

*К.Д. ПРАЛИЕВ, А.А. АБДИЛЬДАНОВА, Т.К. ИСКАКОВА*

## **НОВЫЕ АНАЛОГИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ФЕНИЛПИПЕРИДОЛА-4**

Синтезирован 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-фенилпиперидол-4, колоночной хроматографией на окиси алюминия выделены три изомера, строение которых определено на основании данных ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии.

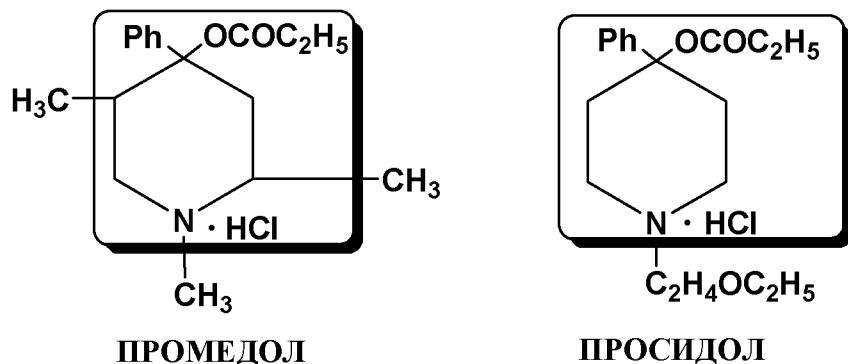
Не будет преувеличением утверждать, что проблема боли занимает одно из центральных мест в современной медицине. В этой связи поиск болеутоляющих средств, обладающих высокой активностью и низкой токсичностью, в частности, анальгетиков, лишенных наркогенного потенциала, приобретает все большее значение. Дальнейший прогресс в этой области, по-видимому, явится фундаментом нового подхода к целенаправленному поиску болеутоляющих средств.

Достижения в поиске и создании фармакологически активных соединений на основе  $\gamma$ -пипе-

рилонов послужили стимулом к созданию новых обезболивающих средств. Накопление экспериментальных фактов продолжается, появляются новые вещества, наши знания об анальгетиках становятся все более информативными, глубокими и емкими, более того, стереохимическое изучение анальгетиков напрямую связано с определением зависимости структура-активность.

В лаборатории химии лекарственных веществ Института химических наук МОН РК создан анальгетик *просидол* (гидрохлорид пропионового эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-фенилпиперидола-4),

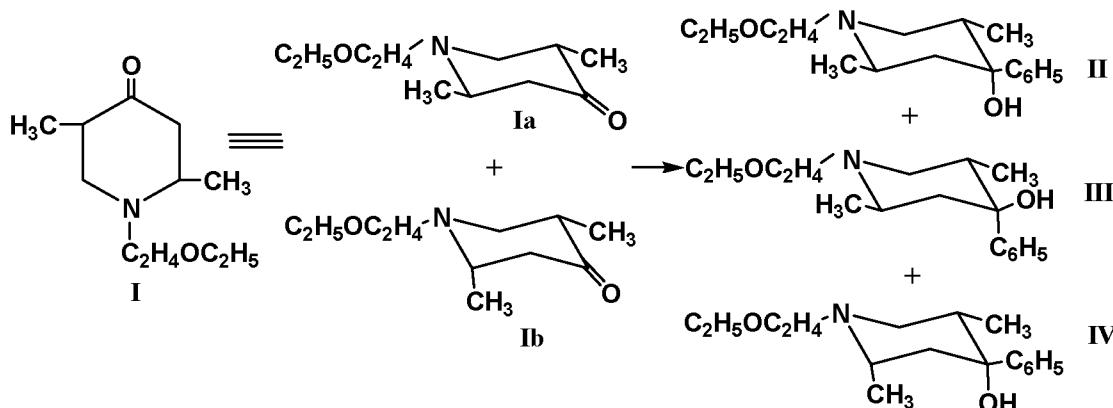
который по действию превосходит *промедол* (гидрохлорид пропионового эфира 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола-4) в 6,5 раз [1].



Оба эти соединения примечательны тем, что общим для них является наличие 4-фенил-4-пропионилоксипиперидинового фрагмента, а отличие заключается в природе замещения в цикле.

Попытка объединить в одной молекуле два основных, на наш взгляд, блока: 2,5-диметил-4-фенил-4-пропионилоксипиперидиновый каркас и 2-этоксиэтильный заместитель при атоме азота, могла бы привести к получению новых соединений, на свойствах которых должна определенным образом отразиться подобная трансформация.

Реакция 1-этоксиэтил-2,5-диметил-4-оксопиперидона (**I**), представляющего собой равновесную смесь транс-изомеров (**Ia**) и цис- (**Ib**), с фениллитием привела к получению смеси трех продуктов с общим выходом 84%.



Колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – диэтиловый эфир:гексан 1:1) удалось выделить в индивидуальном виде три изомерных 1-этоксиэтил-2,5-диметил-4-фенилпиперидола-4: кристаллический изомер с т.пл. 65°C и Rf 0,42 (37,4%) и два изомера в виде масла с Rf 0,60 (7,6%) и Rf 0,16 (9,2%) (табл. 1).

Для более глубокого понимания природы взаимодействия обезболивающих средств с рецепторами главную роль играет установление их строения, напрямую связанное с определением зависимости структура–активность. Как правило, при взаимодействии N-замещенных 2,5-диметилпиперидонов с фениллитием в преобладающем количестве образуется пиперидол с транс-расположением метильных групп и экваториальной ориентацией арильного радикала. В соответствии с основными конформационными правилами в кристаллическом изомере фенильная группа должна занимать энергетически более выгодное экваториальное, а гидроксильная группа – аксиальное положение.

Известно, что изомеры 1,2,5-триметил-4-фенил-4-гидроксипиперидинов с аксиальной гидроксильной группой удерживаются на окиси алюминия в меньшей степени, чем изомеры, у которых гидроксиг-

руппа находится в экваториальном положении, кроме того, метильная группа при  $C_2$ , находящаяся в цис-положении с оксигруппой, оказывает препятствия процессу адсорбции [2]. Аналогично адсорбирующая способность кристаллического изомера 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-фенилпиперидола-4 (**II**) с т.п. 65°C (Rf 0,42) была ниже, чем у его эпимера по  $C_4$  (Rf 0,16) (**III**), а спирт с аксиальной метильной группой и экваториальным фенилом (**IV**) адсорбировался слабее (Rf 0,60), чем эпимерный ему по  $C_2$  пиперидол (**II**).

Определение пространственного строения полученных 1-этоксиэтил-2,5-диметил-4-гидроксипиперидинов (**II - IV**) проводилось на основании данных ИК и ЯМР спектроскопии.

В ИК спектрах кристаллического и маслообразных изомеров, записанных в таблетке и между пластинками КBr, в области валентных колебаний гидроксильных групп наблюдается широкая полоса с максимумом 3458-3446 см<sup>-1</sup>, а также полосы поглощения C-H связи фенильной группы в области 3030, 3060, 3075.

Таблица 1. Физико-химические характеристики и данные элементного анализа соединений (**II-IV**)

Соединение	Т.п.л., °C	Выход, %	Rf (гексан: серный эфир)	Найдено, %			Вычислено, %			Брутто-формула
				C	H	N	C	H	N	
<b>II</b>	65	37,4	0,42	73,20	9,73	5,77	73,61	9,81	5,05	$C_{17}H_{27}NO_2$
<b>III</b>	масло	9,2	0,16	70,00	9,00	5,97	73,61	9,81	5,05	$C_{17}H_{27}NO_2$
<b>IV</b>	масло	7,6	0,60	73,53	9,82	5,64	73,61	9,81	5,05	$C_{17}H_{27}NO_2$

Критерием наличия водородных связей является поведение полос гидроксильных групп в ИК спектрах растворов. Однако в литературе имеются противоречивые сведения о возможности образования внутри- и межмолекулярных водородных связей в молекулах 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидолов-4 [3, 4]. В спектрах изучаемых 1-этоксиэтил-2,5-диметил-4-фенил-пиперидолов-4 (**III** и **IV**), записанных в растворе  $CCl_4$ , полосы поглощения гидроксильных групп смещаются (3407 и 3357 см<sup>-1</sup>), а их интенсивность сильно уменьшается, и появляются узкие полосы, характерные для валентных колебаний свободных гидроксильных групп, при 3605 и 3609 см<sup>-1</sup>, соответственно. При последовательном разбавлении растворов спиртов **III** и **IV** полосы ~3400 см<sup>-1</sup> не исчезают полностью. Возможно, этот факт объясняется образованием внутримолекулярной водородной связи OH···N в рассматриваемых соединениях, которая может образоваться лишь при реализации формы «ванна» пиперидинового цикла. В соответствии с работами Т.Ф. Власовой и Ю.Н. Шейнкера можно предположить, что изомеры **III** и **IV** в растворе  $CCl_4$  существуют в виде равновесных форм «кресло-ванна» пиперидинового цикла.

Из рассмотрения ИК спектра изомера 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-фенил-4-гидроксипиперидина (**II**) в растворе  $CCl_4$  следует, что в области колебаний OH-групп наблюдается узкая интенсивная полоса поглощения 3612 см<sup>-1</sup>. В соответствии с этим широкую полосу при 3408 см<sup>-1</sup> в спектре кристаллического изомера, записанного в таблетке KBr, можно отнести к валентным колебаниям гидроксильной группы, связанной межмолекулярной связью.

Установление конфигурации 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-гидроксипиперидинов (**II-IV**) базируется на анализе спектров ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$ . В углеродных спектрах преобладающего кристаллического изомера (**II**) химические сдвиги атомов углерода метильных групп (20,0 и 11,9 м.д.) соответствуют экваториальным метильным группам при  $C_2$  и  $C_5$ , соответственно (табл. 2).

В спектрах эпимерных по  $C_4$  парах замещенных 4-фенилпиперидолов было замечено, что синглетный сигнал  $C_q$  экваториальной фенильной группы приближительно на 4–6 м.д. сдвинут в слабые поля по сравнению с аналогичным сигналом углерода аксиально расположенного фенила и наблюдается в области 147 м.д. [5].

Сигналы ароматических углеродов кристаллического изомера 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-фенил-4-гидроксипиперидина (**II**) наблюдаются в области 124,5, 126,3, 128,0 и 146,8 м.д., синглетный сигнал  $C_4$  – при 74,5 м.д., а дублетный сигнал, принадлежащий  $C_3$  – при 49,4 м.д.. Химические сдвиги ароматических углеродов, в частности, четвертичного углерода  $C_q$ , и сигнал  $C_4$  являются характе-

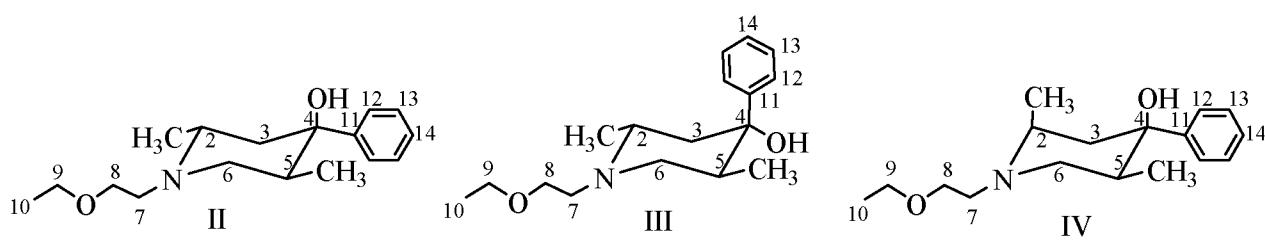


Таблица 2. Данные углеродных спектров изомерных 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-фенил-4-гидроксипиперидинов ( $\delta$ , м.д.) в  $\text{CDCl}_3$

Соединение	$\text{C}^2$	$\text{C}^3$	$\text{C}^4$	$\text{C}^5$	$\text{C}^6$	$\text{C}^7$	$\text{C}^8$	$\text{C}^9$	$\text{C}^{10}$	$2\text{CH}_3$	$5\text{CH}_3$	$\text{C}^{11}$	$\text{C}^{12}$	$\text{C}^{13}$	$\text{C}^{14}$
II	52,0	49,4	74,5	38,8	52,5	56,3	67,7	66,3	15,0	20,0	11,9	146,8	124,5	126,3	128,0
III	52,6	49,8	74,6	41,6	53,9	55,1	68,0	66,5	15,1	19,3	14,7	144,8	124,4	126,6	127,9
IV	52,7	45,6	75,5	38,6	51,0	53,7	69,0	66,5	15,3	14,1	12,5	147,7	125,0	126,5	128,2

ристичными для пиперидинового кольца с экваториальной фенильной группой. Таким образом, данные углеродных спектров изомера (II) в растворе дейтерохлороформа полностью согласуются с конфигурацией 1-(2-этоксиэтил)-2e,5e-диметил-4e-фенил-4a-гидроксипиперидина.

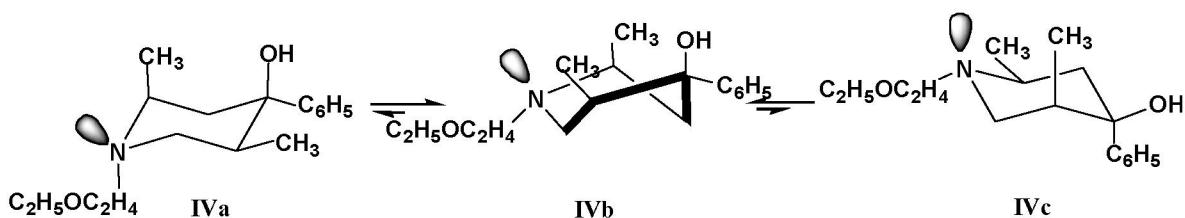
Химические сдвиги метильных групп в изомере III (19,3 и 14,7 м.д.) и положение сигналов  $\text{C}_3$  и  $\text{N}(\text{CH}_2)$  аналогичны изомеру II. Этот факт дает основание полагать, что метильные группы при  $\text{C}_2$  и  $\text{C}_5$  расположены диэкваториально. Сигнал  $\text{C}_q$  фенильного кольца, наблюдаемый в области 144,8 м.д., и отсутствие значительного 1,3-син-аксиального эффекта на  $\text{C}_2$  и  $\text{C}_6$  свидетельствуют об аксиальной ориентации фенильной группы. Таким образом, в растворе дейтерохлороформа предпочтительной конформацией является 1-этоксиэтил-2e,5e-диметил-4a-фенил-4e-гидроксипиперидин (III).

Относительно расположения метильных групп при  $\text{C}_2$  и  $\text{C}_5$  в  $\beta$ -изомере 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидола существуют две противоположные точки зрения: одни авторы [4, 6] считают, что метильная группа в 5-положении пиперидинового цикла занимает аксиальное положение, а другие авторы придерживаются противоположного мнения о том, что метильная группа при  $\text{C}_2$  расположена аксиально [7, 8].

Определение предпочтительной конформации 4-фенилпиперидола (IV) с  $R_f$  0,60 основано на наличии или отсутствии сильнопольных химических сдвигов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ , обусловленных 1,3-син-аксиальными взаимодействиями. Резонансные сигналы метильных групп в 2,5-положениях пиперидинового кольца изомера (IV) наблюдаются в области 14,1 и 12,5 м.д. (табл. 2). По полученным спектральным данным более слабопольный сигнал (14,1 м.д.) относится к аксиальной метильной группе при  $\text{C}_2$ , поскольку при этом наблюдается син-аксиальный эффект на  $\text{C}_6$ , сигнал которого сдвигается в сильнопольную часть спектра на 5,3 м.д. по сравнению с изомером (II). В связи с этим неудивителен совсем небольшой син-аксиальный эффект на атом углерода, связанный с гидроксильной группой, наблюдаемый в области 75,5 м.д. Экваториальная конфигурация может быть приписана метильной группе при  $\text{C}_5$ , поскольку слабопольный сигнал углерода метила при  $\text{C}_5$  (14,1 м.д.) подтверждает наличие дезэкранирующего эффекта аналогичного эффекту, наблюдавшемуся в спирте (II).

Сходство в химических сдвигах ароматических углеродов сигналы углеродов aromатического кольца (125,0, 126,5, 128,2 и 147,7 м.д.) свидетельствует об экваториальной конфигурации фенильной группы в изомерах II и IV. Кроме того, наблюдается значительный сдвиг в более сильные поля сигнала  $\text{N}(\text{CH}_2)$  этоксиэтильного заместителя спирта IV по сравнению с его эпимером по  $\text{C}_2$  (II).

Таким образом, спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  дают нам основание считать, что изомерный фенилпиперидол (IV), полученный из цис-пиперидона (Ib), имеет конфигурацию IVa с фенильной и метильной группой в цис-положении. Однако, учитывая наличие сильных 1,3-син-аксиальных взаимодействий в указанной конформации, по-видимому, наиболее предпочтительной конформацией 1-этоксиэтил-2,5-диметил-4-фенилпиперидола-4 (IV), которая лучше всего соответствует полученным данным, является склоненная ванна (IVb), в которой метильная группа при  $\text{C}_5$  дезэкранируется свободной электронной парой азота.



Данные протонных спектров 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-фенил-4-гидроксипиридинов (**II-IV**) дают возможность однозначно установить ориентацию метильных групп в положениях 2 и 5, что следует из значений КССВ протонов в положениях 3 и 6.

Сигналы аксиальных протонов при  $C_3$  и  $C_6$  фениловых спиртов **II** и **III** наблюдаются в виде тройников с равными геминальными и вицинальными константами спин-спинового взаимодействия 11,1–12,0 Гц. Экваториальные протоны Н-3 и Н-6 проявляются в виде дублетов дублетов с аналогичными геминальными константами и вицинальными константами 2,2–4,0 Гц. Наблюдаемые вицинальные константы отвечают экваториальной ориентации метильной группы во втором положении 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-фенил-4-гидроксипиридинов (**II** и **III**).

Анализ спектров изомера **IV** показал, что сигнал аксиального протона Н-6 имеет форму тройника с КССВ 12,0 Гц, а соответствующий сигнал экваториального протона наблюдается в области 2,45 м.д. в виде дублета дублетов с геминальной константой 12,0 Гц и вицинальной 4,6 Гц, что является свидетельством экваториального расположения метильной группы при  $C_5$ .

Сигналы протонов при  $C_3$ , представляющие собой дублеты дублетов с вицинальными константами 2,4 и 4,0 Гц дают основание полагать, что метильная группа во втором положении пиперидинового кольца изомера **IV** расположена аксиально.

По относительному расположению сигналов аксиальных и экваториальных протонов Н-3 изомеры **II** и **III** отличаются. В изомере **II** наблюдается обращение химических сдвигов, т.е. аксиальные протоны имеют сигналы в более слабом поле (1,89 м.д.), чем экваториальные (1,74 м.д.).

Следует обратить внимание на тот факт, что протоны при  $N-\text{CH}_2$  в изомерах **II-IV** магнитно неэквивалентны и проявляются в виде отдельных мультиплетов в области 2,67 и 3,09 (**II**), 2,59, 3,03 (**III**), 2,63–2,67 и 2,19–2,27 м.д. (**IV**).

Таким образом, можно сделать заключение о следующей ориентации заместителей в изученных изомерах: **II** – 1-(2-этоксиэтил)-2 $e$ ,5 $e$ -диметил-4 $a$ -фенил-4-гидроксипиридин, **III** – 1-(2-этоксиэтил)-2 $e$ ,5 $e$ -диметил-4 $a$ -фенил-4 $e$ -гидроксипиридин, **IV** – 1-(2-этоксиэтил)-2 $a$ ,5 $e$ -диметил-4 $e$ -фенил-4 $a$ -гидроксипиридин.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Тонкослойное хроматографирование синтезированных соединений проводилось на окиси алюминия с проявлением пятен парами йода. Спектры ИКС записаны на спектрометре “Nicolet-5700” в тонком слое и таблетках KBr, спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  – на спектрометре “Bruker” WM-80 с рабочей частотой 80 МГц. Внутренний стандарт – ГМДС. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  снимались в растворе  $\text{CDCl}_3$ .

**1-(2-Этоксиэтил)-2,5-диметил-4-фенил-4-гидроксипиридин.** К 2,17 г (0,314 моль) мелкоизмельченного лития в 60 мл абсолютного серного эфира прибавляют 24,60 г (0,157 моль) бромбензола в 60 мл абсолютного серного эфира в токе аргона и при постоянном перемешивании. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре и 1 ч при 40–45 °С, охлаждают, приливают 20 г (0,105 моль) 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-оксопиридина (**I**) в 50 мл абсолютного серного эфира. Реакционный раствор перемешивают 1 ч при комнатной температуре и при 40–45 °С 7 ч в токе аргона. Затем приливают 100 мл дистиллированной воды и при внешнем охлаждении 50 мл соляной кислоты (1:1) до pH 3. Отделяют органический слой, водный экстрагируют бензолом для полного удаления нейтральных продуктов. Кислый водный раствор подщелачивают на холodu насыщенным раствором едкого натра до pH 9–10, экстрагируют бензолом. Растворитель упаривают и получают 24,73 г масла темно-коричневого цвета, представляющего собой смесь трех веществ: исходного аминокетона с Rf

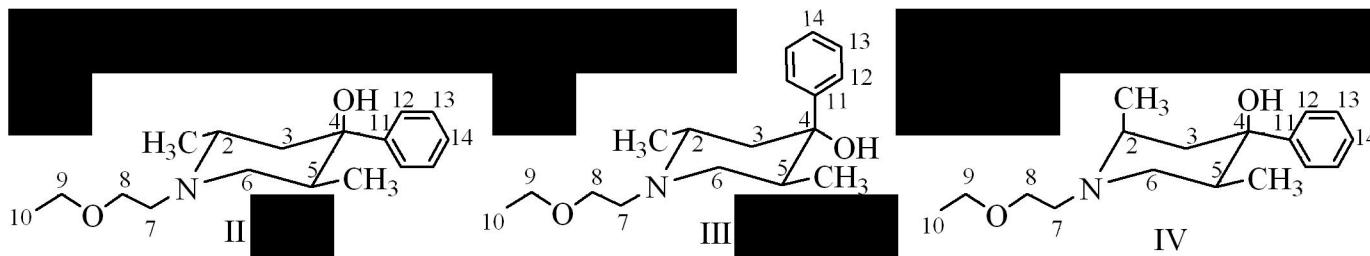


Таблица 3. Химические сдвиги ( $\delta$ , м.д.) и константы расщепления ( $J$ , Гц)  
протонов 1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-фенил-4-гидроксипиридинов (II и IV),  $\delta$ , м.д. в  $\text{CDCl}_3$

Соединение	$\text{CH}_3$ (2C)	$\text{CH}_3$ (5C)	$\text{CH}_3$ (10C)	OH	2H	6Нα	6Нε	5Нα	3Нα	3Нε	NCH	NCH	8H	9H	Ph
II	1,03 (6,11) д.	0,59 (6,6) д.	1,15 (7,0) т.	1,81 ущ. м. сигнал	2,87 ущ. м.	2,54 (12,0) т.	2,86 (12,0; 3,9) д.д.	2,34 м.	1,89 (11,5) т.	1,74 (11,5; 2,4) д.д.	2,67 квин.	3,09 (6,6) квин.	3,66 (6,6) т.	3,57 (7,0) кв.	7,27т. 7,38т. 7,58д. (7,6)
III	1,12	0,63	1,17	2,84	3,01 ущ. м.	1,86 (11,8) т.	2,49 (11,8; 4,0) д.д.	2,31 м.	1,68 (11,1) т.	2,29 (11,1; 2,2) д.д.	2,59 квин.	3,03 (6,6) квин.	3,56 (6,6) т.	3,47 (7,0) кв.	7,17т. 7,21т. 7,47д. (7,6)
IV	1,20 (6,8) д.	0,65 (6,8) д.	1,22 (7,1) т.	2,00 ущ. сигнал	3,04 м.	2,62 (12,0) т.	2,45 (12,0; 4,6) д.д.	2,68 м.	1,60 (14,0; 4,0) д.д.	2,21 (14,0; 2,4) д.д.	2,63- (14,0; 2,73) 2,27	2,19- (6,6) м.	3,50 (6,6) т.	3,45 (7,1) кв.	7,15т. 7,26т. 7,39д. (7,3)

0,90 и трех стереоизомеров фениловых спиртов. Хроматографированием на колонке с окисью алюминия элюент – диэтиловый эфир : гексан (1:1) выделены индивидуальные изомеры (II-IV). с R<sub>f</sub> 0,42, 0,16 и 0,60.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 527. РК. /Пралиев К.Д., Ю В.К., Соколов Д.В., Бояков Ю.Г., Куриленко В.М., Хлиенко Ж.Н., Моисеева Л.М., Четвериков В.П., Тетеньчук Э.В., Нурахов С.Н.; опубл. 15.03.94, Бюл. № 1. - 4 с.
2. Простаков Н.С., Ягодовская Т.В., Михеева Н.Н. // ЖОХ. 1964. Т. 34. №1,2. С. 234-237.
3. Простаков Н.С., Михеева Н.Н. // ЖОХ. 1961. Т. 31. С. 108-113.
4. Простаков Н.С., Зайцев Б.Е., Михайлова Н.М., Михеева Н.Н. // ЖОХ. 1964. Т. 34. № 1,2. С. 463-467.

5. Власова Т.Ф., Шейнкер Ю.Н. // Ж.Структ.Хим. Т. 11. № 4. 1970. С. 640-645.

6. Casy A.F., McErlane K.M.J. // Can J.Chem. V. 51. № 11. 1973. P. 1782-1789.

7. Простаков Н.С., Михеева Н.Н.// Успехи химии. Т. 31. 1962. С. 1191.

8. Рожнов В.Б., Агашикян О.В., Соколова Т.Д., Унковский Б.В., Малина Ю.Ф. // Ж.Орг.Х. Т. 21. Вып. 5. 1985. С. 1097-1102.

#### Резюме

1-(2-этоксиэтил)-2,5-диметил-4-фенилпиперидол-4 синтезделініп, алюминий тотығында колонкалы хроматографиямен үш изомерге бөлінді. Олардың құрылышы ИК және <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопиясы мәліметтері негізінде дәлелденді.

Институт химических наук  
им. А.Б. Бектурова МОН РК,  
г. Алматы

Поступила 24.07.2007 г.