

**1,6-БИСАРИЛ-2,5-БИСМОРФОЛИНОМЕТИЛГЕКСАН-
1,6-ДИОНЫ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ИХ ДИГИДРОХЛОРИДОВ**

Г. А. ГЕВОРГЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН и Г. А. ПАНОСЯН

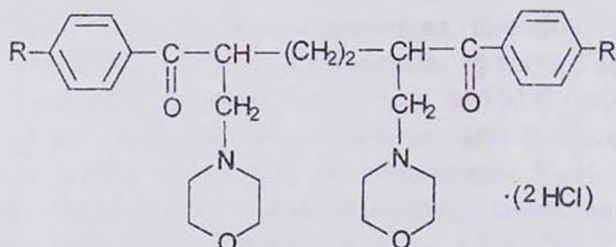
Институт тонкой органической химии им. А. А. Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 12 VII 1994

Аминометилированием 1,6-бисарилгексан-1,6-дионов осуществлен синтез 1,6-бисарил-2,5-бисморфолинометилгексан-1,6-дионов. Изучены прогивовоспалительные, местноанестезирующие, противоморфинные свойства дигидрохлоридов полученных бисаминокетонов.

Табл. 1, библиограф. ссылок 4.

Исходя из того, что на биологическую активность аминокетонов существенное влияние оказывает характер аминного фрагмента, в продолжение наших исследований [1-3] мы сочли целесообразным получить 1,6-бисарил-2,5-бисморфолинометилгексан-1,6-дионы (I-VII) и их дигидрохлориды VIII-XIV.



R = H, CH₃O, ..., C₅H₁₁O; изо-C₅H₁₁O.

Аминокетоны I-VII синтезированы аминометилированием 1,6-бисарилгексан-1,6-дионов гидрохлоридом морфолина и параформом в среде диоксана с 46-73% выходом. Соединения I-VII представляют собой белые кристаллические вещества, не растворимые в воде. В ИК спектрах их наблюдается полоса поглощения карбонильной группы в области $1680-1675\text{ см}^{-1}$. В спектрах ПМР, кроме резонансных сигналов протонов, характерных для основных структурных фрагментов, наблюдаются также резонансные сигналы протонов алкоксизаместителей в бензольном кольце.

Изучены противовоспалительные, анальгетические, противоморфинные, а также местноанестезирующие свойства дигидрохлоридов VIII-XIV. Показано, что соединения X и XII обладают слабой местноанестезирующей активностью (24 и 37%, соответственно). Изученные соединения не обладают противовоспалительным, поверхностноанестезирующим и центральнообезболивающим действием.

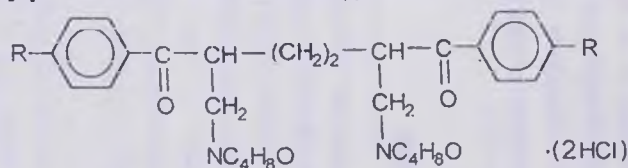
Экспериментальная часть

Индивидуальность полученных соединений установлена методом ТСХ, которая выполнена на закрепленном слое силикагель-гипс с подвижной фазой н-бутанол-этанол-уксусная кислота-бензол-вода (8:2:1:1:3); проявитель — пары йода. ИК спектры сняты на спектрофотометре "UR-20" в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ПМР сняты на спектрометре "Varian T-60" с рабочей частотой 60 МГц, внутренний стандарт — ТМС, растворитель — CD_3OD .

1,6-Дифенил-2,5-бис(морфолинометил)гексан-1,6-дион (I). К смеси 26,6 г (0,1 моля) 1,6-дифенилгексан-1,6-диона, 24,6 г (0,2 моля) гидрохлорида морфолина, 6 г (0,2 моля) параформа в 150 мл диоксана прибавляют несколько капель концентрированной соляной кислоты ($\rho = 1,19$). Реакционную смесь кипятят при 93°C в течение 10 ч. Смесь разделяется на два слоя. Сливают верхний слой. Нижний растирают с эфиром для удаления исходного гександиона. Остаток растворяют в воде и обрабатывают 40% раствором едкого натра. Отфильтровывают осадок, получают 33 г (73%) соединения I.

Таблица

1,6-Бисарил-2,5-бис(морфолинометил)гексан-1,6-дионы (I-VII) и их дигидрохлориды (VIII-XIV)



Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °C	R ₁	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
					C	H	N	Cl		C	H	N	Cl
I	H	73,0	106-08	0,49	72,40	7,95	6,45		C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₄	72,38	7,81	6,03	
II	CH ₃ O	70,0	108-111	0,45	68,35	7,32	4,98		C ₃₀ H ₄₀ N ₂ O ₆	68,68	7,68	4,57	
III	C ₂ H ₅ O	52,0	100-101	0,43	69,32	8,20	5,40		C ₃₂ H ₄₄ N ₂ O ₆	69,54	8,02	5,07	
IV	C ₃ H ₇ O	57,5	95-97	0,40	71,20	8,68	4,37		C ₃₄ H ₄₈ N ₂ O ₆	70,32	8,33	4,82	
V	C ₄ H ₉ O	46,0	98-100	0,45	71,26	9,05	5,03		C ₃₆ H ₅₂ N ₂ O ₆	71,04	8,61	4,60	
VI	C ₅ H ₁₁ O	52,8	94-96	0,53	71,73	8,76	4,52		C ₃₈ H ₅₆ N ₂ O ₆	71,68	8,86	4,40	
VII	нзо-C ₅ H ₁₁ O	55,6	118-20	0,63	71,23	8,26	4,22		C ₃₈ H ₅₆ N ₂ O ₆	71,68	8,86	4,40	
VIII	H		184-86	0,46			5,08	12,97	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₈ ·2HCl			5,20	13,19
IX	CH ₃ O		176-78	0,45			4,54	11,95	C ₃₀ H ₄₀ N ₂ O ₈ ·2HCl			4,68	11,86
X	C ₂ H ₅ O		192-193	0,43			4,42	11,02	C ₃₂ H ₄₄ N ₂ O ₈ ·2HCl			4,47	11,33
XI	C ₃ H ₇ O		173-74	0,45			4,81	10,50	C ₃₄ H ₄₈ N ₂ O ₈ ·2HCl			4,28	10,86
XII	C ₄ H ₉ O		152-54	0,50			4,32	10,36	C ₃₆ H ₅₂ N ₂ O ₈ ·2HCl			4,10	10,40
XIII	C ₅ H ₁₁ O		189-90	0,49			4,25	9,81	C ₃₈ H ₅₆ N ₂ O ₈ ·2HCl			3,94	9,99
XIV	нзо-C ₅ H ₁₁ O		162-64	0,48			3,80	10,04	C ₃₈ H ₅₆ N ₂ O ₈ ·2HCl			3,94	9,99

Перекристаллизовывают из смеси ацетон-этанол (10:1). Т.пл. 106-108°C. Rf 0,49. Найдено, %: С 72,40; Н 7,95; N 6,45. $C_{28}H_{36}N_2O_4$. Вычислено, %: С 72,38; Н 7,81; N 6,03. ИК спектр, ν , $см^{-1}$: 1685 (C=O), 1605 (C=C аром.). Спектр ПМР (VIII), δ , м.д. (CD_3OD): 1,70 уш. (4Н, $C_{(3)}H_2$ и $C_{(4)}H_2$); 3,30 м (4Н, CH_2N); 3,35 м (8Н, NCH_2 морф.); 3,4-3,8 м (2Н, $C_{(2)}H$ и C_5H); 3,85 м (8Н, OCH_2 морф.); 7,3-7,8 м (10Н аром.).

1,6-Бис(4-алкоксифенил)-2,5-бис-(морфолинометил)гексан-1,6-дионы (II-VII) синтезируют аналогично диаминодикетону I из 0,1 моля исходных 1,6-бис(4-алкоксифенил)гексан-1,6-дионов, 0,2 моля гидрохлорида морфолина и 0,2 моля параформа в среде диоксана. Константы приведены в таблице.

Дигидрохлориды 1,6-бисарил-2,5-бис(морфолинометил) гексан-1,6-дионов (VIII-XIV) получены прибавлением по каплям насыщенного раствора хлористого водорода в абсолютном эфире к эфирному раствору соответствующего диаминодикетона. Выпавший в осадок дигидрохлорид отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром, перекристаллизовывают из ацетона. Константы приведены в таблице.

Спектры ПМР, δ , м.д. (CD_3OD):

X: 1,38 т (CH_3 , 7,0 Гц); 4,05 кв (OCH_2); 6,85-7,80 м (8Н, аром.).

XI: 1,00 т (CH_3 , 7,0 Гц), 1,75 м (CH_2); 3,95 т (OCH_2 , 6,5 Гц); 6,86-7,82 (8Н, аром.).

XII: 0,95 м (CH_3), 1,6-1,8 м (4Н, CH_2-CH_2); 4,03 т (OCH_2 , 6,0 Гц); 6,87-7,82 (8Н, аром.).

Исходные 1,6-бисарилгексан-1,6-дионы получены по методике [4].

1,6-ԲԻՍԱՐԻԼ-2,5-ԲԻՍՄՈՐՖՈԼԻՆԱՄԵԹԻԼՀԵՔՍԱՆ-1,6-ԴԻՈՆՆԵՐ: ՆՐԱՆՑ ԴԻՀԻԴՐՈԽԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ս. Հ. ԳԱԲՐԵԼՅԱՆ և Հ. Հ. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

1,6-Բիսարիլհեքսան-1,6-դիոնների ամինամեթիլացմամբ իրականացված է 1,6-բիսարիլ-2,5-բիսմորֆոլինամեթիլ-1,6-դիոնների սինթեզը: Ուսումնասիրված են ստացված բիսամինակետոնների դիհիդրոքլորիդների հակառորոքային, տեղային անդալայանող և ցավազրկող հատկությունները:

1,6-BISARYL-2,5-BISMORPHOLINOMETHYLHEXANE-2,5-DIONES. BIOLOGICAL ACTIVITY OF THEIR DIHYDROCHLORIDES

G. A. GEVORGIAN, S. H. GABRIELIAN and H. A. PANOSIAN

1,6-Bisaryl-2,5-bismorpholinomethylhexane-2,5-diones have been synthesized by aminomethylation reaction of 1,6-bisarylhexane-1,6-diones. Antiinflammatory, local anesthetic and analgesic properties of dihydrochlorides of the obtained compounds were studied.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петросян Л.М., Геворгян Г.А., Погосян А.В., Маркарян К.Ж., Чачоян А.А., Авакян О.М., Мнджоян О.Л. — Хим.-фарм. ж., 1983, т.17, №10, с.1208.
2. Геворгян Г.А., Петросян Л.М., Исаханян А.У., Енгоян А.П., Апоян Н.А., Мелконян Ж.С., Дургарян Л.К., Акопян А.З., Мнджоян О.Л. — Арм. хим. ж., 1993, т.46, №3-4, с.209.
3. Геворгян Г.А., Габриелян С.А., Акопян Н.А., Дургарян А.К., Акопян А.З., Мелконян Ж.С. — Арм. хим. ж., 1995, т.48, №1-3, с.150.
4. Петросян Л.М., Геворгян Г.А., Самвелян К.Г., Чачоян А.А., Казарян Э.А., Гарибджанян Б.Т., Мнджоян О.Л. — Хим.-фарм. ж., 1986, т.20, №6, с.664.