Армянский химический журнал, т. 40, № 10, стр. 655—659 (1987 г.)

УДК 615.215.31.012.1.076.9

СИНТЕЗ И АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ГИДРОХЛОРИДОВ N-ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНО--1-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ АЛКАНОЛОВ

А. Б. САРКИСЯН, Л. П. СОЛОМИНА, Л. Ш. ПИРДЖАНОВ, О. С. НОРАВЯН, А. В. ПОГОСЯН и Э. А. МАРКАРЯН

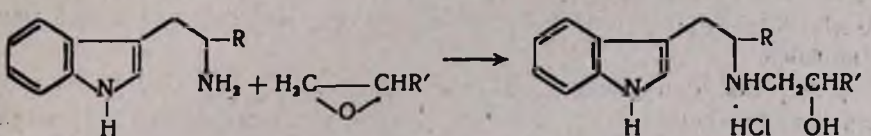
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 14 I 1986

Взаимодействием арилзамещенных эпоксиалканов с индолилалкиламинами получены соответствующие индолилалкиламиноэтанолы и индолилалкиламиноизопропанолы. Соединения, содержащие нитро-группы в бензольном кольце боковой цепи, восстановлены до соответствующих диаминопроизводных. Синтезированные соединения обладают умеренным α- и β-адреноблокирующим действием.

Табл. 1, библ. ссылок 7.

Ранее [1] нами было показано, что производные индола, содержащие аминопропанольную группу, обладают β_1- и β_2-адреноблокирующим действием. Продолжая работы в этой области, мы предприняли синтез арилзамещенных индолилалкиламиноалканолов, содержащих хлор-, нитро- и аминогруппы в разных положениях ароматического кольца боковой цепи.



I II III

IIIа. R=H, R′=C_6H_5
б. R=H, R′=*м*-$NO_2C_6H_4$
в. R=H, R′=*п*-$NO_2C_6H_4$
г. R=H, R′=*п*-$ClC_6H_4OCH_2$
д. R=H, R′=*о*-$NO_2C_6H_4OCH_2$
е. R=H, R′=*п*-$NO_2C_6H_4OCH_2$
ж. R=CH_3, R′=C_6H_5
з. R=CH_3, R′=*м*-$NO_2C_6H_4$
и. R=CH_3, R′=*п*-$NO_2C_6H_4$
к. R=CH_3, R′=*п*-$ClC_6H_4OCH_2$
л. R=CH_3, R′=*п*-$NO_2C_6H_4OCH_2$
м. R=CH_3, R′=*п*-$NH_2C_6H_4OCH_2$
н. R=CH_3, R′=*м*-$NH_2C_6H_4$
о. R=H, R′=*о*-$NH_2C_6H_4OCH_2$
п. R=H, R′=*п*-$NH_2C_6H_4OCH_2$
р. R=H, R′=*п*-$NH_2C_6H_4$
с. R=H, R′=*м*-$NH_2C_6H_4$

Взаимодействием триптамина и α-метилтриптамина с замещенными арилокси-1,2-эпоксипропанами и арилэпоксиэтанами синтезированы соответствующие аминоспирты IIIа—л. [2]. Соединения IIIм—с получены восстановлением аминоспиртов III б, в, д, е, з, и, л, содержащих в ароматическом кольце нитро-группу, гидразингидратом в присутствии скелетного никеля [3]. Синтезированные соединения IIIа-с выделены и охарактеризованы в виде моно- и дигидрохлоридов.

Строение конечных соединений установлено физико-химическими методами и данными элементного анализа, чистота проверена хроматографически. В ИК спектре соединения IIIл обнаружены полосы поглощения при 3380 (NH инд.), 3300—3000 (NH, OH ассоц.), 2880—2860 ($\overset{+}{N}H_2Cl^-$), 1605—1595 (C=C аром.), 1540 (NO_2) $см^{-1}$. В ИК спектрах соединений IIIм-с отсутствует полоса поглощения при 1560—1540 $см^{-1}$ и появляется новая при 1680—1660 $см^{-1}$, характерная для деформационных колебаний NH_2-групп. В масс-спектрах соединений (IIIв, л) имеются молекулярный ион и ряд характерных осколков. Так, для IIIв обнаружены пики с *m/e* (J отн.) 325 (70), 294 (30), 277 (80), 195 (30), 173 (50), 159 (40), 130 (100), а для IIIл—369 (46), 239 (100), 217 (30), 199 (40), 158 (40), 130 (80), подтверждающих строение III [4, 5].

ПМР спектр соединения IIIв, δ, *м. д.*: 2,6—3,0 м [6H, $(CH_2)_3$], 4,8 т (1H, OCH), 7,0—8,4 м (9H, аром. H), 9,8 ш. с. (1H, NH инд.).

Исследованы α- и β-адреноблокирующие свойства всех синтезированных соединений. В опытах на изолированном семявыносящем протоке крысы изучалось влияние на α-адренорецепторы и проведение возбуждения через постганглионарные симпатические нервы [6]. Соединения испытывались в конечной концентрации 0,05 *мМ*. Установлено, что препараты IIIг-е, к, л, с аминопропанольным фрагментом, имеющие нитро- или хлор- заместители в бензольном кольце, проявляют длительное блокирующее действие (60 *мин*) на проведение возбуждения через симпатические нервные волокна, а на α-рецепторы оказывают кратковременное блокирующее влияние. Замена нитро-группы на амино-группу (IIIм, о, п) приводит к общему снижению активности. Соединения (IIIа-в, ж-и, н, р, с) с аминоэтанольным фрагментом оказались менее активными.

β-Адреноблокирующее действие изучалось по [7]. Соединения вводились внутривенно и перорально. В качестве контрольного препарата служило известное β-блокирующее вещество—обзидан (пропраналол). Опыты показали, что соединения с аминоэтанольным фрагментом IIIа-в, ж-и, н, р, с более активны, чем с аминопропанольным—IIIг, д, е, к, л. Однако весь ряд соединений проявляет слабые β_1- и β_2-адреноблокирующие свойства и уступает пропраналолу.

Препараты IIIа-с не обладают антиаритмическим действием и не оказывают влияния на ЦНС.

Экспериментальная часть

ТСХ проведена на пластинках «Silufol» в системе бензол—ацетон (1 : 1), насыщенной парами аммиака (А), и на окиси алюминия II степени активности в системе бензол—этилацетат (1 : 1) (Б). Проявитель—пары йода.

Температура плавления определена на приборе «Боэтиус-72». ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, масс-спектры—на масс-спектрометре МХ-1320 с системой прямого ввода образца в источник ионов, ПМР спектры—на спектрометре «Varian T-60» (60-*МГц*), в качестве стандарта использован ТМС.

Таблица

Гидрохлориды N-индолилалкиламинопропанолов и аминоэтанолов

R	R′	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %				Молекулярная формула	Вычислено, %				R_f (система)
				C	H	Cl	N		C	H	Cl	N	
H	C_6H_5	94	132–133	68,00	6,40	10,99	8,60	$C_{18}H_{21}ClN_2O$	68,30	6,64	11,23	8,86	0,72 (А)
H	(*м*-NO_2)C_6H_4	77	92—93	59,65	5,85	9,50	11,83	$C_{18}H_{20}ClN_3O_3$	59,37	5,42	9,73	11,53	0,58 (А)
H	(*п*-NO_2)C_6H_4	71	97—98	59,63	5,82	9,61	11,82	$C_{18}H_{20}ClN_3O_3$	59,37	5,42	9,73	11,53	0,63 (А)
H	(*м*-NH_2)C_6H_4	49	141—142	58,23	5,86	18,97	11,82	$C_{18}H_{23}Cl_3N_3O$	58,69	6,25	19,29	11,41	0,58 (Б)
H	(*п*-NH_2)C_6H_4	53	147—148	59,10	6,48	18,80	11,94	$C_{18}H_{23}Cl_3N_3O$	58,69	6,25	19,29	11,41	0,59 (Б)
H	(*п*-Cl)$C_6H_4OCH_2$	40	120—121	59,75	5,52	18,64	7,54	$C_{19}H_{22}Cl_3N_2O_2$	59,89	5,82	19,00	7,35	0,59 (А)
H	(*о*-NO_2)$C_6H_4OCH_2$	84	82—83	58,35	5,65	9,40	10,30	$C_{19}H_{22}ClN_3O_4$	58,23	5,62	9,06	10,71	0,70 (А)
H	(*п*-NO_2)$C_6H_4OCH_2$	79	166—167	58,45	5,62	9,28	10,28	$C_{19}H_{22}ClN_3O_4$	58,23	5,62	9,06	10,71	0,63 (А)
H	(*о*-NH_2)$C_6H_4OCH_2$	67	132—133	57,70	6,10	17,60	10,28	$C_{19}H_{25}Cl_3N_3O$	57,43	6,05	17,88	10,58	0,51 (Б)
H	(*п*-NH_2)$C_6H_4OCH_2$	45	134—135	57,65	6,50	17,58	10,23	$C_{19}H_{25}Cl_3N_3O$	57,43	6,05	17,88	10,58	0,53 (Б)
CH_3	C_6H_5	65	108—109	69,20	7,20	10,50	8,70	$C_{19}H_{23}ClN_2O$	68,96	6,96	10,74	8,47	0,59 (А)
CH_3	(*м*-NO_2)C_6H_4	90	115—116	61,13	5,40	8,76	11,53	$C_{19}H_{22}ClN_3O_3$	60,72	5,85	9,17	11,17	0,67 (А)
CH_3	(*п*-NO_2)C_6H_4	75	111—112	61,00	5,70	9,18	10,67	$C_{19}H_{22}ClN_3O_3$	60,72	5,85	9,17	11,17	0,71 (А)
CH_3	(*м*-NH_2)C_6H_4	89	166—167	59,80	6,60	18,40	11,50	$C_{19}H_{25}Cl_3N_3O$	59,95	6,54	18,58	10,99	0,64 (Б)
CH_3	(*п*-Cl)$C_6H_4OCH_2$	74	135—136	61,00	6,30	8,80	6,95	$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_2$	60,76	6,08	8,98	7,09	0,57 (А)
CH_3	(*п*-NO_2)$C_6H_4OCH_2$	50	93—94	59,30	5,90	9,10	10,18	$C_{20}H_{24}ClN_3O_4$	59,11	5,91	8,75	10,35	0,56 (А)
CH_3	(*п*-NH_2)$C_6H_4OCH_2$	35	143—144	58,30	6,50	17,20	10,25	$C_{20}H_{27}Cl_2N_3O$	58,25	6,31	17,23	10,19	0,61 (Б)

Гидрохлориды N-[1-R-2-(β-индолил)этил]-1-арилокси-3-амино-2-пропанолов и арил-аминоэтанолов IIIа-л. Смесь 0,018 моля амина I, 0,02 моля эпоксида II, 1 *мл* воды в 50 *мл изо*-пропилового спирта кипятят 10—12 *ч* с обратным холодильником. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в 20—30 *мл* абс. эфира и наносят на колонку (l=1 *м*, d=40 *мм*) с окисью алюминия II степени активности (20 *г* на 1 *г* вещества), элюируют смесью бензол-этилацетат (1 : 1), собирая фракцию с соответствующим R_f (табл.). Отгоняют растворитель, остаток растворяют в 50—75 *мл* безводного ТГФ и прибавлением эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид. Перекристаллизовывают из смеси эфир-этанол (5 : 1) (табл.).

Дигидрохлориды N-[1-R-2-(β-индолил)этил]-1-(о- или п-аминофенокси)-3-амино-2-пропанолов и- (м- или п-аминофенол)аминоэтанолов IIIм-с. К раствору 0,006 моля соединения IIIб, в, д, е, з, л в 50 *мл* этанола при 60—70° прибавляют 2 *г* скелетного никеля и по каплям 12 *мл* гидразингидрата 75% в течение 15—20 *мин.* Смесь кипятят при перемешивании до полного выделения аммиака (25—30 *ч*). Катализатор отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 50 *мл* безводного ТГФ и прибавляют эфирный раствор хлористого водорода. Полученный дигидрохлорид перекристаллизовывают из смеси эфир-ацетон (5 : 1) (табл.).

1-ԱՐԻԼՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ N-ԻՆԴՈԼԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆՈԱԼԿԱՆՈԼՆԵՐԻ ՀԻԴՐՈՔԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԱԴՐԵՆԱՄԵԿՈՒՍԱՑՆՈՂ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Լ. Պ. ՍՈԼՈՄԻՆԱ, Լ. Շ. ՊԻՐՋԱՆՈՎ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Ա. Վ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Արիլտեղակալված էպոկսիալկանների և ինդոլիլալկիլամինների փոխազդեցության արդյունքում ստացված են համապատասխան ինդոլիլալկիլամինոէթանոլներ և -պրոպանոլներ։ Արոմատիկ օղակում նիտրո-խումբ պարունակող միացությունները վերականգնված են մինչև դիամիններ։ Սինթեզված նյութերը ծծմբված են չափավոր α- և β-ադրենամեկուսացնող հատկությամբ։

SYNTHESIS AND ADRENO-BLOCKING PROPERTIES OF THE HYDROCHLORIDES OF N-INDOLYLALKYLAMINO-1-ARYL-SUBSTITUTED ALKAHOLS

A. B. SARKISSIAN, L. P. SOLOMINA, L. Sh. PIRJANOV, H. S. NORAVIAN, A. V. POGHOSSIAN and E. A. MARKARIAN

By the interaction of aryl-substituted epoxyalkanes with indolylalkylamines, the corresponding indolylalkylaminoethanols and indolylalkylaminopropanols have been obtained. The compounds bearing nitro-groups in benzene ring were reduced to the corresponding diamino-derivatives.

The synthesized compounds show moderate α- and β-adreno-blocking properties.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Саркисян А. Б., Соломина Л. П., Пирджанов Л. Ш., Маркарян Э. А., Арзанунц Э. М., Саркисян И. С., Норавян О. С.* — Хим.-фарм. ж., 1985, т. 19, № 4, с. 423.
2. *Keighbaum W. E., Matler W. L., Dennis P. D.* — J. Med. Chem., 1980, vol. 23, № 3, p. 385.
3. *Balcon D., Furst A.* — J. Am. Chem. Soc., 1953, vol. 75, № 17, p. 4334.
4. *Parker R. E., Isaacs N. S.* — Chem. Rev., 1959, vol. 59, № 4, p. 737.
5. *Вартанян С. О., Авакян А. С., Маркарян Э. А., Цатикян А. С., Маркарян К. Ж.* — Арм. хим. ж., 1981, т. 35, № 6, с. 505.
6. *Авакян О. М.*—Биол. ж. Армении, 1968, т. 21, № 6, с. 8.
7. *Авакян О. М., Норавян О. С.* — Биол. ж. Армении, 1976, т. 29, с. 41.

Армянский химический журнал, т. 40, № 10, стр. 659—660 (1987 г.)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 543.51+547.461.4/5

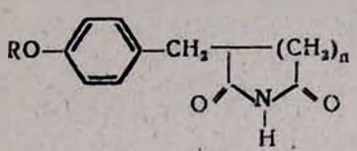
МАСС-СПЕКТРЫ α-АЛКОКСИБЕНЗИЛЗАМЕЩЕННЫХ СУКЦИНИМИДОВ И ГЛУТАРИМИДОВ

Р. Т. ГРИГОРЯН и К. А. ТАТЕВОСЯН

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

Поступило 10 IV 1986

В продолжение исследований в области замещенных имидов двухосновных карбоновых кислот [1, 2] нами изучены масс-спектры нижеследующих соединений [3, 4].



I—VI, n=1; VII—XIII, n=2.

I, VII. R=C_2H_5, II, VIII. R=C_3H_7, III. IX. R=*изо*-C_3H_7, IV, XI. R=*изо*-C_4H_9, V, XII. R=C_5H_{11}, VI. XIII. R=*изо*-C_5H_{11}, X. R=C_4H_9.

Настоящее сообщение является дополнением к работам [1, 2]. Целью его является выяснение влияния на характер фрагментации α-замещенных сукцинимидов и глутаримидов метиленовой группы, введенной между бензольным и гетероциклическим ядрами.

Масс-спектры соединений I—XIII коренным образом отличаются от масс-спектров α-*h*-алкоксифенилсукцин- и глутаримидов, исследованных в [1, 2]. Так, если масс-спектры соединений, описанных в [1, 2], в основном состоят из пиков ионов, обусловленных разрывами связей в гетероциклическом кольце, то в случаях соединений I—XIII пики аналогичных ионов в масс-спектрах отсутствуют. Характерными для соединений I—XIII, наряду с молекулярными, являются пики ионов, образование