

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИОКСАНА

XII. N-АРИЛАЛКИЛАМИНОПРОИЗВОДНЫЕ 5(8)-ГИДРОКСИ(1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2-ИЛ)-1-ЭТИЛАМИНА

С. О. ВАРТАНЯН, А. С. АВАКЯН, Э. А. МАРКАРЯН, А. В. ПОГОСЯН
 и Р. М. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

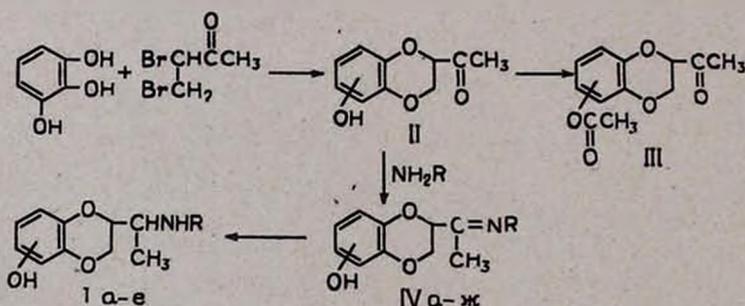
Поступило 7 V 1980

С целью изучения биологических свойств взаимодействием 5(8)-гидрокси-2-ацетил-1,4-бензодиоксана (II) с арилалкиламинами получены основания Шиффа IV, которые восстановлены до аминов I. Изучены коронарорасширяющая, адreno- и симпатолитическая активности гидрохлоридов I.

Табл. 1, библ. ссылок 3.

Ранее синтезированные N-арилалкиламинопроизводные (1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этиламина показали высокую адрено- и симпатолитическую активность [1]. В продолжение исследований нами синтезированы новые производные бензодиоксана, содержащие в ароматическом кольце гидроксильную группу.

Синтез N-замещенных производных 5(8)-гидрокси(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этиламина (I) осуществлен по следующей схеме:



- а. R = H, б. R = CH₂CH₂C₆H₅, в. R = $\begin{matrix} \text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$, г. R = $\begin{matrix} \text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$,
 д. R = CH₂CH₂CH(C₆H₅)₂, е. R = $\begin{matrix} \text{CHCHCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 \\ | \quad | \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{matrix}$, ж. R = OH

Конденсацией пирогаллола с 3,4-дибром-2-бутаном в присутствии карбоната калия получен 5(8)-гидрокси-2-ацетил-1,4-бензодиоксан (II) с 52% выходом.

В результате этой конденсации теоретически ожидалось получение изомерных кетонов, содержащих гидроксильную группу в положениях 5 или 8. Полученное нами соединение может представлять собой как один из изомеров, так и их смесь. Попытка разделения II и его ацетильного производного III методом дробной кристаллизации не увенчалась успехом: во всех случаях получались вещества с постоянными температурами плавления. Хроматографирование в ряде систем на различных адсорбентах выявляло одно пятно, поэтому следует полагать, что мы имели один из изомеров кетона II. Однако работа по установлению структуры II и направленной синтезу отдельных изомеров (5- и 8-гидрокси-) продолжается.

Для известных в литературе аналогичных производных 1,4-бензодиоксана, имеющих заместители в бензольной и диоксановой части молекулы, в большинстве случаев указывается на неопределенное положение заместителей [2].

Взаимодействием кетона II с арилалкиламинами в абс. бензоле получены основания Шиффа IV, которые без выделения каталитически восстановлены до аминов I.

Амин Ia был получен с 53% выходом при восстановлении IVж смесью эквимольных количеств катализаторов никеля Ренея и Адамса, поскольку использование каждого в отдельности приводило в более низким выходам.

Данные ИК и масс-спектров, элементного анализа и хроматографирования в тонком слое подтверждают строение и чистоту полученных веществ.

Изучены фармакологические свойства гидрохлоридов I.

На изолированном семявыносящем протоке крысы по [3] установлено, что гидрохлориды Ia-e оказывают умеренное симпатолитическое и адреномиметическое действия. Препараты Ib и Id вызывают невыраженную блокаду на нейрональный захват ^3H -норадреналина предсердия крысы.

Исследования коронарорасширяющей активности этих соединений показали, что они указанным свойством не обладают.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле, масс-спектры—на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца, ТСХ—на силиколовых пластинках марки UV-240, проявитель—пары йода.

5(8)-Окси-2-ацетил-1,4-бензодиоксан (II). К 12,6 г (0,1 моля) пирогаллола в 100 мл абс. ацетона в атмосфере азота двумя порциями прибавляют 41,4 г (0,3 моля) сухого поташа и медленно прикапывают 23,0 г (0,1 моля) 3,4-дибром-2-бутанона в 100 мл абс. ацетона. Смесь на-

грсают 9—10 ч, охлаждают, отфильтровывают и тщательно промывают осадок ацетоном. Из фильтрата отгоняют досуха ацетон, к остатку прибавляют 100 мл 10% раствора едкого натра и промывают эфиром. Водный раствор подкисляют разбавленной соляной кислотой (1:3), экстрагируют эфиром и сушат над сернистым натрием. После отгонки растворителя остаток растворяют в 50 мл абс. эфира и при охлаждении медленно прибавляют к 200 мл петролейного эфира. Выпадают кристаллы светло-желтого цвета. Перекристаллизовывают из смеси эфир-гексан (1:3), т. пл. 145—146°. выход 10 г (52%). Найдено %: С 61,50; Н 5,30. $C_{10}H_{10}O_4$. Вычислено %: С 61,88; Н 5,15. ТСХ в системе бензол—ацетон (4:7), R_f 0,74. ИК спектр, cm^{-1} : 3320 (ОН), 1710 (C=O), M^+ (масс-спектрально) 194.

5(8)-Ацетокси-2-ацетил-1,4-бензодиоксан (III) получен взаимодействием II с хлористым ацетилом. Выход 60%, т. пл. 153—154° (эфир—петролейный эфир, 1:3). Найдено %: С 61,00; Н 5,35. $C_{12}H_{12}O_5$. Вычислено %: С 61,01; Н 5,08. R_f 0,58 (бензол-ацетон, 4:1).

5(8)-Гидрокси-1,4-бензодиоксан-2-ацетоксим (IV ж) получен взаимодействием II с солянокислым гидроксильмином в присутствии углекислого натрия. Выход 69%, т. пл. 120—121° (эфир—петролейный эфир, 1:3). Найдено %: С 56,96; Н 5,20; N 6,45. $C_{10}H_{11}NO_4$. Вычислено %: С 57,46; Н 5,30; N 6,68. R_f 0,78 (бензол-ацетон, 4:7). ИК спектр, cm^{-1} : 1640 (C=N), 3500—3200 (ОН ассоц.).

5(8)-Гидрокси(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этиламин (Ia). В колбу помещают 4,1 г (0,2 моля) IV ж, 0,2 г катализатора Адамса и 0,2 г скелетного никеля в 60 мл абс. спирта и пропускают ток водорода при 30—35° до насыщения. Отфильтровывают, отгоняют растворитель, остаток обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода. Выделившийся гидрохлорид перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир (1:3), т. пл. 149—150°. Выход 2,2 г (53,7%). Найдено %: N 5,68; Cl 14,92. $C_{10}H_{14}NO_2Cl$. Вычислено %: N 6,04; Cl 15,32. R_f 0,78. ИК спектр основания, cm^{-1} : 3200—3600 (ОН и NH ассоц.), 1610, 1500 (C=C аром.) M^+ (масс-спектрально) 195.

N-Замещенные производные 5(8)-гидрокси(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этиламина (I б-е). Бензольный раствор 0,02 моля II и 0,02 моля соответствующего амина кипятят в аппарате Дина-Старка до прекращения выделения воды (примерно 8—10 ч). Отгоняют растворитель, остаток растворяют в абс. спирте, прибавляют 0,3 г катализатора Адамса и пропускают в систему водород при 40—50° до насыщения. Отфильтровывают, отгоняют растворитель, остаток обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода. Выделившийся гидрохлорид перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир (1:3) и действием 5% водного раствора аммиака вновь переводят в основание. ИК спектр, cm^{-1} : 3200—3600 (ОН и NH ассоц.)

Амины I б-е охарактеризованы в виде гидрохлоридов (табл.).

Гидрохлориды N-арилалкиламинопроизводных 5(8)-гидрокси-(1,4-бензодioxан-2-ил)-1-этиламина (16-е)

R	Выход, %	Найдено, %		Вычислено, %		Т. пл., °C	R _f *
		N	Cl	N	Cl		
б. CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	41	4,36	10,69	4,16	10,56	117—118	0,70
в. CHCH ₂ C ₆ H ₅	40	4,02	9,83	3,86	9,80	107—108	0,63
г. $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	39	5,37	7,58	3,08	7,81	128—129	0,55
д. CH ₂ CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	42	2,92	8,53	3,28	8,79	75—76	0,68
е. $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CHCHCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	35	4,05	10,01	3,95	10,09	125—126	0,58

* Бутанол—уксусная кислота—вода, 20:1:3.

ԲԵՆԶՈՂԻՕԲՍԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XII. 5(8)-ԶԻՐՈՑՄԻ-(1,4-ԲԵՆԶՈՂԻՕԲՍԱՆ-2-ԻԼ)-1-ԷԹԻԼԱՄԻՆԻ N-ԱՐԻԼԱԿԻԼԱՄԻՆ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԿՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ,
Հ. Վ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ և Բ. Մ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Կենսաբանական հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով 5(8)-հիդրոքսի-2-ացեթիլ-1,4-բենզոզիոքսանի և մի շարք արիլակիլամինների փոխազդմամբ սինթեզվել են Շիֆի հիմքեր, որոնց վերականգնումից ստացված են համապատասխան ամիններ: Հետազոտվել են նրանց հիդրոքսիլոնների ադրենո- և սիմպատոլիթիկ հատկությունները:

BENYODIOXANE DERIVATIVES

XII. N-ARYLALKYLAMINE DERIVATIVES OF 5(8)-HYDROXY(1,4-BENZO-DIOXAN-2-YL)-1-ETHYLAMINE

S. O. VARTANIAN, A. S. AVAKIAN, E. A. MARKARIAN, A. V. POGOSSIAN
and R. M. VARTANIAN

Several Schiff bases have been synthesized by the interaction of 5(8)-hydroxy-2-acetyl-1,4-benzodioxane and a number of arylalkylamines. The obtained bases have been subsequently reduced to the corresponding amines. The adrenolytic and sympatholytic properties of the latter compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Э. А. Маркарян; С. О. Вартамян, О. М. Авакян, А. С. Цатинян, Арм. хим. ж., 28, 323 (1975).
2. R. Howe, B. Rao, J. Med. Chem., 13, 169 (1970).
3. О. М. Авакян, Биол. ж. Армении, 21, 6 (1968).