

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИОКСАНА

V*. НЕКОТОРЫЕ N-АРИЛАЛКИЛАМИНОПРОИЗВОДНЫЕ
 (1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2)-2-АМИНОЭТАНОЛА

Э. А. МАРҚАРЯН, С. О. ВАРТАНЯН, О. М. АВАҚЯՆ и А. С. ЦАТИՆՅԱՆ

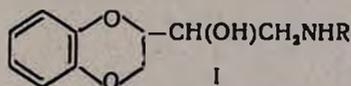
Институт тонкой органической химии им. М. Л. Мяндозяна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 25 I 1972

С целью изучения биологических свойств взаимодействием (1,4-бензодиоксан-2)-2-аминоэтанол с хлорангидридами ароматических кислот получены амиды, которые восстановлены алюмогидридом лития в соответствующие амины. Взаимодействием (1,4-бензодиоксан-2)-2-хлорэтанол с алкиламинами получены N-арилалкиламинозамещенные производные (1,4-бензодиоксан-2)-2-аминоэтанол.

Изучены фармакологические свойства гидрохлоридов конечных аминов.
 Табл. 3, библи. ссылки 10.

Известны соединения с общей структурой I, которые действуют на адренергические системы и могут быть использованы в качестве β-адрен-нолитических средств [2].



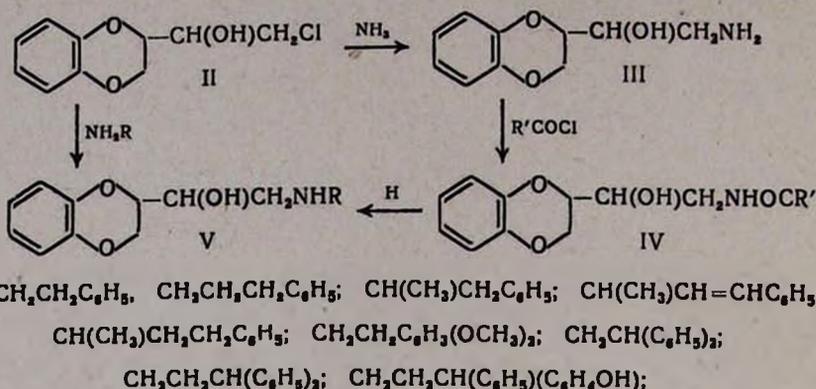
R = H, *изо*-C₃H₇, *трет*-C₄H₉

С целью получения новых β-адреноблокирующих веществ нами осуществлен синтез некоторых N-замещенных аминоспиртов строения (V) — производных 1,4-бензодиоксана. Заместителями у азота являются некоторые углеводородные остатки, эффективность которых при действии на адренореактивные системы показана нами ранее [3,4].

Синтез конечных продуктов был осуществлен двумя путями согласно схеме.

Исходный (1,4-бензодиоксан-2)-2-хлорэтанол получен из (1,4-бензодиоксан-2) карбоновой кислоты [5] по имеющейся прописи [6]. При взаимодействии этого хлоргидрида с аммиаком, гомовератриламином, фенамином, изопропиламином, 4-фенил-2-аминобутиленом, 4-фенил-2-аминобутаном, получены аминоспирты (V). Конденсацией же (1,4-бензодиоксан-2)-2-аминоэтанол с хлорангидридами фенил-, дифенилуксусной, фетил-, дифенилпропионовой кислот получены амиды (IV), которые восстановлены алюмогидридом лития в аминоспирты (V).

* Сообщение IV, см. [1].



Чистота промежуточных и конечных соединений проверена тонкослойной и бумажной хроматографией. Один из компонентов синтеза 4-фенил-2-аминобутилен выявил при ТСХ два пятна с R_f 0,28 и R_f 0,73; эти вещества после препаративного разделения будут подробно изучены. ИК спектры выявили полосы поглощения, характерные для синтезированных соединений. Изучены фармакологические свойства гидрохлоридов конечных амидов (V).

Исследовано влияние препаратов в концентрации 0,05 мм/мл на сокращения изолированного семявыносящего протока крысы, вызванные транмуральным электрическим раздражением органа и адреналином ($1 \cdot 10^{-5}$ г/мл). Действие каждого препарата проверено на 4 семявыносящих протоках. Полученные данные приведены в табл. 3.

Как видно из таблицы, первый представитель изученного ряда не оказывает четкого влияния на симпатические нервные волокна и на адренорецепторы. Препарат с изопропиловым радикалом проявляет четкое симпатолитическое действие, которое у соединений, содержащих фенилпропиловый, дифенилпропиловый и фенилизобутиловый радикалы, становится более выраженным.

Изученные соединения вызывают значительную блокаду адренорецепторов семявыносящего протока, однако это действие длится недолго и только у препарата, содержащего фенилпропиловый радикал, через 60 минут после воздействия наблюдали четкое адренолитическое действие.

Экспериментальная часть

Фенилпропионовая и дифенилпропионовая кислоты получены по [8,9]; гомовератриламины получены по методу [10]; 4-фенил-2-аминобутилен получен восстановлением оксима соответствующего фенилбутенона алюмогидридом лития, а при восстановлении того же оксима в автоклаве в присутствии скелетного никеля при 100 атм и температуре 120° получен 4-фенил-2-аминобутан [11].

ИК спектры сняты на приборе UR-10 в вазелиновом масле.

Конденсация (1,4-бензодиоксан-2)-2-аминоэтанола с хлорангидридами кислот. К 18,7 г (0,096 моля) (1,4-бензодиоксан-2)-2-аминоэтанола в 10 мл абс. бензола и 9,4 г (0,12 моля) пиридина прикапывают при перемешивании 0,096 моля хлорангидрида кислоты. Реакционную смесь кипятят в течение 10—12 часов, охлаждают и промывают соляной кислотой (1:1), 5%-ным раствором соды и водой. Сушат сернокислым на-



R'	Выход, %	Т. пл., °C
CH ₂ C ₆ H ₅	63	—
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	64	—
CH(C ₆ H ₅) ₂	60	118—119
CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	72	142—143
CH ₂ CH(C ₆ H ₅)(C ₆ H ₄ OH)	70	—

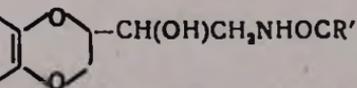
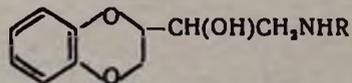


Таблица 1

Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
		най д е н о			в ы ч и с л е н о		
		С	Н	Н	С	Н	Н
264—265/0,9	$C_{18}H_{19}NO_4$	68,72	6,42	6,52	69,00	6,11	6,46
271—272/0,5	$C_{19}H_{21}NO_4$	69,35	6,72	4,07	69,72	6,46	4,27
—	$C_{24}H_{23}NO_4$	74,44	6,05	3,41	74,02	5,95	3,59
—	$C_{25}H_{25}NO_4$	74,60	6,32	3,27	74,43	6,09	3,47
262—263/1	$C_{25}H_{25}NO_5$	71,54	6,12	3,35	71,59	5,96	3,36

Таблица 2



R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	А н а л и з, %						Т. пл. гидрoхлорида, °С
				най д е н о			в ы ч и с л е н о			
				С	Н	Н	С	Н	Н	
H	62	155—156/0,7*	C ₁₀ H ₁₃ O ₃	61,52	6,85	6,99	61,01	6,71	7,17	210—211
CH(CH ₃) ₂	73	—**	C ₁₃ H ₁₉ O ₃	66,05	7,95	5,72	65,83	8,07	5,90	143—145
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	62	210—212/2	C ₁₈ H ₂₁ O ₃	71,82	7,52	4,42	72,23	7,06	4,68	110—111
CH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	62	230—232/1	C ₁₉ H ₂₃ O ₃	73,08	7,50	4,81	72,79	7,39	4,46	132—133
CH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	63	215—217/2	C ₁₉ H ₂₃ O ₃	73,10	7,52	4,13	72,79	7,39	4,46	107—109
CH(CH ₃)CH=CHC ₆ H ₅	40	226—228/1	C ₂₀ H ₂₃ O ₃	74,26	7,40	4,60	73,84	7,07	4,30	94—95
CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	48	220—223/1	C ₂₀ H ₂₃ O ₃	73,72	7,69	4,27	73,39	7,64	4,28	85—87
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (OCH ₃) ₂	42	270—272/2	C ₂₀ H ₂₅ O ₃	67,25	7,02	3,56	66,81	7,28	3,90	211—212
CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	72	—**	C ₂₄ H ₂₉ O ₃	76,49	6,30	3,49	76,76	6,71	3,73	109—110
CH ₂ —CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	56	—**	C ₂₅ H ₃₁ O ₃	76,98	6,34	3,69	77,11	6,75	3,59	98—100
CH ₂ CH ₂ CH(C ₆ H ₅)(C ₆ H ₄ OH)	67	—**	C ₂₅ H ₂₇ O ₄	74,35	6,52	3,39	74,12	6,71	3,65	141—142

* Вещество в литературе [2] упоминается, однако физико-химические константы отсутствуют.

Кристаллическое вещество, т. пл. 56—57, описано в литературе [2]. Получено для сравнения фармакологических свойств.

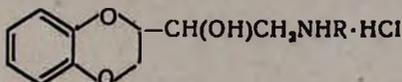
** При перегонке разлагаются.

трием, отгоняют растворитель, остаток кристаллизуют из смеси бензол—петролейный эфир (1:3) или перегоняют в вакууме (табл. 1). Чистота проверена ТСХ на окиси алюминия II степени активности. Подвижная фаза абс. бензол—абс. ацетон (4:1) R_f в пределе 0,60—0,70. ИК спектры 1580 (бензольное кольцо), 1640 (C=O), 3200 (NH), 3600 $см^{-1}$ (OH).

Восстановление амидов. К 0,7 г (0,02 моля) алюмогидрида лития в 25 мл абс. эфира при перемешивании прикапывают 0,009 моля амида в 80 мл абс. бензола. Смесь кипятят в течение 10 часов. Затем при охлаждении прикапывают 15 мл 10%-ного раствора едкого натра. Смесь фильтруют, осадок промывают абс. эфиром, сушат сернистым натрием и переводят в гидрохлорид (табл. 2), который перекристаллизовывают из смеси абс. спирт—абс. эфир (1:2). ИК спектры 1580 (бензольное кольцо), 3200 $см^{-1}$ (NH).

Таблица 3

Действие *N*-арилалкиламинопроизводных бензодиоксана на сокращения семявыносящего протока крысы



R	Симпатолитическое действие (уменьшение сокращений протока, вызванных трансмуральным электрическим раздражением, в % к контролю)		Адренолитическое действие (уменьшение амплитуды сокращений протока, вызванных адреналином, в % к контролю)	
	через 10 минут	через 60 минут	через 10 минут	через 60 минут
H	22±26,7	17±27,9	*135±238,5	21±36,5
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	55±23,2	12±18,4	44±46	31±55,9
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	82±25,1	43±18,4	69±41,9	*107±93,5
CH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	71±42,6	41±17,8	47±50,5	*119±149,5
CH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	92±7,9	68±18,7	91±12,7	65±31,1
CH(CH ₃)CH=CHC ₆ H ₅	95±2,8	83±15,2	94±12	—
CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	93±5	60±19,3	99±1,5	*19±24,5
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (OCH ₃) ₂	70±23	59±29	55±22,8	57±27
CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	75±74	65±36,8	—	*144±194,3
CH ₂ CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	74±27,6	80±21,6	54±55,6	53±63,2
CH ₂ CH ₂ CH(C ₆ H ₅)(C ₆ H ₄ OH)	68±10,4	46±39,7	39±74,7	40±69,9

* Увеличение сокращений протока, вызванных адреналином в % к контролю.

Конденсация (1,4-бензодиоксан-2)-2-хлорэтанола с аминами. Смесь 4,2 г (0,02 моля) (1,4-бензодиоксан-2)-2-хлорэтанола, 0,04 моля амина и 1,9 г (0,012 моля) йодистого калия в 100 мл абс. толуола нагревают в запаянной трубке 12 часов. По окончании фильтруют, фильтрат подкисляют соляной кислотой (1:1), кислый водный раствор обрабатывают со-

дой и экстрагируют эфиром (2—3 раза по 50 мл). Экстракт сушат сернокислым натрием, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме (табл. 2). ИК спектры 1580 (бензольное кольцо), 3200 (NH), 3600 см^{-1} (OH). Гидрохлориды перекристаллизовывают из смеси абс. спирт—абс. эфир (1:2).

Чистота полученных аминоспиртов проверена восходящей бумажной хроматографией на бумаге ленинградской фабрики марки «с» в системе бутанол—уксусная кислота—вода (10:1:3). R_f варьирует в пределах 0,66—0,78. Полученные аминоспирты—вязкие масла; в табл. 2 приведены физико-химические константы оснований и гидрохлоридов.

ԲԵՆԶՈԴԻՈՔՍԱՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

V. (1,4-ԲԵՆԶՈԴԻՈՔՍԱՆ-2)-2-ԱՄԻՆԱԷԹԱՆՈԼԻ ՄԻ ՔԱՆԻ N-ԱՐԻԼԱԿԻԼԱՄԻՆԱՍՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ղ. Մ. ԱՎԱԿՅԱՆ և Ա. Ս. ԾԱՏԻՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Կենսաբանական հատկությունները ուսումնասիրելու համար (1,4-բենզոդիոքսան-2)-2-ամինաէթանոլի և արոմատիկ թթուների փոխազդամար ստացված են ամիններ, որոնք վերականգնված են մինչև համապատասխան ամիններ: (1,4-Բենզոդիոքսան-2)-2-ըլորէթանոլի և ալկիլամինների փոխազդամար ստացված են N-արիլալկիլամինատեղակարգված (1,4-բենզոդիոքսան-2)-2-ամինաէթանոլի ածանցյալներ:

DERIVATIVES OF BENZODIOXANS

V. SOME N-ARYLALKYLAMINE DERIVATIVES OF (1,4-BENZODIOXAN-2)-2-AMINOETHANOL

E. A. MARKARIAN, S. O. VARTANIAN, O. M. AVAKIAN and A. S. TSATINIAN

By the interaction of (1,4-benzodioxan-2)-2-aminoethanol with chloranhydrides of aromatic acids amides have been obtained which have been reduced by LiAlH_4 to the corresponding amines. Substituted derivatives of (1,4-benzodioxan-2)-2-aminoethanol are also synthesized. Hydrochlorides of these amines display sympatholytic and adrenolytic activity.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Э. А. Маркарян и С. О. Вартамян, Арм. хим. ж., 25, 782 (1972).
2. Англ. пат. 6,404, 283 13/II—1963, 14/VIII—1964, [С. А. 62, 5283 (1965)].
3. А. Л. Минджоян, Э. А. Маркарян, Р. А. Алексанян, Г. А. Хоренян, Р. С. Балаян, Ж. С. Арутюнян, Арм. хим. ж., 24, 704 (1971).

4. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, О. М. Авакян, А. С. Цатинян, Арм. хим. ж., 24, 792 (1971).
5. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, С. Х. Геворкян, Н. Е. Аюкян, Л. Х. Хачумян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 18, 297 (1965).
6. F. de Marchi, C. A. Cossa, C. F. Sticco, Gazz. chim, Ital, 95 (12), 1447 (1965); [C. A., 67, 9074b (1967)].
7. C. R. Valter, J. Am. Chem. Soc., 74, 5185 (1952).
8. E. Shwenk, D. Papa, J. Org. Chem., 11, 800 (1946).
9. F. H. Marquort, Helv. Chim. Acta, 48, 1486 (1965).
10. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Л. П. Соломина, Т. М. Мартиросян, ХГС, 1970, 1670.
11. H. M. Huffman, M. H. Eaton, G. D. Ollver, J. Am. Chem. Soc., 70, 2812 (1948).