

57. *Wagner-Jauregg Th., Ahmed Q.* — *Helv. Chim. Acta*, 1974, Bd. 57, № 6, S. 1871.
 58. *Агбалян С. Г., Хачикян Р. Д., Лулукиян К. К.* — *Арм. хим. ж.*, 1976, т. 29, № 4, с. 362.
 59. *Marchetti, Bruni P.* — *Ann. Chim. (Ital.)*, 1966, vol. 56, № 8—9, p. 923.
 60. *Лулукиян К. К., Агбалян С. Г.* — *Арм. хим. ж.*, 1981, т. 34, № 3, с. 232.
 61. *Лулукиян К. К., Григорян Р. Т., Агбалян С. Г.* — *Арм. хим. ж.*, 1982, т. 35, № 12, с. 780.
 62. *Batzer H.* — *Makromol. chem.*, 1980, vol. 181, p. 2025.
 63. *Лулукиян К. К., Агбалян С. Г.* — *Арм. хим. ж.*, 1977, т. 30, № 12, с. 1006.
 64. *De Witt Blanton D. Tz., Whidby T. F., Briggs F. H.* — *J. Org. Chem.*, 1971, vol. 36, p. 3929.
 65. *Агбалян С. Г., Лулукиян К. К.* — *Арм. хим. ж.*, 1975, т. 28, № 4, с. 328.
 66. *Агбалян С. Г., Лулукиян К. К., Григорян Г. В., Степанян Э. С.* — *ХГС*, 1977, № 4, с. 474.
 67. *Лулукиян К. К., Пошотян А. Ж., Агбалян С. Г.* — *Арм. хим. ж.*, 1982, т. 35, № 9, с. 588.

Армянский химический журнал, т. 40, № 5, стр. 312—318 (1987 г.)

УДК 547.811+547.581 2

СИНТЕЗ НОВЫХ АМИНОФЕНОЛОВ И РАЗДЕЛЕНИЕ ДИАСТЕРЕОМЕРНЫХ 1-(2',2'-ДИМЕТИЛТЕТРАГИДРО-4'-ПИРАНИЛ)БЕНЗИЛАМИНО-2-(4''-БЕНЗИЛОКСИ-3'' МЕТОКСИМЕТИЛФЕНИЛ)ЭТАНОЛОВ-2

К. М. ГАРИБЯН, А. О. ТОСУНЯН и С. А. ВАРТАНЯН

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

Поступило 12 VII 1985

Взаимодействием 4-ацилокси-, 4-бензилокси-3-метоксиметилбромацетофенонов, а также 4-метоксихлорацетофенона с аминами 2,2-диметилтетрагидропиранового и 1,2,5-триметилпиперидинового рядов получены соответствующие кетопроизводные. Последние превращены в целевые аминифенолы последовательным восстановлением до спиртов, дезацилированием и дебензилированием.

Табл. 1, библиограф. ссылки 3.

Ранее нами был синтезирован ряд аминифенолов с 2,2-диметилтетрагидро-4-пиранильным фрагментом в аминной группе и установлено, что они обладают бронхолитической активностью. Продолжая исследования в этой области, мы синтезировали новые аминифенолы и их метоксильные производные с N- и O-содержащими шестичленными гетероциклами в аминном фрагменте.

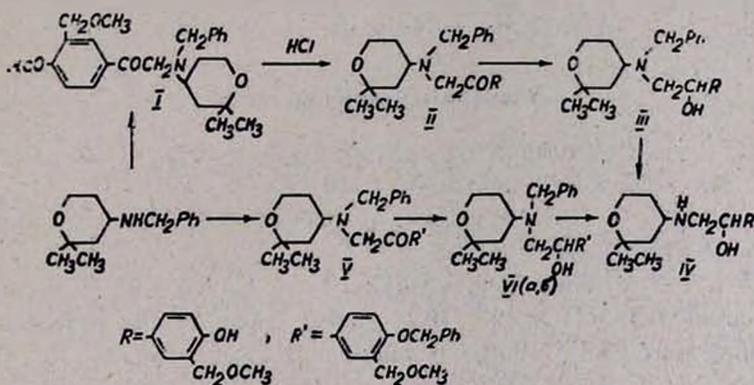
С целью изыскания удобного метода синтеза 1-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)амино-2-(4''-окси-3'' метоксиметилфенил)этанол-2 был синтезирован двумя путями.

Первый путь заключается во взаимодействии 4-ацилокси-3-метоксиметилбромацетофенона с 2,2-диметилтетрагидро-4-пиранилбензиламином. Полученный при этом 4-ацилокси-3-метоксиметил (N-2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранилбензиламино)ацетофенон (I) в сыром виде подвергнут дезацилированию в 5 N соляной кислоте в 4-окси-3-метокси-

метил (2',2'-диметилтетрагидро-4-пиранилбензиламино)ацетофенон (II), который восстановлен боргидридом натрия (БГН) в 1-(2',2'-диметилтетрагидро-4-пиранилбензиламино)-2-(4'-окси-3'-метоксиметилфенил)-этанол-2 (III).

Гидрированием III при нормальных условиях в присутствии 10% Pd/C в результате дебензилирования получен целевой 1-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)амино-2-(4''-окси-3''-метоксиметилфенил)этанол-2 (IV).

Второй путь заключается во взаимодействии 2,2-диметилтетрагидро-4-пиранилбензиламина с 4-бензилокси-3-метоксиметилбромацетофеноном. Полученный при этом 4-бензилокси-3-метоксиметил-(N-2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранилбензиламино)ацетофенон (V) восстанавливается БГН до 1-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)бензиламино-2-(4'-бензилокси-3'-метоксиметилфенил)этанол-2 (VI). Восстановительным дезаминированием последнего в присутствии 10% Pd/C отщепляются две молекулы толуола с образованием соединения IV по схеме:



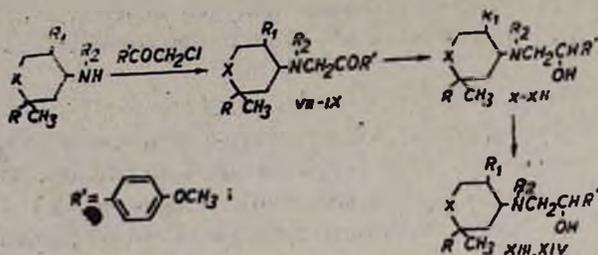
На основе полученных результатов можно заключить, что первый путь синтеза является более удобным, т. к. обеспечивает лучший выход конечного аминифенола IV.

Далее нами был синтезирован ряд новых *p*-метоксильных производных аминифенолов с O- и N-содержащими шестичленными гетероциклами в аминном фрагменте (VII—XIV). Последние получены взаимодействием *p*-метоксихлорацетофенона с 2,2-диметилтетрагидро-4-пиранилбензиламином, его пиперидиновым аналогом и 2,2-диметилтетрагидро-4-пиранилфениламином. Восстановлением кетогруппы в продуктах VII—IX БГН получены соответствующие аминоспирты X—XII. Восстановительным дезаминированием X, XI в присутствии 10% Pd/C получены целевые аминифенолы XIII, XIV.

Синтезированные аминоспирты (III, IV, VI, X—XIV) содержат в молекуле два асимметричных атома углерода, следовательно, они являются смесью оптических изомеров. С помощью фумаровой кислоты по известной методике [1] нам удалось выделить два диастереомера соединения VI (а и б).

Структура полученных продуктов подтверждена данными элементного анализа, ПМР, масс- и ИК спектроскопии, а чистота—ТСХ.

Фармакологические исследования синтезированных веществ показали, что они не обладают бронхолитическими свойствами, а обладают адренолитическим действием. Интересные результаты были получены для соединения IV. Оказалось, что вместо ожидаемого коронарорасширяющего действия это соединение уменьшает коронарный кровоток.



- VII, X. R=CH₃, R₁=H, R₂=C₆H₅CH₂, X=O
 VIII, XI. R=H, R₁=CH₃, R₂=C₆H₅CH₂, X=NCH₃
 IX, XII. R=CH₃, R₁=H, R₂=C₆H₅, X=O; XIII. R=CH₃, R₁=H, R₂=H, X=O;
 XIV. R=H, R₁=CH₃, R₂=H, X=NCH₃

Экспериментальная часть

ПМР спектры снимали на спектрометре «Varian T-60», масс-спектры—на MX-1320, а ИК спектры—на UR-20.

4-Ацилокси- и 4-бензилокси-3-метоксиметилбромацетофеноны синтезированы известными способами [1].

1,2,5-Триметил-4-бензиламинопиперидин. Из 16 г (0,11 моля) 1,2,5-триметилпиперидона-4 и 12 г (0,11 моля) бензиламина известным способом получают 23,5 г (90%) основания Шиффа. Найдено %: С 78,70; Н 9,48; N 12,0. C₁₅H₂₂N₂. Вычислено %: С 78,21; Н 9,63; N 12,16. Далее 23 г основания Шиффа в 150 мл метанола восстанавливают 3,8 г (0,11 моля) БГН. После обычной обработки получают 21,1 г (91%) 1,2,5-триметил-4-бензиламинопиперидина. Гидрохлорид гигроскопичный. Найдено %: С 76,82; Н 10,50; N 11,50. C₁₅H₂₄N₂. Вычислено %: С 77,53; Н 10,41; N 12,06.

4-Окси-3-метоксиметил (N-2',2'-диметилтетрагидро-4-пиранилбензиламино)ацетофенон (II). 13 г (0,043 моля) 4-ацилокси-3-метоксиметилбромацетофенона и 19 г (0,086 моля) 2,2-диметилтетрагидро-4-пиранилбензиламина в 100 мл метилэтилкетона нагревают с обратным холодильником 8 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы фильтруют и промывают метилэтилкетонам. Растворитель полностью удаляют (под уменьшенным давлением), остаток, содержащий 4-ацилокси-3-метоксиметил (N-2,2-диметилтетрагидро-4-пиранилбензиламино)ацетофенон (I), экстрагируют 100 мл 6 н соляной кислоты, промывают эфиром. Водный слой перемешивают 5 ч при 40°, затем воду удаляют под уменьшенным давлением, а осадок нейтрализуют 10% содой (рН 8), продукт экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат сульфатом магния. Этилацетатный раствор концентрируют до объема 10—15 мл и к нему добавляют 30 мл петролейного эфира (т. кип. 65°). Получают бе-

лый осадок II, который декантируют и сушат в вакуум-эксикаторе. Выход II 3,9 г (26%), т. пл. 66°. Найдено %: С 72,60; Н 7,49; N 3,29. $C_{24}H_{31}O_4N$. Вычислено %: С 72,52; Н 7,86; N 3,52. Т. пл. гидрохлорида 165°. ПМР спектр (в CD_3OD), δ , м. д.: 7,1—7,3 (3H, C_6H_5 и 5H, C_6H_5), 4,40с (2H, CH_2OCH_3), 3,40м (3H, OCH_3), 1,1—1,3н (6H, $2CH_3$).

1-(2',2'-Диметилтетрагидро-4'-пиранил)бензиламино-2-(4''окси-3''-метоксиметилфенил)этанол-2 (III). К раствору 2,5 г гидрохлорида II в 20 мл этанола добавляют при 15—18° 1 г $NaBH_4$, растворенного в 10 мл 1 н едкого натра. Реакционную смесь перемешивают 40 ч при 20°, подкисляют 5 н серной кислотой и удаляют этанол. Остаток нейтрализуют 10% содой, продукт экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат сульфатом магния. Экстракт концентрируют до 5—10 мл и к нему добавляют 10—15 мл петролейного эфира. Образуется белый осадок III—1,9 г (76%), т. пл. 49°. Найдено %: С 72,59; Н 7,77; N 3,80. $C_{24}H_{33}O_4N$. Вычислено %: С 72,15; Н 8,33; N 3,53. Т. пл. гидрохлорида 139°. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3260—3500 (ОН).

1-(2',2'-Диметилтетрагидро-4'-пиранил)амино-2-(4''окси-3''-метоксиметилфенил)этанол-2 (IV). 1,3 г (0,0033 моля) III, растворенного в 15 мл сухого спирта, гидрируют при 20° и нормальном давлении в присутствии 0,2 г 10% Pd/C. Реакционную массу фильтруют, растворитель удаляют. Получают 1 г (89%) IV, т. пл. 98°. Найдено %: С 66,27; Н 8,30; N 4,27. $C_{17}H_{27}O_4N$. Вычислено %: С 65,99; Н 8,79; N 4,53. Т. пл. гидрохлорида 161° (табл.).

Взаимодействие 4-бензилокси-3-метоксиметилбромацетофенона с 2,2-диметилтетрагидро-4-пиранилбензиламинолом. 30 г (0,085 моля) 4-бензилокси-3-метоксиметилацетофенона и 30 г (0,14 моля) 2,2-диметилтетрагидро-4-пиранилбензиламина в 100 мл метилэтилкетона кипятят 8 ч. После обработки вышеописанным способом получают 12 г 4-бензилокси-3-метоксиметил(N-2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранилбензиламино)ацетофенона (V). Последний в сыром виде восстанавливают в соответствующий аминоспирт VI БГН вышеописанным способом. Далее VI подвергают восстановительному дебензилированию в сухом спирте в присутствии 10% Pd/C при комнатной температуре. В результате образуется IV. Т. пл. 98°, т. пл. гидрохлорида 161°. Проба смешения IV, полученного обоими методами, депрессии т. пл. не дает. ПМР спектры оснований (в CD_3OD), δ , м. д.: 6,7—7,2м (3H, C_6H_5 и 5H, C_6H_5), 4,40м (2H, CH_2OMe), 3,50м (3H, OCH_3), 1,1—1,3м (6H, $2CH_3$).

Разделение диастереомерных 1-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)бензиламино-2-(4''бензилокси-3''-метоксиметилфенил)этанолов-2 (VI). Смесь 2,5 г сырого VI, 0,28 г фумаровой кислоты в 5 мл изопропилового спирта кипятят с обратным холодильником 3 ч [3]. После охлаждения к смеси добавляют 5 мл диизопропилового эфира. Полученный прозрачный раствор оставляют на ночь в холодильнике (—5÷—10°). Образуется осадок—полуфумарат VI б. Т. пл. 77—78° (метанол). Найдено %: С 71,53; Н 7,03; N 2,38. $C_{31}H_{39}O_4N \cdot C_2H_2O_2$. Вычислено %: С 72,37; Н 7,55; N 2,56. После обработки полуфумарата 25% водным аммиаком получают VI б. Т. пл. 99°, R_f 0,48 (ТГФ—этанол—гексан, 1:3:3, «Silufol UV-254»).

Таблица

Производные аминокислот

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Т. кип., °С/мм	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида** °С		
					С	Н	Н	С	Н	Н			
II	28	66	—	$C_{24}H_{31}O_4N$	72,60	7,49	3,29	—	72,52	7,86	3,52	—	165
III	76	49	—	$C_{24}H_{33}O_4N$	72,59	7,77	3,80	—	72,15	8,33	3,53	—	139
IV	89	98	—	$C_{17}H_{21}O_4N$	66,27	8,30	4,27	—	65,99	8,79	4,53	—	161
VII	51	—	230—233/2	$C_{23}H_{29}O_3N$	76,50	7,29	3,50	—	75,17	7,95	3,85	—	176—177
VIII	54	—	225—228/5	$C_{24}H_{33}O_2N_2$	75,41	8,01	7,11	—	75,75	8,48	7,36	—	246
IX	35	99—100	—	$C_{23}H_{27}O_3N$	74,00	7,70	4,63	—	74,75	7,69	3,96	—	167—168
X*	90	—	240—245,2	$C_{23}H_{27}O_2N$	74,50	9,00	4,35	—	74,76	8,46	3,79	—	85
XI	82	—	20—231/4	$C_{24}H_{31}O_2N_2$	75,60	8,62	7,11	—	75,35	8,96	7,32	—	48 (гигр.)
XII	48	95	—	$C_{22}H_{29}O_3N$	74,11	8,01	3,60	—	74,33	8,22	3,94	—	158—159

* Масс-спектр M^+ 369. ** Гидрохлориды (этанол-эфир).

Аминспирт VIa, не образующий полуфумарат, после обычной обработки остается в виде густой жидкости. n_D^{20} 1,5220, R_f 0,70 (ТГФ—этанол—гексан, 1 : 1 : 3).

4-Метокси(N-2'2'-диметилтетрагидро-4'-пиранилбензиламино)ацетофенон (VII). Смесь 18,4 г (0,1 моля) 4-метоксихлорацетофенона, 44 г (0,2 моля) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-бензиламина в 80 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником 10 ч. Образовавшиеся 14,5 г гидрохлорида исходного амина фильтруют и промывают бензолом. После обычной обработки бензольного раствора получают 30 г не вошедшего в реакцию исходного амина и 18,7 г (51%) амина VII. Т. кип. 230—233°/2 мм, n_D^{20} 1,5104. Найдено %: С 76,50; Н 7,29; N 3,50. $C_{23}H_{29}O_3N$. Вычислено %: С 75,17; Н 7,95; N 3,85. Т. пл. гидрохлорида 175—178°.

ПМР спектры (в CCl_4), δ , м. д.: 6,7—7,2 м (4Н, C_6H_4 , 5Н, C_6H_5), 3,52 м (3Н, OCH_3), 1,0 д (6Н, $2CH_3$).

Аналогичным образом получены соединения VIII, IX (табл.).

1-(2',2'-Диметилтетрагидро-4'-пиранилбензиламино)-2-(4'-метоксифенил)этанол-2 (X). К 5 г VII в 40 мл сухого спирта добавляют по порциям 1,2 г БГН при комнатной температуре. Раствор нагревают 1 ч при 70—80°. После охлаждения избыток БГН разлагают ацетоном. После удаления растворителей и обычной обработки получают 4,5 г X (90%). Т. кип. 240—245°/2 мм, n_D^{20} 1,5144 (густая жидкость).

Аналогичным образом получены соединения XI и XII (табл.).

XIII и XIV получены дебензилированием XI и XII в присутствии 10% Pd/C, как описано в [3].

ՆՈՐ ԱՄԻՆՈՅԵՆՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԴԻԱՏԵՐԵՈՄՈՒՄԵՐԱՅԻՆ

1-(2',2'-ԴԻՄԵԹԻԼՏԵԿՏՐԱԿԻԴՐՈ-4'-ՊԻՐԱՆԻԼ)ԲԵՆԶԻԼԱՄԻՆՈ
-2-(4'-ԲԵՆԶԻԼՈՔՍԻ-3''-ՄԵԹՕՔՍԻՄԵԹԻԼՖԵՆԻԼ)-2-ԷԹԱՆՈՒՄՈՐ

Կ. Մ. ՂԱՐԻԲՅԱՆ, Զ. Զ. ԹՈՍՈՆԻՅԱՆ Ե Ս. Զ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

4-Ացիլօքսի-, 4-բենզիլօքսի-3-մեթօքսիբրոմացետոֆենոնների և 4-մեթօքսիբրոմացետոֆենոնի 2,2-դիմեթիլտետրահիդրո-4-պիրանիլ ու 1,2,5-տրիմեթիլ-4-պիրանիլիլամինների հետ փոխազդմամբ ստացված են համապատասխան ամինները: Կետոածանցյալները վերածված են նպատակային ամինֆենոլների վերջիններիս վերականգնմամբ մինչև սպիրտներ և ապա դեղացիլացմամբ ու դերևնզիլացմամբ:

1-(2',2'-ԴԻՄԵԹԻԼՏԵԿՏՐԱԿԻԴՐՈ-4'-ՊԻՐԱՆԻԼ) ԲԵՆԶԻԼԱՄԻՆՈ-2-(4''-ԲԵՆԶԻԼՈՔՍԻ-3''-ՄԵԹՕՔՍԻՄԵԹԻԼ) ԷԹԱՆՈՒ-2-Ի ՂԻԱՍԵՐԵՈՄԵՐՆԵՐԸ ԲՈՎԱՆՎԱԾ ԵՆ ՄԻՄ-ԵՄՆԵՐԸ:

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF AMINOPHENOLS, AND SEPARATION OF THE DIASTEREOMERS OF 1-(2',2'-DIMETHYLTETRAHYDRO-4'-PYRANYL)BENZYLAMINO- 2-(4''-BENZYLOXY-3''-METHOXYMETHYLPHENYL)ETHANOL-2

K. M. GHARIBIAN, H. H. TOSSUNIAN and S. H. VARTANIAN

By interaction of 4-acyloxy, 4-benzyloxy-3-methoxymethylbromoacetophenones and 4-methoxychloroacetophenone with 2,2-dimethyltet-

rahydro-4-pyranyl and 1,2,5-trimethyl-piperidylamines the corresponding keto derivatives have been synthesized. The latter have been converted into the expected aminophenols by subsequent reduction to alcohols by deacylation and debenzoylation.

The diastereomers of 1-(2',2'-dimethyltetrahydro-4'-pyranyl)benzyl-amino-2-(4'-benzyloxy-3'-methoxymethylphenyl)ethanol-2 have been separated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Sohda S., Fujimoto M., Tamagat T., Hirose N.* — *J. Med. Chem.*, 1979, vol. 22, № 3, p. 273.
2. *Collin D. T., Hartley D., Jack D., Lunts L. H., Press S. C., Ritchie R. C., Toon P.* — *J. Med. Chem.*, 1970, vol. 13, № 4, p. 674.
3. Манучарян Г. И., Багдасарян М. Р., Тосунян А. О., Вартамян С. А. — *Арм. хим. ж.*, 1985, т. 38, № 4, с. 254.

Армянский химический журнал, т. 40, № 5, стр. 318—322 (1987 г.)

УДК 547.811+547.581.2

СИНТЕЗ НОВЫХ КАТЕХОЛАМИНОВ С ШЕСТИЧЛЕННЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ В АМИННОМ ФРАГМЕНТЕ

А. О. ТОСУНЯН, Г. И. МАНУЧАРЯН, З. В. ОГАНЕСЯН и С. А. ВАРТАНЯН

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

Поступило 22 I 1986

Взаимодействием 3,4-диоксихлорацетофенона с различными аминами тетрагидропиранового, тиопиранового и пиперидинового рядов получены соответствующие катехоламины. Последние переведены в катехоламиноспирты восстановлением боргидридом натрия.

Табл. 1, библиографических ссылок 8.

Катехоламины разного строения обладают яркими физиологическими свойствами, некоторые из них применяются в медицинской практике как кардиоактивные препараты, например, норадреналин, изадрин, дофамин, добутамин и др. [1].

В настоящей работе приводится синтез ряда новых катехоламинокетонов и -аминоспиртов, которые в аминном фрагменте содержат шестичленные гетероциклы с N,S,O-гетероатомами. Исследованы фармакологические свойства полученных соединений.

Исходным веществом для синтеза намеченных продуктов является 3,4-диоксихлорацетофенон [2]. Замещением в последнем атоме хлора различными аминами, содержащими N,S,O-гетероциклическое кольцо, получен ряд N-замещенных 3,4-диоксиаминоацетофенонов (I—IX). Восстановление некоторых из них БГН в этаноле привело к соответствующим катехоламиноспиртам X—XIV. Необходимо отметить, что основная трудность в проведении реакции замещения заключается в выборе