

# СИНТЕЗ 2-ПИПЕРАЗИНО-5-НИТРОБЕНЗГИДРОЛА

Е.В. Аверьянова, В.П. Севедин

*Рассмотрена возможность получения 2-пиперазино-5-нитробензгидрола восстановлением соответствующего бензофенона в условиях реакции Меервейна-Понндорфа и боргидридом натрия в изопропиловом спирте.*

Синтез производных пиперазина, содержащих безгидрильный фрагмент, представляется перспективным с точки зрения поиска новых фармацевтических средств. В настоящее время известны две большие группы лекарственных средств, содержащих в своей структуре диарилметановый фрагмент: транквилизаторы бензодиазепинового ряда и антигистаминные препараты, среди последних имеются и производные пиперазина [1].

В представленной работе рассмотрены способы восстановления карбонильной группы 2-пиперазино-5-нитробензофенона, поскольку наличие двух функциональных групп, гидроксильной и вторичной аминной, делает V удобным исходным соединением в реакциях нуклеофильного замещения, открывая широкие возможности для синтеза.

Из-за присутствия в структуре (V) NO<sub>2</sub>-группы процесс следует вести в условиях исключаяющих ее восстановление. Известно, что изопропилат алюминия является селективным восстановителем, который легко и с высокими выходами восстанавливает кетоны до соответствующих спиртов [2].

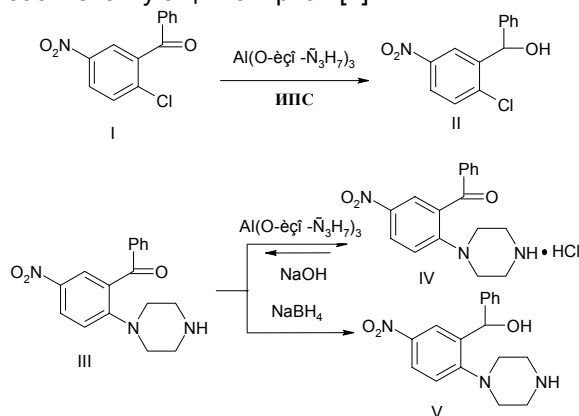


Рис.

Несмотря на легкость восстановления 2-хлор-5-нитробензофенона (I) в условиях реакции Меервейна-Понндорфа, при попытке восстановить 2-пиперазино-5-нитробензофенон (III) изопропилатом алюминия реакция не проходила даже при трехкратном избытке восстанавливающего агента.

В условиях реакции Меервейна - Понндорфа после обработки реакционной массы обычным способом был выделен хлоргидрат 2-пиперазино-5-нитробензофенона (IV), который гидролизует 10%-ным раствором едкого натра до исходного (III).

Кроме того, соль (IV) была получена пропусканием хлористого водорода в раствор (III). Соль (IV), полученная обоими способами не дает депрессии по температуре плавления, дает положительную пробу Бельштейна и имеет идентичные ИК-спектры, имеющие полосы при 2715 см<sup>-1</sup>, характерные для хлоргидратов.

В связи с этим нами было сделано предположение, что, процесс восстановления затрудняется из-за присутствия в структуре объемного пиперазинового фрагмента, находящегося в орто-положении по отношению к карбонилу. Поэтому в качестве модельного соединения был выбран менее стерически затрудненный вторичный амин этого ряда – 2-метиламино-5-нитробензофенон. Но и в этом случае восстановление не прошло. Это связано, по-видимому, со способностью аминогруппы образовывать комплексы с солями алюминия.

Ранее было показано [3], что замещенные 2-амино-5-нитробензофеноны восстанавливаются при действии боргидрида натрия в изопропиловом спирте при кипячении в течение 3 часов. Этот реагент был применен нами и для восстановления (III). В результате реакции был получен 2-пиперазино-5-нитробензгидрол (V) с выходом 80 % и т. пл. от 193 до 193,5 °С.

Метод восстановления боргидридом натрия, по-видимому, можно считать общим для получения замещенных 2-амино-5-нитробензгидролов.

## Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol-UV254 (Чехия) в системе бензол:этанол:NH<sub>3</sub> = 85:15:1 в стандартных условиях. Температуры плавления получаемых соединений измерялись на капиллярном ПТП и не коррек-

## СИНТЕЗ 2-ПИПЕРАЗИНО-5-НИТРОБЕНЗГИДРОЛА

тировались. ИК-спектры зарегистрированы на приборе Shimadzu в таблетках KBr.

*2-Хлор-5-нитробензгидрол (II).* Готовят раствор 0,02 моль 2-хлор-5-нитробензофенона (I), 0,02 моль изопропилата алюминия в 40 мл абсолютного изопропилового спирта. Колбу с реакционной массой соединяют через дефлегматор с прямым холодильником и начинают отгонять образующийся в реакции ацетон со скоростью 5-10 капель в минуту. После того как весь ацетон отогнан, отгоняют изопропиловый спирт. Кубовый остаток гидролизуют разбавленной соляной кислотой, экстрагируют хлористым метиленом. Органический слой сушат, упаривают, остаток кристаллизуют из метанола. Выход (II) 79,5 %, т.пл. 79-80 °С. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3090 (ОН), 1608 ( $\text{NO}_2$ ).

*2-Пиперазино-5-нитробензофенон гидрохлорид (IV).*

Метод А. Процесс проводят аналогично восстановлению 2-хлор-5-нитробензофенона. После гидролиза выделена соль 2-пиперазино-5-нитробензофенона (IV) с количественным выходом и т. пл. 244-245 °С. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1654 (СО), 1601 ( $\text{NO}_2$ ), 2715 (HCl).

Метод В. В раствор 0,02 моль (III) в 150 мл ацетона пропускают HCl до полного насыщения. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход (IV) количественный, т.пл. 244-244,5 °С. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1654 (СО), 1601 ( $\text{NO}_2$ ), 2715 (HCl).

*2-Пиперазино-5-нитробензгидрол (V).*

В нагретый до 50 °С раствор 0,015 моль (III) в 200 мл изопропилового спирта дозируют небольшими порциями 0,0046 моль  $\text{NaBH}_4$ . По окончании реакции растворитель отгоняют, остаток выливают в 50 мл ледяной воды. Выпавший осадок кристаллизуют из метанола. Выход (V) 80 %, т. пл. 193-193,5 °С. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3085 (ОН), 3309 (=NH), 1585 ( $\text{NO}_2$ ).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2005. — 1200 с.
2. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. Т2. М.: Мир, 1970. — 478 с.
3. Аверьянова Е.В., Севодин В.П., Чучина Т.А. Тезисы докладов Всероссийской научно-технической конференции «Лекарственные средства и пищевые добавки на основе растительного сырья». Бийск. 2001. — С. 87-89.