

SYNTHESIS OF PYRANO(THIOPYRANO)/3,4-c/PYRIDINES AND 2,7-NAPHTHYRIDINES

Ye. G. PARONIKIAN, A. S. NORAVIAN and S. H. VARTANIAN

New method for the preparation of pyrano(thiopyrano)/3,4-c/pyridines and 2,7-naphthyridines derivatives on the basis of the enamines of heterocyclic ketones 2,2-dimethyltetrahydropyran(thiopyran)-4-ones and 1,2,2-trimethylpiperidine-4-one has been elaborated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Садриддинов Ф. С., Тулиганов Н. — Фармакология алкалоидов и их производных. Ташкент, Фаи, 1972. с. 152.
2. Ripberger H. — *Phytochemistry*, 1978, vol. 17, p. 1069.
3. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Вартанян С. А. — Арм. хим. ж., 1987, т. 40, № 2, с. 104.
4. Норавян А. С., Пароникян Е. Г., Вартанян С. А. — Хим.-фарм. ж., 1985, № 7, с. 790.
5. Мирзоян Г. В., Пароникян Е. Г. — Тез. докл. VIII Молодежной конференции по синтетическим и природным физиологически активным соединениям. Ереван, 1986, с. 12.
6. Eusco R., Bianchetti G., Rossi S. — *Gazz. Chim. Ital.*, 1961, vol. 91, p. 825.

Армянский химический журнал, т. 40, № 9, стр. 593—596 (1987 г.)

УДК 547.822.3+615.211.212

СИНТЕЗ И АКТИВНОСТЬ 2,5-ДИМЕТИЛ-1-(2'-ПРОПИОНИЛОКСИ-2'-ФЕНЭТИЛ)-4-ПРОПИОНИЛАНИЛИНОПИПЕРИДИНА

Р. С. ВАРТАНЯН, В. О. МАРТИРОСЯН, Л. В. МАТЕВОСЯН и С. А. ВАРТАНЯН

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

Поступило 26 V 1987

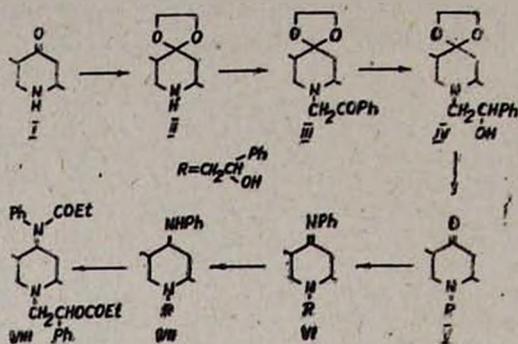
Исходя из 2,5-диметил-4-пиперидона осуществлен синтез 2,5-диметил-1-(2'-пропионилокси-2'-фенэтил)-4-пропиониланилинопиперидина и исследованы его биологические свойства. Показано, что он обладает сильной анальгетической активностью.

Библ. ссылок 1.

В продолжение изучения связи между структурой и биологическим действием 4-анилинопиперидинов синтезирован 2,5-диметил-1-(2'-пропионилокси-2'-фенэтил)-4-пропиониланилинопиперидин (VIII), в фенэтильный фрагмент которого введена дополнительная функциональная группа. Введение этой группы могло бы увеличить способность к донорно-акцепторному взаимодействию молекулы с соответствующей рецепторной системой и привести к увеличению анальгетической активности [1].

Синтез соединения VIII осуществлен исходя из 2,5-диметил-4-пиперидона (I), который предварительно переведен в соответствующий этиленкеталь (II). Полученный этиленкеталь (II) алкилирован бромаце-

тофеноном в ацетоне в присутствии углекислого калия. После восстановления карбонильной группы в этиленкетале 2,5-диметил-1-фенацил-4-пиперидона (III) до спиртовой кетальной защитная группа убрана гидролизом разбавленной соляной кислотой. Далее кетон V превращен последовательно в имин VI и амин VII. Ацилированием последнего пропионовым ангидридом получен искомый анирид VIII.



Биологические исследования показали, что 2,5-диметил-1-(2'-пропионилокси-2'-фенэтил)-4-пропиониланилинопиперидин (VIII) обладает центральным анальгетическим морфиноподобным действием, превосходящим таковое у известного анальгетика «фентанил», однако высокая токсичность не позволяет предложить его в качестве лекарственного препарата.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в тонком слое. Спектры ПМР получены на приборе «Varian» 60 МГц. В качестве внутреннего стандарта используется ТМС. Чистота и индивидуальность проведена методом ТСХ (на пластинках «Silufol UV-254»).

Этиленкеталь 2,5-диметил-4-пиперидона (II). Смесь 16,4 г (0,1 моля) гидрохлорида 2,5-диметил-4-пиперидона (I), 12 г (0,2 моля) этиленгликоля и 0,2 г *n*-толуолсульфокислоты в 100 мл бензола кипятят с водоотделителем до прекращения выделения воды. Бензол декантируют, остаток подщелачивают 20% водным раствором гидроксида натрия, экстрагируют хлороформом и сушат хлористым кальцием. После отгонки растворителя остаток перегоняют. Получают 15 г (88%) кетала II с т. кип. 82°/2 мм, n_D^{20} 1,4740. Найдено %: С 63,19; Н 10,10; N 8,26. $C_8H_{17}NO_2$. Вычислено %: С 63,16; Н 10,08; N 8,23.

Этиленкеталь 2,5-диметил-1-фенацил-4-пиперидона (III). Смесь 17,2 г (0,10 моля) кетала II, 22,5 г (0,12 моля) ω -бромацетофенона, 24 г (0,2 моля) углекислого калия в 150 мл ацетона кипятят при перемешивании 10 ч. Смесь фильтруют, фильтрат упаривают, остаток перегоняют. Получают 26 г (90%) соединения III с т. кип. 182—183°/2 мм. Найдено %: С 71,41; Н 8,21; N 5,01. $C_{17}H_{29}NO_3$. Вычислено %: С 71,28; Н 8,01; N 4,84. R_f 0,46 (бензол : ацетон, 5 : 2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C_6H_5), 1700 ($C=O$). Спектр ПМР, δ , м. д.: 8,00—7,20 м (5H, C_6H_5), 4,00 и 3,40 д

(по 1Н, NCH₂CO), 3,80 с (4Н, ОСН₂СН₂), 3,00—1,40 м (6Н, 2,5-СН, 3,6-СН₂), 1,10 д (3Н, 2-СН₃), 0,80 д (3Н, 5-СН₃).

Этиленкеталь 2,5-диметил-1-(2'-гидрокси-2'-фенэтил)-4-пиперидона (IV). К раствору 24,3 г (0,07 моля) соединения III в 200 мл метанола при 20° в течение 30—40 мин добавляют 4 г (0,105 моля) боргидрида натрия. Раствор перемешивают 2 ч, отгоняют метанол, добавляют раствор соды, экстрагируют эфиром и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 21 г (95%) соединения IV с т. кип. 203—205°/2 мм. Найдено %: С 70,86; Н 8,44; N 4,50. С₁₇Н₂₅NO₃. Вычислено %: С 70,73; Н 8,99; N 5,00. R_f 0,54 (хлороформ : метанол, 5 : 1).

2,5-Диметил-1-(2'-гидрокси-2'-фенэтил)-4-пиперидон (V). 20 г (0,06 моля) гидрохлорида кетала IV растворяют в 200 мл воды и по каплям прибавляют конц. соляную кислоту до слабокислой реакции. Раствор кипятят 8 ч. После охлаждения подщелачивают 40% раствором гидроксида натрия, экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 11 г (75%) соединения V с т. кип. 194—195°/3 мм. Найдено %: С 73,69; Н 9,03; N 5,02. С₁₅Н₂₁NO₂. Вычислено %: С 72,84; Н 8,55; N 5,06. R_f 0,52 (хлороформ : метанол, 5 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (С₆Н₅); 1700 (С=O); 3450 (ОН). Спектр ПМР, δ , м. д.: 7,40 с (5Н, С₆Н₅), 4,80 м (1Н, СНОН), 4,00 с (1Н, ОН), 3,60—2,00 (8Н, NCH₂, 2,5-СН, 3,6-СН₂), 0,95, (3Н, 5-СН₃), 0,95 д (3Н, 5-СН₃).

2,5-Диметил-1-(2'-гидрокси-2'-фенэтил)-4-фенилиминопиперидин (VI). Смесь 11 г (0,04 моля) пиперидона V, 10 г (0,1 моля) анилина и 2 мл уксусной кислоты в 150 мл сухого толуола кипятят 5 ч в колбе, снабженной водоотделителем. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 11 г (63%) фенилимина VI с т. кип. 230—232°/2 мм. Найдено %: С 78,19; Н 8,97; N 8,44. С₂₁Н₂₆NO. Вычислено %: С 78,21; Н 8,48; N 8,50. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (С₆Н₅), 1660 (С=N), 3460 (ОН).

2,5-Диметил-1-(2'-гидрокси-2'-фенэтил)-4-фениламинопиперидин (VII). К раствору 11 г (0,034 моля) фениламина VI в 100 мл метанола при 20° в течение 30—40 мин добавляют 1,4 г (0,034 моля) боргидрида натрия. Раствор перемешивают 2 ч, отгоняют метанол, добавляют 20% раствор соды, экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 6 г (54%) фениламина VII с т. кип. 245—246°/2 мм. Найдено %: С 78,00; Н 8,45; N 8,69. С₂₁Н₂₇N₂O. Вычислено %: С 77,99; Н 8,41; N 8,66. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (С₆Н₅), 3400—3500 (NH, ОН). Спектр ПМР, δ , м. д.: 7,40 с (5Н, С₆Н₅), 7,20—6,40 м (5Н, С₆Н₅N), 4,67 м (1Н, СНОН), 3,80—3,20 (2Н, NH, ОН), 3,00—1,60 м (9Н, 2,4,5-СН, 3,6-СН₂, NCH₂), 1,40—0,80 м (6Н, 2,5-СН₃).

2,5-Диметил-1-(2'-пропионоксокси-2'-фенэтил)-4-пропиониланилинопиперидин (VIII). К 6 г (0,02 моля) фениламина VII добавляют 25 мл ангидрида пропионовой кислоты и кипятят 6—7 ч. Избыток ангидрида отгоняют в вакууме, промывают водным раствором углекислого натрия и экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя смесь перегоняют в вакууме. Получают 4,1 г (56%) соединения VIII в виде вязкой жидко-

сти, т. кип. 250—252°/2 мм. Найдено %: С 74,48; Н 8,01; N 6,47.
C₂₇H₃₈N₂O₃. Вычислено %: С 74,45; Н 8,04; N 6,43. R_f 0,48 (хлороформ:
метанол, 5:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1600 (C₆H₅), 1660 (NCEt), 1720

(OCEt).

||
O

2,5-դիմեթիլ-1-(2'-պրոպիոնիլօքսի-2'-ֆենէթիլ)-4-պրոպիոնիլանիլնոպիրի-
ՊԵՐԻԴԻՆԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Բ. Ս. ՎԱՐԴԱՆԻԱՆ, Վ. Հ. ՄԱՐՏԻՐՈՍԻԱՆ, Լ. Վ. ՄԱԹԵՎՈՍՅԱՆ Ե Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆԻԱՆ

Ելնելով 2,5-դիմեթիլ-4-պիպերիդոնից, սինթեզված է 2,5-դիմեթիլ-1-(2'-
պրոպիոնիլօքսի-2'-ֆենէթիլ)-4-պրոպիոնիլանիլնոպիրիդինը և ուսումնա-
սիրված է նրա ցավազրկող ակտիվությունը:

SYNTHESIS AND ACTIVITY OF 2,5-DIMETHYL-1-(2'-PROPIONYL- OXY-2'-PHENETHYL)-4-PROPIONYLANILINOPIPERIDINE

R. S. VARTANIAN, V. H. MARTIROSSIAN, L. V. MATEVOSSIAN
and S. H. VARTANIAN

Starting from 2,5-dimethyl-4-piperidone the synthesis of 2,5-di-
methyl-1-(2'-propionyloxy-2'-phenethyl-3)-4-propionylanilino-piperidine
has been carried out and its analgesic activity has been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Yin W. Q. and others — Sci. Sin., vol. 24, № 5, p. 710, C. A., 1981, vol. 95, 115220.

Армянский химический журнал, т. 40, № 9, стр. 596—598 (1987 г.)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.552.2

СИНТЕЗ ГЕКСАГИДРОПИРИДАЗИН-4-ОНОВ

Р. С. ВАРТАНЯН, А. Л. ГЮЛЬБУДАГЯН и А. Х. ХАНАМИРЯН

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

Поступило 26 V 1987

Производные гексагидропиридазина (пиперидазина) как аза-анало-
га пиперидина представляют интерес с точки зрения изучения их био-
логических свойств. Однако они практически не исследованы, что связа-
но с отсутствием способов синтеза их функциональных производных.
С целью расширения синтетических возможностей в ряду пиперидина
нами предпринята попытка получить ранее не описанные пиперидазин-