

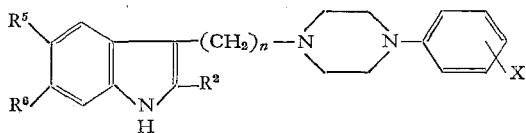
# 若干 N-苯基哌嗪衍生物的合成\*

周启霆 嵇汝运

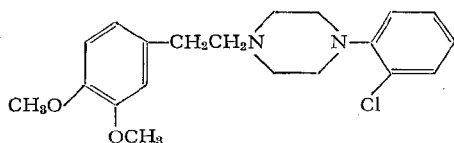
(中国科学院药物研究所, 上海)

**提要** 本文报告合成了 25 个 N-苯基及 N-氯苯基哌嗪衍生物 (III); 其另一 N 上的取代基或为吡啶的电子等排物, 或采用具有药理作用的化合物上的基团。初步药理试验表明 III<sub>x</sub> 及 III<sub>y</sub> 具有显著安定作用。

哌嗪衍生物具有广泛的生理活性, 其对中枢神经系统的作用近年来颇受注意。新近 Wylie 等<sup>[1]</sup>发现一系列 1-[(3-吡啶)烷基]-4-苯基哌嗪衍生物 (I) 具有中枢神经抑制作用, 其碳链及吡啶环上取代基的改变只引起作用强弱和特异性的变化, 但如省去 4-苯基 (或取代苯基), 或换以烷基或芳烷基, 则活性完全消失。因此推想 N<sup>1</sup> 上的基团如作更大的变化, 而同时保留 N<sup>4</sup> 上的苯基或取代苯基, 有可能获得更优良的中枢神经抑制药。1-(间、对二甲氧基苯乙基)-4-(邻氯苯基)哌嗪 (II) 据报导表现很强的安定作用, 并已付诸临床试验<sup>[2]</sup>, 似与此想法符合。

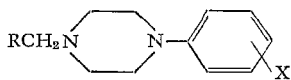


(I)

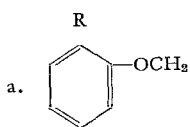


(II)

本工作中合成了若干 N-苯基及 N-氯苯基哌嗪衍生物 (III) 以供药理筛选。其另一 N 上的取代基或为吡啶的电子等排物, 或采用具有药理作用的化合物上的基团。

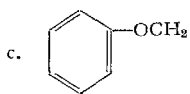


(III)

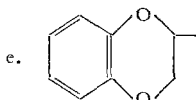


X

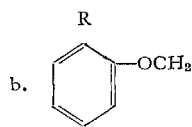
H



间 Cl

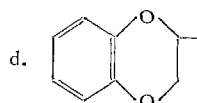


邻 Cl

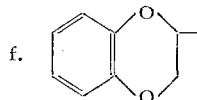


X

邻 Cl



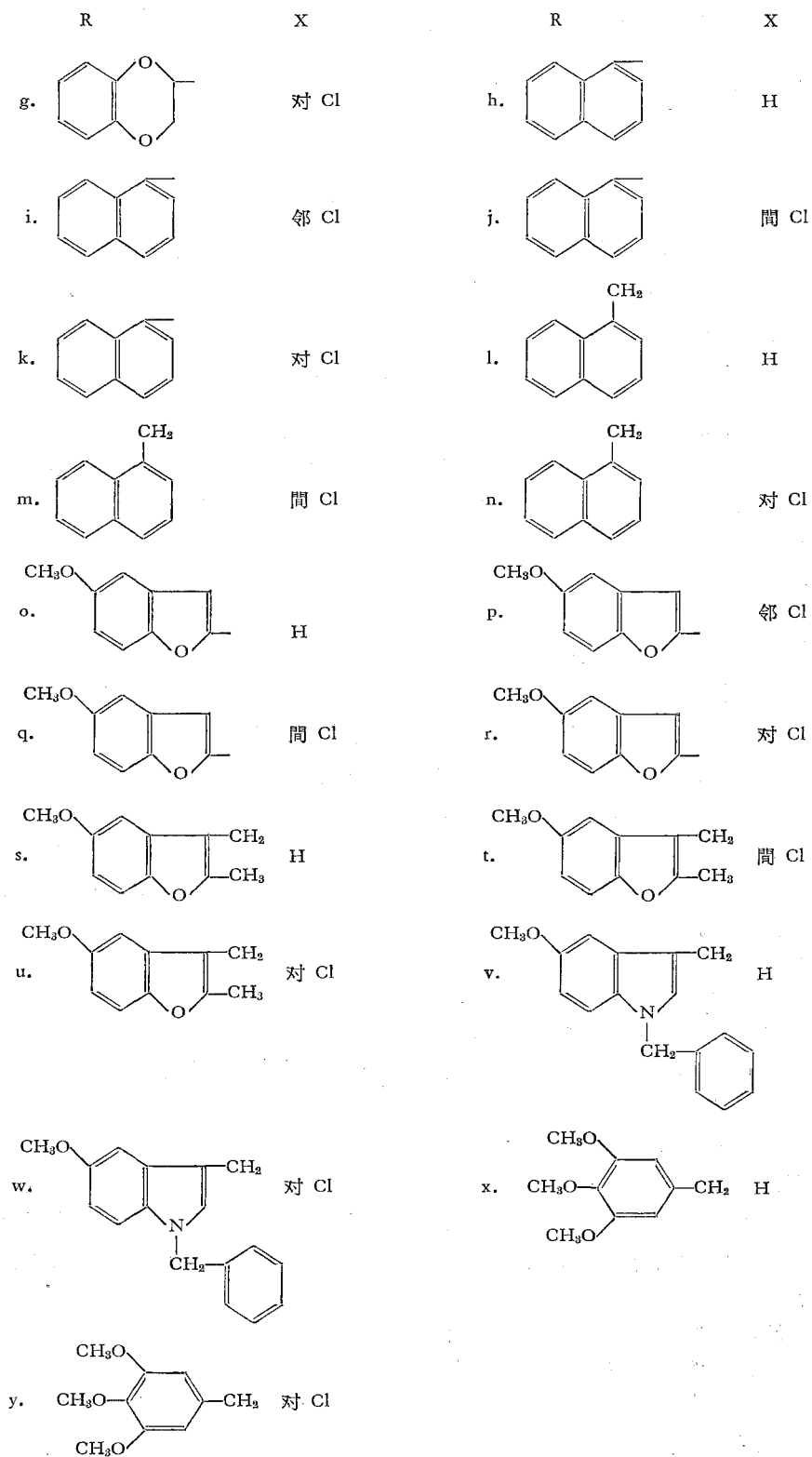
H



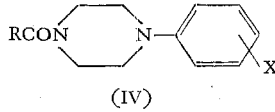
间 Cl

本文于 1964 年 5 月 20 日收到。

\* 本文曾在合成药物学术会议上宣读, 1964 年 9 月, 沈阳。



合成方法是以卤代物与 N-苯基或 N-氯苯基哌嗪直接缩合，或以氯化铝锂将相应的酰胺(IV)还原。这些酰胺则由酰氯或迭氮化酰与 N-苯基或 N-氯苯基哌嗪制得，或借 Arndt-Eistert 法合成。



初步药理学试验表明，这些化合物(III)大多具有安定作用，其中 III<sub>x</sub> 和 III<sub>y</sub> 作用最为显著。值得注意的是此二化合物均可看成致幻剂麦司卡林的 N-取代衍生物。详细的药理学结果将另文报导。

## 实 验 部 分

### 1-( $\alpha$ -萘甲基)-4-苯基哌嗪(III<sub>h</sub>)

$\alpha$ -氯甲基萘(4克)与 N-苯基哌嗪(7.5克)在干燥苯(25毫升)中加热回流 3 小时。过滤，滤液用水洗并以无水硫酸镁干燥后在减压(水泵)下蒸去苯，残留的结晶(5.3克，77.4%)用甲醇浸洗，再在乙醇中重结晶，熔点 138—139°。

分析  $C_{21}H_{22}N_2$

计算值，% C 83.4; H 7.3; N 9.3

实验值，% C 83.4; H 7.5; N 9.3

III<sub>i</sub>, III<sub>j</sub> 及 III<sub>k</sub> 系按类似方法由  $\alpha$ -氯甲基萘和相应 N-氯苯基哌嗪制得。III<sub>j</sub> 因游离碱不易纯化，故在乙醚中转变成盐酸盐。其产率、熔点及分析数据均列表 1 中。

### 1-(1,4-苯并二氧六环-2-甲基)-4-苯基哌嗪(III<sub>d</sub>)

2-溴甲基-1,4-苯并二氧六环(5克)与 N-苯基哌嗪(7.1克)在干燥苯(40毫升)中加热回流至不再有固体析出。过滤，滤液用水洗并以无水硫酸镁干燥后减压(水泵)蒸去苯，残留的糖浆状物用甲醇浸洗后变为结晶，用甲醇重结晶后熔点 77—78°(文献<sup>[3]</sup>: 81.5—82°)，产率 52%。

分析  $C_{19}H_{22}N_2O_2$

计算值，% C 73.5; H 7.1

实验值，% C 73.5; H 7.3

III<sub>e</sub>, III<sub>f</sub> 及 III<sub>g</sub> 系按类似方法由 2-溴甲基-1,4-苯并二氧六环和相应 N-氯苯基哌嗪制得，其产率、熔点及分析数据均列表 1 中。

### 1-苯氧乙酰基-4-苯基哌嗪(IV<sub>a</sub>)

苯氧乙酰氯(5克，在 30 毫升苯中)在冰水冷却下加至 N-苯基哌嗪(9.6克，在 30 毫升苯中)。放置过夜，过滤除去固体，滤液用水洗并以无水硫酸镁干燥后在减压(水泵)下蒸去苯。残留物放置时变成结晶，产率 75%，在甲醇中重结晶，熔点 117—118°。

分析  $C_{18}H_{20}N_2O_2$

计算值，% C 72.9; H 6.8; N 9.5

实验值，% C 73.1; H 6.6; N 9.4

IV<sub>b</sub> 及 IV<sub>c</sub> 系按类似方法由苯氧乙酰氯和相应 N-氯苯基哌嗪制得，其产率、熔点及分析数据均列表 2 中。

表 1

化合物	产率 (%)	重结晶溶剂	熔点 (°C)	实验式	计算值 (%)			实测值 (%)			
					C	H	N	C	H	N	Cl
*III <sub>a</sub> <sup>†</sup>	84	醇	78—79	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O	76.6	7.9	9.9	76.4	7.8	9.7	
*III <sub>b</sub> ·HCl	85.5	异丙醇	157—159	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O·HCl	61.2	6.3	7.9	61.5	6.5	7.8	20.2
*III <sub>c</sub> ·HCl	83	异丙醇	170—171	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O·HCl	61.2	6.3	7.9	61.6	6.4	7.3	19.8
III <sub>d</sub>	78	甲醇	93—94	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	66.2	6.1	8.1	66.3	6.3	8.3	
III <sub>f</sub>	52.5	甲醇	68—69	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	66.2	6.1	8.1	65.9	6.3	8.0	
III <sub>g</sub>	70	甲醇	105—106	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	66.2	6.1	8.1	66.5	5.9	7.9	
III <sub>h</sub>	83.9	乙醇	95—96	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub>	74.9	6.3	8.3	74.9	6.3	8.3	
III <sub>j</sub> ·HCl	84.6	乙醇	222—224	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> ·HCl	67.6	5.9	7.5	67.4	6.0	7.7	19.0
III <sub>k</sub>	83	乙醇	141—142	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub>	74.9	6.3	8.3	75.2	6.4	8.4	
*III <sub>m</sub> ·HCl	98	乙醇	236—238	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>2</sub> ·HCl	68.2	6.3	7.2	67.9	6.3	7.1	18.0
*III <sub>n</sub>	83.2	乙醇	131—132	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>2</sub>	75.3	6.6	8.0	75.5	6.7	8.2	10.2
*III <sub>o</sub>	67	环己烷	96—97	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	74.5	6.9	8.7	74.5	7.2	8.9	
*III <sub>p</sub> ·HCl	86	乙醇	195—197	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·HCl	61.1	5.6	7.1	61.2	5.7	6.9	17.7
*III <sub>q</sub> ·HCl	41.5	乙醇	205(分解)	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·HCl	61.1	5.6	7.1	61.2	5.6	7.0	
*III <sub>r</sub>	85	乙醇	106—107	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	67.3	5.9	7.9	67.6	5.9	7.7	9.8
*III <sub>s</sub>	86.7	乙醚·环己烷	78—79	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	75.4	7.5	8.0	75.1	7.5	8.2	
*III <sub>t</sub>	82.6	乙醇	77—78	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	68.7	6.6	7.3	69.3	6.6	7.4	8.9
*III <sub>u</sub>	92	乙醇	96—97	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	68.7	6.6	7.3	69.0	6.7	7.4	9.2
*III <sub>v</sub>	95.5	乙醇	107—108	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O	79.0	7.3	9.9	78.9	7.3	9.5	
*III <sub>w</sub>	70	乙醇	108—109	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>2</sub> O	73.1	6.6	9.1	73.1	6.9	9.2	7.6

[注] 表中所列化合物标有\*号者均采用类似于 III<sub>i</sub> 的制备方法由相应酰胺 (IV) 制得, 游离碱不易纯化者在乙醚中转变为盐酸盐。

† Swain 等<sup>[10]</sup>曾以不同方法制得此化合物, 熔点 80—81°, 据称含 1 分子结晶水, 但既未测定结晶水, 亦未作元素分析, 显然是根据错误的氮分析结果作出了错误的判断。

### 1-( $\alpha$ -萘乙酰基)-4-苯基哌嗪 (IV<sub>l</sub>)

$\alpha$ -萘乙酸(5克)与乙醚(15毫升)及亚硫酸氯(10毫升)混合,在水浴上加热迴流半小时,在减压(水泵)下蒸去溶剂和过剩的亚硫酸氯,将残留物溶于乙醚(20毫升),在冰水冷却下慢慢加N-苯基哌嗪(8克,在10毫升乙醚中),然后蒸去乙醚。残留物用甲醇浸洗后在乙醇中重结晶,熔点 189—190°,产率 88%。

分析  $C_{22}H_{22}N_2O_2$

计算值, % N 8.5

实验值, % N 8.5

IV<sub>m</sub> 及 IV<sub>n</sub> 系按类似方法由萘乙酸和相应 N-氯苯基哌嗪制得,其产率、熔点及分析数据均列表 2 中。

### 1-(5-甲氧基苯并咪唑-2-羧酰基)-4-苯基哌嗪 (IV<sub>o</sub>)

由 5-甲氧基苯并咪唑-2-酰肼(5克)制得的迭氮化酰<sup>[4]</sup>(在 200 毫升乙酸乙酯中)与 N-苯基哌嗪(在 30 毫升乙酸乙酯中)混和,放置过夜。加热迴流 1 小时,冷后滤集结晶。滤液用水洗涤并用无水硫酸钠干燥后,蒸去乙酸乙酯。残留的结晶与前面所得结晶合并,用甲醇重结晶,熔点 195—196°,产率 75%。

分析  $C_{20}H_{20}N_2O_3$

计算值, % C 71.4; H 6.0; N 8.3

实验值, % C 71.5; H 6.0; N 8.0

IV<sub>p</sub>, IV<sub>q</sub> 及 IV<sub>r</sub> 系按类似方法以 5-甲氧基苯并咪唑-2-酰肼与相应 N-氯苯基哌嗪为原料制得,其产率、熔点及分析数据均列表 2 中。

表 2

化合物	产率 (%)	重结晶溶剂	熔点 (°C)	实验式	计算值 (%)				实验值 (%)			
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
IV <sub>b</sub>	82.5	甲醇	99—100	$C_{18}H_{19}ClN_2O_2$	65.4	5.8	8.5	10.7	65.4	5.8	8.2	10.6
IV <sub>c</sub>	80	甲醇	105—106	$C_{18}H_{19}ClN_2O_2$	65.4	5.8	8.5		65.5	5.8	8.2	
IV <sub>m</sub>	86.5	乙醇	188—189	$C_{22}H_{21}ClN_2O$	72.4	5.8	7.7	9.7	72.3	6.0	7.7	9.3
IV <sub>n</sub>	81.5	乙醇	207—208	$C_{22}H_{21}ClN_2O$	72.4	5.8	7.7	9.7	72.3	5.9	7.7	9.5
IV <sub>p</sub>	60	甲醇	103—104	$C_{20}H_{19}ClN_2O_3$	64.8	5.2	7.6	9.6	64.9	5.2	7.8	9.5
IV <sub>q</sub>	56	甲醇	136—137	$C_{20}H_{19}ClN_2O_3$	64.8	5.2	7.6		65.0	5.6	7.3	
IV <sub>r</sub>	77	苯	211—212	$C_{20}H_{19}ClN_2O_3$	64.8	5.2	7.6		64.5	5.2	7.4	
IV <sub>t</sub>	65	甲醇	126—127	$C_{22}H_{23}ClN_2O_3$	66.2	5.8	7.0	8.9	66.2	5.9	7.0	8.9
IV <sub>u</sub>	78.6	甲醇	158—159	$C_{22}H_{23}ClN_2O_3$	66.2	5.8	7.0		66.1	5.9	7.2	

### 1-(2-甲基-5-甲氧基苯并咪唑-3-乙酰基)-4-苯基哌嗪 (IV<sub>s</sub>)

由 2-甲基-5-甲氧基苯并咪唑-3-乙酰肼(3.7克)制得的迭氮化酰<sup>[5]</sup>(在 100 毫升乙酸乙酯中)与苯基哌嗪(5.1克,溶于 20 毫升乙酸乙酯)混和,放置过夜。加热迴流 2.5 小时,用水洗后,蒸去溶剂。残留物用甲醇浸洗,滤集结晶(3.2克, 61%),用甲醇-乙酸乙酯重结晶,熔点 166—167°。

分析  $C_{22}H_{24}N_2O_3$

計算值, % C 72.5; H 6.6; N 7.7

实验值, % C 72.3; H 6.6; N 7.6

IV<sub>v</sub> 及 IV<sub>u</sub> 系按类似方法以 2-甲基-5-甲氧基苯并咪唑-3-乙酰肼和相应 N-氯苯基哌嗪为原料制得, 其产率、熔点及分析数据均列表 2 中。

### 1-(1-苄基-5-甲氧基咪唑-3-乙酰基)-4-苯基哌嗪 (IV<sub>v</sub>)

1-苄基-5-甲氧基咪唑-3-乙酰肼<sup>[6]</sup>(3.1 克)在用沸水浴加热下溶于稀盐酸(350 毫升水加 4 毫升浓盐酸)。冷至 20°(此时溶液中开始析出结晶), 加亚硝酸钠(1 克, 溶于 10 毫升水)。用乙酸乙酯(100 毫升)提取析出的迭氮化酰(树脂状物), 用水洗后, 用无水硫酸镁干燥 10 分钟。将此迭氮化酰溶液加至 N-苯基哌嗪(3.2 克, 在 20 毫升乙酸乙酯中), 放置过夜, 加热迴流 1 小时。用水洗并用无水硫酸镁干燥后, 蒸去溶剂。残留的糖浆状物加甲醇使溶解, 再加少许水, 用刮刀磨擦, 慢慢析出结晶(1.8 克, 40.9%)。过滤收集, 在苯-环己烷中重结晶, 熔点 118—119°。

分析  $C_{28}H_{29}N_3O_2$

計算值, % C 76.5; H 6.7; N 9.6

实验值, % C 76.5; H 6.6; N 9.8

### 1-(1-苄基-5-甲氧基咪唑-3-乙酰基)-4-(对氯苯基)哌嗪 (IV<sub>w</sub>)

按类似方法以 1-苄基-5-甲氧基咪唑-3-乙酰肼和 N-(对氯苯基)哌嗪为原料制得。糖浆状粗制品在加热下溶于乙醚, 然后蒸去大部分乙醚, 放置过夜, 滤集结晶(产率 56.9%), 在甲醇中重结晶, 熔点 128—129°。

分析  $C_{28}H_{28}ClN_3O_2$

計算值, % C 71.0; H 6.0; N 8.9; Cl 7.5

实验值, % C 71.2; H 6.0; N 8.8; Cl 7.3

### 1-( $\alpha$ -萘乙酰基)-4-苯基哌嗪 (III<sub>1</sub>)

在 Soxhlet 脂肪抽提器的柱中置 1-( $\alpha$ -萘乙酰基)-4-苯基哌嗪(3 克), 瓶中置氯化铝锂(1.5 克)和经钠脱水的四氢咪唑(80 毫升), 加热迴流 3 小时。在冰水冷却下, 在反应混合物中加水 2 毫升(在四氢咪唑 10 毫升中)。抽滤, 固体用四氢咪唑洗。合并滤液和洗液, 在减压(水泵)下蒸去溶剂, 残留油状物放置时变为固体(2.5 克, 87.5%), 用甲醇重结晶, 熔点 95—96°。

分析  $C_{22}H_{24}N_2$

計算值, % C 83.5; H 7.7; N 8.9

实验值, % C 83.3; H 7.7; N 8.7

### 1-(3,4,5-三甲氧基苯乙酰基)-4-苯基哌嗪 (IV<sub>x</sub>)

由 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯(2.5 克)制得的重氮甲基 3,4,5-三甲氧基苯基甲酮<sup>[7]</sup>与乙醇(30 毫升)及 N-苯基哌嗪(1.8 克)混和, 在 60° 左右加热 1 小时, 同时陆续加入由硝酸银(1.5 克)新制备的氧化银。继而迴流 10 分钟。过滤, 滤液在减压(水泵)下蒸去乙醇, 残留的糖浆状物以苯提取, 用水洗三次并以无水硫酸镁干燥后, 在减压(水泵)下蒸去苯, 残留的糖浆状物大部分用于进行下一步反应, 小部分用柱层析法纯化(以碱式三氧化铝为

吸附剂,苯为溶剂及淋洗剂),所得结晶用甲醇重结晶,熔点 113—114°.

分析  $C_{21}H_{26}N_2O_4$

计算值, % C 68.1; H 7.1; N 7.6

实验值, % C 68.0; H 7.2; N 7.5

### 盐酸 1-(3,4,5-三甲氧基苯乙基)-4-苯基哌嗪 ( $III_x \cdot HCl$ )

前面得到的 1-(3,4,5-三甲氧基苯乙酰基)-4-苯基哌嗪粗制品按一般方法<sup>[4]</sup>在四氢呋喃中以氯化铝锂还原,糖浆状产品在乙醚中转变成盐酸盐,产率 47% (根据第一步原料 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯计算),用乙醇重结晶,熔点 222° (分解).

分析  $C_{21}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$

计算值, % C 64.2; H 7.4; N 7.1; Cl 9.0

实验值, % C 64.3; H 7.5; N 7.1; Cl 9.3

### 盐酸 1-(3,4,5-三甲氧基苯乙基)-4-(对氯苯基)哌嗪 ( $III_y \cdot HCl$ )

制法与其 4-苯基类似物 ( $III_x \cdot HCl$ ) 相似,中间体 1-(3,4,5-三甲氧基苯乙酰基)-4-(对氯苯基)哌嗪未行纯化,产率 67% (根据原料 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯计算). 在异丙醇中重结晶,熔点 218° (分解)(按重结晶晶计算产率为 41%).

分析  $C_{21}H_{27}ClN_2O_3 \cdot HCl$

计算值, % C 59.0; H 6.6; N 6.6

实验值, % C 59.0; H 7.0; N 6.5

致謝 承王平平同志技术协助,本所分析室諸同志作元素分析,謹致謝意.

## 参 考 文 献

- [1] Wylie, D. W., Archer, S.: Structure-activity Relationships of 1-[(3-Indolyl)alkyl]-4-arylpiperazines, A New Series of Tranquilizers, *J. Med. Pharm. Chem.*, 1962, **5**, 932.
- [2] Boissier, J. R., Dumont, C., Ratouis, R., Pagny.: Tentative de pharmacologie prévisionnelle dans le domaine des neuroleptiques: actions sédative centrale et adrénolytique de la N-(diméthoxy-3,4-phényl)-N'-(chloro-2-phényl) pipérazine, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1961, **133**, 29.
- [3] Swain, A. P., Naegle, S. K.: Adrenergic Blocking Agents. II. Piperazines, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 5092.
- [4] 周启霆, 嵇汝运: 5-羟基色胺类似物 I. 具二羟氮甲基侧链的吲哚及苯并呋喃衍生物的合成, *化学学报*, 1962, **28**, 236.
- [5] 周启霆, 嵇汝运: 5-羟基色胺类似物 II. 2-甲基-3-(β-氨基乙基)-5-甲氧基苯并呋喃及其 N-取代衍生物的合成, *化学学报*, 1963, **29**, 260.
- [6] Julia, M., Igolen, J., Igolen, H.: Recherches en Série Indolique VI. Sur Quelques Tryptamines Substituées, *Bull. Chim. France*, 1962, 1060.
- [7] Späth, E., Meinhard, T.: Über Alkaloid der Colombowurzel, VII. Mitteil.: Über das 2,3,11,12,13-Pentamethoxyberbin, *Ber.*, 1942, **75**, 400.

## SYNTHESIS OF SOME N-PHENYLPYPERAZINE DERIVATIVES AS POTENTIAL CENTRAL DEPRESSANTS

CHOW CHI-TING AND KYI ZU-YOONG

(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

### ABSTRACT

A series of indolylalkylphenylpiperazines (I) was recently reported to be active central depressants. Variation in the length of the alkyl chains and change of substituents on the indole moiety or on the phenyl group influenced only the strength and specificity of the activity. However, removal of the phenyl group or replacement of it by an alkyl or arylalkyl group caused the loss of almost all of the central activities. It would seem possible to get even more favourable central depressants on further modification of the indole moiety, as long as the N-phenyl group was retained. The authors, therefore, synthesized a number of N-phenyl and chlorophenyl piperazine derivatives, the substituents on the other nitrogen being either isosteres of indole or pharmacologically interesting groups. These compounds were synthesized either by condensation of appropriate halides with N-phenyl or chlorophenyl piperazine, or by reduction of the corresponding amides (IV) by means of lithium aluminium hydride. The amides were in turn prepared by the interaction of acyl chlorides or acyl azides and N-phenyl or chlorophenyl piperazine respectively. Two of the amides were afforded on application of the Arndt-Eistert reaction.

Two of these compounds, 1-(3,4,5-trimethoxyphenethyl)-4-phenylpiperazine and 1-(3,4,5-trimethoxyphenethyl)-4-(*p*-chlorophenyl)-piperazine exhibited marked tranquilizing activity in preliminary pharmacological examinations.