

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, mutagene, analgesic and anticonvulsive properties have been investigated.

ЛИТЕРАТУРА

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.

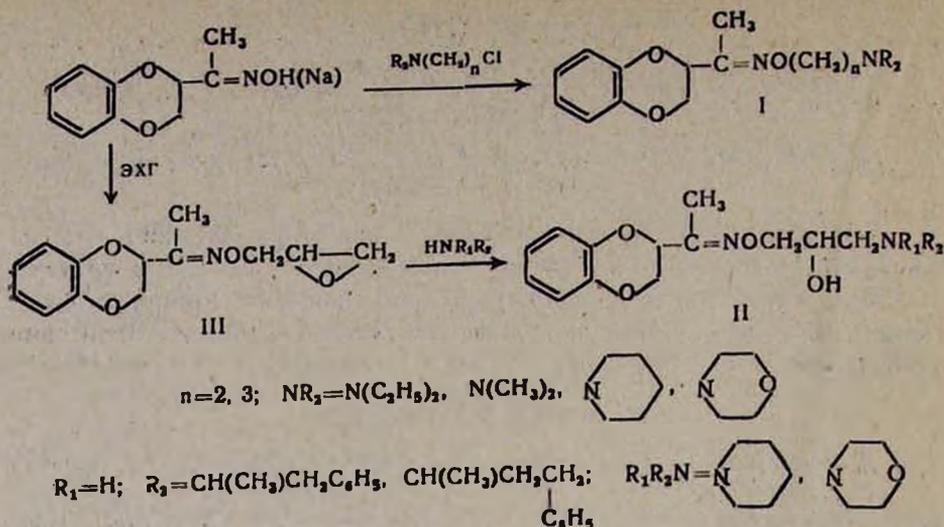
Табл. 2, библиограф. ссылок 6.

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



Выбор радикалов у атома азота обоснован ранними работами в области синтеза биологически активных соединений [5].

На основе натриевого производного 1,4-бензодioxан-2-ацетокси-ма получены аминоалкиловые эфиры I взаимодействием со свежеперегнанными аминоалкилхлоридами. С другой стороны, действием эпихлоргидрина получен эпоксипропиловый эфир III, взаимодействием которого с различными замещенными аминами в среде толуола и изо-пропилового спирта в присутствии каталитических количеств воды син-тезированы аминоспирты II.

Кроме того, нами была предпринята попытка синтезировать ряд со-единений с СНННО группой. Однако восстановление II с помощью алюминогидрида лития и боргидрида натрия приводило во всех случаях к разрыву N-O связи и образованию (1,4-бензодioxан-2-ил)-1-этила-мина.

Чистота и строение синтезированных соединений подтверждены с помощью ИК, ПМР, масс-спектрологии, а также данными элемент-ного анализа и тонкослойной хроматографии.

В ИК спектрах I обнаружены полосы поглощения, характерные для C=N связи при 1680 см^{-1} и ароматических C=C связей при 1500 и 1600 см^{-1} . В ПМР спектрах соединений I характерными являются сле-дующие сигналы, $\delta, \text{ м. д.}$: 6,78 с (4H, аром.), 3,8—4,3 м (5H, диокс. кольцо и OCH₂), 1,9 с (3H, CH₃C=). В масс-спектрах имеются пики молеку-лярных ионов.

В ИК спектрах II, кроме приведенных $1680, 1500, 1600\text{ см}^{-1}$, об-наружена полоса поглощения гидроксильной группы в области $3200\text{—}3400\text{ см}^{-1}$.

В ПМР спектре соединений II имеются сигналы протонов фрагмен-та OCH₂CHОН ($\delta=4,12\text{—}4,50\text{ м. д.}$) и CH₂NHCH ($\delta=2,7\text{—}2,95\text{ м. д.}$), что в сочетании с данными масс-спектрологии однозначно доказывает раскрытие эпоксидного кольца с образованием вторичного спирта. Для соединений с первичноспиртовой группой характерно наличие в масс-

спектрах ионов с m/e , равными (M-31), что соответствует отрыву CH_2OH группы. В масс-спектрах полученных аминоспиртов II такие пики отсутствуют. В масс-спектре II ($R_1=\text{H}$, $R_2=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), например, обнаружены пики с m/e , равными 293 ($\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 148 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2$], 135 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$] и др.

Изучение психотропного действия оксалатов I показало, что соединения вызывают повышение тактильной чувствительности, не влияя существенно на двигательную активность и поведение животных. Кроме того, указанные соединения проявляют кратковременное гипотермическое действие и несколько усиливают симптомы депрессивного действия резерпина. Было изучено также действие соединений I и II на α -адренорецепторы и на проведение возбуждения через постганглионарные симпатические нервы. Установлено, что выраженным, но не длительным блокирующим действием обладают лишь соединения I ($n=3$, $\text{NR}_2=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$) и II ($R_1=\text{H}$, $R_2=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). Остальные соединения проявляют умеренное или слабое действие.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле, масс-спектры—на MX-1303 с прямым вводом образца, ПМР спектры—на «Varian» в CCl_4 при 60 МГц. ТСХ проведена на силуфоловых пластинках марки UV-240, проявитель—пары йода.

Аминоалкиловые эфиры 1,4-бензодиоксан-2-ацетоксима (I). К 3,86 г (0,02 моля) I в абс. толуоле при нагревании прибавляют маленькими порциями 0,46 г (0,02 г-ат натрия, кипятят 5 ч и прибавляют по каплям 0,02 моля соответствующего свежеперегнанного диалкиламиноалкилхлорида [6]. Кипятят 5—6 ч. По охлаждении отфильтровывают образовавшийся осадок хлорида натрия, промывают фильтрат водой, сушат над серноокислым натрем. Отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

Таблица 1

Аминоалкиловые эфиры 1,4-бензодиоксан-2-ацетоксима

NR ₂	n	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Найдено, %			Вычислено, %			R ₁	Т. пл. оксалата, °C
				C	H	N	C	H	N		
N(CH ₃) ₂	2	43	180—181/0,8	63,79	7,39	11,05	63,62	7,24	10,59	0,60 ^a	115—116
N(CH ₃) ₂	3	34	191/1	64,89	8,00	10,35	64,73	7,96	10,06	0,57 ^a	60—61
N(C ₂ H ₅) ₂	2	48	210/2	65,91	8,25	9,50	65,64	8,27	9,56	0,59 ^b	82—83
N(C ₂ H ₅) ₂	3	54	190/1,5	66,46	8,32	9,31	66,60	8,55	9,14	0,46 ^b	100—101 ^a
	2	71	225/1,5	66,80	7,70	9,47	67,07	7,94	9,19	0,61 ^b	148—149
	2	41	197/1	62,45	7,31	9,02	62,70	7,01	9,13	0,49 ^b	140—141 ^a

Подвижная фаза бутанол—уксусная кислота—вода в соотношении: а) 5:3:5, б) 5:3:13; в) т. пл. гидрохлорида.

Таблица 2

2'-Окси-3'-аминопропиловые эфиры 1,4-бензодиксан-2-ацетоксима

NR ₁ R ₂	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	Элементный анализ						R _f	Т. пл. оксалата, °C
			найдено, %			вычислено, %				
			С	Н	N	С	Н	N		
NHCH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	40	220	68,70	7,38	7,49	68,74	7,34	7,44	0,41; 0,50 ^a	156—157
NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	53	225	69,60	7,40	6,89	69,32	7,58	7,02	0,45; 0,58 ^a	212—213
	51	256	61,04	7,35	8,54	60,70	7,19	8,32	0,54 ^b	150—151
	68	243	67,68	8,51	8,76	67,41	8,32	8,89	0,52 ^b	92—93 ^г

Подвижная фаза бутанол—уксусная кислота—вода в соотношении: а) 10:1:3, б) 5:4:4, в) 5:3:3; г) т. пл. гидрохлорида.

2',3'-Эпокси-1'-пропиловый эфир 1,4-бензодиоксан-2-ацетоксима (III). К 9,65 г (0,05 моля) I в 100 мл абс. толуола при перемешивании и нагревании маленькими порциями прибавляют 1,15 г (0,05 г-ат) натрия. Кипятят 5 ч до полного растворения натрия. Затем прибавляют по каплям 4,63 г (0,05 моля) эпихлоргидрина в 20 мл абс. толуола. Кипятят 8 ч. Отфильтровывают осадок хлорида натрия, фильтрат промывают водой, сушат над серноокислым натрием. Отгоняют растворитель, остаток кристаллизуют из абс. эфира. Выход 8,16 г (65,5%), т. пл. 98° (петролейный эфир—абс. эфир, 5:1). Найдено %: С 62,68; Н 6,28; N 5,39. C₁₃H₁₅NO₄. Вычислено %: С 62,69; Н 6,06; N 5,62. ТСХ, бензол—ацетон, 5:3. R_f 0,81. [M] 249 (масс-спектрально). ИКС, ν, см⁻¹: 1680 (C=N), 1500, 1600 (аром.), 1250 (эпоксид.).

2'-Окси-3'-аминопропиловые эфиры 1,4-бензодиоксан-2-ацетоксима II. 2,5 г (0,1 моля) III и 0,2 моля соответствующего амина нагревают в смеси толуол-изопропиловый спирт (5:1) в присутствии каталитических количеств воды в течение 12—14 ч при 100—110°. Отгоняют растворитель, к остатку прибавляют абс. эфир, отфильтровывают непрореагировавший III. Из фильтрата отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Смешиванием эфирных растворов оснований и щавелевой кислоты при 10—15° получают оксалаты II (табл. 2).

ԲԵՆԶՈԴԻՕՔՍԱՆԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XIV 1,4-ԲԵՆԶՈԴԻՕՔՍԱՆ-2-ԱՅԵՏՕՔՍԻՄԻ ՄԻ ՔԱՆԻ Օ-ՑԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՄԻՆԱԵԹԵՐՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵՂԸ ԵՎ ՅԱՐՄԱԿՈՂՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ,
Հ. Ա. ԿԱՏՐԻՔՅԱՆ Ե Է. Մ. ԱՐՁԱՆՈՒՆՑ

Կենսաբանական հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով 1,4-բենզոդիօքսան-2-ացետօքսիմի հիման վրա սինթեզված են մի շարք ամինաակիլ-և 2'-օքսի-3'-ամինապրոպիլ եթերներ: Հետազոտված են նրանց աղերի ադրենո-և սիմպատոլիթիկ հատկությունները, նաև ազդեցությունը կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա:

BENZODIOXANE DERIVATIVES

XIV. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF A NUMBER OF O-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 1,4-BENZODIOXANE-2-ACETOXIME

S. O. VARTANIAN, A. S. AVAKIAN, A. A. KALTRIKIAN, E. M. ARZANUNTS
and E. A. MARKARIAN

A number of aminoalkyl and 2'-hydroxy-3'-aminoalkylethers of 1,4-benzodioxane-2-acetoxime have been synthesized. The adrenergic and sympatholytic properties of these compounds, as well as their action on the central nervous system have been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Л. М. Мещерякова, Т. С. Цикалова, Э. К. Орлова, Ю. В. Буров, Н. П. Сперанский, В. А. Загоревский, Хим. фарм. ж., 3, 37 (1976).
2. Y. Van Dijk, Y. E. Davits, Patent USA № 3937841, 1976.

3. A. Martani, M. Magla, G. Orzalesi, Farmaco Ed. Sci., 30, 370 (1975).
4. Л. М. Мецгерякова, Э. К. Орлова, Э. П. Сенова, О. А. Мочалова, Н. П. Сперанский, Ю. В. Бузов, В. А. Загоревский, Хим. фарм. ж., 4, 50 (1978).
5. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Г. А. Хоренян, Арм. хим. ж., 22, 812 (1969).
6. F. Caral, M. Caseagares, Sci., 5, 1056 (1944).

Армянский химический журнал, т. 35, № 10, стр. 684—687 (1982 г.)

УДК 547.491.8.07.(088.8)

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ *симм*-ТРИАЗИНИЛМОЧЕВИН

В. В. ДОВЛАТЯН, Л. А. ХАЧАТРЯН и Э. Н. АМБАРЦУМЯН

Армянский сельскохозяйственный институт, Ереван

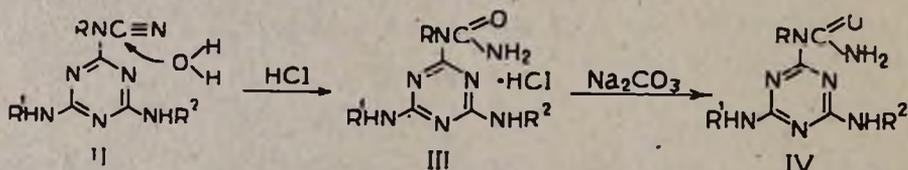
Поступило 8 XII 1980

Изучены кислотный гидролиз и алкоголиз цианамино-*симм*-триазинов и на этой основе разработан способ получения *симм*-триазинилмочевин.

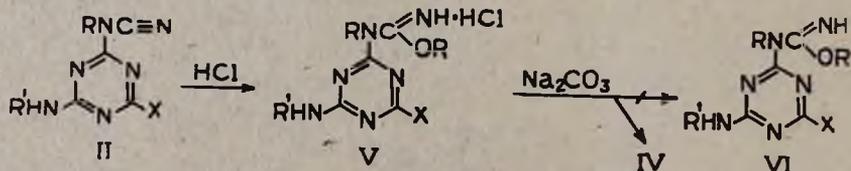
Табл. 2, библи. ссылок 11.

В ряду производных мочевины *симм*-триазинового ряда найдены бактерициды, фунгициды, противоопухолевые средства, а также перспективные гербициды [1—7]. Описано также получение карбамидомеламина путем гидролиза соответствующего цианпроизводного [8]. В настоящей статье приведены данные по изучению кислотного гидролиза ранее описанных цианамино-*симм*-триазинов [9—10] и разработаны на этой основе способы синтеза *симм*-триазинилмочевин.

Показано, что 2-*N*-цианамино-4,6-бис-алкиламино-*симм*-триазины (I) растворяются в концентрированной соляной кислоте, не подвергаясь при этом каким-либо изменениям. В противоположность этому 2-*N*-алкил-*N*-цианаминопроизводные (II) в аналогичных условиях превращаются в гидрохлориды производных мочевины III, переходящие под действием соды в основания IV.



Соединения II подвергаются также алкоголизу в условиях реакции Гимлера. Однако образующиеся при этом гидрохлориды *O*-алкилмочевины V под действием соды превращаются в соединения IV вместо ожидаемых свободных иминоэфиров VI.



Следует указать, что нам удалось осуществить переход от I к незамещенным *симм*-триазинилмочевинам путем насыщения их эфирных