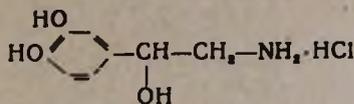
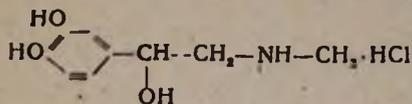


А. Л. Миджоян и С. Г. Агбалян

## Исследования в области аминов и их производных

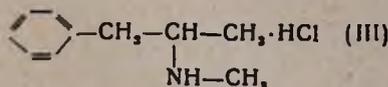
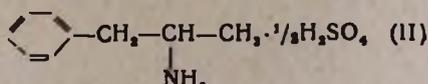
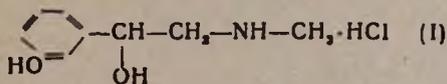
Сообщение X. Синтез N,N-диэтил-β,β-диалкил-β-фенилэтиламинов

Наряду с медиатором нервного проведения—ацетилхолином, играющим важную роль в регуляции биохимических процессов, связанных с холинэргической нервной системой, большое значение имеют также медиаторы адренергических нервов—адреналин и норадреналин:



Известно, что зачастую гиперфункция или гипофункция этих веществ, нарушая регуляцию в симпатических волокнах нервной системы, влечет за собою ряд серьезных заболеваний сердца, сосудов, бронхов, тканевого обмена, влияет на выделение инсулина и пр.

Учитывая значение этих аминов, в свое время был синтезирован ряд арилалкиламинов, отдельные представители которых: мезатон (I), фенамин (II), первитин (III)—прочны вошли в медицинскую практику.

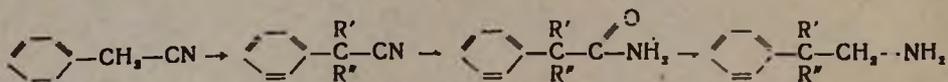


Кроме адреналина и норадреналина, в организме человека и животных встречаются также другие биогенные амины, например гистамин, серотонин и т. д., которые также играют существенную роль в патогенезе многих заболеваний. Роль биогенных аминов в организме изучена недостаточно, вследствие чего вопрос более подробного исследования свойств различных органических соединений с аминными функциями имеет актуальное значение. Эта задача облегчается разработанными за последние годы новыми методами химического синтеза.

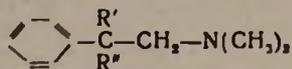
На основе приведенных данных в нашем институте были синтезированы различные группы аминов и их производных [1, 2], изучение фармакологических свойств которых дает право полагать, что амины в недалеком будущем найдут более широкое применение в практической медицине.

Чтобы получить сведения о влиянии природы и положения заместителя в кольце и цепи фенолэтиламина на психофармакологическую активность этого ряда соединений, Бенингтоном и др. синтезирован ряд замещенных в ядре фенолэтиламина [3].

Несколько производных фенамина и *N,N*-диметил- $\beta$ -фенолэтиламина, замещенных в  $\beta$ -положении, были синтезированы Вудсом и сотрудниками [4] по следующей схеме:

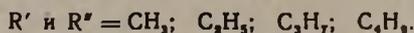
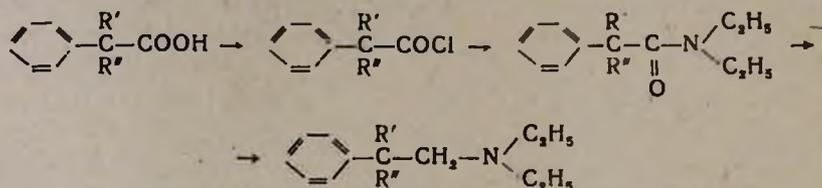


Полученные амины были далее прометилованы в *N,N*-диметилфенолэтиламинами:



В опубликованных нами ранее статьях описан метод получения трехзамещенных уксусных кислот [5]. Не представляло особых трудностей получение любых амидов этих кислот, а также восстановление их до соответствующих аминов с помощью алюмогидрида лития по методике, использованной ранее для получения *p*-алкоксибензилалкиламинов [2].

В настоящей работе приводится синтез *N,N*-диэтил- $\beta,\beta$ -диалкилфенолэтиламина, синтезированных по схеме:



Этот путь удобен тем, что предоставляет возможность получения различных аминов: первичных, вторичных и третичных, содержащих всевозможные радикалы у  $\beta$ -углерода, а также у азота.

Получены хлоргидраты всех синтезированных аминов, причем только два из них являются кристаллическими веществами ( $\text{R}'$  и  $\text{R}'' = \text{CH}_3$ , т. пл.  $160^\circ$ ;  $\text{R}' = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$ , т. пл.  $103^\circ$ ). Пикрат образуется только из одного амина ( $\text{R}'$  и  $\text{R}'' = \text{CH}_3$ , т. пл.  $159^\circ$ ). Четвертичные соли аминов также являются тяжелыми маслами. Рассмотрение солеобразующих свойств синтезированных аминов показывает, что с увеличением радикалов у  $\beta$ -углерода, по-видимому, уменьшается основность аминов. Это согласуется с общеизвестным положением о том, что основность аминов зависит не только от индуктивного эффекта групп, связанных с азотом, а также и от стерического эффекта, зависящего от величины и количества заместителей у азота.

R'	R''	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	75,0	110—112	1	0,9923	1,5150
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80,0	117—119	1	0,9721	1,5090
CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	88,8	134	3	—	—
CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	87,5	153	3	0,9576	1,5032
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78,4	138—140	2	0,9746	1,5030
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	81,0	150—151	2	0,9621	1,5040
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	83,7	148—150	3	—	—
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	82,4	147—149	2	0,9870	1,4990
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	86,9	165	2	0,9471	1,4990
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	80,1	169	1	0,9390	1,4970

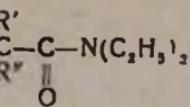
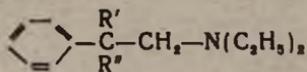


Таблица 1

MRd		А н а л и з в %					
вычислено	найдено	N		C		H	
		вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
67,20	66,65	6,39	6,70	76,67	77,27	9,62	9,93
71,82	71,67	6,00	5,72	77,22	77,25	9,93	10,22
—	—	5,58	5,54	77,67	77,36	10,18	10,00
80,05	80,71	5,36	5,65	78,11	78,01	10,41	10,13
76,43	75,01	5,58	5,62	77,67	77,90	10,18	9,90
80,05	80,45	5,36	5,36	78,11	78,19	10,41	10,74
—	—	5,08	5,01	78,49	78,35	10,61	10,30
84,67	84,88	5,08	5,06	78,49	78,66	10,61	10,94
89,29	89,73	4,84	4,79	78,73	78,71	10,79	10,35
93,91	94,60	4,61	4,86	79,11	79,49	10,96	10,87

R'	R'	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	79,0	110—113	6—7	0,8941
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	81,4	113	2—3	0,8963
CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	69,9	122	1	0,9070
CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	75,1	138	2	0,8815
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	79,3	125	3	0,8766
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	68,8	120	1	0,8947
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	72,7	133	2	0,8921
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	73,5	134	1	0,8775
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	80,1	143	2	0,8180
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	67,4	165—170	4	0,8698

Таблица 2



$n_D^{20}$	MRD		А н а л и з в %					
	вычислено	найдено	N		C		H	
			вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
1,4930	66,19	66,73	6,82	6,99	81,90	82,03	11,28	11,44
1,4909	71,81	71,85	6,37	6,47	82,15	82,30	11,47	11,24
1,4940	76,43	74,89	6,00	6,01	82,33	82,67	11,61	11,78
1,4850	81,04	80,43	5,67	5,87	82,52	82,76	11,81	11,90
1,4830	76,43	76,02	6,00	6,12	82,33	82,56	11,61	11,65
1,4890	81,04	80,38	5,67	5,84	82,52	82,11	11,81	12,10
1,4888	85,66	84,55	5,36	5,49	82,70	82,53	11,95	10,97
1,4866	85,66	85,17	5,36	5,39	82,70	82,85	11,95	12,00
1,4820	90,28	89,60	5,08	5,00	82,83	82,97	12,07	11,28
1,4811	94,89	94,75	4,84	4,97	82,97	82,87	12,18	12,27

В рассматриваемом случае увеличение радикалов у  $\beta$ -углеродного атома усиливает стерические затруднения. Тот факт, что отмеченные выше различия в основности не сказываются при получении хлоргидратов, объясняется большими размерами молекулы пикриновой кислоты, создающими дополнительные стерические затруднения.

### Экспериментальная часть

*Диэтиламиды диалкилфенилуксусных кислот.* В колбу помещают 0,05 моля хлорангидрида диалкилфенилуксусной кислоты [5], растворенных в 50 мл абсолютного бензола, затем осторожно приливают к нему 14,6 г (0,2 моля) диэтиламина. После шестичасового кипячения на водяной бане, охлаждения, разбавления 100 мл абсолютного эфира хлоргидрат диэтиламина отфильтровывают и промывают абсолютным эфиром. Фильтрат обрабатывают 50 мл насыщенного раствора соды для удаления непрореагировавшего хлорангидрида. Эфиробензольный слой высушивают, растворитель отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Выходы и физико-химические константы полученных диэтиламидов диалкилфенилуксусных кислот приведены в таблице 1.

*Восстановление диэтиламидов диалкилфенилуксусных кислот.* 3,8 г (0,1 моля) алюмогидрида лития, растворенных в 100 мл абсолютного эфира, прикапывают при перемешивании к 0,5 молям диэтиламида в 100 мл абсолютного эфира. Перемешивание и нагревание продолжают 10–12 часов. Образовавшийся белый кристаллический комплекс и избыток алюмогидрида лития осторожно разлагают 15 мл 30%-ного КОН. Эфирный слой, содержащий восстановленный продукт, декантируют с осадка, последний несколько раз промывают эфиром. Соединенные эфирные вытяжки высушивают прокаленным сульфатом натрия и перегоняют в вакууме.

Выходы синтезированных N, N-диэтил- $\beta$ ,  $\beta$ -диалкил- $\beta$ -фенилэтиламинов и их физико-химические свойства отражены в таблице 2.

### Выводы

1. С целью изучения влияния замещения у  $\beta$ -углерода и азота на биологические свойства  $\beta$ -фенилэтиламинов синтезированы не описанные ранее N, N-диэтил- $\beta$ ,  $\beta$ -диалкилфенилэтиламины, а также промежуточные N, N-диэтиламиды диалкилфенилуксусных кислот.

2. Используемая схема получения аминов может быть применена также для синтеза любых первичных, вторичных и третичных  $\beta$ ,  $\beta$ -диалкил- $\beta$ -фенилэтиламинов.

3. Предварительные фармакологические испытания\* хлоргидратов аминов свидетельствуют об их гипотензивной активности.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 28 VII 1959

Ա. Լ. ՄՅԶՈՅԱՆ և Ս. Գ. ԱՂԲԱԼՅԱՆ

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում X. N, N-Դիէթիլ-β, β-դիալկիլֆենիլէթիլամինների սերքեզ

### Ա մ փ ո փ ու մ

β-Ֆենիլէթիլամինի ածանցյալներ հանդիսացող բիոգեն ամինները կարևոր դեր են խաղում կենսական պրոցեսների կարգավորման գործում: Այդ միացությունների շարքին են պատկանում նյարդալին գրգիռների ադրեներգիկ մեդիատորներ ադրենալինը և նորադրենալինը, ինչպես նաև բժշկականության մեջ կիրառություն գտած մի քանի սինթետիկ պրեսկարատներ:

Ներկա հոդվածում նկարագրվում են մի շարք N, N-դիէթիլ-β, β-դիալկիլֆենիլէթիլամիններ, որոնք սինթեզվել են այդ շարքի միացությունների բիոլոգիական հատկությունների վրա ազդող և β-ածխածնի ատոմի մոտ գտնվող տեղակալիչների ազդեցությունը պարզելու նպատակով: Որպես ելանյութեր օգտագործվել են նախորդ հոդվածներում նկարագրված եռտեղակալված քացախաթթուները: Դիէթիլամինի հետ այդ թթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցությամբ ստացվել են համապատասխան դիէթիլամիդներ, որոնք ալոհետեոս լիթիումի ալլոմահիդրիդով վերականգնվել են տեղակալված β-ֆենիլէթիլամինների:

Սինթեզված ամինների նախնական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրանք օժտված են հիպոթենզիվ հատկություններով:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. В. Г. Африкян, Г. Л. Папаян, Изв. АН АрмССР, ХН 11, 433 (1958); А. Л. Миджоян, Н. А. Бабян, Изв. АН АрмССР, ХН 11, 351 (1958).
2. А. Л. Миджоян, Н. А. Бабян, А. А. Дохилян, Изв. АН АрмССР, ХН 11, 273 (1958).
3. F. Benington, R. D. Moritz, L. C. Chark, R. P. Fox, J. Org. Chem. 23, 1979 (1958).
4. G. F. Woods, T. L. Heying, L. H. Schwartzman, S. M. Grenell, W. F. Gasser, E. W. Rowe, N. C. Bolgiano, J. Org. Chem. 19, 1190 (1954).
5. А. Л. Миджоян, Г. Т. Татевосян, С. Г. Агбалян, ДАН АрмССР 25, 11 (1957).

\* Испытания проводились в ИТОХ АН АрмССР И. С. Сафразбекян.