ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես **55, №1–2, 2002** Химический журнал Армении

УДК 547.841.07+615.31

СИНТЕЗ N-АРИЛАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2-ИЛЭТИЛ- И МЕТИЛАМИНОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО СВОЙСТВА

С. О. ВАРТАНЯН, А. С. АВАКЯН, Э. А. МАРКАРЯН, Э. А. ШИРИНЯН и Т. Г. ГУКАСЯН

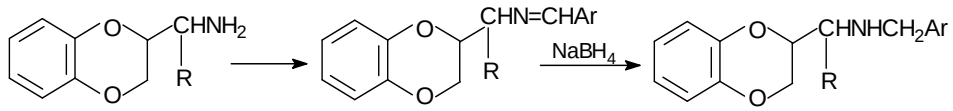
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 18 V 2000

С целью изучения биологической активности взаимодействием 1,4-бензодиоксан-2-ил-метил- и (1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этиламинов с нитро-, гидрокси-, ди- и триметоксибензальдегидами синтезированы основания Шиффа. Последние восстановлены боргидридом натрия до соответствующих аминов. Изучены их антигипоксические свойства.

Табл. 2, библ. ссылок 8.

Ранее нами был получен целый ряд биологически активных соединений, сочетающих арилалкиламинные фрагменты с разнообразными гетероциклами, в том числе и кислородсодержащими [1,2]. Среди них особый интерес представляют производные 1,4-бензодиоксана (Б. д.), многие из которых проявляют высокую биологическую активность в отношении сердечно-сосудистой системы [3,4]. Исходя из этого нами предпринят синтез новых производных 1,4-бензодиоксана XIII-XXII через имины III-XII, которые представляют также интерес с точки зрения биологической активности [5]. Синтеза их осуществлен по схеме:



I, II — III–XIII — XIII–XXII

R = H, CH_3, Ar = $C_6H_4-n-NO_2$, $C_6H_4-м-NO_2$, C_6H_4-n-OH, $C_6H_3-2,4(OCH_3)_2$, $C_6H_2-2,4,5(OCH_3)_3$

Взаимодействием аминов I и II с бензальдегидамиисодержащими электронодонорные и электроноакцепторные заместители, получены основания Шиффа III-XII, которые являются устойчивыми кристаллическими веществами. Для получения целевых аминов XIII-XX в качестве восстановителя нами выбран боргидрид натрия, т.к. он является избирательным восстановителем.

В ИК спектрах целевых аминов XIII-XXII имеются полосы поглощения в области 1510, 1600 *см*$^{-1}$, характерные для ароматического кольца, 3320 *см*$^{-1}$ для N-H связи и отсутствуют полосы поглощения в области 1660-1680 *см*$^{-1}$, характерные для C=N связи оснований Шиффа III-XII. Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены также данными ПМР спектров и хроматографически.

Антигипоксическое свойство производных 1,4-бензодиоксана изучали на 96 белых мышах массой 23-26 *г* на модели нормобарической гипоксической гипоксии по [6]. Испытуемые соединения в виде взвеси (твин 80 + физ. раствор) вводились в дозе 50 *мг/кг* за 15 *мин* до воздействия однократно, внутрибрюшно в объеме 0,2 *мл*. В качестве препарата сравнения использовали известное лекарственное средство Кавинтон. Полученные данные показали, что у целевых аминов XIII-XX антигипоксические свойства выражены значительно меньше, чем у иминов III-XII. Так, соединения VIII, X, XI достоверно повышают длительность жизни животных к недостатку кислорода во вдыхаемом воздухе на 58-83%. В аналогичных условиях антигипоксическая активность кавинтона составляла 35-40%.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре “UR-20”, спектры ЯМР^{1}H – на приборе “Varian”, “Меркурий 300” с частотой 300 МГц в DMSO-d^6 в рамках программы USCRDF RESC 17-5. ТСХ проведено на пластинках марки “Silufol-UV-254”, проявитель – пары йода. Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Боэциус”.

1,4-Бензодиоксан-2-ил метиламин (I) получен по [7] с выходом 60%.

1,4-Бензодиоксан-2-ил-1-этиламин (II) получен по [8] с выходом 75%.

Основания Шиффа III-XII. Смесь 0,01 *моля* амина I или II с 0,01 *моля* замещенного бензальдегида в 50 *мл* абс. бензола кипятят в аппарате Дина-Старка до прекращения выделения воды 8-10 *ч*. Отгоняют растворитель, остаток кристаллизуют из абс. эфира и перекристаллизовывают из смеси абс. бензол-абс. эфир (1:5) (табл. 1).

Таблица 1

Основания Шиффа III-XII

Соединение	R	Ar	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
					C	H	N		C	H	N
III	H	n – NO_2	62,1	126 – 127	64,81	4,31	9,72	$C_{16}H_{14}N_2O_4$	64,42	4,62	9,39
IV	H	м – NO_2	55,6		64,62	4,50	9,10	$C_{16}H_{14}N_2O_4$	64,42	4,62	9,39
V	H	n – OH	56,6	80 – 81	64,21	5,31	5,01	$C_{16}H_{15}NO_3$	64,82	5,51	5,20
VI	H	2,4(CH_3O)$_2$	62,0		69,31	6,41	4,52	$C_{18}H_{19}NO_4$	69,00	6,01	4,47
VII	H	2,4,5(CH_3O)$_3$	57,2	166 – 168	65,45	6,70	4,38	$C_{19}H_{21}NO_5$	65,25	6,34	4,22
VIII	CH_3	n – NO_2	64,1		65,67	5,11	9,05	$C_{17}H_{16}N_2O_4$	65,38	5,13	8,97
IX	CH_3	м – NO_2	50,0	100 – 103	65,59	5,38	9,13	$C_{17}H_{16}N_2O_4$	65,38	5,13	8,97
X	CH_3	n – OH	51,0		71,92	5,87	5,20	$C_{17}H_{17}NO_3$	72,08	6,00	4,95
XI	CH_3	2,4(CH_3O)$_2$	60,0	82 – 83	65,33	6,71	4,55	$C_{19}H_{21}NO_4$	69,72	6,42	4,28
XII	CH_3	2,4,5(CH_3O)$_3$	51,3	116 – 117	67,48	6,21	3,76	$C_{20}H_{23}NO_5$	67,22	6,44	3,92
				84 – 85							
				183 – 185							
				64 – 65							
				105 – 107							

Таблица 2

Оксалаты бензодиоксанилалкиламинов XIII-XXII

Соединение	R	Ar	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено	Брутто-формула	Вычислено, %	R_f осн.*
					N		N	
XIII	H	n – NO_2	50,1	193 – 194	8,51	$C_{17}H_{17}N_2O_6$	8,11	0,60
XIV	H	м – NO_2	48,2		8,32	$C_{17}H_{17}N_2O_6$	8,11	0,51
XV	H	n – OH	60,0	175 – 176	4,52	$C_{17}H_{18}NO_5$	4,46	0,42
XVI	H	2,4(CH_3O)$_2$	50,2		3,58	$C_{19}H_{22}NO_6$	3,88	0,47
XVII	H	2,4,5(CH_3O)$_3$	50,0	196 – 197	3,38	$C_{20}H_{24}NO_7$	3,20	0,61
XVIII	CH_3	n – NO_2	48,5		8,12	$C_{18}H_{19}N_2O_6$	7,80	0,53
XIX	CH_3	м – NO_2	46,6	180 – 181	8,00	$C_{18}H_{19}N_2O_6$	7,80	0,52
XX	CH_3	n – OH	25,5		4,50	$C_{18}H_{20}NO_5$	4,23	0,48
XXI	CH_3	2,4(CH_3O)$_2$	57,3	145 – 146	4,0	$C_{20}H_{24}NO_6$	4,24	0,43
XXII	CH_3	2,4,5(CH_3O)$_3$	56,0		3,75	$C_{21}H_{26}NO_7$	3,46	0,35
				141 – 142				
				169 – 170				
				175 – 176				
				131 – 132				
				77 – 78				

* Rf – бутанол-уксусная кислота-вода (5:3:3).

ПМР спектр III, δ, м.д.: 8,6 с (1H, CH=N); 8,3 д (2H, аром.), 8,0 д (2H, аром.,), 6,85 с (4H, аром. Б.д.), 4,5 д (2H, O–CH_2–), 4,15 м (1H, O–CH–), 3,95 д (2H, CH_2–N). ПМР спектр IV, δ, м.д.: 8,6 с (1H, CH=N); 8,3 д (2H, аром.), 8,05 д (2H, аром.,), 6,85 с (4H, аром.), 4,3 д (2H, O–CH_2–), 4,0 м (O–CH–), 3,8 т (1H, CH–N), 1,4 д (3H, CH_3).

Оксалаты бензодиоксанилалкиламинов XIII-XX. К 0,01 *моля* основания Шиффа в 50 *мл* метанола при 0°C маленькими порциями прибавляют 0,05 *моля* боргидрида натрия. Оставляют на ночь при комнатной температуре, отгоняют растворитель. К остатку прибавляют 20 *мл* воды и дважды экстрагируют эфиром. Сушат сернокислым натрием, отгоняют эфир. Остаток растворяют в 50 *мл* абс. эфира и действием эфирного раствора безводной щавелевой кислоты получают оксалаты, которые перекристаллизовывают из ацетона (табл. 2). ПМР спектр оксалата XV, δ, м.д.: 7,3 д (2H, NH_2), 6,8 м (8H, аром.), 4,5-4,3 д (2H, CH_2–O–), 4,0 м (3H, CH_2–N и CH–O–), 3,15 м (2H, CH_2–Ar). ПМР спектр XIX, δ, м.д.: 7,7-8,35 с (4H, $C_6H_4NO_2$), 6,85 с (4H, аром.), 4,0-4,5 м (5H, o–CH_2–CH–O– и CH_2N), 1,3 д (4H, CH–CH_3).

N-ԱՐԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱԶՕԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ, 1,4-ԲԵՆԶՈԴԻՕՔՍԱՆ-2-ԻԼ ԷԹԻԼԻ ԵՎ ՄԵԹԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱՆՏԻՀԻՊՕՔՍԻԿ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Է. Ա. ՇԻՐԻՆՅԱՆ և Տ. Գ. ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ

(1,4-Բենզոդիոքսան-2-իլ)-մեթիլ և (1,4-բենզոդիոքսան-2-իլ)-1-էթիլամինների և նիտրո, օքսի-, դի և տրիմեթօքսի բենզալդեգիդների փոխազդմամբ ստացված են Շիֆֆի հիմքեր: Վերջիններս վերականգնված են մինչև համապատասխան ամիններ: Ուսումնասիրված են նրանց անտիհիպօքսիկ հատկությունները:

SYNTHESIS OF SOME N-ARYLALKYLSUBSTITUTED DERIVATIVES OF 1,4-BENZODIOXAN-2-YL-ETHYL AND METHYLAMINES

S. O. VARTANYAN, A. S. AVAKYAN, E. A. MARKARYAN, E. A. SHIRINYAN and T. G. GUKASYAN

Recently we obtained a series of biologically active derivatives of 1,4-benzodioxan and many of them display activity in relation to cardiovascular system. In the present work N-arylalkylamine derivatives of 1,4-benzodioxan-2-yl-ethyl and methylamines are synthest by us. The interaction of (1,4-benzodioxan-2-yl)-1-ethyl and (1,4-benzodioxan-2-yl)-methylamines with nitro-, hydroxy-, di- and trimetoxybenzaldehydes leads to Schiff bases, which were reduced by $NaBH_4$ to the corresponding amines.

Studies of antihypoxic properties of synthesized compound showed that amine oxalates did not display antihypoxic effect. Schiff bases displayed a marked antihypoxic effect.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Айрапетян Г.К., Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Арзанунц Э.М., Саркисян Л.М., Погосян А.В., Маркарян Э.А.* // Хим.-фарм. ж., 1990, т.24, №55, с.33.

[2] *Маркарян Э.А., Вартанян С.О., Авакян О.М., Цатинян А.С.* // Арм. хим. ж., 1975, т.28, №4, с.323.

[3] *Авакян А.С., Вартанян С.О., Маркарян Э.А.* // Хим.-фарм. ж., 1988, т.22, №8, с.897.

[4] *Маркарян Э.А., Вартанян С.О., Авакян О.М.* Взаимосвязь химическая структура–биологическая активность. Ереван, Изд. ООО "Апага", 1997, с.27.

[5] *Kaplan J.P., Raizon B.M.* // J. Med. Chem., 1980, v.23, №6, p.702.

[6] *Ширинян Э.А., Мартиросян О.М., Арутюнян С.А., Атаян Т.К.* // Физиол. журнал СССР, 1990, т.76, №9, с.1197ю

[7] *Landi-Vittory R., Marini-Bettolo G.* // Croat. chem. acta, 1957, v.29, p.363. // C. A. 53, 16137d (1959).

[8] *Mlsitl D., de Marchi, Rosnati V., Bovet D.J.* // Med. Pharm. chem., 1962, v.5, №6, p.1285.