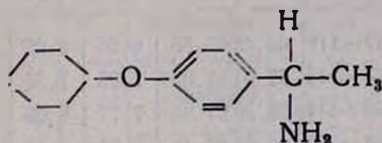


А. Л. Миджоян, Н. А. Бабиан и А. А. Дохикян

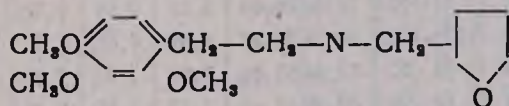
Исследования в области аминов и их производных

Сообщение I. Получение некоторых *п*-алкоксибензилалкиламинов

В числе физиологически активных соединений особое место занимают амины. Помимо известных симпатомиметических веществ из ряда арилалкиламинов, таких как адреналин, эфедрин, пропадрин, поледрин и др., известны также амины с физиологическими свойствами. Так, α -(*п*-циклогексиксифенил)-этиламин

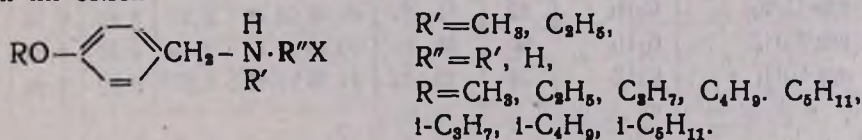


обладает морфиноподобным действием [1], N-2-(тетрагидрофурурил)- β -(2,3,4-триметоксифенил)этиламин



является веществом, снимающим аритмию сердца [2].

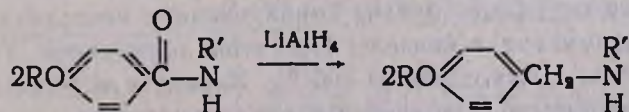
Настоящая работа посвящена синтезу *п*-алкоксибензилалкиламинов и их солей



с целью изучения их фармакологических свойств.

Из синтезированных соединений в литературе описаны *п*-метокси и *п*-этоксibenзилметил- и этиламины, полученные или восстановлением оснований Шиффа [3] или алкилированием [4] соответствующих первичных аминов.

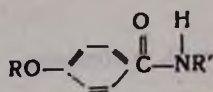
Алкоксибензилалкиламины нами получались восстановлением алкиламидов *п*-алкоксибензойных кислот алюмогидридом лития.



Исходные метил- и этиламыды *п*-алкоксибензойных кислот синтезировались из хлорангидридов *п*-алкоксибензойных кислот и первич-

ных аминов в среде абс. бензола. Данные характеризующие полученные амиды приведены в таблице 1.

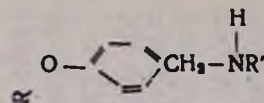
Таблица 1



R	R'	Выход в %	Т. пл. в °С	Анализ в %					
				C		H		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	CH ₃	81	117—119	65,45	65,55	6,66	6,92	8,48	8,15
C ₂ H ₅	CH ₃	96	143—145	67,04	67,026	7,26	7,25	7,82	7,65
C ₃ H ₇	CH ₃	94	132—134	68,39	67,95	7,77	8,05	7,25	6,87
C ₄ H ₉	CH ₃	93	148—150	69,56	69,43	8,21	8,19	6,76	6,69
изо-C ₃ H ₇	CH ₃	92	100—101	68,39	68,47	7,77	7,69	7,25	7,26
изо-C ₄ H ₉	CH ₃	75	97—99	69,56	69,73	8,21	8,31	6,76	6,90
изо-C ₈ H ₁₇	CH ₃	87	73—76	70,58	70,40	8,59	8,64	6,33	6,51
C ₈ H ₁₇	CH ₃	88	134—135	70,58	70,73	8,59	8,66	6,33	6,56
CH ₃	C ₂ H ₅	80	71—72	67,04	65,25	7,26	7,47	7,82	7,62
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	94	94—96	68,39	68,40	7,77	7,69	7,25	7,34
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	86	104—106	69,56	69,24	8,21	7,96	6,76	6,46
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	98	109—110	70,59	70,92	8,59	8,81	6,33	6,67
C ₈ H ₁₇	C ₂ H ₅	85	107—109	71,39	71,20	8,99	8,65	5,94	6,07
изо-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	82	85—87	69,56	69,89	8,21	8,44	6,76	6,49
изо-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	90	91—92	70,59	70,61	8,59	8,92	6,33	6,60
изо-C ₈ H ₁₇	C ₂ H ₅	76	73—73	71,39	71,64	8,99	8,82	5,94	6,30

Так как синтезированные амиды являлись веществами, в большинстве случаев труднорастворимыми в эфире, восстановление их алюмогидридом лития производилось в аппарате Сокслета.

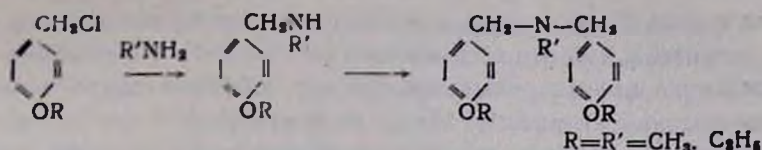
Проведенные опыты показали, что LiAlH₄ в данном случае является хорошим восстановителем, переводящим амиды в амины с выходами порядка в 70—90% (табл. 2). Параллельно осуществлено получение *n*-метокси и *n*-этоксibenзилметил- и *n*-этоксibenзилэтиламинов из *n*-алкоксibenзилхлоридов аминированием последних в автоклаве первичными аминами в бензоле. При этом образуются *n*-алкоксibenзилалкиламины с выходами 40—60 %. Наряду с основным продуктом реакции имеет место дополнительное алкилирование, приводящее к образованию бис(*n*-алкоксibenзил)алкиламинов с 15—20% выходом, считая на исходный *n*-алкоксibenзилхлорид (табл. 3).



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		Анализ в %						Т. пл. в °С		
							вычислено	найдено	C		H		N		иодметилат	иодэтилат	хлоридат
									вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено			
CH ₃	CH ₃	66	92—94	2	1,5285	1,0234	45,744	45,530	71,42	70,92	8,66	8,81	9,24	9,44	105—106	130—131	165—166
C ₂ H ₅	CH ₃	75	104—106	3	1,5150	0,9799	50,364	50,847	72,62	72,48	9,15	9,09	8,48	8,15	112—114	137—139	154—155
C ₃ H ₇	CH ₃	90	134—135	4	1,5152	0,9789	54,980	55,218	73,72	73,43	9,56	9,38	7,82	8,10	109—110	129—130	188—189
C ₄ H ₉	CH ₃	73	139—142	4	1,5090	0,9600	59,598	60,110	74,50	74,41	9,90	9,94	7,24	7,20	112—113	144—145	192—184
C ₆ H ₁₁	CH ₃	67	179—180	6	1,5076	0,9559	63,896	64,605	75,24	75,00	10,21	9,95	6,75	6,98	101—102	139—140	178—179
изо-C ₃ H ₇	CH ₃	85	108—109	3	1,5215	0,9802	54,980	55,694	73,72	73,76	9,56	9,33	7,82	8,13	90—91	125—126	167—169
изо-C ₄ H ₉	CH ₃	72	120—121	3	1,5065	0,9542	59,598	60,231	74,50	74,54	9,88	9,75	7,24	7,54	127—128	181—182	190—191
изо-C ₅ H ₁₁	CH ₃	91	147—148	4	1,5055	0,9458	64,216	65,054	75,24	75,55	10,20	9,84	6,75	6,44	119—120	160—161	172—173
CH ₃	C ₂ H ₅	90	117—118	4	1,5195	0,9903	50,364	50,682	72,62	72,52	9,15	9,06	8,48	8,35	112—113	120—121	177—178
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	72	131—132	4	1,5100	0,9737	54,980	55,044	73,72	73,36	9,56	9,64	7,82	7,50	116—117	124—125	182—183
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	75	127—128	2	1,5091	0,9611	59,598	60,047	74,50	74,41	9,90	9,96	7,24	7,15	111—112	126—127	199—200
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	86	150—152	5	1,5050	0,9529	64,216	64,527	75,24	75,55	10,21	10,37	6,75	6,51	114—115	140—146	195—196
C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	92	154—157	4	1,5060	0,9482	68,834	69,349	75,95	76,05	10,48	10,30	6,31	6,12		146—147	197—198
изо-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	76	135—136	4	1,5068	0,9569	59,598	60,091	74,50	74,47	9,90	9,61	7,24	7,05	130—131	139—140	180—181
изо-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	81	139—140	5	1,5040	0,9526	64,216	64,441	75,24	75,41	10,21	10,02	6,75	6,89	124—125	169—170	204—205
изо-C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	71	182—183	8	1,5030	0,9387	68,834	69,700	75,95	76,07	10,48	10,53	6,31	6,28	145—146	168—169	136—137

Таблица 3

Формула	Т. кип. в °С	Давление в мм	Анализ в %					
			С		Н		N	
			вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено
$\text{CH}_3\text{O}-\langle \rangle-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\langle \rangle-\text{OCH}_3$	184-185	2	75,27	75,00	7,74	7,83	5,16	5,06
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\langle \rangle-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\langle \rangle-\text{OC}_2\text{H}_5$	205-207	4	76,67	76,51	8,30	8,80	4,47	4,67
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\langle \rangle-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\langle \rangle-\text{OC}_2\text{H}_5$	192-193	1	76,25	76,43	8,39	8,71	4,68	4,72



Для проведения фармакологических испытаний *p*-алкоксибензилалкиламины переведены в хлоргидраты, иодметилаты и иодэтилаты. Данные биологических испытаний будут опубликованы отдельно. Элементарный анализ произведен С. Н. Тонаканян и Р. А. Мегроян.

Экспериментальная часть

Алкиламиды *p*-алкоксибензойных кислот. 0,25—0,30 моля хлорангидрида *p*-алкоксибензойной кислоты в 200 мл абсолютного бензола при охлаждении вводилось в реакцию с бензольным раствором метил- или этиламина, содержащим 0,6—0,8 моля амина. Реакционная смесь оставлялась на ночь, затем кипятилась 6—8 часов на водяной бане. Выпавший кристаллический продукт отфильтровывался и несколько раз промывался водой. От фильтрата отгонялся бензол; оставшееся кристаллическое вещество промывалось водой и присоединялось к основному продукту. После перекристаллизации из 50% этилового спирта или бензина (80—85°) амиды получались с выходами 75—95%.

Синтезированные метил- и этиламиды *p*-алкоксибензойных кислот представляют собой кристаллические вещества, нерастворимые в воде, плохо растворимые в бензоле, эфире и бензине, хорошо — в ацетоне и спирте. Растворяемость в органических растворителях улучшается у изо-алкоксипроизводных.

***p*-Алкоксибензилалкиламины.** а) Восстановление алкиламидов *p*-алкоксибензойных кислот алюмогидридом лития.

В гильзу аппарата Сокслета, реакционная колба которого снабжена механической мешалкой с ртутным затвором и капельной воронкой, помещалась 0,2 моля алкиламида *p*-алкоксибензойной кислоты. В колбу наливалось 350 мл эфирного раствора алюмогидрида лития [5] и 100 мл абс. эфира (на 1 моль амида 1,5 моля LiAlH_4). Равномерное кипение реакционной смеси обеспечивалось нагреванием на водяной бане в течение 6—40 часов до полного растворения взятого амида. По охлаждении, из капельной воронки осторожно добавлялась вода до прекращения экзотермической реакции. Эфирный слой отделялся, водный трижды промывался эфиром (по 75—100 мл). После высушивания над Na_2SO_4 эфир отгонялся, остаток перегонялся в вакууме. Выхода аминов составляют 66—92%.

б) **Аминирование *p*-алкоксибензилхлоридов.** *p*-Алкоксибензилхлориды, полученные хлорометилированием эфиров фенола [5], в количестве 0,2 моля в 100 мл абс. бензола помещались во вращающийся автоклав; к ним прибавлялся четырехкратный избыток метил- или

этиламина. После стояния в течение ночи производилось нагревание в течение 8 часов при температуре $70-120^{\circ}$. Хлоргидрат метил- или этиламина отфильтровывался, фильтр обрабатывался водным раствором соляной кислоты (1:1). К водному слою, промытому бензолом, добавлялся насыщенный раствор едкого натра, а затем — твердый NaOH до расслоения. Продукт реакции экстрагировался эфиром. После высушивания над едким натром эфир отгонялся, остаток перегонялся в вакууме. Выход *n*-алкоксибензилалкиламинов — $40-60\%$. Одновременно образуются с $15-20\%$ выходом бис-(*n*-алкоксибензил)алкиламины, которые представляют собой густые высококипящие жидкости.

В ы в о д ы

1. Взаимодействием хлорангидридов *n*-алкоксибензойных кислот с первичными аминами получено 16 новых метил- и этиламидов *n*-алкоксибензойных кислот.

2. Проведено восстановление синтезированных амидов LiAlH_4 в эфире. Получено 16 *n*-алкоксибензилалкиламинов, из коих 12 не описаны в литературе; они охарактеризованы температурами плавления своих хлоргидратов, иодметилов и иодэтилатов.

3. *n*-Метокси- и *n*-этоксиметил и *n*-этоксibenзилэтиламины получены также аминированием *n*-алкоксибензилхлоридов первичными аминами в автоклаве с выходами $40-60\%$, причем установлено, что в качестве побочных продуктов образуются третичные бис-(*n*-алкоксибензил)алкиламины.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 23 V 1958

Ս. Լ. Մճոյան, Ն. Ա. Բաբյան, Ա. Ա. Դոհիկյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում I: Մի քանի պ-ալկոքսիբենզիլալկիլամինների ստացումը

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Ֆիզիոլոգիական ակտիվ նյութերի շարքում հատուկ տեղ են զբաղում ամինները: Բացի արիլալկիլամինների տիպի սիմպատոմիմետիկ պրեպարատներից (ադրենալին, էֆեդրին, պրոպադրին, պոլիդրին և այլն) հայտնի են նաև ֆիզիոլոգիական ալլ հատկություններ ունեցող բազմաթիվ ամիններ:

Ներկա աշխատանքը նվիրված է պ-ալկոքսիբենզիլալկիլամինների և նրանց աղերի սինթեզին, որոնք ստացված են նրանց ֆարմակոլոգիական հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով:

Այդ ամինները $70-90\%$ ելքերով սինթեզված են պ-ալկոքսիբենզոլական թթվի ամիդները լիթիումի ալյումահիդրիդի միջոցով վերականգնելով:

ալ-Մեթօքսի- և ալ-էթօքսիբենզիլմեթիլ- ու ալ-էթօքսիբենզիլէթիլամինները 40—60⁰/₀ ելքերով սինթեզված են նաև համապատասխան ալ-ալկօքսիբենզիլքլորիդների և առաջնային ամինների փոխազդեցության միջոցով։ Այդ ռեակցիայի ընթացքում 15—30⁰/₀ ելքերով ստացվում են նաև բիս(ալ-ալկօքսիբենզիլ)ալկիլամիններ։ Ամիդները սինթեզված են ալ-ալկօքսիբենզիլական թթվի քլորանհիդրիդների և առաջնային ամինների փոխազդեցության միջոցով։ Ընդամենը ստացված են ալ-ալկօքսիբենզիլական թթվի 16 նոր ալկիլամիդներ (աղյուսակ 1) և 16 ալ-ալկօքսիբենզիլալկիլամիններ, որոնցից 12-ը նկարագրվում են առաջին անգամ (աղյուսակ 2)։ Սինթեզված են նաև 3 նոր բիս(ալ-ալկօքսիբենզիլ)ալկիլամիններ (աղյուսակ 3)։

Ֆարմակոլոգիական հետազոտության նպատակով ստացվել են նաև սինթեզված բոլոր ամինների քլորհիդրատները, լողմեթիլատները և լողէթիլատները։

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. McCoubrey, Brit. J. Pharmacol. 8, 22 (1953).
2. K. Hoffmann, M. Spilmann, U. S. 2, 658, 905 (1953) [C. A. 379f (1955)].
3. N. Beck, F. Kaye, J. Kogan, J. Org. Chem. 16, 1435 (1951); R. Surrey, A. Oliver, J. Hoppe, J. Am. Chem. Soc. 76, 4920 (1954); R. Baltzly, A. Phillips, J. Am. Chem. Soc. 71, 3421 (1949).
4. U. Nomura, J. Chem. Soc. Japan, 74, 731 (1953).
5. Синтезы гетероциклических соединений. Под ред. А. Л. Мнджояна, АН АрмССР 1957, стр. 70.
6. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Труды Ер. гос. университета (химическая серия) 26, 21 (1952).