ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

DOI - 10.32743/UniChem.2021.84.6.11853

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА

Пулатова Нилуфар Убайдуллаевна

д-р хим. наук (PhD),
Ташкентский химико-технологический институт,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: nilufar_pulatova@inbox.ru

Максумова Ойтура Ситдиқовна

д-р хим. наук, профессор,
Ташкентский химико-технологический институт
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: omaksumovas@mail.ru

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF PIPERIDINE DERIVATIVES

Nilufar Pulatova

Doctor of Chemical Sciences (PhD),
Tashkent Institute of Chemical Technology,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

Oytura Maksumova

Doctor of Chemical Sciences, Professor,
Tashkent Institute of Chemical Technology
Republic of Uzbekistan, Tashkent

АННОТАЦИЯ

В статье приведены Механизмы и условия протекания реакций радикальной полимеризации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил-метакрилата. Изучено влияние различных факторов: природы растворителя, температуры, концентрации мономера и инициатора. Определены основные кинетические и энергетические параметры реакции гомополимеризации указанных непредельных сложных эфиров. Показано анальгетическое действие поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропил-акрилата в качестве субстанции нестероидных противовоспалительных средств.

ABSTRACT

The article presents the materials of the radical polymerization reactions of 1-chloro-3-piperidine-2-propylacrylate and 1-chloro-3-piperidine-2-propylmethacrylate. The influence of various factors: the nature of the solvent, temperature, concentration of the monomer and initiator. The main kinetic and energy parameters of the homopolymerization reaction of these unsaturated esters are determined. The analgesic effect of poly-1-chloro-3-piperidine-2-propyl-acrylate as a substance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is shown.

Ключевые слова: радикальная полимеризация, кинетические параметры, порядок, мономер, инициатор.

Keywords: radical polymerization, kinetic parameters, order, monomer, initiator.

Введение. Одной из актуальных задач органического синтеза является поиск полифункциональных веществ с новыми свойствами, среди которых производные пиперидина занимают важное место. Пиперидиновый цикл наиболее часто встречается в природных и синтетических биологически активных веществах. К настоящему времени синтезировано несколько десятков тысяч соединений с пиперидиновым циклом, которые имеют широкий спектр хи-

мической и биологической активности: лекарственные средства и гербицидные препараты [1-4]. Работами в области азотсодержащих гетероциклов также показано, что введение тройной или двойной связи способствует снижению токсичности и увеличению биологической активности [5-7]. Однако, практически отсутствуют данные по получению непредельных сложных эфиров, содержащих пиперидиновый фрагмент и такие гетероатомы, как кислород и

хлор. В связи с этим синтез азот-, кислород- и хлор-содержащих непредельных новых производных пиперидина, изучение их радикальной полимеризации и практическое использование полученного полимера, является актуальной задачей. Процесс радикальной полимеризации является прямым методом получения полимеров с реакционноспособными группами, в связи с этим в работе будут представлены данные по радикальной полимеризации синтезированных мономеров: 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилак-рилата (ХППА) и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата (ХППМА) и свойства полученных продуктов.

Экспериментальная часть. Объектами исследования являются мономерные и полимерные соединения, синтезированные на основе пиперидина, эпихлоргидрина, акриловой и метакриловой кислот, радикальные инициаторы.

Очистка исходных реагентов и синтезированных органических соединений (перегонка, перекристаллизация) проводилась по известным методикам [8,9].

Персульфат калия (ПСК) перекристаллизовывали из бидистиллированной воды с последующей сушкой в вакуум-эксикаторе до постоянной массы. Азобисизобутиронитрил (ДАК), Бензоилпероксид (ПБ) – перекристаллизовывали из абсолютного этанола, высушивали в вакуум-эксикаторе до постоянной массы. Чистоту продукта и ходе реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии с использованием пластин SilufolUV-254 в системе бензол - метанол 3:1.

Методика получения полимеров. Полимеризацию ХППА и ХППМА проводили в стеклянных пришлифованных пробирках. В чистые пробирки с пришлифованными пробками помещали необходимое количество инициатора, наливали растворитель и мономер в рассчитанных количествах. Смеси перемешивали до растворения инициатора, затем пробирки продували азотом, тщательно закрывали стеклянными пробками и помещали в термостат с заданной температурой. Реакцию полимеризации проводили до степени конверсии 10-12%, которой определяли по достижению сиропообразной массы. Установлено, что в разных ампулах скорость полимеризации различна – скорость реакции растет с увеличе-

нием концентрации мономеров. По окончании полимеризации ампулы охлаждали до комнатной температуры и открывали пробки, содержимое осторожно выливали при перемешивании в стакан с осадителем. Осадок полимера отделяли и сушили до постоянной массы. Полученные полимеры представляют собой белые порошкообразные продукты, которые растворяются в воде, этаноле, диметилформамиде.

ИК-спектры исходных и синтезированных веществ регистрировали с использованием спектрометра SHIMADZU IR-100 в таблетках бромида калия.

Результаты и их обсуждение

Как было показано нами ранее [10], синтез 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил-акрилата (ХППА) и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата (ХППМА) протекает в присутствии протонных катализаторов при температуре 60 °С и их выход составляет 83-85%. Экспериментально установлено, что 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил-акрилат и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилаты в исследованных концентрациях не полимеризуются без радикального инициатора, однако, они вступают в реакцию полимеризации в присутствии радикальных инициаторов и в массе, и в среде органических растворителей.

Для определения основных закономерностей реакции полимеризации было изучено влияние различных факторов: природа растворителя и инициатора, концентрации мономера и инициатора, температура. В качестве инициаторов использовались азобис-изобутиронитрил (ДАК), пероксид бензоила (ПБ) и персульфат калия. Кинетику реакции полимеризации указанных мономеров изучали в среде органических растворителей при температуре 50-70 °С. Изучение влияния природы растворителя на кинетику процесса полимеризации проводилось в среде бензола, этанола и диметилформамида (ДМФА).

Согласно полученным результатам, наибольший выход образования полимера наблюдается, когда полимеризацию мономеров проводят в среде диметилформамида в присутствии ДАК. Это явление можно объяснить тем, что в полярных растворителях константа скорости роста цепи увеличивается. Было определено влияние концентраций инициатора и мономера на реакцию полимеризации (табл. 1 и 2).

Таблица 1.

Влияние концентрации инициатора на процесс полимеризации ХППА, ХППМА.

[M] = 0,1 моль/л; растворитель – ДМФА; T = 60 °С

[ДАК]·10 ⁻³ , моль/л	$\nu \cdot 10^{-4}$, моль/л·с	Выход реакции, %	[η], дл/г
1-хлор-3-пиперидин-2-пропилак-рилат			
2	3,2	6,5	0,4
3	4,17	8,7	0,45
5	7,6	13,6	0,6
1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилат			
2	2,86	6,1	0,38
3	3,54	8,2	0,4
5	6,4	12,8	0,5

Таблица 2.

Влияние концентрации мономера на процесс полимеризации ХППА, ХППМА.
 $[ДАК] = 5 \cdot 10^{-3}$ моль/л; растворитель – ДМФА; $T = 60^\circ C$

[М], моль/л	$\nu \cdot 10^{-4}$, моль/л·с	Выход реакции, %	$[\eta]$, дл/г
1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат			
0,1	3,0	7,4	0,60
0,3	4,2	8,5	0,72
0,5	7,6	10,5	0,80
1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилат			
0,1	2,80	6,8	0,50
0,3	3,48	8,2	0,65
0,5	6,40	10,0	0,78

Были найдены порядок реакции по мономеру и инициатору и значения энергии активации процесса полимеризации ХППА и ХППМА (табл. 3).

Таблица 3.

Кинетика полимеризации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-метакрилатов

Название вещества	Порядок реакции по мономеру	Порядок реакции по инициатору	Энергия активации, кДж/моль	Плотность, г/см ³
ХППА	1,0	0,53	56,7	1,25
ХППМА	1,5	0,56	59,8	1,19

На основании результатов кинетических исследований определены порядки реакции по инициатору и мономеру, которые составляют 0,53, 0,56 и 1,0, 1,5 для ХППА и ХППМА соответственно. Значения суммарной энергии активации реакции равно 56,7 и 59,8 кДж/моль. Из результатов полученных кинетических исследований следует, что изученная полимеризация выше перечисленных мономеров подчиняются основным закономерностям радикальной полимеризации акриловых мономеров в растворе.

С целью выявления токсичности синтезированных полимеров были изучены их медико-биологические свойства. Медико-биологические испытания полимеров проводились на подопытных животных в научно-экспериментальной лаборатории фармакологии и токсикологии Института химии растительных веществ имени С.Ю. Юнусова. Проведенные испытания показали, что синтезированные полимеры относятся к малотоксичным соединениям, относящиеся по ГОСТ 12.1.007-76 к IV классу. Рассчитана степень «острой» токсичности

полимера на основе 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата, средняя летальная доза (LD_{50}) 2720 (1942÷3808) мг/кг.

Заключение

1. Изучены кинетические закономерности реакций радикальной полимеризации синтезированных 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата. Исследовано влияние различных факторов на процесс полимеризации: природы растворителей и инициатора, концентрации мономера, инициатора и температуры. Определены порядки реакции по мономеру, инициатору и суммарная энергия активации процесса полимеризации.

2. Проведенные испытания показали, что синтезированные полимеры относятся к малотоксичным соединениям, относящиеся к IV классу. Рассчитана степень «острой» токсичности полимера на основе 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата, средняя летальная доза (LD_{50}) 2720 (1942÷3808) мг/кг.

Список литературы:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Изд-ство Умеренков, 2012. – С. 557-565.
2. 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.
3. Large C.H., Bison S., Sartori I., et.al. The efficacy of sodium channel blockers to prevent phencyclidine-induced cognitive dysfunction in the rat: potential for novel treatments for schizophrenia // J. Pharmacol. Exp. Ther. -2011. – Vol.338. – P.100- 113.

4. Хаперская Л.С., Медетбекова Ж.М., Сарымзакова Р.К. Синтез новых биологически активных соединений на основе п-замещенных гамма-пиперидонов //Успехи современного естествознания. – 2016. – № 9. – С. 38-42.
5. 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.
6. 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.
7. Муканова М.С., Ержанов К.Б. Синтез и стереохимия моно- и диацетиленовых производных 2,5-диметилтетрагидротиопиран-4-она // Известия АН РК. Серия химическая. – 2014. – №1. – С.130-136.
8. Ясубова Р.Я., Юсубов М.С.. Практикум по органической химии. Ч.1. Методы очистки и идентификации органических соединений. –Томск.: Изд-во Томского политехнического университета, 2009. –95 с.
9. Нуломский Е., Русинова Л.И., Русинов В.Л.. Органическая химия. Методические указания к лабораторному практикуму. -Екатеринбург: ГОУ ВПО УГТУ-УПИ, 2005. –58с.
10. Пулатова Н.У., Максумова О.С. Синтез сложных эфиров на основе пиперидина //The scientific method. Warszawa, Poland 2017. –№10. –PP. 26-28.
11. Пулатова Н.У. Синтез биологически активных соединений на основе пиперидина // Автореф. дисс...доктора философии (PhD).-Ташкент, 2020.–44 с. Код доступа: <https://www.interaktiv.oak.uz/avtoreferat/3aO1292fO1.file>. Дата обращения: 20.05.2021.