

СИНТЕЗ β-2,2-ДИМЕТИЛ-4-БЕНЗИЛ-4-ТЕТРАГИДРОПИРАНИЛ-γ-АРАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОПРОПАНОЛОВ И ИХ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н. С. АРУТЮНЯН, К. М. ГАРИБЯН и Р. Т. ГРИГОРЯН

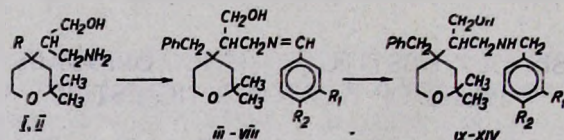
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 9 VI 1987

Осуществлен синтез β-2,2-диметил-4-бензил-4-тетрагидропиранил-γ-аралкилзамещенных аминoproпанолов восстановлением соответствующих азометиннов.

Табл. 2, библи. ссылок 3.

Ранее нами было установлено, что аминоспирты I, II проявляют биологическую активность, исходя из которой в настоящей работе синтезированы производные этого ряда. Так, конденсацией аминоспиртов I, II с алкокси(окси)замещенными ароматическими альдегидами и последующим восстановлением боргидридом натрия (БГН) [1] полученных азометиннов III—VIII синтезированы аминоспирты IX—XIV.



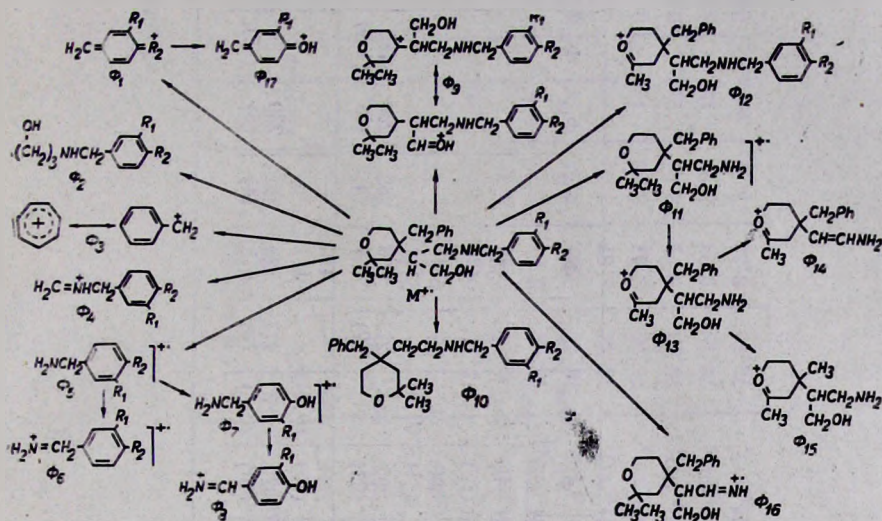
- I. R=Ph; II. R=CH₂Ph; III. IX. R₁=R₂=H; IV. X. R₁=H, R₂=OCH₃;
V. XI. R₁=H, R₂=OH; VI. XII. R₁=R₂=OCH₃; VII. XIII. R₁=H; R₂=OCH(CH₃)₂;
VIII. XIV. R₁=OCH₂, R₂=OH.

Структура полученных аминоспиртов IX—XIV подтверждена данными ИК, ПМР и элементного анализов. С целью подтверждения структуры и изучения основных направлений фрагментации под электронным ударом сняты масс-спектры соединений IX—XIV (схема 2).

Анализ масс-спектров показал, что в данном случае реализуются все характерные распады, обусловленные наличием различных функциональных групп в молекуле, способных стать центрами локализации заряда. Так, фрагменты Ф₄, Ф₅, Ф₆, Ф₁₀ и Ф₁₁ (схема) своим присутствием обязаны наличию аминной группы. Фрагменты Ф₂ и Ф₈ достаточно характерны для масс-спектров спиртов (разрыв β- и α-связей, относительно соседней гидроксильной группы). Образование фрагментов Ф₁, Ф₃ и Ф₉ обусловлено присутствием в молекуле бензильного (как замещенного, так и незамещенного) заместителя. Достаточно диагностическими представляются и фрагменты Ф₁₂ и Ф₁₃÷Ф₁₅, являющиеся характерными в масс-спектрах 2,2-диметилтетрагидропирановых соединений [2, 3]. Как и следовало ожидать, в случае соединения X, кроме указанных направлений распада, проявляется и дополнительный канал фрагмен-

таций, обусловленный элиминированием олефина из ионов Φ_1 и Φ_5 с образованием Φ_{17} и Φ_7 , соответственно, и Φ_{18} из Φ_7 аналогично процессу $\Phi_5 \rightarrow \Phi_6$.

Схема 2



Следует отметить, что распад M^+ с образованием фрагментов Φ_{11} и $\Phi_{13} \div \Phi_{15}$ осуществляется в соединениях XI и XIV с гидроксильной группой в *пара*-положении фенильного заместителя. Появление этого направления фрагментации, вероятно, в основном можно объяснить электроакцепторным свойством гидроксильной группы бензольного ядра, способствующим элиминированию нейтральной частицы хиноидного строения $(CH_2 = \text{C}_6H_4 = O)$, а также влиянием аминогруппы в молеку-

ле. В спектрах соединений, не содержащих гидроксильный заместитель (фенольный, из-за трудности миграции водородного атома к заряженной части наблюдаются фрагменты типа Φ_{17} .

Общая картина диссоциативного распада изученных соединений представляется схемой. Приведенные на схеме фрагменты вполне соответствуют приписанным этим соединениям строениям и могут служить достоверным доказательством верности этих структур.

Массовые числа и относительные интенсивности фрагментов в процентах, характерные для всех исследованных соединений, приведены в табл. 1.

Биологические исследования гидрохлоридов IX—XIV показали, что соединения X—XII и XIV в дозе 3 мг/кг вызывают заметное улучшение коронарного кровотока (30—40% в течение 1 ч). Установлено, что названные гидрохлориды не оказывают существенного влияния на проведение возбуждения через симпатические нервы и на α -адренорецепторы. Среди них наибольшую активность проявляет гидрохлорид соединения XIII, однако в условиях целостного организма (в опыте на кошке) оно в дозах 1 и 10 мг/кг (внутривенно) оказывает лишь слабое влия-

Таблица 1

Фрагменты соединений IX—XIV

Соединение	R ₁	R ₂	M	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆	Φ ₇	Φ ₈	Φ ₉	Φ ₁₀	Φ ₁₁	Φ ₁₂	Φ ₁₃	Φ ₁₄	Φ ₁₅	Φ ₁₆	Φ ₁₇
IX	H	H	367 (6)	91 (100)	165 (25)	91 (100)	120 (93)	107 (77)	106 (60)	—	—	276 (33)	337 (1)	—	352 (2)	—	—	—	—	—
X	H	OCH ₃	397 (7)	121 (100)	195 (8)	91 (6,5)	150 (13,5)	137 (43)	136 (8)	—	—	306 (14)	367 (0,5)	—	382 (1,5)	—	—	—	276 (1)	—
XI	H	OH	383 (4,0)	107 (100)	181 (17)	91 (15)	136 (42)	123 (75)	122 (15)	—	—	292 (23)	353 (1)	277 (2)	368 (1)	262 (4)	230 (3)	186 (1,9)	—	—
XIII	H	(CH ₃) ₂ CHO	425 (7)	149 (160)	223 (10)	91 (12)	178 (10)	165 (56)	164 (6)	123 (12)	122 (10)	334 (20)	395 (0,5)	—	410 (1)	—	—	—	276 (2)	107 (100)
XIV	OCH ₃	OH	413 (2)	137 (100)	211 (3,5)	91 (38)	166 (10)	153 (29)	152 (5,5)	—	—	322 (10)	343 (0,5)	277 (3)	398 (0,5)	262 (4)	230 (6)	186 (28)	—	—

Соединения III—XIV

Соедине- ние	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. кип., °C/мм (т. пл., °C)	Райденз, %		
					C	H	N
III	H	H	92,8	—	78,95	8,44	3,78
IV	H	CCH ₃	72,0	(109)	75,94	8,60	3,65
V	H	OH	96,8	(84)	75,42	8,25	3,58
VI	OCH ₃	OCH ₃	96,0	—	73,33	8,41	3,34
VII	H	OCH(CH ₃) ₂	95,7	(гир.)	76,50	8,92	3,21
VIII	OCH ₃	OH	81,1	56	72,85	8,28	3,29
IX	H	H	82,2	(100)	78,52	8,97	3,97
X	H	OCH ₃	93	(105)	75,43	9,00	3,47
XI	H	OH	95,3	(гир.)	75,30	8,73	3,72
XII	OCH ₃	OCH ₃	78,3	—	72,94	8,64	3,20
XIII	H	OCH(CH ₃) ₂	88,7	—	76,06	9,30	3,38
XIV	OCH ₃	OH	98,0	119	72,52	8,40	3,50

Таблица 2

Брутто- формула	Гычислено, %			Т. пл., гн ро- хлорид	R _f
	C	H	N		
C ₂₄ H ₃₁ NC ₂	78,86	8,55	3,83	—	
C ₂₅ H ₃₃ NO ₃	75,91	8,41	3,54	—	
C ₂₄ H ₃₁ NO ₃	75,56	8,19	3,67	—	
C ₂₆ H ₃₅ NO ₄	73,38	8,29	3,29	210	
C ₂₇ H ₃₇ NO ₃	76,56	8,80	3,31	—	
C ₂₅ H ₃₃ NO ₄	72,96	8,08	3,40	—	
C ₂₄ H ₃₃ NO ₂	78,43	9,05	3,81	182	0,31
C ₂₅ H ₃₅ NO ₃	75,53	8,87	3,52	203	0,46
C ₂₄ H ₃₃ NO ₃	75,16	8,67	3,65	120	0,38
C ₂₆ H ₃₇ NO ₄	73,03	8,72	3,28	213	0,45
C ₂₇ H ₃₉ NO ₃	76,19	9,24	3,29	121	0,41
C ₂₅ H ₃₅ NO ₄	72,61	8,53	3,39	гигр.	0,43

ние на проведение возбуждения через шейные постганглионарные симпатические нервы и на адренорецепторы мигательной перепонки.

Экспериментальная часть

Чистота гидрохлоридов полученных соединений IX—XIV проверена ТСХ на «Silufol UV-254» в системе X-Y-Z (3 : 2 : 3)—ТГФ : этанол : гексан с проявлением парама йода. ИК спектры сняты на спектрометре UR-20, спектры ПМР—на «Varian T-60» в CDCl_3 и CCl_4 с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС. Масс-спектры сняты на приборе МХ-1320. Ввод образцов через систему СВП-5, энергия ионизирующих электронов 60—65 эВ, температура ионизационной камеры 100—110°, температура испарителя ближе к температуре плавления образца.

β -(2,2-Диметил-4-бензил-4-тетрагидропиранил)-алкокси(гидрокси)-замещенные- γ -бензальдиминопропанола III—VIII. Смесь эквимольных количеств аминов I или II и замещенного альдегида в среде бензола нагревают 3 ч с ловушкой Дина-Старка до полного водоотделения. Удаляют бензол, остальную массу перегоняют в вакууме*. Выходы и константы полученных соединений III—VIII приведены в табл. 2.

β -(2,2-Диметил-4-бензил-4-тетрагидропиранил)-алкокси(гидрокси)-замещенные- γ -бензиламинопропанола (IX—XIV). К раствору (0,012 моля) бензальдиминопропанола в 20 мл метанола при перемешивании добавляют по порциям 0,45 г (0,012 моля) БГН так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 20°. Затем реакционную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. После отгонки метанола экстрагируют эфиром, сушат сульфатом магния, отгоняют эфир, оставшуюся массу перегоняют в вакууме*. Выходы и константы полученных аминоспиртов приводятся в табл. 2.

X. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400 (ОН), 3200 (NH), 1610, 1580 ($\text{C}=\text{C}$ аром). ПМР спектр, δ , м. д.: 7,60—6,90 м (9H, Ar); 4,0—2,80 м (7H, CH_2OH , NCH_2 , 6- CH_2); 4,17 с (2H, PhCH_2N); 3,83 м (3H, OCH_3); 2,77 с (2H, CH_2Ph); 2,25 м (1H, CH); 2,47—1,70 м (1H, NH); 1,58 т (4H, 3,5- CH_2); 1,3 с [6H, 2-(CH_3)₂].

β -2,2-ԴԻՄԵԹԻԼ-4-ԲԵՆԶԻԼ-4-ՏԵՏՐԱԴԻՐՈՊԻՐԱՆԻԼ- γ -ԱՐԱԼԿԻԼՏԵՂԱԿԱԼԿԱՄ-ԱՄԻՆՈՊՐՈՊԱՆՈԼԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՄԱՍՍ-ԱՊԵԿՏՐՈՄԵՏՐԻԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ն. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Կ. Մ. ՂԱՐԻՔՅԱՆ և Ռ. Ք. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Իրականացված է β -2,2-դիմեթիլ-4-բենզիլ-4-տետրահիդրոպիրանիլ- γ -արալկիլտեղակալված ամինոպրոպանոլների սինթեզը համապատասխան ազոմեթիլների վերականգնումով: Ստացված միացությունների հիդրոլիզիզները ցուցաբերում են սրտի պսակաձև անոթները լայնացնող զգալի ակտիվություն:

* В случае гидроксипроизводных (соед. V, VIII, XI XIV) после кипячения реакционную массу охлаждают, подщелачивают 10% раствором соды, экстрагируют этилацетатом и кристаллизуют в гексане.

SYNTHESIS OF β -2,2-DIMETHYL-4-TETRAHYDOPYRANYL- γ -ARALKYLSUBSTITUTED AMINOPROPANOLS AND THEIR MASS-SPECTRAL INVESTIGATION

N. S. HAROUTYUNIAN, K. M. GHARIBIAN and R. T. GRIGORIAN

The synthesis of β -2,2-dimethyl- β -4-tetrahydropyranyl- γ -aralkylsubstituted aminopropanols has been carried out by the reduction of the corresponding azomethynes. The biological studies of the hydrochlorides of the compounds thus obtained show that they exhibit sufficient coronary dilating activity (30—40% and one hour duration).

ЛИТЕРАТУРА

1. Hugnes J. L., Seyler J. K. — J. of Med. Chem., 1971, v. 14, p. 894.
2. Smakman R., De Boer Th. J. — Org. Mass. Spectrosc., 1968, v. 1, p. 403.
3. Blemann K. — Mass Spectrometry. McGraw—Hill, New York, 1962, p. 16.

Армянский химический журнал, т. 41. № 11, стр. 687—692 (1988 г.)

УДК 547.816/818.1 : 547.830 : 547.821

СИНТЕЗ 7,7-ДИМЕТИЛ-2-ХЛОР-3-ЦИАНО-7,8-ДИГИДРО-5Н-ПИРАНО (ТИОПИРАНО)/4,3-б/ПИРИДИНОВ И 6,7,7-ТРИМЕТИЛ-2-ХЛОР-3-ЦИАНО-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО/1,6/НАФТИРИДИНА

С. Г. ПИЛОСЯН, В. В. ДАБАЕВА, Б. Дж. ЕНОКЯН,
Э. А. АБГАРЯН и А. С. НОРАВЯН

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

Поступило 29 VII 1988

Осуществлен синтез 2-хлор-3-цианопроизводных конденсированных пиридинов двумя методами: а) циклоконденсацией 2-замещенных 5-гидроксиметилтетрагидропиран(тетрагидротипиран, пиперидин)-4-олов с цианацетамидом с образованием соответствующих 2-оксо-3-цианопроизводных и последующим хлордеоксигенированием последних хлорокисью фосфора; б) реакцией морфолиновых енаминов гетероциклических 4-кетонс с этоксиметилмалонитрилом с образованием соответствующих диенаминов и последующей их обработкой сухим хлористым водородом. Показан преимущество метода б, обеспечивающего высокие выходы на всех стадиях синтеза.

Табл. 1, библи. ссылки 6.

Известно, что конденсированные пиридины обладают высокой физиологической активностью [1—3]. Однако имеющаяся о них информация, в особенности о пирано(тиопирано)/4,3-б/пиридинах, крайне ограничена. В связи с этим синтез пиридинов, конденсированных с шестичленными O,S,N-содержащими гетероциклами, с целью изучения их биологической активности представляется весьма актуальной задачей.

В данной работе исследованы два варианта синтеза целевых 2-хлор-3-цианопроизводных конденсированных пиридинов (а и б). Мето-