

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИОКСАНА

II. НЕКОТОРЫЕ АЛКИЛ-, БЕНЗИЛ- И *n*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ-ПИПЕРАЗИЛ- АМИДЫ И АМИНЫ РЯДА БЕНЗОДИОКСАНА

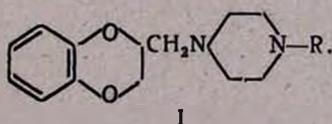
А. Л. МНДЖОЯН, В. Г. АФРИҚЯН, М. Т. ГРИГОРЯН, Ю. Н. ШЕЙНКЕР,
 Р. А. АЛЕКСАНЫАН, С. С. ВАСИЛЬЯН, А. А. КАЛДРИКЯН
 и И. А. ДЖАГАЦПАНЫАН

С целью исследования биологических свойств синтезированы *N*-алкил-, бензил- и *n*-алкоксибензилпиперазилами́ды 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, которые восстановлены алюмогидридом лития в соответствующие амины. Растворимые соли аминоамидов и аминов этого ряда обладают кратковременным гипотензивным действием. В ряду аминоамидов вещества проявляют слабое симпатолитическое действие, повышающееся при переходе к аминам. Отдельные вещества как, например, *N*-пропил- и *N*-изопропилпиперазилпроизводные, снимают сокращения третьего века кошки в пределах 62—67%, соответственно. Адренолитические свойства в ряду аминов также выражены сильнее и 2-(*N*-*n*-пропокси-, *N*-*n*-изопропоксибензилпиперазинометил)-1,4-бензодиоксаны снимают действие адреналина на веко на 100% в течение двух и более часов. Вещества почти лишены коронарорасширяющих и противосудорожных свойств.

С некоторых пор моно- и, в особенности, дизамещенные пиперазины симметричного и несимметричного строения, ввиду многообразия биологических свойств, привлекают к себе внимание исследователей.

Свен и Негел [1] описали ряд пиперазинометил-1,4-бензодиоксанов, обладающих симпатолитической и адренолитической активностью. Об аналогичных свойствах 1-фенилпиперазиламина этого ряда сообщили Шрайбман и Миллер [2].

Высокая адренолитическая активность этих веществ, сочетающих бензодиоксановую и пиперазиновую циклические системы, и наши исследования в области синтеза производных 1,4-бензодиоксана [3] и пиперазина [4] послужили основой для получения дизамещенных пиперазинов, в которых одним из заместителей является неизменяемый остаток 1,4-бензодиоксан-2-ил-метила, а второй—представляет собой алкил, аралкил и *n*-алкоксиаралкил остатки I:



В синтезе этих соединений мы исходили из моноформилпиперазина и алкил-, бензил-, *n*-алкоксибензилхлоридов. Соответствующие

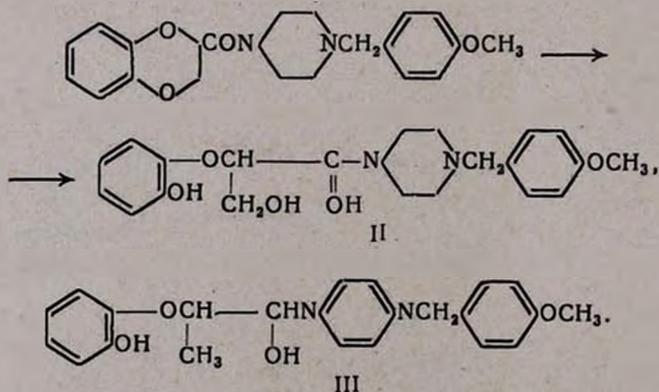
дизамещенные пиперазины получались с выходом 65—86% теории (табл. 1). Исключение составил метилформилпиперазин, полученный методом Фуджи [5] из формилпиперазина, формалина и муравьиной кислоты.

Некоторые из этих алкилпиперазинов ранее получались иными путями [6]. Так, метил-, этил-, бутилпиперазины — из формилпиперазина и соответствующего альдегида в муравьиной кислоте. Из промежуточных веществ описаны также *n*-метоксибензилформил- [7] и *n*-метоксибензилпиперазины [8].

Отщеплением 10%-ной соляной кислотой формильной группы получались монозамещенные пиперазины (табл. 2), которые вводились в реакцию с метиловым эфиром 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты в случае алкилпиперазинов в среде сухого метанола, а в случае бензил- и *n*-алкоксибензилпиперазинов — сухого толуоля (табл. 3).

Синтез конечных продуктов через амиды был удобен с точки зрения промежуточных аминок амидов, позволяющих за счет второго азота пиперазинового ядра получить растворимые соли для исследования их биологических свойств.

Аминок амиды восстановлены алюмогидридом лития в соответствующие амины, выходы которых не превышали 70% теории. Такие выходы, сравнительно невысокие для метода восстановления алюмогидридом лития этого типа соединений, объясняются образованием, наряду с основным продуктом реакции, низкокипящей фракции, составляющей 20—25% веса продукта реакции. При подробном исследовании этой фракции на примере 2-(*n*-метокси-бензилпиперазинометил)-1,4-бензодиоксана данными анализа было установлено наличие углерода, водорода, азота и двух гидроксильных групп. Очевидно, образование гидроксильных групп связано с раскрытием бензодиоксанового кольца в 4-ом положении, с образованием одной из двух возможных структур II и III:



Хажакяном был снят ИК спектр этой фракции на приборе ИК-10 в виде пасты в вазелиновом масле. Гидроксильная группа дает широкое поглощение в области 3310 см^{-1} . Для бензольного

ядра наблюдается специфическое поглощение в области 1590, 1490 и 3020 см^{-1} . Эфирный кислород дает поглощение в области 1248 и 1270 см^{-1} , что свидетельствует о раскрытии бензодиоксанового кольца.

Был снят также спектр ЯМР на ЯМР-спектрометре JNM-4H-100, с рабочей частотой 100 мгц в растворе четыреххлористого углерода. Внутренний стандарт—тетраметилсилан. Рассмотрение спектра (рис. 1) показывает, что в веществе отсутствуют сигналы в области 1,2—1,4 м. д., которые присущи группировке CH_3CO -; следовательно, строение III исключается. Наблюдаемые в спектре сигналы вполне согласуются со строением II (буквами обозначены сигналы протонов).

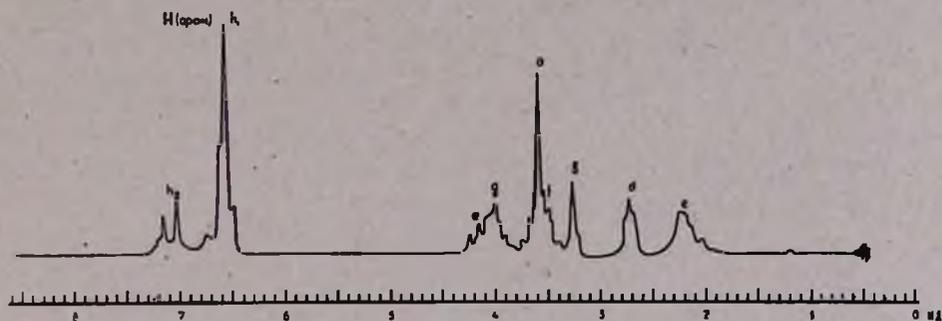
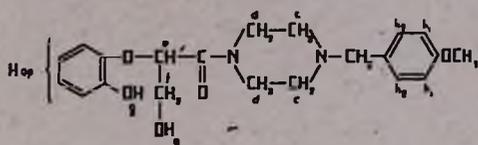
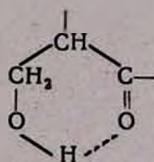


Рис. 1.

Расщепление сигналов e в области 4,05—4,12 м. д., f в области 3,53—3,63 м. д. и g в области 3,9—4,0 м. д. относится к группировке $\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$. Оно обусловлено спин-спиновым взаимодействием, имеющим место для CH - и CH_2 -групп, находящихся рядом, но не обладающих свободным вращением вокруг связи $\text{C}-\text{C}$. Очевидно, происходит некоторое закрепление конформации за счет водородной связи типа:



Поэтому, сигналы групп CH и CO_2 расщеплены на несколько линий (в случае CH разные константы взаимодействия с двумя протонами CH_2), а гидроксил также расщепляется за счет метиленовой группы. Сигналы a метильного радикала в метоксильном остатке, c , d метиленовых групп в пиперазиновом ядре и h_1 , h_2 ароматических колец занимают в спектре естественные положения.

Таким образом, спектральные данные ЯМР и ИК, отвергая строение III, свидетельствуют в пользу строения II, подтверждая предположение о раскрытии бензодиоксанового кольца и образовании производных пирокатехина.

Аналогичная реакция имеет место при восстановлении всех аминоамидов, вследствие чего образуются производные пирокатехина, связанные с остатком молекулы эфирной связью. По-видимому, этой побочной реакцией и следует объяснить наличие легко кипящей фракции в продуктах восстановления аминоамидов 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты.

С целью исследования биологических свойств аминоамидов и аминов получены их растворимые соли, хлоргидраты и йодалкилаты. Анализ этих солей на галоид показал, что в ряду аминоамидов алкил- и бензилпиперазилпроизводные образуют соль за счет одного азота пиперазинового ядра, тогда как *n*-алкоксибензилпиперазиламида дают дихлоргидраты и дийодалкилаты. Очевидно, в этом случае также происходит расщепление амидной связи с выделением *n*-алкоксибензилпиперазинов, которые и образуют двойные соли. Исследование солей подтвердило, что под действием эфирного раствора хлористого водорода и алкилйодидов в абсолютном ацетоне амиды расщепляются, выделяя исходную кислоту и *n*-алкоксибензилпиперазины.

Последние, образуя двойные соли за счет двух азотов пиперазинового кольца, осаждаются в ацетоне. После фильтрования солей и отгонки растворителя выделяется вещество, идентифицированное как 1,4-бензодиоксан-2-карбоновая кислота. Для подтверждения этого были получены соли всех промежуточных *n*-алкоксибензилпиперазинов, температуры плавления которых оказались идентичными температурам плавления солей, полученных из соответствующих аминоамидов. Смеси солей не давали депрессии температур плавления. Анализы на хлор и йод также совпадают с вычисленными данными. Кроме того, разложение хлоргидрата, полученного из *n*-метоксибензилпиперазиламида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, дает основание с температурой плавления 105—107°, тогда как сам амид плавится при 168—169°. Эта температура плавления совпадает с т. пл. *n*-метоксибензилпиперазина. Аналогичное положение наблюдается в случае остальных производных этого ряда.

С органическими кислотами эти соединения образуют стойкие соли. Получены щавелевокислая и виннокислая соли *n*-метоксибензилпиперазиламида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, имеющие четкие температуры плавления.

В экспериментальной части описаны общие для всех соединений способы получения по стадиям.

Фармакологические свойства растворимых солей аминоамидов и аминов исследовались на кровяном давлении и дыхании наркотизированных кошек. О симптоматических и адренолитических свойствах препаратов судили по их действию на сокращение третьего века, вызванное электрическим раздражением постганглионарного

волокна симпатического нерва, а также внутривенным введением адреналина. При даче препаратов в дозах 1—20 мг/кг веса животного наблюдается кратковременное понижение кровяного давления на 20—70 мм рт. ст. и некоторое учащение дыхания. При этом йодалкилаты аминов, по сравнению с соответствующими солями аминок амидов, обладают более сильным гипотензивным действием.

Йодалкилаты аминок амидов в подавляющем большинстве своем обладают адренолитическим действием, уменьшая реакцию третьего века на 40—60%. Отдельные соединения, как например, йодэтилат-N-изопропилпиперазиламида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, полностью снимают сокращение третьего века, вызванное адреналином. Некоторые соединения этого ряда проявляют слабое симпатолитическое действие, уменьшая сокращение третьего века, вызванное раздражением постганглионарного волокна симпатического нерва, в пределах 24—26%.

Примерно такой же симпатолитической активностью обладают йодалкилаты и некоторые хлорангидраты аминов, снимающие сокращения третьего века в пределах до 40%. В этой группе встречаются отдельные вещества, как йодметилаты N-пропил- и N-изопропилпроизводных, которые действуют в пределах 62—67%. Соответственно, адренолитические свойства препаратов этого ряда более сильно выражены. Так N-пропил- и N-изопропил-, а также N-п-пропокси- и N-п-изопропоксибензилпиперазилпроизводные в виде йодметилатов и хлоргидратов снимают эффект адреналина на 100% в течение двух и более часов. Таким образом, переход от аминок амидов к соответствующим аминам повышает адренолитические свойства.

Было также исследовано влияние обеих групп препаратов на кровоснабжение миокарда по методу Кавериной. Установлено, что N-замещенные пиперазиламиды не оказывают заметного влияния на объемную скорость крови, оттекающей из коронарного синуса, за исключением йодэтилата N-изопропилпиперазиламида, который в дозе 3 мг/кг увеличивает коронарный кровоток на 23% в течение 45 минут. Амины лишены коронарорасширяющих свойств.

Противосудорожное действие соединений изучалось в опытах на белых мышах. В основном все соединения не обладают противосудорожным действием, не изменяя интенсивность судорог, вызванных коразолом, никотином и ареколином. В отношении судорог, вызванных электрическим током, отдельные представители, как например, N-изопропил- и N-изобутилпиперазилпроизводные, оказывают некоторое противосудорожное действие в дозе 25 мг/кг, снимая фазу экстензии и ослабление клонических судорог, наступающих вслед за электрическим раздражением.

Экспериментальная часть

1-Алкил- и 1-п-алкоксибензилпиперазины. Все алкил- и п-алкоксибензилпиперазины получены описанным ранее для 1-бензилпиперазина [4] способом—взаимодействием формилпиперазина с соответствующим галогенидом, с последующим отщеплением 10%-ной соляной кислотой формильной группы [4] (табл. 2).

1-Метил-4-формилпиперазин [5]. Смесь, состоящую из 22,8 г формилпиперазина, 20,0 г 33% формалина и 12,8 г 80%-ной муравьиной кислоты кипятят 30 минут при 90° и перегоняют. Собирают фракцию, кипящую при 102—104⁷/₈ мм. Выход 22,0 г (86,2%) (табл. 1).

1-Алкил-, бензил- и п-алкоксибензилпиперазиламиды 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты. Кипятят смесь 0,1 моля метилового эфира 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты [3] и 0,11 моля 1-алкил-, бензил- и п-алкоксибензилпиперазина в абсолютном метаноле для алкил- и абсолютном толуоле для бензил- и п-алкоксибензилпиперазинов в течение 8—10 часов. Отгоняют растворитель, и

R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Т. пл., °С
CH ₃	86,2	94—95/3	—
C ₂ H ₅	75,0	112—113/3	—
C ₃ H ₇	71,8	127—128/3	—
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	71,0	109—110/3	—
C ₄ H ₉	80,0	120—121/3	—
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	74,3	119—120/3	—
C ₆ H ₅ CH ₂	72,0	183—185/3	63—64*
<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	78,6	209—212/3	—
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂	74,3	207—210/3	76—78*
<i>n</i> -C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	81,0	204—206/3	46—47*

Таблица 1

Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D		Анализ, %	
			найдено	вычислено	N	
					найдено	вычислено
$C_6H_{12}N_2O$	1,0106	1,4873	35,35	35,47	21,70	21,85
$C_7H_{14}N_2O$	1,0225	1,4912	40,08	40,09	20,00	19,70
$C_8H_{16}N_2O$	1,0022	1,4898	45,05	44,70	17,63	17,93
$C_8H_{16}N_2O$	1,0093	1,4883	44,61	44,70	18,15	17,93
$C_9H_{18}N_2O$	0,9805	1,4850	49,78	49,35	16,70	16,46
$C_9H_{18}N_2O$	0,9942	1,4859	48,56	65,74	16,54	16,46
$C_{12}H_{16}N_2O$	—	—	—	—	13,80	13,71
$C_{13}H_{18}N_2O_2$	1,1403	1,5578	65,34	49,35	12,26	11,96
$C_{14}H_{20}N_2O_2$	—	—	—	—	11,48	11,28
$C_{15}H_{22}N_2O_2$	—	—	—	—	10,88	10,68
$C_{15}H_{22}N_2O_2$	1,1100	1,4865	77,85	78,24	10,70	10,68
$C_{16}H_{24}N_2O_2$	—	—	—	—	10,28	10,13
$C_{16}H_{24}N_2O_2$	—	—	—	—	9,94	10,13

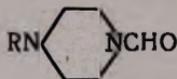
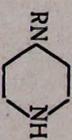


Таблица 2

R	Выход %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		Анализ, %	
							найдено	вычислено	N	
									найдено	вычислено
CH ₃	75,0	128—130/680	—	C ₈ H ₁₂ N ₂	0,9085	1,4661	30,83	30,85	27,68	27,98
C ₂ H ₅	60,0	72—73/30	—	C ₈ H ₁₄ N ₂	0,8989	1,4701	35,45	35,46	24,80	21,55
C ₃ C ₇	68,0	83—84/30	—	C ₇ H ₁₆ N ₂	0,8914	1,4703	40,15	40,08	21,71	21,85
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	60,0	74—75/30	—	C ₇ H ₁₆ N ₂	0,9141	1,4728	41,12	40,08	22,00	21,85
C ₄ H ₉	67,0	104—105/30	—	C ₆ H ₁₈ N ₂	0,8815	1,4672	43,78	43,01	19,46	19,70
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	76,0	94—95/30	—	C ₈ H ₁₈ N ₂	0,8826	1,4621	44,10	43,01	19,60	19,70
C ₆ H ₅ CH ₂	82,0	153—154/5	—	C ₁₁ H ₁₆ N ₂	1,0348	1,5480	54,09	54,93	15,71	15,90
<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	68,0	158—160/5	105—107	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O	1,0629	1,5511	61,43	61,09	13,68	13,57
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂	71,0	162—163/5	—	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O	1,0346	1,5406	66,87	67,36	13,00	12,72
<i>n</i> -C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	70,4	168—169/5	—	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O	1,0294	1,5331	70,66	70,33	12,28	11,99
<i>n</i> - <i>изо</i> -C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	63,3	172—174/5	—	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O	1,0294	1,5331	70,66	70,33	11,80	11,99
<i>n</i> -C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ CH ₂	65,0	189—190/5	—	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O	—	—	—	—	11,06	11,28
<i>n</i> - <i>изо</i> -C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ CH ₂	69,1	161—163/5	95—96*	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O	—	—	—	—	11,43	11,28

* Отгон кристаллизуется.



кристаллический осадок перекристаллизовывают из петролейного эфира (табл. 3).

Хлоргидраты 1-алкил-, бензилпиперазиламидов 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты. К раствору аминоксида в абсолютном ацетоне при охлаждении и перемешивании приливают эфирный раствор хлористого водорода до слабо-кислой реакции на лакмус. Выделившийся хлоргидрат отфильтровывают и промывают абсолютным эфиром.

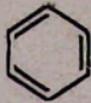
Аналогичным образом получают хлористоводородные соли *N-n*-алкоксибензилпиперазиламидов 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты. Исследование хлоргидратов на примере *n*-метоксибензилпроизводного показало, что выделившийся осадок плавится при 260—262° и представляет собой дихлоргидрат *n*-метоксибензилпиперазина. Смешение проб этой соли с образцом, полученным из промежуточного *n*-метоксибензилпиперазина, плавящимся при той же температуре, не дает депрессии. Найдено методом титрации %: Cl — 25,03. Методом сжигания %: Cl — 25,14. $C_{12}H_{20}N_2Cl_2O$. Вычислено %: Cl — 25,39.

После выделения дихлоргидрата и отгонки растворителя осаждается вещество с т. пл. 119—120°, идентифицированное как 1,4-бензодиоксан-2-карбоновая кислота. Смешанная проба кислоты с этим веществом также не дает депрессии, температуры плавления (121—122°).

Все остальные *N-n*-алкоксибензилпиперазиламиды ведут себя аналогичным образом, расщепляясь на *N-n*-алкоксибензилпиперазины и исходную кислоту. Смесь солей с соответствующими дихлоргидратами, полученными непосредственно из исходных *N-n*-алкоксибензилпиперазинов, депрессии температуры плавления не дает.

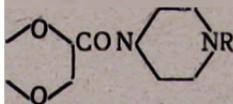
Йодалкилаты: К раствору аминоксида в абсолютном ацетоне приливают йодистые метил или этил (1 : 1,4). Четвертичные соли 1-алкил- и -бензилпиперазиламидов при стоянии осаждаются; их отфильтровывают и тщательно промывают эфиром. *n*-Алкоксибензиламины ведут себя так, как было описано при получении соответствующих хлоргидратов. Вследствие расщепления амидной связи осаждаются дийодалкилаты *n*-алкоксибензилпиперазинов, температуры плавления которых совпадают с соответствующими солями, полученными непосредственно из *n*-алкоксибензилпиперазинов. Смешение проб однозначных солей не дает депрессии. Для дийодметилата *n*-метоксибензилпиперазина найдено: % J — 51,54. $C_{14}H_{24}N_2J_2O$. Вычислено: % — 51,78.

2-(N-Алкил-, бензил-, n-алкоксибензилпиперазил)-1,4-бензодиоксаны. В круглодонную колбу помещают 0,2 моля алюмогидрида лития в 300 мл абсолютного эфира и при перемешивании приливают эфирный раствор 0,1 моля *N*-алкил-, *N*-бензилпиперазиламида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты. *N-n*-Алкоксибензилпиперазиламины, ввиду плохой растворимости, вносят в реакционную колбу небольшими порциями в виде мелко растертого порошка. По окончании прибавления смесь кипятят на водяной бане в течение 10—12 часов и после охлаждения разлагают небольшим количеством воды. Отфиль-



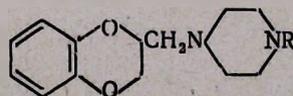
R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула
CH ₃	70,0	96—97	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃
C ₂ H ₅	64,3	84—85	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃
C ₃ H ₇	75,0	—*	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃
<i>и</i> зо-C ₃ H ₇	68,0	80—81	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃
C ₄ H ₉	66,0	87—89	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃
<i>и</i> зо-C ₄ H ₉	70,0	121—122	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃
C ₆ H ₅ CH ₂	71,0	160—161	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃
<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	73,5	168—169	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄
<i>n</i> -C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂	69,8	173—174	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₄
<i>n</i> -C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	65,8	175—176	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₄
<i>n</i> - <i>и</i> зо-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	65,1	170—171	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₄
<i>n</i> -C ₄ H ₉ C ₆ H ₄ CH ₂	70,5	159—160	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₄
<i>n</i> - <i>и</i> зо-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄ CH ₂	72,3	165—167	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₄

Таблица 3



А н а л и з, %						Т. пл. солей, °С		
С		Н		N		хлоргидратов	подметилатов	подэтилатов
найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено			
64,30	64,10	6,67	6,91	10,95	10,68	283—284	154—155	199—200
65,02	65,20	7,60	7,29	10,37	10,13	241—242	198—199	217—218
66,36	66,19	7,51	7,63	9,41	9,65	216—217	—	—
66,48	66,19	7,82	7,63	9,38	9,65	239—241	204—206	190—191
67,40	67,10	8,11	7,95	9,32	9,20	230—232	155—156	171—172
67,07	67,10	7,76	7,95	8,94	9,20	257—258	201—202	—
71,27	70,98	6,64	6,55	8,54	8,27	236—237	263—264	—
68,06	68,04	5,80	6,05	7,42	7,62	—	—	—
69,31	69,07	6,98	6,85	7,16	7,32	—	—	—
69,39	69,67	6,98	7,11	6,96	7,07	—	—	—
69,39	69,67	6,90	7,11	6,86	7,07	—	—	—
70,54	70,23	7,50	7,36	6,80	6,82	—	—	—
70,36	70,23	7,41	7,36	6,96	6,82	—	—	—

Таблица 4



R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Т. пл., °С	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		Анализ, %						Т. пл. солей, °С		
							найдено	вычислено	С		Н		N		хлоргидратов	йодметилатов	йодэтилатов
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено			
CH ₃	69,7	158—160/2	—	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	1,1022	1,5419	70,87	70,18	67,49	67,72	8,25	8,11	11,30	11,28	262—263	163—184	—
C ₂ H ₅	67,4	172—173/3	—	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	1,0869	1,5388	75,56	74,80	68,84	68,68	8,54	8,45	11,00	10,68	256—258	138—139	196—197
C ₃ H ₇	68,0	183—184/2	—	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	1,0748	1,5360	80,18	79,41	69,86	69,55	8,86	8,75	10,40	10,13	263—264	190—191	131—132
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	57,4	179—180/2	—	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	1,0776	1,5334	78,88	79,41	69,73	69,55	8,77	8,75	9,95	10,13	270—271	182—183	158—159
C ₄ H ₉	61,9	185—187/2	—	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	1,0567	1,5282	84,72	84,03	70,15	70,31	8,93	9,02	9,36	9,64	258—259	177—178	157—158
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	61,0	180—182/2	—	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	1,1002	1,5229	83,15	84,03	70,50	70,31	9,19	9,02	9,68	9,64	262—263	185—186	—
C ₆ H ₅ CH ₂	68,7	224—225/2	—	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂	—	—	—	—	74,28	74,05	7,18	7,45	8,50	8,63	259—260	173—174	118—119
<i>n</i> -CH ₂ OC ₆ H ₄ CH ₃	62,0	240—242/2	83—84*	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂	—	—	—	—	71,00	71,17	7,38	7,39	7,91	7,90	260—261	149—150	—
<i>n</i> -C ₇ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂	67,0	261—262/2	54—56*	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	—	—	—	—	71,66	71,72	7,36	7,66	7,80	7,60	250—251	122—123	—
<i>n</i> -C ₇ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	54,0	266—267/2	—**	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂	—	—	—	—	72,38	72,22	8,17	7,90	6,99	7,32	237—238	118—119	—
<i>n</i> - <i>изо</i> -C ₇ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	59,5	257—258/2	46—47*	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂	—	—	—	—	72,06	72,22	7,59	7,90	7,39	7,32	245—246	158—159	—
<i>n</i> -C ₈ H ₉ OC ₆ H ₄ CH ₂	58,5	275—276/2	41—42*	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂	—	—	—	—	72,52	72,70	8,36	8,13	7,08	7,06	248—249	185—186	—
<i>n</i> - <i>изо</i> -C ₈ H ₉ OC ₆ H ₄ CH ₂	59,0	270—271/2	—	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₂	—	—	—	—	72,92	72,70	8,07	8,13	7,34	7,06	152—153	184—185	—

* Отгон кристаллизуется.

** Тягучие масла, поэтому определить d_4^{20} и n_D^{20} не удалось.

травявают, осадок промывают эфиром, эфирный раствор высушивают над безводным сульфатом натрия, отгоняют растворитель, и остаток перегоняют в вакууме.

При перегонке отделяют начальную фракцию, для одной из которых (вещество строения II) приводится элементарный анализ (табл. 4). Найдено %: С 66,02, Н 7,64, N 7,62, ОН 11,40.

Хлоргидраты и йодакклаты аминов получают по прописи, данной для аминамидов. $C_{21}H_{26}N_2O_5$. Вычислено %: С 65,25, Н 6,77, N 7,25, ОН 8,80.

Щавелевокислая соль п-метоксибензилпиперазиламида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты. Эквимолекулярные количества аминамида и безводной щавелевой кислоты в абсолютном спирте образуют соль, которая осаждается при стоянии. Т. пл. 221—222°. Найдено %: N 6,20. $C_{23}H_{26}N_2O_8$. Вычислено %: N 6,11.

Виннокислая соль п-метоксибензилпиперазил амида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты получена аналогичным образом; т. пл. 90—91°.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 12 VII 1967

**ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԲԵՆԶՈՒԴԻՕՔՍԱՆԻ ԱՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ
ՍԻՆԹԵԶԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ:**

II. ԲԵՆԶՈՒԴԻՕՔՍԱՆԻ ՇԱՐՔԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱԿԻԼ-, ԲԵՆԶԻԼ- ԵՎ Պ-ԱԿՈՔՍԻԲԵՆԶԻԼՊԻՊԵՐԱԶԻԼ- ԱՄԻՆՆԵՐ ԵՎ ԱՄԻՆՆԵՐ

Ա. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՅՐԻԿՅԱՆ, Մ. Ք. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, ՅՈՒ. Ն. ՇԵՑՆԿԵՐ, Ռ. Ա. ԱԼՔՍԱՆՅԱՆ,
Ս. ՈՒ. ՎԱՍԻԼՅԱՆ, Հ. Հ. ԿԱԴՐԻԿՅԱՆ և Ի. Ս. ԶՐԱՂԱՑՊԱՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրության նպատակով սինթեզվել են 1,4-բենզոդիօքսան-2-կարբոնաթթվի N-ալկիլ-, բենզիլ- և պ-ալկոքսիբենզիլպիպերազիլամիդներ և համապատասխան ամիններ: Ամինամիդները սինթեզվել են 1,4-բենզոդիօքսանկարբոնաթթվի մեթիլէսթերի հետ մոնոտեղակալված N-ալկիլ-, բենզիլ- և պ-ալկոքսիբենզիլպիպերազիլների փոխազդմամբ, անջուր միջավայրում՝ N-ալկիլպիպերազիլների դեպքում և անջուր տոլուոլում՝ N-բենզիլ և պ-ալկոքսիբենզիլպիպերազիլների դեպքում: Ստացված ամինամիդները լիթիումի ալյումինահիդրիդի միջոցով վերականգնված են համապատասխան ամինների: Ամինամիդներից և ամիններից սինթեզվել են նրանց բյուրաջրածնական աղերը, յոդմեթիլատները և յոդէթիլատները: Ստացված լուծելի աղերի ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրանք ունեն կարճատև հիպոտենսիվ հատկություն: Ամինամիդները ցուցաբերում են թույլ արտահայտված սիմպատոլիտիկ հատկություն, որը համապատասխան ամինների շարքում ուժեղանում է: Այդ շարքի

առանձին միացութիւններ, օրինակ, N-պրոպիլ- և N-իզոպրոպիլպիպերազիլ տեղակալվածները 62—67% -ով վերացնում են երրորդ կոպի կծկումը: Ամինների ադրենալիտիկ հատկութիւնները նույնպես ավելի ուժեղ են արտահայտված: Օրինակ, N-պրոպոքսի- և N-իզոպրոպոքսիպիպերազիլ-1,4-բենզոգիթոքսան-2-իմեթիլամինները 100% -ով երկու և ավելի ժամով վերացնում են ադրենալինի ազդեցութիւնը աչքի բիրի վրա: Սինթեզված միացութիւնները համարյա շունեն կորոնար անոթները լայնացնող և հակացնցումային հատկութիւններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. P. Swain, S. Naegel, J. Am. Chem. Soc., 76, 5091 (1954).
2. M. Schreiber, C. E. Miller, W. H. Shelver, P. Vack, J. Pharm. Sci., 53, (8), 985 (1964) [C. A., 61, 14665^e (1965)].
3. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Л. З. Казарян, С. Х. Геворкян, Н. Е. Акопян, Л. Х. Хечумян. Изв. АН АрмССР, ХН, 18, 297 (1965).
4. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, Т. Р. Акопян, С. Н. Асратян, Н. Е. Акопян, Арм. хим. ж., 20, 289 (1967).
5. Японский пат., 5228 (54) 1955 [C. A., 50, P 6521^a (1956)].
6. E. G. Feldman, W. O. Foye, J. Org. Chem., 22, 713 (1957); T. Sasaki, J. Sci. Research. Inst. Pract. Life, Kyoto [C. A., 53, 7191^e f (1959)].
7. Английский патент, 748812 от 9/V 1956 [C. A., 51, 1308 (1957)].
8. H. G. Morren, S. Trolln, Bull. Soc. chim. Belg., 60, 282 (1951) [C. A., 46, 8661^c (1952)].