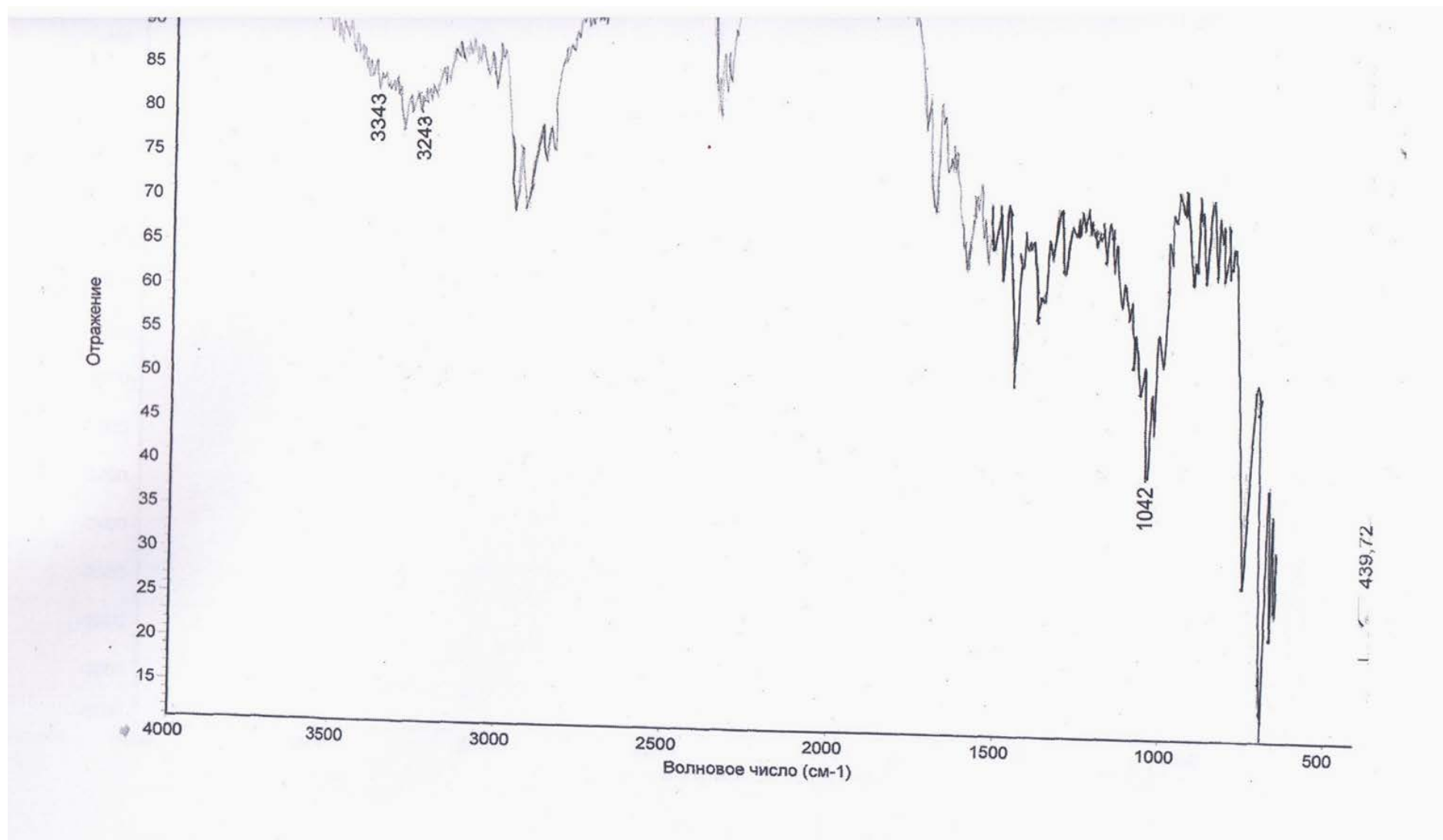
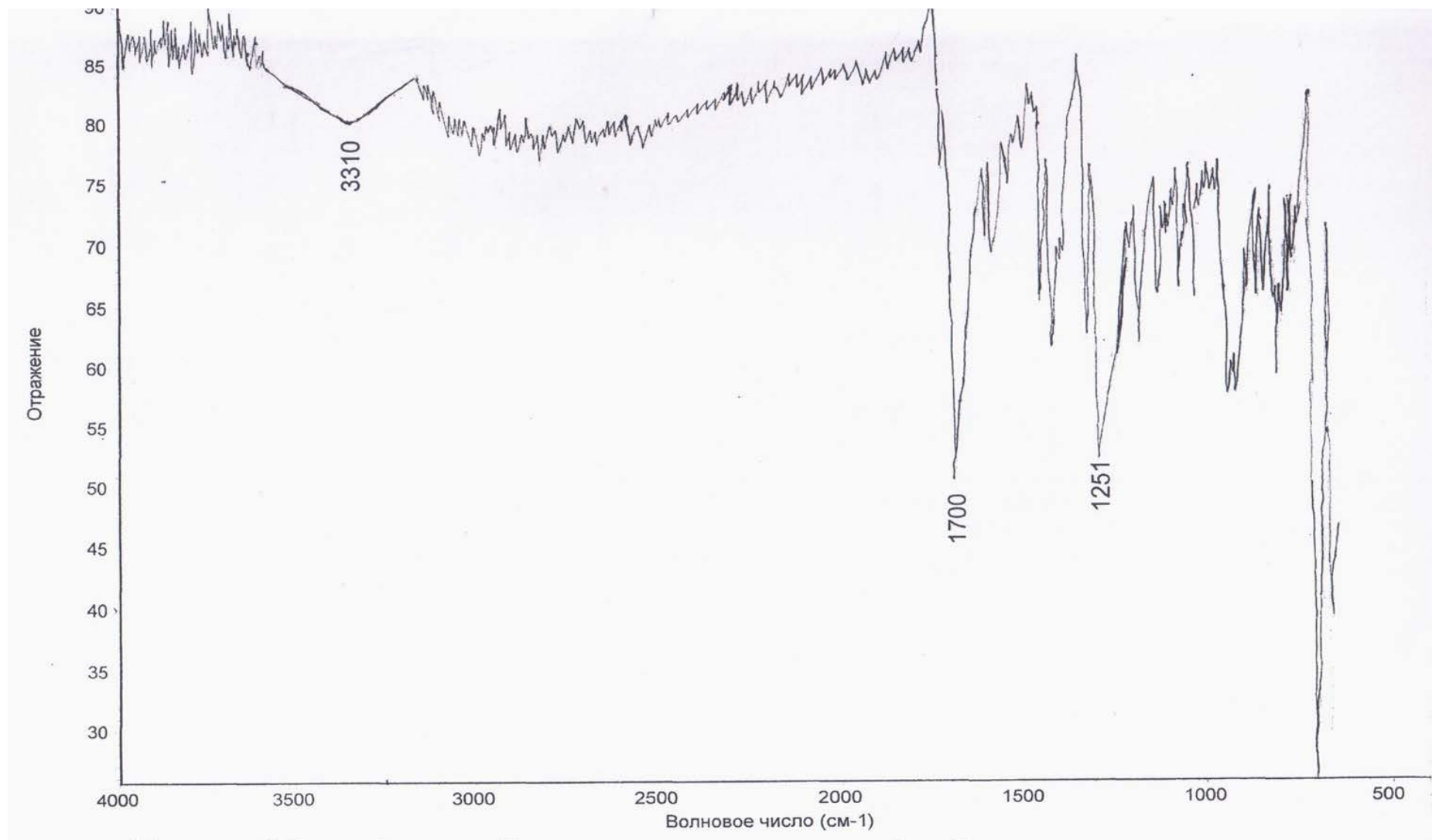


Рисунок 11. ИК – спектр N – ЭТИЛ – 2,6- ДИФЕНИЛ – 3- ИЗОПРОПИЛ – 4 - ЭТИНИЛПИПЕРИДИН – 4-ОЛ (А)



**Рисунок 12. ИК – спектр N – ЭТИЛ – 2,6- ДИФЕНИЛ – 3- ИЗОПРОПИЛ – 4 – ЭТИНИЛ- 4 О -
БЕНЗОИЛПИПЕРИДИН (Е)**

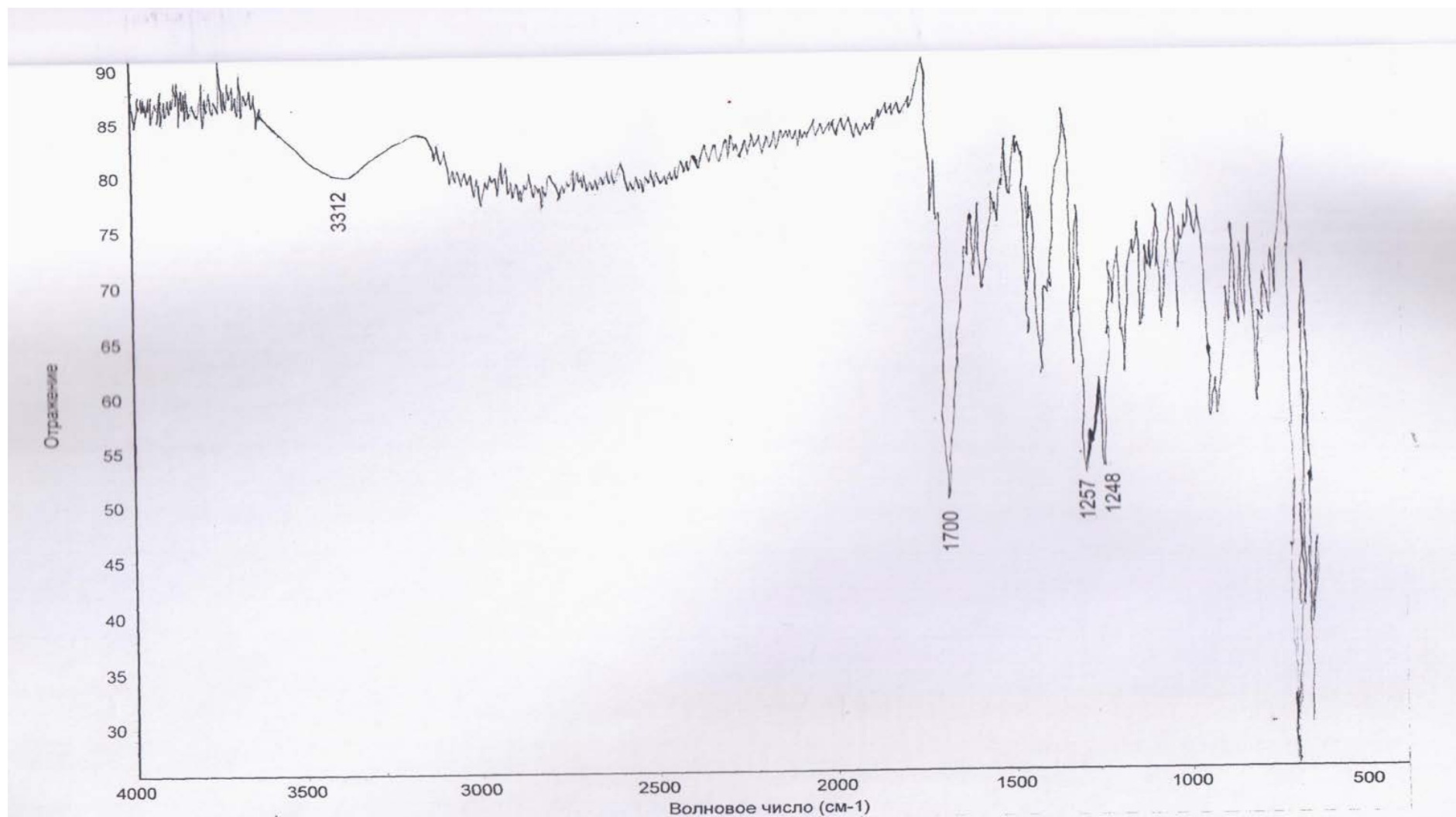


Рисунок 13. ИК – спектр N – ЭТИЛ – 2,6- ДИФЕНИЛ – 3- ИЗОПРОПИЛ – 4 – ЭТИНИЛ- 4 О - БЕНЗОИЛПИПЕРИДИН (А)

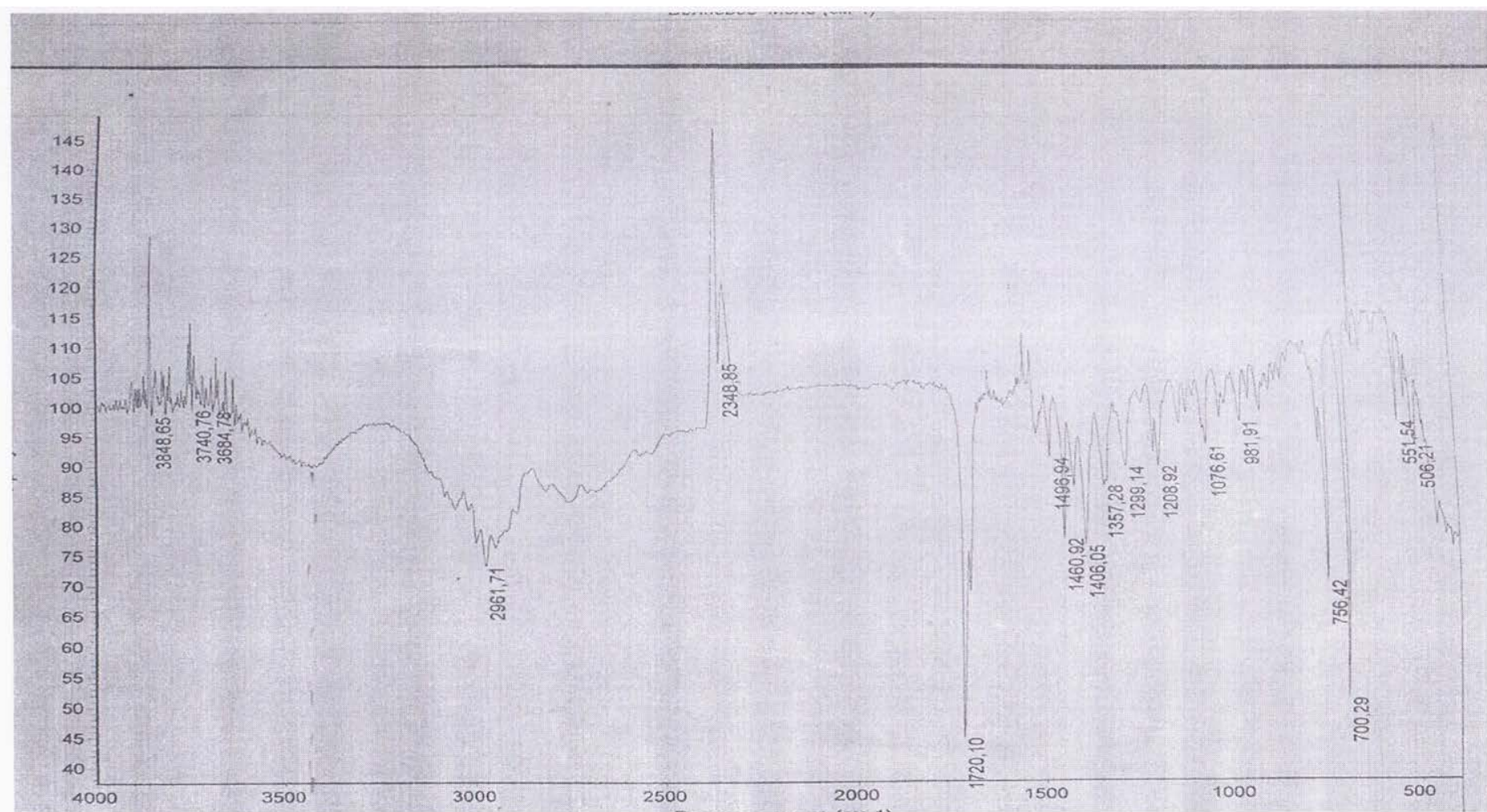


Рисунок 14. ИК – спектр N- (3' - М -НИТРОФЕНИЛ- 3' - ОКСОПРОПИЛ)-2,6- ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

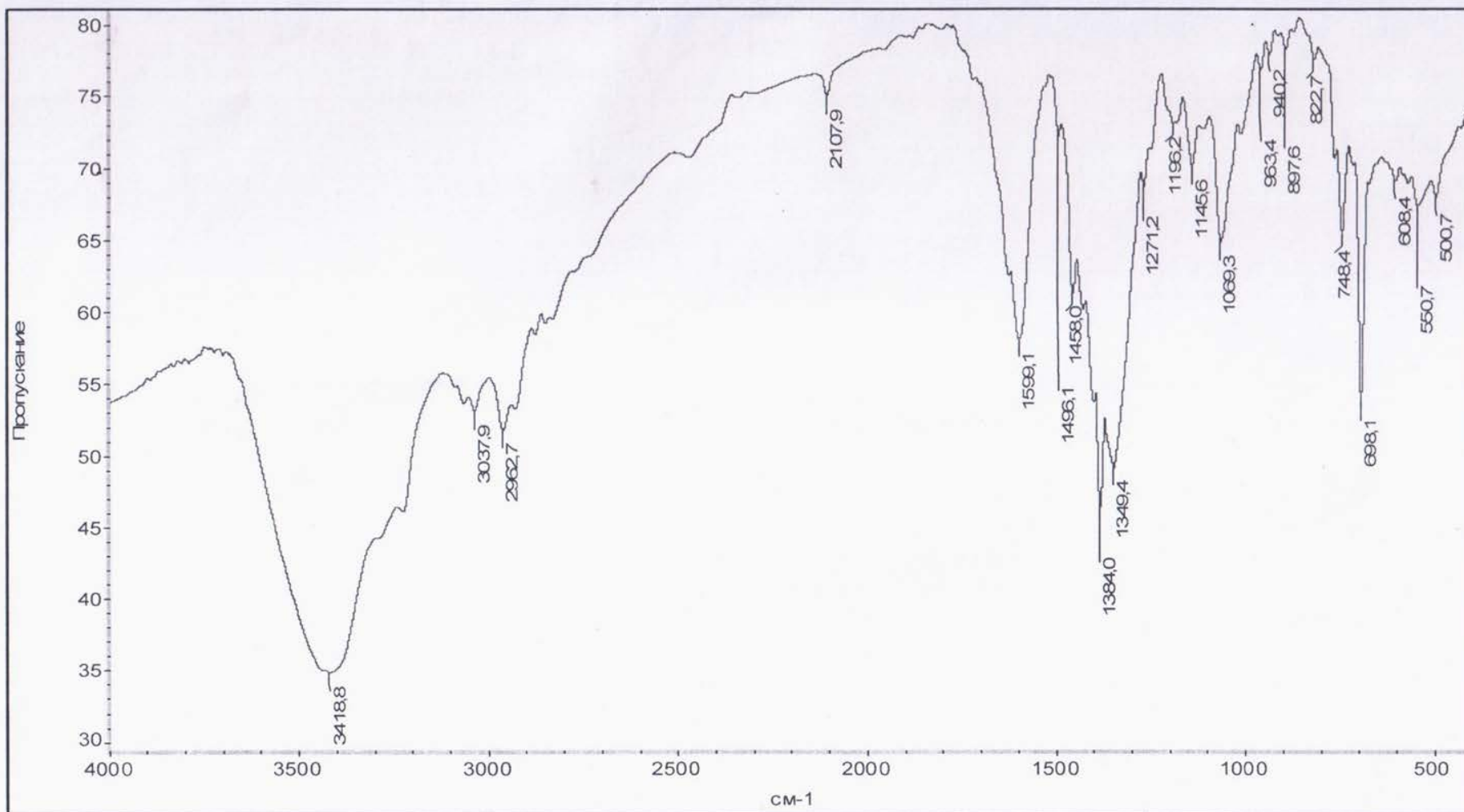


Рисунок 15. ИК – спектр N- (3' - М -НИТРОФЕНИЛ- 3' - ОКСОПРОПИЛ)-2,6- ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПИЛ-4 - ЭТИНИЛПИПЕРИДИН-4-ОЛА (Е)

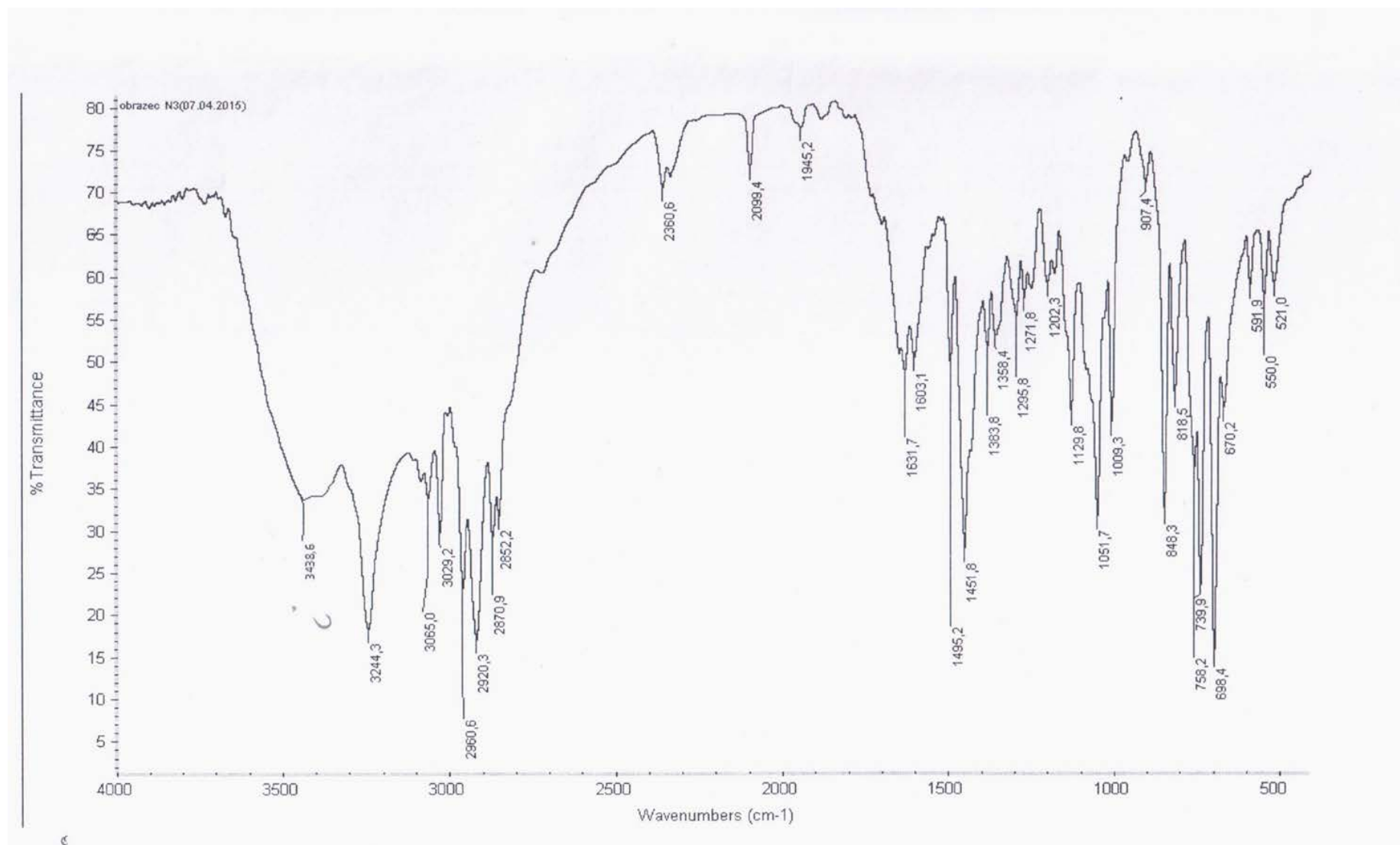


Рисунок 16. ИК – спектр N- (3' - М -НИТРОФЕНИЛ- 3' - ОКСОПРОПИЛ)-2,6- ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПИЛ-4 - ЭТИНИЛПИПЕРИДИН-4-ОЛА (А)[70]

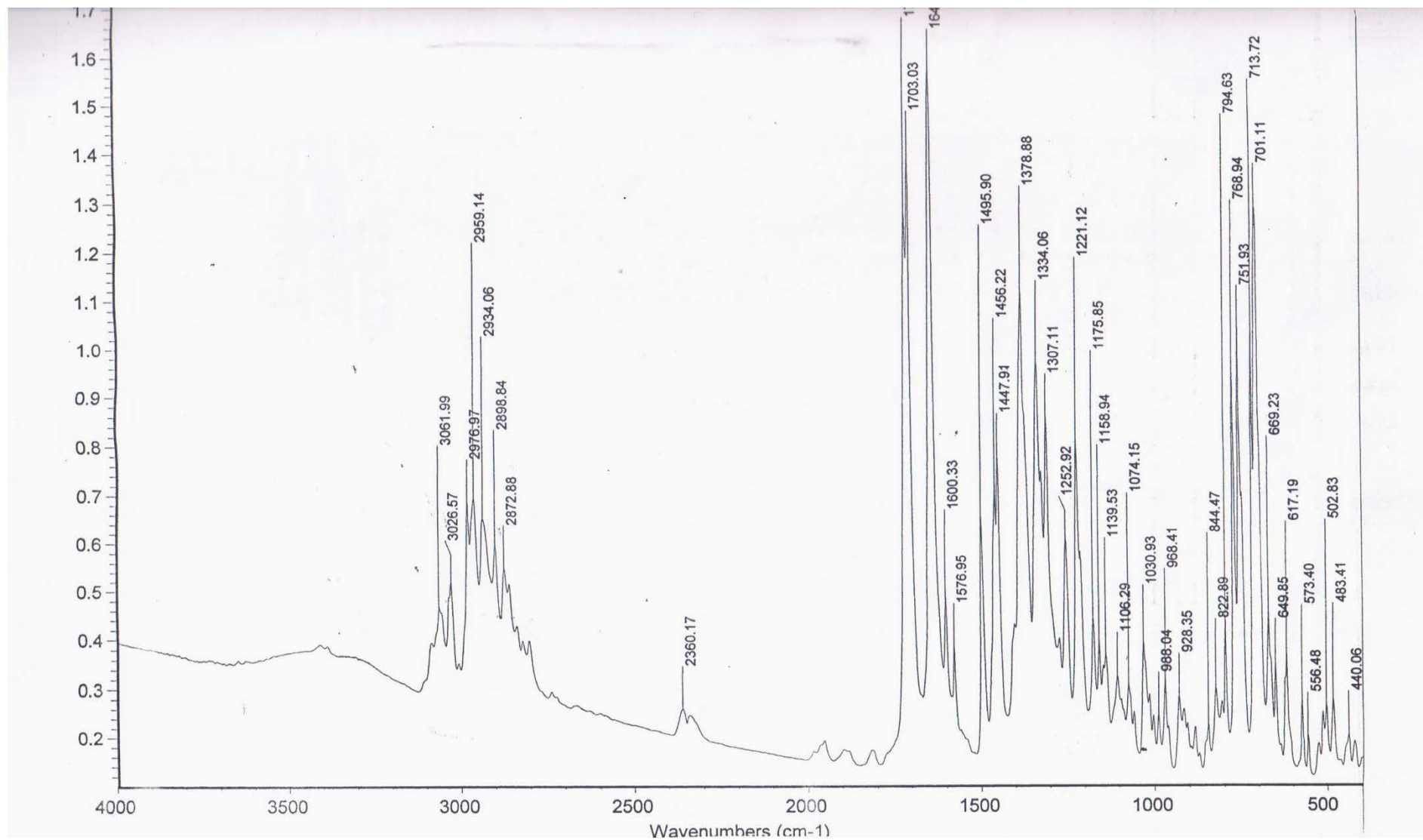


Рисунок 17. ИК – спектр N – БЕНЗИЛ – 2,6 – ДИФЕНИЛ- 3 – ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4 – ОНА

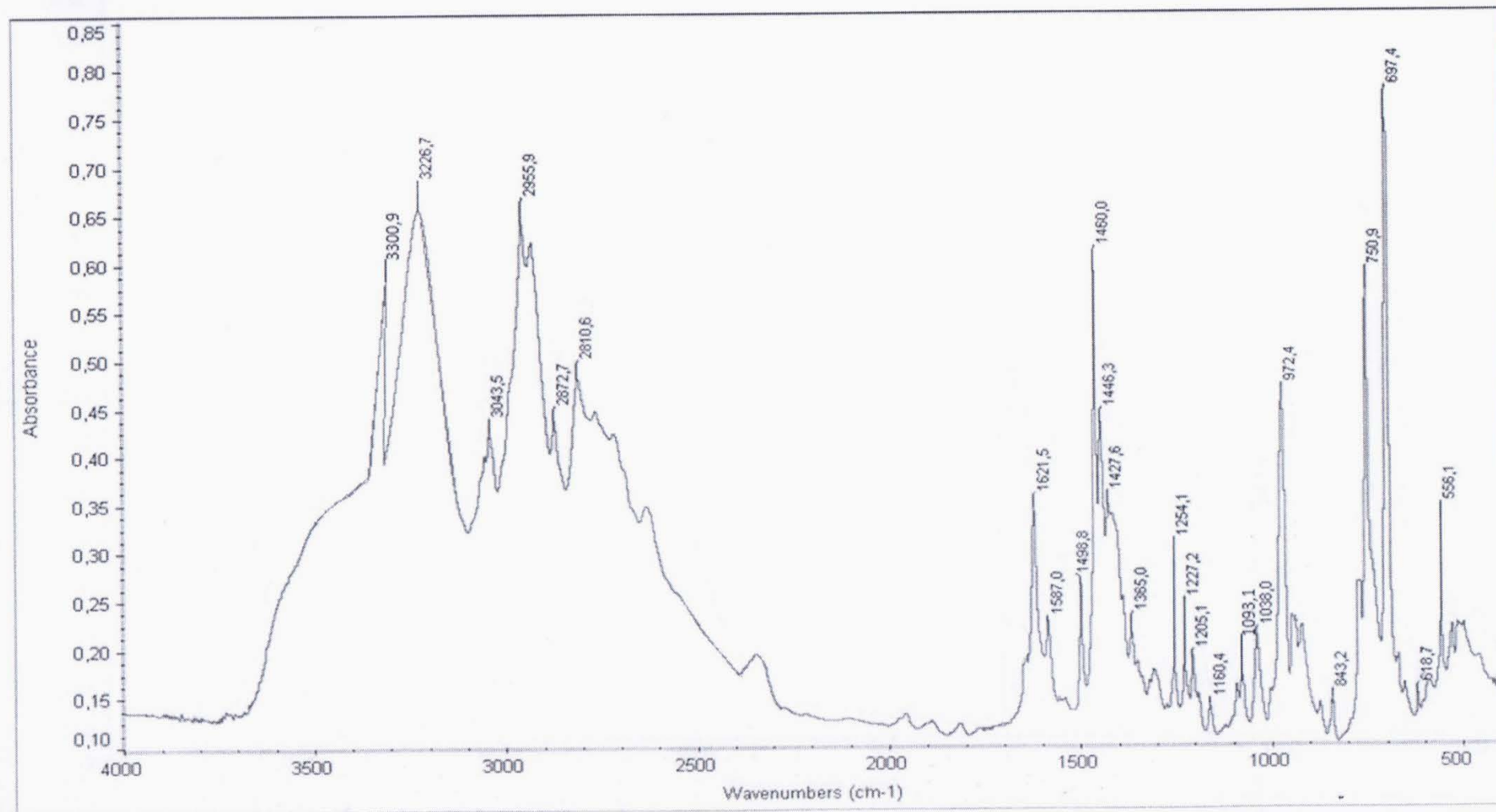


Рисунок 18. ИК – спектр ОКСИМ N – БЕНЗИЛ – 2,6 – ДИФЕНИЛ- 3 – ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4 – ОНА

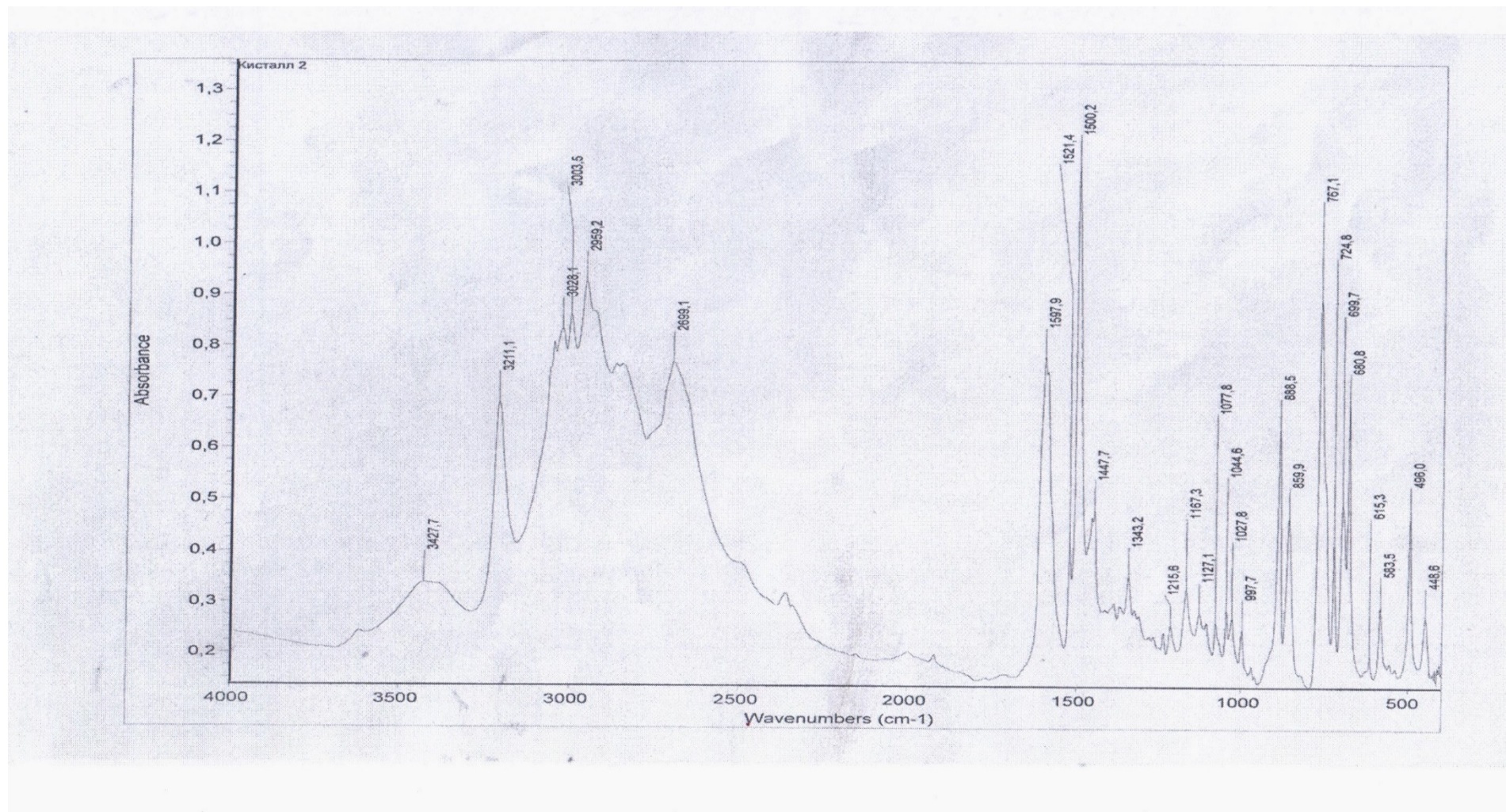


Рисунок 19. ИК – спектр ФЕНИЛГИДРАЗОН N – БЕНЗИЛ – 2,6 – ДИФЕНИЛ- 3 – ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4 – ОНА

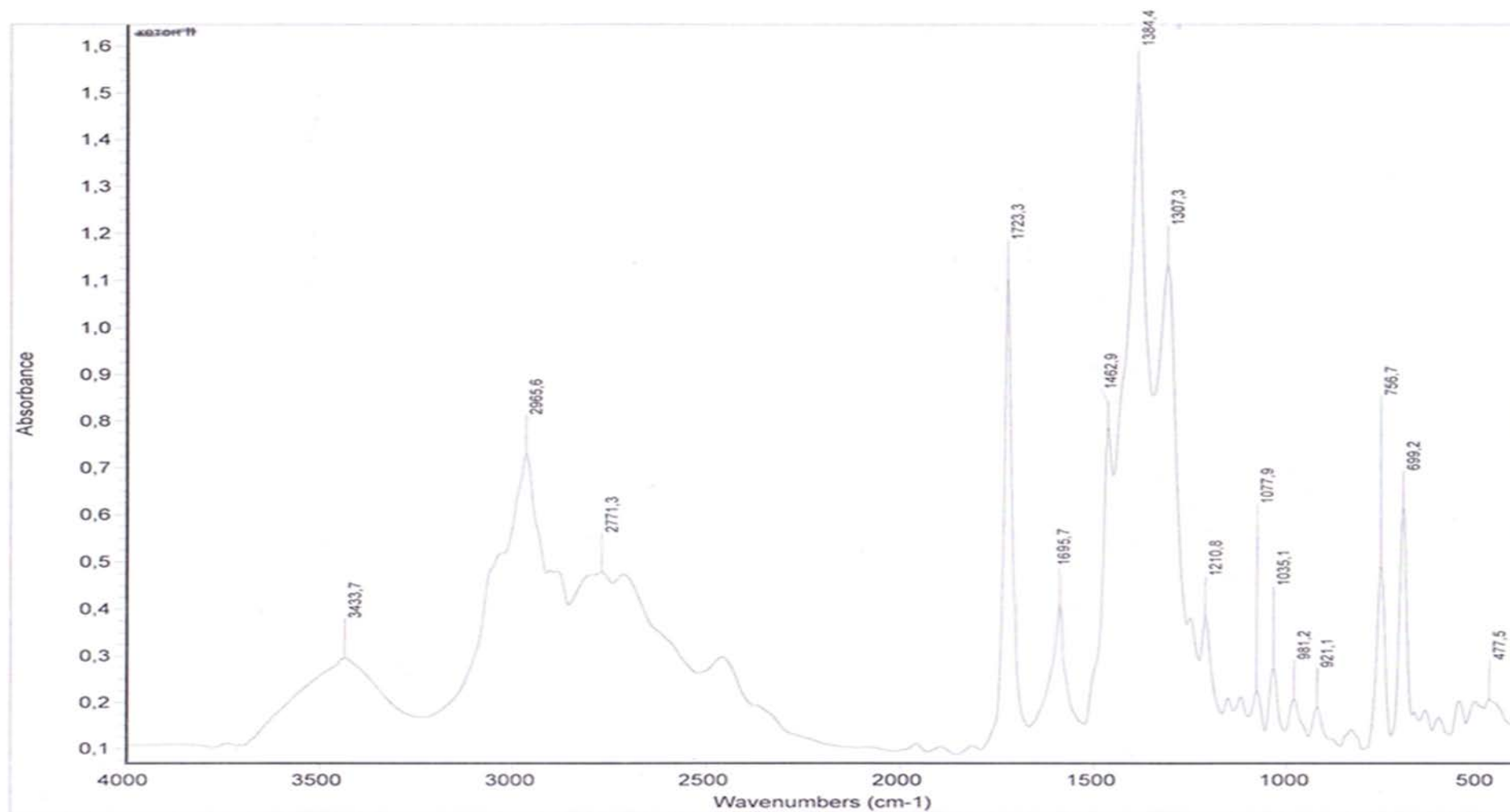


Рисунок 20. ИК – спектр N - (2' - МЕТИЛ- 3' - ОКСОБУТИЛ) - 2,6 - ДИФЕНИЛ - 3 - ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН - 4 - ОНА

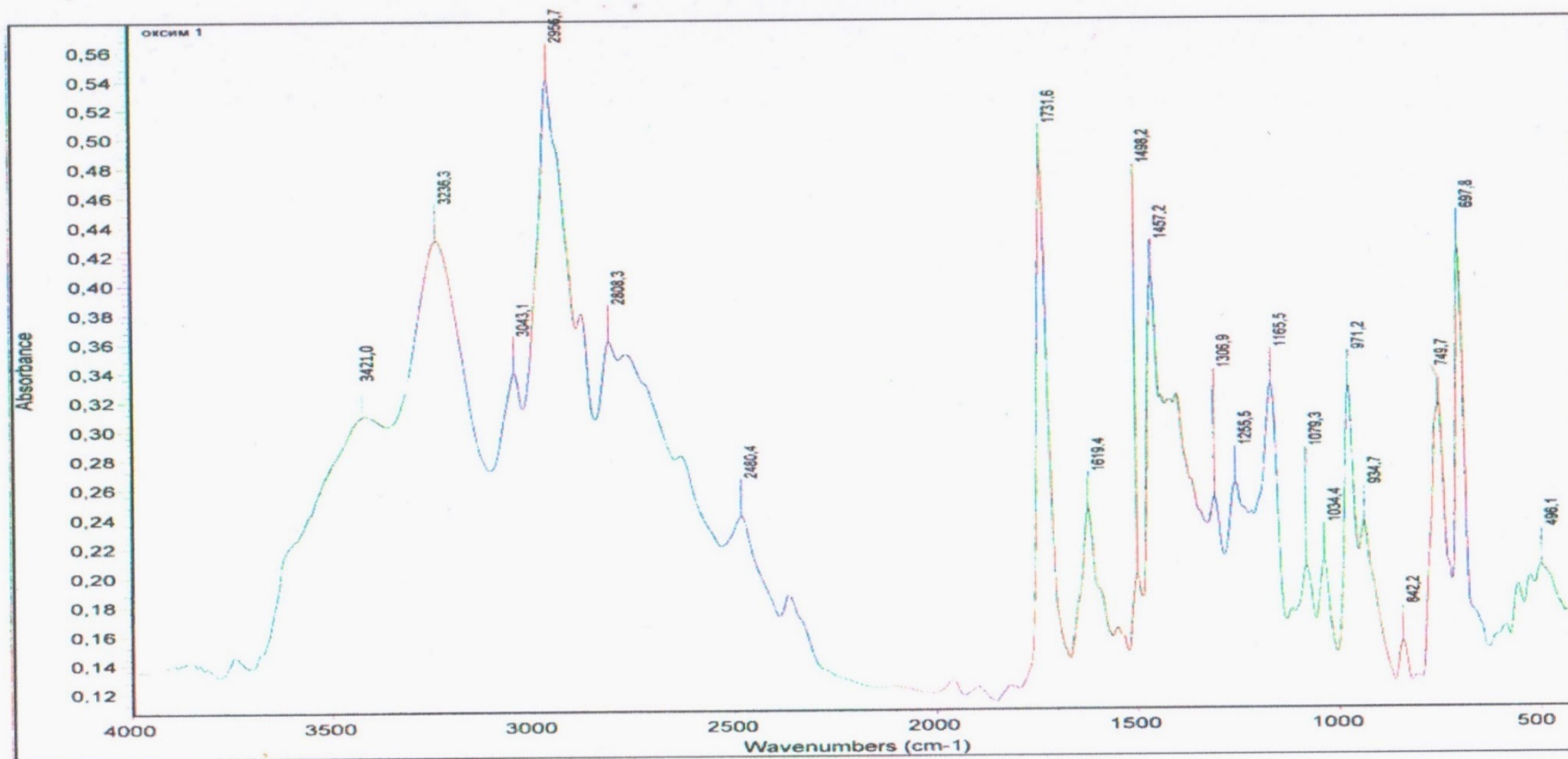


Рисунок 21. ИК – спектр ОКСИМ N - (2'- МЕТИЛ- 3' - ОКСОБУТИЛ) - 2,6 - ДИФЕНИЛ - 3 - ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН - 4 – ОНА

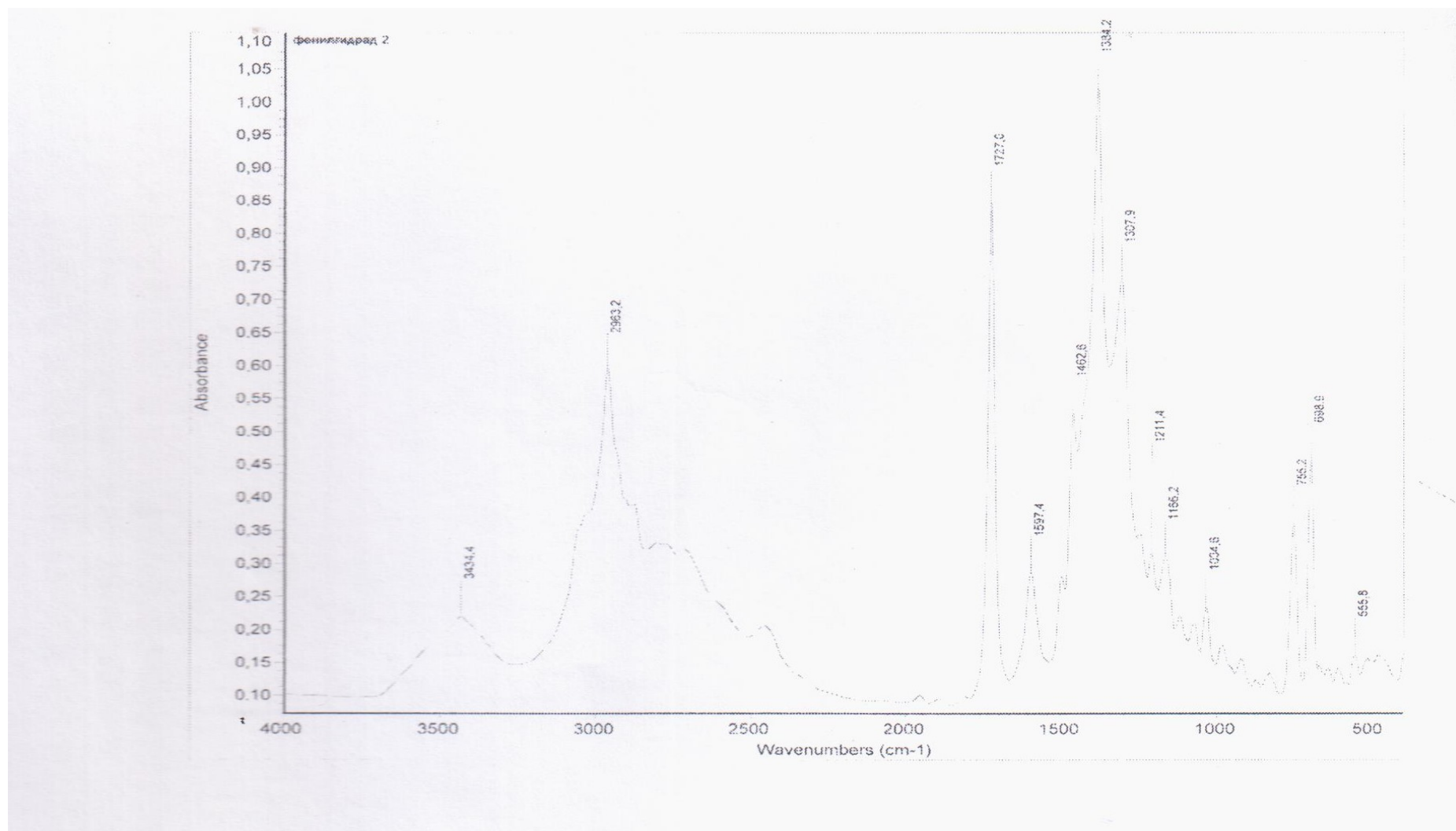


Рисунок 22. ИК – спектр ФЕНИЛГИДРАЗОН N - (2'- МЕТИЛ- 3' - ОКСОБУТИЛ) - 2,6 - ДИФЕНИЛ - 3 - ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН - 4 – ОНА

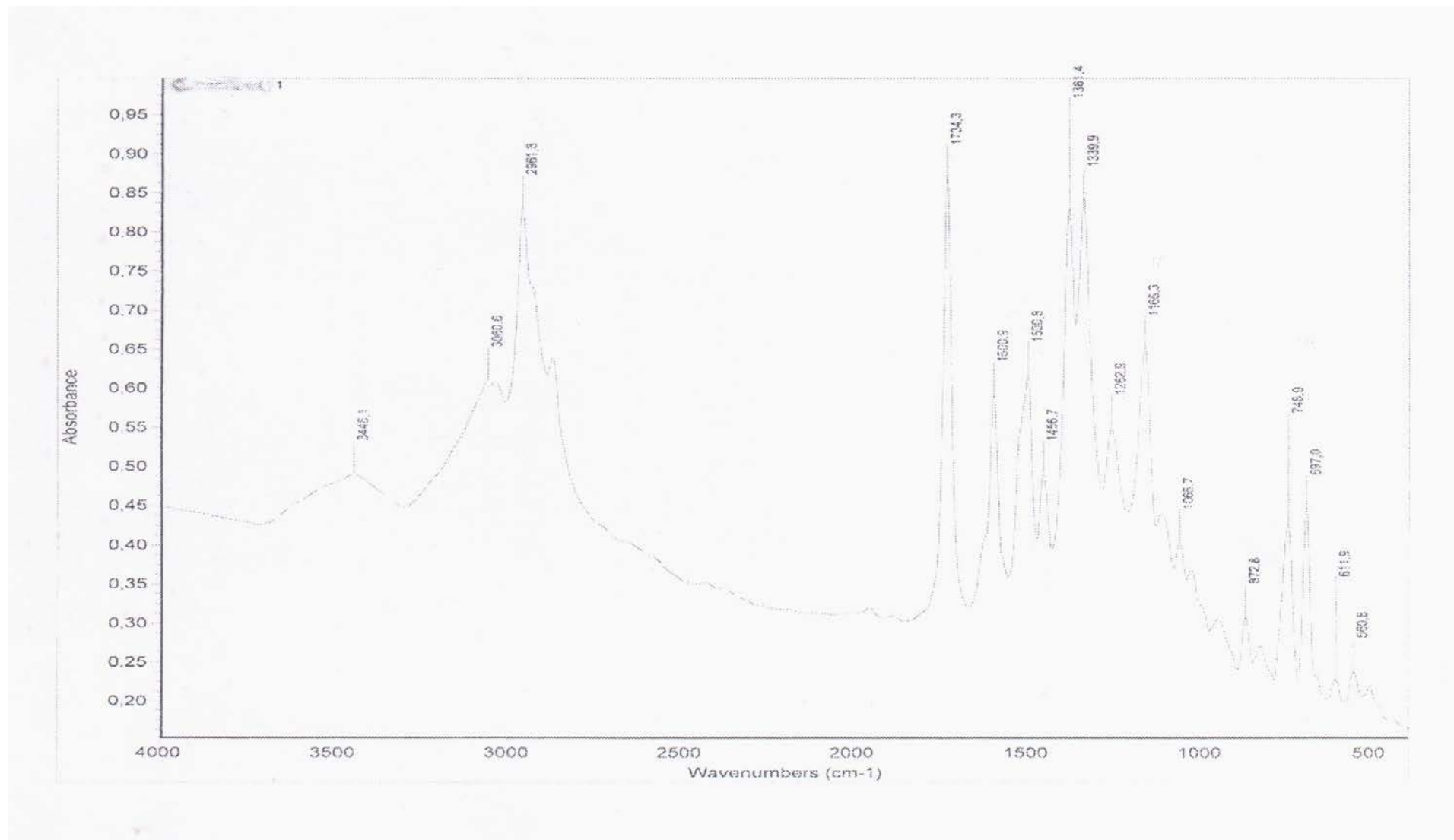


Рисунок 23. ИК – спектр СЕМИКАРБАЗОН N - (2'- МЕТИЛ- 3' - ОКСОБУТИЛ) - 2,6 - ДИФЕНИЛ - 3 - ИЗОПРОПИЛ - ПИПЕРИДИН - 4 – ОНА

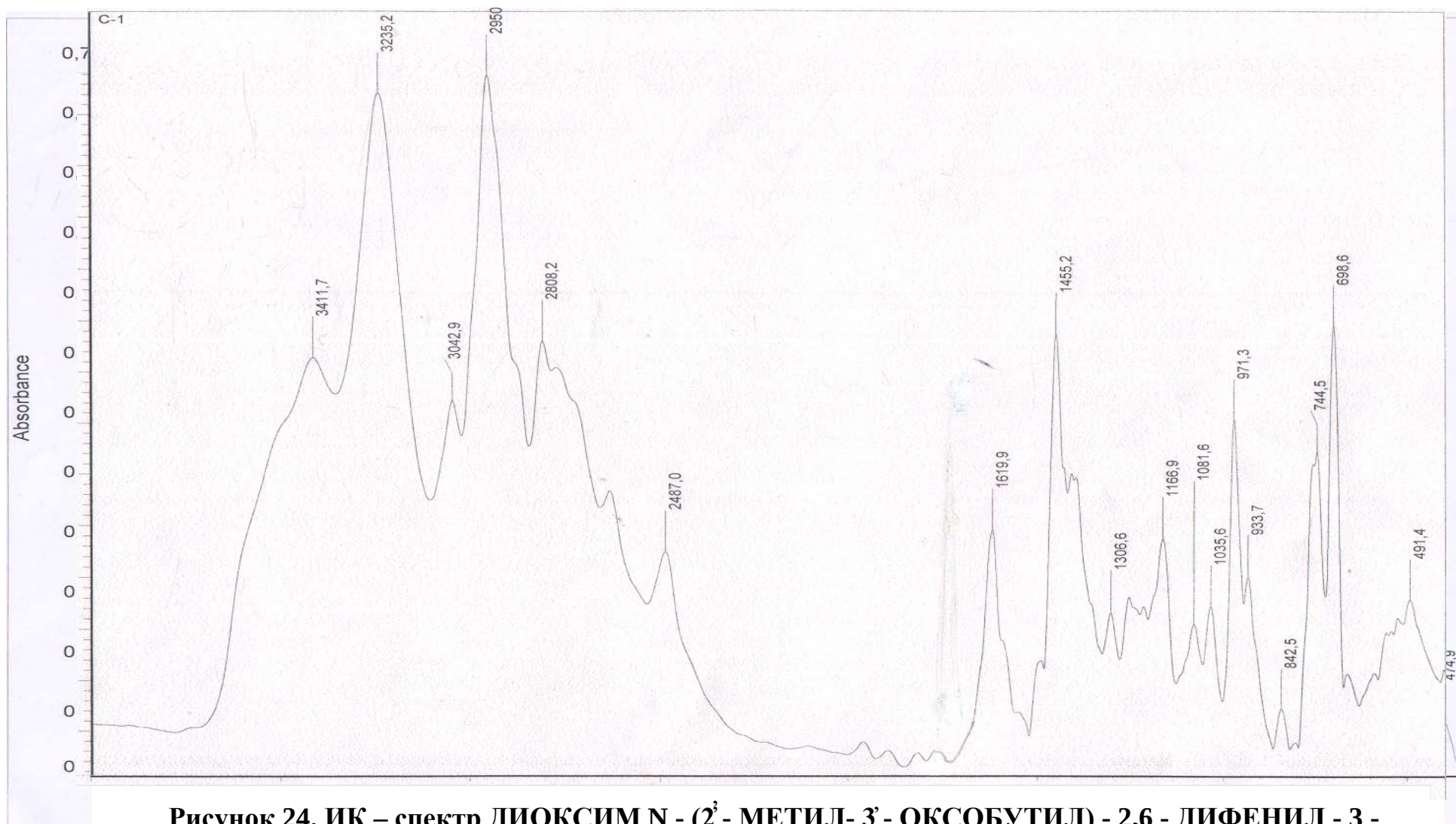


Рисунок 24. ИК – спектр ДИОКСИМ N - (2'- МЕТИЛ- 3' - ОКСОБУТИЛ) - 2,6 - ДИФЕНИЛ - 3 - ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН - 4 - ОНА

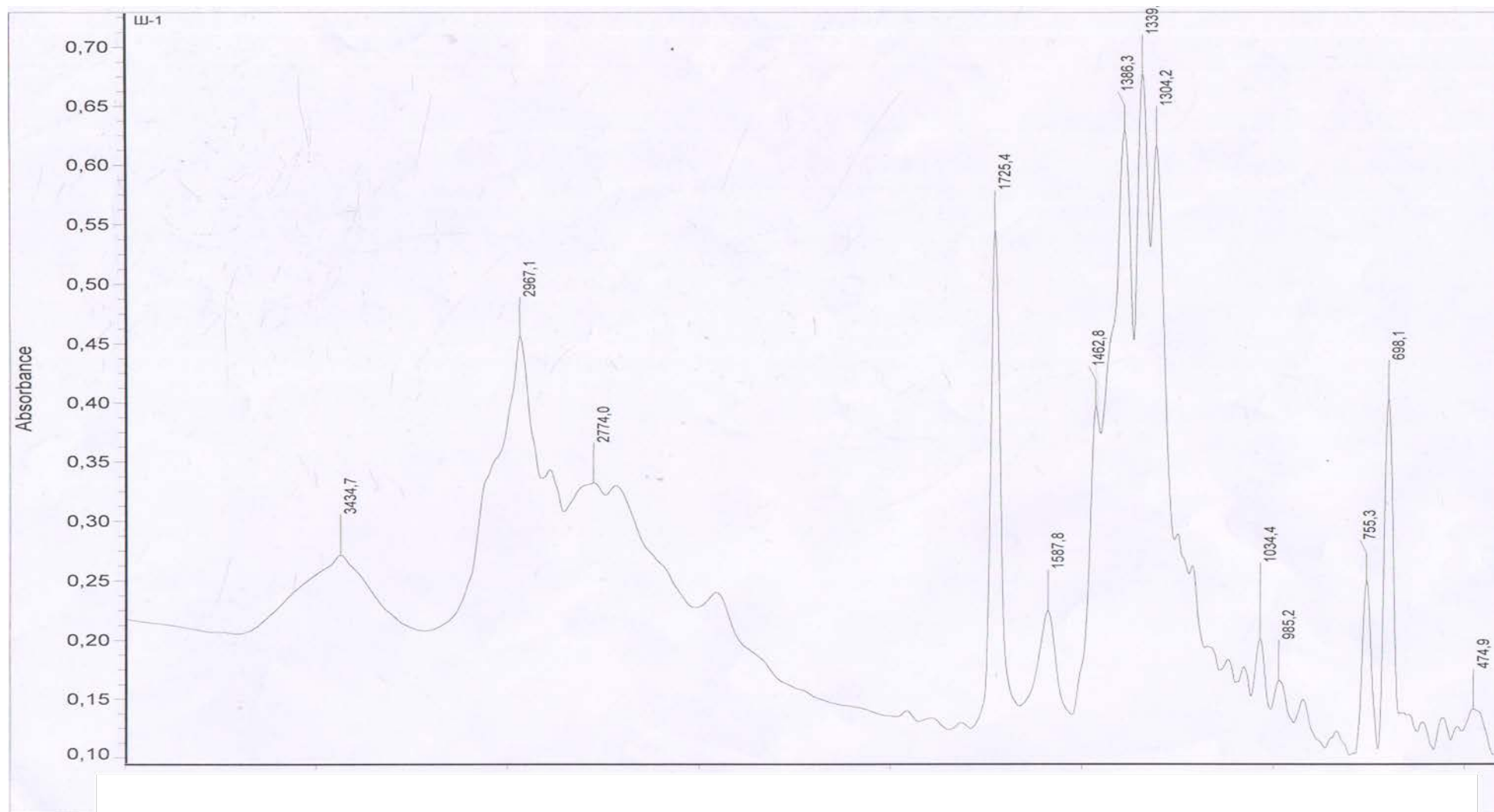


Рисунок 25. ИК – спектр ДИСЕМИКАРБАЗОН N-(2'-МЕТИЛ-3-ОКСОБУТИЛ)-2,6 ДИФЕНИЛ 3-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

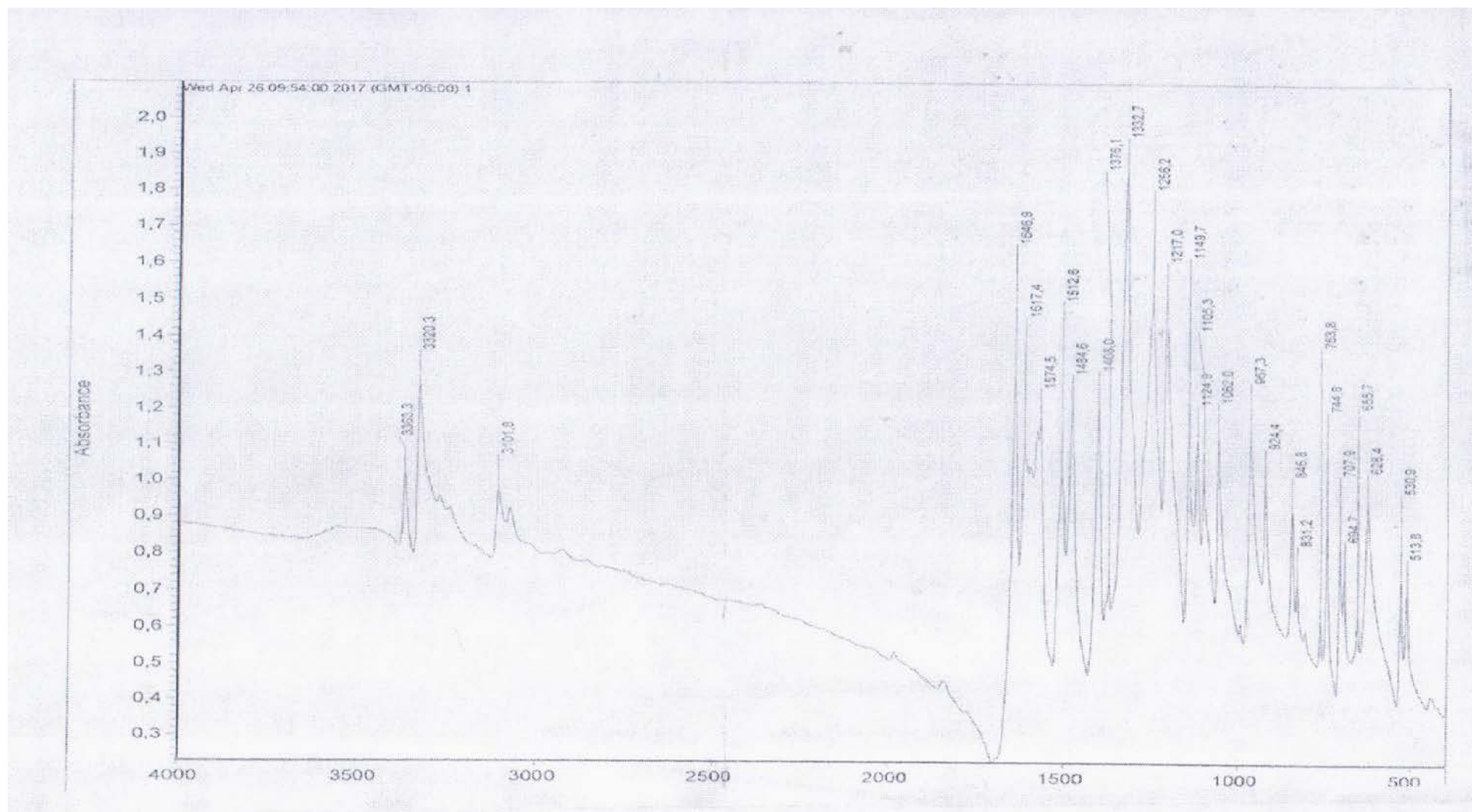


Рисунок 26. ИК – спектр ДИГИДРАЗОН N - (2'- МЕТИЛ- 3' - ОКСОБУТИЛ) - 2,6 - ДИФЕНИЛ - 3 - ИЗОПРОПИЛ - ПИПЕРИДИН - 4 – ОНА[83,86]

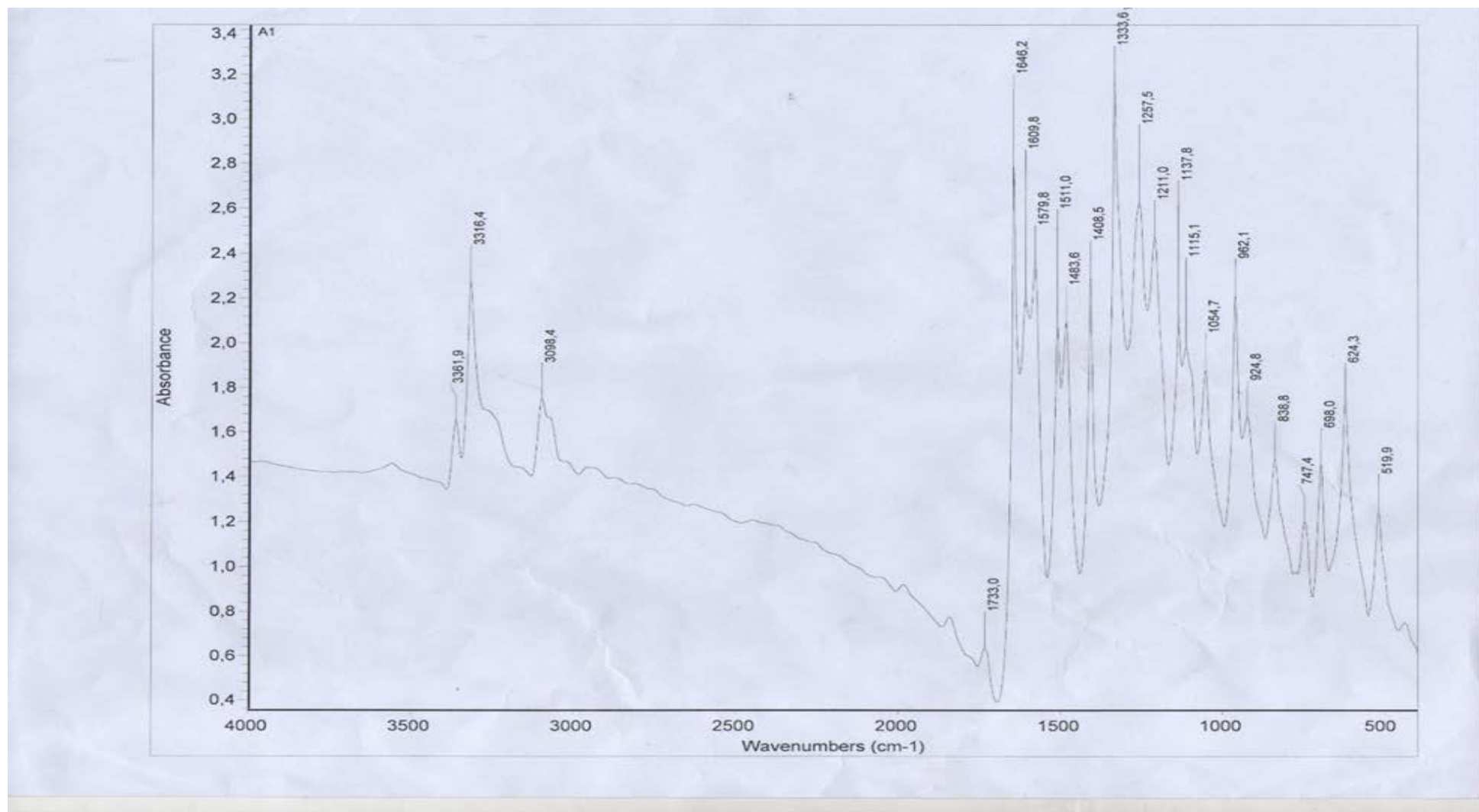


Рисунок 27. ИК – спектр ДИ - 2,4 - ДИНИТРОФЕНИЛГИДРАЗОНА - N - (2'- МЕТИЛ- 3' - ОКСОБУТИЛ) - 2,6 - ДИФЕНИЛ - 3 - ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН - 4 – ОНА

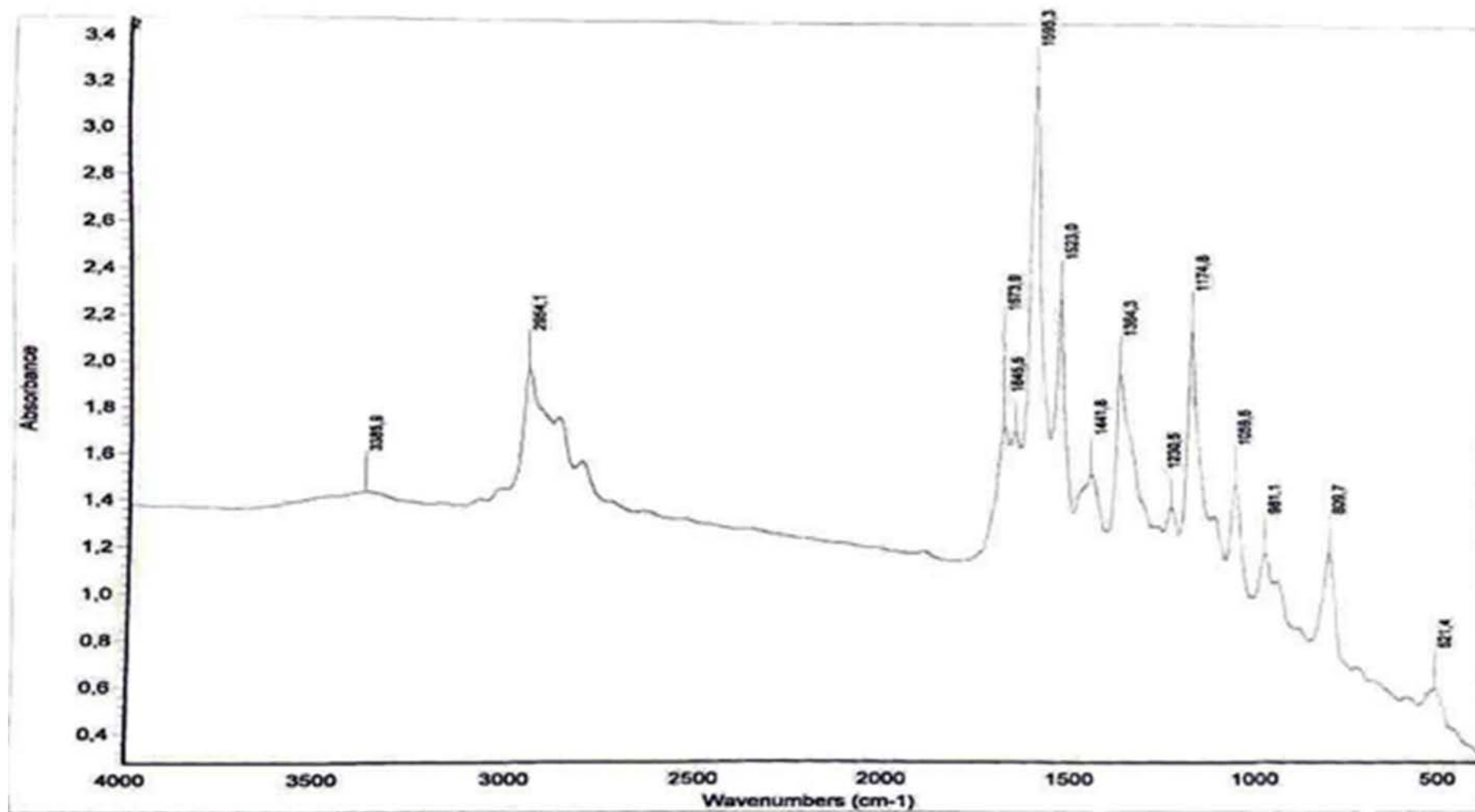
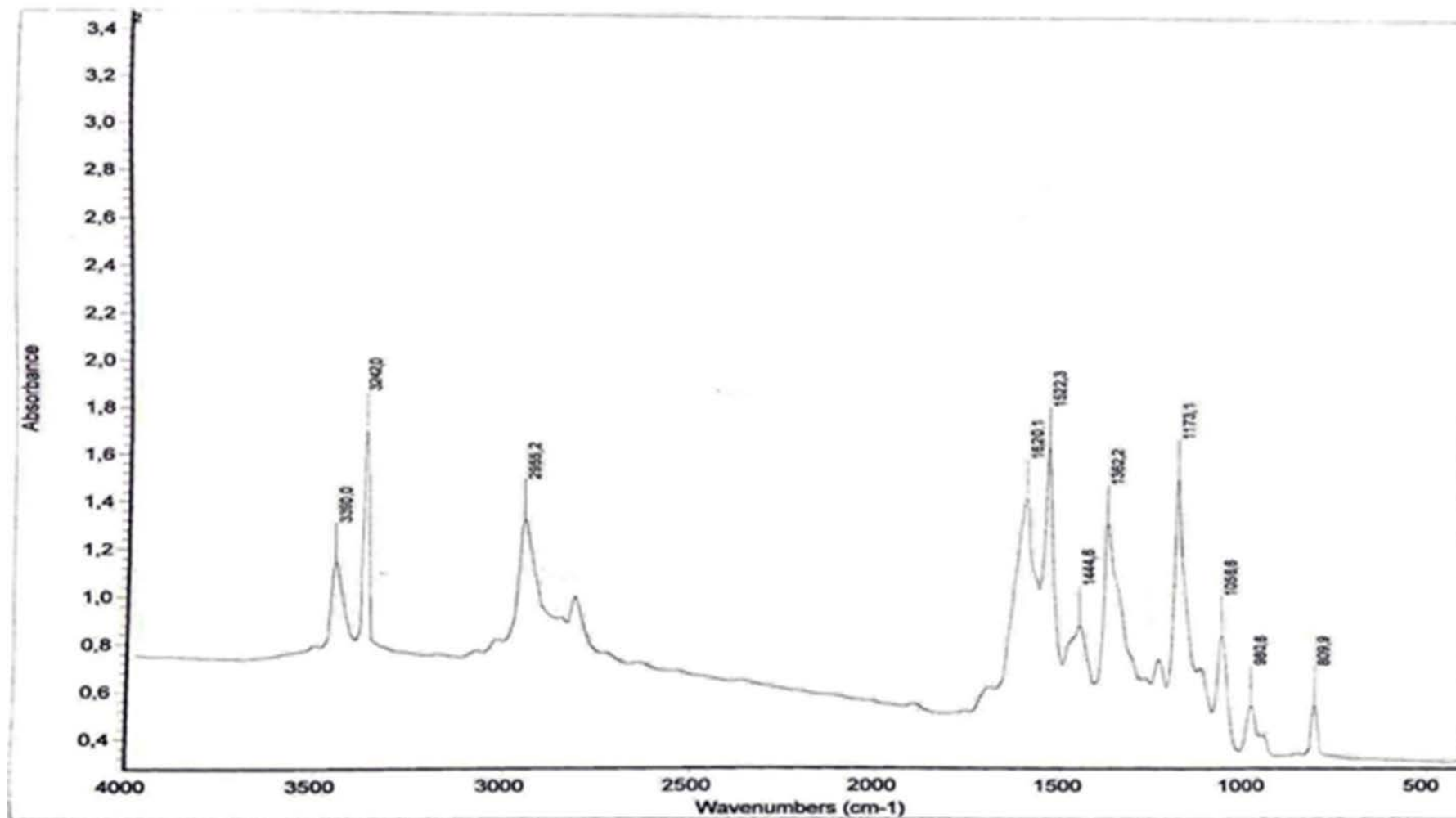


Рисунок 28. ИК – спектр 2,6 – ДИ – П – N,N – ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ – 3 – ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4 – ОНА



**Рисунок 29. ИК – спектр ОКСИМ 2,6 – ди – п – N,N – ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ – 3 –
ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4 – ОНА**

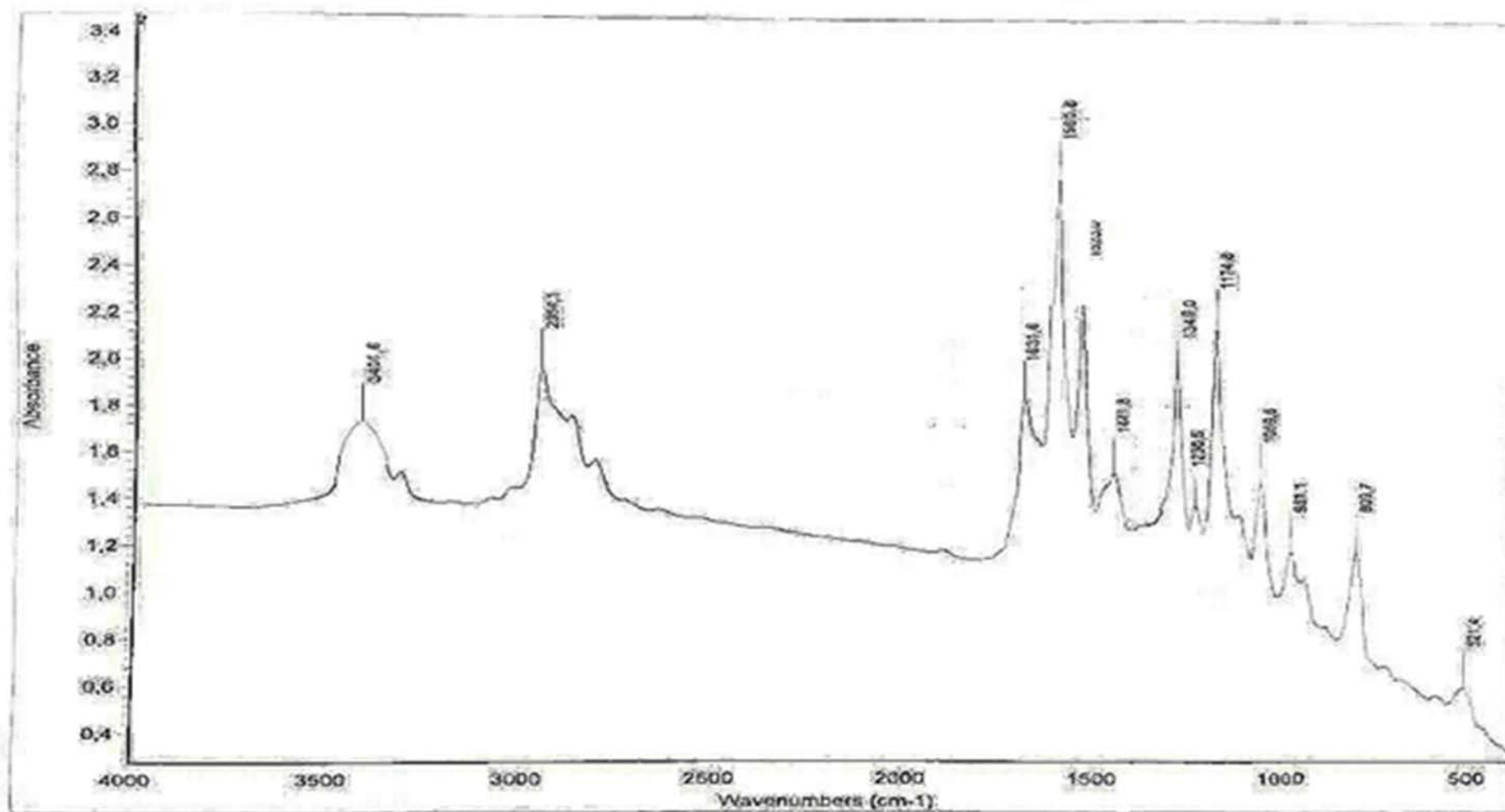


Рисунок 30. ИК – спектр ГИДРАЗОН 2,6 – ДИ – П – N,N – ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ – 3 – ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4 – ОНА

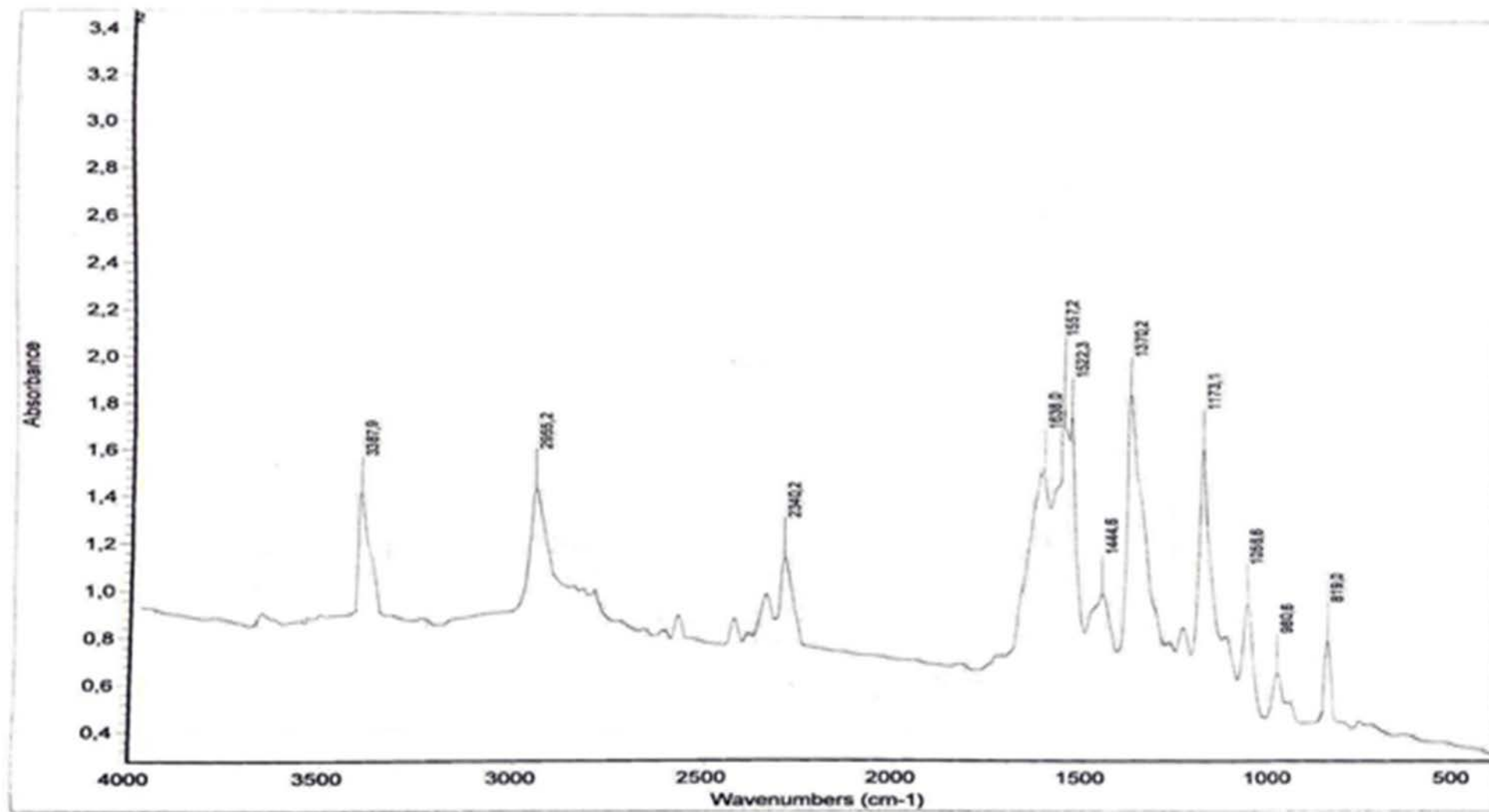


Рисунок 31. ИК – спектр ФЕНИЛГИДРАЗОН 2,6 – ДИ – П – N,N – ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ – 3 –
ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4 – ОНА

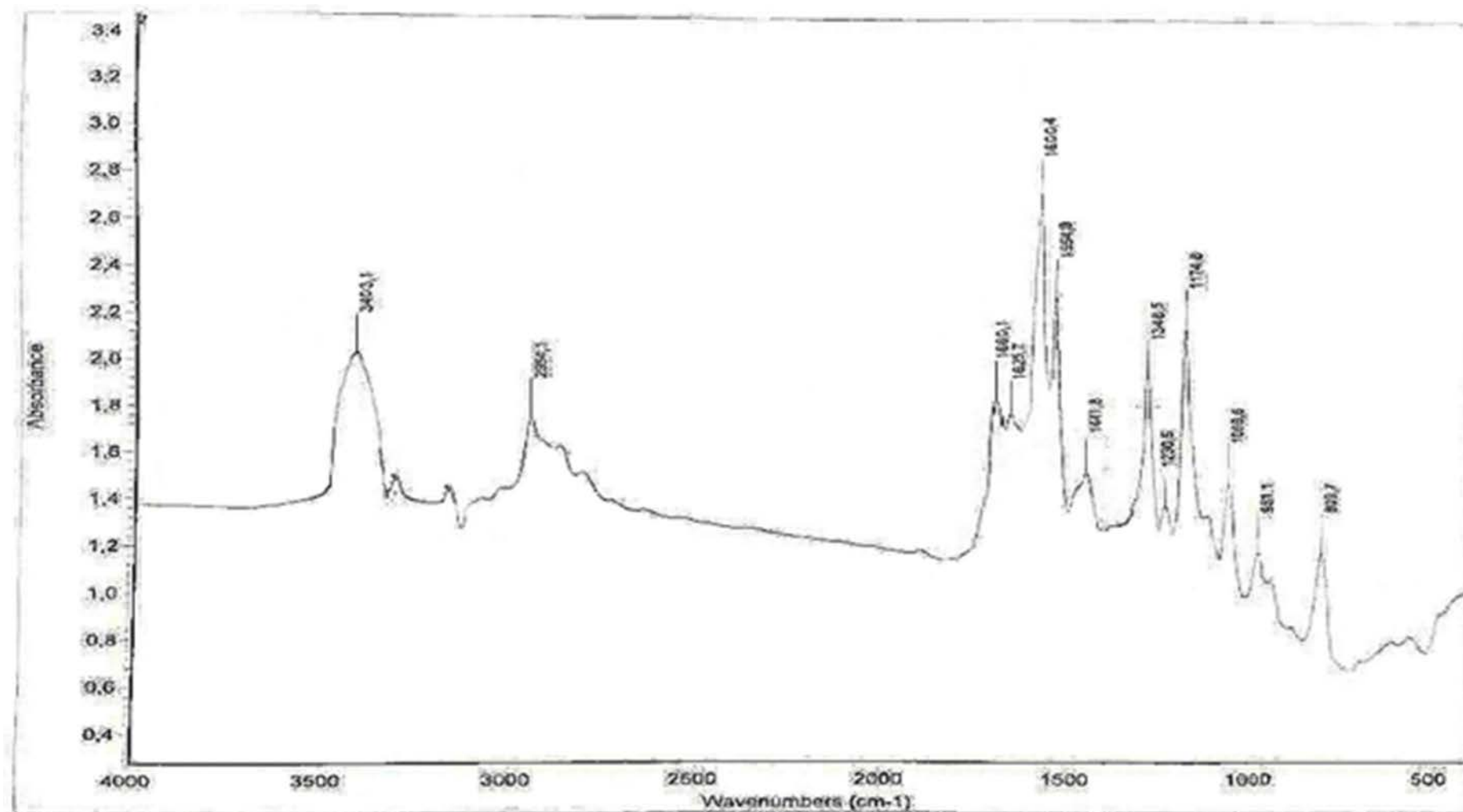


Рисунок 32. ИК – спектр СЕМИКАРБАЗОН 2,6 – ДИ – П – N,N – ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ – 3 – ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4 – ОНА

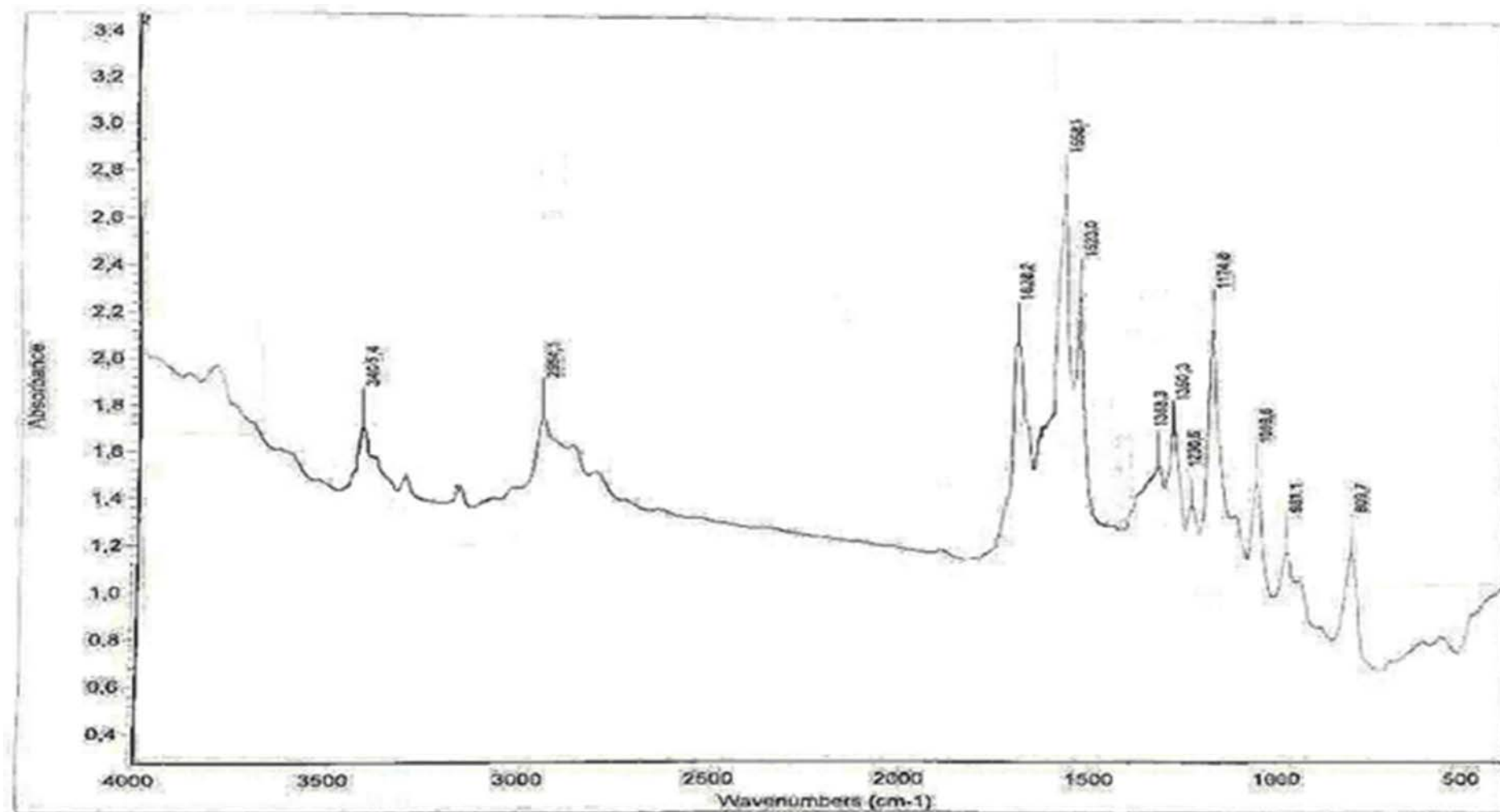


Рисунок 33. ИК – спектр ТИОСЕМИКАРБАЗОН 2,6 – ДИ – П – N,N – ДИМЕТИЛАМИНОФЕНИЛ – 3 – ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН – 4 – ОНА

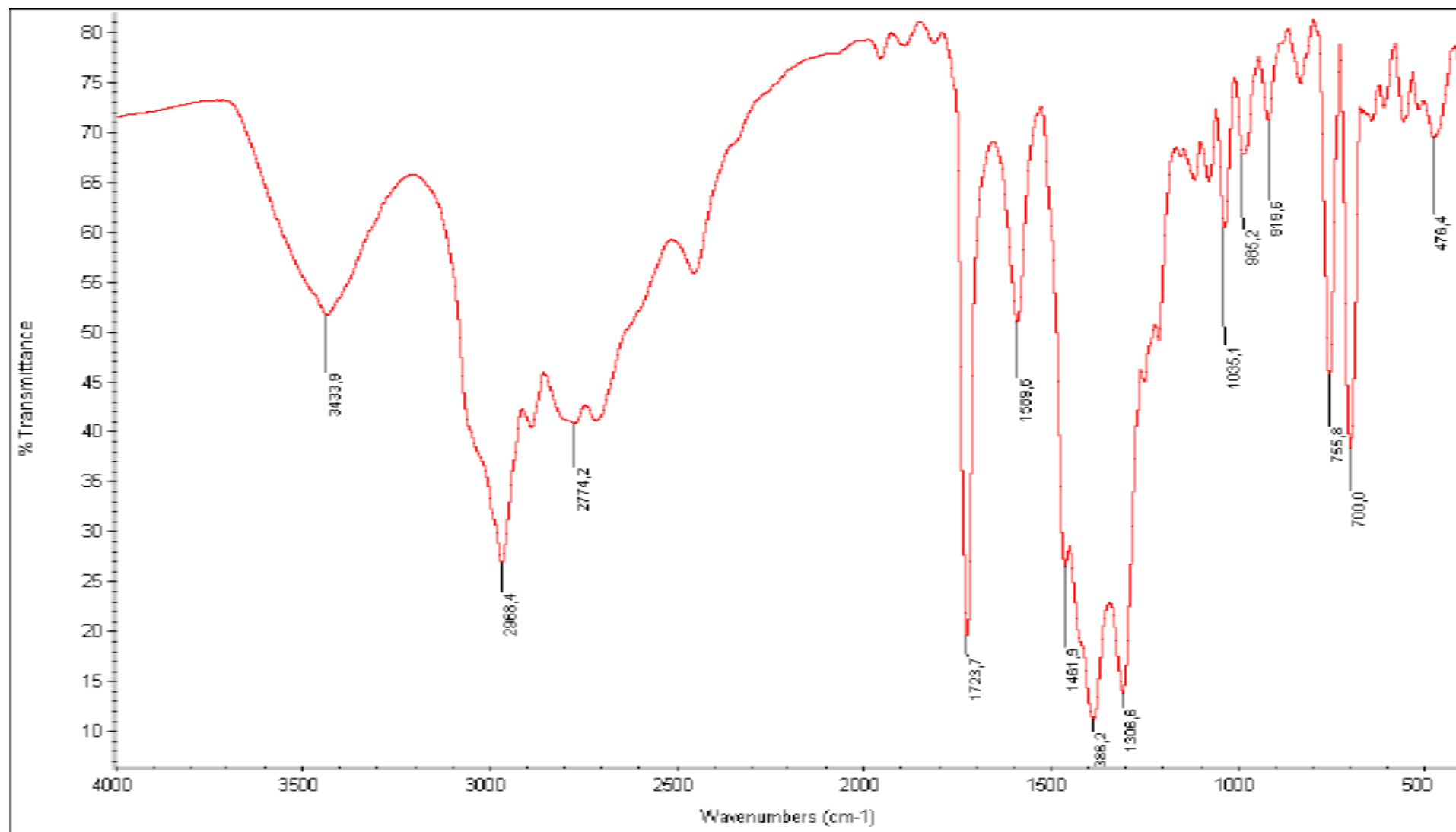


Рисунок 34. ИК – спектр N-(β,D-АРАБИНОПИРАНОЗИЛ)-КАРБАМИДА-2,6-ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

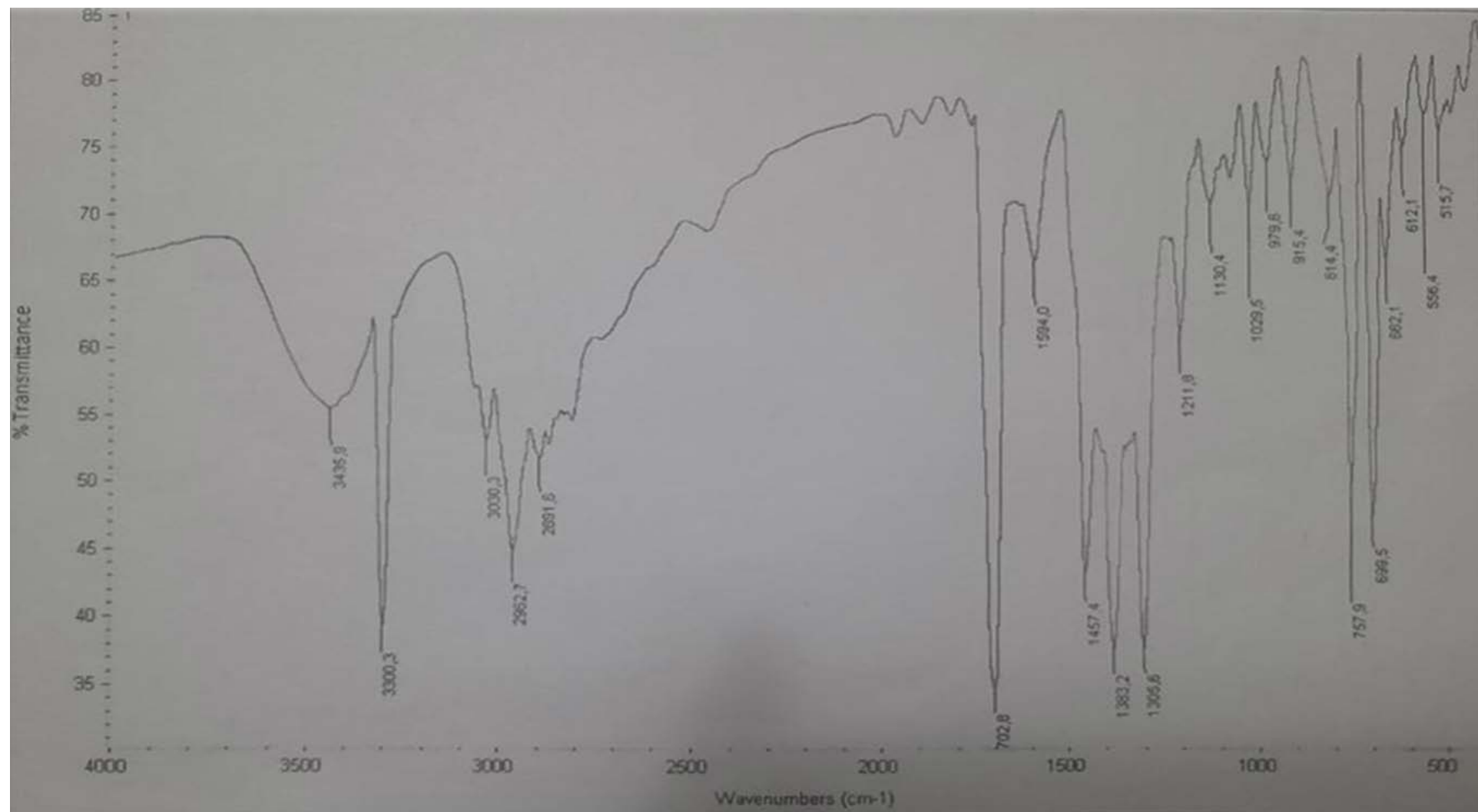


Рисунок 35. ИК – спектр N-(β,L-РИБОЗОПИРАНОЗИЛ)-КАРБАМИДА-2,6-ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

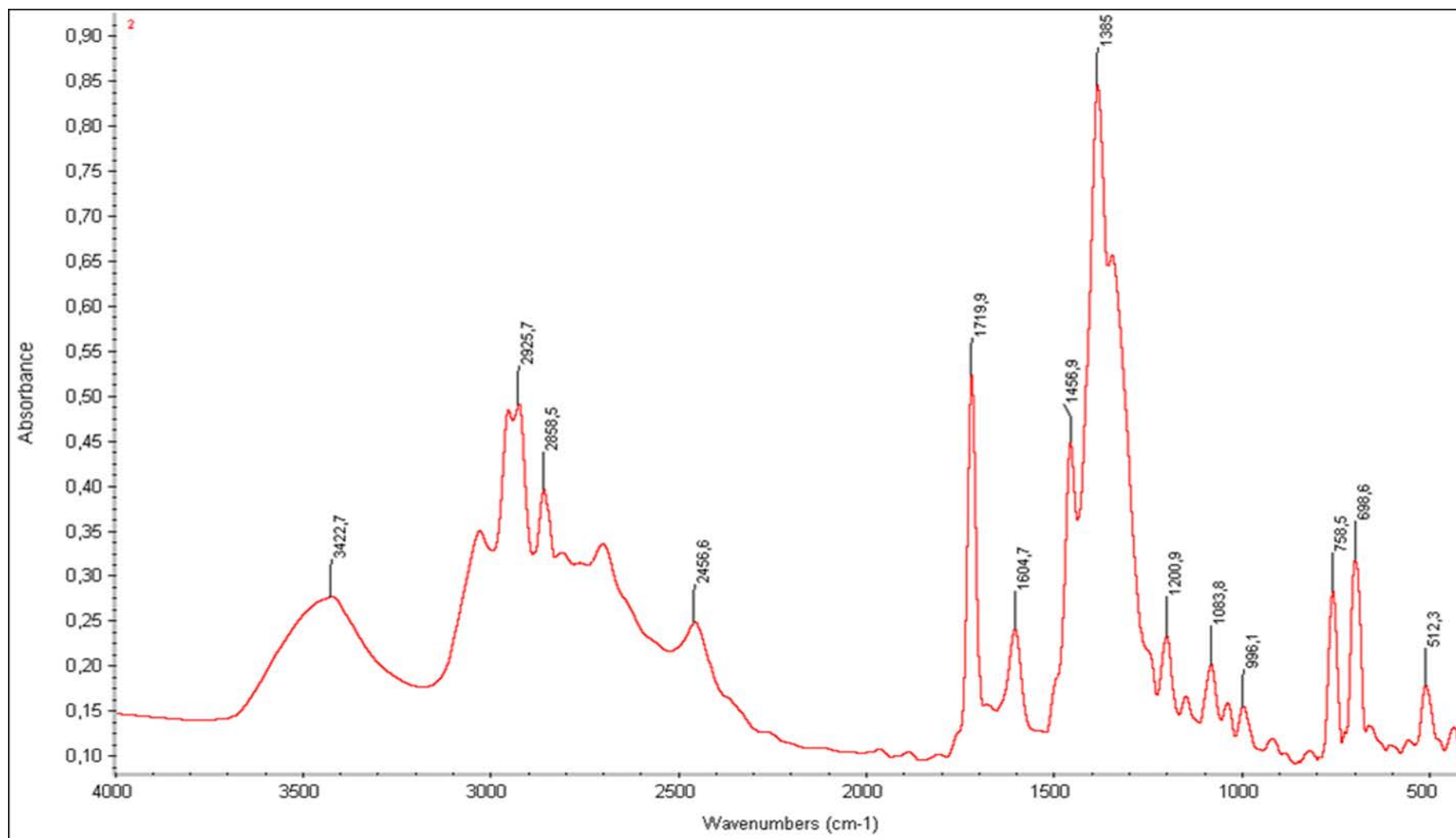


Рисунок 36. ИК – спектр N (β,D- КСИЛОПИРАНОЗИЛ)-КАРБАМИДА-2,6 - ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

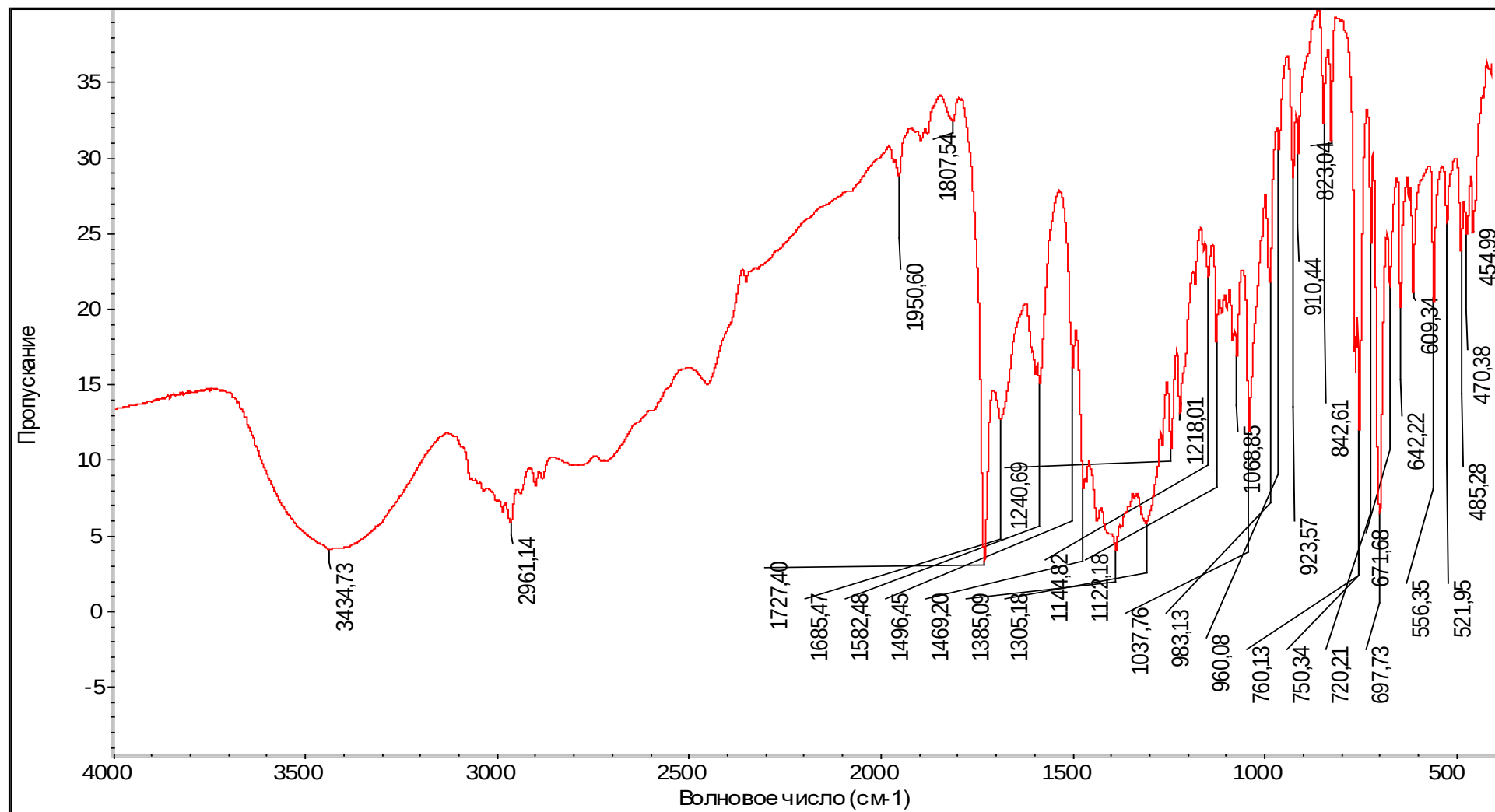


Рисунок 37. ИК – спектр N-(β,D-ГЛЮКОПИРАНОЗИЛ)-КАРБАМИДА-2,6-ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

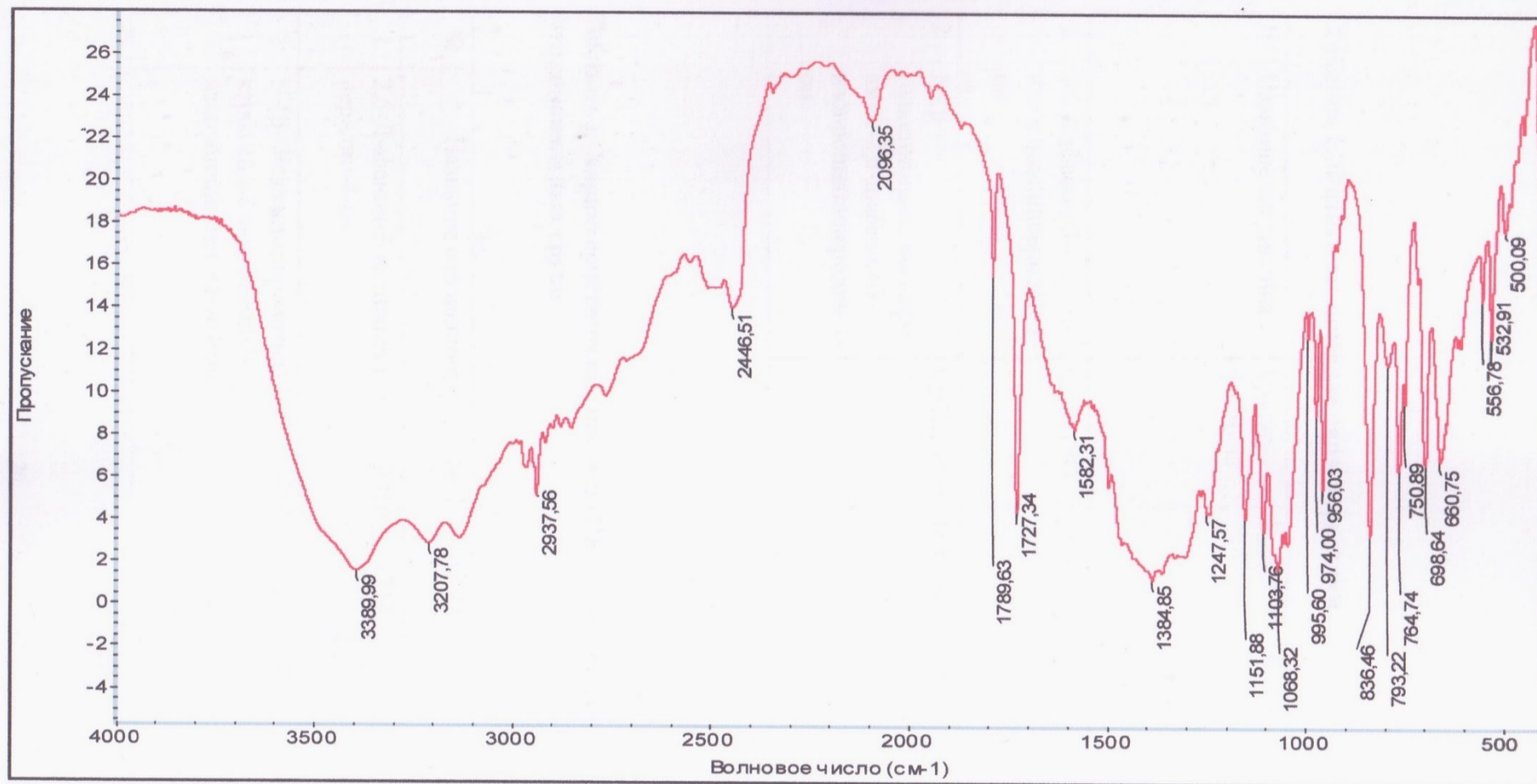


Рисунок 38. ИК – спектр N-(β,D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИЛ)-КАРБАМИДА-2,6-ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

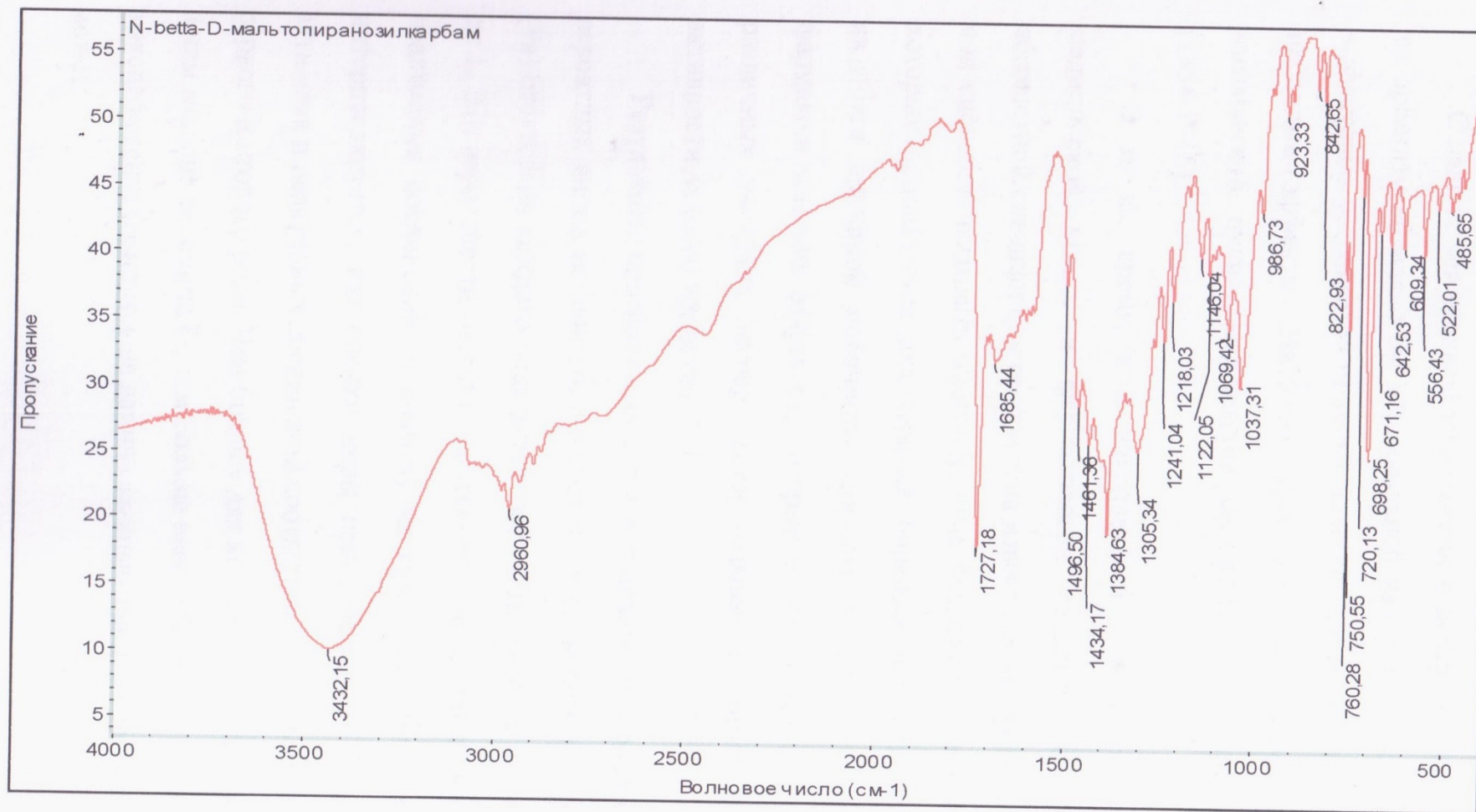


Рисунок 39. ИК – спектр N-(β,D-МАЛЬТОЗИЛ)-КАРБАМИДА-2,6-ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

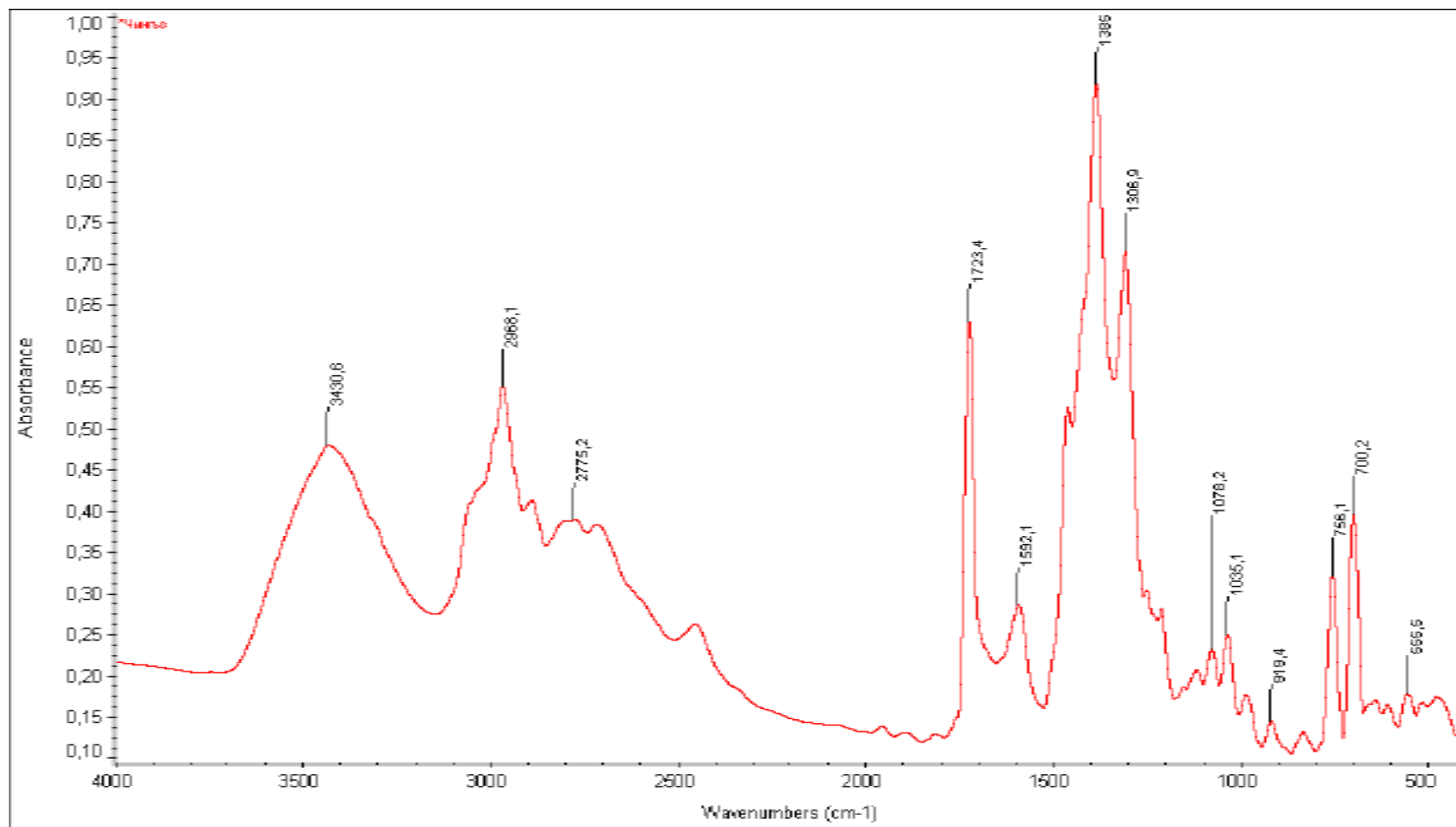


Рисунок 40. ИК – спектр N-(β,D-ЛАКТОЗИЛ)-КАРБАМИДА-2,6-ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

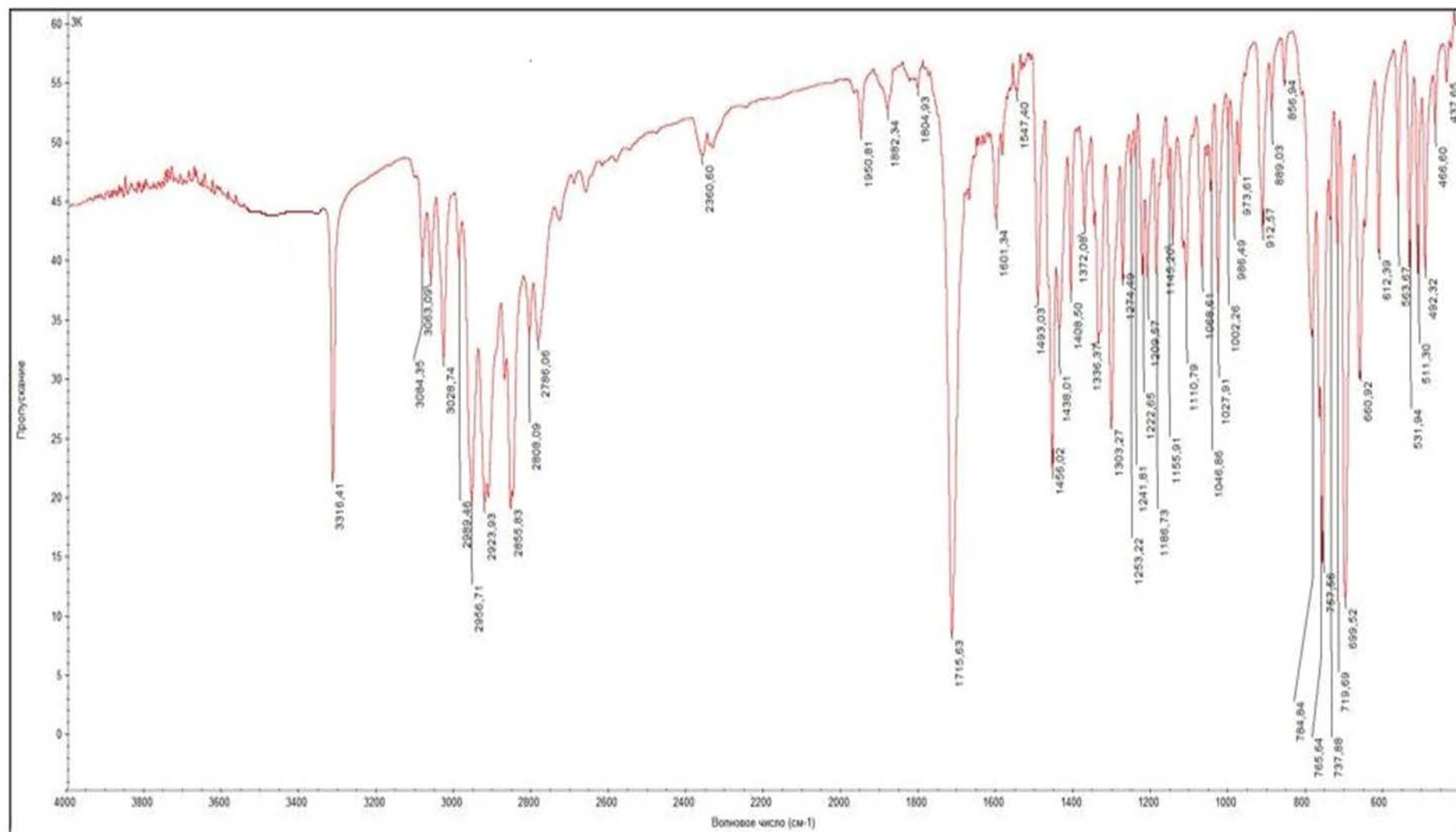


Рисунок 41. ИК – спектр 2,6-ДИФЕНИЛ-3-АМИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

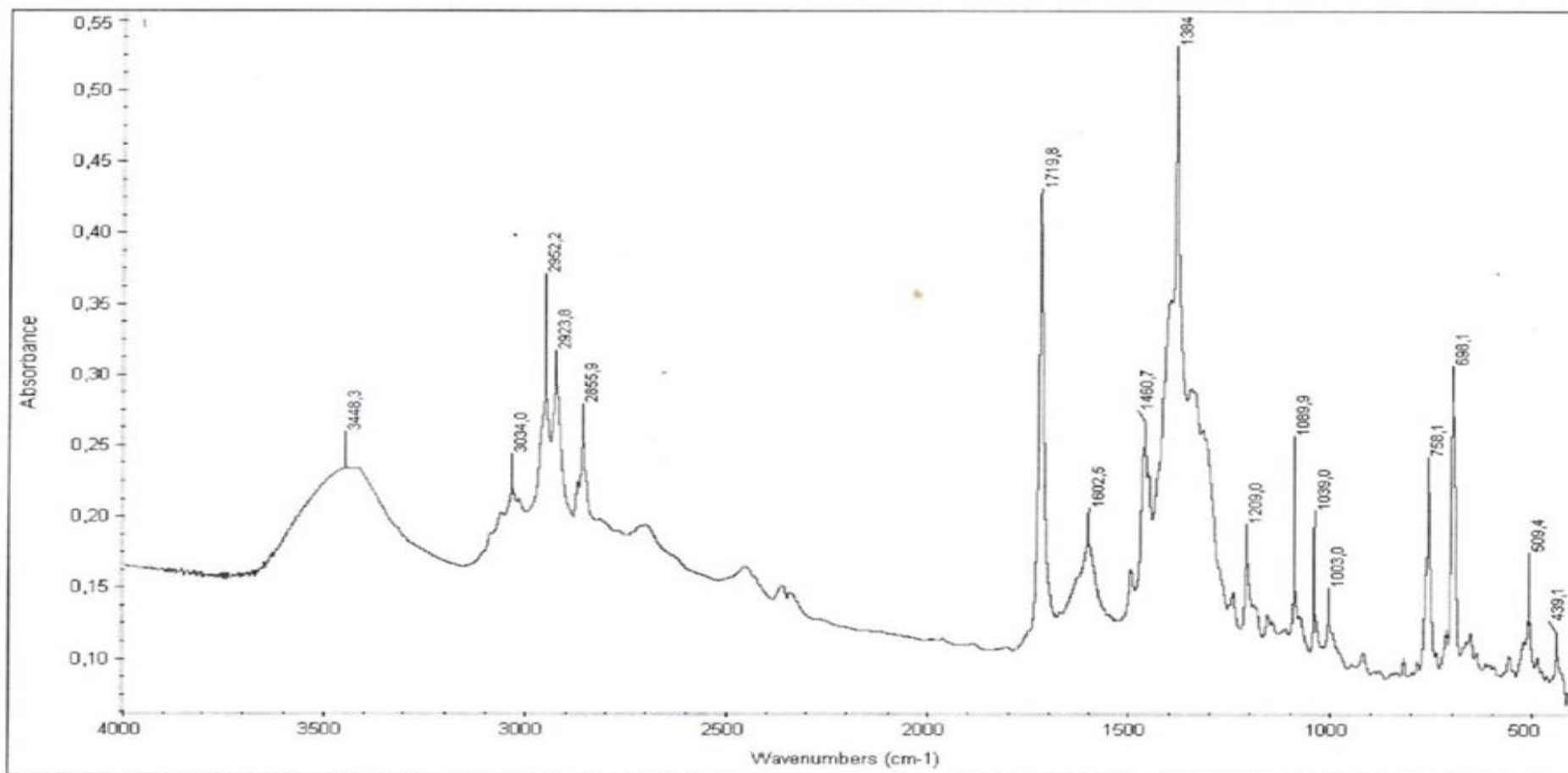


Рисунок 42. ИК – спектр N-(β,D-АРАБИНОПИРАНОЗИЛ)-КАРБАМИДА-2,6-ДИФЕНИЛ-3-АМИЛПИПЕРИДИН-4-ОН

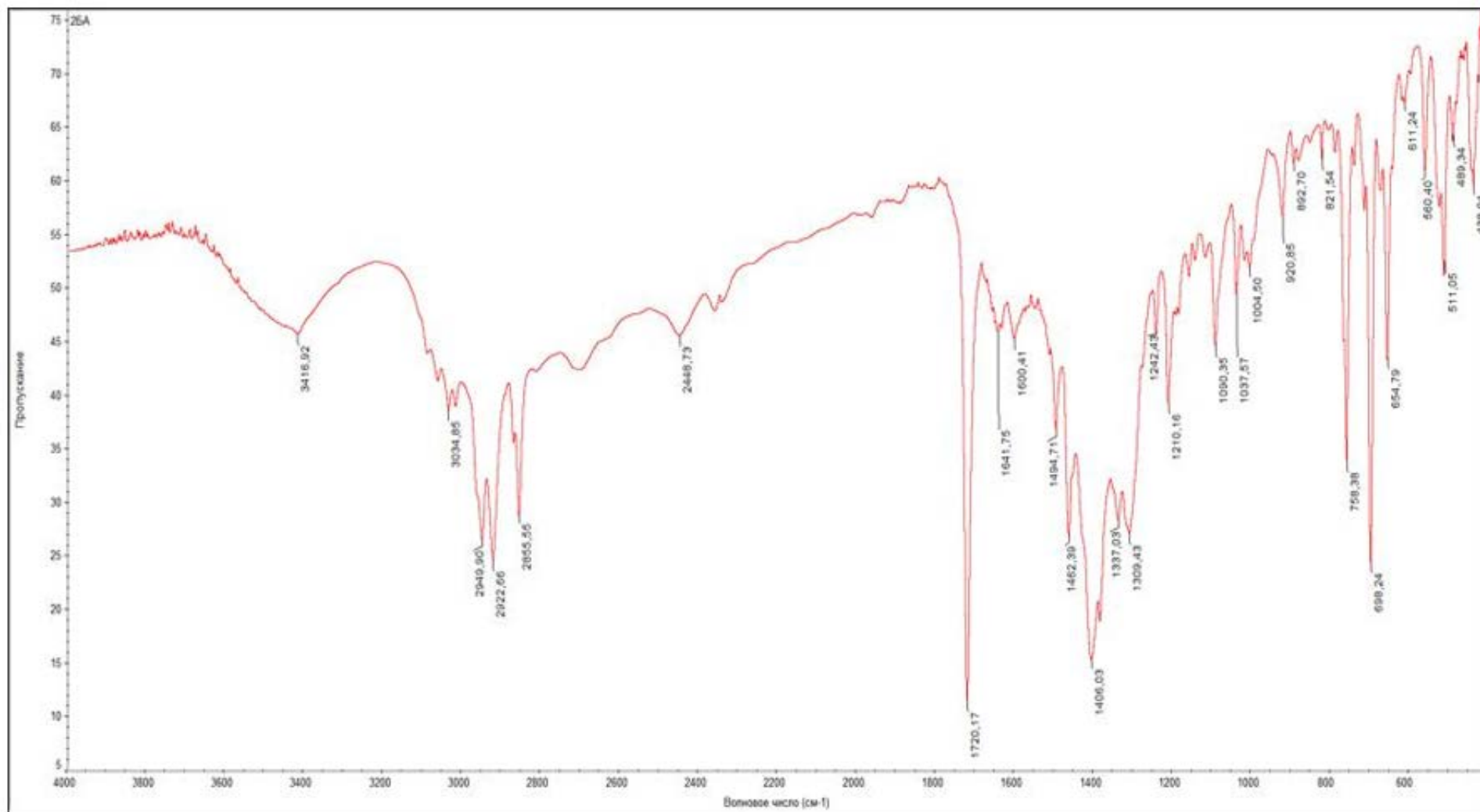


Рисунок 43. ИК – спектр N-(β,D-КСИЛОПИРАНОЗИЛ)-КАРБАМИДА-2,6-ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ОНА

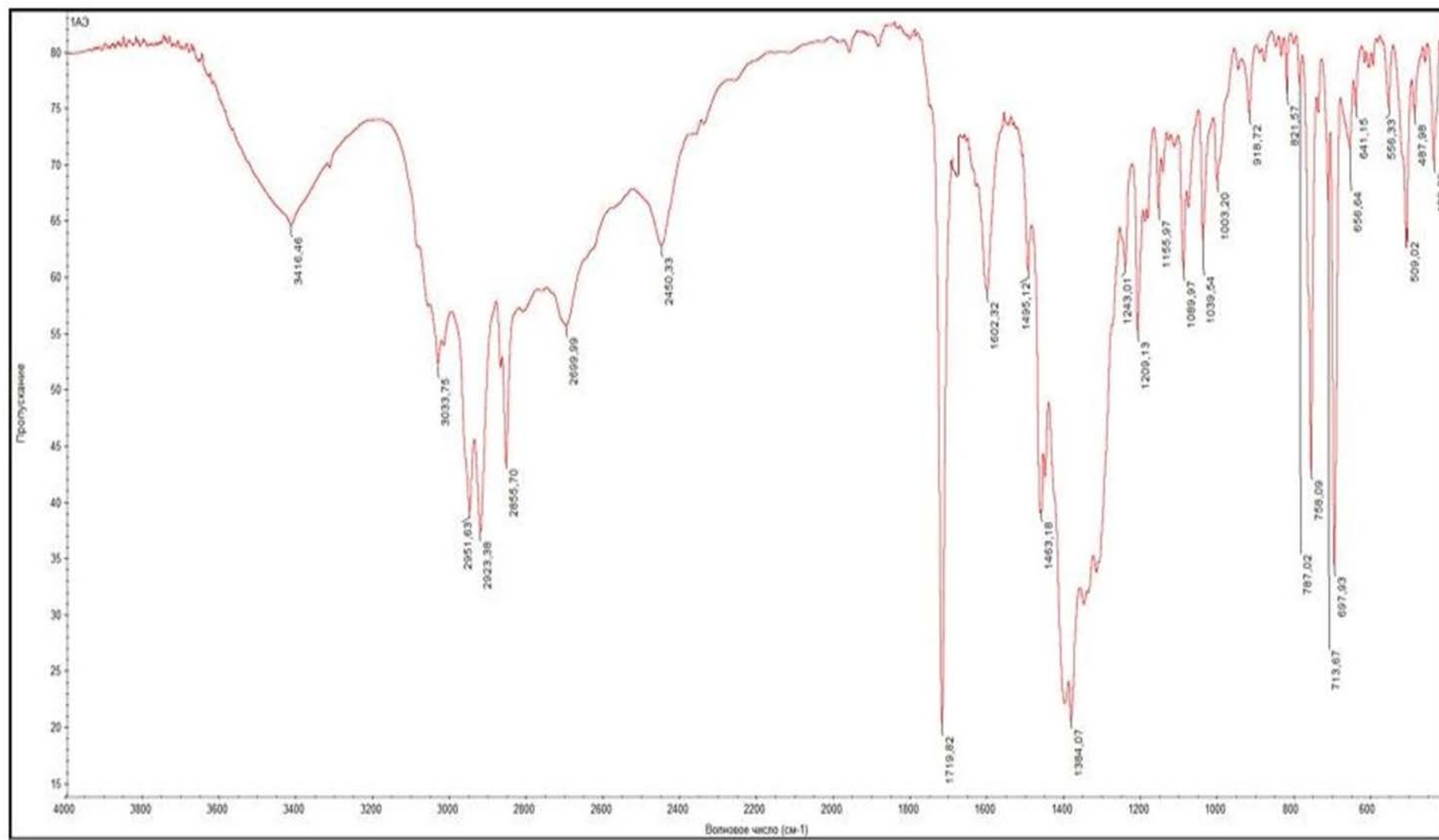


Рисунок 44. ИК – спектр N-(β,D-ГЛЮКОПИРАНОЗИЛ)-КАРБАМИДА-2,6-ДИФЕНИЛ-3-АМИЛПИПЕРИДИН-4-ОН

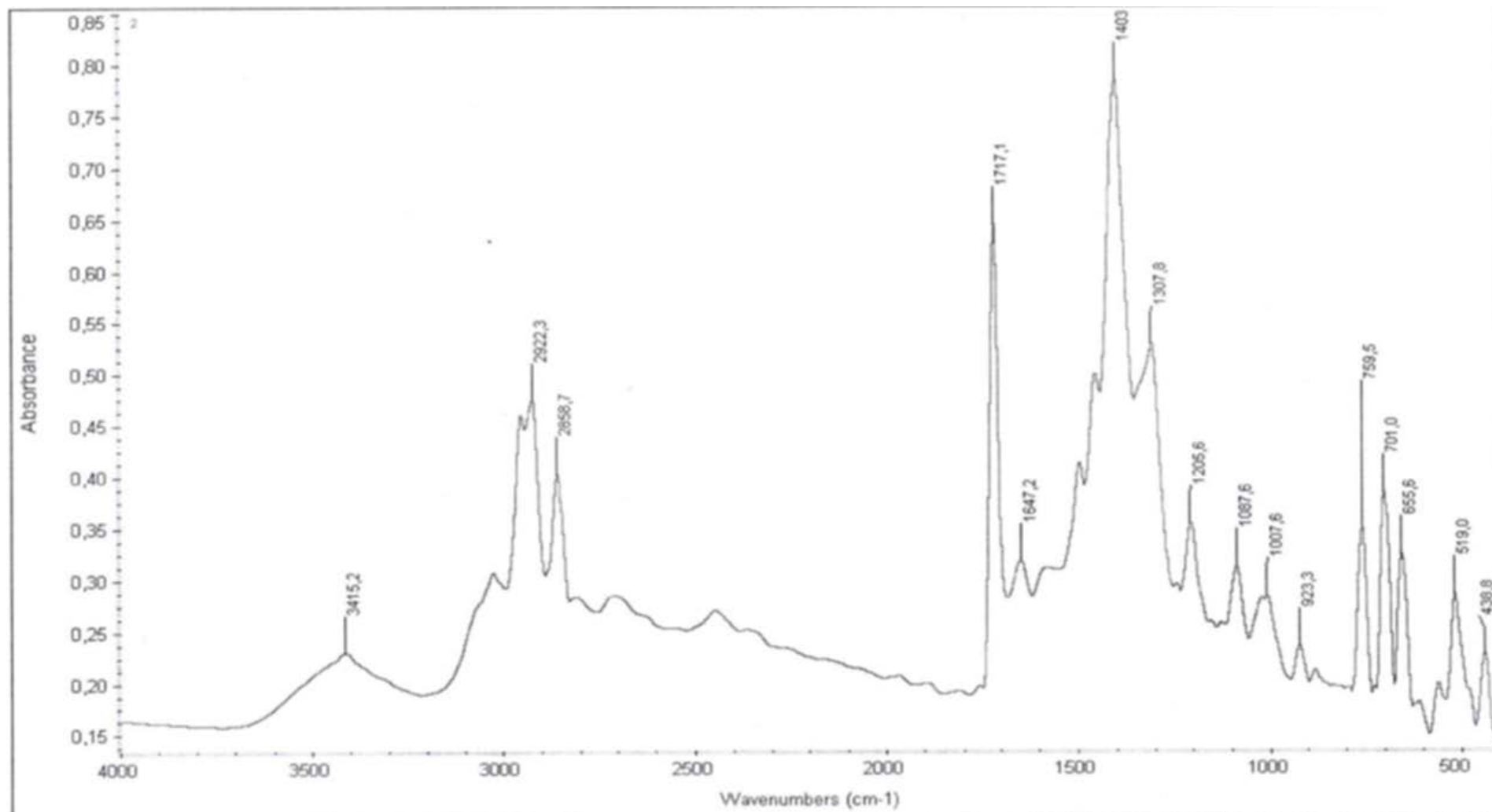


Рисунок 45. ИК – спектр N-(β,D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИЛ)-КАРБАМИД-2,6-ДИФЕНИЛ-3-АМИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА

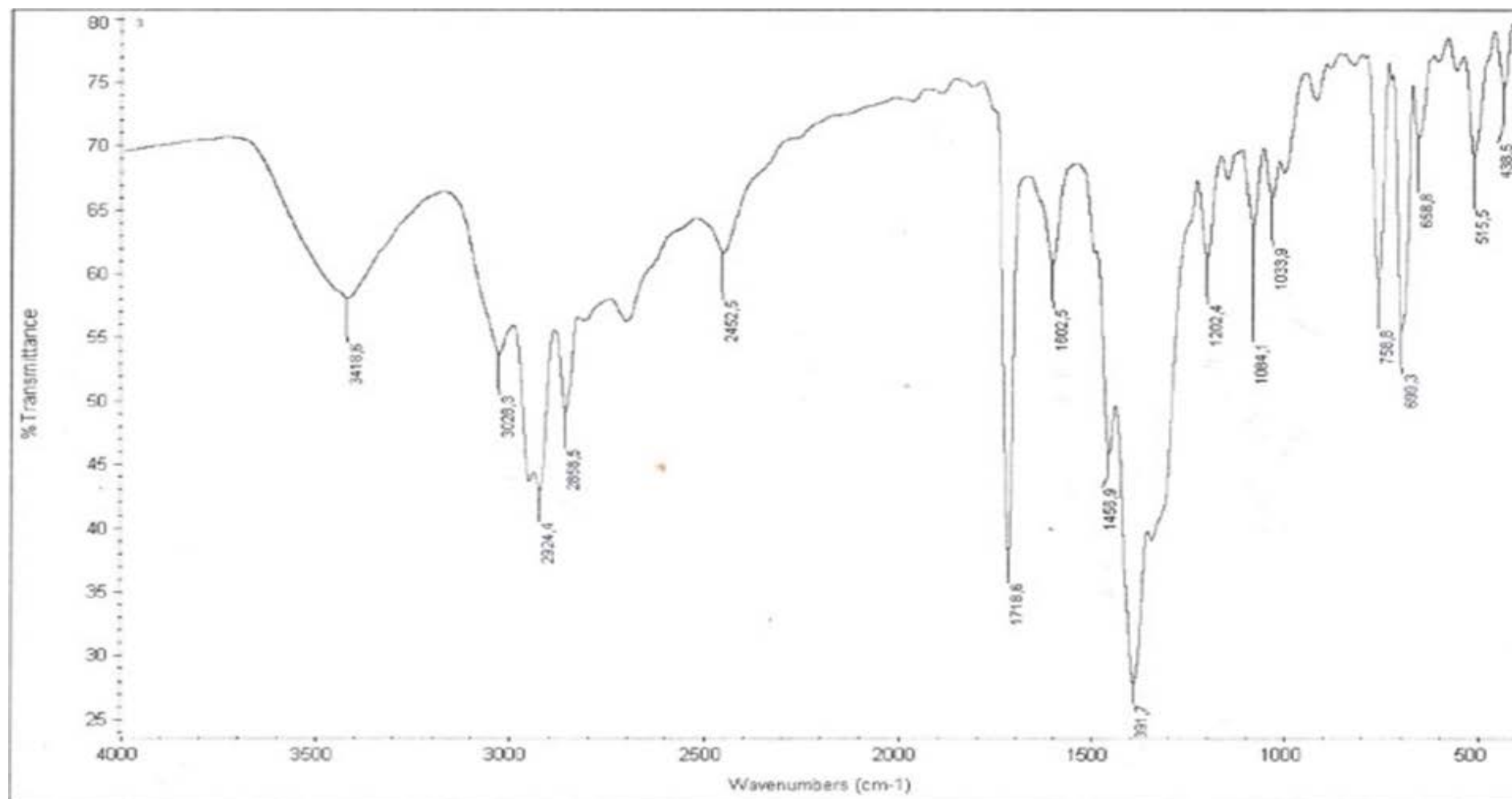


Рисунок 46. ИК – спектр N-(B-D-МАЛЬТОЗИЛ)-КАРБАМИД-2,6-ДИФЕНИЛ-3-АМИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА [93,95]

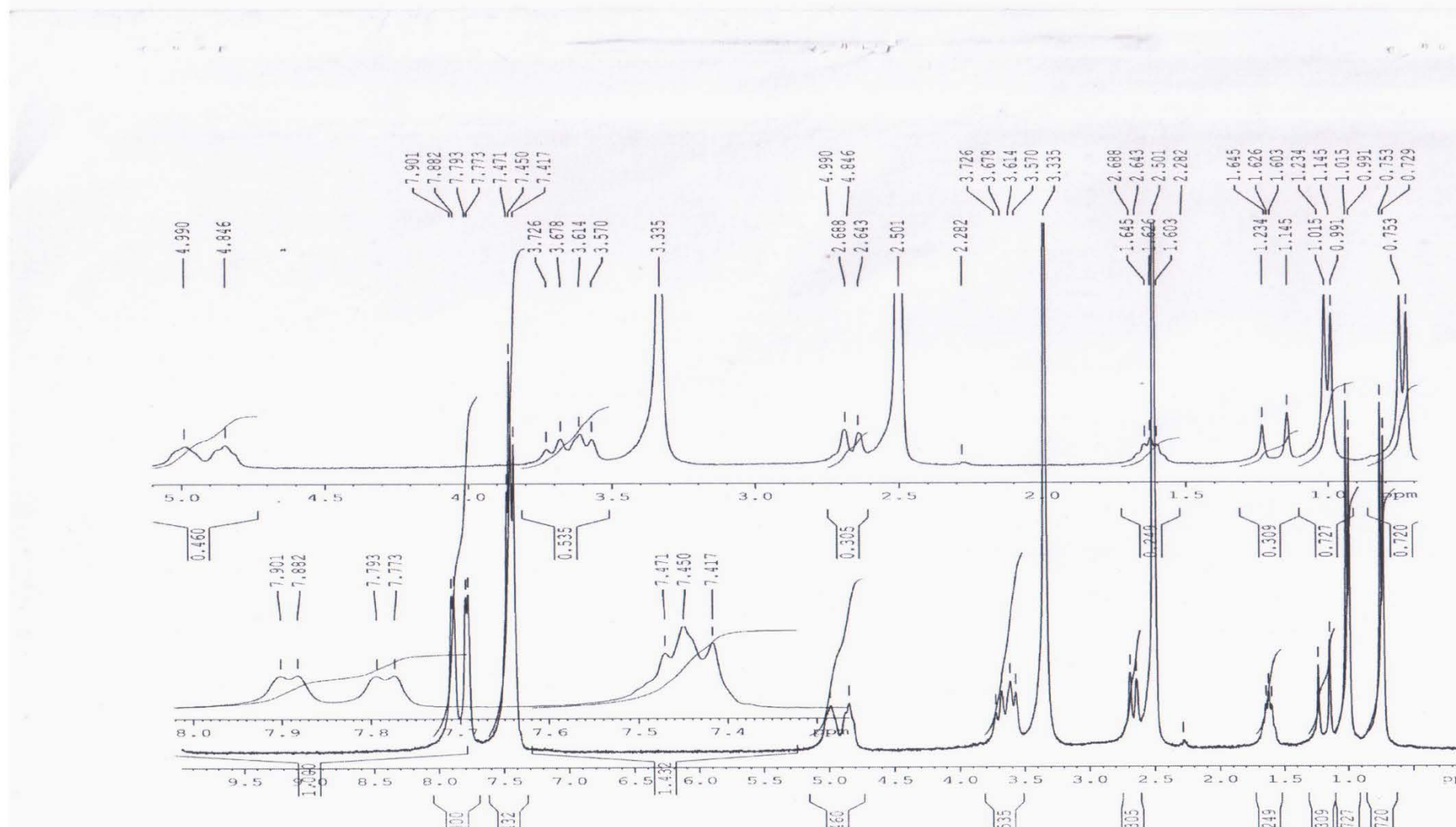


Рисунок 1. ПМР- спектр N-(3'-м-НИТРОФЕНИЛ-3'-ОКСОПРОПИЛ)-2,6-ДИФЕНИЛ-3-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОНА[70]

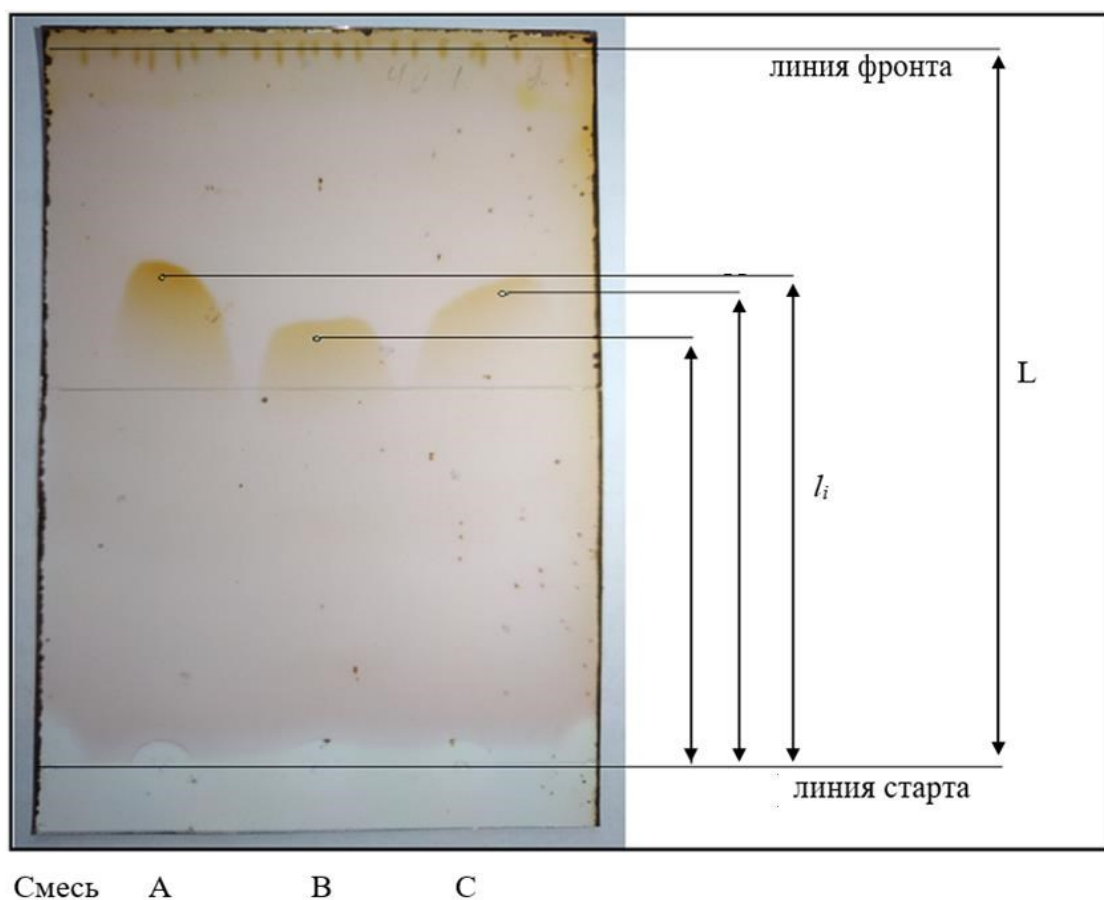


Рисунок 1- Результат тонкослойной хроматографии

где: Смесь А - кетон. Смесь В - N-(β ,D-арабинопиранозил)-карбамида-2,6дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Смесь С - фильтрат синтезированного продукта.



Рисунок 2. Результат тонкослойной хроматографии.

где: Смесь А – 2,6-дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Смесь В - N-(β ,D-глюкопиранозил)-карбамида-2,6дифенил-3-изопропилпиперидин-4-она. Смесь С - фильтрат синтезированного продукта.