ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Քիմիական գիտություններ XIII, № 5, 1960 Химические науки

О. Л. Минджоян, Г. М. Погосян

Исследования в области производных аминокетонов

Сообщение I. Некоторые α-фенил-β-диалкиламино-4-алкоксипропиофеноны

Аминоэфиры как замещенных, так и других органических кислот до сих пор были и остаются одним из основных типов эффективных соединений в ряду синтетических спазмолитиков. Однако в связи с легкой гидролизуемостью сложноэфирной группы, затрудняющей получение растворимых соединений и дальнейшее их использование, были начаты поиски спазмолитиков среди других классов органических соединений. Среди этих исследований следует отметить также работы, проведенные в ряду β-аминокетонов и соответствующих аминоспиртов, результаты которых показали, что некоторые замещенные аминопропиофеноны [1] и особенно соответствующие им аминоспирты [2] являются активными спазмолитиками. Так, например, α-фенил-β-диметиламинопропиофенон имеет такую же активность, как и спазмолитин.

С другой стороны, β-аминокетоны были изучены с целью получения новых аналгетиков—заменителей амидона. При этом было обнаружено, что часто лишенные аналгезирующих свойств аминокетоны проявляют значительную местноанестетическую активность [3].

Из числа алкоксипроизводных β-аминокетонов были предложены для клинического испытания как анестетики—хлоргидрат β-пиперидино-4-пропоксипропиофенона под названием „Фаликаин" [4], а затем и 4-бутоксипроизводное под названием „Диклон" [5]. В дальнейшем химиотерапевтические исследования этих аминокетонов выявили их антибактериальные и фунгицидные свойства [6].

Имеются также указания о депрессорном влиянии некоторых аминокетонов на центральную нервную систему.

Все вышеизложенное говорит о том, что различные производные β-аминокетонов в зависимости от состава и строения молекулы, как и следовало ожидать, проявляют различные биологические свойства.

Имея ввиду это обстоятельство, с целью изучения влияния введения алкоксильных групп в бензольное ядро α-фенил-β-диалкиламинопропиофенонов для получения избирательно-действующих соединений нами были начаты синтезы аминокетонов нижеследующего общего строения:

$$n\text{-}ROC_6H_4COCH(C_6H_4OR)CH_2N(CH_3)_2$$

В настоящем сообщении приведены данные, относящиеся к α-фенил-β-диалкиламино-4-алкоксипропиофенонам:

$$n\text{-}ROC_6H_4COCHCH_2N(CH_3)_2$$
$$|$$
$$C_6H_5$$

Синтез этих соединений осуществлен реакцией Минниха [7] по методу Максвелла и Блике [8] через соответствующие алкоксидезоксибензоины, причем в зависимости от значения алкоксильного радикала в одинаковых условиях опыта выходы колеблются от 70 до 94%.

4-Алкоксидезоксибензоины в большинстве своем были получены по реакции Фриделя-Крафтса—из хлорангидрида фенилуксусной кислоты и соответствующих алкоксибензолов в среде бензина. 4-Изопропокси и изобутоксидезоксибензоины получались по описанному способу алкилированием 4-оксидезоксибензоина [9].

В основном для получения аминокетонов использовался хлористоводородный диметиламин, однако с пропокси-и бутоксидезоксибензоинами применялся также хлоргидрат пиперидина.

С целью исследования влияния замены кетогруппы на спиртовую было произведено восстановление α-фенил-β-диметиламино-4-н-бутоксипропиофенона до соответствующего аминоспирта амальгамой натрия. Для изучения влияния эфирообразующей группы на фармакологическую активность полученный аминоспирт эстерифицировался действием хлористого ацетила.

Некоторые физико-химические константы полученных соединений приведены в таблице. Элементарный анализ произведен сотрудниками аналитического отдела нашего института Тонаканян и Мегроян.

Фармакологические исследования, проведенные в отделе фармакологии нашего института Медникяном, Герасимяном и Геворкяном, показали, что с введением алкоксильных групп спазмолитическая активность меняется незначительно, в то время как анестетический эффект резко повышается, особенно при удлинении алкильного остатка, и сохраняется приблизительно на одинаковом уровне в случае бутокси-, амилокси-и гексилоксипроизводных. С увеличением активности снижается токсичность препаратов. Например, активность 1%-ного раствора α-фенил-β-диметиламино-4-этоксипропиофенона по Ренье 613, LD_{50}—351, а для н-амильного аналога соответственно 1300 и 900. При переходе от гексилоксипроизводного к гептилоксипроизводному и последующем удлинении алкильной цепи отмечается резкое снижение активности. Замена диметиламина пиперидином оказывает благоприятное влияние как на повышение активности, так и на снижение токсичности.

При переходе от аминокетона к соответствующему аминоспирту и аминоэфиру, на примере бутоксианалога, особых изменений в смысле анестетической активности и токсичности не наблюдается.

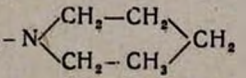
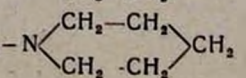
Таблица 1

n-$ROC_6H_4COCH(C_6H_5)CH_2N(CH_3)_2$

R	Выход в %	Т. пл. в °С	Анализ в %						Анализ в % (Cl в хлоргидр.)		Т. пл. солей в °С		
			C		H								
			вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	хлоргидраты	йодметилаты	метилсульфометилаты
CH_3	84,4	87—88	76,32	76,44	7,42	7,12	4,94	4,81	11,11	11,20	142—143	160—161	98 - 99
C_2H_5	94,1	67—68	76,76	76,60	7,74	7,67	4,71	4,70	10,64	10,92	151—152	174—175	111—112
C_3H_7	79,9	79—80	77,17	76,79	8,03	8,39	4,50	4,29	10,21	10,40	148—149	183—184	78—79
изо-C_3H_7	76,6	62—63	77,17	77,39	8,03	8,00	4,50	4,32	10,21	10,57	154—155	159—160	105—106
C_4H_9	70,7	55—56	77,53	77,35	8,30	8,44	4,30	4,42	9,82	9,93	142—143	172—173	88—89
изо-C_4H_9	91,7	83 - 84	77,53	77,64	8,30	8,28	4,30	4,11	9,82	9,99	145—146	191—192	119—120
C_5H_{11}	82,6	44 - 45	77,87	78,11	8,55	8,47	4,13	4,22	9,45	9,55	123—124	158—159	109—110
*изо-C_5H_{11}	85,3	—	70,30	70,13	7,98	8,02	3,72	3,74	9,45	9,50	139—140	155—156	118—119
C_6H_{13}	82,1	39—40	78,18	78,03	8,78	8,65	3,96	4,17	9,11	8,95	114—115	198—200	150—152
C_7H_{15}	73,5	36—38	78,47	78,27	8,99	8,95	3,81	3,67	8,79	8,90	108—109	151—152	145—147
C_8H_{17}	85,2	42—43	78,74	78,47	9,18	9,05	3,67	3,47	8,50	8,70	91—92	163—164	156—157
C_9H_{19}	88,3	44—45	78,99	78,85	9,36	9,13	3,54	3,24	8,22	8,27	95—96	135—137	115—116

* Тягучая маслообразная жидкость; приведены данные анализов хлоргидрата.

Таолица 2

Структурная формула	Выход в %	Т. пл. в °С	Анализ в % С		Анализ в % Н		Анализ в % N		Анализ в % (Cl в хлоргидр.)		Т. пл. солей в °С		
			вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	хлоргидраты	йодметилаты	метилсульфометилаты
n-$C_6H_5COCH(C_6H_5)CH_2N(CH_3)_2$	71,1	53—54	80,63	80,37	7,51	7,55	5,53	5,29	12,26	12,39	156—157	173—174	134—135
n-$C_3H_7OC_6H_4COCH(C_6H_5)CH_2-N$ 	90,5	87—88	78,63	78,35	8,26	8,26	3,98	4,22	9,16	9,04	145—146	107—109	100—101
n-$C_4H_9OC_6H_4COCH(C_6H_5)CH_2-N$ 	55,6	67—69	78,90	78,92	8,49	8,64	3,83	4,00	8,84	9,13	150—151	155—156	94—95
n-$C_4H_9OC_6H_4CH(OH)CH(C_6H_5)CH_2N(CH_3)_2$	85,1	83—84	77,06	77,25	8,86	8,88	4,28	4,47	9,76	9,74	155—156	75 (разл.)	86—87
********n*-$C_4H_9OC_6H_4CH(OCOCH_3)CH(C_6H_5)CH_2N(CH_3)_2$	91,3	—	68,06	68,00	7,89	7,94	3,45	3,27	8,75	8,83	128—129	174—175	130—131

** Маслообразная жидкость; приведены данные анализов хлоргидрата.

Подробные данные биологических исследований будут опубликованы отдельно.

Водные растворы хлоргидратов аминокетонов при кипячении, а в некоторых случаях даже при комнатной температуре, подвергаются разложению с образованием соответствующих ненасыщенных алкоксикетонов, причем с удлинением алкильного остатка алкоксильных групп скорость разложения увеличивается.

Экспериментальная часть

Все алкоксибензолы получены взаимодействием фенола с соответствующими алкилгалоидами в присутствии спиртового раствора едкого кали.

4-н-Бутоксидезоксибензоин. Раствор 145,5 *г* (1 моль) хлорангидрида фенилуксусной кислоты в 250 *мл* бензина (т. кип. 80—100°) приливался по каплям к непрерывно перемешиваемой и охлаждаемой ледяной водой смеси 135 *г* (1,01 моля) безводного хлористого алюминия и 150 *г* (1 моль) н-бутоксибензола в 250 *мл* бензина. Затем смесь нагревалась на кипящей водяной бане до прекращения заметного выделения хлористого водорода, на что требуется 1,5—2 часа.

Содержимое колбы осторожно выливалось на смесь, состоящую из 800 *г* колотого льда и 300 *г* концентрированной соляной кислоты. Выпавший белый осадок отфильтровывался и перекристаллизовывался из метанола; т. пл. 84—85° (по литературным данным, 84,5—85,5°). Выход 4-н-бутоксидезоксибензоина 219 *г* или 80% от теории.

Аналогичным способом были получены другие алкоксидезоксибензоины, кроме 4-изопропокси-и 4-изобутоксидезоксибензоинов. Получение последних осуществлено по известному способу—алкилированием 4-оксидезоксибензоина в присутствии металлического натрия.

α-Фенил-β-диметиламино-4-н-бутоксипропиофенон. Смесь 26,8 *г* (0,1 моля) н-бутоксидезоксибензоина, 12,2 *г* (0,15 моля) хлористоводородной соли диметиламина, 4,5 *г* (0,15 моля) параформальдегида, 30 *мл* абсолютного этилового спирта и 0,25 *мл* соляной кислоты при непрерывном перемешивании кипятилась в течение одного часа, затем добавлялось еще 3 *г* параформальдегида и продолжалось кипячение в течение 24 часов. После отгонки растворителя содержимое колбы переносилось в делительную воронку и обрабатывалось 200 *мл* воды и 100 *мл* эфира. К отделенному водному слою было прибавлено 100 *мл* 40%-ного водного раствора едкого натра. Выделившийся при этом слой аминокетона затвердевает. После отсасывания аминокетон перекристаллизовывался из смеси этилацетат—бензин; т. пл. 55—56°. Выход 23 *г* или 70,7% от теории. Аналогичным образом были получены другие аминокетоны.

α-н-Бутоксифенил-β-фенил-γ-диметиламинопропанол-1. 30 *г* α-фенил β-диметиламино-4-н-бутоксипропиофенона в 200 *мл* 50%-ного раствора уксусной кислоты восстанавливалось 2%-ной амальгамой

натрия. Выделившийся с помощью 40%-ного раствора едкого натра слой аминоспирта отделялся, водный экстрагировался эфиром, высушивался сернокислым натрием. После отгонки эфира остаток в колбе затвердевал. После перекристаллизации из петролейного эфира т. пл. 83—84°. Выход 25,7 г или 85,1% от теории.

Хлористоводородная соль уксуснокислого эфира α-н-бутоксифенил-β-фенил-γ-диметиламинопропанола-1. К раствору 16 г α-н-бутоксифенил-β-фенил-γ-диметиламинопропанола-1 в 20 *мл* абсолютного бензола прикапывалось при охлаждении колбы льдом 5 г хлористого ацетила, растворенного в 20 *мл* абсолютного бензола. Смесь нагревалась на водяной бане в течение двух часов. После обычной обработки и отгонки растворителя в колбе оставалось тяжелое масло, которое при перегонке разлагалось. Полученный из этой массы хлоргидрат плавился при 128—129°; выход 18 г или 91,3% от теории.

Выводы

1. Реакцией Минниха через соответствующие дезоксибензоины осуществлен синтез 14 новых 4-алкоксипроизводных α-фенил-β-диметиламинов α-фенил-β-пиперидинопропиофенонов.

2. Произведено восстановление α-фенил-β-диметиламино-4-н-бутоксипропиофенона до соответствующего аминоспирта амальгамой натрия. Получен уксуснокислый эфир α-н-бутоксифенил-β-фенил-γ-диметиламинопропанола-1.

3. При введении алкоксильных групп в пара-положение бензольного кольца α-фенил-β-диалкиламинопропиофенонов и особенно удлинении алкильного остатка от метила до гексила, наряду со снижением токсичности, отмечается резкое повышение местноанестетической активности.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 4 V 1960

Հ. Լ. Մինջոյան, Գ. Մ. Պողոսյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ β-ԱՄԻՆԱԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում I: Մի քանի α-ֆենիլ-β-դիալկիլամինա-4-ալկօքսիպրոպիոֆենոններ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

β-Ամինակետոնների բնագավառում կատարված ուսումնասիրությունների տվյալներն ասում են այն մասին, որ նրանց զանազան ածանցյալները ցուցաբերում են տարբեր բիոլոգիական հատկություններ։ Նրանցից շատերն օժտված են սպազմալիտիկ, անեստեզիալի, ֆունգիցիդալին, բակտերիաստատիկ հատկություններով։

Նկատի ունենալով այդ և նպատակ ունենալով ուսումնասիրել ալկօքսի-խմբերի աղդեցությունը α-ֆենիլ-β-դիալկիլամինապրոպիոֆենոնների սպազմալիտիկ հատկություններուն վրա, սինթեզել ենք α-ֆենիլ-β-դիմեթիլամինա-4-ալկօքսիպրոպիոֆենոններ։

Այդ միացությունները ստացել ենք Մաննիխի ռեակցիայով, համապատասխան 4-ալկօքսիդեզօքսիբենզոիններուն միջոցով։

4-Ալկօքսիդեզօքսիբենզոիններն ստացվել են ֆենիլքացախաթթվի քլորանհիդրիդի և համապատասխան ալկօքսիբենզոլների փոխազդեցության միջոցով, ալյումինիումի քլորիդի ներկայությամբ, բենզինի միջավայրում։

Ստացված ամինակետոնների քլորհիդրատների ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ ալկօքսի խմբերի ալկիլային շղթան մեթիլից մինչև ամիլ երկարացնելու ընթացքում մեծանում է անեսթեզալի նրանց ակտիվությունը և զուգընթացաբար թուլանում տոքսիկականությունը։

ЛИТЕРАТУРА

1. *J. J. Denton, R. J. Turner, W. B. Neier, V. A. Lawson, H. P. Schedl*, J. Am. Chem. Soc. **71**, 2048 (1949); **72**, 3792 (1950).
2. *J. J. Denton, V. A. Lawson, W. B. Neier, H. P. Schedl, R. J. Turner*, J. Am. Chem. Soc. **71**, 2050, 2053, 2054 (1949); **72**, 3279, 3795 (1950).
3. *W. Wilson, Zu-Yooy, Kyi*, J. Chem. Soc. 1952, 1321.
4. *E. Profft*, Chem. Tech. **10**, 302 (1958) [C. A. **53**, 6223h (1959)].
5. *E. R. Bockstahler, D. L. Wright*, J. Am. Pharm. Assoc. **46**, 542, 5 (1957).
6. *H. J. Florestano, M. E. Bahler, A. D. Chandler*, J. Am. Pharm. Assoc. **46**, 539 (1957).
7. *Mannich*, Ber. **55**, 356 (1922).
8. *F. F. Blicke, Adams*, Organic Reactions **1**, 303 (1942).
9. *E. R. Bockstahler, D. L. Wright*, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3760 (1949).