

1-(2,2-ԴԻՄԵԹԻԼՏԵՏՐԱԼԻԴՐՈՊԻՐԱՆԻԼ-4)-ԲՈՒՏԱՆԴԻՈՆ-1,3-Ի
ՍՏԱՑՄԱՆ ԵՂԱՆԱԿ

Ռ. Ս. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ռ. Ս. ՇԱԳԻՆՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Առաջարկված է տետրահիդրոպիրանային շարքի β-դիկետոնի 1-(2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրանիլ-4)-բուտանդիոն-1,3-ի ստացման եղանակ ել-նելով 2,2-դիմեթիլ-4-էթինիլտետրահիդրոպիրան-4-ոլից:

A METHOD OF SYNTHESIS OF 1-(2,2-DIMETHYLTETRAHYDRO-
PYRANYL-4)-BUTHANEDIONE-1,3

R. S. VARTANIAN, R. S. SHAGINIAN and S. A. VARTANIAN

A method for the preparation of 1-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4)-buthanedione-1,3 from 2,2-dimethyl-4-ethynyltetrahydropyran-4-ol has been proposed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. С. Вартамян, Ж. В. Казарян, С. А. Вартамян, ХГС, 3, 309 (1979).
2. Р. С. Вартамян, Ж. В. Казарян, С. А. Вартамян, ХГС, 4, 466 (1979).
3. Р. С. Вартамян, Ж. В. Казарян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 33, 163 (1980).
4. И. Н. Назаров, И. Л. Котляревский, Ф. В. Рябенко, Изв. АН СССР, ОХН, 960 (1956).
5. E. J. Corey, J. William Suggs, Tetr. Lett., 31, 2647 (1975).

Армянский химический журнал, т. 35, № 10, стр. 674—679 (1982 г.)

УДК 547.587.12+547.586.2

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОЛОКИСЛОТ

XXXI. СИНТЕЗ N-β-ГИДРОКСИЭТИЛ- и N-β-ХЛОРЕТИЛАМИНОЭТИЛОВЫХ
ЭФИРОВ АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ И АРИЛЦИКЛОПЕНТАН-
КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

С. А. МИНАСЯН, В. М. НАЗАРЯН, Ф. Г. АРСЕНЯН,
Г. М. ПАРОНИКЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

Поступило 31 VII 1981

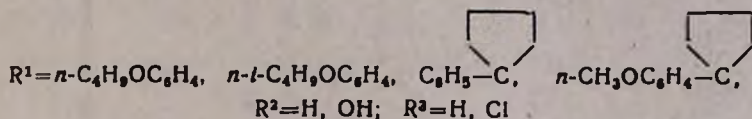
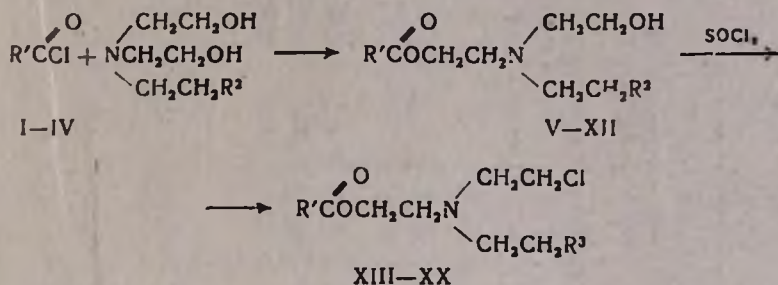
Синтезированы N-β-гидроксиэтил- и N-β-хлорэтиламиноэтиловые эфиры алкоксибензойных и арилциклопентанкарбонových кислот. Изучена противоопухолевая, мутагенная, противосудорожная и анальгетическая активность указанных соединений.

Табл. 2, библ. ссылок 4.

Аминоэфиры алкоксибензойных [1] и арилциклопентанкарбонových кислот [2] известных как вещества с высокой биологической активностью. Однако в литературе отсутствуют данные о подобных эфирах, содержащих N-β-гидроксиэтильные или N-β-хлорэтильные заместители у азота, влияние же последних на противоопухолевую активность в различных соединениях общеизвестно [3].

В настоящей работе описаны синтез и биологические свойства некоторых аминоэфиров *n*-бутокси- (I) и *n*-изобутокси- (II) бензойных кислот, а также фенилциклопентан- (III) и *n*-метоксифенилциклопентан- (IV) карбоновых кислот.

Конденсацией хлорангидридов вышеуказанных кислот I—IV с триэтанол амином и *N*-этилдиетанол амином, взятым в избыточном количестве [4], получены *N*-β-гидроксиэтиламиноэтиловые эфиры V—XII.



В основном гидроксиэтильные аналоги—вязкие высококипящие жидкости, которые при перегонке частично разлагаются, поэтому некоторые из них охарактеризованы в виде солей (табл. 1). Замещение гидроксильных групп на хлор осуществлено хлористым тиоилом, при этом образовавшиеся аминоэфиры выделяются в виде гидрохлоридов (табл. 2).

Исследована противоопухолевая, мутагенная, обезболивающая и противосудорожная активность синтезированных соединений V—XX.

Исследования противоопухолевой активности показали, что соединения IX, XVII, XVIII и XIX подавляют рост саркомы 45 на 30—59%, а XX—на 60—70%. Эти соединения тормозят также рост саркомы 180 на 30—59%. Наиболее выраженное антибластическое действие на асцитную карциному Эрлиха оказывают соединения XIX и XX, которые увеличивают продолжительность жизни животных на 67—79%.

Результаты изучения мутагенной активности по треониновому и лизиновому локусам показали, что соединения XI, XVII, XVIII и XIX проявляют высокую активность. Наиболее активным среди них является XIX, индуцирующий мутации по треониновому и лизиновому локусам соответственно в 840 и 769 раз больше контроля (спонтанной мутации) и по активности превосходящий контрольный мутаген—азотистый иприт.

Исследование анальгетических свойств, проведенное Власенко, показало, что XIII и XIV проявляют слабую анальгетическую активность. Эти же соединения обладают заметным местноанестезирующим действием.

Изучение противосудорожных свойств синтезированных соединений, проведенное Мелконян, показало, что они выражены очень слабо или вовсе отсутствуют.

N-Этил, N,β-оксиптил- и бис-N,β-оксиптиламиноэтиловые эфиры V—XII

Таблица 1

Соединение	R ¹	R ²	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Найдено, %			Вычислено, %			R _f	Т. пл., °C
					С	Н	N	С	Н	N		
V	<i>n</i> -C ₄ H ₉ OC ₂ H ₄	H	64	155—159/0,2	65,68	8,61	4,68	65,99	8,79	4,53	0,48	84—86*
VI	<i>n</i> - <i>i</i> -C ₄ H ₉ OC ₂ H ₄	H	60	126—128/0,1	65,76	8,50	4,23	65,99	8,79	4,53	0,42	84—86**
VII	 C ₂ H ₅ —C	H	66	140—142/0,1	71,14	8,80	4,46	70,78	8,91	4,59	0,58	94—96**
VIII	<i>n</i> -CH ₃ OC ₂ H ₄ — 	H	59	166—170/0,2	68,21	8,52	4,42	68,03	8,71	4,21	0,52	80—82*
IX	<i>n</i> -C ₄ H ₉ OC ₂ H ₄	OH	95	—	54,48	7,48	3,58	54,93	7,04	3,37	0,34	100—101**
X	<i>n</i> - <i>i</i> -C ₄ H ₉ OC ₂ H ₄	OH	98	—	54,67	7,22	3,48	54,93	7,04	3,37	0,31	82—83**
XI	 C ₂ H ₅ —C	OH	94	—	58,22	7,41	3,28	58,36	7,11	3,41	0,46	78—80**
XII	<i>n</i> -CH ₃ OC ₂ H ₄ — 	OH	93	—	57,42	7,17	3,03	57,13	7,08	3,17	0,41	82—84*

* Гидрохлорид, ** Оксалат.

Таблица 2

Гидрохлориды N-этил,N-β-хлорэтил- и бис-N-β-хлорэтиламиноэтиловые эфиры XIII—XX

Соединение	R ¹	R ²	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %				Вычислено, %			
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
XIII	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{OC}_2\text{H}_4$	H	70	93—95	56,38	7,79	3,65	19,84	56,04	7,47	3,84	19,46
XIV	$n\text{-}i\text{-C}_4\text{H}_9\text{OC}_2\text{H}_4$	H	70	106—108	56,10	7,20	3,88	19,30	56,04	7,47	3,84	19,46
XV	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}$ 	H	69	130—132	59,70	7,84	4,11	19,47	59,99	7,55	3,88	19,69
XVI	$n\text{-CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4\text{-C}$ 	H	69	103—105	59,01	7,91	3,89	17,75	58,76	7,52	3,60	17,74
XVII	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{OC}_2\text{H}_4$	Cl	65	95—97	51,35	6,90	3,78	26,24	51,20	6,57	3,51	26,67
XVIII	$n\text{-}i\text{-C}_4\text{H}_9\text{OC}_2\text{H}_4$	Cl	61	101—102	51,31	6,72	3,92	26,18	51,20	6,57	3,51	26,67
XIX	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}$ 	Cl	71	93—95	54,36	6,08	3,27	26,62	54,76	6,38	3,55	26,94
XX	$n\text{-CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4\text{-C}$ 	Cl	52	98—99	54,03	6,88	3,21	24,82	53,72	6,64	3,30	25,04

Экспериментальная часть

ИК спектры снимались на спектрографе UR-10. Чистота полученных веществ проверялась ТСХ на «Silufol UV-254» в системе бензол—ацетон (3:2), а обнаружение пятен—с помощью ультрахемоскопа или парами йода.

N-Этил-, N-β-оксиэтил- и бис-N-β-оксиэтиламиноэтиловые эфиры V—VII. К 0,1 моля хлорангидрида соответствующей кислоты в 50 мл абс. бензола при комнатной температуре медленно добавляют 0,2 моля этилдизетаноламина или триэтанололамина в 80 мл бензола, при этом температура реакционной смеси поднимается до 40—50°. После добавления амина смесь нагревают на водяной бане 5—7 ч, отфильтровывают образовавшийся гидрохлорид аминок спирта и несколько раз промывают бензолом. Из фильтрата отгоняют растворитель и в вакууме (1—2 мм) отгоняют непрореагировавшие хлорангидрид и аминок спирт. Оставшийся аминокэфир достаточно чист и его можно использовать в следующей стадии. Для очистки аминокэфиры перегоняют в вакууме или выделяют в виде солей, которые перекристаллизовывают из этилового спирта (табл. 1).

ИК спектры, ν , см^{-1} : 1750—1760 ($\text{C}=\text{O}$), 3450—3470 (OH).

N-Этил-, N-β-хлорэтил- и бис-N-β-хлорэтиламиноэтиловые эфиры XIII—XX. К раствору 0,1 моля N-этил-, N-β-оксиэтил- или бис-N-β-оксиэтиламиноэтилового эфира (V—VII) в 50 мл безводного хлороформа прибавляют 0,13 моля (или 0,26 моля) хлористого тионила в 50 мл хлороформа. Затем смесь кипятят на водяной бане 1—2 ч до прекращения выделения газов. После отгонки хлороформа избыток хлористого тионила удаляют на водяной бане в вакууме водоструйного насоса. Оставшуюся вязкую массу растворяют в ацетоне и осаждают абс. эфиром. Выпавшие кристаллы дважды перекристаллизовывают из этилового спирта (табл. 2).

ՅՆՆՈՒԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԱՇԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XXXI. ԱՎՈՔՍԻԲԵՆՁՈՅԱԿԱՆ ԵՎ ԱՐԻՆԿԻՎՈՊԵՆՏԱՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹՔՈՒՆԵՐԻ
N-β-ԶԻՐՐՕՔՍԻԷԹԻԼ- ԵՎ N-β-ՔՂՈՐԷԹԻԼԱՄԻՆԱԷԹԻԼ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ս. Ա. ՄԻՆԱՍՅԱՆ, Վ. Մ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ, Յ. Գ. ԱՐՍԵՆՅԱՆ,
Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

ԱՎՈՔՍԻԲԵՆՁՈՅԱԿԱՆ և արիլցիկլոպենտան կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցությունից տրիէթանոլամինի և N-էթիլդիէթանոլամինի հետ ստացվել են N-β-հիդրօքսիէթիլամինաէթիլ էսթերներ, որոնք տիոնիլ քլորիդի միջոցով վեր են ածվել N-β-քլորէթիլամինաէթիլ էսթերներին:

Ուսումնասիրվել են ադ. միացությունների հակառուտացային, մուտազեն, անալգետիկ և հակացնցումային հատկությունները:

DERIVATIVES OF PHENOLIC ACIDS

XXXI. SYNTHESIS OF N- β -HYDROXYETHYL AND N- β -CHLOROETHYL-AMINOETHYL ESTERS OF ALKOXYBENZOIC AND ARYLCYCLOPENTANE CARBOXYLIC ACIDS

S. A. MINASSJAN, V. M. NAZARIAN, F. G. ARSENIAN, G. M. PARONIKIAN
and E. A. MARKARIAN

The title compounds have been obtained by the interaction of alkoxybenzoic and arylcyclopentane carboxylic acid chlorides with triethanolamine and N-ethyl-diethanolamine and then with thionyl chloride. Further, their antitumour, mutagenic, analgesic and anticonvulsive properties have been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, Ганглерон и опыт его клинического применения, Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1959.
2. М. Д. Машковский, Лекарственные средства, Изд. «Медицина», М., 1967, т. I, стр. 214.
3. М. Д. Машковский, Лекарственные средства, Изд. «Медицина», М., т. 2, 1967, стр. 236.
4. Э. А. Маркарян, Е. А. Аракелян, Г. Х. Хоренян, Арм. хим. ж., 25, 598 (1972).

Армянский химический журнал, т. 35, № 10, стр. 679—684 (1982 г.)

УДК 547.841+547.335,2+541.69

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИОКСАНА

XIV. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ О-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2-АЦЕТОКСИМА

С. О. ВАРТАНЯН, А. С. АВАКЯН, А. А. КАЛТРИКЯН,
Э. М. АРЗАНУНЦ и Э. А. МАРКАРЯН

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

Поступило 31 VII 1981

На основе 1,4-бензодиоксан-2-ацетоксима синтезирован ряд аминоалкиловых и 2'-окси-3'-аминопропиловых эфиров. Изучены адрено- и симпатолитические свойства их оксалатов, а также действие на ЦНС.

Табл. 2, библиограф. ссылки 6.

Описанные в литературе [1, 2] аминоалкиловые эфиры разнообразных оксимов проявили высокую биологическую активность, воздействуя как на ЦНС, так и на адренорецепторы.

Известны также подобные соединения [3, 4], действующие на адренореактивные системы, содержащие у атома кислорода вместо аминоалкильной группы аминспиртовый фрагмент.

С учетом также высокой адренергофильности 1,4-бензодиоксановой гетероциклической системы нами синтезированы аминоалкиловые и 2'-окси-3'-аминоалкиловые эфиры 1,4-бензодиоксан-2-ацетоксима.

Синтез осуществлен по схеме