

ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКЕТОНОВ

X. α -(*п*-АЛКОКСИФЕНИЛ)- β -АМИНОПРОПИОФЕНОНЫ

Г. А. ГЕВОРКЯН, Л. М. ПЕТРОСЯН, М. З. ПАХЛЕВАНЯН,
 Э. В. ВЛАСЕНКО, А. С. ЭДИЛЯН и О. Л. МНДЖОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 19 V 1972

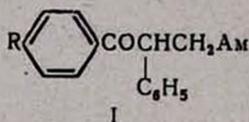
Реакцией Манниха 4-алкоксибензилфенилкетоны с параформальдегидом и пирролидином в абс. этаноле при pH 8—9 переведены в α -алкоксифенил- β -пирролидилпропиофеноны. Тем же способом получены α -(*п*-метоксифенил)- β -морфолил- и пиперидилпропиофеноны.

Установлено, что при введении алкоксильной группы в *п*-положение бензильного радикала фенилбензилкетона, а также аминкетонных батохромного смещения максимума поглощения не наблюдается. Сняты УФ спектры поглощения 4-алкоксибензилфенилкетонных и соответствующих аминкетонных.

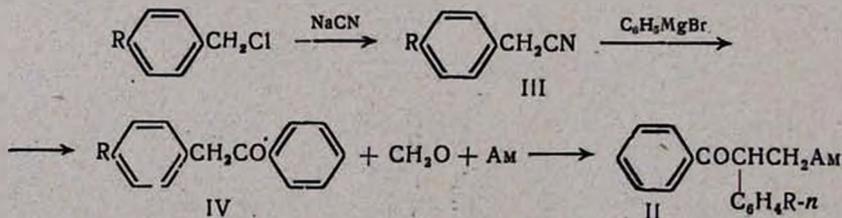
Проведена реакция расщепления гидрохлоридов синтезированных аминкетонных. Предварительные фармакологические исследования гидрохлоридов аминкетонных свидетельствуют о наличии слабой анальгезирующей активности.

Рис. 3, табл. 2, библиографические ссылки 5.

Ранее [1] нами были синтезированы β -аминкетонные I.



В настоящем сообщении описан синтез β -аминкетонных II, отличающихся от изомерных аминкетонных I положением алкоксильного радикала в отношении карбонильной группы.



R=H, CH₃O, ..., C₃H₁₁O, включая и *изо*-радикалы, Am=N  ;

R=CH₃O; Am=N  ; .

Наши попытки получить 4-алкоксибензилфенилкетоны взаимодействием 4-алкоксифенилуксусной кислоты с бензолом в присутствии хлористого алюминия, а также применение в качестве растворителя сероуглерода, эфира, лигроина и нитробензола не дали положительных результатов. Воспроизвести данные [2] нам также не удалось: вместо 14%-ного выхода мы получили всего лишь 5—8%-ный выход. То обстоятельство, что реакция Фриделя-Крафтса, дающая высокие выходы продуктов конденсации хлорагидрида незамещенной фенилуксусной кислоты с алкоксибензолами, в данном случае не дала положительных результатов, по-видимому, объясняется как наличием 4-алкоксильной группы в молекуле фенилуксусной кислоты, так и меньшей нуклеофильностью бензола в сравнении с алкоксибензолами. Действительно, выход продукта конденсации хлоранагидрида *n*-пропоксифенилуксусной кислоты с анизолом составил 30—40%. Конденсация 4-алкоксифенилуксусной кислоты с бензолом в присутствии полифосфорной кислоты осуществлена с выходом не выше 20—25%.

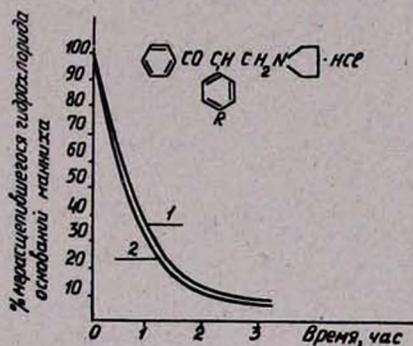


Рис. 1. Относительная скорость расщепления гидрохлоридов: α-фенил-β-пирролидилпропиофенона (I), β-пирролидилпропиофенона (II).

Полученные 4-алкоксибензилфенилкетоны IV и их оксимы представляют собой белые кристаллические вещества (из этанола) с четкой температурой плавления (табл. 1). Аминокетоны II кристаллизуются с трудом, очищаются перекристаллизацией из смеси лигроин-этилацетат (табл. 2).

Чистота исходных кетонов и конечных аминокетонов, а также их оксимов проверена данными ИК спектроскопии и хроматографии на окиси алюминия и закрепленном слое силикагеля в различных подвижных фазах. Проявление проводилось как йодом, так и солянокислым раствором фенилгидразина. Приведены УФ спектры поглощения 4-алкоксибензилфенилкетонов IV и продуктов их аминотетилирования II (рис. 2,3). Установлено, что введение алкоксильной группы в *n*-положение бензильного радикала фенилбензилкетона, а также соответствующих аминокетонов не приводит к батохромному сдвигу максимума по-

глощения. Методом УФ спектроскопии изучена скорость расщепления гидрохлоридов синтезированных аминокетонов. На рис. 1 приведены кривые расщепления гидрохлоридов α -фенил- β -пирролидил- (I) и α -(*n*-пропоксифенил)- β -пирролидилпропиофенонов (II). Предварительные фармакологические исследования гидрохлоридов аминокетонов II свидетельствуют о наличии слабо выраженной их анальгетической активности. Наиболее активным является гидрохлорид α -амилоксифенил- β -пирролидилпропиофенона.

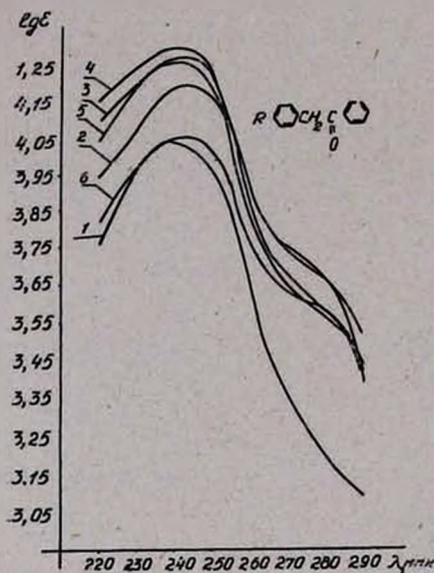


Рис. 2. УФ спектры поглощения алкоксибензилфенилкетонов при R = 1 — H; 2 — CH₃O; 3 — C₂H₅O; 4 — C₃H₇O; 5 — C₄H₉O; 6 — C₅H₁₁O.

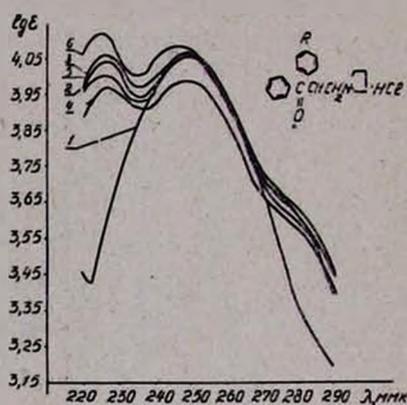


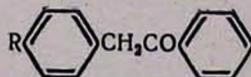
Рис. 3. УФ спектры поглощения гидрохлоридов α -(*n*-алкоксифенил)- β -пирролидинпропиофенонов при R = 1 — H; 2 — CH₃O; 3 — C₂H₅O; 4 — C₃H₇O; 5 — C₄H₉O; 6 — C₅H₁₁O.

Экспериментальная часть

4-Алкоксибензилцианиды. Получены взаимодействием 4-алкоксибензилхлоридов [3] с цианистым натрием в среде абс. ацетона в присутствии йодистого натрия [4].

4-Алкоксибензилфенилкетоны. К раствору Гриньяра, приготовленного из 117 г (0,75 моля) бромбензола, 118 г (0,75 г-ат) стружек магния в 200 мл абс. эфира, по каплям добавлялось 0,5 моля 4-алкоксибензилцианида в 200 мл абс. бензола. После отгонки эфира содержимое колбы нагревалось на кипящей водяной бане в течение 6 час. При охлаждении до -10° добавлялась разбавленная соляная кислота до pH 1. Бензольный слой отделялся, водный экстрагировался бензолом. Бензольные экстракты промывались водой и высушивались сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток закристаллизовывался. Перекристаллизация из этанола (табл. 1).

Таблица 1



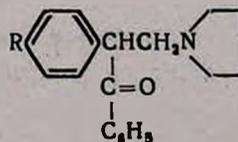
R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %				R_f^*	О к с и м			R_f^{**}
				най д е н о		в ы ч и с л е н о			т. пл., °С	% N		
				С	Н	С	Н			най д е н о	в ы ч и с л е н о	
CH ₃ O	29,0	90—91 ¹	C ₁₉ H ₁₄ O ₂	79,22	6,00	79,64	6,01	0,61	121—132 ¹	5,67	5,80	0,64
C ₂ H ₅ O	18,3	108—109 ²	C ₁₉ H ₁₆ O ₂	80,56	7,00	80,00	6,66	0,63	113—114	5,79	5,49	0,66
C ₃ H ₇ O	21,1	90—92 ³	C ₁₇ H ₁₈ O ₂	80,54	7,89	80,31	7,10	0,68	99—101	5,15	5,20	0,65
<i>изо</i> -C ₃ H ₇ O	17,6	82—84	C ₁₇ H ₁₈ O ₂	80,57	7,56	80,31	7,10	0,65	90—91	5,29	5,20	0,64
C ₄ H ₉ O	15,7	85—87	C ₁₈ H ₂₀ O ₂	80,66	8,05	80,59	7,46	0,76	86—87	5,61	4,92	0,63
<i>изо</i> -C ₄ H ₉ O	30,9	91—92	C ₁₈ H ₂₀ O ₂	80,93	7,27	80,59	7,46	0,76	91—93	5,63	4,92	0,64
C ₅ H ₁₁ O	21,7	76—78	C ₁₉ H ₂₂ O ₂	81,22	7,90	80,81	7,85	0,74	78—79	4,23	4,71	0,62
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁ O	22,0	95—97	C ₁₉ H ₂₂ O ₂	81,10	8,13	80,81	7,85	0,71	75—77	4,97	4,71	0,65

¹ Т. пл. 91—92' [5], 94—95° [4]; т. пл. оксима 132° [5]. ² Т. пл. 110° [2]. ³ Т. пл. 92° [2].

R_f^* — на закрепленном слое силикагель — гипс с подвижной фазой бензол : пропанол (30 : 1).

R_f^{**} — на окиси алюминия с подвижной фазой эфир : бензол (4 : 1).

Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %						Гидрохлорид			R _f
				найдено			вычислено			т. пл., °С	% Cl		
				С	Н	Н	С	Н	Н		найдено	вычислено	
CH ₃ O	61,6	78—80	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂	77,42	7,80	4,65	77,67	7,49	4,52	155—157	9,85	10,27	0,63
C ₂ H ₅ O	52,6	64—65	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂	78,21	8,16	4,28	78,01	7,74	4,33	152—155	9,65	9,61	0,62
C ₃ H ₇ O	60,0	59—60	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂	78,50	8,31	4,05	78,33	8,01	4,15	142—144	9,70	9,54	0,62
<i>изо</i> -C ₃ H ₇ O	43,2	—	C ₂₁ H ₂₇ NO ₂	77,95	8,22	4,44	78,33	8,01	4,15	131—133	9,82	9,54	0,63
C ₄ H ₉ O	37,5	86—88	C ₂₃ H ₂₉ NO ₂	78,33	8,23	4,34	78,63	8,23	3,98	137—138	8,99	9,16	0,62
<i>изо</i> -C ₄ H ₉ O	31,5	91—92	C ₂₃ H ₂₉ NO ₂	78,20	8,51	4,01	78,63	8,23	3,98	129—131	9,44	9,16	0,58
C ₈ H ₁₁ O	36,4	68—70	C ₂₄ H ₃₁ NO ₂	79,08	9,02	4,07	78,90	8,49	3,83	148—150	8,83	8,81	0,53
<i>изо</i> -C ₈ H ₁₁ O	44,2	72—74	C ₂₄ H ₃₁ NO ₂	78,83	8,89	3,53	78,90	8,49	3,83	154—155	8,45	8,81	0,53

R_f — на закрепленном слое силикагель — гипс с подвижной фазой бензол : метанол : уксусная кислота (45 : 8 : 4).

α-(*n*-Аллоксифенил)-β-пирролидилпропиофеноны. Смесь 0,015 моля 4-аллоксибензилфенилкетона, 0,6 г (0,02 моля) параформальдегида и 1,6 г (0,02 моля) пирролидина в 25 мл абс. этилового спирта нагревалась на кипящей водяной бане в течение 4—6 час. После отгонки растворителя и охлаждения содержимое колбы подкислялось разбавленной соляной кислотой (рН 1) и экстрагировалось эфиром. Водный слой подщелачивался раствором 25%-ного аммиака. Выделившийся аминокетон отфильтровывался и перекристаллизовывался из смеси этилацетат-бензин (1:1) (табл. 2).

α-(*n*-Метоксифенил)-β-морфолилпропиофеноны (рН 8—9). Смесь 5,4 г (0,024 моля) 4-метоксибензилфенилкетона, 1,08 г (0,036 моля) параформальдегида и 2,6 г (0,036 моля) морфолина в 20 мл абс. этилового спирта кипятилась на водяной бане в течение 6 час. После отгонки растворителя к остатку добавлялась соляная кислота (рН 1). Смесь экстрагировалась эфиром, водный слой подщелачивался 40%-ным раствором едкого натра. *α*-(*n*-Метоксифенил)-β-морфолилпропиофенон отфильтровывался и перекристаллизовывался из смеси этилацетат-лигроин (80—100°) (1:1). Выход 2,2 г (27,5%); т. пл. 87—89°. Найдено %: С 73,51; Н 7,21; N 4,50. C₂₀H₂₃NO₃. Вычислено %: С 73,84; Н 7,07; N 4,30. Т. пл. гидрохлорида 168—170°. Найдено %: Cl 9,40. C₂₀H₂₄NO₃Cl. Вычислено %: Cl 9,82.

α-(*n*-Метоксифенил)-β-пиперидилпропиофенон (рН 8—9). Смесь 5,4 г (0,024 моля) метоксибензилфенилкетона, 1,08 г (0,036 моля) параформальдегида, 3,1 г (0,036 моля) пиперидина в 20 мл абс. этилового спирта, кипятилась на водяной бане в течение 6 час. Реакционная смесь обрабатывалась как указано выше. Получено 4,3 г (51,2%) вещества, т. пл. 62—63°. Найдено %: С 78,40; Н 7,36; N 4,50, C₂₁H₂₅NO₂. Вычислено %: С 78,32; Н 7,77; N 4,32. Т. пл. гидрохлорида 202—204°. Найдено %: Cl 9,68. C₂₁H₂₆NO₂Cl. Вычислено %: Cl 9,87.

n-Пропоксибензил-*n*-метоксифенилкетон. Получен взаимодействием хлорагидрида *n*-пропоксифенилуксусной кислоты с анизолом [2]. Выход 3,5 г (32,5%), т. пл. 110—111°. Найдено %: С 76,20; Н 7,24. C₁₈H₂₀O₃. Вычислено %: С 75,05; Н 7,04.

ԱՄԻՆԱԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

X. *α*-(պ-ԱԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-β-ԱՄԻՆԱԳՐՈՊԻՆՆԻՆՆԵՐ

Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Լ. Մ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Մ. Ց. ՓԱՀԻՎԱՆՅԱՆ, Է. Վ. ՎԼԱՍՅԱՆ,
Ա. Ս. ԷԴԻՍԱՆ և Հ. Լ. ՄԼՋՈՅԱՆ

Շարունակելով ամինակետոնների բնագավառում մեր ուսումնասիրությունները, Մաննիխի ռեակցիայով պ-ակօքսիբենզիլֆենիլկետոնների, պարաֆորմալդեհիդի և մի քանի ամինների փոխազդմամբ սինթեզված են մի շարք ամինակետոններ: Ուսումնասիրված է Մաննիխի հիմքերի հիդրոգլիոզների քայքայման արագությունը: Նախնական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրության տվյալների համաձայն ստացված միացությունների հիդրոգլիոզները ցուցաբերում են թույլ անալգետիկ հատկություն:

DERIVATIVES OF AMINOKETONES

X. α -(*p*-ALKOXYPHENYL)- β -AMINOPROPIOPHENONES

G. A. GEVORKIAN, L. M. PETROSSIAN, M. Тs. PAKHLEVANIAN,
E. V. VLASSENKO, A. S. EDILIAN and H. L. MNJOYAN

Several aminoketons have been synthesized from *p*-alkoxybenzylketones, formaldehyde and amines by means of the Mannich reaction, and the decomposition rate of their hydrochlorides has been studied. According to preliminary pharmacological studies the hydrochlorides of the compounds reveal weakly expressed analgetic properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Г. А. Геворкян, М. З. Пахлеванян, С. Н. Асратян, О. Л. Мнджоян, Арм. хим. ж., 24, 32, 333 (1971).
2. P. R. Garter, D. H. Hey, J. Chem. Soc., 1948, 150.
3. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Научн. тр. ЕГУ, Хим. серия, 36, 21 (1952).
4. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН Арм. ССР, ХИ, 14, 157 (1961).
5. J. S. Buck, W. S. Ide, J. Am. Chem. Soc., 54, 3012 (1932).