

УДК 541.69+542.91+547.435+547.372

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ АМИНОКЕТОНОВ И АМИНОСПИРТОВ

А. А. АРОЯН, Р. К. АНТОНЯН, О. М. АВАКЯН и А. В. ПОГОСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Т. Мнджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

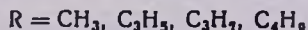
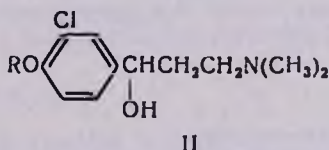
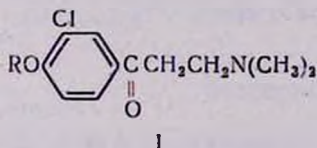
Поступило 6 VI 1969

Взаимодействием *o*-алкоксихлорбензолов с хлористым ацетилом в присутствии безводного хлористого алюминия синтезированы 3-хлор-4-алкоксиацетофеноны, которые реакцией Манниха переведены в 3-хлор-4-алкокси- β -диметиламинопропиофеноны (I). Восстановление последних алюмогидридом лития приводит к 1-(3'-хлор-4'-алкоксифенил)-3-диметиламинопропанолам (II).

Фармакологическое исследование гидрохлоридов оснований I и II показало, что они лишены α - и β -адренолитических свойств, но проявляют симпатолитическое действие, которое усиливается с увеличением алкоксильного радикала.

Рис. 1, табл. 5, библи. ссылок 4.

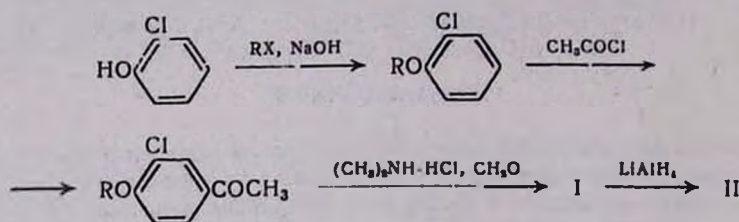
Структура норадреналина и ацетилхолина, являющихся медиаторами нервного возбуждения, служила исходной моделью для создания соединений, оказывающих выраженное влияние на адренергические и холинергические процессы [1]. Нами синтезирован ряд 3-хлор-4-алкокси- β -диметиламинопропиофенонов (I) и 1-(3'-хлор-4'-алкоксифенил)-3-диметиламинопропаноламов (II), являющихся аналогами норадреналина.



Синтез I и II проведен, исходя из *o*-алкоксихлорбензолов, полученных с 75—85% выходами взаимодействием *o*-хлорфенола, алкилгалогенида и спиртового раствора едкого натра [2]. Действием на алкоксихлорбензолы хлористым ацетилом в присутствии безводного хлористого алюминия с 65—75% выходами получены 3-хлор-4-алкоксиацетофеноны, представляющие собой перегоняющиеся в вакууме без разложения кристаллические продукты. Последние охарактеризованы в виде оксимов. Положение ацетильной группы установлено на примере 3-хлор-4-меток시아цетофенона окислением перманганатом калия в известную 3-хлор-4-алкоксибензойную кислоту.

Аминокетоны I синтезированы из 3-хлор-4-алкоксиацетофенонов реакцией Манниха—действием гидрохлорида диметиламина и формальдегида. Продукты реакции получают в виде гидрохлоридов. Хотя свободные основания и устойчивы в эфирном растворе, перегонять их в вакууме не удастся. При этом, как показал Манних [3] и на других аналогичных примерах, основное количество аминокетонов I разлагается с образованием 3-хлор-4-алкоксифенилвинилкетонов.

Аминоспирты II синтезированы восстановлением эфирных растворов аминокетонов I алюмогидридом лития.



В отличие от аминокетонов I аминоспирты II перегоняются в вакууме без разложения.

Фармакологические свойства гидрохлоридов I и II исследовались в опытах на наркотизированных гексеналом кошках (в дозах 1 и 10 мг/кг внутривенно) и на изолированном семьявыносящем протоке крысы (в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$). О симпатолитической и адренолитической активности судили по уменьшению реакции мигательной перепонки кошки и семьявыносящего протока крысы на электрические раздражения постганглионарных симпатических нервов и на введение адреналина и изадрина.

В испытанных дозах препараты не оказывают существенного влияния на дыхание, кровяное давление и тонус мигательной перепонки кошки. Они не изменяют заметно реакцию мигательной перепонки и кровяного давления на адреналин и на изадрин т. е. лишены α - и β -адренолитических свойств. Согласно данным опытов на семьявыносящем протоке крысы, соединения обеих групп проявляют симпатолитическое действие, которое усиливается с увеличением алкоксильного радикала (табл. 1). В опытах на кошках значительная симпатолитическая активность выявлена у гидрохлорида 3-хлор-4-этоксидиметиламинопропиофенона (рис.).

Таблица 1

Симпатолитическое действие препаратов в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл

№ препарата (гидрохлориды аминокетонов, табл. 4)	Через 15 минут	Через 90 минут	№ препарата (гидрохлориды аминоспиртов, табл. 5)	Через 15 минут	Через 90 минут
1	44	60	5	6	37
2	36	67	6	+48*	0
3	74	81	7	55	52
4	90	85	8	86	78

* Это соединение в отличие от других вызывало увеличение реакции органа на электрическое раздражение постганглионарных симпатических нервов.

Цифры показывают уменьшение сокращений семьявыносящего протока крысы в % к исходным сокращениям, вызванных трансмуральным раздражением органа прямоугольными электрическими импульсами с частотой 20 имп/сек, длительностью 0,1 мсек в течение 1 сек, через каждые 1,5 мин.

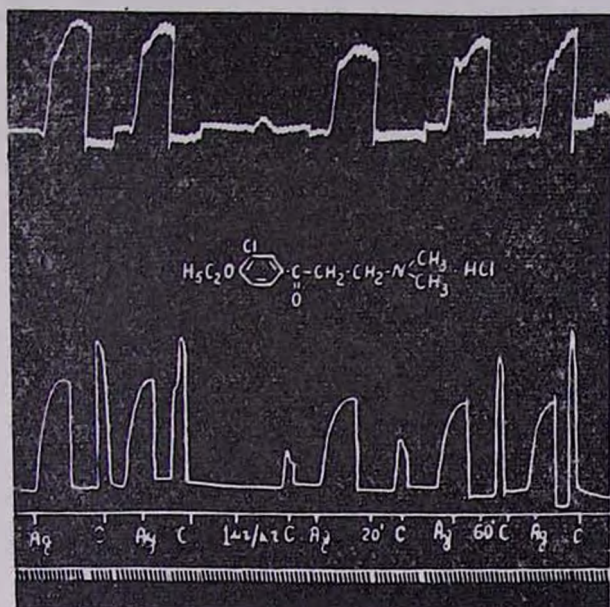


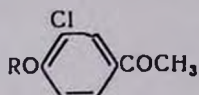
Рис. Опыт на наркогизированной гексеналом кошке. Сверху вниз: запись кровяного давления, тонуса тимпанальной перепонки, отметки времени (5 сек). Препарат вводился внутривенно в дозе 1 мг/кг; Ад — введение адреналина в дозе 5 мкг. С — раздражение шейного постганглионарного симпатического нерва.

Экспериментальная часть

2-Хлор-4-алкоксиацетофеноны. К 0,4 моля 2-алкоксихлорбензола при перемешивании и охлаждении льдом добавляют 35 г безводного хлористого алюминия, а затем, поддерживая температуру смеси не выше 4—5°, в течение 1 часа приливают 23,5 г (0,3 моля) хлористого ацетила. Реакционную смесь перемешивают 1 час, нагревают на водяной бане в течение 3 часов при 40° и оставляют на ночь. Затем, охлаждая льдом, при перемешивании вносят в колбу 100—150 г колотого льда и выделившееся масло экстрагируют эфиром, экстракты высушивают сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. После небольшой фракции исходного *о*-алкоксихлорбензола перегоняются 2-хлор-4-алкоксиацетофеноны, которые при стоянии кристаллизуются (табл. 2).

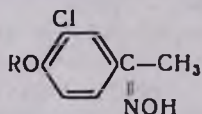
Оксимы 3-хлор-4-алкоксиацетофенонов. К раствору 0,1 моля замещенного ацетофенона и 10,4 г (0,15 моля) солянокислого гидроксил-амина в 50 мл 75%-ного этанола при встряхивании и охлаждении водой прибавляют 20 г (0,5 моля) измельченного в порошок едкого натра. Затем реакцию смесь кипятят в течение 5—10 минут. По охлаждении осторожно приливают 50 мл концентрированной соляной кислоты и 400 мл воды, выпавший осадок отсасывают, тщательно промывают водой и сушат (табл. 3).

Таблица 2



R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
					С		Н		N	
					найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	77,6	150—151/3	74—75	C ₉ H ₉ ClO ₂	59,00	58,55	5,25	4,91	18,90	19,20
C ₂ H ₅	65,3	138—139/1	62—63	C ₁₀ H ₁₁ ClO ₂	60,79	60,46	5,95	5,58	18,03	17,84
C ₃ H ₇	63,6	141—142/1	54—55	C ₁₁ H ₁₃ ClO ₂	62,48	62,12	6,03	6,16	16,50	16,67
C ₄ H ₉	70,6	148—150/1	57—59	C ₁₂ H ₁₅ ClO ₂	63,52	63,57	6,93	6,66	15,75	15,63

Таблица 3



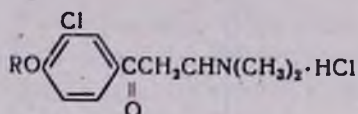
R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				С		Н		N	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	88,5	107—109	C ₉ H ₉ ClNO ₂	54,50	54,12	5,06	5,04	7,00	7,01
C ₂ H ₅	92,2	119—120	C ₁₀ H ₁₁ ClNO ₂	56,47	56,21	5,93	5,66	6,15	6,55
C ₃ H ₇	91,2	94—95	C ₁₁ H ₁₃ ClNO ₂	58,36	58,02	6,25	6,19	6,51	6,15
C ₄ H ₉	92,3	104—105	C ₁₂ H ₁₅ ClNO ₂	59,24	59,62	6,41	6,67	5,63	5,79

Окисление 3-хлор-4-метоксиацетофенона. К смеси 9,2 г (0,05 моля) 3-хлор-4-метоксиацетофенона, 8,4 г (0,15 моля) едкого кали и 150 мл воды при энергичном перемешивании и нагревании на водяной бане в течение 2 часов небольшими порциями прибавляют 21 г перманганата калия. Перемешивание и нагревание продолжают еще 4 часа. По охлаждении фильтруют, фильтр промывают 10—15 мл воды, затем 20—30 мл

эфира. Отделяют эфирный слой, водный подкисляют соляной кислотой и отсасывают полученные кристаллы. Выход 6,5 г (70%), т. пл. 213—214°. По литературным данным [4] т. пл. 3-хлор-4-метоксибензойной кислоты 214°.

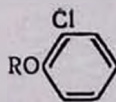
Гидрохлориды 3-хлор-4-алкокси-β-диметиламинопропиофенонов (I). Смесь 0,25 моля замещенного ацетофенона, 26 г (0,32 моля) солянокислого диметиламина, 9,9 г (0,33 моля) параформа, 40 мл 95%-ного этанола и 1 мл концентрированной соляной кислоты кипятят в течение 3 часов, затем оставляют на ночь в холодильнике. Полученные кристаллы отсасывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из абсолютного этанола (табл. 4).

Таблица 4



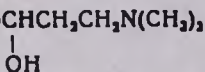
№ препарата	R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
					С		Н		N		N	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
1	CH ₃	66,8	188—189	C ₁₂ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	52,01	51,81	5,96	6,15	5,38	5,03	25,37	25,49
2	C ₂ H ₅	76,3	119—120	C ₁₃ H ₁₉ Cl ₂ NO ₂	53,15	53,43	6,08	6,55	4,53	4,79	24,72	24,26
3	C ₃ H ₇	60,3	131—132	C ₁₄ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	55,03	54,90	6,70	6,91	5,01	4,57	23,46	23,15
4	C ₄ H ₉	80,0	121—122	C ₁₅ H ₂₃ Cl ₂ NO ₂	55,96	56,25	7,39	7,23	4,70	4,37	22,59	22,14

1-(3'-Хлор-4'-алкоксифенил)-3-диметиламинопропанола. К раствору 0,05 моля гидрохлорида 3-хлор-4-алкокси-β-диметиламинопропанона в 50 мл воды приливают сначала 150 мл эфира, а затем при охлаждении водой—50%-ный раствор едкого натра до сильнощелочной реакции. Отделяют эфирный слой, водный же 2—3 раза экстрагируют эфиром (по 50 мл) и экстракты тщательно высушивают над прокаленным сульфатом натрия. Полученный таким образом эфирный раствор аминокетона в течение 1 часа прикапывают к перемешиваемому раствору 6,4 г (0,17 моля) алюмогидрида лития в 200 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь при перемешивании кипятят в течение 12—13 часов. Затем при охлаждении и перемешивании приливают 50—60 мл 10%-ного раствора едкого натра, декантируют эфирный слой, а осадок несколько раз промывают абсолютным эфиром. Эфирный экстракт высушивают над сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 5). Гидрохлориды получают действием эфирного раствора хлористого водорода на аминопранолы в среде абсолютного эфира.



№ препарата	R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}
5	CH ₃	78,5	168—171/1	C ₁₂ H ₁₈ ClNO ₂	1,1738
6	C ₂ H ₅	81,8	178—179/2	C ₁₃ H ₂₀ ClNO ₂	1,1050
7	C ₃ H ₇	80,7	189—191/4	C ₁₄ H ₂₂ ClNO ₂	1,0719
8	C ₄ H ₉	78,9	195—198/2	C ₁₅ H ₂₄ ClNO ₂	1,0706

Таблица 5



n_D^{20}	А н а л и з, %				Т. пл. солей, °C	
	Cl		N		гидро- хлориды	под- метилаты
	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено		
1,5440	14,50	14,54	5,56	5,74	95—96	118—120
1,5272	13,42	13,75	5,21	5,43	120—121	—
1,5209	13,30	13,05	5,25	5,15	105—107	97—98
1,5162	12,09	12,40	5,17	4,90	122—123	—

ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԻՆԱԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ԵՎ ԱՄԻՆԱՍՊԻՐՏՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ
ԵՎ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ, Ռ. Ք. ԱՆՏՈՆՅԱՆ, Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ Ե Ա. Վ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Անշուր ալյումինիումի քլորիդի ներկայությամբ *o*-ալկոքսիքլորբեն-
զոլների և ացետիլքլորիդի փոխազդմամբ սինթեզված են 3-քլոր-4-ալկոք-
սիացետոֆենոններ, որոնք Մաննիխի ռեակցիայով վեր են ածված 3-քլոր-4-
ալկոքսի-β-դիմեթիլամինապրոպիոֆենոնների: Վերջիններս լիթիումի ալ-
յումահիդրիդով վերականգնված են մինչև 1-(3'-քլոր-4'-ալկոքսիֆենիլ)-3-
-դիմեթիլամինապրոպանոլներ:

Ֆարմակոլոգիական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ սինթեզված
ամինակետոնների և ամինասպիրտների հիդրոքլորիդները ցուցաբերում են
սիմպատոլիտիկ ազդեցություն, որը ուժեղանում է ալկոքսիոադիկալի մեծաց-
ման հետ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. N. V. Khromov-BorISOV, M. J. Michelson, Pharm. Rev., 18, 1051 (1966); D. J. Triggle, Chemical Aspects of the Autonomic Nervous System. Academ. Press., N. Y., 1965.
2. A. A. Ароян, Т. Р. Овсепян, Р. Л. Мелик-Оганджаниян, В. В. Ледяев, Арм. хим. ж. 22, 406 (1969).
3. C. Mannich, D. Lammoring, Ber., 55, 3510 (1922).
4. Bl., 10, 176.