

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.565.2.554

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

XX. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДОВ 1-(3-МЕТОКСИФЕНОКСИ)-3-N-АРИЛАЛКИЛАМИНО-2-ПРОПАНОЛОВ, ОБЛАДАЮЩИХ β -АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИМ СВОЙСТВОММ. Р. БАРХУДАРЯН, А. А. ВАРТАНЯН, О. С. НОРАВЯН,
О. М. АВАКЯН и Э. А. МАРКАРЯНИнститут тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

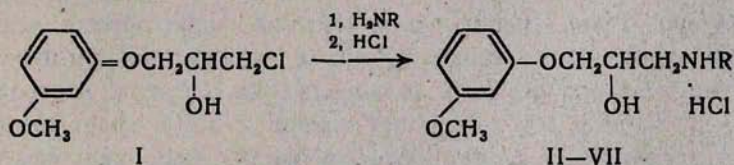
Поступило 24 V 1984

Взаимодействием 1-(3-метоксифенокси)-3-хлор-2-пропанола с арилалкиламинами синтезирован ряд 1-(3-метоксифенокси)-3-N-арилалкиламино-2-пропанолов. Конденсацией синтезированных IV с сероуглеродом и V с формальдегидом получены соответствующие оксазолидинтион VIII и оксазолидин IX. Гидрохлориды всех полученных соединений обладают β -адреноблокирующими свойствами.

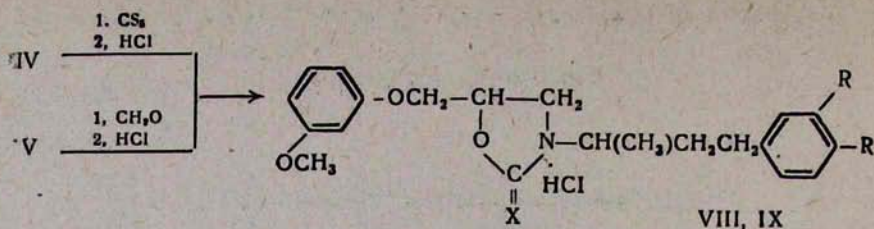
Табл. 1, библиографические ссылки 3.

Известно, что большинство соединений, в молекуле которых имеется 1-арилокси-3-амино-2-пропанольный фрагмент, обладает β -адреноблокирующим действием. Ряд препаратов подобного строения (пропранолол, алпренолол, индолол и др.), применяемых в клинической практике, в качестве заместителей у азота содержат алкильные радикалы [1]. Ранее было показано, что наличие арилалкильного заместителя у атома азота в ряду арил- и диарилпропиламинов положительно влияет на биологическую активность [2].

С целью дальнейшей проверки этого факта нами были синтезированы 1-арилокси-3-амино-2-пропанола с N-арилалкильными заместителями (II—VII). Синтез осуществлен взаимодействием 1-(3-метоксифенокси)-3-хлор-2-пропанола (I) с арилалкиламинами в этиловом спирте.

II. R = CH₂CH₂CH₂C₆H₅;V. R = CH(CH₃)CH₂CH₂C₆H₃(3,4-OCH₃)₂III. R = CH(CH₃)CH₂C₆H₅;VI. R = CH₂CH₂CH(C₆H₅)₂IV. R = CH(CH₃)CH₂CH₂C₆H₄;VII. R = CH(CH₃)CH₂CH(C₆H₅)₂

Интересно было сравнить изменение β -адреноблокирующих свойств при переходе от полученных аминпропанолов к соответствующим циклическим производным. С этой целью осуществлена конденсация IV с сероуглеродом и V с формальдегидом [3, 4].



VIII. R=H, X=S; IX. R=OCH₃, X=H₂

Соединения II—IX охарактеризованы в виде гидрохлоридов; строение их доказано данными ПМР (II—VII) и ИК спектроскопии (II—IX).

Изучено β-адреноблокирующее, а также гипотензивное и хронотропное действие соединений. Опыты, проведенные на наркотизированных нембуталом крысах по описанной ранее методике [5, 6]; показали, что соединение III оказывает умеренное блокирующее влияние на положительный хронотропный и депрессорный эффект изадрина и одновременно вызывает отрицательное хронотропное действие.

Исследования показали, что из изученных соединений наибольший интерес представляет соединение IV с R=CH—CH₂CH₂C₆H₅, обла-



дающее выраженной β-адреноблокирующей активностью и вызывает некоторое учащение сердцебиений.

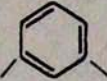
Экспериментальная часть

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на приборе UR-20 (ГДР), ПМР спектры—на спектрометре T-60 (60 МГц) фирмы «Вариан» (США). Растворитель—CDCl₃. В качестве стандарта использовался ТМС. Хроматография осуществлена на пластинках «Силуфол» марки UV-254 (ЧССР).

Гидрохлориды 1-(3-метоксифенокси)-3-N-арилалкиламино-2-пропанолов (II—VII). Смесь 2,0 г (0,01 моля) 1-(3-метоксифенокси)-3-хлор-2-пропанола [7] и 0,03 моля соответствующего арилалкиламина в 30—40 мл этилового спирта кипятят 15—20 ч. Отгоняют спирт и к остатку добавляют абс. эфир. Выпавшие кристаллы гидрохлорида исходного амина отфильтровывают, отгоняют эфир и удаляют вакуум-перегонкой остаток непрореагировавшего исходного амина. Остаток растворяют в 5 мл абс. этанола и осторожно приливают к нему эфирный раствор хлористого водорода до слабо-кислой реакции. Выделившийся осадок переосаждают из смеси спирт-эфир (1:6). Получают белые кристаллы, физико-химические константы которых приведены в таблице.

Гидрохлорид 3-(1-метил-3-фенилпропил)-5-(3-метоксифенокси)метиленаксазолидин-2-тиона (VIII). Смесь 5 г 20% водного раствора гидроксида калия, 3,65 г (0,01 моля) гидрохлорида IV и 1 г свежеперегнанного сероуглерода в 30 мл этилового спирта с обратным холодильником кипятят 7 ч. Отгоняют этанол, остаток растворяют в воде и при охлаждении льдом приливают разбавленную соляную кислоту до кислой реак-

Гидрохлориды 1-(3-метоксифенокси)3-N-арилалкиламино-2-пропанолов

Соединение	Выход, %	T, пл., °C	R _f *	Найдено, %		Вычислено, %		ИК спектр, см ⁻¹			ПМР спектр, м. д.				T, пл. основ-ния**, °C
				N	Cl	N	Cl	=CO	C=C	NH, OH асоц.			OCH ₃	CHCH ₃	
II	67	152—153	0,75	4,10	10,19	3,98	10,08	1260 1275	1550 1600	3295	6,25—6,57	7,15 c	3,7 c	—	68—70
III	50	125—126	0,71	4,72	10,51	3,98	10,08	1275	1540 1605	3310	6,33—6,57	7,2 c	3,7 c	1,47 д	44—46
IV	54	123—124	0,79	4,18	9,96	3,83	9,70	1270	1585 1620	3375	6,2—6,55 6,9	7,1 c	3,65 c	1,45 д	53—54
V	58	128—129	0,51	3,67	9,00	3,28	8,33	1245 1265	1525 1600	3300	6,13—6,56	6,63 c	3,67 c 3,7 c 3,77 c	1,3 д	74—75
VI	63	193—195	0,78	3,85	8,70	3,27	8,29	1270	1605	3360	6,37—6,67	7,17 c	3,7 c	—	79—80
VII	54	185—186	0,71	3,54	8,22	3,17	8,03	1275	1600	3365	6,2—6,5	7,1 c	3,6 c	1,16 д	—

* Подвижная фаза бутанол—уксусная кислота—вода (10:1:3).

** Основания получают разложением гидрохлоридов 20 % водным раствором едкого кали.

цин. Осадок фильтруют и сушат на воздухе. После перекристаллизации из метанола получено 2,32 г (57%) VIII, т. пл. 94—96°. Найдено %: N 3,50; S 7,90; Cl 9,0. $C_{21}H_{26}NO_3SCl$. Вычислено %: N 3,43; S 7,86; Cl 8,69. R_f 0,75 (бензол—этанол, 3:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1275 ($=CO$), 1375 ($C=S$), 1585, 1615 ($C=C$ аром.), отсутствуют поглощения в области 3200—3600 (NH, OH).

Гидрохлорид 3-[1-метил-3-(3,4-диметоксифенил)пропил]-5-(3-метоксифеноксифенил)метиленоксазолидина (IX). 4,26 г (0,01 моля) аминоспирта V (т. пл. 74—75°), 1 г (0,01 моля) формальдегида кипятят в 30 мл абс. этилового спирта 5—6 ч, отгоняют спирт, остаток растворяют в эфире, добавляя эфирный раствор хлористого водорода, получают белый осадок. От гидрохлорида исходного аминоспирта избавляются многократной перекристаллизацией из этилового спирта. Получено 2,7 г (60%) IX, т. пл. 105—107°. Найдено %: N 3,43; Cl 7,68. $C_{23}H_{32}NO_5Cl$. Вычислено %: N 3,19; Cl 8,11, R_f 0,68 (бутанол—уксусная кислота—вода, 4:5:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1215, 1260 ($X=CO$), 1530, 1600 ($C=C$ аром.), отсутствуют поглощения в области 3200—3600 (NH, OH).

ԱՐԻԼԱԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱՍԱՆՑՑԱԼՆԵՐԸ

XX. β -ԱՐԻԵՆՈՐԻՆՈՎԱՏՈՐԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅԱՄԲ ՕՃՏՎԱԾ 1-(3-ՄԵԹՕՔՍԻՖԵՆՕՔՍԻ)-3-N-ԱՐԻԼԱԿԻԼԱՄԻՆՈ-2-ՊՐՈՊԱՆՈԼՆԵՐԻ ՀԻՐՈՂՈՐԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՄԻ ՔԱՆԻ ՓՈՆԵԱԿՈՒՄՆԵՐԸ

Մ. Ռ. ԲԱՐԽՈՒԴԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ,
Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

1-(3-Մեթօքսիֆենօքսի)-3-քլոր-2-պրոպանոլի և արիլալկիլամինների փոխազդեցությամբ սինթեզված են 1-(3-մեթօքսիֆենօքսի)-3-N-արիլալկիլամին-2-պրոպանոլներ: Ստացված միացություններից 1-(3-մեթօքսիֆենօքսի)-3-[N-(1-մեթիլ-3-ֆենիլ) պրոպիլ] ամինո-2-պրոպանոլը կոնդենսված է ծծմբածխածնի հետ և ստացված է 3-[1'-մեթիլ-3'-(3'',4-դիմեթօքսիֆենիլ) պրոպիլ]-5-(3-մեթօքսիֆենօքսիմեթիլեն)օքսազոլիդին: Իսկ 1-(3-մեթօքսիֆենօքսի)-3-N-[1-մեթիլ-3-(3',4'-դիմեթօքսիֆենիլ)պրոպիլ] ամինո-2-պրոպանոլի և ֆորմալդեհիդի կոնդենսմից ստացված է 3-(1'-մեթիլ-3'-ֆենիլպրոպիլ)-5-(3-մեթօքսիֆենօքսիմեթիլեն)օքսազոլիդին-2-թիոն: Սինթեզված միացությունների հիդրոքլորիդները ցուցաբերում են β -ադրենոբլոկատորային հատկություններ:

DERIVATIVES OF ARYLALKYLAMINES

XX. SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF 1-(3-METHOXYPHENOXY)-3-N-ARYLALKYLAMINO-2-PROPANOL HYDROCHLORIDES DISPLAYING β -ADRENOBLOCKING PROPERTIES

M. R. BARKHUDARIAN, A. A. VARTANIAN, O. S. NORAVIAN,
O. M. AVAKIAN and E. A. MARKARIAN

A number of 1-(3-methoxyphenoxy)-3-N-arylalkylamino-2-propanols have been synthesized by the interaction of 1-(3-methoxyphenoxy)-3-chloro-2-propanol with arylalkylamines. Among the products thus obtained

1-(3-methoxyphenoxy)-3-[N-(1-methyl-3-phenyl)propyl]-amino-2-propanol was condensed with carbon disulphide yielding 3-[1'-methyl-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)propyl]-5-(3-methoxyphenoxy-methylene)-oxazolidine. Condensation of 1-(3-methoxyphenoxy)-3-{N-[1-methyl-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propyl]}amino-2-propanol with formaldehyde produced 3-(1'-methyl-3'-phenylpropyl)-5-(2-methoxyphenoxy-methylene)oxazolidine-2-thion.

The hydrochlorides of the synthesized compounds display β -adrenoblocking properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. О. М. Авакян, Вещества, действующие на симпато-адреналовую систему, Изд. АН Арм.ССР, Ереван, 1980, стр. 134.
2. Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, О. М. Авакян, А. А. Калдрикян, Авт. свид. СССР № 696009, Бюлл. изобр. № 41 (1978), Англ. пат. № 1541197 (1979); Э. А. Маркарян, М. Р. Бархударян, Э. А. Асоян, А. А. Вартанян, О. С. Нораян, Арм. хим. ж., 34, 156 (1981).
3. A. F. Crowther, D. J. Gilman, B. J. McLoughlin, L. H. Smith, R. W. Turner, T. M. Wood, J. Med. Chem., 12, 638 (1969).
4. T. Kametani, K. Kigazawa, M. Hiragi, H. Ishimara, Chem. Pharm. Bull., 17 (11), 2353 (1969).
5. О. М. Авакян, О. С. Нораян, Биол. ж. Армении, 29, 41 (1976).
6. О. С. Нораян, О. М. Авакян, Журн. Экспер. и клинич. медицины, 16, 8 (1976).
7. O. Stephenson, J. Chem. Soc., 1954, 1571.

Армянский химический журнал, т. 37, № 11, стр. 707—712 (1984 г.)

УДК 547.833.1 : 547.833.3

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

XXIII. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1-АРИЛАЛКЕНИЛ-6,7-ДИМЕТОКСИ-4-СПИРОЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХИНОЛИНА И ИХ НЕЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

Г. К. АЙРАПЕТЯН, Ж. С. АРУСТАМЯН, Д. З. ПАРТЕВ,
Л. М. САРКИСЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

Поступило 14 XI 1983

Осуществлен синтез гидрированных производных изохинолина с арилалкенильными заместителями в первом и спирозаместителями в четвертом положениях. Получены их нециклические аналоги—производные арилалкениламинов. Для синтеза целевых продуктов применено избирательное восстановление алюмогидридом лития (АГЛ) и гидридом алюминия (ГА) амидной и иминной групп, сопряженных с углерод-углеродной двойной связью. Изучены некоторые биологические свойства полученных соединений.

Табл. 3, библиограф. ссылок 7.

В ранних работах были описаны 1-арилалкенил- и 4-спирозамещенные производные изохинолинов, обладающие различной биологической