

УДК 542.91+547.572.1+547.743.1

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКЕТОНОВ

V. α -ФЕНИЛ- β -(N-ПИРРОЛИДИЛ)-4-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОПИОФЕНОНЫ

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

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

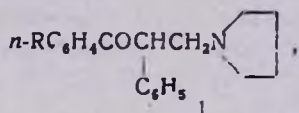
Поступило 30 IV 1970

Разработаны оптимальные условия получения α -фенил- β -(N-пирролидил)-4-замещенных пропиофенонов по реакции Манниха.

Приводятся данные по кинетике расщепления гидрохлоридов полученных аминокетонов. Проведены фармакологические испытания гидрохлоридов и йодметилатов.

Рис. 4, табл. 1, библиограф. ссылок 5.

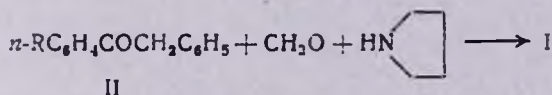
В продолжение исследований по синтезу и фармакологии замещенных диариламинокетонов нами синтезирован ряд α -фенил- β -(N-пирролидил)-4-замещенных пропиофенонов I:



где R=H, NO, CH₃O, ..., C₄H₉O, включая также изорадикалы

По сравнению с диалкиламинопроизводными эти соединения должны обеспечить более жесткую конформацию молекулы в растворе и, следовательно, более определенный биологический эффект. Исходные *n*-алкоксифенилбензилкетоны II получены по ранее описанному методу [1], а соответствующие им аминокетоны I—реакцией Манниха с параформальдегидом и пирролидином в среде абсолютного этилового спирта.

Последние представляют собой белые кристаллические вещества.



Известно, что pH реакционной среды имеет исключительно важное значение при осуществлении реакции Манниха [2,3]. Наши исследования полностью подтвердили это. Так, при проведении реакции в кислой среде (pH 1—2) выход не превышает 20—28% даже при 30-часовом нагревании. В основной же среде (pH 8—9) 4-часовое нагревание обеспечивает 70—90% выход аминокетона. Это обстоятельство, по-видимому, связано с повышением концентрации карбаниона, образовавшегося из соединения II; реакция аминометилирования протекает по механизму нуклеофильного замещения [4].

Получены оксимы некоторых аминокетонов. При применении активных в биологическом отношении веществ требуется проверка устойчивости водных растворов при стерилизации, а также для исследования зависимости расщепляемости гидрохлоридов полученных аминокетонов от изменения алкоксильного радикала, температуры и рН среды. Поэтому проведено кинетическое исследование реакции их расщепления. Полученные данные приведены на рисунках 1—3, из которых видно, что с

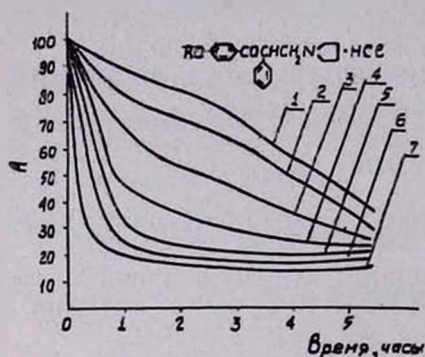


Рис. 1. Зависимость скорости расщепления гидрохлорида от изменения величины алкильного радикала (рН = 5,24, при 100°). А — % нерасщепившегося гидрохлорида основания Манниха. R = 1 — CH₃; 2 — C₂H₅; 3 — C₃H₇; 4 — C₄H₉; 5 — C₅H₁₁; 6 — C₆H₁₃; 7 — C₇H₁₅.

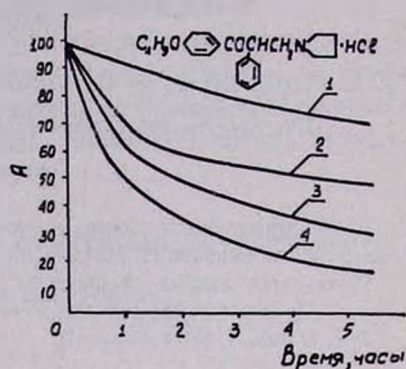


Рис. 2. Влияние температуры на скорость расщепления гидрохлорида α-фенил-β-пирролидил-4-бутоксипропиофенона (рН = 5,24). А — % нерасщепившегося гидрохлорида основания Манниха. 1—20; 2—45; 3—75; 4—100°.

увеличением алкильного радикала, повышением температуры и увеличением рН среды (1,72—5,24) скорость расщепления увеличивается. Например, при 100° удается почти количественно расщепить гидрохлорид α-фенил-β-(N-пирролидил)-4-бутоксипропиофенона. Введение метоксигруппы в пара-положение α-фенил-β-(N-пирролидил)пропиофенона уменьшает скорость расщепления (рис. 4). Расщепление 0,01 М растворов гидрохлоридов аминокетонов осуществлялось известным методом [5]. Измерения проводились на спектрофотометре СФ-4а.

Фармакологические испытания показали, что синтезированные соединения обладают как терминальной, так и проводниковой анестезией, причем некоторые из них по своей активности приближаются к дикаиному, а по анальгезирующим свойствам — к морфину.

Экспериментальная часть

4-Алкоксифенилбензилкетоны. Получены по описанному в литературе способу [1] — взаимодействием хлорангидрида фенилуксусной кислоты с алкоксибензолами с 80—90% выходами.

α -Фенил- β -(*N*-пирролидил)-4-замещенные пропиофеноны. а) (рН=8—9). Смесь 0,1 моля кетона II, 4,5 г (0,15 моля) параформальдегида, 10,6 г (0,15 моля) пирролидина в 20 мл абсолютного этилового спирта кипятилась в течение 6—7 часов. После отгонки растворителя к остатку добавлялась разбавленная соляная кислота (до кислой реакции). Смесь промывалась эфиром. К водному слою прибавлялось 100 мл 40%-ного раствора едкого натра. Аминокетон отфильтровывался и перекристаллизовывался из смеси этилацетат: бензин, 1 : 1. Константы аминокетонов, их гидрохлоридов и йодметилатов приведены в таблице.

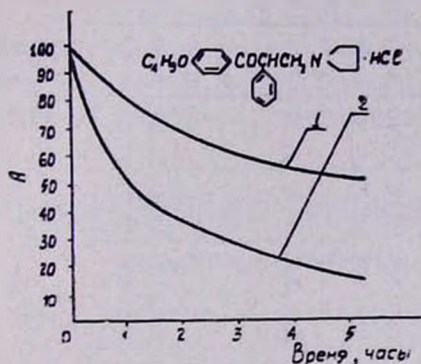


Рис. 3. Влияние рН реакционной среды на скорость расщепления гидрохлорида α -фенил- β -пирролидил-4-бутоксипропиофенона при 100°. А — % нерасщепившегося гидрохлорида основания Манниха. 1 — рН=1,72; 2 — рН=5,24.

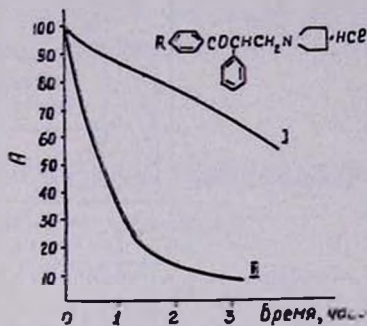


Рис. 4. Относительная скорость расщепления гидрохлоридов α -фенил- β -пирролидилпропиофенона (II) и α -фенил- β -пирролидил-*л*-метоксипропиофенона (I). А — % нерасщепившегося гидрохлорида основания Манниха.

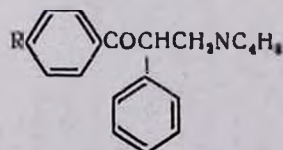
б) (рН=1—2). Смесь 0,1 моля кетона II, 4,5 г (0,15 моля) параформальдегида, 10,6 г (0,15 моля) пирролидина, 20 мл абсолютного этилового спирта и соляной кислоты (до рН=1—2) кипятилась в течение 5—30 часов.

После обработки 40%-ным раствором едкого натра аминокетон отфильтровывался и перекристаллизовывался из смеси этилацетат: бензин, 1 : 1. Выходы и константы приведены в таблице.

Оксимы α -фенил- β -(*N*-пирролидил)-4-замещенных пропиофенонов. Смесь 0,0036 моля α -фенил- β -(*N*-пирролидил)-4-замещенного пропиофенона, 1,05 г (0,015 моля) солянокислого гидроксиламина, 3 мл пиридина, 3 мл этилового спирта нагревалась в течение 3 часов. После отгонки половины объема смеси остаток сливался на лед. После 5—10-дневного стояния выпадали кристаллы, отфильтровывающиеся и перекристаллизовывающиеся из абсолютного бензола. Константы приведены в таблице.

Методика определения расщепляемости гидрохлоридов. Реакция проводилась в стеклянных ампулах (10 мл), помещенных в ультратермостат. Реакционная смесь разливалась в ампулы по 5 мл с прибавле-

Таблица



R	Выход, % pH 1-2	Выход, % pH 8-9	Т. пл., °C	Молеку- лярная формула	Анализ, %		Т. пл. гидро- хлорида, °C	Анализ, %		Т. пл. йодме- тилата, °C	Анализ, %		R _f ^{**}	λ _{max}	E _{max}	О к с и м		
					N			Cl			J					Т. пл., °C	% N	
					найде- но	вычис- лено		найде- но	вычис- лено		найде- но	вычис- лено					найде- но	вычис- лено
H	17,1	72,5	86-88	C ₁₉ H ₂₁ NO	4,85	5,01	154-155	11,70	11,25	151-152	29,96	30,16	0,80	252	11900	96-97	9,15	9,52
HO	21,0	70,0	—	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂	4,91	4,74	134-135	10,76	10,78	—	—	—	—	282	14800	115-118	8,84	9,03
CH ₃ O	20,5	82,0	108-110	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂	4,38	4,53	138-140	10,62	10,27	105-107	28,01	28,16	0,82	290	15800	130-132	8,09	8,53
C ₂ H ₅ O	18,2	90,8	60-61	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂	4,48	4,33	162-165	9,25	9,61	122-124	26,65	27,31	0,83	290	11400	125-127	8,00	8,18
C ₃ H ₇ O	17,5	75,3	58-60	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂	3,60	4,15	164-165	9,64	9,54	—	—	—	0,83	290	13600	—	—	—
изо-C ₃ H ₇ O	15,5	28,3	—	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂	4,90	4,15	160-162	10,13	9,54	144-146	25,80	25,37	0,79	290	—	—	—	—
C ₄ H ₉ O	24,5	88,8	70-71	C ₂₃ H ₂₉ NO ₂	3,62	3,98	142-143	8,99	9,16	—	—	—	0,80	290	14600	102-105	7,86	7,56
C ₅ H ₁₁ O	28,1	71,4	64-66	C ₂₄ H ₃₁ NO ₂	3,92	3,83	146-147	8,45	8,81	—	—	—	0,81	290	15100	—	—	—
изо-C ₅ H ₁₁ O	20,1	80,2	49-50	C ₂₄ H ₃₁ NO ₂	4,03	3,83	159-160	8,77	8,81	—	—	—	0,82	—	—	—	—	—
C ₆ H ₁₃ O	18,1	60,5	55-58	C ₂₅ H ₃₃ NO ₂	4,10	3,69	130-132	8,05	8,30	128-130	24,60	24,28	0,83	290	14400	—	—	—
C ₇ H ₁₅ O	22,0	75,0	60-62	C ₂₆ H ₃₅ NO ₂	3,54	3,56	150-152	8,55	8,26	104-106	23,58	23,73	0,82	290	13000	154-156	7,76	7,21

* Йодметилат — жидкое вещество;

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

нием 2 мл толуола*. Через определенные промежутки времени ампулы вынимались, быстро охлаждались, их содержимое количественно переносилось в делительную воронку для отделения толуольного слоя, который промывался водой. Соединенные водные экстракты дважды промывались эфиром (для удаления следов толуола). Под пониженным давлением удалялся оставшийся в воде эфир, водный слой разбавлялся до подходящей концентрации для спектрофотометрического измерения.

Расчеты проводились по следующей формуле:

$$D = K \cdot C \cdot l,$$

где D —оптическая плотность раствора, C —молярная концентрация раствора, l —толщина слоя измеряемого раствора, K —молярный коэффициент поглощения, который определялся как средняя величина четырех измерений растворов известной концентрации.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆԱԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

V. α -Ֆենիլ- β -պիրոլիդիլ- α -սեղսպակալ արոգիոֆենոնների

Կ. Ա. Կեզրոֆսյան, Մ. Զ. Փաշինյան, Ս. Ն. Հասրաթյան և Հ. Լ. Մեղոսյան

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Շարունակելով ուսումնասիրությունները ամինակետոնների սինթեզի բնագավառում Մաննիխի ռեակցիայով պ-ալկոքսիֆենիլբենզիլկետոնների, պարաֆորմալդեհիդի, պիրոլիդինի փոխադրմամբ սինթեզված են մի շարք ամինակետոններ: Պարզվել է, որ Մաննիխի ռեակցիան ավելի լավ է ընթանում, երբ ռեակցիոն միջավայրի $pH=8-9$: Ուսումնասիրված է Մաննիխի հիմքերի հիդրոլորիդների քայքայման արագությունը: Ինչպես ցույց են տվել կինետիկական տվյալները, քայքայման արագությունը մեծանում է ալկոքսիլմերի ակտիվ ռադիկալի մեծացմամբ, ջերմաստիճանի և միջավայրի pH -ի բարձրացմամբ: Մեթոքսի խմբի մուտքը α -ֆենիլ- β -պիրոլիդիլ արոգիոֆենոնի մոլեկուլի մեջ ռեակցիայի արագությունը փոքրացնում է:

Նախնական ֆարմակոլոգիական տվյալներով ստացված միացությունների հիդրոլորիդներից մի մասը անէսթետիկ հատկություններով մոտենում է դիկաինին, իսկ անալգետիկ հատկություններով՝ մորֆինին:

ЛИТЕРАТУРА

1. О. Л. Мнджоян, Г. М. Погосян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 13, 361 (1960).
2. S. V. Lieberman, E. C. Wagner, J. Org. Chem., 14, 1001 (1949).
3. М. И. Фарберов, Г. С. Миронов, М. А. Коршунов, ЖПХ, 35, 2483 (1962).
4. T. F. Cumming, J. R. Shelton, J. Org. Chem., 25, 419 (1960).
5. A. S. Angeloni, M. Tramontini, Ann. Chim., 54, 745 (1964).

* Присутствие толуола предотвращает полимеризацию алкоксифенилвинилкетона от соприкосновения с горячими стенками ампулы.