

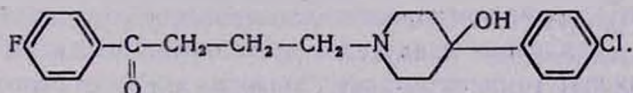
ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ *p*-АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

XXIII. НЕКОТОРЫЕ β -ЗАМЕЩЕННЫЕ *p*-АЛКОКСИПРОПИОФЕНОНЫ

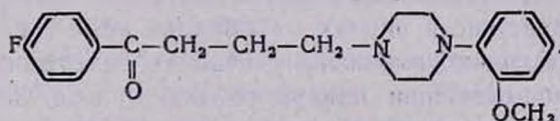
А. Л. МНДЖОЯН, В. Г. АФРИКЯН, М. Т. ГРИГОРЯН, Т. Р. АКОПЯН,
 С. Н. АСРАТЯН и Н. Е. АКОПЯН

С целью исследования биологических свойств получен небольшой ряд *p*-алкокси- β -(*N'*-формил, бензил и фенэтил)пиперазинопропиофенонов. Хлоргидраты метокси- и этоксипроизводных обладают антисеротониновым действием, которое наиболее сильно выражено в соединениях с формильным остатком в 4-ом положении пиперазинового ядра.

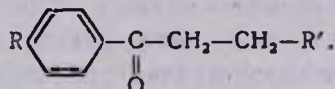
Поиски биологически активных соединений, способных купировать состояние возбуждения при шизофрении, привели к открытию нового класса соединений — производных бутирофенона. Одним из активных препаратов этого ряда, получившим название галоперидол, является дигалоидопроизводное:



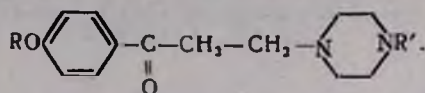
Дальнейшее развитие работ по синтезу транквилизаторов привело к синтезу пиперазинового производного бутирофенона — галоанизола



Известны также β -аминопропиофеноны, которые, в зависимости от заместителей, являются веществами с довольно широким диапазоном действия [1]:



Эти данные, а также проведенные нами многолетние исследования в области производных *p*-алкоксибензойных кислот послужили основой для синтеза небольшого гомологического ряда 4-алкоксипропиофенонов, содержащих в β -положении 1-формил, 1-бензил- и 1-фенэтилпиперазины:



Необходимые *n*-алкокси-β-хлорпропиофеноны были получены известным методом [2] взаимодействием хлорангидрида β-хлорпропионовой кислоты по Фриделю и Крафтсу с *n*-алкоксибензолами в среде сероуглерода. При перегонке продуктов реакции происходит отщепление хлористого водорода с образованием соответствующих винильных производных [2]. Во избежание этого *n*-алкокси-β-хлорпропиофеноны очищались перекристаллизацией из петролейного эфира. Конденсацией последних с N-моноформилпиперазином [3] были получены моноформилзамещенные.

Для получения N-бензил и N-фенилэтилпроизводных были необходимы N-бензил- и N-фенэтилпиперазины. Взаимодействие бензил- и фенэтилхлоридов с пиперазином в основном протекало в сторону образования дизамещенных продуктов. Поэтому мы исходили из формилпиперазина с последующим отщеплением формильной группы 10%-ным раствором соляной кислоты.

Конденсацией *n*-алкокси-β-хлорпропиофенонов с бензил- и фенэтилпиперазинами в абсолютном бензоле были получены конечные продукты, которые очищались многократной перекристаллизацией из петролейного эфира. Некоторые из них представляют собой тягучие масла, которые не удалось закристаллизовать; они очищались перекристаллизацией их хлористоводородных солей.

Данные фармакологических исследований растворимых солей полученных соединений свидетельствуют о том, что некоторые хлоргидраты снижают температуру тела животных. Ввиду гипотермических свойств эти соединения изучались как транквилизаторы. Оказалось, что метокси- и этоксипроизводные всех трех групп соединений в разведениях $1 \cdot 10^{-7}$ оказывают более или менее выраженное антисеротониновое действие в опытах на желудке крыс (по Вейну). Активность наиболее сильно выражена у веществ, содержащих формильный остаток в 4-ом положении пиперазинового кольца. Замена формильной группы на бензил и фенэтил остатки снижает активность.

Исследование противосудорожных свойств соединений на моделях судорожных состояний, вызванных коразолом, никотином, ареколином, а также электрическим током, показало, что они, в основном, в силу токсичности, сами вызывают судороги. При этом токсичность возрастает с увеличением длины алкоксирадикала. Здесь также наблюдается повышение токсичности при замене альдегидной группы на арилалкиловые остатки.

Экспериментальная часть

N-Формилпиперазин [3] получен по известной прописи, т. кип. 132—145°/5 мм.

N-Формил-N'-бензилпиперазин. В круглодонной колбе кипятят смесь 0,15 моля N-формилпиперазина и 0,1 моля хлористого бензила в абсолютном бензоле 4—5 часов, по охлаждении обрабатывают насыщенным раствором карбоната натрия, отделяют бензольный слой, высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Выход 72% теоретического количества; т. кип. 183—185°/3 мм.

N-Бензилпиперазин. В 45 мл 10% соляной кислоты кипятят 0,05 моля N-формил-N'-бензилпиперазина в течение 5—6 часов. После охлаждения насыщают углекислым натрием до щелочной реакции и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над прокаленным сернистым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме при 119—120°/3 мм. Выход 82% теоретического количества.

N-Формил-N'-фенилэтилпиперазин. Получают по способу, указанному для N-формил-N'-бензилпиперазина. Выход 72% теоретического количества; т. кип. 220—222°/9 мм.

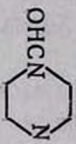
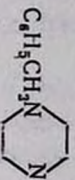
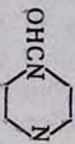
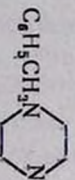
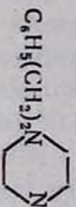
N-Фенилэтилпиперазин. Получают аналогично N-бензилпиперазину. Выход 78% теории; т. кип. 144—145°/6 мм.

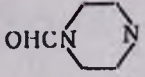
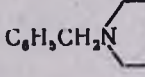
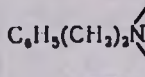
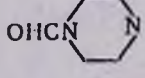
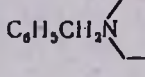
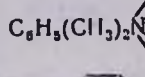
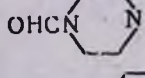
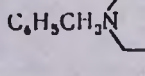
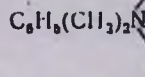
n-Алкокси-β-хлорпропиофеноны [2]. В круглодонной колбе к смеси 0,2 моля алкоксибензола, 30,0 г безводного треххлористого алюминия и 200 мл абсолютного сероуглерода медленно, при перемешивании прикапывают 0,2 моля хлорангидрида β-хлорпропионовой кислоты. По окончании кипятят 1 час на водяной бане. Охлажденный раствор медленно, при помешивании вливают в смесь 60 мл соляной кислоты и 300,0 г колотого льда. Отделяют выделившийся слой от водного, высушивают безводным хлористым кальцием, отгоняют растворитель и остаток перекристаллизовывают (2—3 раза) из петролейного эфира в присутствии животного угля.

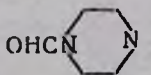
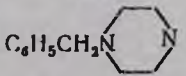
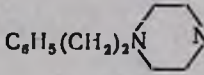
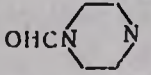
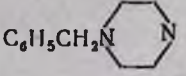
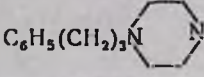
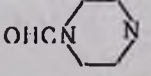
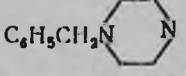
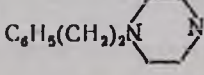
Выход n-алкокси-β-хлорпропиофенов колеблется в пределах 45—75% теоретического количества.

n-Алкокси-β-(N'-замещенные)пиперазинопропиофеноны. Раствор 0,04 моля n-алкокси-β-хлорпропиофенона в 50—60 мл абсолютного бензола нагревают до 40—50°, при перемешивании медленно приливают 0,04 моля N-замещенного пиперазина в 40 мл абсолютного бензола и кипятят 5—6 часов. По охлаждении обрабатывают 3% соляной кислотой, отделяют водный слой, насыщают его углекислым натрием, приливают 3—4 мл раствора едкого натра и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над прокаленным сернистым натрием, отгоняют растворитель и остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира (таблица).

Хлоргидраты. К эфирному раствору n-алкокси-β-(N'-замещенного) пиперазинопропиофенона при охлаждении и помешивании приливают эфирный раствор хлористого водорода до значения pH 4—4,5. Выделившийся осадок отсасывают и тщательно промывают абсолютным эфиром.

R	R ₁	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ						Т. пл. солей в °С		
					С		Н		N		хлор- гидратов	йодме- тилатов	йодэти- латов
					вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CH ₃		49,8	94-95	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂	65,20	64,91	7,29	7,11	10,13	10,04	200-201	77-78	—
CH ₃		85,2	86-87	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂	74,53	74,89	7,74	7,75	8,27	8,25	239-240	122-123	97-98
CH ₃		80,0	56-57	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	75,02	75,21	8,00	8,45	7,95	8,23	221-222	161-162	179-180
C ₂ H ₅		65,5	139-140	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	66,19	66,55	7,63	7,95	9,65	9,49	190-191	125-126	155-156
C ₂ H ₅		66,0	53-55	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	74,98	75,32	8,00	8,35	7,95	8,12	240-241	108-109	142-143
C ₂ H ₅		60,0	—	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂	75,37	75,67	8,25	8,45	7,64	7,93	251-252	91-95	198-199

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
C_3H_7		76,0	118—119	$C_{17}H_{24}N_2O_2$	67,10	67,45	7,95	8,02	9,20	8,83	155—156	74—75	152—153
C_3H_7		65,0	—	$C_{23}H_{30}N_2O_2$	75,37	75,64	8,25	8,59	7,64	7,54	242—243	128—129	148—149
C_3H_7		75,7	—	$C_{24}H_{32}N_2O_2$	75,75	75,88	8,47	8,28	7,36	7,44	245—246	120—121	196—197
н30- C_3H_7		50,0	—	$C_{17}H_{24}N_2O_2$	67,10	67,38	7,95	7,64	9,20	9,54	—	82—83	—
н30- C_3H_7		51,0	—	$C_{23}H_{30}N_2O_2$	75,37	75,58	8,25	8,23	7,64	7,97	204—205	102—104	87—90
н30- C_3H_7		58,0	—	$C_{24}H_{32}N_2O_2$	75,75	75,89	8,47	8,76	7,36	7,73	196—197	88—89	55—58
C_4H_9		66,9	58—60	$C_{18}H_{26}N_2O_2$	67,90	67,67	8,23	8,07	8,79	8,58	155—156	119—120	157—158
C_4H_9		75,6	54—55	$C_{24}H_{32}N_2O_2$	75,75	75,45	8,47	8,25	7,36	7,48	240—241	136—137	170—171
C_4H_9		44,5	53—55	$C_{25}H_{34}N_2O_2$	76,11	76,19	8,68	8,63	7,10	7,44	255—256	172—173	195—196

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
изо-C ₄ H ₉		51,0	—	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂	67,90	67,95	8,23	8,26	8,79	9,18	150—151	101—102	—
изо-C ₄ H ₉		60,0	75—76	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂	75,75	75,42	8,47	8,58	7,36	7,01	237—238	134—135	155—156
изо-C ₄ H ₉		62,4	—	C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₂	76,11	76,15	8,68	8,92	7,10	7,34	216—217	98—99	—
C ₅ H ₁₁		53,0	45—46	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	68,65	68,88	8,49	8,52	8,42	8,22	156—157	139—140	134—135
C ₅ H ₁₁		80,0	59—61	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₂	76,11	76,23	8,68	8,94	7,10	7,29	240—241	139—140	167—168
C ₅ H ₁₁		68,6	44—45	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₂	76,44	76,63	8,88	9,10	6,85	6,79	214—215	138—139	140—141
изо-C ₅ H ₁₁		48,0	70—71	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	68,65	68,58	8,49	8,49	8,42	8,31	164—165	175—176	159—160
изо-C ₅ H ₁₁		80,0	66—67	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₂	76,11	76,16	8,68	8,51	7,10	6,87	247—248	138—139	135—136
изо-C ₅ H ₁₁		55,5	79—81	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₂	76,44	76,53	8,88	8,75	6,85	6,68	246—247	176—177	201—202

Йодалкилаты. К эфирному раствору *n*-алкокси- β -(N'-замещенного)пиперазинопропиофенона приливают йодистый алкил, взятый с избытком. При стоянии выделяется осадок, который отфильтровывают и многократно промывают эфиром.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 27 IV 1966

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՎՈՔՍԻԲԵՆԶՈՅԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXIII. ՄԻ ՔԱՆԻ β -ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ԱՎՈՔՍԻԳՐՈԳԻՆՅԵՆՈՆՆԵՐ

Ա. Լ. ՄԵՋԱՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՅՐԻԿՅԱՆ, Մ. Բ. ԴՐԻԳՈՐՅԱՆ, Տ. Ռ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ,
Ս. Ն. ՀԱՍՐԱՔՅԱՆ և Ն. Ե. ՀԱԿՈՐՅԱՆ

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. ո. ո.

Ելնելով գրականության մեջ նկարագրված β -տեղակաված պրոպիոֆենոնների բաղմակողմանի ակտիվությունից և պ-ալկոքսիբենզոլական թթուների ասպարեզում մեր կատարված երկարամյա ուսումնասիրություններից, բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրության նպատակով սինթեզել ենք β -դիրքում 1-ֆորմիլ, 1-բենզիլ և 1-ֆենիլէթիլ մնացորդներով տեղակաված պ-ալկոքսիպրոպիոֆենոններ: պ-Ալկոքսի- β -քլորպրոպիոֆենոնները ստացել ենք β -քլորպրոպիոնաթթվի քլորանհիդրիդից և պ-ալկոքսիբենզոլներից Ֆրիդելի և Կրաֆտսի ռեակցիայով: Ստացված պ-ալկոքսի- β -քլորպրոպիոֆենոնները կոնդենսելով N-տեղակաված պիպերազինների հետ, ստացել ենք պ-ալկոքսի- β -(N-տեղակաված)պիպերազինպրոպիոֆենոններ, ապա և նրանց քլորաջրածնական աղերը, լողմեթիլատները և լողէթիլատները:

Սինթեզված նյութերի ֆորմուլաները և նրանց բնորոշող ֆիզիկական և քիմիական տվյալները բերված են աղյուսակում:

Ստացված միացությունների լուծելի աղերի ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ մեթոքսի և էթոքսի ածանցյալների քլորջրածնական աղերն օժտված են հակասերոտոնինային ազդեցությամբ, որն ավելի ցատուուն կերպով արտահայտված է ալն միացությունների մոտ, որոնք պիպերազինի օղակի 4-րդ դիրքում ալդեհիդային մնացորդ ունեն:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. G. Seydl, H. Schullert, Med. Klinik, 54, 1081 (1959); C. Bresgen, Med. Welt, 47, 2493 (1960).
2. E. Profft, F. Runge, J. Pract. Chem., [4], 1, 57 (1954) [C. A., 50, 986 (1956); E. Hannig, B. Schobess, Arch. Pharm., 295, 241 (1962).
3. Сб. „Синтезы гетероциклических соединений“, 6, 68 (1964).