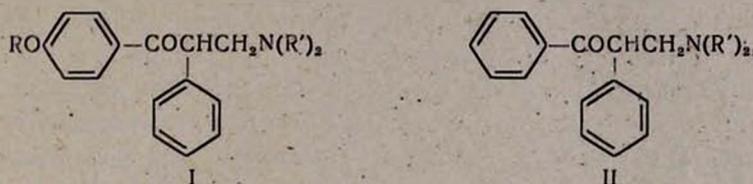


О. Л. Мнджоян и Г. М. Погосян

## Исследования в области производных аминокетонов

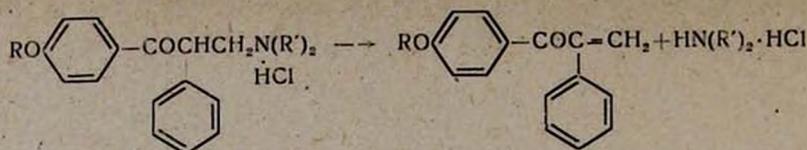
### Сообщение II. $\alpha$ -Фенил- $\beta$ -диалкиламино-2(3)-алкоксипропиофеноны

Фармакологические исследования полученных ранее аминокетонов [1, 2] (I) показали возможность синтеза новых избирательно-действующих препаратов введением алкоксильной группы в бензольное кольцо  $\alpha$ -фенил- $\beta$ -диалкиламинопропиофенонов (II):



По-видимому, изменения возможно проводить не только введением алкоксильной группы, но и удлинением или разветвлением ее алкильного радикала. Для препарата (II,  $\text{R}' = \text{CH}_3$ ), по данным авторов его первого синтеза [3] и фармакологов нашего института, установлено отсутствие анестетических свойств, наличие мускаринолитической активности порядка 50% активности тразентина и довольно высокой никотинолитической активности—полного снятия эффекта субехолина (коркония) от 2 мг вещества. При введении метоксильной группы (I,  $\text{R} = \text{CH}_3$ ) отмечается довольно резкое снижение никотинолитической активности с сохранением первоначальных мускаринолитических свойств.

С удлинением алкильного радикала алкоксильной группы появляется анестетическая активность, которая приобретает довольно высокое значение уже при переходе от метоксильного к этоксильному производному и достигает максимального значения в случае *n*-амильного радикала, а затем, при дальнейшем удлинении радикала, в случае *n*-гептильного производного, резко снижается до начального значения активности незамещенного соединения. Наряду с увеличением анестетической активности снижается токсичность полученных препаратов. Данные говорят о том, что наиболее активные соединения имеют сравнительно меньшую токсичность. Однако наряду с высокой активностью и малой токсичностью эти соединения подвергаются расщеплению с удалением хлоргидрата амина и образованием соответствующего кетона с двойной связью:

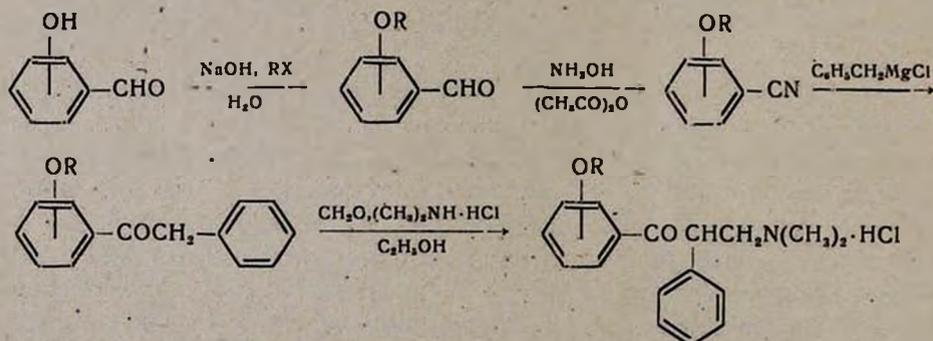


С удлинением алкильного радикала алкоксильной группы степень такого расщепления увеличивается.

Никотинолитическая активность—снятие эффекта субехолина (коркония), которая резко снижается введением метоксильной группы, при удлинении радикала алкоксильной группы от метила до *n*-пропила увеличивается и имеет наивысшее значение в случае изопропильного радикала с последующим понижением. Таким образом, появляется возможность повторения потерянной начальной активности при определенном значении радикала алкоксильной группы. Такая закономерность наблюдается также при исследовании других групп соединений. Так, например, отмечено, что при введении алкоксильной группы в пара-положение бензольного кольца диэтиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты [4] анестетическая активность повышается с удлинением алкильного радикала алкоксильной группы и достигает максимума в случае *n*-гексильного радикала. При этом установлено, что холинолитическая активность, наоборот, снижается или в крайнем случае доходит до своего первоначального значения в случае изоамильного радикала, т. е. создается возможность повторения первоначальной активности при определенном значении алкильного радикала алкоксильной группы.

Дальнейшие исследования проводились нами в сторону изменения местонахождения алкоксильной группы в бензольном кольце, т. е. осуществлялся синтез  $\alpha$ -фенил- $\beta$ -диалкиламино-2(3)-алкоксипропиофенонов для проверки влияния местонахождения алкоксильной группы на фармакологическую активность этих аминокетонов.

Синтез этих соединений осуществлен по нижеследующей схеме:

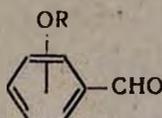


Основными исходными продуктами для синтеза этих соединений явились салициловый альдегид и *m*-оксибензальдегид. Последний был получен из *m*-нитробензальдегида по описанному способу [5]. Альдегиды алкилировались соответствующими галоидными алкилами в присутствии едкого натра в спиртовой среде.

В дальнейшем оксими этих альдегидов дегидратировались с выделением нитрилов *o*-, *m*-алкоксибензойных кислот, а из них с помощью реакции Гриньяра через бензилмагнийхлорид были получены *o*-, *m*-алкоксифенилбензилкетоны. Затем по реакции Маннинга осуществлялся синтез хлоргидратов соответствующих аминокетонов.

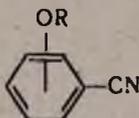
В каждой стадии по возможности сохранялись одинаковые условия для реакций с различными значениями алкильного радикала алкоксильной группы. По данным этих опытов, которые помещены в таблицах 1—4, можно прийти к заключению, что существуют различ-

Таблица 1



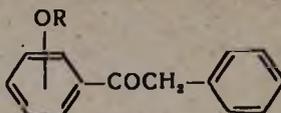
R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Литературные данные (т. кип. в °С/мм)
<i>o</i> -СН <sub>3</sub>	58,8	120—121/14	124—125/18 [6]
<i>o</i> -С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	56,0	121—122/12	247—249/760 [7]
<i>o</i> -С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	39,8	140—143/18	87/0,3 [8]
<i>o</i> - <i>i</i> -С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	36,6	130—131/15	72—73/0,3 [9]
<i>o</i> -С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	50,0	156/18	105/0,2 [8]
<i>o</i> -С <sub>3</sub> Н <sub>11</sub>	27,1	162—163/14	112/0,4 [8]
<i>m</i> -СН <sub>3</sub>	73,4	104—105/12	88—90/3 [5]
<i>m</i> -С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	60,0	116—117/11	245/760 [10] 151/50 [11] 133/16 [12]
<i>m</i> -С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	70,0	142—143/14	—

Таблица 2



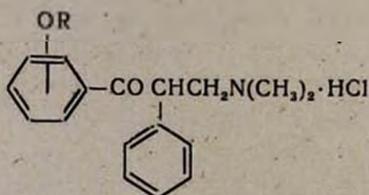
R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Литературные данные (т. кип. в °С/мм)
<i>o</i> -СН <sub>3</sub>	72,5	148—149/21	255—256/760 [13]
<i>o</i> -С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	61,0	140—141/15	258/760 [14]
<i>o</i> -С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	65,7	149/14	—
<i>o</i> - <i>i</i> -С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	96,5	137—138/13	—
<i>o</i> -С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	68,5	155—157/14	—
<i>o</i> -С <sub>3</sub> Н <sub>11</sub>	63,0	168—169/15	—
<i>m</i> -СН <sub>3</sub>	65,3	119—120/13	—
<i>m</i> -С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	78,6	126—127/12	—
<i>m</i> -С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	84,3	125—126/5	—

Таблица 3



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Т. кип. в °С/мм	А н а л и з в %			
				вычислено		найдено	
				С	Н	С	Н
<i>o</i> -СН <sub>3</sub>	74,4	—	161—162/2	—	—	—	—
<i>o</i> -С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	53,2	—	180—181/3	80,0	6,66	79,79 (79,82)	6,67 (6,74)
<i>o</i> -С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	69,4	—	174/3	80,31	7,09	80,51	7,38
<i>o</i> - <i>i</i> -С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	22,7	—	190/5	80,31	7,09	80,20	7,05
<i>o</i> -С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	67,9	—	197—198/5	80,59	7,46	80,88	7,29
<i>o</i> -С <sub>5</sub> Н <sub>11</sub>	66,0	—	201/3	80,85	7,80	80,46	7,96
<i>m</i> -СН <sub>3</sub>	72,0	—	216—219/16	79,64	6,19	79,88	6,36
<i>m</i> -С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	55,2	—	193—194/3	80,59	7,46	80,37	7,47
<i>m</i> -С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	67,5	54—55	174—175/1	80,0	6,66	80,21	6,72

Таблица 4



R	Выход в %	Т. пл. в °С	А н а л и з в %							
			вычислено				найдено			
			С	Н		Cl	С	Н		Cl
<i>o</i> -СН <sub>3</sub>	67,7	118—119	67,60	6,88	4,38	11,11	67,80	6,58	4,27	11,04
<i>o</i> -С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	69,4	131—132	68,36	7,19	4,20	10,64	68,47	7,30	4,27	10,86
<i>o</i> -С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	66,7	75—76	69,06	7,48	4,03	10,21	69,13	7,16	4,00	10,18
<i>o</i> - <i>i</i> -С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	36,0	102—103	69,06	7,48	4,03	10,21	69,05	7,51	4,27	9,87
<i>o</i> -С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	35,3	112—113	69,71	7,74	3,87	9,82	70,05	7,64	3,79	9,77
<i>o</i> -С <sub>5</sub> Н <sub>11</sub>	53,8	107—108	70,31	7,99	3,73	9,48	70,24	8,17	3,72	9,64
<i>m</i> -СН <sub>3</sub>	40,0	85—86 153—154	76,32	7,41	4,94	11,11	76,42	7,28	4,75	11,65
<i>m</i> -С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	36,7	147—148								
<i>m</i> -С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	49,2	54—55 135—136	77,53	8,30	4,30		77,47	8,23	4,04	10,18

ные закономерности в рядах с четным и нечетным числом углеродных атомов, т. е. с удлинением *n*-алкильного радикала алкоксильной группы с нечетным числом углеродных атомов выходы продуктов реакции снижаются во всех стадиях проводимых синтезов, а в случае четного ряда, наоборот, отмечается повышение выходов.

Значительная часть этих аминокетонов, которые в обычных условиях оказались маслообразными веществами, была превращена в хлоргидраты без предварительной очистки ввиду того, что они легко разлагаются во время перегонки с выделением ненасыщенных алкок-сикетонов.

Элементарный анализ полученных соединений проведен Тонакаян и Мегроян.

Данные фармакологических исследований будут опубликованы отдельно.

### Экспериментальная часть

*Получение алкоксибензальдегидов.* Все *o*-алкоксибензальдегиды получены из салицилового альдегида по описанному ниже способу получения *o*-метоксибензальдегида.

*o*-Метоксибензальдегид. В трехгорлой круглодонной колбе с мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой помещались 122 г (1 моль) салицилового альдегида и 56 г едкого кали, растворенного в 200 мл этилового спирта (при этом образуется желтая пастообразная масса). Затем к охлажденной массе прибавлялись 156 г (1,1 моля) йодистого метила, смесь кипятилась в течение 6 часов. Спирт отгонялся, к остатку добавлялась вода до полного растворения образовавшейся соли. После отделения верхнего слоя остаток дважды экстрагировался эфиром. Соединенные верхний слой и эфирные экстракты промывались 10%-ным раствором едкого натра, водой и высушивались сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегонялся в вакууме. При этом получалось 80 г вещества с т. кип. 120—121°/14 мм. Константы совпали с литературными данными [6].

*Получение алкоксибензонитрилов.* *m*-Метоксибензонитрил. К раствору 40,7 г *m*-метоксибензальдегида в 136 мл этилового спирта добавлялся теплый раствор 25,2 г солянокислого гидроксилamina в 30 мл воды, затем раствор 18 г едкого натра в 24 мл воды. Полученная смесь оставлялась при комнатной температуре в течение 2,5 часов, после чего добавлялось 150 г льда, и смесь насыщалась углекислым газом; при этом выделялся оксим.

В круглодонную колбу с обратным воздушным холодильником помещалось 45 г оксима *m*-метоксибензальдегида и 70 г уксусного ангидрида. Смесь осторожно нагревалась до кипения, после окончания бурной реакции кипячение продолжалось в течение 20 минут, и затем содержимое колбы вливалось в 300 мл холодной воды.

Выделившееся тяжелое масло отделялось, водный слой экстрагировался эфиром. Вместе с основным продуктом эфирный экстракт высушивался сульфатом натрия, и после отгонки эфира остаток перегонялся в вакууме. Т. кип. 119—120°/13 мм. Выход 26 г, или 65,3% теории при расчете на исходный альдегид.

*Получение о-,м-алкоксидезоксибензоинов. о-Этоксидезоксибензоин.* Раствор 37 г (0,25 моля) о-этоксидезоксидбензонитрила в 100 мл сухого эфира в течение 30 минут при энергичном перемешивании прибавлялся к 500 мл эфирного раствора, содержащего бензилмагнийхлорид, приготовленный из 24 г магния и 126,5 г бензилхлорида.

Смесь перемешивалась в течение 1,5 часов, затем оставлялась на 12 часов при комнатной температуре и смешивалась со смесью 1 кг колотого льда и 400 мл концентрированной соляной кислоты.

Полученный осадок отфильтровывался, суспендировался в 300 мл воды и нагревался до кипения. Выделившееся масло после охлаждения экстрагировалось эфиром, высушивалось хлористым кальцием и после удаления эфира перегонялось в вакууме. Т. кип. 201—202°/5 мм, выход 43 г, или 71,1%.

*Получение аминокетонов.* Смесь 0,1 моля кетона, 0,15 моля хлористоводородной соли диметиламина, 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 0,1 моля параформальдегида и кипячение продолжалось 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 прибавлялось 100 мл 40%-ного водного раствора едкого натра. Выделившийся при этом слой аминокетона затвердевал. После отсасывания аминокетон перекристаллизовывался из смеси этилацетата и бензина (1:1).

Если аминокетоны не удавалось выделить в кристаллическом виде, маслообразные жидкости превращались в хлоргидраты без дальнейшей очистки свободного основания, так как при перегонке в вакууме происходило разложение с образованием ненасыщенного кетона.

Для подобных соединений в таблице приведены данные анализов только для хлоргидратов.

Хлоргидраты аминокетонов получали прибавлением к ним эфирного раствора хлористого водорода до слабо-кислой реакции и после фильтрования перекристаллизовывали из абсолютного спирта.

## В ы в о д

С помощью реакции Манниха через соответствующие алкоксидбензонитрилы и алкоксидезоксибензоины синтезированы хлоргидраты 9 новых  $\alpha$ -фенил- $\beta$ -диметиламино-2 (3)-алкоксипропиофенонов. При этом установлено, что с переходом алкоксильной группы из пара-положения в орто-положение аминокетоны становятся менее устойчивыми, т. е. уже к концу реакции в водных растворах разлагаются с выделением соответствующих ненасыщенных кетонов.

Հ. Լ. ՄՅԵՅՅԱՅԱՆ և Գ. Մ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ

## ՇԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆԱԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում II: 2-Ֆենիլ-3-դիալիլամինո-2(3)-ալկոքսիպրոպիոֆենոններ

Ա մ փ ո փ ու մ

2-Ֆենիլ-3-դիալիլամինոալկոքսիպրոպիոֆենոնների ալկոքսի խմբի ալիլալին շղթալի երկարացման ու ճյուղավորման հետ զուգընթաց ֆարմակոլոգիական ազդեցության փոփոխությունները մի նոր ելակետ հանդիսացան ալք ուսումնասիրությունների շարունակմանը:

Հետագա ուսումնասիրությունները տարվել են ալկոքսի խմբերի, բենզիլալին օդակում, դանազան տեղադասավորության ուղղությամբ, ըստ որում ներկա հաղորդման մեջ զետեղված են սվլալներ 2-ֆենիլ-3-դիալիլամինո-2(3)-ալկոքսիպրոպիոֆենոնների սինթեզի մասին:

Սինթեզված միացությունների մի քանի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները ընդհանուր սվլալները բերված են 1—4 աղյուսակներում:

Ցարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների սվլալները կհաղորդվեն առանձին:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. О. Л. Мнджоян, Г. М. Погосян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 37 (1960).
2. Г. А. Медникян, Материалы IX Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов (вкладыш во второй том, стр. 2—3), г. Минск, 1955.
3. J. J. Denton, R. J. Turner, W. B. Neier, V. A. Lowson, H. P. Schedl, J. Am. Chem. Soc. 71, 2048 (1949).
4. E. R. Bokstaller, D. L. Rait, J. Am. Chem. Soc. 71, 3760 (1949).
5. Синтезы орг. препаратов 4. ИЛ, Москва, 1953, 331.
6. C. Scholl, Hiltgers, Ber. 36, 648 (1903).
7. W. Perkin, Lieb. Ann. 145, 306 (1868).
8. L. Katz, L. S. Karger, W. Schroeder, M. S. Cohen, J. Org. Chem. 18, 1380 (1953).
9. V. Hach, W. Prottva, Chem. Listy 51, 2099 (1957) [C. A. 52, 5310f (1958)].
10. E. Werner, Ber. 28, 2001 (1895).
11. D. Fritsch, Lieb. Ann. 288, 6 (1895).
12. Subak, Monatsh. 24, 168 (1903).
13. C. Miller, Ber. 22, 2800 (1889).
14. M. Pinner, Ber. 23, 2952 (1890).