

УДК 547.824'743.1.07':543.422.25

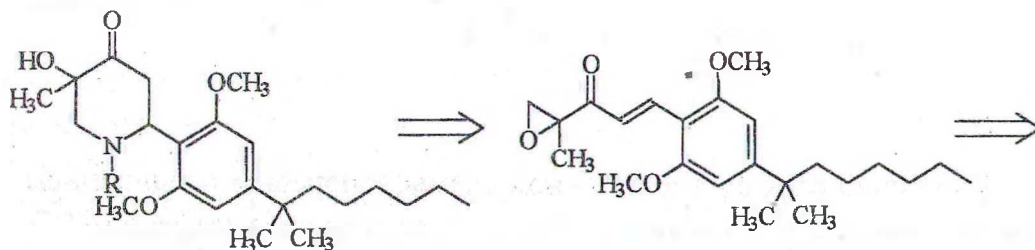
А. М. Звонок, профессор;  
А. Макрияннис, профессор  
(Университет Connecticut,  
USA)

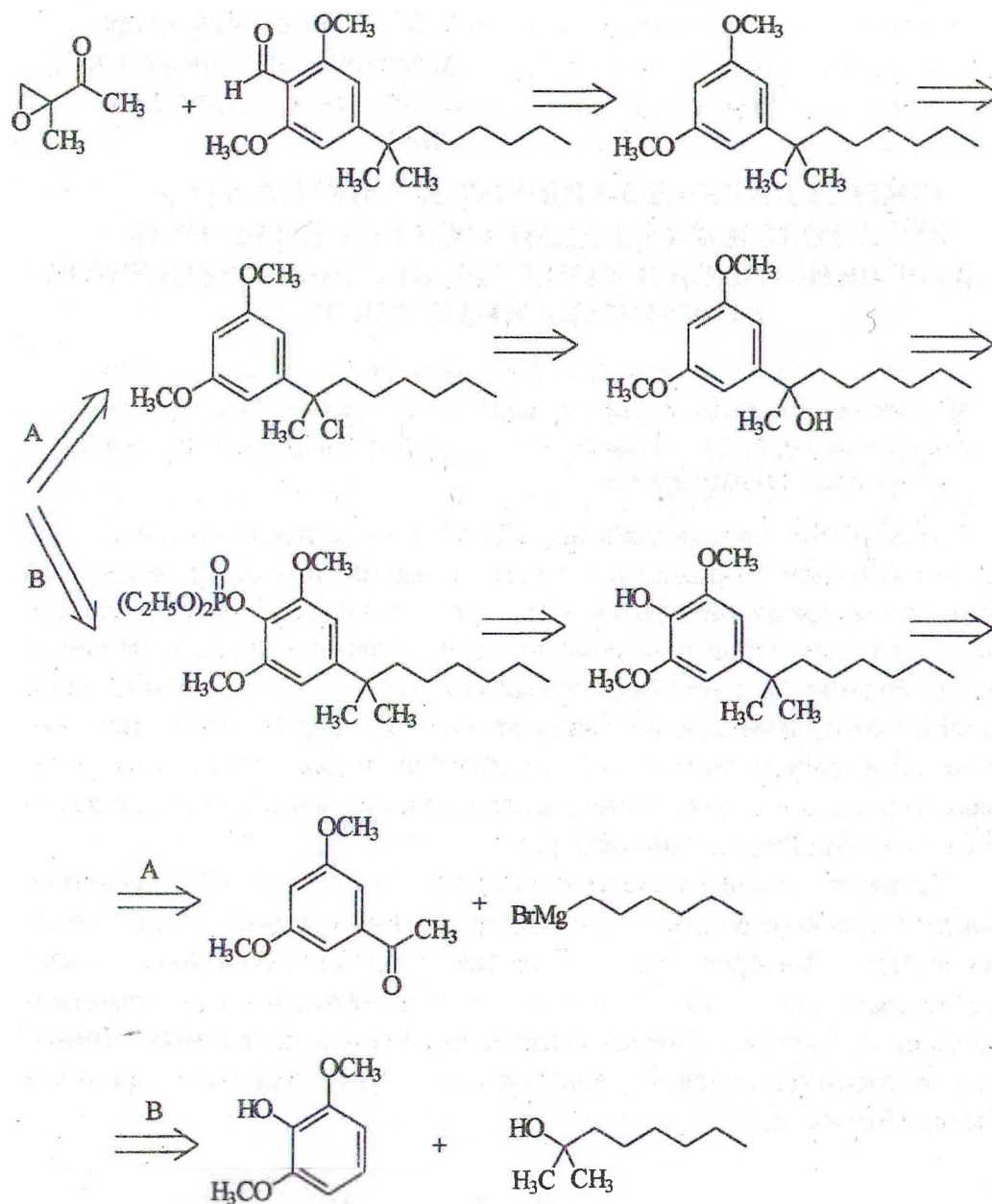
**СИНТЕЗ 1-АЛКИЛ-3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛ-6-[2',6'-  
ДИМЕТОКСИ-4'-( $\alpha,\alpha$ -ДИМЕТИЛГЕПТИЛ)ФЕНИЛ]-  
ПИПЕРИДИН-4-ОНОВ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ  
АЗАКАННАБИМИМЕТИКОВ**

New substituted 3-hydroxy-6-arylpiperidin-4-ones as precursor of azacannabimimetics were synthesis from 2,6-dimethoxy-4-( $\alpha,\alpha$ -dimethylheptyl)phenyl benzaldehyde, 2-methyl-2-acetyloxirane and correspondent primary amines.

(-)- $\Delta^9$ -Тетрагидроканнабинол (ТГК) 1 является главным биологически активным компонентом гашиша, марихуаны (*Cannabis sativa*) и длительное время находится в центре внимания исследователей в связи с его психотропным действием и влиянием на центральную нервную систему. В настоящее время установлено, что каннабиноиды обладают антиэметической, анальгетической, жаропонижающей активностью и могут применяться для лечения астмы и глаукомы [1-6]. Однако серьезным ограничением использования каннабиноидов является их психотропная активность [7].

Целью настоящей работы является синтез 1-алкил-3-гидрокси-6-[2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)фенил]пиперидин-4-онов, представляющих интерес в качестве предшественников азаканнабимиметиков на основе 2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)бензальдегида, 2-метил-2-ацетилоксирана и первичных аминов. Схема ретросинтетического анализа структуры целевого продукта представлена ниже:

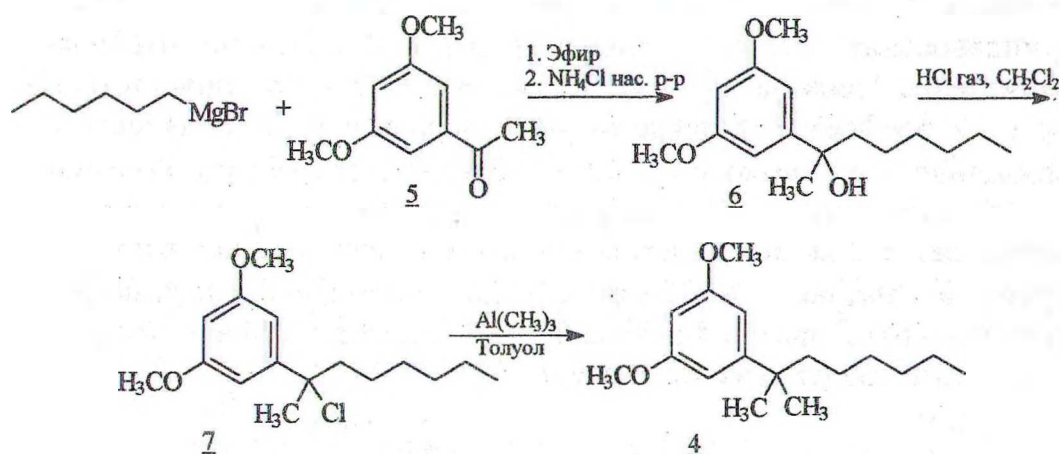




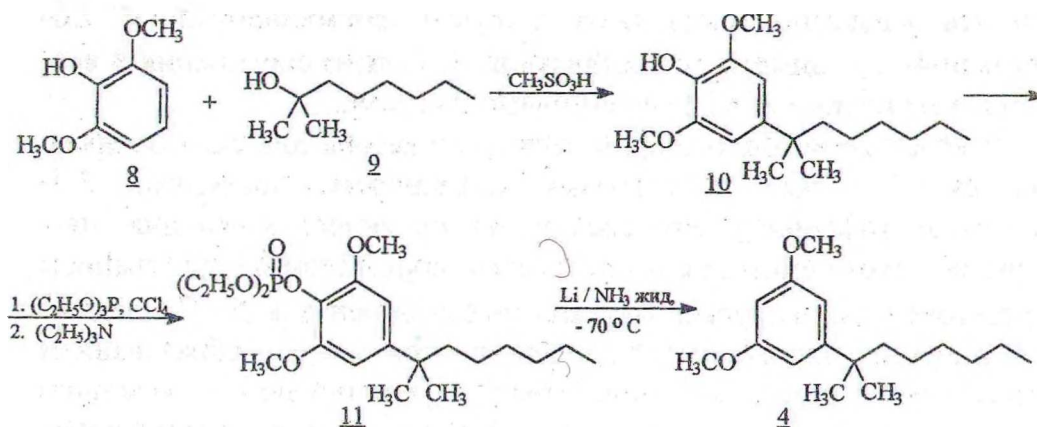
Как видно из вышеприведенной схемы, ключевым соединением является 2-метил-5-[2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)фенил]-1,2-эпокси-4-пентен-3-он 2, синтез которого легко осуществим альдольно-кетоновой конденсацией 2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)бензальдегида 3 с 2-метил-2-ацетилоксираном. В свою очередь,

указанный альдегид может быть получен формилированием 2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)бензола 4. Синтез соединения 4 возможен двумя путями А и В, показанными на схеме.

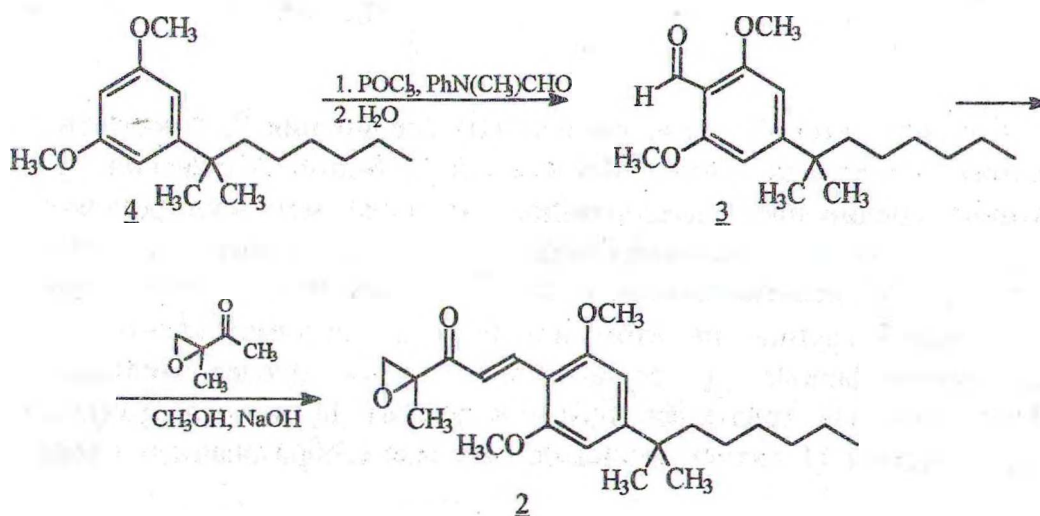
В качестве исходного ароматического кетона для синтеза арена 4 по пути А был использован коммерчески доступный 3,5-диметоксиацетофенон 5. Это соединение вводилось в реакцию магнийорганического синтеза с *n*-гексилмагнийбромидом с образованием 3,5-диметокси-4-( $\alpha$ -гидрокси- $\alpha$ -метил-*n*-гептил)бензола 6. Последующее замещение гидроксильной группы на атом хлора с образованием соответствующего бензилхлорида 7 было осуществлено пропусканием сухого хлороводорода через раствор соединения 6 в метиленхлориде. Метилирование 3,5-диметокси-4-( $\alpha$ -метил- $\alpha$ -хлор-*n*-гептил)бензола 7 было осуществлено триметилалюминием в растворе толуола при  $-40^\circ\text{C}$ :



Согласно второй схеме синтеза (В) соединения 7, в качестве исходного субстрата был использован 2,6-диметоксифенол 8. Указанное соединение алкилировалось в среде метансульфоновой кислоты 1,1-диметилгексилкарбинолом 9, полученным взаимодействием *n*-гексилмагнийбромидом с ацетоном. Замещение гидроксильной группы на атом водорода в 2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)феноле 10 осуществлено путем предварительного фосфорилирования триэтилфосфитом в фосфат 11 и последующим восстановлением 11 литием в жидком аммиаке с образованием арена 5:

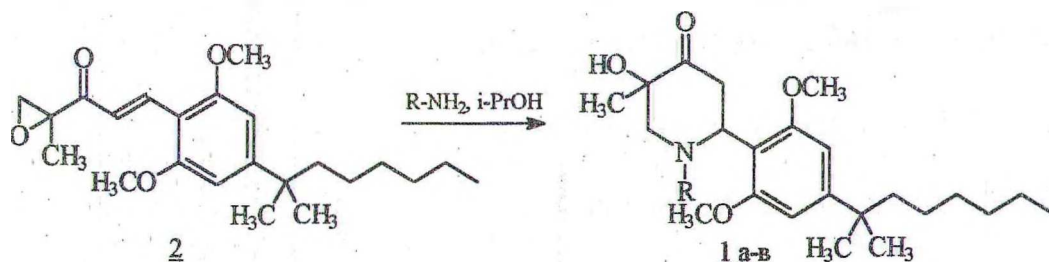


Для формилирования углеводорода **4** были опробованы два метода. Первый, заключающийся в предварительном литиировании **4** с помощью *n*-бутиллития в эфирном растворе и последующем формилировании с помощью *N*-метилформанилида, оказался unsuccessful. Формилирование по Вильсмейеру 2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)бензола **4** *N*-метилформанилидом в присутствии хлорокси фосфора в растворе метилхлорида при 50 °С привело к образованию с выходом 72% 2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)бензальдегида **3**. Полученный альдегид был введен в реакцию конденсации с 2-метил-2-ацетилоксираном в метанольном растворе гидроксида натрия, и 2-метил-5-[2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)фенил]-1,2-эпокси-4-пентен-3-он **2** выделен в виде вязкого маслянистого продукта желтого цвета:





Эпоксиденон 2 использовали в реакции гетероциклизации с метил-, этил- и *i*-пропиламинами в растворе изопропилового спирта с образованием 1-алкил-3-гидрокси-6-[2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)фенил]пиперидин-4-онов 1а-в. Реакция соединения 2 с перечисленными выше аминами протекает достаточно медленно (особенно с *изопропиламин*), что обусловлено значительным экранированием двойной связи 2,6-диметоксильными группами фенильного кольца.



Строение 1 а-в, 2, 3 подтверждено данными ЯМР-спектроскопии. Так, в спектре альдегида 3 присутствуют синглетные сигналы альдегидного протона (10.47 м.д.), протонов бензольного кольца (6.53 м.д.), протонов метоксигрупп (3.92 м.д.), а также сигналы протонов диметилгептильного заместителя (1.57-1.65 м.д., 1.31 м.д., 1.06-1.10 м.д., 0.86 м.д.). В спектре эпоксиденона 2 присутствуют следующие сигналы: дублеты протонов двойной связи (8.22 и 7.27 м.д., синглет протонов бензольного кольца (6.48 м.д.), синглет протонов метоксигрупп (3.87 м.д.), АВ-система протонов эпоксидного цикла (3.00 и 2.89 м.д.), уширенные сигналы протонов диметилгептильной группы (1.58, 1.27, 1.20, 1.08 и 0.87 м.д.).

Спектральные характеристики 3-гидрокси-пиперидин-4-онов 1а-в приведены ниже. На рисунке приведен  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр соединения 1б.

1-Метил-3-гидрокси-6-[2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)-фенил]пиперидин-4-он 1а слегка желтоватая маслянистая жидкость,  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр (Bruker WP-211SY, 200 MHz),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.: 6.50 (s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 4.02 (s, 1H, OH), 3.86 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.48 (kd, 1H, 6- $\text{H}^a$ ), 3.10 (d, 1H, 2- $\text{H}^c$ ), 2.91 (d, 1H, 2- $\text{H}^a$ ), 2.60 (kd, 1H, 5- $\text{H}^c$ ), 2.34 (kd, 1H, 5- $\text{H}^a$ ), 2.13 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 1.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.28, 0.84 (m, 19H,  $\text{C}_7\text{H}_{19}$ );

1-Этил-3-гидрокси-6-[2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)фенил]пиперидин-4-он 1б слегка желтоватая маслянистая жидкость,

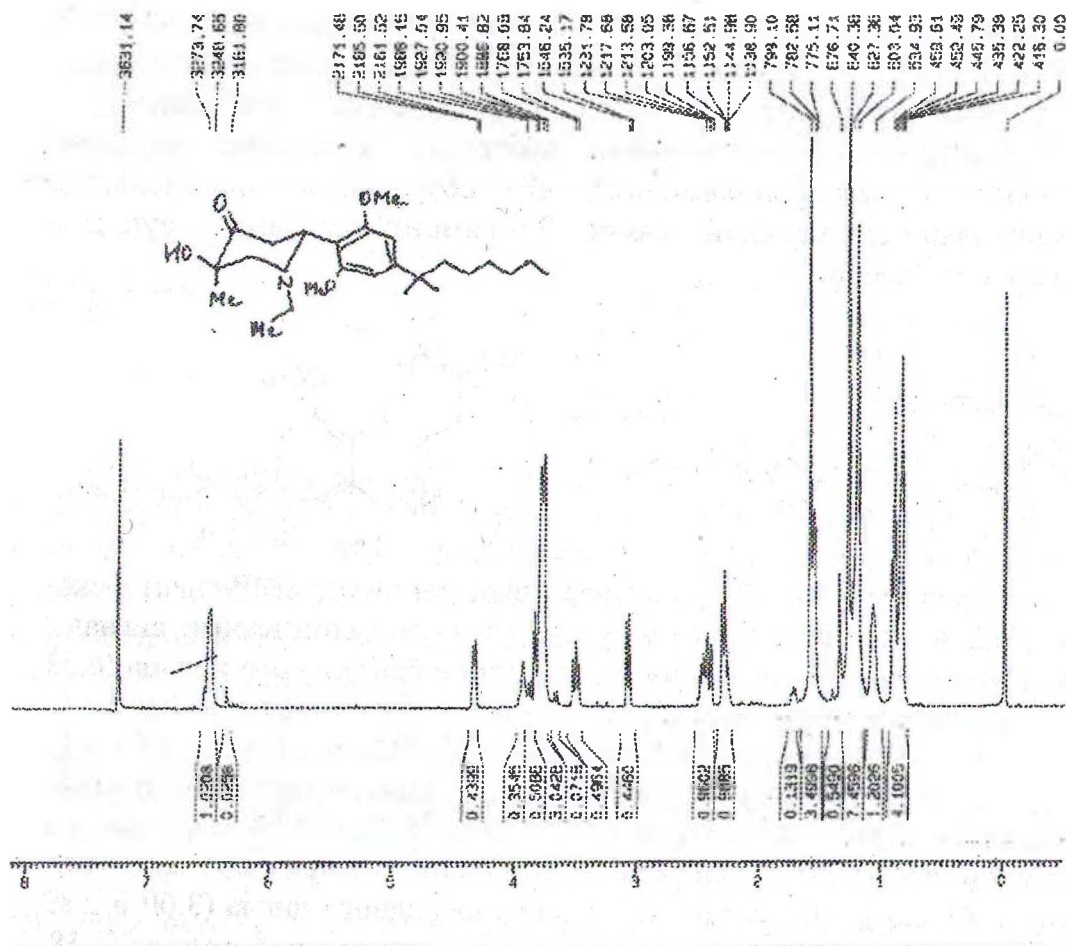


Рис.

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр (Bruker DMX-500 MHz), CDCl<sub>3</sub>, δ м.д.: 6.50 (bs, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 4.34 (kd, 1H, 6-H<sup>a</sup>), 3.90 (bs, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.52 (kd, 1H, 5-H<sup>o</sup>), 2.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.42 (kd, 1H, 5-H<sup>a</sup>), 2.29 (kd, 1H, 2-H<sup>a</sup>), 1.60 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.56, 1.28, 1.21, 1.07, 0.90, 0.84 (m, 19H, C<sub>7</sub>H<sub>19</sub>);

1-*i*-Пропил-3-гидрокси-6-[2,6-диметокси-4-( $\alpha,\alpha$ -диметилгептил)фенил]пиперидин-4-он **1v** слегка-желтоватая маслянистая жидкость, <sup>1</sup>H-ЯМР спектр (Bruker WP-211SY, 200 MHz), CDCl<sub>3</sub>, δ м.д.: 6.50 (bs, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 4.50 (kd, 1H, 6-H<sup>a</sup>), 3.90 (bs, 1H, OH), 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.54 (kd, 1H, 5-H<sup>o</sup>), 3.05 (d, 1H, 2-H<sup>o</sup>), 2.80 (m, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.30 (kd, 1H, 5-H<sup>a</sup>), 2.20 (kd, 1H, 2-H<sup>a</sup>), 1.58 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.29, 1.21, 0.98, 0.84 (m, 19H, C<sub>7</sub>H<sub>19</sub>).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Segal, M. Cannabinoids and Analgesia. In Cannabinoids as Therapeutic Agents; Mechoulam, R., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1986; P. 105-120.
2. Pertwee, R.G. Pharmacology of Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors. *Pharmacol. Ther.* 1997, 74, P. 129-180.
3. Pertwee, R.G. The Central Neuropharmacology of Psychotropic Cannabinoids. *Pharmacol. Ther.* 1988, 36, P. 189-261.
4. Hollister, L.E. Health Aspects of Cannabis. *Pharmacol. Rev.* 1986, 38, P. 1-20.
5. Dewey, W.L. Cannabinoid Pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 1986, 38, P. 151-178.
6. Razdan, R.K.; Howes, J.F. Drug Related to Tetrahydrocannabinol. *Med. Res. Rev.* 1983, 3, P. 119-146.
7. Makriyannis, A.; Rapaka, R.S. The Molecular Basis of Cannabinoid Activity. *Life Sci.* 1990, 47, P. 2173-2184.

УДК 6.785.067

М. М. Ревяко, профессор;  
В. Я. Полуянович, доцент;  
А. Я. Маркина, доцент;  
Н. Д. Горшарик, научн. сотр.

**ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ  
МОДИФИКАТОРОВ С МИНЕРАЛЬНЫМИ НАПОЛНИТЕЛЯМИ  
ПОЛИОЛЕФИНОВ**

The investigation of interaction between modifiers and mineral fillers were carried out.

Процесс взаимодействия полимеров с минеральными наполнителями зависит от наличия в первых функциональных групп и активных центров на поверхности вторых.

Минеральные наполнители (мел, кизельгур, тальк и др.) являются типичными поликристаллическими системами. В кристаллических телах обнаруживаются более тонкие дефекты, связанные с нарушениями в отдельных узлах кристаллической решетки, а также грубые дефекты, которые обусловлены смещением отдельных слоев и участков решетки.