

γ -diketones. The hydration of 6-substituted-2-methyl-1,5-heptadien-3-ynes proceeds regioselectively forming 2,5-dien-4-ones. Contrary to this the hydration of the non-conjugated 2-methyl-1,6-heptadien-3-yn brings to a mixture of ketones.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Вартанян. Химия винилацетилена и его производных, Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1966, стр. 111.
2. Ш. О. Баданян, С. К. Вардопетян, в сб. «Химия непредельных соединений», Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1979, стр. 7.
3. Б. С. Купин, А. А. Петров, ЖОХ, 29, 3738 (1959); 34, 1897 (1964).
4. G. Stork, R. Borch, J. Am. Chem. Soc., 60, 935 (1964).
5. J. R. Johnson, T. J. Jakobs, A. M. Schwartz, J. Am. Chem. Soc., 60, 1885 (1938).
6. Н. Н. Назаров, И. И. Зарецкая, Изв. АН СССР, ОХН, 1941, 217.
7. Н. Н. Назаров. Избр. тр., М., Изд. АН СССР, 1961, стр. 297.
8. Б. С. Купин, А. А. Петров, ЖОХ, 29, 3999 (1959); 33, 3860 (1963).
9. Б. С. Купин, А. А. Петров, Д. А. Коптев, ЖОХ, 32, 1758 (1962).
10. Г. М. Макарян, М. С. Саргсян, Ш. О. Баданян, Арм. хим. ж., 31, 241 (1978).
11. О. М. Нефедов, В. М. Шостаковский, А. Е. Васильвицкий, М. И. Кравченко, Изв. АН СССР, сер. хим., 1980, 607.
12. J. J. G. Cadogan, J. R. Mitchell, J. T. Sharp, J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1972, 1304.
13. В. И. Есафов, В. Я. Сосновских, В. И. Прошутинский, ЖОрХ, 18, 2008 (1980).

Армянский химический журнал, т. 36, № 10, стр. 664—668 (1983 г.)

УДК 547.814

СИНТЕЗ 1-(4-ОКСИМИНОХРОМАН)-3-ДИАЛКИЛАМИНОПРОПАНОВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА НЕЙРОНАЛЬНЫЙ ЗАХВАТ КАТЕХОЛАМИНОВ, И ИХ МАСС-СПЕКТРЫ

М. Р. БАРХУДАРЯН, Н. Г. БАЛАСАНЯН, К. А. ТАТЕВОСЯН, Р. Т. ГРИГОРЯН,
Р. М. ВАРТАНЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

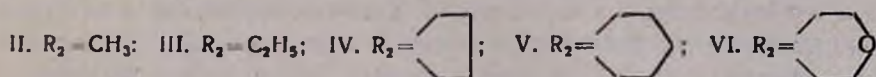
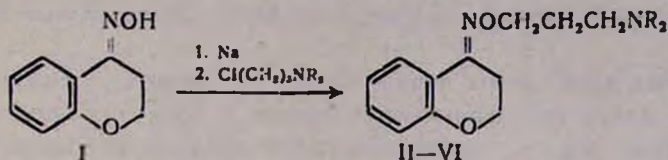
Поступило 2 VIII 1982

Взаимодействием 1-хлор-3-диалкиламинопропанов с натриевым производным оксима 4-хроманона получен ряд 1-(4-оксиминохроман)-3-диалкиламинопропанов. Интерпретацией масс-спектров этих соединений определены характерные пути их распада под электронным ударом. Гидрохлориды всех синтезированных соединений действуют на нейрональный захват катехоламинов.

Табл. 2, библиограф. ссылки 7.

В ряду 1-арил- или 1-арилокси-3-аминопропанов существуют соединения, действующие на нейрональный захват катехоламинов [1]. Известно также, что хромановое кольцо входит в состав многих биологически активных соединений природного происхождения. С целью изучения биологических свойств нами синтезированы 1-(4-оксиминохроман)-3-диалкиламинопропаны (II—VI).

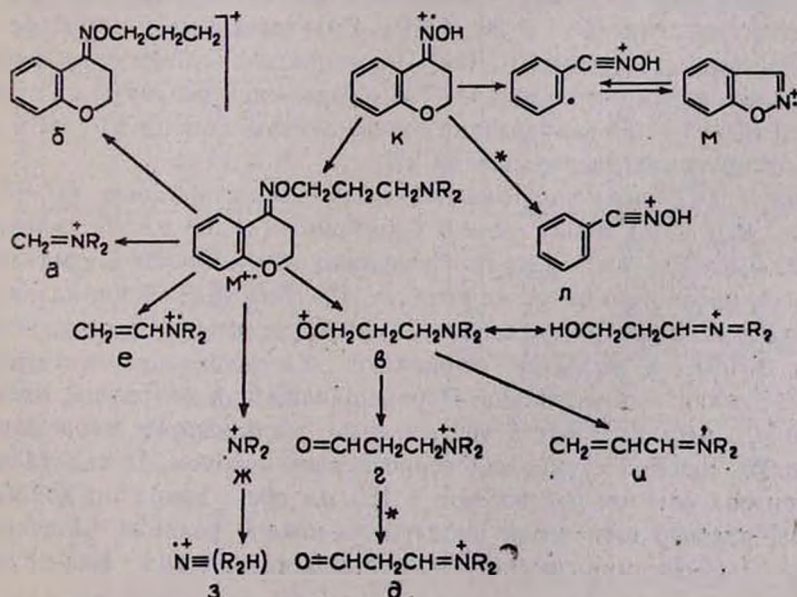
Взаимодействием оксима 4-хроманона при комнатной температуре в среде абсолютного эфира с натрием получено натриевое производное оксима 4-хроманона, которое под действием 1-хлор-3-диалкиламинопропанов в диметилформамиде при комнатной температуре переведено в 1-(4-оксиминохроман)-3-диалкиламинопропаны (II—VI).



Чистота полученных аминов II—VI определена ТСХ, а структура установлена данными ИК, ПМР и масс-спектров. В ИК спектрах обнаружены характерные частоты поглощения, ν , см^{-1} : 1265—1260 (COC), 1575—1570 и 1600—1595 (C=C аром.), 1620—1615 (C=N сопр.), 3065—3060 и 3085—3080 (=CH аром.). В спектрах ПМР 1-(4-оксиминохроман) — пропиловый фрагмент обнаруживает следующие резонансные поглощения, δ , м. д.: 4,07—4,10 т ($-\text{C}^2\text{H}_2$, $J = 6$ Гц), 2,78—2,82 т ($-\text{C}^3\text{H}_2$, $J = 6$ Гц), 7,80—7,82 д. д. ($=\text{C}^5\text{H}$, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$ Гц), 6,78—6,80 т. д. ($=\text{C}^6\text{H}$, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$ Гц), 7,1—7,13 т. д. ($=\text{C}_7\text{H}$, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$ Гц), 6,70—6,75 д. д. ($=\text{C}^8\text{H}$, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$ Гц), 4,13—4,15 т (OCH_2 , $J = 6$ Гц), 1,8—1,85 кв (OCH_2CH_2 , $J = 6,5$ Гц), 2,3 т (CH_2N , $J = 7,2$ Гц).

В масс-спектрах II—VI пики соответствующих молекулярных ионов отсутствуют и максимальным по массовому числу является малоинтенсивный пик иона с m/e 204 (б). Однако наряду с этим в масс-спектрах присутствуют пики ионов, характерные для этих структур.

Происхождение этих фрагментов, исходя из строения II—VI, можно представить схемой:



Как видно из схемы, в масс-спектрах II—VI присутствуют пики ионов, содержащие одновременно фрагменты как исходного оксима 4-хроманона, так и аминокпропильного остатка (б, в, г, д, к, л, м).

Наличие этих ионов при отсутствии молекулярных ионов в масс-спектрах исследованных соединений позволяет однозначно подтвердить, что изученные соединения действительно имеют приписанные им строения.

Из приведенной схемы видно также, что возможно одностадийное образование почти всех фрагментов (кроме д, л, м) из молекулярного иона. Вероятно, этим и можно объяснить лабильность молекулярного иона и его отсутствие в масс-спектрах. Конечно, возможны и альтернативные направления распада, но строение и элементный состав приведенных фрагментов вряд ли могут вызвать какие-либо сомнения. В пользу этого свидетельствуют определенные сдвиги в массовых числах соответствующих ионов в масс-спектрах соединений, содержащих разные аминокпропильные группы. Это более наглядно представлено в табл. 1.

Из таблицы видно, что в отличие от известных в литературе аминокпропильных соединений [3—5], содержащих одновременно третичную аминокпропильную, алкокси- и ацилокси группы, в масс-спектрах II—VI максимальным по интенсивности является пик иона *e*. В спектрах [3—5] пики ионов аналогичного строения имеют лишь незначительную интенсивность.

Влияние гидрохлоридов 1-(4-оксиминохроман)-3-диалкиламинопропанов (II—VI) на нейрональный захват катехоламинов изучено по [6]. В качестве контрольного препарата использован мелипрамин [7]. Вещества IV, VI обладают средней блокирующей активностью, а II и V по активности близки к мелипрамину, однако они более токсичны.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на микронагревательном столике марки «Voetius» (ГДР). Хроматография осуществлена на пластинках «Silufol» марки UV-254. Проявитель—пары йода. ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 (ГДР), ПМР спектры—на приборе Т-60 (60 МГц) фирмы «Varian» (США). Растворитель дейтерохлороформ. В качестве стандарта использовался ТМС. Масс-спектры сняты на приборе МХ-1320 (СССР) при температуре ионизационной камеры 80—85° и энергии ионизирующих электронов 65 эВ.

Синтез 1-(4-оксиминохроман)-3-диалкиламинопропанов (II—VI). К раствору 16,3 г (0,1 моля) оксима 4-хроманона в 200 мл абс. эфира добавляют 2,3 г (0,1 г-ат) натрия. Оставляют при комнатной температуре на 3—4 ч, после чего смесь кипятят 2ч. Полученный осадок натриевого производного оксима 4-хроманона отфильтровывают и растворяют в 100 мл ДМФА. К раствору добавляют 0,1 моля соответствующего 1-хлор-3-диалкиламинопропана. Перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Смесь вливают в 100 мл воды, экстрагируют хлороформом, промывают водой и сушат над сернистой натрием. После удаления растворителя остаток растворяют в 150 мл абс. эфира и добавляют эфирный раствор щавелевой кислоты до кислой реакции. Полученный оксалат 1-(4-оксиминохроман)-3-диалкиламинопропана фильтруют и

Таблица 1

Массовые числа и интенсивности (в %) характеристичных фрагментов 1-(4-оксиминохроман)-3-диалкиламинопропанов (II—VI)

Соединение	а	б	в	г	д	е	ж	з	и	к	л	м
II	58 (74)	204 (2)	102 (8)	101 (6)	100 (45)	71 (100)	44 (4)	43 (10)	84 (6)	163 (14)	120 (5)	119 (6)
III	86 (100)	204 (2)	130 (7)	129 (8)	128 (32)	99 (100)	72 (18)	71 (37)	112 (4)	163 (7)	120 (5)	119 (6)
IV	84 (56)	204 (2)	128 (10)	127 (16)	126 (30)	97 (100)	70 (6)	69 (16)	110 (5)	163 (15)	120 (4)	119 (6)
V	98 (64)	204 (2)	142 (12)	141 (21)	140 (42)	111 (100)	84 (6)	83 (20)	124 (4)	163 (8)	120 (3)	119 (3)
VI	100 (46)	204 (2)	144 (7)	143 (8)	142 (32)	113 (100)	86 (4)	85 (24)	126 (4)	163 (2)	120 (6)	119 (7)

Таблица 2

1-(4-Оксиминохроман)-3-диалкиламинопропаны (II—VI)

Соединение	Оксалат		О с н о в а н и е									Гидрохлорид	
	выход, %	т. пл., °C	т. кип., °C/1 мм	n _D ²⁰	найдено. %			вычислено. %			R _f ^o	т. пл., °C	R _f ^{oo}
					C	H	N	C	H	N			
II	65	147—149	145—146	1,5520	67,29	8,11	11,56	67,72	8,12	11,28	0,48	176—178	0,50
III	72	66—67	147—148	1,5300	70,09	8,37	10,09	69,54	8,75	10,13	0,45	135—137	0,62
IV	88	145—148	168—169	1,5552	70,12	8,47	10,01	70,05	8,08	10,20	0,42	177—178	0,62
V	71	167—169	170	1,5375	70,67	8,38	10,19	70,80	8,39	9,71	0,42	192—193	0,48
VI	90	148—149	181—182	1,5580	66,32	7,20	9,16	66,19	7,64	9,64	0,54	176—178	0,71

* Бутанол—уксусная кислота—вода (5:2:2).

** (4:2:2).

действием конц. водного раствора едкого натра переводят в соответствующее основание II—VI, которое извлекают этилацетатом и сушат над сернокислым натрием. Отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

Гидрохлориды 1-(4-оксиминхроман)-3-диалкиламинопропанов (II—VI). К раствору 0,05 моля 1-(4-оксиминхроман)-3-аминопропана в 30 мл абс. эфира при перемешивании при комнатной температуре по каплям прибавляют эфирный раствор хлористого водорода до кислой реакции. Фильтруют, осадок несколько раз промывают абс. эфиром и высушивают в вакуум-экзикаторе. Выход 85—95%.

1-(4-ՕՔՍԻՄԻՆՔՐՈՄԱՆ)-3-ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆՈՊՐՈՊԱՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ, ՆՐԱՆՑ ԻՂԱՍՍ-ՍՊԵԿՏՐՆԵՐԸ ԵՎ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԱՏԵԽՈԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ ՅՈՒՐԱՑՄԱՆ ՎՐԱ

Մ. Ռ. ԲԱՐԿՆՈՒԴԱՐՅԱՆ, Ն. Գ. ԲԱԼԱՍՏԱՆՅԱՆ, Կ. Ա. ԹԱԵՎԻՈՍՅԱՆ,
Ռ. Թ. ԴՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ռ. Մ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

1-Քլոր-3-դիալկիլամինոպրոպանների և 4-քրոմանոնի օքսիմի նատրիումական ածանցյալի փոխազդեցությունից ստացվել է 1-(4-օքսիմինքրոման)-3-դիալկիլամինոպրոպանների շարք: Ուսումնասիրվել են այդ միացությունների մասս-սպեկտրները և քաղցածրացվել են էլեկտրոնային հարվածի ազդեցությամբ վերջիններին տրոհման օրինաչափությունները: Ստացված բոլոր միացությունների հիդրոքլորիդները ճնշում են կատեխոլամինների նյարդային յուրացումը:

SYNTHESIS OF 1-(4-OXIMINOCHROMAN)-3-DIALKYLAMINO-PROPANES, THEIR MASS SPECTRA AND ACTION ON THE NEURONAL UPTAKE OF CATECHOLAMINES

M. R. BARKHUDARIAN, N. G. BALASSANIAN, K. A. TATEVOSSIAN,
R. T. GRIGORIAN, R. M. VARTANIAN and F. A. MARKARIAN

Several 1-(4-oximinochroman)-3-dialkylaminopropanes have been prepared by the interaction of 1-chloro-3-dialkylaminopropanes and the sodium derivatives of 4-chromanone oxime.

The mass spectra of these compounds have been studied and the correlations of their fission under an electron impact have been discovered. The hydrochlorides of all the compounds thus obtained inhibit the neuronal uptake of catecholamines.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Օ. Մ. Ասախյան, Вещества, действующие из симпатико-адреналовую систему, Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1980, стр. 108.
2. Լ. Ի. Կոլոտիլովա, Ե. Ս. Գլուշանկով, Витаминны, Изд. ЛГУ, Л., 1976, стр. 54, 79, 211.
3. Ա. Լ. Մնջոյան, Շ. Ե. Ագաճանյան, Ք. Թ. Գրիգորյան, Арм. хим. ж., 22, 779 (1969).
4. Ա. Լ. Մնջոյան, Շ. Ե. Ագաճանյան, Ք. Թ. Գրիգորյան, Арм. хим. ж., 22, 883 (1969).
5. Շ. Ե. Ագաճանյան, Ք. Թ. Գրիգորյան, Арм. хим. ж., 24, 113 (1971).
6. Բ. Ն. Манухин, Ե. В. Волина, Физиология. ж. СССР, 61, 785 (1975).
7. L. L. Iversen, The uptake and storage of noradrenaline in sympathetic nerves, Cambridge University Press, 1967.