

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА АМИНОКЕТОНОВ

VI. α -ФЕНИЛ- β -(N-ПИПЕРИДИЛ)- и α -ФЕНИЛ- β -(N-МОРФОЛИЛ)-4-АЛКОКСИПРОПИОФЕНОНЫ

Г. А. ГЕВОРГЯН, М. З. ПАХЛЕВАНЯН, С. Н. АСРАТЯН и О. Л. МНДЖОЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

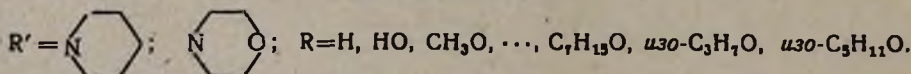
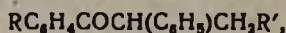
Поступило 30 IV 1970

Изучена реакция получения α -фенил- β -(N-пиперидил)- и α -фенил- β -(N-морфолил)-4-алкоксипропиофенонов в зависимости от изменения pH среды. Исследована кинетика расщепления водных растворов гидрохлоридов полученных β -аминокетонов и проведение фармакологическое испытание их анестетической и анальгезирующей активности.

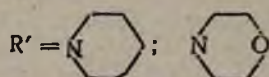
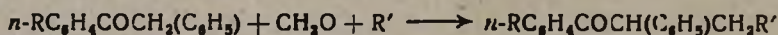
Рис. 2, табл. 2, библиографических ссылок 2

Ранее [1] были установлены оптимальные условия получения α -фенил- β -(N-пиперидил)-4-замещенных пропиофенонов.

В настоящем сообщении приведены результаты аналогичного исследования группы β -аминокетонов (1):



Синтез этих соединений осуществлен взаимодействием *n*-алкоксифенил-бензилкетон и параформальдегида с пиперидином или морфолином в среде абсолютного этилового спирта:



Установлено, что с увеличением pH среды выходы конечных продуктов увеличиваются. Так, например, при 7-часовом нагревании реакционной смеси и pH=1 выход составляет лишь 5,1%, а при pH=8—9—70—90%. При проведении реакции с гидрохлоридом пиперидина (pH=4) выход соответствует 29—31%.

Изучение кинетики расщепления гидрохлоридов полученных аминокетонов проводилось в зависимости от pH среды, температуры и изменения величины алкильного радикала.



Данные кинетических исследований свидетельствуют о том, что с повышением температуры, рН среды, а также с увеличением алкильного радикала скорость расщепления увеличивается. Скорость расщепления снижается последовательно при переходе от производных морфолина к пиперидинопроизводным. Пирролидинопроизводные занимают среднее положение. Кинетические исследования проводились по ранее описанному методу [1], измерения—на спектрофотометре СФ-4а. Получены оксисмы некоторых аминокетонов.

Фармакологические исследования показали, что гидрохлориды α -фенил- β -пиперидил-4-пропиофенонов обладают как анестетическими, так и анальгезирующими свойствами, причем наиболее активным является гидрохлорид α -фенил- β -пиперидил-4-бутоксипропиофенона, который в 0,25 и 1%-ном растворе вызывает анестезию соответственно на 60 и 150 минут.

Гидрохлориды α -фенил- β -морфолил-4-алкоксипропиофенонов в воде не растворяются, что исключило возможность их испытаний.

Экспериментальная часть

n-Алкоксифенилбензилкетоны получены взаимодействием хлорангидрида фенилуксусной кислоты с алкоксибензолами в среде липроина (80—100°) в присутствии треххлористого алюминия [2].

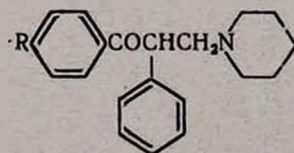
α -Фенил- β -пиперидил-4-алкоксипропиофеноны. 1). рН=8—9. Смесь 0,1 моля *n*-алкоксифенилбензилкетона, 0,15 моля параформальдегида и 0,15 моля пиперидина в среде абсолютного этилового спирта нагревалась на водяной бане 7 часов. После отгонки спирта смесь при охлаждении подкислялась соляной кислотой и промывалась эфиром. К водному слою добавлялось 100 мл 40%-ного едкого натра. Образовавшееся кристаллическое вещество отфильтровывалось и перекристаллизовывалось из смеси этилацетат—бензин (1:1). Константы аминокетонов, их гидрохлоридов, а также йодметилатов приведены в таблице 1.

2). рН=4. Смесь 0,1 моля *n*-бутоксифенилбензилкетона, 0,15 моля параформальдегида и 0,15 моля гидрохлорида пиперидина в среде абсолютного этилового спирта нагревалась на водяной бане 7 часов. После отгонки спирта добавлялось 100 мл воды и смесь промывалась эфиром. К водному слою добавлялось 100 мл 40%-ного едкого натра. Осевшие кристаллы отфильтровывались и перекристаллизовывались из смеси этилацетат—бензин (1:1); т. пл. 73—74°; выход 29,3%.

3). рН=1. К смеси 0,1 моля *n*-бутоксифенилбензилкетона, 0,15 моля параформальдегида и 0,15 моля гидрохлорида пиперидина в среде абсолютного этилового спирта по каплям добавлялась соляная кислота до рН=1. Смесь нагревалась на водяной бане 7 часов. Дальнейшая обработка проведена аналогично предыдущей, выход 5,1%.

α -Фенил- β -морфолил-4-алкоксипропиофеноны. Смесь 0,1 моля *n*-алкоксифенилбензилкетона, 0,15 моля параформальдегида и 0,15 моля морфолина в среде абсолютного этилового спирта нагревалась на водя-

Таблица

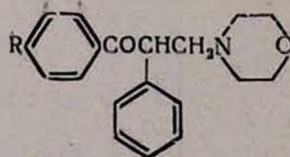


R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %		Гидрохлорид			Йодметилат			R _f ^{**}	λ	E _{max}	О к с и м		
				N		Т. пл., °C	% Cl		Т. пл., °C	% J					Т. пл., °C	% N	
				найде- но	вычис- лено		найде- но	вычис- лено		найде- но	вычис- лено					найде- но	вычис- лено
H	75,0	85—86	C ₂₀ H ₂₃ NO	4,78	4,77	153—155	10,20	10,76	135—137	28,89	29,19	0,87	252	5602	—	—	—
HO	60,5	147—149	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂	4,61	4,53	171—172	10,15	9,99	132—134	28,47	28,15	—	288	6135	—	—	—
CH ₂ O	68,1	122—125	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂	4,47	4,32	140—142	9,54	9,87	—	26,90	27,31	0,87	290	7871	112—115	8,65	8,28
C ₂ H ₅ O	92,0	79—81	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂	4,72	4,15	160—161	9,27	9,50	133—134	26,52	26,72	0,88	290	8300	—	—	—
C ₃ H ₇ O	92,5	87—88	C ₂₃ H ₂₉ NO ₂	3,74	3,98	145—148	9,05	9,16	107—109	25,38	25,72	0,87	290	7456	169—170	7,98	7,65
изо-C ₃ H ₇ O	45,0	54—56	C ₂₃ H ₂₉ NO ₂	3,47	3,98	149—150	8,53	9,16	183—185	25,40	25,72	0,88	—	—	—	—	—
C ₄ H ₉ O	88,2	73—74*	C ₂₄ H ₃₁ NO ₂	3,92	3,83	150—151	8,53	8,83	155—156	25,49	25,04	0,88	290	8441	163—165	7,60	7,36
C ₅ H ₁₁ O	82,1	90—91	C ₂₅ H ₃₃ NO ₂	3,37	3,69	129—130	8,62	8,53	118—119	24,40	24,35	0,88	290	8659	—	—	—
изо-C ₅ H ₁₁ O	38,8	63—64	C ₂₅ H ₃₃ NO ₂	3,94	3,69	131—132	8,61	8,53	144—145	24,50	24,35	0,85	290	8659	155—157	6,90	7,10
C ₆ H ₁₃ O	55,0	59—60	C ₂₆ H ₃₅ NO ₂	4,12	3,53	141—143	8,90	8,20	161—162	23,40	23,73	0,88	292	8527	—	—	—
C ₇ H ₁₅ O	71,1	55—57	C ₂₇ H ₃₇ NO ₂	3,95	3,43	122—125	8,10	7,99	141—142	23,20	23,10	0,86	290	7154	130—135	6,25	6,63

* По литературным данным [2], т. пл. 68—69°.

** Хроматография в тонком слое окиси алюминия, растворитель: хлороформ—спирт (30:1).

Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %		Гидрохлорид			Йодметилат			R _f [*]	λ	E _{max}
				N		Т. пл., °C	% Cl		Т. пл., °C	% J				
				найде- но	вычис- лено		найде- но	вычис- лено		найде- но	вычис- лено			
H	88,1	122—124	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂	4,58	4,74	157—159	11,17	10,70	—	—	29,06	0,76	252	5976
HO	62,5	150—151	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	4,80	4,51	199—201	9,97	10,21	132—133	28,41	28,16	—	282	5604
CH ₃ O	46,1	118—120	C ₂₀ H ₂₃ NO ₃	4,15	4,30	146—147	9,60	9,82	137—140	27,70	27,19	0,79	292	6998
C ₂ H ₅ O	62,1	84—86	C ₂₁ H ₂₅ NO ₃	4,15	4,10	158—160	9,77	9,45	176—178	25,95	26,40	0,77	292	8293
C ₃ H ₇ O	50,5	86—88	C ₂₂ H ₂₇ NO ₃	3,70	3,96	156—157	8,90	9,11	149—151	25,21	25,65	0,76	292	8096
C ₄ H ₉ O	89,5	139—140	C ₂₃ H ₂₉ NO ₃	3,60	3,84	168—169	8,91	8,79	140—142	25,43	24,95	0,74	292	7763
C ₅ H ₁₁ O	77,2	155—157	C ₂₄ H ₃₁ NO ₃	3,40	3,67	150—151	7,90	8,50	—	—	—	0,88	292	8659
нзо-C ₅ H ₁₁ O	76,9	143—145	C ₂₄ H ₃₁ NO ₃	3,84	3,67	167—168	8,40	8,50	187—188	24,00	24,28	0,86	292	6194

* Хроматография в тонком слое окиси алюминия, растворитель: хлороформ—спирт (30:1).

ной бане 4—5 часов. После отгонки спирта и охлаждения смесь подкислялась соляной кислотой. Образовавшиеся кристаллы α -фенил- β -морфолил-4-алкоксипропиофенона отфильтровывались, промывались эфиром и обрабатывались 40%-ным раствором едкого натра. Полученное вещество фильтровалось и перекристаллизовалось из смеси этилацетат—бензин (1:1).

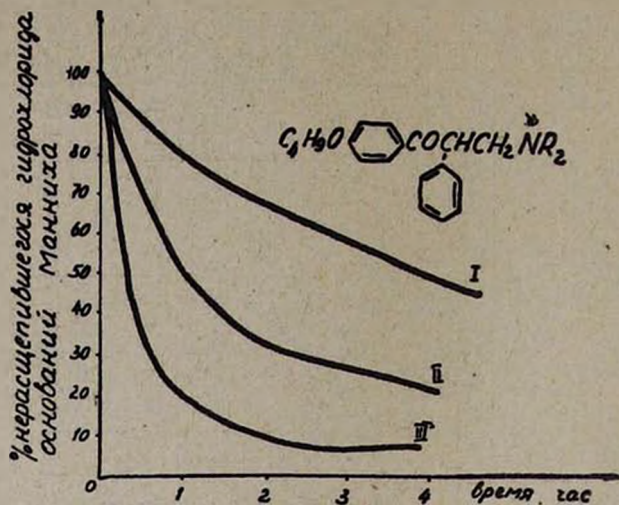


Рис. 1. Зависимость скорости расщепления α -фенил- β -амино-4-алкоксипропиофенонов от изменения амина: I — пиперидил; II — пирролидил; III — морфолил (при 100° ; $pH=4,5$).

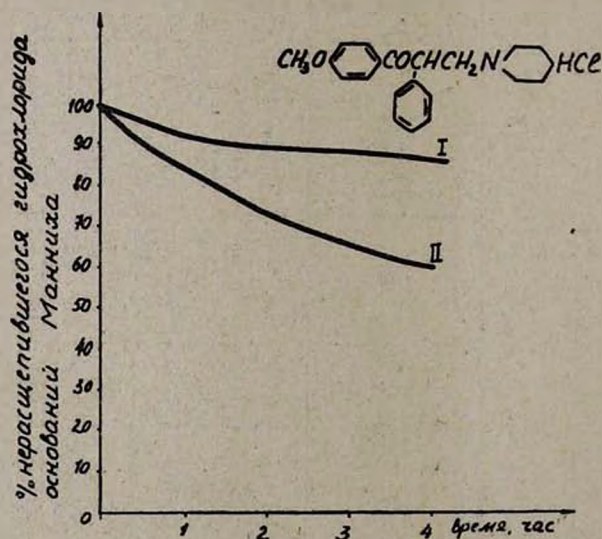


Рис. 2. Влияние pH реакционной среды на скорость расщепления гидрохлорида α -фенил- β -пиперидил-4-метоксипропиофенона при 100° : I— $pH=2,20$; II— $pH=5,01$.

Константы аминокетонов, их гидрохлоридов и йодметилатов приведены в табл. 2.

Оксимы α -фенил- β -пиперидил-4-алкоксифенилпропиофенонов. Смесь 0,0059 моля α -фенил- β -пиперидил-4-алкоксипропиофенона, 0,024 моля солянокислого гидроксилamina, 4,8 мл пиридина и 4,8 мл этилового спирта нагревалась на водяной бане 3 часа. Отгонялся растворитель до половины объема и остаток выливался на лед. Перекристаллизация из абсолютного бензола. Константы оксимов приведены в таблице 1.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆԱԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

α -Ֆենիլ- β -(N-գիպերիդիլ)- և α -Ֆենիլ- β -(N-Մորֆոլիլ)-4-Ալկոքսիդրոպրոպիոններ

Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Մ. Զ. ՓԱՀԼԵՎԱՆՅԱՆ, Ս. Ն. ՀԱՍՐԱԹՅԱՆ և Զ. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Շարունակելով ամինակետոնների բնագավառում կատարվող ուսումնասիրությունները պ-ալկոքսիֆենիլբենզիլկետոնների, պարաֆորմալդեհիդի և ամինի (պիպերիդին, մորֆոլին) փոխազդմամբ Մաննիխի ռեակցիայով սինթեզված են մի շարք ամինակետոններ։ Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ Մաննիխի ռեակցիան ավելի լավ է ընթանում, երբ միջավայրի $pH=8-9$ ։ Ուսումնասիրված է Մաննիխի հիմքերի հիդրոլորիդների քայքայման արագությունը։

Կինետիկական տվյալները ցույց են տվել, որ քայքայման արագությունը մեծանում է ալկոքսի խմբի ալկիլ ռադիկալի մեծացմամբ, չերմաստիճանի և միջավայրի pH -ի բարձրացմամբ։ Պիպերիդինային ածանցյալների քայքայման արագությունն ավելի ցածր է, քան պիրոլիդինային և մորֆոլինային ածանցյալներինը։

Նախնական ֆարմակոլոգիական տվյալների համաձայն ստացված α -ֆենիլ- β -պիպերիդիլ-4-տեղակալված պրոպիոֆենոնների մի քանիսի հիդրոլորիդներն ունեն ինչպես անզգայնացող, այնպես էլ թմրացնող հատկություններ։

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Г. А. Геворгян, М. З. Пахлеванян, С. Н. Асратян, О. Л. Мнджоян, Арм. хим. ж. (в печати).
2. О. Л. Мнджоян, Г. М. Погосян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 13, 361 (1960).