

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, тлопиранового 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].

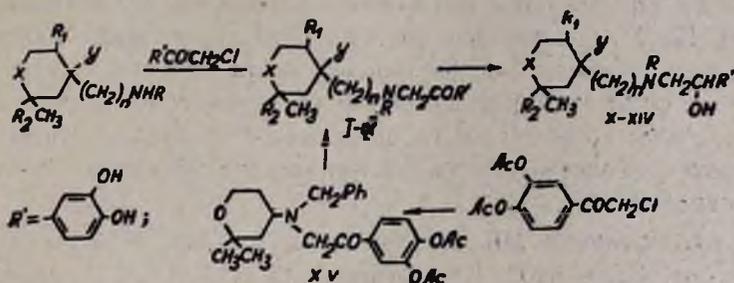
В настоящей работе приводится синтез ряда новых катехоламинокетонов и -аминоспиртов, которые в аминном фрагменте содержат шестичленные гетероциклы с N,S,O-гетероатомами. Исследованы фармакологические свойства полученных соединений.

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

подходящего растворителя и условий реакции с тем, чтобы отделить не вошедший в реакцию 3,4-диоксихлорацетофенон от продукта реакции.

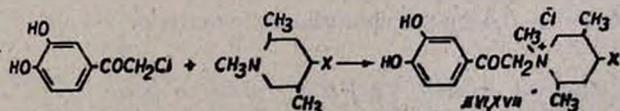
Все попытки провести реакцию в условиях, описанных для получения адреналина [3] и изадрина [4], не увенчались успехом. В результате исследований установлено, что наилучшим способом получения чистых продуктов с хорошими выходами является кипячение хлорида с 2-кратным количеством амина в минимальном количестве этанола. После 2-часового кипячения при добавлении 5-кратного количества воды продукт реакции осаждается в чистом виде.

N-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)бензиламино-3,4-диоксиацетофенон (I) получен также другим путем. Взаимодействием 3,4-диацилоксилхлорацетофенона с 2,2-диметилтетрагидро-4-пиранилбензиламином получен N-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)бензиламино-3,4-диацилоксиацетофенон (XV). Дезацилированием последнего 5 н соляной кислотой получен соответствующий 3,4-диоксипродукт I.



	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	X	π
I и X	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	O
II и XI	CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	O
III и XII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	O
IV и XIII	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	O
V и XIV	H	CH <sub>3</sub>	H	H	NCH <sub>3</sub>	O
VI	H	H	CH <sub>3</sub>	H	O	O
VIa	H	H	CH <sub>3</sub>	H	S	O
VIII	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CN	O	O
IX	H	H	CH <sub>3</sub>	OH	O	1

Взаимодействием 1,2,5-триметилпиперидона-4 и 1,2,5-триметилпиперидола-4 с 3,4-диоксихлорацетофеноном получены четвертичные аммониевые соли XVI и XVII.



X = O (XVI), OH (XVII)

Строение и чистота полученных продуктов подтверждены данными элементного анализа, ИК и ПМР спектроскопии, масс-спектрометрии, а также ГЖХ и ТСХ.

В результате фармакологических исследований установлено, что соединения I—XVII проявляют слабое симпатолитическое и умерен-

ное адrenoблокирующее действие (50%). Соединение XI вызывает увеличение объемной скорости коронарного кровотока на 40% в течение 50 мин.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20, ПМР спектры—на «Varian T-60», масс-спектры—на приборе МХ-1303 прямым вводом образца.

3,4-Диоксихлорацетофенон [2], 3,4-диацилдохлорацетофенон [5], 4-амины N,S,O-содержащих шестичленных гетероциклов [6] синтезированы по известным прописям.

*Взаимодействие 3,4-диоксихлорацетофенона с аминами.* 0,05 моля хлорида растворяют в небольшом количестве этанола (~40 мл) и добавляют 0,1 моля соответствующего гетероциклического 4-амина. Смесь кипятят на водяной бане 2 ч, затем к реакционной массе добавляют 250 мл горячей воды (по порциям, чтобы смесь продолжала кипеть [7]). На следующий день водный слой декантируют с образовавшегося желтоватого осадка, растворяют в этилацетате, промывают водой, сушат сульфатом магния. Экстракт концентрируют до ~30 мл и к нему добавляют 50 мл гексана, полученные кристаллы сушат в вакуум-эксикаторе. Константы amino-3,4-диоксиацетофенонов I—IX приведены в таблице.

Для соединения II ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1535, 1615 (C=C аром.), 1690 (C=O); 3200—3400 (ОН фенол). Спектр ПМР,  $\delta$ , м. д.: 7,6—6,5 м (7H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 4,5 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 4,0—3,5 м (3H, 6CH<sub>2</sub> и 4CH). 3,6 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 2,0—0,8 м (4H, 3—5-CH<sub>2</sub>), 1,2 и 1,3 с, с (по 3H, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр II M<sup>+</sup> 385. ТСХ (бутанол—этилацетат—ТГФ, 0,5:2:2), R<sub>f</sub> 0,8. Масс-спектр VI M<sup>+</sup> 279.

*Восстановление amino-3,4-диоксиацетофенонов I—V в аминоспирты X—XIV.* 0,01 моля гидрохлоридов I—V растворяют в 25 мл этанола и при 15—18° добавляют 0,75 г (0,02 моля) БГН, растворенного в 8 мл 1 н водного раствора едкого натра. Реакционную массу перемешивают 40 ч при 20°, подкисляют 5 н серной кислотой и удаляют растворитель под уменьшенным давлением. Остаток нейтрализуют 10% водным раствором соды до pH 8, продукт экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат сульфатом магния. Раствор концентрируют до 10—12 мл и добавляют к нему 20 мл гексана. Осадок сушат в вакуум-эксикаторе. Константы 3,4-диоксифениламиноспиртов X—XIV приведены в таблице.

Для соединения XI ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1535, 1615 (C=C), 3200—3400 (НСОН и ОН фенола).

*Взаимодействие 3,4-диацилдохлорацетофенона с 2,2-диметилтетрагидропиранил-4-бензиламином.* Смесь 27 г (0,1 моля) 3,4-диацилдохлорацетофенона и 43,8 г (0,2 моля) 2,2-диметилтетрагидропиранил-4-бензиламина в 150 мл сухого бензола кипятят 8 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы (гидрохлорид исходного амина) фильтруют, промывают бензолом. Бензольный экстракт—N-(2',2'-диме-

Таблица

## Катехоламинокетоны и катехоламинспирты

Соединение	Выход, %	Т. пл. основ., °С	Найдено, %					Брутто-формула	Вычислено, %					Т. пл. гидрохлорида, °С
			C	H	N	Cl	S		C	H	N	Cl	S	
I	51	60	71,51	7,64	4,30	—	—	$C_{22}H_{27}O_4N$	71,52	7,37	3,679	—	—	143
II	44	37	69,23	7,14	4,10	—	—	$C_{22}H_{27}O_5N$	68,55	7,06	3,63	—	—	99
III	45	36	70,32	6,87	3,42	—	—	$C_{21}H_{25}O_4N$	70,96	7,09	3,94	—	—	76
IV	44	151	64,83	7,18	5,01	—	—	$C_{16}H_{23}O_4N$	65,51	7,90	4,77	—	—	165
V	63	83	56,53	7,00	4,46	11,51	—	$C_{15}H_{22}O_4NCl$	57,05	7,02	4,44	11,23	—	232
VI	57	густая масса	—	—	—	—	9,68	$C_{16}H_{21}O_3N$	—	—	—	—	9,66	254
VII	51	"—"	64,93	6,32	8,89	—	—	$C_{17}H_{23}O_4N_2$	64,13	6,96	8,80	—	—	230
VIII	69	"—"	—	—	4,68	—	—	$C_{16}H_{24}O_5NCl$	—	—	4,05	—	—	160 раз.
IX	52	158	65,15	6,23	9,27	—	—	$C_{16}H_{24}O_2N$	65,73	8,28	9,58	—	—	164
X	79	52	64,54	6,93	4,00	9,63	—	$C_{22}H_{30}O_4NCl$	64,77	7,41	3,43	8,69	—	60
XI	74	45	68,36	7,44	3,80	—	—	$C_{22}H_{29}O_5N$	68,19	7,54	3,61	—	—	128
XII	50	96	71,01	7,79	4,01	—	—	$C_{21}H_{27}O_4N$	70,53	7,61	3,92	—	—	54
XIII	88	165	65,00	9,14	5,43	—	—	$C_{16}H_{26}O_4N$	65,06	8,53	4,74	—	—	147
XIV	69	90	65,14	8,69	9,31	—	—	$C_{16}H_{26}O_5N_2$	65,27	8,90	9,52	—	—	гигрос.
XVI	70	95	58,81	6,18	3,65	9,90	—	$C_{16}H_{22}O_4NCl$	58,62	6,76	4,27	10,82	—	—
XVII	62	173	58,03	7,06	3,79	10,15	—	$C_{16}H_{24}O_4NCl$	58,26	7,33	4,24	10,75	—	—

тилтетрагидро-4'-пиранил) бензиламино-3,4-диоксиацетофенон (XV) обрабатывают 100 мл 5 н соляной кислоты, промывают 100 мл эфира и оставляют при 20° в течение 75 ч [8]. После удаления воды к остатку добавляют 10% водный раствор соды (рН 8). Продукт экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат сульфатом магния. Экстракт концентрируют до 20 мл, добавляют 30 мл гексана. Образовавшийся осадок сушат в вакуум-эксикаторе. Получают 9,5 г (26%) N(2',2'-диметилтетрагидропиранил-4'-бензиламино)-3,4-диоксиацетофенона (I).

Соединение I, полученное двумя методами, является идентичным.

ԱՄԻՆԱՑԻՆ ՀԱՏՎԱԾՈՒՄ ՎԵՑԱՆԴԱՄԱՆԻ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐՈՎ ՆՈՐ  
ԿԱՏԵՆՈՂԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Հ. Հ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ, Գ. Ի. ՄԱՆՈՒՉԱՐՅԱՆ, Զ. Վ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ Լ Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

3,4-Դիօքսիքլորացետոֆենոնի և տետրահիդրոպիրանի, թիոպիրանի ու պիպերիդինի շարքի զանազան ամինների փոխազդմամբ պատրաստված են համապատասխան կատեխոլամինակետոնները: Նատրիումի բորհիդրիդով վերականգնելով վերջիններս վերածված են կատեխոլամինապիրտների:

SYNTHESIS OF NEW CATECHOLAMINES CONTAINING  
SIX-MEMBERED HETEROCYCLES IN THE AMINE FRAGMENT

H. H. TOSSUNIAN, G. I. MANUCHARIAN, Z. V. HOVHANISSIAN,  
and S. H. VARTANIAN

By interaction of 3,4-dihydroxychloroacetophenone with various amines of tetrahydropyran, thiopyran and piperidine series, the corresponding catecholaminoketones have been synthesized, and then converted into catecholaminoalcohols by reduction with sodium borohydride.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян О. М. — Вещества, действующие на симпатoadреналовую систему. Ереван, АН Арм. ССР, 1980.
2. Воловельский Л. Н., Хухрянский В. Г. — Мед. промыш. СССР, 1965, т. 19, № 4, с. 14.
3. Слосса В. — Bull. Chim. Farm., 1934, vol. 73, p. 241.
4. Рубцов М. В., Байчиков А. Г. — Синтетические химико-фарм. препараты. М., Медицина, 1971, с. 52.
5. Дзержговский С. К. — ЖРФХО, 1893, т. 25, с. 275.
6. Манучарян Г. И., Багдасарян М. Р., Тосунян А. О., Вартанян С. А. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 4, с. 275.
7. Дзержговский С. К. — ЖРФХО, 1893, т. 25, с. 275.
8. Collin D. T., Hartley D., Jask D., Lunts L. H. C., Press J. C., Ritchie A. C., Toon P. — J. Med. Chem., 1970, vol. 15, № 4, p. 674.