

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Агабабян 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.
2. Исаханян А. У., Агабабян А. Г., Геворгян Г. А., Дургарян Л. К., Баласанян А. Р., Акопян А. Э., Нораян О. С., Шахбазян Л. В. — Арм. хим. ж., 1995, т. 48, № 1—3, с. 146.
3. Власенко Э. В. — Биол. ж. Армении, 1976, т. 29, № 4, с. 95.
4. Chen J. J., Beckman H. — Science, 1951, v. 113, p. 631.
5. Сангуйло А. К. — Физиология боли. Сб. тр. Свердл. мед. ин-та, 1962, вып. 35 с. 5.
6. Авакян О. М., Нораян О. С. — Биол. ж. Армении, 1976, т. 29, № 1, с. 41.
7. Нораян О. С., Авакян О. М. — Экспер. и клин. мед., 1976, т. 16, № 3, с. 8.

Литературный журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 146—150 (1995 г.)

УДК 615.31:547.572.3.012.1

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИГИДРОХЛОРИДОВ 1,6-БИСАРИЛ-2,5-БИС (ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛ)-1,6-ГЕКСАНДИОЛОВ И ИХ БИС-О- АЦЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ

А. У. ИСАХАНИЯН, А. Г. АГАБАБЯН, Г. А. ГЕВОРГЯН, Л. К. ДУРГАРЯН,
А. Р. БАЛАСАНИЯН, А. Э. АКОПЯН, О. С. НОРАЯН и Л. В. ШАХБАЗЯН

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

Поступило 29 III 1993

Ранее авторами [1] были синтезированы бис-β-аминокетоны ряда 1,6-гександиолов I. На одном примере ($R = C_3H_7O$) выделены диастереомеры А и Б, один из которых (А) является индивидуальным изомером, а в Б значительно преобладает другой изомер.

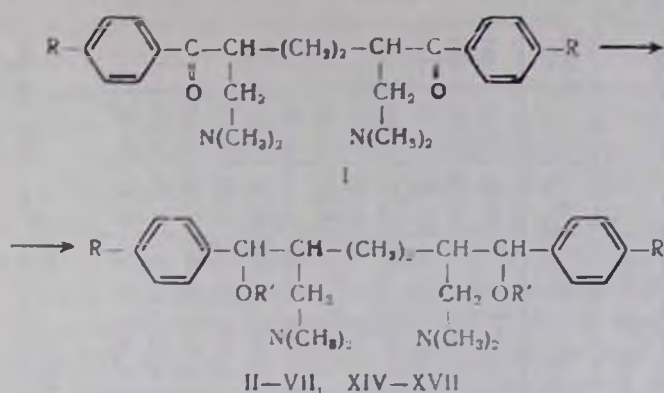
С фармакологической точки зрения представляют интерес также бис-аминоспирты аналогичного строения. Восстановлением соединений I алюмогидридом лития получены 1,6-бисарил-2,5-бис(диметиламино-метил)-1,6-гександиолы (II—VII), которые далее переведены в соответствующие бис-О-ацетилпроизводные XIV—XVII.

Получены также дигидрохлориды синтезированных соединений VIII—XIII, XVIII—XXI.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК, ПМР спектроскопии, в ряде случаев—масс-спектрометрии.

Результаты опытов, полученные на изолированных нервах лягушки [2], показали, что соединения X—XII, XIX—XXI вызывают местно-анестезирующее действие—30; 67,1; 59; 33,5; 43 и 27,2%, соответственно. Соединение IX не подавляет проводимость нерва, а, наоборот, вдвое увеличивает потенциал действия, после промывки через 15 мин отмечается восстановление. Изучение антагонистического к опиоидам действия соединений VIII—XIII, XVIII—XXI [3, 4] показало, что сое-

динения X, XI, XVIII и XIX проявляют активность—28; 30; 23 и 44%, соответственно.



R' = H; R = H (II), CH₃O (III), C₂H₅O (IV), C₃H₇O (V), C₄H₉O (VI), C₆H₁₁O (VII).

R' = CH₃CO; R = H (XIV), CH₃O (XV), C₂H₅O (XVI), C₃H₇O (XVII).

При анализе влияния соединений на Н-холинореактивные структуры оказалось, что бис-аминоспирты IX, X характеризуются смешанным типом действия. В пределах концентрации 5·10⁻⁶—1·10⁻⁵ г/мл наблюдается холинолитическое действие, а начиная с 5·10⁻⁴ г/мл—возбуждение Н-холинореактивных структур.

Результаты изучения β-адреноблокирующего действия [5, 6] показали, что дигидрохлориды бис-аминоспиртов IX, XII, XIII, а также ацилпроизводное XIX проявляют кратковременное β₂-адреноблокирующее действие (ЭД₅₀, длительностью 3 мин), уступающее по силе и продолжительности обзидану.

Полученные данные дают основание для дальнейшего поиска местноанестезирующих, холинолитических и β-адреноблокирующих средств среди дигидрохлоридов бис-аминоспиртов.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре «UR-20», ПМР спектры—на приборе «Varian T-60», внутренний стандарт—ТМС. Температуры плавления определены на нагревательном столике «Boëtius 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.

1,6-Бис(*n*-алкоксифенил)-2,5-бис(диметиламинометил)-1,6-гександионы (I) получены по [1].

1,6-Бисарил-2,5-бис(диметиламинометил)-1,6-гександиолы (II—VII) и их дигидрохлориды VIII—XIII. К суспензии 0,9 г (0,025 моля) алюминидрида лития в абс. эфире при перемешивании прибавляют по кап-

Таблица 1

Бис-аминоспирты и дигидрохлориды (II—XIII)

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				R _f [*]		M	
				C	H	N	Cl		C	H	N	Cl	R _{f1}	R _{f2}	найде-но	вычис-лено
II	H	94,7	124—125	71,34	8,99	7,70		C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂	75,35	8,95	7,32		0,26	0,54	384	384
III	CH ₃ O	97,2	126—128	69,68	8,87	6,11		C ₂₆ H ₄₀ N ₂ O ₁	70,28	9,00	6,30		0,24	0,56	444	444
IV	C ₂ H ₅ O	73,1	138—139	66,60	9,55	6,88		C ₂₈ H ₄₄ N ₂ O ₄	71,17	9,38	5,92		0,28	0,58	472	472
V	C ₈ H ₇ O**	93,1	128—129	69,91	9,60	5,10		C ₃₀ O ₁₈ N ₂ O ₄	71,98	9,66	5,59		0,27	0,59		
VI	C ₆ H ₉ O	90,5	112—113	70,97	9,57	6,94		C ₃₂ H ₄₂ N ₂ O ₄	72,70	9,91	5,29		0,29	0,60		
VII	C ₆ H ₁₁ O	75,5	98—100	73,08	10,25	5,47		C ₃₄ H ₅₆ N ₂ O ₄	73,35	10,14	5,03		0,30	0,55		
VIII	H	88,9	—			5,68	14,99	C ₂₄ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₂			6,10	15,10	0,35	0,54		
IX	CH ₃ O	91,7	—			6,13	14,07	C ₂₆ H ₄₂ Cl ₂ N ₂ O ₄			5,04	13,70	0,38	0,56		
X	C ₂ H ₅ O	93,3	—			4,80	13,01	C ₂₈ H ₄₆ Cl ₂ N ₂ O ₄			5,13	13,00	0,40	0,58		
XI	C ₈ H ₇ O*	97,0	140—142			4,70	12,37	C ₃₀ H ₅₀ Cl ₂ N ₂ O ₄			4,88	12,36	0,41	0,59		
XII	C ₆ H ₉ O	88,2	—			4,19	11,72	C ₃₂ H ₄₄ Cl ₂ N ₂ O ₄			4,65	11,78	0,39	0,60		
XIII	C ₅ H ₁₁ O	91,1	—			4,53	12,00	C ₃₄ H ₅₈ Cl ₂ N ₂ O ₄			4,44	11,27	0,37	0,55		

* Все аминспирты представляют собой смеси стереоизомеров, которые разделить не удалось.

** Диастереомер V (Б) — выход 94,3%; R_{f1} 0,27; R_{f2} 0,56; т. пл. 86—88°; дигидрохлорид XI (Б) — т. пл. 130—132° (гигроск.)

R_{f1} 0,24; R_{f2} 0,54

лим 0,01 моля I* в 150 мл эфира. Кипятят 2 ч, разлагают ледяной водой, отделяют верхний слой, нижний экстрагируют эфиром, экстракты высушивают безводным сульфатом магния. После удаления растворителя остаток (соединение II—VII) при стоянии кристаллизуется, очищается растиранием в этаноле. Соединения II—VII переведены в дигидрохлориды VIII—XIII, которые очищены переосаждением из этанола абс. эфиром. Соединения VIII—XIII гигроскопичны (табл. 1). ИК спектры, ν , см^{-1} : 3400—3350 [O—H(1)]; 3250—3200 [O—H(2)] (II—VII); 3400—3300 (O—H) (VIII—XIII). Спектры ПМР (DCCl_3), δ , м. д.: 1,4—1,6 м [16H, $(\text{CH}_2)_2$, 4 (CH_3-N)]; 2,9—3,6 м [4H, 2 (CH_2-N)]; 4,2—4,4 с [4H, 2CH(a), 2CH(b)]; 6,8—7,4 м (8H, аром.).

1,6-Бисарил-1,6-бисацетокси-2,5-бис(диметиламинометил)гексаны (XIV—XVII) и их дигидрохлориды XVIII—XXI. К раствору 0,015 моля соединений II—V в 50 мл сухого бензола прибавляют 1,4 г (0,018 моля) хлористого ацетила и кипятят 7—10 ч. Вливают в реакционную смесь насыщенный раствор карбоната натрия, встряхивают. Отделяют бензольный слой, водный экстрагируют бензолом, объединенные экстракты сушат безводным сульфатом магния, растворитель удаляют под пониженным давлением. Продукт XIV—XVII закристаллизовывают растиранием в абс. эфире или этаноле, переводят в дигидрохлориды XVIII—XXI (табл. 2). ИК спектры, ν , см^{-1} : 1740 (COO).

Таблица 2

Бис-О-ацетилпроизводные и дигидрохлориды (XIV—XXI)

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R ₁
				N	Cl		N	Cl	
XIV	H	73,9	128—130	5,69		$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$	5,97		0,31
XV	CH_3O	70,1	118—120	5,03		$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$	5,24		0,32
XVI	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	62,3	114—116	3,47		$\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_8$	5,03		0,34
XVII	$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$	57,3	124—126	5,02		$\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{10}$	4,79		0,35
XVIII	H		140—142	5,12	12,99	$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$	5,17	13,09	0,41
XIX	CH_3O		120—122	4,55	11,62	$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6$	4,65	11,78	0,43
XX	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$		135—137	4,35	11,2	$\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_8$	4,44	11,26	0,45
XXI	$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$		136—138	3,99	10,31	$\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{10}$	4,25	10,78	0,47

ЛИТЕРАТУРА

1. Геворгян Г. А., Петросян Л. М., Исахян А. У., Енговян А. П., Аюбян Н. А., Мелконян Ж. С., Думсрян Л. К., Акопян А. З., Мнджоян О. Л. — Арм. хим. ж., 1993, т. 46, №№ 3—1, с. 209.
2. Власенко Э. В. — Бюлл. ж. Армении 1976, т. 29, № 4, с. 95.
3. Chen J. Y. P., Bechman H. — Science, 1951, v. 113, № 2944, p. 681.

* Для синтеза соединений II—IV, VI, VII были использованы изомеры А соединений I. При $\text{R}=\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ изомеры А и Б переведены соответственно в два изомерных бис-аминоксипирта V(A) и V(B).

4. Сангайло А. К. -- Физиология боли. Тр. Свердл. мед. ин-та, Свердловск. 1962, вып. 35, с. 9.
5. Авакян О. М., Нораян О. С. -- Биол. ж. Армении. 1976, т. 29, № 1, с. 41.
6. Нораян О. С., Авакян О. М. -- Ж. эксперим. и клин. мед. 1976, т. 16, № 3, с. 8.

Литературный журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 150—154 (1995 г.)

УДК 615.31:547.5723.012.1

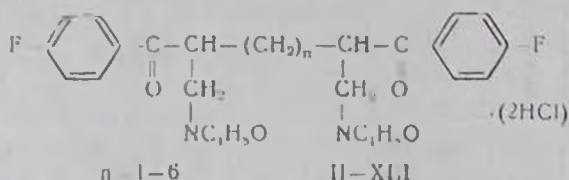
СИНТЕЗ 1,п-БИС-(4-ФТОРФЕНИЛ)-2,(п-1)-БИС-(МОРФОЛИНОМЕТИЛ)АЛКАН-1,п-ДИОНОВ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИХ ДИГИДРОХЛОРИДОВ

Г. А. ГЕВОРГЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН, А. З. АКОПЯН и Ж. С. МЕЛКОНЯН

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

Поступило 5 XI 1993

В продолжение поиска биологически активных веществ в ряду α-аминокетонов аминометилированием 1,п-бис(4-фторфенил)alkan-1,п-дионов Ia-e гидроклоридом морфолина и параформом в среде диоксана нами получены 1,п-бис(4-фторфенил)-2, (п-1)-бис(морфолинометил)-alkan-1,п-дионы II-VII [1-3].



Необходимые для синтеза исходные diketоны Ia-e получены реакцией Фриделя-Крафтва конденсацией фторбензола с дихлорангидридами дикарбоновых кислот в среде лигронна. Получены диоксимы исходных diketонов XIVa-e. Исходные diketоны Ia-e, их диоксимы XIVa-e, а также бисаминокетон III—белые кристаллические вещества, бисаминокетоны II, IV—VII—густые масла, разлагающиеся при перегонке под пониженным давлением. Действием эфирного раствора хлористого йода соединения II—VII переведены в дигидрохлориды VIII—XIII. Строение полученных соединений подтверждено данными НК и ПМР спектров.

Изучены противовоспалительные, анальгетические, противоморфинные свойства, а также местноанестезирующая активность дигидрохлоридов синтезированных бисаминокетонов. Результаты исследований показали, что эти соединения не обладают противовоспалительной и анальгетической активностью. Определение противоморфинного действия выявило слабую антагонистическую активность в пределах 24—