

УДК 547.823:615.212

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ КЕТОКСИМА N-ЗАМЕЩЕННОГО ПИПЕРИДИН-4-ОНА

Г.С. Ахметова

АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», г. Алматы

E-mail: gulgakhmet@rambler.ru

На основе 1-(2-этоксиэтил)-3-метил-4-оксопиперидина синтезирован оксим и его сложные эфиры (ацетат, пропионат, бензоат). Гидрохлорид пропионового эфира 1-(2-этоксиэтил)-3-метил-4-кетоксимпиперидина проявляет анальгетическую, спазмолитическую и противоаллергическую активности.

Ключевые слова:

Пиперидин, кетоксим, анальгетическая активность, спазмолитическая активность.

Key words:

Piperidine, ketoxim, analgesic activity, spasmotic activity.

Введение

Одной из актуальных задач синтетической органической химии является развитие фундаментальных приоритетных исследований, направленных на поиск и создание безопасных и эффективных биологически активных соединений, которые могут найти практическое применение в медицине как лекарственные средства, а в сельском хозяйстве в качестве пестицидов.

Среди разрабатываемых во всем мире направлений по поиску новых лекарственных средств, производным насыщенных азотистых гетероциклов, и прежде всего пиперидина, уделяется наибольшее внимание, так как они составляют структурную основу ряда природных соединений: алкалоидов, азастероидов, нейротоксинов и т. д. Интерес к химии насыщенных азациклических соединений вызван тем, что они входят в состав многих природных и синтетических лекарственных препаратов и часто обуславливают их фармакологическую активность.

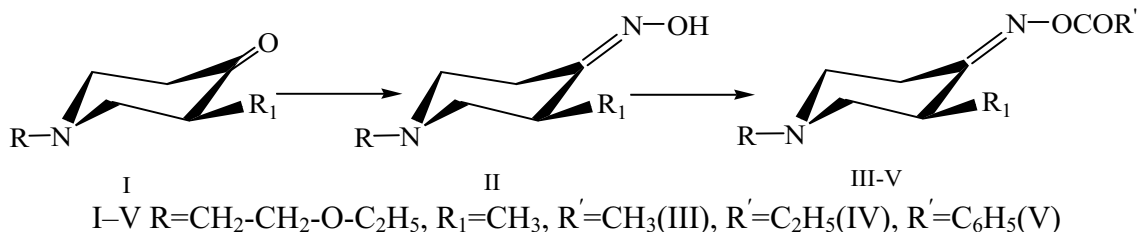
В лаборатории химии лекарственных веществ Института химических наук (ИХН) им. А.Б. Бектурова на протяжении ряда лет проводятся целенаправленные научные исследования по поиску и созданию новых безвредных и высокоэффективных лекарственных средств на основе замещенных 4-пиперидонов. Среди синтезированных веществ найдены препараты с высокой анальгетической, местноанестезирующей и другой активностью, имеющие существенные преимущества перед применяемыми лекарственными средствами аналогичного типа действия [1–5]. Интерес к N-алкоксиалкилпиперидин-4-онам, как к исходным объектам исследований, вызван структурой соединений, по-

скольку в их состав входят фармакофорная группировка — пиперидиновый цикл и реакционноспособная карбонильная группа, при этом немаловажное значение имеет характер заместителя при азоте пиперидинового цикла. Следует отметить, что сильный анальгетик просидол имеет у азота пиперидинового цикла этоксиэтильную группу. Наиболее характерными производными кетонов являются азометины, в том числе оксими [6–8], среди производных которых найдены вещества с высокой биологической активностью. Например, гидрохлорид бензойного эфира 1,2,5-триметилпиперидин-4-кетоксима обладает налорфиноподобной активностью по отношению к морфину.

Экспериментальная часть

Осуществлен синтез 1-(2-этоксиэтил)-3-метил-4-кетоксимпиперидина (II) и его сложных эфиров (III–V).

Взаимодействием солянокислого гидроксилamina с 1-(2-этоксиэтил)-3-метил-4-оксопиперидином (I) в присутствии щелочи в пропаноле-2 получен оксим (II), представляющий собой белое кристаллическое вещество. Ацилирование последнего смесью хлористого ацетила и уксусного ангидрида, смесью хлористого пропионила и пропионового ангидрида, хлористым бензоилом приводит к гидрохлоридам соответствующих сложных эфиров (III–V), представляющих собой устойчивые хорошо кристаллизующиеся вещества. Ход реакции и индивидуальность соединений контролировались методом тонкослойной хроматографии на Al_2O_3 с проявлением пятен парами йода. ИК спектры записаны на спектрометре «Specord M-80» в растворе



CCl₄ (0,005 моль/л) и таблетках с КВг (KCl в случае гидрохлоридов).

Состав и строение полученных соединений (II–V) подтверждены данными элементного анализа, ИК спектроскопии, индивидуальность – тонкослойной хроматографией (табл. 1).

В ИК-спектрах оксима и его сложных эфиров присутствуют полосы поглощения C=N группы при 1640...1664 см⁻¹. Кроме того, сложные эфиры характеризуются наличием интенсивной полосы сложноефирного карбонила при 1740...1776 см⁻¹. Для всех полученных соединений (II–V) характерны полосы поглощения валентных колебаний простой эфирной связи N-заместителя в области 1045...1224 см⁻¹.

Таблица 1. Выходы и физико-химические характеристики соединений (II–V)

№ соед.	Выход, %	Радиальная функция R_f	$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$	Полосы поглощения в ИК-спектре, см ⁻¹			
				C=O	C=N	C-O-C	Ph
II	87,2	0,64	185...186,5	–	1664	1045	–
III	72,8	0,91	127...129	1772	1648	1120	–
IV	76,4	0,89	102...104	1776	1640	1224	–
V	41,4	0,93	176...178	1740	1642	1122	704...752

Гидрохлорид пропионового эфира 1-(2-этоксиэтил)-3-метил-4-кетоксимпиперидина (IV) под лабораторным шифром НА-160 исследован на анальгетическую, спазмолитическую и антигистаминную активность, а также острую токсичность. Данные сопоставлялись с показателями трамала, но-шпы и димедрола. Результаты исследования представлены в табл. 2–4.

Острая токсичность соединения (I) определялась на белых беспородных мышах массой 17...22 г по общепринятой методике при внутрибрюшинном введении 1 % раствора.

Таблица 2. Острая токсичность НА-160 и эталонных препаратов

Препарат	ЛД ₅₀ , мг/кг	Острая токсичность относительно трамала/димедрола/но-шпы
НА-160	266,3±25,30	1,52/1,75/3,41
Трамал	175,0±30,15	1
Димедрол	152,0±20,10	1
Но-шпа	78,0±24,55	1

ЛД₅₀ – летальная доза.

В результате было установлено, что соединение НА-160 в 1,5...3,5 раза менее токсично эталонных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фомичева Е.Е., Ю В.К., Пралиев К.Д., Пичхадзе Г.М., Шин С.Н. Этилирование и винилэтилирование некоторых N-алкоксилалкилпиперидинов-4 // Известия НАН РК. Сер. хим. – 1998. – № 1. – С. 81–91.

Таблица 3. Анальгетическая активность НА-160

Наименование препарата	Скорость наступления эффекта, мин	Продолжительность полной анальгезии, мин	Общая продолжительность действия, мин
НА-160	5	56,67 ± 6,32	113,33 ± 12,65
Трамал	5	–	75,0 ± 9,1

Данные табл. 3 свидетельствуют, что НА-160 обладает выраженной анальгетической активностью и по продолжительности общего эффекта превышает в 1,5 раза таковую у трамала. В эксперименте на животных при применении трамала не наблюдалось развития полной анальгезии, а для НА-160 она составляет 56,67±6,32 мин.

Таблица 4. Мембраностабилизирующее действие НА-160 и димедрола на модели дегрануляции тучных клеток крыс

Шифр соединения	ПДТК при введении*	
	ацетилхолина	гистамина
НА-160	1,7±1,01	1,5±0,02
Гистамин	–	3,0±0
Ацетилхолин	3,0±0	–
Димедрол	–	1,374±0,01

*Введено 0,03 мл 0,01% раствора.

Мембраностабилизирующая активность изучалась экспресс-методом на модели не прямой дегрануляции тучных клеток крыс. В качестве стимулятора дегрануляции использовался гистамина гидрохлорид производства фирмы Sigma (США) и ацетилхолина хлорид производства фирмы Lachema (Чехия).

Данные табл. 4 свидетельствуют, что НА-160 обладает отчетливо выраженной антигистаминной активностью, сравнимой с димедролом.

Спазмолитическая активность изучалась на классической модели ацетилхолинового и гистаминового спазма на изолированной кишке крысы в сравнении с но-шпой. Результаты испытаний свидетельствуют о спазмолитической активности НА-160, сравнимой с таковой у но-шпы.

Выводы

Впервые синтезированы оксим, ацетат, пропионат, бензоат 1-(2-этоксиэтил)-3-метил-4-оксипиперидина. Показано, что гидрохлорид пропионового эфира 1-(2-этоксиэтил)-3-метил-4-кетоксимпиперидина под лабораторным шифром НА-160 обладает низкой токсичностью, показывает анальгетическое, спазмолитическое и антигистаминное действие и представляет практический интерес для медицины.

2. Пралиев К.Д., Ю В.К., Поплавская И.А. Направленный синтез новых фармакологически активных веществ в ряду производных 4-этинил-4-гидроксипиперидина // Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов: Матер. I Междунар. конф. – М., 2001. – С. 484–489.

3. Пралиев К.Д., Ю В.К. Лаборатория химии лекарственных веществ. Основные итоги фундаментальных и прикладных исследований (1991–2001) // Химия природных и синтетических биологически активных соединений: Труды Института химических наук. – Алматы, 2001. – Т. 76. – С. 4–15.
4. Гидрохлорид 1-(2-этоксизетил)-4-фенил-4-пропионилоксипи-перидина, обладающий анальгетической активностью: пат. 1262908 Рос. Федерация. № 1262908/94; опубл. 27.07.94, Бюл. № 1. – 4 с.
5. Гидрохлорид 1-(2-этоксизетил)-4-этинил-4-бензоилоксипи-перидина, обладающий местноанестезирующей активностью: пат. 1704415 Рос. Федерация. № 1704415/95, опубл. 25.06.95, Бюл. № 3. – 3 с.
6. Пралиев К.Д., Ю В.К., Ахметова Г.С. Синтез некоторых оксимо- пиперидинового ряда Известия НАН РК. Сер. хим. – 2000. – № 1. – С. 96–101.
7. Баймурзина М.А., Поплавская И.А., Пралиев К.Д. Синтез оксимо- в и их производных на основе простых эфиров 1-(2-этоксизетил)-4-ацетил-4-гидрокси-4-пропионилоксипи-перидина // Известия НАН РК. Сер. хим. – 2003. – № 2. – С. 3–10.
8. Пралиев К.Д., Ю В.К., Соколов Д.В., Хохлова Е.И. Синтез и стереохимия фенилэтинилирования 1-(2-этоксизетил)-3-метилпиперидин-4-она // Химико-фармацевтический журнал. – 1986. – Т. 20. – № 6. – С. 679–683.

Поступила 17.03.2010 г.

УДК 547.304.2

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ 4-АМИНОДИФЕНИЛАМИНА И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ЕГО СИНТЕЗА

В.В. Бочкарев, Л.С. Сорока, А.А. Чайкина

Томский политехнический университет
E-mail: walery_w_b@mail.ru

Проведен критический анализ существующих и разрабатываемых методов получения 4-аминодифениламина. Отмечено, что перспективными в экономическом и экологическом плане являются способы, основанные на реакции конденсации анилина с нитробензолом в щелочной среде с последующим гидрированием образующихся промежуточных продуктов. Исследование процесса конденсации с использованием в качестве катализатора высокоосновного анионита показало, что скорость процесса контролируется как кинетическими, так и диффузионными факторами.

Ключевые слова:

4-Аминодифениламин, 4-нитродифениламин, 4-нитрозодифениламин, анилин, нитробензол, реакция конденсации, обзор.

Key words:

4-Aminodiphenylamine, 4-nitrodiphenylamine, 4-nitrozodiphenylamine, aniline, nitrobenzene, reaction of condensation, the review.

Производство полимерных материалов невозможно представить без стабилизаторов, использование которых позволяет замедлять процессы, ухудшающие эксплуатационные показатели полимеров. Рост масштабов производства стабилизаторов тесно связан с развитием производства пластических масс, синтетических каучуков, резин и других полимерных материалов.

4-Аминодифениламин (АДФА) используется в качестве ингибитора смолообразования в моторных топливах, стабилизатора бензинов и сырья для получения эффективных стабилизаторов шин и резин нового поколения [1].

В настоящее время АДФА получают по нескольким технологиям, различающихся исходным сырьем, технологическим оформлением отдельных стадий процесса и т. д. Учитывая масштабы производства АДФА и его практическую значимость для производства аминных стабилизаторов, в настоящей работе проведен краткий анализ существующих методов его получения, представлены результаты изучения альтернативного способа синтеза АДФА (обзор за период с 1997 по 2009 гг.) и сделана попытка выявления перспективных способов,

наиболее приемлемых для практического внедрения в производство.

В зависимости от исходного сырья существует несколько методов получения АДФА.

- Взаимодействие анилина с п-хлорнитробензолом, с последующим восстановлением 4-нитродифениламина (4-НДФА) (анилиновый метод, см. схему 1, реакция 1) [2].
 - Взаимодействие форманилида с п-нитрохлорбензолом (форманилидный метод, реакция 2) [3].
- В приведенных методах в реакционной массе присутствует HCl, что приводит к удорожанию процесса вследствие повышенной коррозионной активности и дополнительных затрат по извлечению или нейтрализации его из отходов производства. Кроме того, применение таких исходных материалов как форманилид и п-хлорнитробензол требует дополнительного оборудования для их производства.
- Восстановление 4-нитрозодифениламина (п-НДФА) (дифениламинный метод, реакция 3) [4].
 - Восстановление 4-анилиназобензола или 4-анилиназобензол-3'-сульфо-кислоты (реакция 4) [5]. Этот способ не обеспечивает высо-