

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. К. Ингольд, Теоретические основы органической химии, Изд. «Мир», М., 1973; Г. Беккер, Введение в электронную теорию органических реакций, Изд. «Мир», М., 1977; В. Х. Сондерс, Реакции элиминирования в растворе, в кн. «Химия алкенов» под ред. С. Патая, Изд. «Химия», 1969, стр. 98; Д. Бетел, В. Голд, Карбониевые ионы, Изд. «Мир», 1970; О. А. Реутов, Теоретические основы органической химии, Изд. МГУ, М., 1964; Л. А. Яновская, Современные теоретические основы органической химии, Изд. «Химия», М., 1978; А. С. Днепровский, Т. И. Темникова, Теоретические основы органической химии, Изд. «Химия», Л., 1979; М. А. Алескеров, С. С. Юфит, В. Ф. Кучеров, Усп. хим., 47, 235 (1978); D. V. Banthorp, Elimination Reactions, Elsevir Publ. Co., London, 1963; D. L. McLennan, Tetrah., 31, 2999 (1975).
2. J. N. Coker, T. E. Londergan, T. E. Mortens, J. R. Johnson, J. Am. Chem. Soc., 77, 5546 (1955); А. А. Погосян, Г. Г. Мкрян, Р. Х. Айрапетян, Э. Е. Капаламян, Г. М. Мкрян, Арм. хим. ж., 27, 615 (1974).
3. А. А. Геворкян, С. М. Косян, Дж. И. Гезалян, Арм. хим. ж., 31, 430 (1978).
4. S. Nunomoto, Y. Yamashita, J. Org. Chem., 44, 4788 (1979).
5. А. А. Геворкян, Г. Г. Токмаджян, С. М. Косян, Арм. хим. ж., 32, 57 (1979).
6. L. F. Hatch, S. J. Ballin, J. Am. Chem. Soc., 71, 1039 (1949).
7. С. А. Вартанян, А. А. Геворкян, Изв. АН Арм.ССР, 14, 133 (1961); А. Н. Пудовик, Н. Алтунина, ЖОХ, 26, 1635 (1956).
8. J. Sicher, L. Jolin, Synthesis, 1977, 786.
9. Я. Л. Гольдфарб, Р. М. Испирия, Л. И. Беленький Изв. АН СССР, 1969 (4), 923.

*Армянский химический журнал, т. 35, № 11, стр. 733—737 (1982 г.)*

УДК 547.841+547.335,2+541.69

### ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИОКСАНА

#### XV. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ N-[1-(1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2-ИЛ)-1-ЭТИЛ]-ЗАМЕЩЕННЫХ СИММЕТРИЧНЫХ АМИНОВ

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

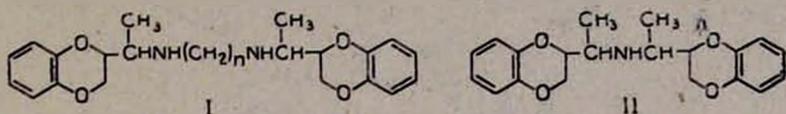
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мянжояна  
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 31 VII 1981

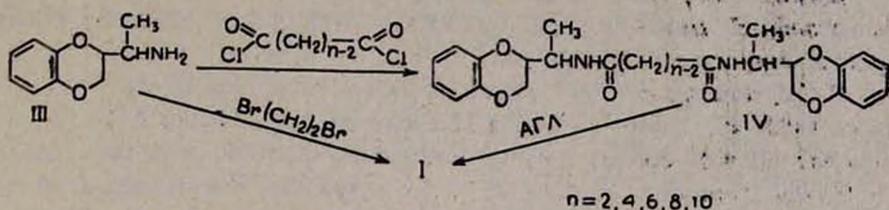
Взаимодействием (1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этиламина (III) с дихлорангидридами некоторых алифатических дикарбоновых кислот и дальнейшим восстановлением полученных диамидов IV алюмогидридом лития (АГЛ) синтезированы соответствующие диамины I. Разработаны пути синтеза ди(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этиламина (II). Изучены адreno-, симпато- и холинолитические свойства гидрохлоридов I и II. Табл. 2, библиограф. ссылок 5.

Большое число холинолитических, гипотензивных и бронхорасширяющих средств представляет собой дизамещенные производные алкилендиаминов. К ним относятся регутензин, гексапреналин, сферофинин и др. [1, 2]. Из производных 1,4-бензодиоксана подобен им в структурном отношении 1,4-бис(1,4-бензодиоксан-2-ил-метил)пиперазин — сильный симпатолитик, известный в медицинской практике под названием дибозан [3].

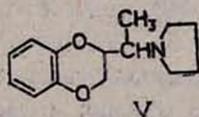
В развитие исследований по поиску новых фармакологически активных соединений среди симметричных аминов и диаминов бензодиоксанового ряда нами синтезированы алкилендиамины I и амин II,



Синтез диаминов I осуществлен по схеме

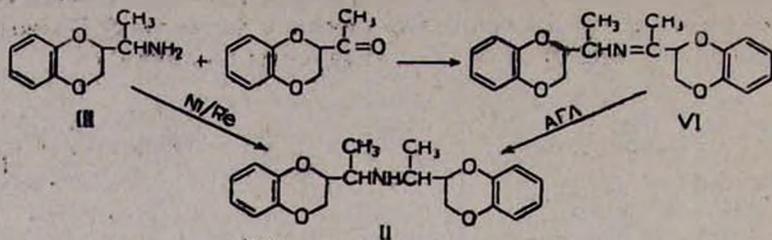


Конденсацией (1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этиламина с дихлорангидридами щавелевой, янтарной, адипиновой, пробоковой и себадиновой кислот в присутствии пиридина получены диамиды IV, восстановленные АГЛ до диаминов I. Была предпринята попытка синтезировать соединения I ( $n=2,4$ ) алкилированием первичного амина III 1,2-этилен- и 1,4-бутилендибромидами. Если в первом случае нам удалось получить целевой продукт с выходом 60%, то во втором основной продукт представлял собой N-[(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этил]пирролидин (V), выделенный пропусканием реакционной смеси через колонку с окисью алюминия. Кроме того, на ТСХ были обнаружены пятна, соответствующие исходному амину III и I ( $n=4$ ), который не удалось выделить в чистом виде.



В масс-спектре V имеется пик молекулярного иона ( $M^+ 233$ ) и все характерные осколки. В ПМР спектре обнаружены следующие сигналы протонов,  $\delta$ , м. д.: 1,18 д (3H,  $CH_3$ ), 1,67 м (4H,  $CH_2CH_2$ ), 2,58 м (5H,  $CHN \begin{matrix} CH_3 \\ CH_2 \end{matrix}$ ), 3,8—4,26 м (3H, диоксановое кольцо, 6,7 с (4H, аром.).

ди-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1-этиламин (II) синтезирован двумя путями—самоконденсацией амина III в присутствии никеля Ренея [4] и восстановлением АГЛ основания Шиффа VI, полученного взаимодействием III с 2-ацетил-1,4-бензодиоксаном. Первый путь синтеза оказывался удобнее второго (относительно высокий выход, одностадийность).



Данные ИК, ПМР и масс-спектрокопии, элементного анализа и тонкослойной хроматографии полностью подтвердили строение и чистоту всех полученных соединений.

В ИК спектре VI обнаружена полоса поглощения  $C=N$  связи в области  $1680\text{ см}^{-1}$ , исчезающая в II после восстановления АГЛ. В масс-спектрах VI и II имеются соответствующие пики молекулярных ионов.

В ИК спектрах диамидов IV обнаружены интенсивные полосы поглощения NH группы ( $3300\text{ см}^{-1}$ ), ароматических  $C=C$  связей ( $1500, 1600\text{ см}^{-1}$ ) и амидного карбонила ( $1650\text{ см}^{-1}$ ).

В ИК спектрах диаминов I обнаружены полосы поглощения NH группы ( $3350\text{ см}^{-1}$ ), ароматических  $C=C$  связей ( $1500, 1600\text{ см}^{-1}$ ). Отсутствует полоса поглощения амидного карбонила. В ПМР спектрах I имеются следующие сигналы протонов,  $\delta, \text{ м. д.}$ : 6,86 с (8H-аромат.), 4,2–4,8 м (6H, диоксановое кольцо), 3,2 м (6H,  $2\text{-CH}_2\text{NH}$ ), 2,0 м (2H NCH) и 1,3–1,8 м ( $2\text{CH}_3$  и  $-\overset{|}{\text{C}}(\text{CH}_3)_{n-2}-\overset{|}{\text{C}}-$ ).

ТСХ диаминов I на окиси алюминия выявило в различных подвижных фазах два пятна, соответствующие диастереомерам. Для двух соединений ( $n=6,10$ ) проведено препаративное разделение на колонке. В масс-спектрах выделенных фракций были обнаружены пики молекулярных ионов (для  $n=6$   $[M^+]$  440, для  $n=10$   $[M^+]$  496). Элементный анализ. ИК и ПМР спектры их оказались подобными.

Изучение адрено- и симпатолитических свойств дигидрохлоридов I по методу [5] показало, что все они вызывают сильное блокирование возбуждения через симпатические нервные волокна и оказывают умеренное влияние на адренорецепторы. Холинолитические свойства изученных соединений слабо выражены.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле, масс-спектры—на MX-1303 прямым вводом образца, ПМР спектры—на «Varian» при 60 МГц. ТСХ проведена на силуфоловых пластинках марки UV-240 (соед. II, IV, V, VI) и окиси алюминия по Брокману II (соед. I), проявитель—шары йода.

*N,N*-ди[1,4-Бензодиоксан-2-ил]-1-этил]амиды дикарбоновых кислот (IV). К раствору 3,6 г (0,02 моля) III и 1,6 г (0,02 моля) пиридина в 100 мл абс. бензола постепенно прибавляют 0,01 моля соответствующего дихлорангидрида дикарбоновой кислоты в 15 мл абс. бензола. Нагревают 5–6 ч. Промывают разбавленным (1:4) раствором соляной

кислоты, водой, 1N раствором едкого натра и снова водой. Сушат над сернистым натрием, отгоняют растворитель, остаток кристаллизуют из абс. эфира и перекристаллизовывают из смеси абс. эфир-абс. спирт, 10:1 (табл. 1).

Таблица 1

N,N'-ди(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1-этиламыды дикарбоновых кислот (IV)

п	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			R <sub>f</sub> (подвижная фаза)
			С	Н	N	С	Н	N	
2	54	153—154	64,32	6,10	6,83	64,07	5,86	6,78	0,68 (а, 5:1)
4	68	155—156	65,33	6,61	6,58	65,43	6,40	6,35	0,44 (а, 2:1)
6	65	156—157	67,08	7,24	5,92	66,65	6,88	5,99	0,61 (а, 1:1)
8	83	82—83	67,74	7,11	5,49	67,72	7,30	5,63	0,67 (б)
10	64	75—76	68,80	7,70	5,63	68,68	7,68	5,32	0,48 (а, 5:3)

а — бензол—ацетон

б — ацетон—четырёххлористый углерод, 4:3

N,N'-ди[(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1-этил]-алкилендиамин (I). К раствору 0,03 моля АГЛ в 40 мл абс. эфира прибавляют 0,01 моля диамида IV в 30 мл абс. тетрагидрофурана. Кипятят 15—16 ч. К реакционной смеси прибавляют воду, отфильтровывают осадок, фильтрат сушат над сернистым натрием, растворитель отгоняют, к остатку прибавляют абс. эфир, отделяют неотреагировавший диамид. Действием эфирного раствора хлористого водорода получают дигидрохлориды, кристаллизующиеся из абс. ацетона и перекристаллизованные из абс. спирта (табл. 2).

Таблица 2

N,N'-ди(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1-этилзамещенные алкилендиамин (I)

п	Выход, %	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. дигидрохлорида, °C	R <sub>f</sub> дигидрохлорида (подвижная фаза)
		С	Н	N	С	Н	N		
2	88	68,49	7,25	7,01	68,73	7,33	7,28	178—180	0,43, 0,63 (а)
4	58	70,03	7,98	6,59	69,88	7,81	6,78	232—234	0,41, 0,54 (б)
6	79	71,10	7,99	6,62	70,89	8,24	6,35	199—200	0,20, 0,42 (б)
8	61	72,01	8,43	5,98	71,76	8,60	5,97	196—197	0,38, 0,60 (б)
10	50	72,31	8,68	5,40	72,56	8,90	5,63	118—119	0,16, 0,48 (б)

а — бензол—ацетон, 2:1.

б — абс. эфир—хлороформ, 7:1.

I (п=2) получен также с 60% выходом взаимодействием III с дибромэтаном (2:1) при кипячении в метаноле в течение 10 ч.

N-[(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1-этил]-(1,4-бензодиоксан-2-илметил)-кетимин (VI). 8,9 г (0,05 моля) 2-ацетил-1,4-бензодиоксана и 8,95 г

(0,05 моля) III в 100 мл бензола кипятят в аппарате Дина-Старка 18—20 ч. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 212—213°/2 мм, выход 10,6 г (62,7%). Найдено %: С 70,48; Н 6,52; N 4,33.  $C_{20}H_{21}NO_4$ . Вычислено %: С 70,77; Н 6,23; N 4,12. ТСХ, бензол—ацетон, 3 : 1. R<sub>f</sub> 0,70.

ди-[(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1-этил]-амин (II). А. К раствору 0,76 г (0,02 моля) АГЛ в 30 мл абс. эфира постепенно прибавляют 3,4 г (0,01 моля) основания Шиффа VI в 15 мл абс. эфира. Кипятят 18—20 ч. Прибавляют воду, отфильтровывают осадок, фильтрат сушат над сернокислым натрием, растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 182—183°/2 мм, выход 2,1 г (61,2%). Найдено %: С 70,58; Н 7,00; N 4,33.  $C_{20}H_{23}NO_4$ . Вычислено %: С 70,36; Н 6,78; N 4,10. ТСХ, бензол—ацетон, 3 : 2. R<sub>f</sub> 0,49. Масс-спектр: M<sup>+</sup> 341. Действием эфирного раствора хлористого водорода получен гидрохлорид. Т. пл. 85—86° (из бензола). Найдено %: N 4,00; Cl 9,50.  $C_{20}H_{24}NO_4Cl$ . Вычислено %: N 3,70; Cl 9,39.

Б. Раствор 7,2 г (0,04 моля) III в м-ксилоле кипятят с обратным холодильником в присутствии 0,5 г никеля Ренея, промытого м-ксилолом, в течение 25 ч. Отфильтровывают катализатор, отгоняют растворитель, остаток перегоняют. Выход 8,2 г (72,0%) с учетом непрореагировавшего исходного амина (1,2 г).

N-[(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1-этил]пирролидин (V). К раствору 3,58 г (0,02 моля) III и 2,16 г (0,01 моля) 1,4-дибромбутана в 30 мл метанола прибавляют по каплям 0,40 г (0,01 моля) едкого натра в 10 мл воды. Кипятят 12 ч. Отгоняют растворитель. Оставшийся водный раствор экстрагируют эфиром, экстракт сушат над сернокислым натрием. Отгоняют эфир, остаток пропускают через колонку с окисью алюминия по Брокману II (l=30 см, d=2 см). Элюент—абс. эфир-хлороформ, 5 : 1. Первые 20—25 мл элюента содержат 2,0 г V. Выход 62,5% (с учетом непрореагировавшего III—1 г). Найдено %: С 72,17; Н 8,36; N 6,21.  $C_{14}H_{19}NO_2$ . Вычислено %: С 72,07; Н 8,20; N 6,00. ТСХ, бутанол-уксусная кислота-вода, 5 : 3 : 3. R<sub>f</sub> 0,45. Масс-спектр: M<sup>+</sup> 233. Т. пл. оксалата 60—61° (спирт—абс. эфир, 1 : 10).

### ԲԵՆԶՈՂՆԻՕՔՍԱՆԻ ԱՍԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XV. ՄԻ ՔԱՆԻ N-[(1,4-ԲԵՆԶՈՂՆԻՕՔՍԱՆ-2-ԻՆ)-1-ԷՔԻԼ]-ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ՍԻՄՅՅՐԻԿ ԱՍԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՅԱՐՄԱԿԱՆՈՒՄՆԵՐԻ ՀԱՅԿՈՒՅՑՈՒՆԵՆԵՐԸ

Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ՄԱՅԻՆՅԱՆ Ե Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

(1,4-Բենզոդիօքսան-2-իլ)-1-էթիլամինի և մի շարք ալիֆատիկ դիկարբոնաթթուների ջրոտանհիդրոլիզների փոխազդամար ստացված են դիամիններ, որոնց վերականգնումը լիթիումի ալյումոհիդրիդով բերում է համապատասխան դիամինների: Մշակված են դի-[(1,4-բենզոդիօքսան-2-իլ)-1-էթիլ]-ամինի ստացման եղանակները:

Ուսումնասիրված են հիդրոլորիդների ադրենո-, սիմպատո- և խոլին-լիթիկ հատկությունները:

## BENZODIOXANE DERIVATIVES

### XV. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SOME N-[1-(1,4-BENZODIOXAN-2-YL)-1-ETHYL]-SUBSTITUTED SYMMETRICAL AMINES

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

By the interaction of (1,4-benzodioxan-2-yl)-1-ethylamine with a number of aliphatic dicarboxylic acid chlorides diamides have been obtained, which further have been reduced to the corresponding diamines.

The adrenolytic, sympatholytic and cholinolytic properties of their hydrochlorides have been studied.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. M. Negwer, *Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma*, Berlin, 1978.
2. Г. А. Мелентьева, *Фармацевтическая химия*, Изд. «Медгиз», М., 1976, т. II, стр. 580.
3. C. Rapela, H. Quen, *J. Pharmacol. a. exper. therap.*, 132, 29 (1961).
4. De F. Angells, I. Grgurina, R. Nicoletti, *Synt.* № 1, 70 (1979).
5. О. М. Авакян, *Биол. ж. Арменин*, 21, 8 (1968).

*Армянский химический журнал*, т. 35, № 11, стр. 738—742 (1982 г.)

УДК 547.33+547.415.1+547.415.3

## ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

### XVI. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СПИРТОВ И ЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОВ С ГИДРОХЛОРИДАМИ $\alpha,\beta$ -НЕНАСЫЩЕННЫХ ИМИНОСОЕДИНЕНИИ

Г. К. АЙРАПЕТЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

Поступило 7 VIII 1981

Изучено присоединение нуклеофильных реагентов—спиртов и циклических аминов к гидрохлоридам  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных иминосоединений I а-в, что приводит к производным замещенных пропениламинов VIII—XIII. Рассмотрены ИК, ПМР и масс-спектры полученных соединений.

Табл. 1, библ. ссылок 6.

Ранее нами было изучено присоединение замещенных феилэтил-аминов по С=C связи, сопряженной с карбонильной группой в присутствии гидрохлоридов аминов, что привело к получению производных  $\beta$ -аланина, обладающих адrenoблокирующими, симпатолитическими свойствами и возбуждающим действием на центральную нервную систему [1—3].

В настоящей работе изучена возможность присоединения нуклеофильных реагентов—спиртов и циклических аминов по С=C связи гидрохлоридов  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных иминосоединений I а-в.