

СИНТЕЗ 1,6-ДИАРИЛ-2,5-БИС(ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛ)-ГЕКСАН-1,6-ДИОНОВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИХ ДИГИДРОХЛОРИДОВ

Г. А. ГЕВОРГЯН, Л. М. ПЕТРОСЯН, А. У. ИСАХАНЫАН, А. П. ЕНГОЯН,
Н. А. ЛПОЯН, Ж. С. МЕЛКОНЯН, Л. К. ДУРГАРЯН,
А. З. АКОПЯН и О. Л. МНДЖОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

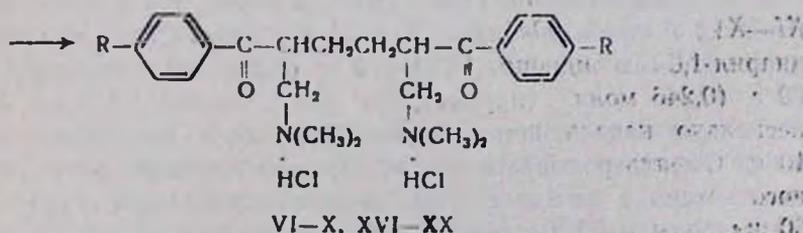
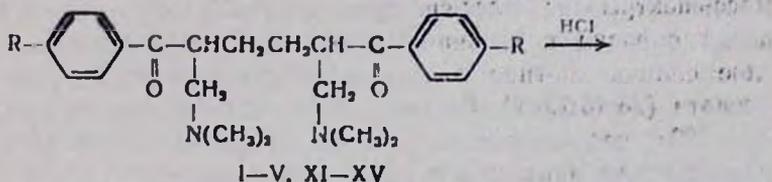
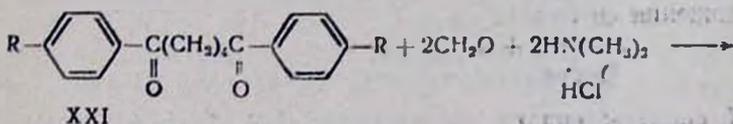
Поступило 10 IV 1992

Изучено аминометилирование 1,6-диарилгексан-1,6-дионов параформальдегидом и гидрохлоридом диметиламина в среде диоксана. С помощью масс-спектрометрии и ЯМР ¹³C установлено, что продуктом реакции является смесь двух диастереомеров.

Изучена местноанестезирующая и противовоспалительная активность гидрохлоридов синтезированных диваминодикетонтов.

Табл. 2, библ. ссылок 10.

Ранее нами сообщалось о синтезе и биологической активности дигидрохлоридов 1,6-диарил-2,5-бис(дигексаметиленимино- и дипиперидинометил)гексан-1,6-дионов [1, 2]. В настоящей работе приводятся данные по синтезу 1,6-диарил-2,5-бис(диметиламинометил)гексан-1,6-дионов (I—V, XI—XV) и изучению биологической активности их дигидрохлоридов VI—X, XVI—XX. Синтез осуществлен реакцией аминометилирования 1,6-ди(*n*-алкоксифенил)-гексан-1,6-дионов (XXI) гидрохлоридом диметиламина и параформальдегидом в среде диоксана.



R = CH₃O, ..., C₆H₁₁O

Показано, что продуктом реакции является смесь диастереомеров диаминодикетонов I—V, XI—XV, представляющих собой белые кристаллические вещества, не растворимые в воде. Действием эфирного раствора HCl соединения переведены в дигидрохлориды VI—X, XVI—XX.

В ИК спектрах соединений I—XX наблюдается полоса поглощения карбонильной группы в области 1685—1670 см⁻¹.

Масс-спектрометрическим методом определена молекулярная масса изомеров: I и XI (M⁺ 440); II и XII (M⁺ 468); III и XIII (M⁺ 496).

Температуры плавления соединений I—V и XI—XV попарно отличаются друг от друга (от 12 до 36°), что возможно в случае диастереомеров.

В спектре ЯМР ¹³C соединения III наблюдается один набор сигналов от углеродных атомов. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: (CDCl₃): 10,52 (CH₃); 22,45 (CH₂CH₂CH₃); 29,62 (CH₂—CH₂); 44,09 (CH); 45,8 (N—CH₃); 62,35 (N—CH₂); 69,66 (OCH₂); 114,21 (α—CH); 130,31 (C—CO аромат.); 130,36 (β—CH); 163,14 (C—O аромат.); 201,92 (C=O).

В спектре соединения XIII проявляются два набора сигналов с соотношением интенсивностей 1:2,5, где слабой интенсивности сигналы соответствуют соединению III. При этом два пика наблюдаются от углеродных атомов, находящихся в непосредственной близости от асимметрических атомов углерода—CH.

Наблюдаемая картина указывает на то, что соединение XIII является смесью двух диастереомеров, а соединение III является одним из этих изомеров. Аналогичная картина наблюдается и в спектрах других пар диастереомеров.

К сожалению, определение относительной конфигурации диастереомеров с помощью спектров ПМР оказалось невозможным вследствие наложения сигналов.

Экспериментальная химическая часть

ИК спектры сняты на приборе «UR-20» в вазелиновом масле, масс-спектры—на масс-спектрометре «MX-1320» с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проводили на закрепленном слое силикагель-гипс с подвижной фазой эфир-метанол-вода-соляная кислота (25:15:7,5:2). Спектры ПМР ¹H и ¹³C сняты на спектрометре «XL-200», соответственно на частотах 200 и 500 МГц. В качестве растворителя применялся дейтерохлороформ.

1,6-Диарил-2,5-бис (диметиламинометил) -1,6-гександионы (I—V, XI—XV) и их дигидрохлориды (VI—X, XVI—XX). Смесь 0,1 моля 1,6-диарил-1,6-гександиона (XXI), 9 г (0,3 моля) параформальдегида, 20 г (0,246 моля) гидрохлорида диметиламина, 120 мл диоксиана и несколько капель конц. соляной кислоты нагревают при 80—85° 10 ч. Отфильтровывают осадок, представляющий собой смесь исходного кетона и дигидрохлорида диаминодикетона. К осадку добавляют 80 мл воды и 50 мл эфира, отфильтровывают не вступивший в реак-

цию дикетон (5—10%). Водный слой встряхивают с углем, отфильтровывают, подщелачивают 40% раствором щелочи до pH 10 и экстрагируют эфиром выделившийся диаминодикетон. Эфирные экстракты сушат сульфатом натрия. После удаления растворителя получают основания I—V, которые после кристаллизации очищают растиранием холодным этанолом (табл. 1). Под пониженным давлением из диоксанового фильтрата отгоняют растворитель. Остаток растворяют в 100 мл воды и экстрагируют эфиром. Водный слой встряхивают с углем и обрабатывают 40% раствором щелочи до pH 10, экстрагируют эфиром, эфирные экстракты сушат над сульфатом натрия. Отгоняют эфир и получают основания XI—XV (табл. 2) (этанол).

Действием эфирного раствора хлористого водорода соединения I—V и XI—XV переведены в соответствующие дигидрохлориды VI—X, XVI—XX, которые перекристаллизованы вначале из ацетона, затем из этилацетата (табл. 1, 2).

Экспериментальная фармакологическая часть

Первичный отбор местноанестезирующих соединений по проводниковой анестезии осуществляли на изолированных нервах лягушки при 0,25% концентрации [3]. В качестве контрольного препарата использовали новокаин.

Поверхностно-анестезирующую активность соединений определяли на роговице глаза кролика по методу Ренье в виде 1% раствора [4]. Полученные данные сравнивались с результатами 0,2% раствора контрольного препарата дикаина. Антагонистическое к опиоидам действие (подавление анальгетической активности морфина в дозе 5 мг/кг, ЭД₅₀) изучали на модели механического раздражения хвоста крысы в дозе 10 мг/кг [5], в качестве контрольного препарата использовали налоксон. Центральное обезболивающее действие изучали на модели «горячей пластинки» в дозе 30 мг/кг [6], контрольным препаратом служил морфин. Изучены противовоспалительные и анальгетические свойства дигидрохлоридов 1,6-диарил-1,5-бис(диметиламинометил)-1,6-гександионов на модели карагенинового воспаления лапки крысы по описанной методике [7].

Отдельные соединения проверяли на угнетение развития хронического пролиферативного воспаления *Pellet* гранулема [8] и жаропонижающие свойства при дрожжевой лихорадке у крыс [9]. Экспериментальные данные статистически обработаны [10]. Результаты опытов на изолированных нервах показали, что соединения VII, IX, X вызывают местно-анестезирующее действие в 19,5; 23,4 и 63,3%, соответственно.

Соединение IX при поверхностно-анестезирующем действии вызывает анестезию в 632 ед. Ренье. Изучение антагонистической активности к опиоидам показало, что соединения VII и VIII проявляют активность в 31,7 и 61,4%, соответственно. В дозе 20 мг/кг соединение VIII подавляет анальгетическую активность морфина на 94,5%. При

16-Диарил 2,5-бис(диметиламминометил)-1,6-гександионы (I—V) и их гидр-хлориды XI—XV

Таблица

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	M ⁺	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
						C	H	N	Cl		C	H	N	Cl
I	CH ₃ O	48,5	114—118	0,53	449	70,18	8,54	6,56		C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₄	70,51	8,20	6,33	
II	C ₂ H ₅ O	33,5	98—100	0,62	468	72,04	9,05	6,04		C ₂₈ H ₄₀ N ₂ O ₄	71,75	8,61	5,93	
III	C ₃ H ₇ O	25,1	101—102	0,64	486	72,50	8,30	6,64		C ₃₀ H ₄₄ N ₂ O ₄	72,25	8,83	5,63	
IV	C ₄ H ₉ O	24,3	98—100	0,73		73,38	8,90	5,77		C ₃₂ H ₄₈ N ₂ O ₄	73,40	9,20	5,35	
V	C ₅ H ₁₁ O	50,5	68—76	0,73		74,01	8,90	5,56		C ₃₄ H ₅₂ N ₂ O ₄	73,50	9,26	5,05	
VI	CH ₃ O		190—192	0,22				5,89	14,04	C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₄ ·2HCl			5,48	13,75
VII	C ₂ H ₅ O		194—197	0,29				5,17	12,80	C ₃₀ H ₄₀ N ₂ O ₄ ·2HCl			5,15	13,17
VIII	C ₃ H ₇ O		194—196	0,33				4,48	12,24	C ₃₂ H ₄₄ N ₂ O ₄ ·2HCl			4,9	12,44
IX	C ₄ H ₉ O		202—204	0,38				4,80	11,88	C ₃₄ H ₄₈ N ₂ O ₄ ·2HCl			4,68	11,85
X	C ₅ H ₁₁ O		190—192	0,41				4,62	11,11	C ₃₆ H ₅₂ N ₂ O ₄ ·2HCl			4,48	11,35

1,6-Диарил-2,5-ди-(диэтилам)ноктал-1,6-гексенионы (XI - XV) и дигидрозола или XVI - XX (в скобках)

Таблица 2

Соединение	M	R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	Найдено, %				В у-го-формула	Вычислено, %			
						C	H	N	Cl		C	H	N	Cl
XI	440	CH ₃ O	17,1	98-100	0,53	69,86	8,30	5,70		C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	70,51	8,20	6,33	
XII	453	C ₂ H ₅ O	15,6	69-70	0,63	72,24	9,11	5,66		C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₄	71,75	8,60	5,98	
XIII	416	C ₂ H ₅ O	13,5	65-66	0,64	72,80	7,83	6,03		C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄	72,85	8,81	5,63	
XIV		C ₂ H ₅ O	40,8	72-75	0,72	73,30	8,92	5,77		C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₄	73,40	9,20	5,35	
XV		C ₆ H ₁₁ O	20,1	55-58	0,83	73,41	9,60	5,21		C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₄	74,50	9,26	5,05	
XVI		CH ₃ O		180-183			5,60	13,76		C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ ·2HCl		5,43	13,75	
XVII		C ₂ H ₅ O		185-187			5,40	13,30		C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₄ ·2HCl		5,15	13,17	
XVIII		C ₂ H ₅ O		181-183			5,01	12,50		C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ ·2HCl		4,92	12,44	
XIX		C ₂ H ₅ O		174-177			4,90	12,11		C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ ·2HCl		4,63	11,85	
XX		C ₂ H ₁₁ O		167-168			4,70	11,61		C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₄ ·2HCl		4,48	11,35	

увеличении дозы (30 мг/кг) было отмечено проявление слабой анальгетической активности (30%). Соединение X также проявило слабое анальгетическое действие—32%. Однако дальнейшие изучения соединения VIII показали, что при в/б введении мышам $LD_{50}=97$ (89,2÷105,2) мг/кг эти данные не позволили провести глубоких исследований.

Проведенные эксперименты показали, что из всех изученных соединений пропоксипроизводное VIII в дозах 5,10 и 25 мг/кг подавляет отек на 41,7; 36 и 30,2% ($P<0,05$) и болевую чувствительность на 37; 30,2 и 28% ($P<0,05$), соответственно, а соединение XII в этих же дозах подавляет отек на 33,3—34% ($P<0,05$). Указанные соединения не обладают жаропонижающими свойствами и не угнетают Pellet гранулему.

Таким образом, результаты исследований показали, что дальнейший целенаправленный синтез диаминодикетонов может привести к выявлению потенциального антагониста наркотических анальгетиков.

1,6-ԴԻԱՐԻԼ-2,5-ԲԻՍ (ԴԻՄԵԹԻԼԱՄԻՆՈՄԵԹԻԼ)-ՀԵԲՍԱՆ-1,6-ԴԻՕՆՆԵՐԻ
USԱՅՈՒՄԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԴԻՀԻԴՐՈԸԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ԳՆԵՍԱՐԱՆԱԿԱՆ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Լ. Մ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Ա. Ու. ԻՍԱԿԿԱՆԻԱՆ, Ա. Փ. ԵՆԿՈՅԱՆ, Ն. Ա. ԱՊՈՅԱՆ,
Յ. Ս. ՄԵԼԿՈՆԻԱՆ, Լ. Կ. ԴՈՒՐԳՅԱՆ, Ա. Զ. ՀԱՊՈՐՅԱՆ Ե Օ. Լ. ՄՆՋՅԱՆ

Ուսումնասիրված է 1,6-դիարիլ հեքսան-1,6-դիօնների ամինոմեթիլացման ռեակցիան պարաֆորմալդեհիդի և դիմեթիլամինի ճիզոքլորիդի հետ դիօքսանի միջավայրում: Մասս-սպեկտրոմետրիկ և միջուկա-մագնիսական ռեզոնանսի ^{13}C անալիզի մեթոդներով հաստատված է, որ ռեակցիոն արդասիրքը հանդիսանում է երկու դիաստերիոմերների խառնուրդ:

Ուսումնասիրված է ստացված դիամինադիկետոնների դիստիլոքլորիդների տեղական ցավազրկող և հակաբորբոքային ակտիվությունը:

SYNTHESIS OF 1,6-DIARYL-2,5-BIS(DIMETHYLAMINOMETHYL)-
HEXANE-1,6-DIONES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THEIR
DIHYDROCHLORIDES

G. A. GUEVORGIAN, L. M. PETROSSIAN, A. U. ISSAKHANIAN,
A. P. YENGOYAN, N. A. APJOYAN, Zh. S. MELKONIAN, L. K. DURGALIAN,
A. Z. HAKOPIAN and O. L. MNJOYAN

The aminomethylation reaction of 1,6-diarylhexane-1,6-diones with paraformaldehyde and dimethylamine hydrochloride in dioxane has been studied. By mass- and ^{13}C NMR spectrometric data it has been established that the product is a mixture of two stereoisomers. The local anaesthetic and antiinflammatory activities of the hydrochlorides of the synthesized diaminodiketones have been investigated.

1. Петросян Л. М., Геворгян Г. А., Давосян А. В.—Хим. фарм. ж., 1983, т. 17, № 10, с. 1208.
2. Геворгян Г. А., Петросян Л. М., Алоян Н. А.—Там же, 1991, т. 25, № 8, с. 28.
3. Владенико Э. В.—Биол. ж. Армении, 1976, т. 29, № 4, с. 95.
4. Закусов В. В.—Фармакология нервной системы. М.: Медгиз, 1953, с. 255.
5. Сансало А. К.—Сб. трудов Свердлов. мед. ин-та, 1962, вып. 35, с. 5.
6. Chen L., P. Beckman H.—Science, 1961, v. 113, № 2944, p. 631.
7. Алоян Н. А.—Биол. ж. Армении, 1983, т. 35, № 6, с. 516.
8. Meyer K., Schueler, Destaulles R., Vogten E.—Experientia, 1950, v. 6, p. 459.
9. Методы экспериментальной химиотерапии под ред. Г. Н. Першина—М., Медгиз, 1959, с. 467.
10. Белецкий М. Л.—Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, Изд. АН Латв.ССР, 1959, с. 113.

Химический журнал Армении, т. 46, № 3—4, стр. 215—219 (1993 г.)

УДК 547.314:547.323

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЛАКТОНОВ. ИЗУЧЕНИЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЙОДИДА 2-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-3-ПИРИДИНИИМЕТИЛ-4,4- ДИМЕТИЛ-2-БУТЕН-4-ОЛИДА

А. А. АВЕТИСЯН, Г. Г. ТОКМАДЖЯН, Г. Н. ШАПОШНИКОВА и А. Б. ДАВТЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 8 X 1991

Исследовано поведение йодида 2-этоксикарбонил-3-пиридилийметил-4,4-диметил-2-бутен-4-олида в кислой и щелочной средах. Показано, что указанное соединение может применяться в качестве реагента для определения ионов серебра и палладия методами потенциометрического и амперометрического титрования.

Рис. 2, библиограф. ссылки 3.

Ранее нами был осуществлен синтез йодида 2-этоксикарбонил-3-пиридилийметил-4,4-диметил-2-бутен-4-олида (I) взаимодействием 2-этоксикарбонил-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олида [1] с пиридином и кристаллическим йодом в этаноле при 65—70° по реакции Кийга [2, 3]. Было замечено, что водный раствор I, имеющий в нейтральной среде слабо-желтую окраску, в кислой среде обесцвечивается полностью, а в основной приобретает ярко-оранжевую окраску. Переход окраски обратим, следовательно, I обладает свойствами кислотно-основного индикатора. Представлялось интересным изучение химизма происходящих при этом процессов для выяснения возможности применения в аналитической химии. Водный раствор I был подщелочен раствором едкого натра до pH 8 и 14. Как показали ИК и ПМР-спектральные исследования структур выделенных после указанных обработок соединений, в слабощелочной среде как при комнатной температуре, так и при нагревании исходное соединение I не претерпевает каких-либо изменений структуры. Однако в сильнощелочной среде (pH 14) про-