

УДК 547.822.3+547.811+547.239.2

СИНТЕЗ 4-ФЕНИЛ-4-ФОРМИЛПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА И ТЕТРАГИДРОПИРАНА

С. А. ВАРТАНЯН, М. Р. БАГДАСАРЯН, А. О. ТОСУНЯН и Ж. Б. САЯДЯН

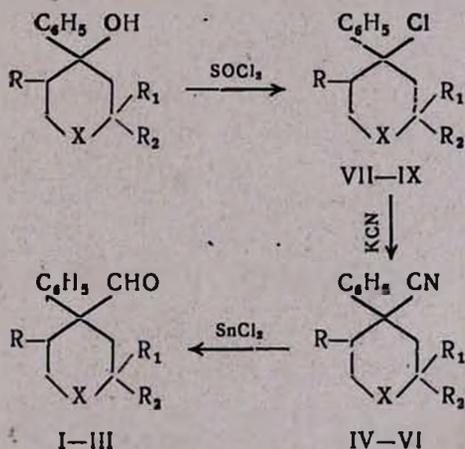
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 6 VII 1977

Синтезированы 1,2,5-триметил-4-фенил-4-формилпиперидин, 2,2-диметил-4-фенил-4-формилтетрагидропиран и 4-фенил-4-формилтетрагидропиран восстановлением соответствующих нитрилов хлористым оловом. Приведены результаты фармакологических исследований.

Табл. 1, библиограф. ссылок 6.

Четвертичные аммониевые соли 4-фенил-4-формил-N-метилпиперидина обладают антиацетилхолинэстеразными свойствами [1]. Для выяснения влияния на эти свойства введения метильных групп в положения 2, 5 пиперидинового кольца, а также замесы гетероатома в цикле нами синтезированы 1,2,5-триметил-4-фенил-4-формилпиперидин (I), 2,2-диметил-4-фенил-4-формилтетрагидропиран (II) и 4-фенил-4-формилтетрагидропиран (III) по схеме

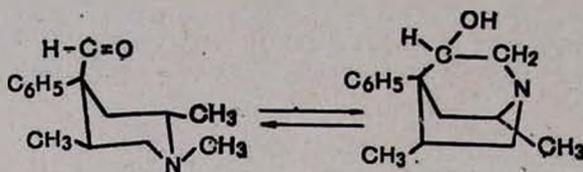


- I. X=NCH₃, R и R₁=CH₃, R₂=H; II. X=O, R=H, R₁ и R₂=CH₃
 III. X=O, R, R₁ и R₂=H

Взаимодействием 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидин-4-ола, 2,2-диметил-4-фенилтетрагидропиран-4-ола и 4-фенилтетрагидропиран-4-ола с хлористым тионилем получены 4-фенил-4-хлориды VII—IX, которые

из-за легкости элиминирования хлористого водорода при перегонке без выделения были превращены в нитрилы IV—VI действием на них цинкстым калием. Восстановление нитрилов осуществлено хлористым оловом в кислой среде.

С помощью ГЖХ установлено, что нитрилы IV—VI содержат около 5—6% примеси 1,2,5-триметил-4-фенил-3,4-дегидропиперидина, 2,2-диметил-4-фенил-3,4-дегидропирана или 4-фенил-3,4-дегидропирана, соответственно. В ПМР спектрах I—III имеется синглет, характерный для протона альдегидной группы в области 9,35 м. д. Интересно отметить, что в ИК спектрах 1,2,5-триметил-4-фенил-4-формилпиперидина отсутствует четко выраженное колебание карбонильной группы. По имеющейся в [2] аналогии можно предположить, что I находится в альдегидо-карбониламинном таутомерном равновесии.



Антиацетилхолинэстеразные свойства I и IV (йодметилат, цитрат) изучались по отношению к истинной холинэстеразе. Активность ацетилхолинэстеразы определялась методом потенциометрического титрования [3]. Установлено, что четвертичные аммониевые соли I обладают способностью тормозить активность ацетилхолинэстеразы, однако по сравнению с 4-фенил-4-формил-N-метилпиперидином (I) их активность ниже на один порядок. Анальгетические свойства I—III слабо выражены.

Экспериментальная часть

Газо-жидкостное хроматографирование проводилось на приборе «Хром-4» со стеклянной колонкой длиной 2 м, в качестве твердого носителя использовался хроматон N-Aw, силанизированный ГМДС, жидкая фаза—силикон ХЕ-60, газ-носитель—гелий.

Нитрилы IV—VI. К смеси 0,1 моля 1,2,5-триметил-4-фенил-4-пиперидинола [4], 2,2-диметил-4-фенил-4-тетрагидропиранола [5] или 4-фенил-4-тетрагидропиранола [6] в 50 мл хлороформа при 0—5° прибавляют 0,15 моля хлористого тиснила. Смесь перемешивают 10—12 час. при 20°, отгоняют растворитель, остаток нейтрализуют поташом, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом магния. После удаления эфира 4-фенил-4-хлориды растворяют в 200 мл абс. ацетона и добавляют 0,16 моля цинкистого калия и несколько кристаллов иодистого калия. Смесь при перемешивании нагревают на водяной бане 10—12 час. После удаления ацетона органический слой

4-Фенил-4-формил(циан)-4-производные тетрагидропиррана и пиперидина

Таблица

Соединение	Выход, %	Т. кип., °С/мм	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл., °С				IR спектр, см ⁻¹
					C	H	N	C	H	N	2,4-ДФГ*	пикрат	цикрат	подме- тилат	
I	34	98—101/2	1,5480	1,0488	77,45	9,29	6,35	77,87	9,15	6,06	145—146	105—106	45—46	73—74	1740 (C=O) 3210—3500 (OH)
II	32	130—133/3	1,5500	1,1074	77,20	8,67	—	77,03	8,31	—	215—216	—	—	—	1720 (C=O)
III	38	125—127/3	1,5400	1,1018	75,70	7,50	—	75,71	7,42	—	225—226	—	—	—	1720
IV	49	110—113/2	1,5350	1,0131	79,58	8,35	12,56	79,90	8,82	12,27	—	115—116	57—58	—	2250
V	53	135—139/3	1,5480	1,0852	78,68	8,13	6,60	78,10	7,96	6,51	—	—	—	—	2240
VI	30	133—135/3	1,5330	[6]											

* 2,4-Динитрофенилглидазон.

экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат над сульфатом магния.

Альдегиды I—III. Смесь 150 мл абс. эфира и 0,1 моля хлористого олова насыщают хлористым водородом, добавляют 0,05 моля нитриль IV—VI в 20 мл абс. эфира. Смесь продолжают насыщать хлористым водородом и перемешивают еще 1 час. На следующий день эфирный раствор декантируют с белого осадка, кристаллический комплекс растворяют в небольшом количестве воды и добавляют поташ до нейтральной реакции. Продукт реакции перегоняют с перегретым паром, водный дистиллят насыщают поваренной солью, образовавшийся маслянистый слой экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом магния. Константы и выходы полученных альдегидов I—III приведены в таблице. По ГЖХ, они являются индивидуальными веществами. В ИК спектрах найдены характерные поглощения карбонильной группы при 1720 см^{-1} .

ՊԻՊԵՐԻՊԻՆԻ ԵՎ ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆԻ ՇԱՐՔԻ
4-ՖԵՆԻԼ-4-ՖՈՐՄԻԼԱՍՏԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Մ. Ռ. ԲԱԳԴԱՍԱՐՅԱՆ, Հ. Հ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ Ե Ժ. Բ. ՍԱՅԱԴՅԱՆ

Պիպերիդինի և տետրահիդրոպիրանի 4-ֆենիլ-4-ցիանածանցյալները (IV—VI) անագի դիքլորիդի օգնությամբ վերականգնելով ստացվել են համապատասխան ալդեհիդները՝ 1,2,5-տրիմեթիլ-4-ֆենիլ-4-ֆորմիլպիպերիդին (I), 2,2-դիմեթիլ-4-ֆենիլ-4-ֆորմիլտետրահիդրոպիրան (II) և 4-ֆենիլ-4-ֆորմիլտետրահիդրոպիրան (III):

Ուսումնասիրված են սինթեզված միացությունների դեղաբանական հատկությունները:

SYNTHESIS OF 4-PHENYL-4-FORMYL DERIVATIVES OF
PIPERIDINE AND TETRAHYDROPYRAN SERIES

S. H. VARTANIAN, M. R. BAGHDASSARIAN, H. H. TOSSOUNIAN
and Zh. B. SAYADIAN

By reduction of the 4-phenyl-4-cayno derivatives of piperidine and tetrahydropyran with stannous chloride the corresponding aldehydes, namely 1,2,5-trimethyl-4-phenyl-4-formylpiperidine, 2,2-dimethyl-4-phenyl-4-formyltetrahydropyran, and 4-phenyl-4-formyltetrahydropyran have been investigated.

The pharmacological properties of the obtained compounds have been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. M. A. Iorio, H. Michalek, S. Chivarelli, Mol. Pharm., 5, 580 (1969).
2. S. Chivarelli, M. A. Iorio, V. G. Longo, J. Farmaco, 19, 14 (1964).
3. В. А. Яковлев, Р. И. Валкова, ДАН СССР, 128, 843 (1959).
4. И. Н. Назаров, В. Я. Райгородская, В. А. Руденко, Изв. АН СССР, ОХН, 1949, 504.
5. И. Н. Назаров, Е. Т. Головин, ЖОХ, 26, 477 (1956).
6. O. Eisteb, Ber., 74B, 1433 (1941).