

ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ АМИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

ХІХ. НЕКОТОРЫЕ МОНО- И ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПИПЕРАЗИНЫ

А. Л. МНДЖОЯН, В. Г. АФРИКЯН, М. Т. ГРИГОРЯН и Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 22 III 1968

С целью исследования симпатолитических и адренолитических свойств получены моно- и дизамещенные пиперазины. Монозамещенные пиперазины синтезированы взаимодействием N-диалкиламино-, морфолино-, пиперидино-, пирролидиноэтил-, N-диалкиламинопропилхлоридов с формилпиперазином с последующим отщеплением формильной группы.

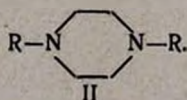
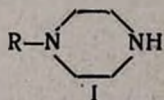
Дизамещенные пиперазины аналогичного строения синтезированы действием хлорангидридов хлоруксусной и β -хлорпропионовой кислот на пиперазин. Промежуточные 1,4-бис-(хлорацетил- и β -хлорпропионил)пиперазиламиды введены в реакцию с соответствующими аминами с дальнейшим восстановлением amino-амидов алюмогидридом лития.

Исследование фармакологических свойств препаратов не выявило заметного симпатолитического, адренолитического и транквилизирующего действия. Испытание антибактериальных свойств на грамположительных и грамотрицательных микроорганизмах также показало сравнительно небольшую активность.

Табл. 3, библиограф. ссылки 3.

Ранее нами были описаны некоторые алкил-, *p*-алкоксибензилпиперазиламиды 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты и продукты их восстановления [1]. Вещества обладают симпатолитическими и адренолитическими свойствами. Некоторые из них снимают эффект адреналина на 100% на веко кошки в течение двух и более часов. При этом переход от amino-амидов к соответствующим аминам повышает адренолитические свойства.

С целью расширения исследований в области синтеза производных пиперазина получены 1-диалкиламиноэтил-, 1-диалкиламинопропил-, морфолино-, пиперидино-, пирролидиноэтилпиперазины (I). Получены также дизамещенные 1,4-бис-диалкиламиноэтил-, диалкиламинопропил-, морфолино-, пиперидино-, пирролидиноэтилпиперазины (II).



$R = (CH_3)_2N(CH_2)_n$; $(C_2H_5)_2N(CH_2)_n$; $OC_4H_9N(CH_2)_2$; $C_5H_{10}N(CH_2)_2$; $C_4H_9N(CH_2)_2$ $n = 2, 3$.

Для синтеза монозамещенных пиперазинов мы исходили из 1-формилпиперазина и диалкиламиноалкил-, морфолино-, пиперидино-, пирролидинэтилхлоридов (табл. 1) с дальнейшим отщеплением формильной группы 10%-ной соляной кислотой методом, описанным нами ранее [2] (табл. 3).

Для синтеза дизамещенных пиперазинов были необходимы исходные 1,4-бис(хлорацетил, хлорпропионил)пиперазины. Последние, описанные Хазардом [3], получены из пиперазингидрата и хлорангидридов хлорокислот в присутствии углекислого натрия в эфире с выходом 60, 65% соответственно. Использование безводного пиперазина в абсолютном бензоле позволило нам повысить выход 1,4-бис(хлорацетил и хлорпропионил) пиперазинов до 82 и 77%.

Хлорпродукты далее вводились в реакцию в запаянных трубках с диалкиламинами, а также, в случае ацетилпроизводных, с морфолином, пиперидином, пирролидином. Выход амидов колебался от 64 до 83% теории (табл. 2).

Амино-амиды восстанавливались до соответствующих аминов (табл. 3) алюмогидридом лития с выходом 62—74%. Амины не полностью извлекаются из воды вследствие очень хорошей растворимости. Из моно- и дизамещенных пиперазинов и промежуточных формильных производных и амино-амидов получены растворимые соли; хлоргидраты, йодалкилаты, большинство из которых выделено в кристаллическом виде (табл. 1, 2, 3).

В экспериментальной части описаны общие способы получения промежуточных и конечных продуктов.

Исследование адренолитических и симпатолитических свойств полученных соединений проведено на семьявыносящем потоке крысы. Выяснено, что они не оказывают заметного влияния на сокращение потока, вызванное введением адреналина и раздражением симпатических нервов. Вещества также не обладают выраженным транквилизирующим действием, не влияют на температуру тела и мышечный тонус животных.

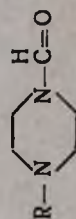
Испытание антибактериальных свойств проведено на грамположительных и грамотрицательных микроорганизмах. В этом случае также не выявлено препаратов, обладающих сколько-нибудь активным действием.

Экспериментальная часть

1-Диалкиламиноалкил-, морфолино-, пиперидино-, пирролидиноэтил-4-формилпиперазины. 1-Диалкиламиноалкил-, морфолино-, пиперидино-, пирролидиноэтил-5-формилпиперазины получают из соответствующих хлоридов с N-формилпиперазином [2] (табл. 1).

1-Диалкиламиноалкил-, морфолино-, пиперидино- и пирролидиноэтилпиперазины получают из вышеуказанных соединений отщеплением формильной группы 10%-ным раствором соляной кислоты [2] (табл. 3).

Таблица 1



R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		Анализ, %				Т. пл. хлорид-ратов, °C
						найденно	вычислено	С	Н	О	N	
(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	62,0	150—152/3	C ₉ H ₁₉ N ₃ O	1,0147	1,4962	53,35	53,39	58,72	10,49	10,34	22,45	249—250
(C ₃ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	89,4	157—158/3	C ₁₁ H ₂₃ N ₃ O	0,9899	1,4929	62,72	62,61	61,58	11,12	10,86	19,83	207—208
(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃	60,0	165—166/3	C ₁₀ H ₂₁ N ₃ O	1,0115	1,4980	57,75	58,01	59,90	10,41	10,62	21,27	213—214
(C ₃ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃	60,0	159—160/3	C ₁₃ H ₂₅ N ₃ O	0,9896	1,4932	66,79	67,24	63,30	11,20	11,08	18,50	220—221
OC ₄ H ₉ N(CH ₂) ₂	66,0	190—191/3	C ₁₁ H ₂₁ N ₃ O ₂	1,1112	1,5170	61,88	62,07	58,20	9,61	9,31	18,37	254—255
C ₅ H ₁₀ N(CH ₂) ₂	60,0	196—197/3	C ₁₃ H ₂₅ N ₃ O	1,0360	1,5138	65,46	65,04	63,57	10,22	10,29	19,00	270—272
C ₄ H ₉ N(CH ₂) ₂	61,2	168—169/3	C ₁₁ H ₂₁ N ₃ O	1,0395	1,5131	61,10	60,42	62,50	10,19	10,01	19,61	256—257



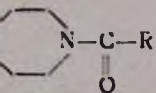
R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	С
				найденно
$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$	64,0	122—123*	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$	56,08
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2$	68,0	43—44**	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$	61,54
$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$	82,1	98—99	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$	59,42
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$	90,0	53—54***	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$	63,26
$\text{OC}_4\text{H}_9\text{NCH}_2$	74,0	204—205	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$	56,54
$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NCH}_2$	83,3	210—211	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$	63,97
$\text{C}_4\text{H}_9\text{NCH}_2$	68,0	135—136	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$	62,67

* В литературе т. пл. 124° [3].

** В литературе т. кип. 196—197°/0,7 мм [3].

*** В литературе т. пл. 59° [3].

Таблица 2

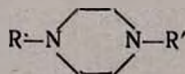


А н а л и з, %					Т. пл. солей, °С		
Н			N		хлор-гидратов	подметилатов	подэтил-латов
вычис-лено	най-дено	вычис-лено	най-дено	вычис-лено			
56,23	9,60	9,43	21,56	21,86	292—293	259—260	247—248
61,51	10,38	10,32	18,25	17,93	—	228—229	115—116
59,12	9,62	9,92	20,00	19,70	251—252	263—264	201—203
63,49	10,51	10,65	16,25	16,45	198—199	220—221	—
56,45	8,62	8,29	16,63	16,46	275—276	223—225	—
64,26	9,44	9,58	16,84	16,65	280—281	235—236	—
62,31	9,40	9,15	18,42	18,16	295—296	263—264	135—136

R	R'	Выход, %	Т. кип., °C/мм, т. пл., °C	Молекулярная формула	d_4^{20}
$(CH_3)_2N(CH_2)_2$	H	62,9	78—79/3	$C_8H_{19}N_3$	0,9168
$(C_2H_5)_2N(CH_2)_2$	H	72,2	108—109/3	$C_{10}H_{23}N_3$	0,9075
$(CH_3)_2N(CH_2)_3$	H	60,0	90—91/3	$C_9H_{21}N_3$	0,9143
$(C_2H_5)_2N(CH_2)_3$	H	60,0	105—106/3	$C_{11}H_{25}N_3$	0,9063
$OC_4H_8N(CH_2)_2$	H	60,0	135—136/3*	$C_{10}H_{21}N_3O$	—
$C_5H_{10}N(CH_2)_2$	H	65,4	119—120/3	$C_{11}H_{23}N_3$	0,9771
$C_4H_8N(CH_2)_2$	H	64,1	109—110/3	$C_{10}C_{21}N_3$	0,9689
$(CH_3)_2N(CH_2)_2$		74,6	159—160/3	$C_{12}H_{28}N_4$	0,9010
$(C_2H_5)_2N(CH_2)_2$		65,9	174—175/3	$C_{16}H_{36}N_4$	0,8936
$(CH_3)_2N(CH_2)_3$		62,3	161—162/3	$C_{14}H_{32}N_4$	0,8970
$(C_2H_5)_2N(CH_2)_3$		66,1	180—181/3	$C_{18}H_{40}N_4$	0,8905
$OC_4H_8N(CH_2)_2$		67,5	115—117	$C_{16}H_{32}N_4O_2$	—
$C_5H_{10}N(CH_2)_2$		65,4	93—94	$C_{18}H_{36}N_4$	—
$C_4H_8N(CH_2)_2$		73,5	80—81	$C_{16}H_{32}N_4$	—

* После перегонки кристаллизуется т. пл. 61—61°.

Таблица 3



π_{D}^{20}	MR_{D}		А н а л и з, %						Т. пл. солей, °С		
	найдено	вычислено	С		Н		N		хлор-гидратов	йодметилатов	йодэтилатов
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено			
1,4798	48,71	48,76	60,87	61,12	12,39	12,18	26,48	26,73	255—257	275—278	204—205
1,4788	57,88	57,48	64,58	64,81	12,78	12,51	22,81	22,67	237—238	185—186	165—166
1,4802	53,24	52,86	63,35	63,10	12,68	12,35	24,54	24,53	250—252	—	—
1,4776	62,02	61,52	66,59	66,27	12,40	12,64	21,17	21,08	235—236	—	225—227
—	—	—	59,92	60,26	10,60	10,62	21,16	21,08	287—288	207—208	148—150
1,5050	59,90	59,90	67,30	66,96	11,90	11,75	21,68	21,29	248—249	195—196	136—137
1,5012	55,75	55,28	65,74	65,52	11,50	11,54	22,98	22,92	260—261	198—200	160—161
1,4771	71,63	71,17	63,52	63,13	12,10	12,36	24,85	24,54	277—278	270—272	240—241
1,4745	89,55	89,64	67,60	67,57	13,10	12,75	20,08	19,70	260—261	232—233	227—228
1,4768	80,61	80,41	66,02	65,68	12,86	12,58	21,68	21,85	290—291	—	—
1,4744	98,71	98,88	69,26	69,17	13,18	12,90	18,30	17,92	269—270	202—203	—
—	—	—	61,54	61,51	10,60	10,32	18,26	17,93	287—289	228—230	210—211
—	—	—	69,84	70,08	12,00	11,76	18,48	18,16	317—318	260—261	189—190
—	—	—	68,90	68,53	11,72	11,50	20,28	19,98	273—274	230—231	245—246

1,4-бис-(Хлорацетил)пиперазин. К раствору 0,5 моля хлорангидрида монохлоруксусной кислоты в 200 мл абсолютного бензола при перемешивании в течение часа прикапывают раствор 0,25 моля безводного пиперазина в 400 мл абсолютного бензола. При перемешивании смесь кипятят 8—10 часов. По окончании отфильтровывают, отгоняют растворитель и осадок многократно экстрагируют абсолютным бензолом кипячением в колбе на водяной бане. Полученный кристаллический продукт высушивают на воздухе. Т. пл. 137—138° (в литературе 135—137°) [3]. Выход 82,3% теории.

1,4-бис-(Хлорпропионил)пиперазин. Получают из 0,5 моля хлорангидрида β -хлорпропионовой кислоты и 0,25 моля безводного пиперазина, аналогично методу, данному для 1,4-бис-(хлорацетил)пиперазина. Т. пл. 103—104° (в литературе 104°). Выход 77% теории.

1,4-бис-(Диалкиламино-, морфолино-, пиперидино-, пирролидиноацетил- и пропионил-)пиперазины. В стеклянную трубку помещают раствор 0,1 моля 1,4-бис-(хлорацетил или β -хлорпропионил)пиперазина в 100 мл абсолютного бензола, охлаждают льдом и прибавляют 0,4 моля диалкиламина, морфолина, пиперидина или пирролидина в 150 мл абсолютного бензола. Трубку запаивают и нагревают в кипящей водяной бане в течение 6—8 часов. По охлаждении отфильтровывают, отгоняют растворитель, и остаток перекристаллизовывают из петroleйного эфира (табл. 2).

1,4-бис-(Диалкиламиноалкил-, морфолино-, пиперидино-, пирролидино-)этилпиперазины. Раствор 0,05 моля 1,4-бис-(диалкиламино-, морфолино-, пиперидино-, пирролидино-)ацетилпиперазина в 100 мл абсолютного бензола или эфира медленно при перемешивании прикапывают к раствору 0,2 моля алюмогидрида лития в 250 мл абсолютного эфира. По окончании смесь кипятят на водяной бане в течение 5—6 часов. После охлаждения реакционной смеси, при перемешивании, осторожно, по каплям прибавляют 30—35 мл воды и затем 5—10 мл концентрированного раствора едкого натра. Получившуюся кашицеобразную массу многократно промывают эфиром. Соединенные эфирные растворы высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель, и остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

Хлоргидраты аминов осаждаются из эфирных растворов эфирным раствором хлористого водорода (рН 4—4,5).

Хлоргидраты amino-амидов осаждаются в абсолютном ацетоне (табл. 1, 2, 3).

Йодалкилаты аминов осаждаются из эфирных растворов при стоянии с избытком йодистого алкила. Йодалкилаты amino-амидов осаждаются в абсолютном ацетоне (табл. 2, 3).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XIX. ՄԻ ՔԱՆԻ 1-ԵՎ 1,4-ՑԵՂԱԿԱՎԱՐ ՊԻՊԵՐԱԶԻՆՆԵՐ

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՖՐԻԿՅԱՆ, Մ. Թ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և ՅՈՒ. Զ. ՏԵՐ-ՋԱԽԱՐՅԱՆ

Ա մ փ ո ւ մ

Նախկինում մենք սինթեզած 1,4-բենզոդիօքսան-2- կարբոնաթթվի ալկիլ- և օլ-ալկոքսիբենզիլպիպիերազիլամիդները և վերջիններիս վերականգնումով ստացված ամիններն օժտված էին սիմպատոտագրենոլիտիկ հատկությամբ:

Նպատակ ունենալով ընդլայնել այդ ուսումնասիրությունները պիպերազինի զանազան ածանցյալների բնագավառում, սինթեզել ենք 1-գիալկիլամինամիդֆոլինա-, պիպերիդինա-, պիրրոլիդինաէթիլ- և 1-գիալկիլամինապիրոպիլ-պիպերազիններ: Այդ նպատակով մոնոֆորմիլպիպերազինը ռեակցիայի մեջ է դրվել գիալկիլամինալկիլմոնոֆոլինա-, պիպերիդինա-, պիրրոլիդինաէթիլ-քլորիդների հետ և ստացված միացություններից (աղյուսակ 1) ֆորմիլ խումբը ճեղքված է 10%-անոց աղաթթվով (աղյուսակ 3):

Ստացված են նաև երկտեղակաված պիպերազիններ: Պիպերազինից և քլորաքաջախաթթվի ու β -քլորոպրոպիոնաթթվի քլորանհիդրիդից ստացվել են 1,4-բիս (քլորացետիլ- և քլորպրոպիոնիլ), պիպերազինների, որոնց ռեակցիայի մեջ դնելով համապատասխան ամինների հետ տվել են 1,4-բիս) գիալկիլամինա-, մոնոֆոլինա-, պիպերիդինա-, պիրրոլիդինացետիլ- և գիալկիլամինա-պրոպիոնիլ) պիպերազիլամիդներ (աղյուսակ 2): Վերջիններս լիթիումի ալյումինիումի հիդրիդով վերականգնելով ստացված են համապատասխան երկտեղակաված պիպերազիններ (աղյուսակ 3): Պատրաստված են մեկ- և երկտեղակաված պիպերազինների լուծելի քլորհիդրատները և յոդալկիլատները (աղյուսակներ 1,2,3): Ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ ստացված միացությունները զուրկ են նկատելի ադրենալիտիկ, սիմպատոլիտիկ և տրանկվիլիզատորային հատկությունից: Հակաբակտերիալ հատկությունների ուսումնասիրությունը նշեց գործնական նշանակություն ունեցող ակտիվության ներկայությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнѣжоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, Ю. Н. Шейнкер, Р. С. Алексанян, С. С. Василян, А. А. Калдрикян, И. А. Джагацпаян. Арм. хим. ж., 21, 603 (1968).
2. А. Л. Мнѣжоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, Т. Р. Акопян, С. Н. Асратян, Арм. хим. ж., 20, 289 (1967).
3. R. Hazard, J. Cheymol, Bull. Soc. Chim., France, 1963, 2279.