

УДК 541.69+587.84

А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян, Л. З. Казарян, С. Х. Геворкян,
Н. Е. Акопян и Л. Х. Хечумян

Исследования в области синтеза производных бензодиоксана

1. Некоторые аминоэфиры 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты

С целью исследования фармакологических свойств некоторых амидов 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты Куу и Авакян [1] впервые получили эту кислоту конденсацией пирокатехина с этиловым эфиром α,β -дибромпропионовой кислоты с последующим омылением эфира.

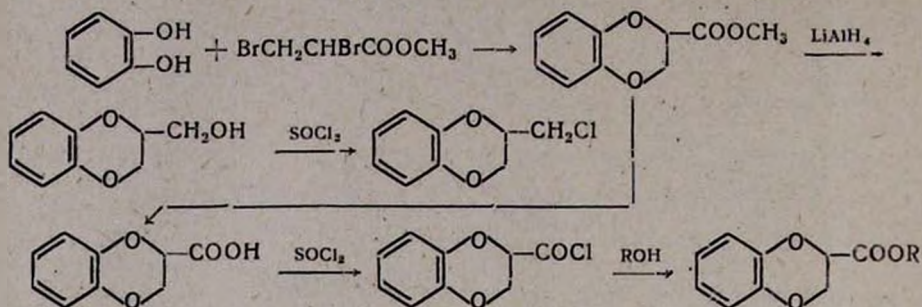
Повторив эту реакцию с некоторыми изменениями в деталях и применяя несколько больший избыток дибромиды, мы получили метиловый эфир 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты с 86%-ным выходом. Омылением эфира удалось выделить кислоту с хорошим выходом и с температурой плавления более высокой, чем указанная в литературе [1].

Для идентификации полученной 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты Куу и Авакян восстановили промежуточный этиловый эфир алюмогидридом лития до соответствующего карбинола. Действием хлористого тионила на кислоту ими был получен хлорангидрид. Мы повторили эти реакции. Хлорангидрид получен действием хлористого тионила в среде абсолютного бензола. 2-Оксиметил-1,4-бензодиоксан получен восстановлением метилового эфира кислоты алюмогидридом лития; и это вещество имеет температуру плавления более высокую, чем указанная в литературе [1]. Полученный из карбинола и хлористого тионила 2-хлорметил-1,4-бензодиоксан, впервые описан Фурно и Мадерни [2]. Хлорид мы получили в среде хлористого тионила с 90%-ным выходом.

Ренци [3] с целью исследования спазмолитических свойств синтезировал ряд аминоэфиров 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты с диалкиламиноэтанолами, α -метил-, β -метил- β -диалкиламиноэтанолами и другими аминоспиртами, однако, как указывает автор, эти соединения лишены спазмолитических свойств.

На основе разработанных методов синтеза производных бензодиоксана и с целью исследования фармакологических свойств нами был предпринят синтез небольшого ряда аминоэфиров 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (см. таблицу).

Синтез указанных соединений был осуществлен по следующей схеме:



В качестве аминоспиртов были использованы диалкиламиноэтано-лы, диалкиламинопропано-лы, α -метил- γ -диалкиламинопропано-лы и не-которые другие диметил- и триметилзамещенные в алкиленовой цепи аналоги диалкиламинопропано-лов.

Для фармакологических исследований получены растворимые в воде хлоргидраты и йодалкилаты. В таблице 1 приведены темпе-ратуры плавления кристаллических солей.

Исследование фармакологических свойств проводилось как в опытах на изоли-рованных органах, так и на целом животном.

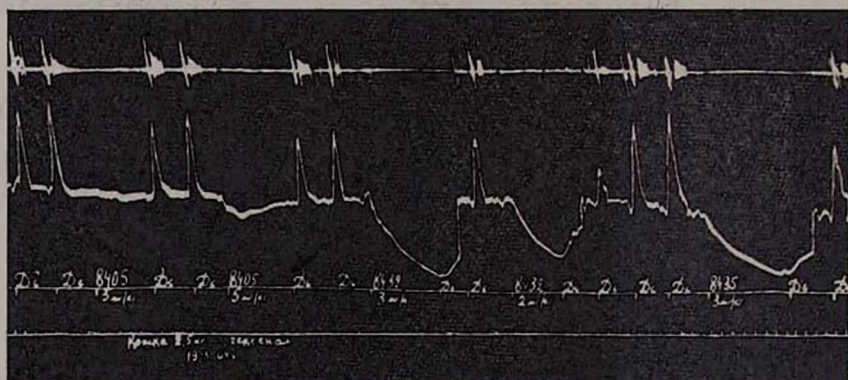
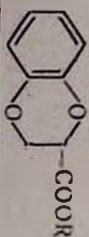


Рис. 1. Влияние препаратов на кровяное давление и эффекты субехолина (D_2). Опыт на наркотизированной кошке. Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения, отметка времени. Препарат 8405 (йодметилат диэтиламиноэтилового эфира 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты) в дозе 3—5 мг/кг не оказывает особого влияния на дыхание, кровяное давление и эффекты субехолина. Препараты 8432 (йодметилат β , β -диметил- γ -диметиламинопропилового эфира 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты) и 8435 (йодметилат β , β -диметил- γ -диэтиламинопропилового эфира 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты) в дозе 3 мг/кг вызывают понижение кровяного давления на 40—45 мм ртутного столба и полностью снимают эффект субехолина как на кровяном давлении, так и на дыхании.

Исследование фармакологических свойств проводилось как в опытах на изолированных органах, так и на целом животном.

На прямой мышце живота лягушки определялась способность препаратов изменять тонус и высоту ацетилхолинового сокращения мышцы, на наркотизированных гексена-лом кошках изучалось влияние препаратов на гипертензивные эффекты субехолина (D_2) и адренина. Испытание противосудорожной активности проводилось на



Таблица

R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярные формулы	d_4^{20}	n_D^{20}	МР		Анализ N в %		Т. пл. солей в °С		
						вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	хлорид- ратов	йодмети- латов	йодэти- латов
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2$	62	160–161/2*	$C_{14}H_{17}NO_4$	1,1292	1,5151	65,31	65,79	5,03	5,34	177–178	185–186	—
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2$	62,4	172–173/2**	$C_{15}H_{21}NO_4$	1,1613	1,5201	74,54	74,69	5,57	5,75	121–122	115–116	—
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2$	67,5	178–180/2	$C_{14}H_{19}NO_4$	1,1539	1,5162	69,93	69,45	5,27	5,36	—	135–136	142–143
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2$	70,9	188–190/2	$C_{16}H_{23}NO_4$	1,0740	1,5090	79,16	79,10	4,77	4,98	120–121	118–119	140–141
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	83,6	185–186/2	$C_{15}H_{21}NO_4$	1,1063	1,5071	74,54	75,15	5,04	4,75	125–126	154–155	119–120
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	83,8	191–192/2	$C_{17}H_{25}NO_4$	1,0774	1,5030	83,78	84,35	4,55	4,59	—	127–128	—
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	83,5	168–170/2	$C_{16}H_{23}NO_4$	1,1046	1,5080	79,16	79,15	4,77	4,88	—	149–150	—
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	65	175–177/2	$C_{18}H_{27}NO_4$	1,1446	1,5140	88,40	88,12	4,35	4,24	—	—	—
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	72	179–181/2***	$C_{18}H_{25}NO_4$	—	—	—	—	4,77	4,54	169–170	175–176	166–167
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	64	184–186/2	$C_{18}H_{25}NO_4$	1,0383	1,4920	88,40	89,80	4,35	4,10	—	—	143–144
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	80,2	160–162/2	$C_{16}H_{23}NO_4$	1,0982	1,5071	79,16	79,51	4,77	4,79	166–167	174–175	—
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	69,7	169–170/1	$C_{18}H_{27}NO_4$	1,0383	1,4920	88,40	89,80	4,41	4,35	—	165–166	—
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	84,4	165–166/2	$C_{17}H_{25}NO_4$	1,1061	1,5100	79,16	79,32	4,54	4,81	190–191	198–199 с разлож.	163–164
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	75,2	169–170/2	$C_{19}H_{29}NO_4$	1,1081	1,5148	92,42	91,25	4,17	4,39	—	—	—
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	84,4	178–180/1	$C_{17}H_{25}NO_4$	1,1000	1,5050	83,78	82,87	4,55	4,47	—	169–170	—
$(C_6H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$	66,4	185–186/1	$C_{19}H_{29}NO_4$	1,0601	1,5030	93,02	93,48	4,08	4,31	—	—	153–154

* В литературе [3] т. кип. 130°/0,15 мм.

** В литературе [3] т. кип. 132°/0,15 мм.

*** Отгон кристаллизуется и плавится при 55–56°.

белых мышах. Анестезирующая активность изучалась на роговице глаза кролики по методу Ренье.

Результаты проведенных испытаний показали, что изученные соединения (четвертичные соли) в дозах 3—5 мг/кг веса животного вызывают понижение кровяного давления, причем выраженность гипотензивного действия зависит от строения аминокислотного компонента. Йодалкилаты диалкиламинопропаноловых и пропаноловых аминокислот не оказывают особого влияния на кровяное давление. Введение одного метильного радикала в аминопропаноловую цепь придает некоторую активность и α -метил- γ -диалкиламинопропаноловые эфиры уже понижают кровяное давление на 15—20 мм ртутного столба. Накопление метильных остатков в α, α, β -триметил- и α, β, β -триметил- γ -диалкиламинопроизводных доводит степень понижения до 30—40 мм ртутного столба (рис. 1).

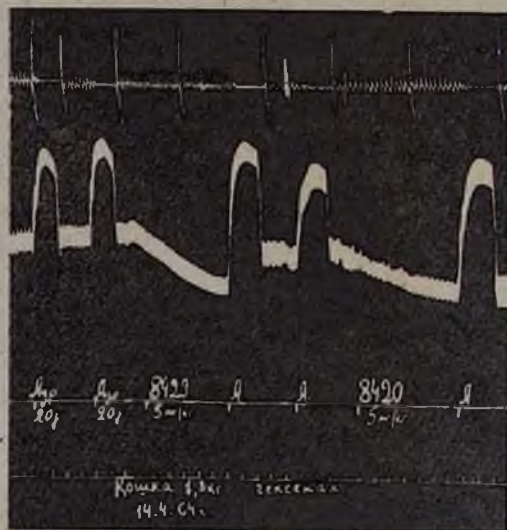


Рис. 2. Влияние препаратов на гипертензивный эффект адреналина. Опыт на наркотизированной кошке. Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения и отметка времени. Препараты 8429 (Йодметилат α, α -диметил- γ -диэтиламинопропилового эфира 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты) и 8420 (Йодметилат α, β -диметил- γ -диметиламинопропилового эфира 1,4-бензодиоксана-2-карбоновой кислоты) в дозах 5 мг/кг не уменьшают, а даже увеличивают гипертензивный эффект адреналина.

Все соединения этого ряда в дозах 1—5 мг/кг не оказывают влияния на дыхание наркотизированных кошек. Они не обладают также выраженным Н-холинолитическим действием на прямой мышце живота лягушки; йодалкилаты в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ снимают ацетилхолиновое сокращение на 10—50%. В опытах на наркотизированных кошках было показано, что аминокислоты способны угнетать эффекты субехолина на дыхании и кровяном давлении. В дозах 2—3 мг/кг они уменьшают этот эффект на 40—90%, причем наиболее активны вещества с большим количеством метильных остатков в аминокислоте (рис. 1). У хлоргидратов это действие выражено слабо.

Исследование аденолитических свойств препаратов на наркотизированных кошках показало, что они не оказывают влияния в дозах 3—5 мг/кг, а в части случаев даже усиливают гипертензивный эффект адреналина (рис. 2).

Изучение активности аминоэфиров на холинореактивные структуры центральной нервной системы с точки зрения противосудорожной активности было проведено с использованием различных моделей судорожных состояний. Судороги вызывались холинолитическими веществами — никотином, ареколином, а также методом электрошока. Ни одно из веществ не обладает противосудорожным действием. Слабой анестетической активностью, равной 100—400 единицам Ренье на роговице глаза кролика обладают 1% растворы препаратов с двумя и тремя метильными радикалами в алкиленовой цепи.

Таким образом, исследованные аминоэфиры 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты проявили слабое ганглиоблокирующее и холинолитическое действие. Отдельные препараты обладали выраженным, но кратковременным гипотензивным действием. Вещества не проявили также противосудорожных, аденолитических и, за исключением некоторых соединений, анестетических свойств.

Экспериментальная часть

1,4-Бензодиоксан-2-карбоновая кислота. 44 г пирокатехина в 500 мл абсолютного ацетона нагревают до растворения, вносят при перемешивании 138,2 г растертого в порошок безводного карбоната калия и нагревают до кипения. Затем, выключив водяную баню, приливают в течение 40—50 минут 147,6 г метилового эфира α,β -дибромпропионовой кислоты так, чтобы смесь равномерно кипела. Кипячение при перемешивании продолжают 20—22 часа, отсасывают осадок, тщательно промывают на фильтре абсолютным ацетоном. Отгоняют ацетон до объема 100—120 мл, по охлаждении вливают в 250 мл воды, извлекают эфиром, промывают эфирный раствор водой, сушат над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме при 136—137°/3 мм. Отгон кристаллизуется, промытые лигроином кристаллы плавятся при 51—53°. Выход 66,5 г (85,6%). Найдено %: С 61,94; Н 5,29; $C_{10}H_{10}O_4$. Вычислено %: С 61,89; Н 5,19.

Омыление. В круглодонную колбу вносят 77,6 г метилового эфира, помещают на кипящую водяную баню, выключают баню и при перемешивании приливают в течение 10 минут 400 мл 10%-ного раствора едкого натра*. Перемешивают еще 20 минут, переносят щелочной раствор в стакан, добавляют 200 мл воды и при охлаждении понемногу добавляют разбавленной 1:1 соляной кислоты. Выделившийся продукт отсасывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход 61,7 г (85,7%), т. пл. 124—125°. Перекристаллизованная из смеси этилацетат-бензол (1:5) кислота плавится при 125—126° (в литературе [1] указана т. пл. 119—120°).

* Прибавление щелочи в один прием и омыление на кипящей водяной бане снижает выход и понижает температуру плавления кислоты.

Хлорангидрид 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты. 45 г 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты в 250 мл абсолютного бензола нагревают до кипения, выключают баню и при перемешивании приливают в течение 20 минут 47,6 г хлористого тионила в 100 мл абсолютного бензола, кипятят 4 часа, отгоняют избыток хлористого тионила, бензол и остаток перегоняют в вакууме при 122—123°/2 мм. Отгон кристаллизуется и плавится при 56—57° (в литературе [1] указана т. пл. 56—57°). Выход 47,1 г (94,9%).

2-Оксиметил-1,4-бензодиоксан. К раствору 7,6 г алюмогидрида лития в 400 мл абсолютного эфира в течение 40 минут при перемешивании приливают раствор 19,4 г метилового эфира 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты в 150 мл абсолютного эфира. По окончании нагревают 4 часа и при охлаждении льдом приливают 40 мл воды. Отсасывают, промывают осадок эфиром, высушивают эфирный экстракт над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток сливают в стакан. Продукт кристаллизуется и плавится при 89—90°. Выход 14,4 г (86,7%). Перекристаллизация не отражается на температуре плавления (в литературе [1] указана т. кип. 85—86°).

2-Хлорметил-1,4-бензодиоксан. К 16,6 г 2-оксиметил-1,4-бензодиоксана при перемешивании приливают в течение 15 минут 30,0 г хлористого тионила. По окончании смесь нагревают на водяной бане в течение 5 часов, отгоняют избыток хлористого тионила и остаток перегоняют в вакууме при 107—109°/1 мм. Вторичная перегонка при 108—109°/1 мм дает 16,1 г продукта; d_4^{20} 1,2833; n_D^{20} 1,5660. Найдено %: Cl 19,16. $C_8H_6O_2Cl$. Вычислено %: Cl 19,20.

Аминоэфиры. К раствору 0,05 моля хлорангидрида в 100 мл абсолютного бензола приливают 0,07 моля соответствующего аминок спирта. Смесь нагревают на водяной бане в течение 4 часов, по охлаждении обрабатывают разбавленной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Отделив водный слой, насыщают его карбонатом калия и экстрагируют эфиром. Эфирный раствор высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Все аминоэфиры получены по этому способу, кроме α,α -диметил- γ -диалкил-, α,α,β -триметил- γ -диалкил- и α,β,β -триметил- γ -диалкиламинопровиловых производных. Последние по окончании нагревания и охлаждения обрабатываются насыщенным раствором карбоната натрия. После высушивания растворитель отгоняют и остаток перегоняют в вакууме.

Четвертичные соли. К раствору аминоэфира в абсолютном эфире приливают йодистый алкил, взятый с 20%-ным избытком. При стоянии выделяется соль, которую отсасывают и промывают абсолютным эфиром.

Хлоргидраты. К эфирному раствору аминоэфира при охлаждении приливают эфирный раствор хлористого водорода до значения

pH 4—4,5. Выделившийся хлоргидрат отсасывают и промывают абсолютным эфиром.

В ы в о д ы

Описан улучшенный способ получения 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, ее метилового эфира, хлорангидрида, а также 2-окси-метилбензодиоксана и его хлорида.

Получен небольшой ряд аминоэфиров 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты. Исследование фармакологических свойств показало, что они в основном лишены выраженных, представляющих практический интерес фармакологических свойств.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 14 V 1964

Մ. Լ. ՄՆՇԵՐՅԱՆ, Վ. Գ. ՍՖԻԻԿՅԱՆ, Լ. Զ. ՂԱԳԱՐՅԱՆ, Ս. Խ. ԳԼՈՐԳՅԱՆ,
Ն. Ե. ՀԱԿՈԲՅԱՆ և Լ. Խ. ԽԵՆՈՒՄՅԱՆ

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԲԵՆԶՈԴԻՕՔՍԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

1. 1,4-Բենզոդիօքսան-2-կարբօնաթթւի մի բանի ամինաէսթերներ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

1,4-Բենզոդիօքսանի ածանցյալների քիմիան և բիոլոգիան համեմատաբար քիչ են ուսումնասիրված: Ելնելով այս հանգամանքից, մշակված են 1,4-բենզոդիօքսան-2-կարբոնաթթվի, նրա մեթիլալին էսթերի, քլորանհիդրիդի, 2-օքսիմեթիլբենզոդիօքսանի, նրա քլորիդի բարձր ելքերով ստացման մեթոդներ:

Սինթեզված են 1,4-բենզոդիօքսան-2-կարբոնաթթվի մի քանի ամինաէսթերներ (աղյուս. 1), որոնց ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ այս խումբը զուրկ է պրակտիկ նշանակություն ունեցող բիոլոգիական հատկություններից:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. I. Koo, S. Avakian, G. Y. Martin, J. Am. Chem. Soc. 77, 5373 (1955).
2. E. Fourneau, P. Maderni, J. de Lestrangé, J. Pharm. Chim. 18, 185 (1935).
3. L. Renzi, Gazz. Chim. Ital. 88, 214 (1958).