

УДК 547.841+547.335,2+541.69

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИОКСАНА

ХIII. НЕКОТОРЫЕ N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1-[1-(1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2-ИЛ)-1-ЭТОКСИ]-3-АМИНО-2-ПРОПАНОЛА

С. О. ВАРТАНЯН, А. С. АВАКЯН, Э. А. МАРКАРЯН,
 А. С. ЦАТИНЯН и К. Ж. МАРКАРЯН

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

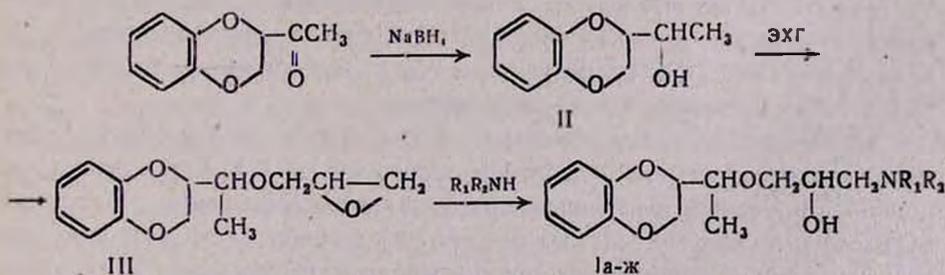
Поступило 3 VII 1980

С целью изучения биологических свойств синтезированы N-замещенные производные 1-[1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этокси]-3-амино-2-пропанола взаимодействием ряда аминов с эпоксиэфиром III. Последний получен конденсацией 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этанола с эпихлоргидрином. Изучены α - и β -адрено- и симпатолитические, а также антиаритмические свойства гидрохлоридов I.

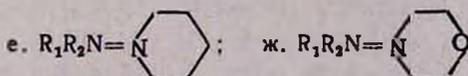
Табл. 1, библиограф. ссылок 4.

К группе веществ, обладающих выраженной β -адренолитической активностью, относятся соединения, в которых аминопропанольный фрагмент связан со всевозможными ароматическими и гетероциклическими системами кислородным мостиком [1]. В настоящей работе представлены подобные структуры, содержащие в качестве гетероцикла 1,4-бензодиоксан.

Синтез указанных соединений I осуществлен по схеме

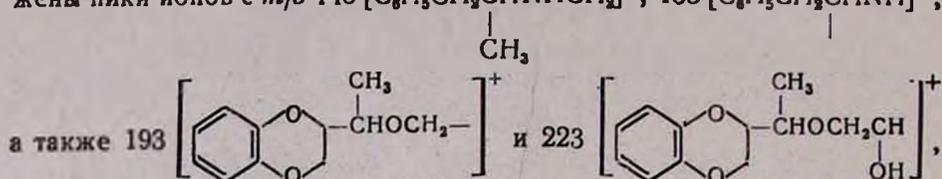


- а. $R_1=R_2=C_2H_5$; б. $R_1=H, R_2=CH(CH_3)_2$; в. $R_1=H, R_2=C(CH_3)_3$
 г. $R_1=H, R_2=CH(CH_3)CH_2C_6H_5$; д. $R_1=H, R_2=CH(CH_3)CH_2CH_2C_6H_5$



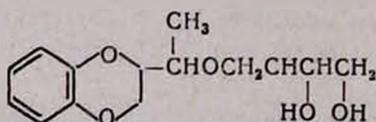
В качестве исходного продукта использовали ранее синтезированный нами 2-ацетил-1,4-бензодиоксан [2], который был восстановлен боргидридом натрия до 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этанола (II). Исходя из алкоголята натрия II и эпихлоргидрина получен эпоксиэфир III, взаимодействием которого с первичными и вторичными аминами в изопропиловом спирте в присутствии каталитических количеств воды синтезированы аминоспирты I.

Раскрытие эпоксидного кольца происходит только в одном направлении, что доказано данными ПМР и масс-спектрологии. В ПМР спектре I г, например, обнаружены следующие сигналы; δ , м. д.: 0,8—1,3 (6H, 2CH₃), 2,4—2,6 (7H, CH, CH₂NHCH₂CH), 3,3—3,4 (3H, диоксановое кольцо), 3,7-4,0 (4H, CH₂CHOH), 6,6 (4H, H-аромат.), 7,0 (5H, C₆H₅). В масс-спектре того же соединения, кроме молекулярного иона M⁺ 371, обнаружены пики ионов с *m/e* 148 [C₆H₅CH₂CHNCH₃]⁺, 133 [C₆H₅CH₂CHNH]⁺,



характерные для всех веществ приведенного ряда. Осколка с *m/e* 340 [M-CH₂OH] не обнаружено, что еще раз доказывает вышеприведенную схему раскрытия эпоксидного цикла. В ИК спектрах I г и всех синтезированных соединений I обнаружены полосы поглощения, характерные для ассоциированных OH и NH групп (3200—3400 см⁻¹) и C=C связи ароматического кольца (1500, 1600 см⁻¹).

Показано, что изучаемая реакция сопровождается образованием 1-[(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этокси]-2,3-пропандиола (6—8%).



Данные ПМР, ИК и масс спектрологии, элементный анализ и хроматографирование в тонком слое подтверждают строение и чистоту полученных веществ. ТСХ. на силуфоле I г и Id в ряде систем выявила два пятна, что соответствует диастереомерам.

Изучены фармакологические свойства гидрохлоридов I (а-ж). Симпато- и адренолитическое действия проверены по [3]. Установлено, что наиболее активным в изученном ряду является соединение с фенилизобутильным радикалом. Остальные кратковременно блокируют симпатические нервные окончания и не оказывают существенного влияния на адренорецепторы.

Противоаритмические свойства гидрохлоридов I а-г, е испытывались по [4]. Опыты показали, что соединение I е в дозах 3 и 5 мг/кг обладает способностью кратковременно (7—15 мин) предупреждать нарушение сердечного ритма, повышать порог фибрилляции предсердий. Осталь-

ные соединения не проявляют выраженного противоритмического действия.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле, масс-спектры—на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца, ПМР спектры—на приборе «Varian» в CCl_4 при 60 МГц. ТСХ проведена на силиколовых пластинках марки UV-240 в системе бутанол—уксусная кислота—вода, 5 : 4 : 4, проявитель—пары йода.

1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1-этанол (II). К 17,8 г (0,1 моля) 2-ацетил-1,4-бензодиоксана в 300 мл абс. метанола при перемешивании и охлаждении до 0° прибавляют маленькими порциями 1,89 г (0,05 моля) боргидрида натрия. Перемешивают 1 ч при комнатной температуре и подкисляют разбавленной серной кислотой (1 : 20) до pH 3—4, отгоняют метанол, к остатку прибавляют 100 мл воды и маслообразный продукт экстрагируют эфиром. Сушат над серноокислым натрием, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме при 138—140°/3 мм. Выход 16,0 г (88,8%), R_f 0,55 (бензол—ацетон, 4 : 3). Найдено %: С 66,51; Н 6,82. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено %: С 66,65; Н 6,77. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3530—3330 (ОН).

1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1-(2,3-эпоксипроокси)этан (III). К 18,0 г (0,1 моля) II, растворенного в 100 мл абс. толуола, при перемешивании и нагревании маленькими порциями прибавляют 2,3 г (0,1 г-ат) натрия. Нагревают 6 ч, прикапывают 9,2 г (0,1 моля) эпихлоргидрина и продолжают нагревание еще 6—8 ч. Выпавшие кристаллы хлористого натрия отфильтровывают, промывают 50 мл толуола. Фильтрат 2—3 раза промывают водой и сушат над серноокислым натрием. Отгоняют растворитель, маслообразный остаток кристаллизуют. Выход 14,2 г (60,1%), т. пл. 98—100° (эфир—петролейный эфир, 2 : 1). Найдено %: С 66,21; Н 6,90. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено %: С 66,08; Н 6,82. R_f 0,78 (бензол—ацетон, 4 : 1), $[\text{M}^+]$ 236 (масс-спектрометрически).

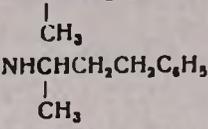
N-Замещенные производные 1-[1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этокси]-3-амино-2-пропанола (I а-ж). 4,6 г (0,02 моля) эпоксиэфира III и 0,04 моля соответствующего амина в 80 мл изопропилового спирта в присутствии каталитических количеств воды нагревают 8—10 ч при 100—120° (в случае легколетучих аминов реакцию проводят в запаянной ампуле). Отгоняют растворитель, остаток растворяют в абс. эфире, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из абс. эфира. Они представляют собой 1-[1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этокси]-2,3-пропандиол, т. пл. 104—105°. Выход 6—8%. Найдено %: С 61,53; Н 7,12. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$. Вычислено %: С 61,41; Н 7,10. R_f 0,51 (бензол—ацетон, 4 : 1), $[\text{M}^+]$ 254 (масс-спектрометрически).

Фильтрат обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода. Выделившийся маслообразный гидрохлорид растворяют в воде, подщелачивают углекислым натрием и экстрагируют эфиром. Сушат, отгоняют

растворитель и непрореагировавший амин, маслообразный остаток не перегоняют из-за разложения. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3500—3200 (ОН и NH ассоц). Из оснований получают гидрохлориды (ингроскопичные кристаллические вещества) и оксалаты (табл.).

Таблица

N-Замещенные производные 1-[1-(1,4-бензодиазан-2-ил)-1-этокси]-3-амино-2-пропанола

Соединение	NR ₂ R ₃	Выход, %	Найдено, %			Вычислено, %			R _i	Т. пл., оксалата, °C
			C	H	N	C	H	N		
Ia	N(C ₂ H ₅) ₂	60	65,87	8,62	4,45	65,99	8,79	4,52	0,42	
Iб	NHCH(CH ₃) ₂	65	65,31	8,42	4,51	65,06	8,53	4,73	0,69	79—80
Iв	NHC(CH ₃) ₃	61	65,71	8,80	4,50	65,99	8,79	4,52	0,75	143—144
Iг	NHCHCH ₂ C ₆ H ₅	46	71,52	7,49	3,60	71,13	7,87	3,75	0,55; 0,75	66—67
Iд		55	71,66	8,10	3,63	72,00	8,20	3,90	0,65; 0,78	188—189
Iе		62	67,41	8,32	4,12	67,26	8,46	4,35	0,55	73—74
Iж		58	67,29	6,97	4,61	66,90	7,10	4,40	0,63	*

* Т. пл. пикрата 73—80°.

ԲԵՆԶՈՂԻԹՔՍԱՆԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XIII. 1-[1-(1,4-բենզոդիօքսան-2-իլ)-1-էթօքսի]-3-ամինա-2-պրոպանոլի սի քալի N-ՏԵՂԱԿԱԿԱՍ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

Ա. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ,
Ա. Ս. ԾԱՏԻՆՅԱՆ և Կ. Ժ. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Կենսաբանական հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են 1-[1-(1,4-բենզոդիօքսան-2-իլ)-1-էթօքսի]-3-ամինա-2-պրոպանոլի N-տեղակալված մի քանի ածանցյալներ էպօքսիեթերի և մի շարք ամինների փոխադրմամբ: Հետազոտված են ստացված հիդրոքլորիդների հակաարիթմիկ և α , β -ադրենո- և սիմպաթոլիտիկ հատկությունները:

BENZODIOXANE DERIVATIVES

XIII, SOME N-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 1-[1-(1,4-BENZODIOXAN-2-YL)-1-ETHOXY]-3-AMINO-2-PROPANOL

S. O. VARTANIAN, A. S. AVAKIAN, E. A. MARKARIAN, A. S. TSATINIAN
and K. Zh. MARKARIAN

Several N-substituted derivatives of 1-[1-(1,4-benzodioxan-2-yl)-1-ethoxy]-3-amino-2-propanol have been synthesized by the interaction of epoxyethers and amines with the purpose of investigating their biological properties.

The antirhythmic, α,β -adrenolytic and sympatholytic properties of the hydrochlorides of the title compounds have been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. V. Crowter, L. H. Smith, J. Med. Chem., 11, 1009 (1968).
2. Э. А. Маркарян, С. О. Вартамян, О. М. Авакян, А. С. Цатинян, Арм. хим. ж., 28, 323 (1975).
3. О. М. Авакян, Биол. ж. Армении, 21, 8 (1968).
4. Г. Берн, Функция химических передатчиков вегетативной нервной системы, ИЛ, М., 1961, стр. 45.