

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИГИДРОХЛОРИДОВ 1,6-БИСАРИЛ-2,5-БИС(ДИПРОПИЛАМИНО- МЕТИЛ)-1,6-ГЕКСАНДИОНОВ И 1,8-БИСАРИЛ-2,7-БИС(ДИ- ПРОПИЛАМИНОМЕТИЛ)-1,8-ОКТАНДИОНОВ

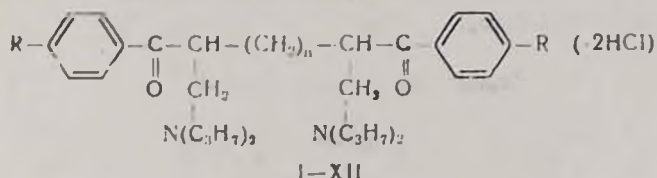
А. У. ИСАХАНИЯН, А. Г. АГАБАБЯН, Г. А. ГЕВОРГЯН, А. З. АКОПЯН,
Л. К. ДУРГАРЯН, О. С. НОРАВЯН, Л. В. ШАХБАЗЯН и Ж. С. МЕЛКОНЯН

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

Поступило 29 III 1993

Как известно из работ последних лет, бис-β-аминокетоны представляют значительный интерес в плане поиска новых местноанестезирующих, анальгетических, противовоспалительных, антиалкогольных и других средств [1—6].

В настоящей работе представлен синтез 1,6-бисарил-2,5-бис(дипропиламинометил)-1,6-гександионов (I—VI) и 1,8-бисарил-2,7-бис(дипропиламинометил)-1,8-октандионов (VII—XII), а также соответствующих дигидрохлоридов XIII—XXIV.



$n=2$ (I—VI, XIII—XVIII) $n=4$ (VII—XII, XIX—XXIV)

$\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3\text{O}-\dots-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$

Синтез бис-β-аминокетонов I—XII осуществлен аминометилированием 1,6-бисарил-1,6-гександионов (XXV) либо 1,8-бисарил-1,8-октандионов (XXVI) гидрохлоридом дипропиламина в среде уксусная кислота-диоксан (2:1). Выходы аминокетонов I—XII составляют 30—70%.

Из полученных бис-β-аминокетонов только соединения I, II представляют собой кристаллические вещества, остальные—масла, разлагающиеся при перегонке; дигидрохлориды XIII—XXIV—кристаллические вещества.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ПМР и масс-спектров.

Результаты исследований на изолированном нерве лягушки по проводниковой анестезии [7] показали, что почти все соединения вызывают блокирование потенциала действия. Производные 1,8-октандиона XXI и XXIV ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5\text{O}, \text{C}_3\text{H}_7\text{O}$) блокируют нервный импульс более чем на 70%, в то время как аналог последнего соединения с укорочен-

ченной алифатической цепью ($n=2$) в 0,25% концентрации вызывает сильное возбуждение нерва. Испытуемые соединения не обладают центральным обезболивающим действием [8, 9], соединения XIII, XVI и XXIII проявляют слабое противоморфинное действие.

Исследование β -адреноблокирующей активности [10, 11] соединений XIII—XXIV показало, что пропоксн- и амилтоксипроизводные ряда 1,6-гександиона XVI, XVIII, метоксн- и пропоксн- ряда 1,8-октандиона XX, XXII оказывают умеренное и кратковременное действие на положительный хронотропный (β_1) и депрессорный (β_2) эффект изадрина ($ЭД_{50}=5$ мг/кг для XVI, XX, XXII и 50 мг/кг для XVIII).

Результаты изучения холинолитического действия показали, что указанные соединения обладают слабовыраженным действием, проявляющимся в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл. Соединения XIV, XVIII ($n=2$, $R=CH_3O$, $C_5H_{11}O$), XXI, XXII, XXIV ($n=4$, $R=C_2H_5O$, C_4H_9O , $C_5H_{11}O$) обладают смешанным типом действия. Так, если в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ — $5 \cdot 10^{-4}$ г/мл наблюдается холинолитическое действие, то с повышением концентрации отмечается некоторое возбуждение Н-холино-реактивных структур.

Исследование противовоспалительных и анальгетических свойств ненаркотического типа [12] соединений XIII—XXIV показало, что большинство из них, за исключением XXII, XXIII, неактивны [последние подавляют отек и болевую чувствительность на 30 и 40—50% ($P<0,05$), соответственно].

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре «UR-20» в виде пасты в вазелиновом масле, ПМР спектры—на приборе «Varian T-60», внутренний стандарт—ТМС. Масс-спектры записаны на приборе «MX-1320» с прямым вводом образца в область ионизации при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Температуры плавления определены на нагревательном столике типа «Boettius 72/2064»; чистоту контролировали хроматографически на пластинках «Silufol UV-254» в системе *n*-бутанол-ацетон-уксусная кислота-вода (4,5:1,5:1:3), проявление—парами йода.

Исходные 1,6-бисарил-1,6-гександионы (XXV) и 1,8-бисарил-1,8-октандионы (XXVI) получены по методике [6].

1,6-Бисарил-2,5-бис(дипропиламинометил)-1,6-гександионы (I—VI), 1,8-бисарил-2,7-бис(дипропиламинометил)-1,8-октандионы (VII—XII) и соответствующие дигидрохлориды XIII—XVIII и XIX—XXIV. Смесь 0,05 моля diketона XXV, XXVI, 4,5 г (0,15 моля) параформальдегида, 13,8 г (0,1 моля) гидрохлорида дипропиламина в смеси уксусная кислота-диоксан (2:1) нагревают в течение 10 ч при 90—95°. После удаления растворителя остаток растворяют в воде и экстрагируют эфиром для удаления не вступившего в реакцию diketона. Водный слой обрабатывают 40% раствором щелочи, экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки сушат безводным сульфатом натрия. После удаления раствора

теля получают основания I—XII, большая часть из них—масла; соединения I и II представляют собой кристаллические вещества: I ($R=H$), выход 7,9 г (28,5%); т. пл. 86° (этанол). Найдено, %: C 77,55; H 9,39; N 6,05. $C_{22}H_{25}N_2O_2$. Вычислено, %: C 78,00; H 9,82; N 5,68. $M=492$ (масс-спектрометрически). R_f 0,40. II ($R=CH_3O$), выход 9,5 г (34,4%), т. пл. 118° (этанол). Найдено, %: C 71,45; H 9,78; N 4,89. $C_{23}H_{27}N_2O_2$. Вычислено: %: C 72,06; H 9,50; N 5,06. R_f 0,41. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680—1670 ($C=O$). ПМР спектр, $CDCl_3$, δ , м. д.: 0,4—0,8 т (6H, $2CH_2CH_2CH_2-N$); 0,85—1,5 м [$(CH_2)_n$, $2CH_3-CH_2-CH_2-N$]; 2,0—2,9 м (2H, $2CH_2-N(CH_2)_2$); 3,5 с (2H, $2CH$); 6,8—8,0 м (8H, аром.).

Основания I—XII переведены почти с количественными выходами в дигидрохлориды (перекристаллизованы из смеси этилацетат-эфир) (табл. 1, 2).

Таблица 1

Дигидрохлориды 1,6-бисарил-2,5-бис(дипиримиламинометил)-1,6-гександионов (XIII—XVIII)

Соединение	R	Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R_f
			N	Cl		N	Cl	
XIII	H	164—166 (игр)	5,35	11,98	$C_{22}H_{25}Cl_2N_2O_2$	4,95	12,54	0,41
XIV	CH_3O	188—189	4,09	11,18	$C_{23}H_{27}Cl_2N_2O_4$	4,47	11,33	0,42
XV	C_2H_5O	176—177	4,60	10,68	$C_{24}H_{29}Cl_2N_2O_4$	4,28	10,85	0,46
XVI	C_3H_7O	160—161	4,34	10,44	$C_{25}H_{31}Cl_2N_2O_4$	4,11	10,40	0,47
XVII	C_4H_9O	158—159	4,22	10,20	$C_{26}H_{33}Cl_2N_2O_4$	3,95	9,99	0,49
XVIII	$C_5H_{11}O$	149—150	4,20	9,27	$C_{27}H_{35}Cl_2N_2O_4$	3,80	9,61	0,50

Таблица 2

Дигидрохлориды 1,8-бисарил-2,7-бис(дипиримиламинометил)-1,8-октандионов (XIX—XXIV)

Соединение	R	Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R_f
			N	Cl		N	Cl	
XIX	H	162—164	4,66	11,55	$C_{24}H_{27}Cl_2N_2O_2$	4,72	11,94	0,52
XX	CH_3O	164—166	4,29	11,06	$C_{25}H_{29}Cl_2N_2O_4$	4,28	10,85	0,49
XXI	C_2H_5O	150—151	4,48	9,87	$C_{26}H_{31}Cl_2N_2O_4$	4,11	10,40	0,51
XXII	C_3H_7O	150—152	4,46	9,37	$C_{27}H_{33}Cl_2N_2O_4$	3,95	9,99	0,46
XXIII	C_4H_9O	153—154	4,41	9,24	$C_{28}H_{35}Cl_2N_2O_4$	3,80	9,61	0,58
XXIV	$C_5H_{11}O$	148—150	3,65	9,26	$C_{29}H_{37}Cl_2N_2O_4$	3,66	9,26	0,55

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Геворгян Г. А., Петросян Л. М., Исаханян А. У., Емгоян А. П., Апоян Н. А., Мелконян Ж. С., Дургарян Л. К., Аколян А. З., Миджоян О. Л. — Арм. хим. ж., 1993, т. 46, №№ 3—4, с. 209.
2. Петросян Л. М., Геворгян Г. А., Власенко Э. В., Дургарян Л. К., Апоян Н. А., Тумовджян А. Е., Мелконян Ж. С., Миджоян О. Л. — Хим.-фарм. ж., 1986, № 7, с. 835.
3. Асбибян А. Г., Геворгян Г. А., Симонян Г. М., Дургарян Л. К., Власенко Э. В., Чачоян А. А., Гарибджанян Б. Т. — Хим.-фарм. ж., 1991, № 11, с. 21.
4. Петросян Л. М., Геворгян Г. А., Дургарян Л. К., Азизян А. С., Власенко Э. В., Миджоян О. Л. — Хим.-фарм. ж., 1988, № 9, с. 1073.
5. Петросян Л. М., Геворгян Г. А., Погосян А. В., Миркарян К. Ж., Апоян Н. А., Авакян О. М., Миджоян О. Л. — Хим.-фарм. ж., 1983, № 10, с. 1208.
6. Петросян Л. М., Геворгян Г. А., Апоян Н. А., Симемян К. П., Чачоян А. А., Гарибджанян Б. Т. — Деп. рук. библиограф. инф. ЦБНТИ Мед. пром., сер. «Хим.-фарм. пром.», 1983, вып. 9, № 153.
7. Власенко Э. В. — Биол. ж. Армении, т. 29, № 4, с. 95.
8. Сангабало А. К. — Физиология боли. Свердловск, 1962, вып. 35, с. 9.
9. Прянципникова Н. Т., Лихошерстов А. М. — ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 1970, т. 15, № 2, с. 207.
10. Агакян О. М., Норавян О. С. — Биол. ж. Армении, 1976, т. 29, № 1, с. 41.
11. Норавян О. С., Авакян О. М. — Ж. эксперим. и клин. мед., 1976, т. 16, № 3, с. 8.
12. Апоян Н. А. — Биол. ж. Армении, 1983, т. 36, № 6, с. 516.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 142—146 (1995 г.)

УДК 615.31:547.215/012.1

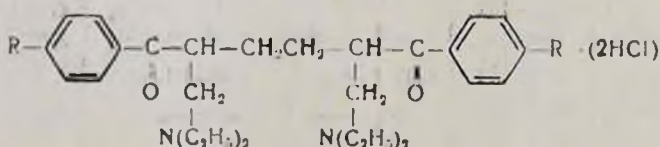
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИГИДРОХЛОРИДОВ 1,6-БИСАРИЛ-2,5-БИС(ДИЭТИЛАМИНОМЕТИЛ)-1,6-ГЕКСАНДИОНОВ И СООТВЕТСТВУЮЩИХ БИС-АМИНОСПИРТОВ

А. У. ИСАХАНИЯН, А. Г. АГАБАБЯН, Г. А. ГЕВОРГЯН, О. С. НОРАВЯН,
Л. К. ДУРГАРЯН, А. З. АКОЛЯН и А. Л. БАГДАСАРЯН

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

Поступило 3 XII 1993

Исходя из имеющихся данных о биологической активности арил-алифатических бис-аминокетонов [1, 2], продолжались работы по синтезу новых соединений ряда 1,6-гександионов, а именно, 1,6-бисарил-2,5-бис(диэтиламинометил)-1,6-гександионов I—VI и их дигидрохлоридов VII—XII.



I—XII

R = CH₃O, ..., C₆H₅