

Дюсебаева М.А., Женис Ж.,
Ахмедова Ш.С.

Синтез ацетиленовых спиртов гетероциклического ряда и их ацильных производных

Осуществлен синтез потенциально биологически активных ацетиленовых аминоспиртов гетероциклического ряда (пиперидина и морфолина). Модификации молекул гетероциклов проводились в условиях реакции Манниха. При ацилировании синтезированных аминоспиртов ацетиленового ряда получены их ацильные производные. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-, ПМР спектров и данных элементного анализа. Антибактериальная, спазмолитическая активность и острая токсичность новых синтезированных производных пиперидина: ДМА-1 – гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-оксибутин-2'-ил)-морфолина (2), ДМА-2-гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-бензоилоксипентин-2'-ил)-пиперидина (3), ДМАЭ-1 – гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-бензоилоксипентин-2'-ил)-морфолина (4) изучалась в лаборатории Научно-исследовательского ветеринарного института РК. В результате проведенных первичных биоскрининговых исследований выявлены малотоксичные вещества, обладающие антибактериальной и спазмолитической активностью. Выявленные биоактивные вещества (ДМА-1 и ДМА-2) рекомендованы для углубленных фармакологических исследований.

Ключевые слова: пиперидин; морфолин; ацетиленовые спирты; реакция Манниха; биологическая активность.

Dyusebaeva M.A., Zhenis Zh.,
Akhmedova Sh.S.

Al-Farabi Kazakh National University,
Almaty, Kazakhstan

Synthesis of acetylene alcohols of heterocyclic type and the acyl derivatives

Potentially biologically active acetylenic amino alcohols of the heterocyclic series (piperidine and morpholine) were synthesized. Modifications of heterocyclic molecules were conducted under conditions of the Mannich reaction. By acylation of synthesized amino alcohols were obtained from acyl derivatives. The structure of the synthesized compounds were confirmed by IR and NMR spectral methods and elemental analysis data. Antibacterial, spasmolytic activity and acute toxicity of synthesized new piperidine derivatives: DMA-1 – 1-(4'-methyl-4'-oxibutyl)-morpholine (2), DMA 2 – 1-(4'-methyl-4'-benzyloloxypentyl) piperidine (3) 1-DMAE – 1-(4'-methyl-4'-benzyloloxypentyl)-morpholine (4) were studied at the Research Veterinary Institute of RK. As a result of the behavior of primary bioscreening research were revealed low toxic substances with antibacterial and spasmolytic activity. Bioactive substances (DMA 1 and DMA-2) were recommended for in-depth pharmacological studies.

Key words: piperidine; morpholine; acetylenes alcohols; Mannich reaction; biologically activity.

Дюсебаева М.А., Жеңіс Ж.,
Ахмедова Ш.С.

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық
университеті, Алматы қ., Қазақстан

Гетероциклды қатардың ацетиленді спирттерінің және олардың ацильді туындыларының синтезі

Гетероциклды қатардың (пиперидин мен морфолин) биологиялық активті ацетиленді аминоспирттері синтезделді. Гетероциклдер молекулаларының модификациясы Манних реакциясы шарттарымен жүргізілді. Синтезделген ацетиленді қатардың аминоспирттерін ацилдегенде, олардың ацильді туындылары алынды. Синтезделген қосылыстардың құрылысы ИҚ-, ПМР спектрлер және элементтік анализ нәтижелерімен анықталды. Алынған жаңа пиперидин туындыларының: ДМА-1 – гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-оксибутин-2'-ил)-морфолин (2), ДМА-2 – гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-бензоилоксипентин-2'-ил)-пиперидин (3), ДМАЭ-1 – гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-бензоилоксипентин-2'-ил)-морфолиннің (4) антибактериальді, спазмолитикалық активтілігі және улылығы ҚР ветеринарлық ғылыми-зерттеу институтында зерттелді. Біріншілік биоскринингтік зерттеулер нәтижесінде антибактериальді және спазмолитикалық активтілігі бар улылығы аз заттар анықталды. Анықталған биоактивті қосылыстар (ДМА-1 және ДМА-2) тереңделген фармакологиялық зерттеулерге ұсынылды.

Түйін сөздер: пиперидин; морфолин; ацетиленді спирт; Манних реакциясы; биологиялық активтілік.



CHEMICAL BULLETIN

of Kazakh National University

<http://bulletin.chemistry.kz/>



УДК 547.312

<http://dx.doi.org/10.15328/cb490>

***Дюсебаева М.А., Женис Ж., Ахмедова Ш.А.**

Казахский национальный университет имени аль-Фараби,
г. Алматы, Казахстан

*E-mail: moldyr.dyusebaeva@kaznu.kz

СИНТЕЗ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СПИРТОВ ГЕТЕРОЦИ- КЛИЧЕСКОГО РЯДА И ИХ АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Введение

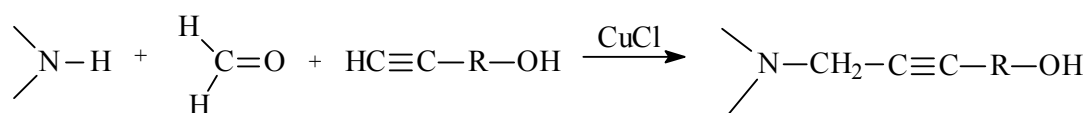
Одной из важных задач синтетической органической химии является поиск новых биологически активных веществ, среди которых особое место занимают производные пиперидина и морфолина. Они имеют широкий спектр биологической активности: лекарственные свойства, рост регулирующие свойства, пестицидное действие. Пиперидиновый цикл входит в структуру молекул таких известных лекарственных средств, как морфин, кокаин и атропин [1]. Именно это дало толчок развитию работ по синтезу синтетических заменителей природных лекарственных веществ. Несмотря на значительное число полученных к настоящему времени синтетических препаратов с лекарственным действием, задача поиска новых более эффективных биологических веществ на основе промышленно доступных реагентов представляет определенный интерес.

Основная часть

Ранее нами проводились исследования в области синтеза новых потенциально биологически активных соединений, изучения их реакционной способности, выявления взаимосвязи между биологической активностью и химическим строением производных гидразидов гетероциклического ряда [2-3].

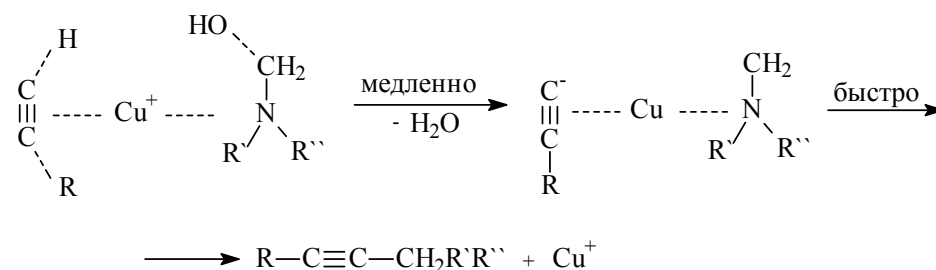
Работами в области азотсодержащих гетероциклов показано влияние природы радикала на биологические и химические свойства. В частности, введение кратной связи (тройной или двойной) способствует увеличению биологической активности, снижению токсичности и раздражающего действия [4-6].

Целью данной работы является введение радикала с тройной связью в молекулы азотсодержащих гетероциклов, в частности, морфолина и пиперидина. Для синтеза аминспиртов нами была использована реакция Манниха, которая является наиболее распространенным методом синтеза ацилированных аминов. Это конденсация формальдегида с аминами и подвижным атомом водорода (СН-кислотный компонент).



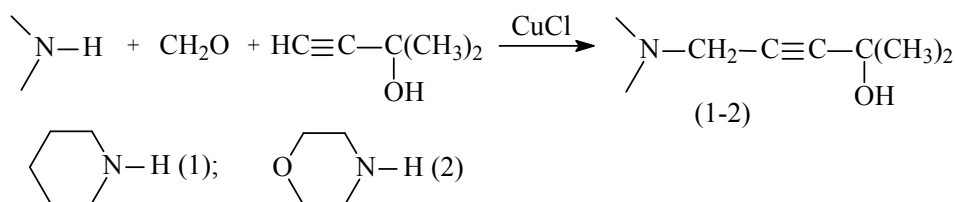
Нами в качестве СН-кислотной компоненты был использован диметилэтинилкарбинол, в качестве аминной компоненты – морфолин, пиперидин, конденсирующий агент – параформ. В виду того, что в карбинолах могут принимать участие два реакционных центра – этинильный и гидроксильный, реакция аминотетирования проводилась в присутствии каталитических количеств полухлористой меди. Роль солей меди заключается в

образовании π -комплекса с тройной связью, что увеличивает кислотность ацетиленового водорода. Однохлористая медь также образует с амином комплекс, в результате чего подвижность гидроксильной группы увеличивается в N-оксиметилаmine (образующегося в результате взаимодействия формальдегида с амином), что приводит к выделению воды. Предполагается, что элементный акт проходит в комплексной ячейке типа:



Нами были синтезированы 1-(4'-метил-4'-оксипентин-2'-ил)-амины (1-2). Реакцию проводи-

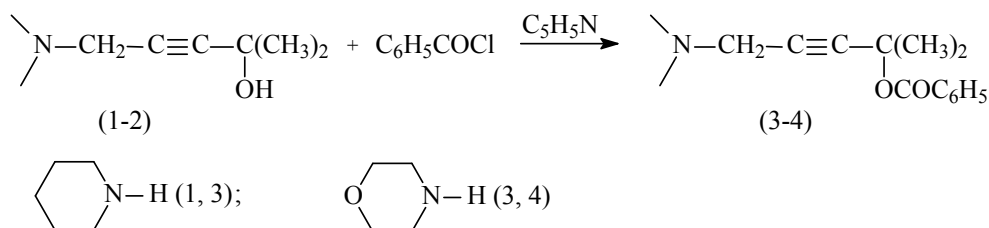
ли при нагревании в течение 6 часов в присутствии каталитических количеств полухлористой меди.



Синтезированные соединения (1-2) получены в виде оснований и гидрохлоридов.

Для развития предыдущих исследований и с целью выяснения зависимости активности-структура в результате замены гидроксильной

группы на сложноэфирную в ряду ацетиленовых аминов (1-2), нами осуществлены синтезы гидрохлоридов 1-(4'-метил-4'-бензоилоксипентин-2'-ил)аминов (3-4). Ацилирование проводится в присутствии пиридина при нагревании.



Таким образом, на основе ацетиленовых аминоспиртов получено 4 соединения, для которых проведен биоскрининг и определена токсичность.

Состав и строение синтезированных соединений (1-4) подтверждены данными ИК-, ПМР-спектроскопии, элементного анализа (таблица 1).

Таблица 1 – Физико-химические характеристики и данные элементного анализа синтезированных соединений (1-4)

№ соед	Т.кип., °C/ р мм.рт.ст. (Т.пл°C)	Найдено, %			Вычислено, %			ИК-спектр, ν , cm^{-1}		
		C	H	N	C	H	N	C \equiv C	ОН (C=O (сл.эф))	Ph
1	142/1	72.88	10.56	7.73	72.54	10.29	73.05	2125	3400	-
2	144/1	65.54	9.35	7.64	65.98	9.42	7.91	2125	3390	-
3	199-201 (Т.пл°C)	67.18	7.46	4.35	67.29	7.96	4.65	2120	1740 (C=O (сл.эф))	1400- 1600
4	174-176 (Т.пл°C)	63.06	6.80	4.32	63.62	7.69	4.37	2115	1735 (C=O (сл.эф))	1450- 1610

Фармакологические исследования

Антибактериальная, спазмолитическая активность и острая токсичность новых синтезированных производных пиперидина изучалась в лаборатории ТОО НПО «Медбиофарм» (д.м.н. С.Н. Шин, к.б.н З.А. Исханова).

Новые соединения:

- ДМА-1 – гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-оксибутин-2'-ил)-морфолина (2);
 - ДМА-2 – гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-бензоилокспентин-2'-ил)-пиперидина (3);
 - ДМАЭ-1 – гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-бензоилокспентин-2'-ил)-морфолина (4)
- испытывались на наличие антибактериальной активности по способности влиять на рост

грам-положительных (стафилококки) и грам-отрицательных (*E. coli* и *сальмонеллы*) микроорганизмов на мясо-пептонном бульоне, спазмолитической активности – на изолированном кишечнике лабораторных крыс.

Острая токсичность изучалась при внутрибрюшинном введении белым беспородным мышам обоего пола и массы 17-23 грамма.

Биологическая активность и токсичность новых соединений сопоставлялась с данными эталонных препаратов, в качестве которых были использованы но-шпа (спазмолитическая активность), стрептомицин (антибактериальная активность).

Полученные результаты представлены в таблицах 2, 3.

Таблица 2 – Антибактериальная активность новых производных пиперидина после 48 часовой инкубации в мясо-пептонном бульоне (рост бактерий в разведении 1 : 1000)

Наименование препаратов	E. Coli	Sal. chol. suis.	Sal. typhy murium	Staph. Aureus
ДМА-1	1	0	0	0
ДМА-2				
ДМАЭ-1	4	4	4	1
Стрептомицин	0	0	0	0
Контроль (посев без препарата)	4	4	4	4

Из таблицы 2 очевидно, что в данном ряду соединения ДМА-1 и ДМА-2 обладают высокой

антибактериальной активностью, сопоставимой с данными стрептомицина.

Таблица 3 – Спазмолитическая активность новых производных пиперидина

Наименование препаратов	Активность при ацетилхолиновом спазме кишечника крыс (0,1 % раствор, 0,1 мл. на 50 мл. среды)	Активность при гистаминном спазме кишечника крыс (0,1 % раствор, 0,1 мл. на 50 мл. среды)
ДМА-1	0	0
ДМА-2	0	0
ДМАЭ-1	4	5
Но-шпа	0	0
Исходное сокращение кишечника	1,0	1,0
Сокращение кишечника относительно исходного после введения ацетилхолина	4,0	-
Сокращение кишечника относительно исходного после введения гистамина	-	4,0

Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что новые соединения ДМА-1 и ДМА-2 обладают спазмолитической активностью, сопоставимой

с показателями эталонного препарата но-шпы. Для новых производных пиперидина характерна очень низкая токсичность (таблица 4).

Таблица 4 – Острая токсичность новых производных пиперидина при внутрибрюшинном введении мышам

Наименование препаратов	ЛД ₅₀ в мг/кг
ДМА-1	420±11,2
ДМА-2	440±18,42
ДМАЭ-1	324±17,67
Стрептомицин	213,8±22,61

Таким образом, выявлено, что соединения – ДМА-1 (гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-оксибутин-2'-ил)-морфолина (2)) и ДМА-2(гидрохлорид 1-(4'-метил-4'-бензоилоксопентин-2'-ил)-пиперидина (3)) перспективны для углубленного изучения в качестве антибактериальных и спазмолитических лекарственных средств.

Экперимент

Контроль реакций и чистоты синтезированных веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинках SilufolUV-254 (проявляли парами йода). ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрометре Specord 75 IR в виде тонкого слоя, в таблетках KBr, в вазелиновом масле, в растворах хлороформа и четыреххлористого углерода. Спектры ПМР записаны на спектрометре BrukerWM 250 и спектрометре BrukerDRX 500 с рабочей частотой 250, 500 МГц

при температуре 25°C. Внутренний стандарт ГМДС, растворители CD₃OD, ДМСО-d₆, химические сдвиги протонов выражены в шкале δ, м.д.

1-(4'-Метил-4'-оксопентин-2'-ил)-пиперидин (1)

Смесь 12,75 г (0,15 м) пиперидина, 14,8 г (0,15 м) диметилэтилкарбинола, 9,35 г параформа и 0,9 г полухлористой меди при перемешивании нагревали в бензоле в течение 4 часов при температуре 60-70 °С. Раствор охлаждали, промывали несколько раз водой, водный слой экстрагировали бензолом, затем его сушили над прокаленным сульфатом натрия, бензол отгоняли. После перегонки в вакууме масляного насоса получили 15,3г 1-(4'-метил-4'-оксопентин-2'-ил)-пиперидина (1) с температурой кипения 142 °С/4 мм. рт. ст., n_D²⁰ 1,4924. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д.: 1.1 с (6H, CH₃), 1.3 м (2H, CH₂), 1.5 м (4H, 2-CH₂), 2.1 м (4H, 2-CH₂), 2.4 с

(2H, NCH₂), 6.4 с (1H, OH). 7.1-7.6 м (5H, Ar-H). Выход 72% от теоретического.

1-(4'-Метил-4'-оксипентин-2'-ил)-морфолина (2)

Смесь 13,07 г (0,15 м) морфолина, 14,8 г (0,15 м) диметилэтинилкарбинола, 9,35 г параформа и 0,9 г полухлористой меди при перемешивании нагревали в бензоле в течение 4 часов при температуре 60-70°C. Раствор охлаждали, промывали несколько раз водой, водный слой экстрагировали бензолом. После высушивания над прокаленным сульфатом натрия бензол отогнали. В результате перегонки в вакууме масляного насоса получили 16,8 г 1-(4'-метил-4'-оксипентин-2'-ил)-морфолина (2) с температурой кипения 144 °С/1 мм. рт. ст., $n_D^{20}=1,4924$. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.1 с (6H, CH₃), 1.4 м (4H, 2-CH₂), 2.0 м (4H, 2-CH₂), 2.5 с (2H, NCH₂), 6.7 с (1H, OH). Выход 70% от теоретического.

Бензойный эфир 1-(4'-метил-4'-оксипентин-2'-ил)-пиперидин (3)

1,44 г (0,008M) 1-(4'-Метил-4'-оксипентин-2'-ил)-пиперидина (1) растворяли в 5 мл абсолютного пиридина и приливали 3,66 г (0,016 M) хлористого бензоила. Реакционную смесь нагревали в течение 15 часов при температуре 100-110°C. После отгонки в вакууме водоструйного насоса пиридина и избытка хлористого бензоила продукт растирали сухим эфиром. Выпавший порошкообразный продукт перекристаллизовывали из абсолютного этилового спирта. Получили 2,0 г гидрохлорида бензойного эфира 1-(4'-метил-4'-оксипентин-2'-ил)-пиперидина (3) с температурой плавления 199-201°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.2 с (6H, CH₃), 1.3 м (2H, CH₂), 1.7 м (4H, 2-CH₂), 2.3 м (4H, 2-CH₂),

2.4 с (2H, NCH₂), 7.1-7.6 м (5H, Ar-H). Выход 78,4% от теоретического.

Бензойный эфир 1-(4'-метил-4'-оксипентин-2'-ил)-морфолин (4)

1,46 г (0,008 M) 1-(4'-Метил-4'-оксипентин-2'-ил)-морфолина (2) растворяли в 5 мл абсолютного пиридина и приливали 3,66 г (0,016 M) хлористого бензоила. Реакционную смесь нагревали в течение 5 часов при температуре 100-110°C. После отгонки в вакууме водоструйного насоса пиридина и избытка хлористого бензоила продукт растирали сухим эфиром. Выпавший порошкообразный продукт перекристаллизовывали из абсолютного этилового спирта. Получили 1,86 г гидрохлорида бензойного эфира 1-(4'-метил-4'-оксипентин-2'-ил)-морфолина (4) с температурой плавления 174-176°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.0 с (6H, CH₃), 1.5 м (4H, 2-CH₂), 2.2 м (4H, 2-CH₂), 2.5 с (2H, NCH₂), 7.3-7.8 м (5H, Ar-H). Выход 80% от теоретического.

Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований по реакции Манниха синтезированы с высокими выходами новые аминоспирты, производные пиперидина и морфолина: 1-(4'-метил-4'-оксипентин-2'-ил)-пиперидина, 1-(4'-метил-4'-оксипентин-2'-ил)-морфолина. В результате ацилирования синтезированных спиртов получены: 1-(4'-метил-4'-оксипентин-2'-ил)-пиперидина, 1-(4'-метил-4'-оксипентин-2'-ил)-морфолина. Первичный скрининг синтезированных веществ показал, что соединения ДМА-1 и ДМА-2 обладают антибактериальной и спазмолитической активностью при низкой токсичности.

Список литературы

- 1 Машковский М.Д. Лекарства XX века. – М.: Медицина, 1998. – 421 с.
- 2 Дюсебаева М.А., Ахмедова Ш.С. Синтезных производных гидразида пиперидилуксусной кислоты // Известия научно-технического общества КАХАК. – 2013. – №4(43). – С.10-12.
- 3 Дюсебаева М.А., Ахмедова Ш.С. Синтез и изучение реакционной способности этилового эфира диметил-4-оксипиперидил-1-уксусной кислоты // Материалы VIII Международного Беремжановского съезда по химии и химической технологии. – Усть-Каменогорск, 2014. – С.243-245
- 4 Муканова М. С., Ержанов К. Б. Синтез и стереохимия моно- и диацетиленовых производных 2,5-диметилтетрагидропиран-4-она // Известия АН РК. Серия химическая. – 2014. – №1. – С.130-136.
- 5 Аскеров О.В., Шатинова М.И., Велиев М.Г. Синтез и некоторые химические превращения ацетиленовых производных 1,4-диоксана // Химия гетероциклических соединений. – 2009. – №10. – С.1485-1493.
- 6 Azerang P., Rezayan A.H., Sardari S., Kobarfard F., Bayat M., Tabib K. Synthesis and biological evaluation of propargyl acetate derivatives as anti-mycobacterial agents // DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2012. – Vol. 20. – P. 90.

References

- 1 Mashkovski MD (1998) Medications of the XX century [Lekarstva XX veka]. Medicine, Moscow, Russia. (In Russian). ISBN 5-7864-0072-7
- 2 Dyusebaeva MA, Akhmedova ShS (2013) Proceedings of the Scientific-Technical Society KAHAK [Izvestiya nauchno-tehnicheskogo obshchestva KAHAK] 4:10-12. (In Russian)
- 3 Dyusebaeva MA, Akhmedova ShS (2014) Synthesis and study reactivity of ethyl-4-dimethyl oksopiperidil-1-acetic acid [Sintez i izucheniye reaktsionnoy sposobnosti etilovogo efira dimetil -4 - oksopiperidil -1- uksusnoy kisloty]. Proceedings of VIII International Beremzhanov Congress on Chemistry and Chemical Technology, Ust-Kamenogorsk, Kazakhstan. P.243-245. (In Russian)
- 4 Mukanova MS, Yerzhanov KB (2014) Proceedings of the Academy of Sciences of Kazakhstan. Chemical series [Izvestiya Akademii Nauk. Seriya himicheskaya] 1:130-136. (In Russian)
- 5 Askerov OV, Veliev MG, Shatirova MI (2009) Chem Heterocyc Compd 10:1485-1493. (In Russian)
- 6 Azerang P, Rezayan AH, Sardari S, Kobarfard F, Bayat M, Tabib K (2012) DARU Journal of Pharmaceutical Sciences 20:90. <http://dx.doi.org/10.1186/2008-2231-20-90>