

2. В. И. Дяченко, А. Ф. Коломиец, А. В. Фокин — Изв. АН СССР, сер. хим., 1987, № 11, с. 2511.
3. Fujitara K. — Sitz. Ber. Ges. Rostock, 1916, v. 6, p. 33; С. А., 1917, v. 11, d. 3201.
4. Лабораторные работы по органической химии/под ред. О. Ф. Гинзбурга, М., Высшая школа, 1967, с. 139.

Армянский химический журнал, т. 43, № 7, стр. 451—455 (1990 г.)

УДК 547.814.1

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХРОМАНА

Х. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЛЕЙ О-АМИНОПРОПАНОЛ ЗАМЕЩЕННЫХ 1-(1'-ГИДРОКСИЭТИЛ)ИЗОХРОМАНА И ИЗОХРОМАН-1-АЦЕТОКСИМА

А. Г. САМОДУРОВА, С. О. ВАРТАНЯН, Э. А. МАРКАРЯН,
О. С. НОРАВЯН и А. В. ПОГОСЯН

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

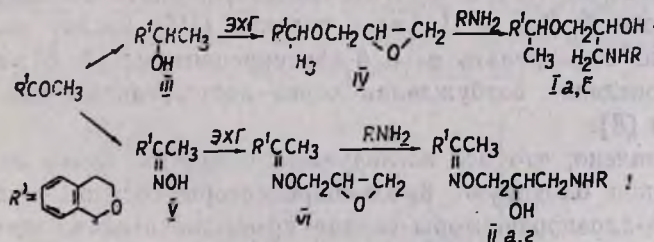
Поступило 11 VII 1989

На основе 1-(1'-гидроксиэтил)изохромана и изохроман-1-ацетоксима синтезированы соли ряда 2-окси-3-аминопропиловых эфиров. Изучены адreno- и симпатолитические свойства.

Табл. 1, библи. ссылок 8.

К группе веществ, действующих на адренореактивные системы, относятся соединения, в которых аминопропанольный фрагмент связан с ароматическими системами кислородным [1] и оксиминным [2, 3] мостиками. В настоящей работе представлены подобные структуры, содержащие изохромановое кольцо.

Синтез указанных соединений I, II осуществлен по схеме:



- а. $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_3$ б. $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$; в. $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$;
г. $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$.

Исходным продуктом для получения 1-[1'-(2''-гидрокси-3''-алкиламинопропокси)этил]изохроманов (I) послужил ранее синтезированный нами 1-ацетилизохроман [4], который был восстановлен алюмогидридом лития (АГЛ) до 1-(1'-гидроксиэтил)изохромана (III).

Из натриевого производного последнего и эпихлоргидрина синтезирован эпоксиэфир IV, взаимодействием которого с аминами получены целевые соединения I.

Для синтеза 1-{1'-[3"-алкил(фенилалкил)амино-2"-гидроксип-1"-пропилоксимино]этилиден-}изохроманов II исходили из изохроман-1-ацетоксима (V) [4]. Конденсацией натриевого производного последнего с эпихлоргидрином (ЭХГ) выделен эпоксиэфир VI. Следует отметить, что выход эпоксипропилового эфира VI сильно зависит от температуры проведения реакции и от растворителя. Установлено, что указанная реакция лучше протекает в кипящем ТГФ (при применении более высококипящего растворителя происходит осмоление). Далее эпоксиэфир VI трансформирован в конечные аминоспирты II взаимодействием с первичными алкил(арилалкил)аминами в среде толуола и изопропилового спирта в присутствии каталитических количеств воды.

Чистота и строение синтезированных соединений подтверждены с помощью ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, а также данными элементного анализа и тонкослойной хроматографией. При хроматографировании диастереоизомерных форм соединений I, II на силуфоловых пластинках и окиси алюминия с использованием различных подвижных систем разделить их не удалось. Проявляются они в виде несколько удлиненных пятен.

В ИК спектрах I имеются полосы поглощения, характерные для ассоциированных NH групп ($3200\text{--}3400\text{ см}^{-1}$), C=C связи ароматического кольца ($1580, 1600\text{ см}^{-1}$) циклической C—O—C связи ($1060, 1110\text{ см}^{-1}$). В ИК спектрах II, кроме приведенных $1060, 1110, 1580, 1600, 3200\text{--}3400\text{ см}^{-1}$, присутствует еще полоса поглощения азометиновой группы при 1675 см^{-1} . В масс-спектрах полученных соединений I, II имеются пики молекулярных ионов. Кроме того, при диссоциативной ионизации последних возникает ряд характеристических осколков, позволяющих однозначно охарактеризовать указанные соединения [5, 6].

В опытах *in vivo* и *in vitro* синтезированные соединения в виде солей лимонной (Ia, б, IIa, в) и соляной (IIб) кислот исследовались на свойство блокировать α - и β -адренорецепторы [7, 8], а также угнетать проведение возбуждения через постганглионарные симпатические нервы [8].

Установлено, что все исследуемые вещества, кроме гидрохлорида IIб, умеренно блокируют β_2 -адренорецепторы сосудов, а цитрат Iб—также и β_1 -адренорецепторы сердца крыс, значительно уступая по активности известному β -адреноблокатору пропранололу. Блокирующее действие на α -адренорецепторы выявлено лишь у цитрата соединения II в, которое, в отличие от других соединений, проявляет свойство значительно (на $76\text{--}78\%$) блокировать проведение возбуждения через симпатические нервы семявыносящего протока крыс.

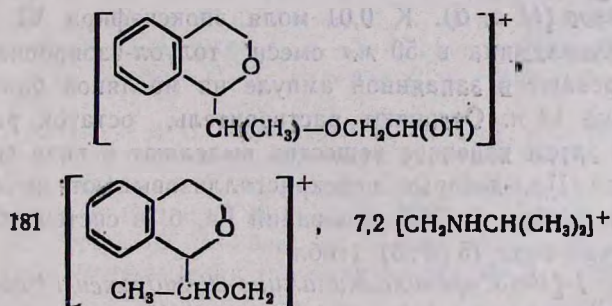
Полученные данные указывают на перспективность дальнейшего поиска адренопозитивных веществ в ряду изохроманаминопропильных производных.

ИК спектры сняты на спектрометре «UR-20», масс-спектры—на приборе «МХ-1303» с прямым вводом образца. ТСХ проведена на силифоловых пластинках марки «UV-254». Проявитель—пары йода.

1-(1'-Гидроксиэтил)изохроман (III). К 8 г (0,2 моля) АГЛ в 200 мл абс. эфира прибавляют по каплям 13 г (0,07 моля) 1-ацетилизохромана в 50 мл абс. эфира. Кипятят 7—10 ч, разлагают водой и отфильтровывают. Фильтрат сушат сернокислым натрием, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 9,5 г (73%), т. кип. 136—137°/3,5 мм, n_D^{20} 1,5438. R_f 0,57 (бензол-ацетон, 4:3). Найдено, %: С 73,80, Н 7,81. $C_{11}H_{14}O_2$. Вычислено, %: С 74,12; Н 7,92. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3540—3360 (ОН).

1-[1'-(2'',3''-эпоксипропокси)этил]изохроман (IV). К 11,9 г (0,067 моля) III в 150 мл абс. толуола при перемешивании и нагревании до 70—75° прибавляют мелкими порциями 1,54 г (0,067 г-ат) металлического натрия. Реакционную смесь нагревают при той же температуре в течение 5—6 ч. Затем прибавляют по каплям 6,2 г (0,067 моля) эпихлоргидрина и кипятят в течение 5 ч. Отфильтровывают, фильтрат промывают водой, сушат сернокислым натрием. Отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Выход 7,3 г (46,8%), т. кип. 129—131°/1,5 мм. Найдено, %: С 71,35, Н 7,80. $C_{14}H_{18}O_3$. Вычислено, %: С 71,77; Н 7,74. R_f 0,61 (бензол-ацетон, 5:3). M^+ 234 (масс-спектрометрически).

Цитраты 1-[1-(3''-алкиламино-2''-гидрокси-1''-пропокси)этил]изохроманов (I а, б). Смесь, состоящую из 0,01 моля эпоксиэфира IV и 0,03 моля алкиламина в 50 мл изопропилового спирта и каталитических количеств воды, кипятят в запаянной ампуле в течение 12—14 ч при температуре 100—105°. Отгоняют растворитель и непрореагировавший исходный амин, а остаток растворяют в абс. эфире и получают цитраты, которые затем перекристаллизовывают из смеси эфир-спирт, 1:10 (табл. 1). ТСХ в системе бутанол—уксусная кислота—вода, 5:3:3 (табл. 1). M^+ (Ia) 293, m/e 221



1-[1'-(2'',3''-эпокси-1''-пропилоксимино)этилиден]изохроман (VI). К 9,6 г (0,05 моля) оксима 1-ацетилизохромана (V) [4] в 50 мл ТГФ при перемешивании и нагревании (45—50°) прибавляют небольшими порциями 1,16 г (0,05 г-ат) металлического натрия. Реакционную смесь кипятят 10—12 ч до полного растворения натрия. Затем

прибавляют по каплям 4,6 г (0,05 моля) эпихлоргидрина в 25 мл ТГФ и кипятят в течение 8—10 ч. Охлаждают, отфильтровывают, из фильтрата отгоняют растворитель. Остаток растворяют в эфире, сушат сернистым натрием, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 5,1 г (41,3%), т. кип. 124—126°/0,07 мм. Найдено, %: С 68,4; Н 6,50, N 6,04. $C_{14}H_{17}NO_3$. Вычислено, %: С 67,99, Н 6,93, N 5,66. R_f 0,45 (бензол-ацетон, 5:3). M^+ 247 (масс-спектрометрически). ИК спектр, ν , cm^{-1} ; 1675 ($C=N$).

Таблица

Соли 1-[1'-(3"-алкиламино-2"-гидрокси-1"-пропокси)этил]изохроманов (I) и 1-[1'-(3"-алкил(фенилалкил)амино-2"-гидрокси-1"-пропилоксимино)этил]ден-изохроманов (II)

Соединение	Выход, %	Найдено, %				Вычислено, %				Т. пл, °C	R_f
		C	H	N	Cl	C	H	N	Cl		
$C_4H_4(OH)(COOH)_3$ Ia	65	57,27	7,28	3,18	—	56,4	7,27	2,88	—	54—55	0,43
$C_3H_4(OH)(COOH)_3$ Iб	59	57,22	7,09	3,06	—	57,7	7,47	2,80	—	51—52	0,41
$C_3H_4(OH)(COOH)_3$ IIa	63	55,80	7,20	6,08	—	55,42	6,88	5,62	—	58—59	0,47
HCl IIб	43	60,20	7,80	8,20	10,30	60,58	8,19	7,85	9,93	60—101	0,49
$C_3H_4(OH)(COOH)_3$ IIв	52	61,13	5,28	4,83	—	61,48	5,35	4,94	—	60—2	0,78
$C_3H_4(OH)(COOH)_3$ IIг	46	61,03	6,72	4,68	—	61,21	6,85	5,62	—	70—71	0,70

* Основания.

Соли 1-[1'-(3"-алкиламино-2"-гидрокси-1"-пропилоксимино)этил]ден-изохроманов (II а, б). К 0,01 моля эпоксиэфира VI прибавляют 0,03 моля алкиламина в 50 мл смеси толуол-изопропиловый спирт (5:1) и нагревают в запаянной ампуле на масляной бане при 100—105° в течение 14 ч. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в абс. эфире и затем конечное вещество выделяют в виде гидрохлорида IIб и цитрата IIа, которые перекристаллизовывают из смеси эфир-спирт (1:10) (табл.). ТСХ оснований Iа, б, в системе бутанол—уксусная кислота—вода (5:3:3) (табл.).

Цитраты 1-[1'-(3"-фенилалкиламино-2"-гидрокси-1"-пропилоксимино)этил]ден-изохроманов (II в, г). Смесь, состоящую из эквимольных количеств эпоксиэфира VI и фенилалкиламина в смеси толуол-изопропиловый спирт (5:1) и каталитических количеств воды, кипятят 12—14 ч. Отгоняют растворитель, затем непрореагировавший исходный амин. Остаток растворяют в минимальном количестве абс. спирта и полученный раствор прибавляют по каплям к эфирному раствору

рассчитанного количества лимонной кислоты. Отфильтровывают, осадок перекристаллизовывают из смеси эфир-спирт (1:5) (табл.), ТСХ в системе бутанол—уксусная кислота—вода, 5:3:3 (табл.). M^+ (Ib) 382 (масс-спектрометрически).

ԻԶՈԲՐՈՄԱՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐԸ

Х. 1-(1-ԻԶՈԲՐՈՄԱՆԻ) ԷԹԱՆՈԼ ԵՎ ԻԶՈԲՐՈՄԱՆ-1-ԱՅԵՏՕՔՍԻՄԻ ՈՐՈՇ
Օ-ԱՄԻՆՊՐՈՊԱՆՈԼ ՏԵՂԱԿԱՎԱՄ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻԼԵՋԸ ԵՎ
ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Գ. ՍԱՄՈԴՐՈՎԱ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ,
Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և Ա. Վ. ՊՈԴՈՍՅԱՆ

Ելնելով 1-(1-իզոբրոմանիլ)էթանոլից և իզոբրոման-1-ացետօքսիմից սինթեզվել են 2-օքսի-3-ամինպրոպիլային շարքի եթերներ: Ուսումնասիրվել են նրանց աղերի ադրենա- և սիմպատոլիտիկ հատկությունները:

ISOCHROMAN DERIVATIVES

X. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SOME
O-AMINOPROPANOL SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 1-(1-ISOCHROMANYL)-
ETHANOL AND ISOCHROMAN-1-ACETOXIME

A. G. SAMODUROVA, S. O. VARTANIAN, E. A. MARKARIAN,
H. S. NORAVIAN and A. V. POGHOSSIAN

Starting from 1-(1-isochromanyl)ethanol and isochroman-1-acetoxime, a number of corresponding 2-hydroxy-3'-aminopropyl ethers have been synthesized. The adreno- and sympatolytic properties of their salts have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Crowler A. V., Smith L. H., -- J. Med. Chem., 1968, № 11, p. 10.9.
2. Murtani A., Magle M., Orzalet G. — Farmaco Ed. Sci., 1975, № 30, p. 370.
3. Мещерякова Л. М., Орлова Э. К., Сенова, Э. П., Мочалова О. А., Сперанский Н. П., Буров Ю. В., Загоревский В. А. — Хим. фарм. ж., 1978, № 4, с. 50.
4. Самодурова А. Г., Вартанян С. О., Маркарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1979, т. 32, № 5, с. 397.
5. Вартанян С. О., Авакян А. С., Маркарян Э. А., Цатинян А. С., Маркарян К. Ж. — Арм. хим. ж., 1981, т. 34, № 6, с. 505.
6. Вартанян С. О., Авакян А. С., Калтрикян А. А., Арзануц Э. М., Маркарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1982, т. 35, № 10, с. 679.
7. Авакян О. М., Норавян О. С. — Бюл. ж. Армении, 1976, т. 29, с. 41.
8. Авакян О. М. — Фармакология и токсикология, 1984, № 5, с. 104.