

НЕКОТОРЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛИЗОПРОПИЛАМИНА

А. Л. МНДЖОЯН, Э. А. МАРКАРЯН и А. В. КАЗАРЯН

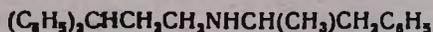
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 22 III 1968

Конденсацией хлорангидридов фенил-, алкоксифенилциклопентанкарбоновых кислот и замещенных фенилуксусных и фенилпропионовых кислот (IIa-e) с фенилизопропиламином получены соответствующие амиды (III). Последние восстановлением переведены во вторичные амины (IV), гидрохлориды которых обладают коронаро-расширяющим действием.

Табл. 2, библиографические ссылки 11.

Производные фенилизопропиламина за последние годы привлекают все большее внимание исследователей [1], что обусловлено физиологическими свойствами этих соединений [2]. В настоящее время одним из активных препаратов этого ряда, нашедшим применение в нашей стране и за рубежом, является сегонтин (I) [3].



I

Нами ранее был разработан новый путь синтеза основания сегонтина [4] и, т. к. подтвердились его эффективные коронаро-расширяющие свойства [5], был предпринят синтез некоторых производных фенилизопропиламина.

Взаимодействием хлорангидридов соответствующих кислот (II) с фенилизопропиламином в присутствии пиридина получены амиды (III), которые являются, в основном, кристаллическими веществами и были перекристаллизованы из смеси бензол—петролейный эфир. Восстановлением алюмогидридом лития амиды (III) переведены во вторичные амины (IV).

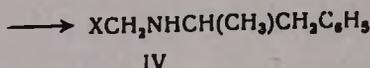
Амины являются прозрачными жидкостями или маслообразными продуктами, которые образуют хорошо кристаллизующиеся гидрохлориды.

В качестве кислотных компонентов нами были использованы: хлорангидриды фенил- и метокси фенилциклопентанкарбоновых кислот (IIa, б) [6], а также хлорангидриды некоторых замещенных уксусных (IIв, г) [7] и пропионовых кислот (IIд, е).

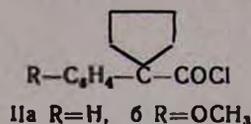
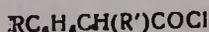
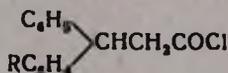


II

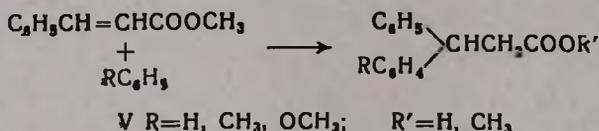
III



IV

IIIa R=H, б R=OCH₃IIв R=H, R'=C₆H₅г R=OC₂H₅, R'=HIIд R=CH₃, е R=OCH₃

Производные диарилпропионовых кислот получены взаимодействием метилового эфира коричной кислоты с бензолом, толуолом и анизолом в присутствии треххлористого алюминия. Омылением эфиров (V, R=H, CH₃, OCH₃; R'=CH₃) получены кислоты (V, R=H, CH₃, OCH₃; R'=H), взаимодействием которых с хлористым тионилем синтезированы хлорангидриды (II, д, е).

V R=H, CH₃, OCH₃; R'=H, CH₃

Для кислоты (V, R=OCH₃, R'=H) имеются разноречивые данные о ее т. пл. 77° [8] и 123—125° [9]. Кислота, полученная нами, имеет т. пл. 124—125°, что подтверждает получение *пара*-изомера в нашем синтезе, т. к. получение этой кислоты (V, R=OCH₃, R'=H) по методу [9] исключает образование *орто*- и *мета*-изомеров.

Соли синтезированных аминов (IV), в основном гидрохлориды, были подвергнуты фармакологическим испытаниям в фармакологическом отделе нашего института под руководством Р. А. Александяна. Все вещества обладают коронарорасширяющими свойствами и в некоторых случаях равны по силе сегонтину.

Экспериментальная часть

Метилловый эфир 3-фенил-3-(п-толил)пропионовой кислоты (V, R=CH₃, R'=CH₃). К раствору 6 г метилового эфира коричной кислоты в 50 мл безводного толуола при 20—25° прибавляют 5 г безводного хлористого алюминия, поддерживая температуру 30°. Перемешивают еще 1 час и нагревают при 85—90° в течение 8—9 часов. Охлаждают смесь льдом и прибавляют 12 г толченого льда. Органический слой отделяют, а водный экстрагируют 60 мл эфира. Присоединяют экстракт к органическому слою и, отогнав растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 7,6--8 г или 81,2—85,4% теории; т. кип. 155—160°/1 мм; n_D²⁰ 1,5565; d₄²⁰ 1,0786. MR_D найдено 75,85,

вычислено 75,04. Найдено %: С 80,40; Н 7,29. $C_{17}H_{18}O_2$. Вычислено %: С 80,28; Н 7,13.

Метилловый эфир 3,3-дифенилпропионовой кислоты (V, R=H, R'=CH₃). Получается аналогично предыдущему, при нагревании реакционной смеси на кипящей водяной бане. Выход составляет 86%, т. кип. 148—150°/1 мм; т. пл. 43—44°. Найдено %: С 80,18; Н 6,76. $C_{16}H_{16}O_2$. Вычислено %: С 79,97; Н 6,71.

Метилловый эфир 3-фенил-3-(п-анизил)пропионовой кислоты (V, R=OCH₃, R'=CH₃) получается аналогично предыдущему, причем нагревание следует вести при температуре, не превышающей 85°. Выход 65%; т. кип. 173—175°/2 мм; n_D^{20} 1,5828; d_4^{20} 1,1351. MR_D найдено 79,58, вычислено 76,56. Найдено %: С 75,20; Н 6,82. $C_{17}H_{18}O_2$. Вычислено %: С 75,53; Н 6,71.

Омыление эфиров (V, R'=CH₃) до диарилзамещенных пропионовых кислот (V, R'=H). К 0,1 моля эфира (V, R'=CH₃) прибавляют 60 мл 10%-ного раствора гидроокиси натрия и при перемешивании нагревают на кипящей водяной бане в течение 2,5—3 часов. Непрореагировавший эфир экстрагируют эфиром, а из водного слоя обработкой разбавленной (1:1) соляной кислотой осаждают кислоту. Осадок фильтруют, сушат в вакуум-эксикаторе и перекристаллизовывают из спирта.

3-Фенил-3-(п-толил)пропионовая кислота (V, R=CH₃, R'=H). Выход 85—88%; т. пл. 105—107° [10]. Найдено %: С 79,65; Н 6,74. $C_{16}H_{16}O_2$. Вычислено %: С 80,00; Н 6,66.

3,3-Дифенилпропионовая кислота (V, R=H, R'=H). Выход 92—96%; т. пл. 153—155° [11].

3-Фенил-3-(п-анизил)пропионовая кислота (V, R=OCH₃, R'=H). Выход 56—60%; т. пл. 124—126° [9]. Найдено %: С 74,95; Н 6,37. $C_{16}H_{16}O_2$. Вычислено %: С 75,00; Н 6,24.

Получение хлорангидридов (IIд, е, R=CH₃, OCH₃). Взаимодействием хлористого тионила с кислотами (V, R=CH₃, OCH₃, R'=H) в бензольном растворе при 4-часовом кипячении, получены соответствующие хлорангидриды.

Хлорангидрид 3-фенил-3-(п-толил)пропионовой кислоты (IIд, R=CH₃). Выход 72%; т. кип. 160—162°/1 мм; n_D^{20} 1,5712; d_4^{20} 1,1227. MR_D найдено 75,74, вычислено 75,56. Найдено %: Cl 13,56. $C_{16}H_{15}OCl$. Вычислено %: Cl 13,70.

Хлорангидрид 3-фенил-3-(п-анизил)пропионовой кислоты (IIе, R=OCH₃). Выход 65%; т. кип. 183—5°/2 мм; n_D^{20} 1,1579; d_4^{20} 1,2026; MR_D найдено 76,02, вычислено 75,40. Найдено %: Cl 12,97. $C_{16}H_{15}O_2Cl$. Вычислено %: Cl 12,90.

Получение амидов (III). К раствору 0,08 моля соответствующего хлорангидрида в 100—120 мл безводного бензола при перемешивании прибавляют раствор 0,08 моля фенилизопропиламина и 0,1 моля пиридина в 50—60 мл безводного бензола. Смесь кипятят в течение

Таблица 1

XCONHCH(CH₃)CH₂C₆H₅

X	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Найдено, %			Вычислено, %		
				C	H	N	C	H	N
C ₆ H ₅ C=(CH ₂) ₄ —	70,9	73—74	C ₂₁ H ₂₅ NO	81,62	8,26	4,39	81,81	8,19	4,58
CH ₃ OC ₆ H ₄ C=(CH ₂) ₄ —	56,0	80—81	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂	78,40	8,25	3,93	78,33	8,06	4,15
(C ₆ H ₅) ₂ CH—	92,0	130—31	C ₂₃ H ₂₃ NO	83,56	6,96	4,50	83,80	6,98	4,26
C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ —CH ₂ —	82,5	116—118	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂	76,41	7,79	4,81	76,80	7,78	4,72
CH ₃ C ₆ H ₄ (C ₆ H ₅)CH—CH ₂ —	75,4	240—45/1 м.м.*	C ₂₅ H ₂₇ NO	84,14	7,71	3,66	84,0	7,61	3,92
CH ₃ OC ₆ H ₄ (C ₆ H ₅)CH—CH ₂ —	76,6	115—120	C ₂₅ H ₂₇ NO ₂	81,81	7,34	3,57	81,43	7,28	3,76

* Смолообразное вещество было перегнано в вакууме.

Таблица 2

XCH₂NHCH(CH₃)CH₂C₆H₅

X	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидро- хлорида, °C**
						найдено	вычис- лено	C	H	N	C	H	N	
C ₆ H ₅ C=(CH ₂) ₄	81,0	65—67*	C ₂₁ H ₂₇ N	—	—	—	—	86,17	9,45	5,02	85,95	9,27	4,77	130—2
CH ₃ OC ₆ H ₄ C=(CH ₂) ₄ —	79,4	195—200/1	C ₂₂ H ₂₉ NO	смолообразное		—	—	81,25	9,50	4,35	81,37	9,05	4,32	185—6
(C ₆ H ₅) ₂ —CH—	61,7	198—202/1	C ₂₃ H ₂₃ N	смолообразное		—	—	87,28	8,22	4,25	87,57	7,98	4,44	191—2
C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ —CH ₂	88,9	185—7/2	C ₁₉ H ₂₅ NO	1,5462	1,5462	87,9	87,4	80,84	8,73	5,42	80,52	8,89	4,95	172—4
CH ₃ C ₆ H ₄ (C ₆ H ₅)CH—CH ₂ —	83,4	200—5/1	C ₂₅ H ₂₉ N	1,1405	1,5362	93,99	94,85	87,54	9,04	3,80	87,46	8,45	4,07	202—3
CH ₃ OC ₆ H ₄ (C ₆ H ₅)CH—CH ₂	79,6	205—8/1	C ₂₅ H ₂₉ NO	1,2038	1,4812	82,91	83,76	83,68	8,32	3,75	83,51	8,20	3,88	162—4

* Вещество кристаллическое, приведена т. пл. в °C.

** Все гидрохлориды перекристаллизованы из спирта.

4—5 часов, обрабатывают 50 мл разбавленной (1:3) соляной кислоты, 20 мл воды и 30 мл 10%-ного карбоната натрия. Бензол удаляют, а остаток перекристаллизовывают из смеси бензол—петролейный эфир (1:1). Физико-химические константы и результаты элементарного анализа приведены в таблице 1.

Восстановление амидов. К эфирному раствору 0,25 моля алкомогидрида лития при перемешивании в течение 30 минут прибавляют 0,08 моля амида суспендированного в 140—160 мл абсолютного эфира. Смесь нагревают при легком кипении эфира 9—11 часов. Затем охлаждают ледяной водой и разлагают 20 мл воды. Осадок отделяют, промывают тремя порциями эфира по 30—50 мл. Эфир удаляют, остаток перегоняют в вакууме.

Смешением эфирных растворов амина и хлористого водорода получают гидрохлориды. Некоторые физико-химические константы вторичных аминов (IV) приведены в таблице 2.

Ֆենիլիզոպրոպիլաւմինի ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

Ա. Լ. ՄԵՋՈՏԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ ԵՎ Ա. Վ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո մ

Հիմք ընդունելով առաջներում մշակված ճանապարհը, ֆենիլիզոպրոպիլամինի հետ ֆենիլալկոքսիֆենիլցիկլոպենտան կարբոնաթթուների, մի քանի տեղակալված քացախա- և պրոպիոնաթթուների ջլորանհիդրիզների կոնդենսումով ստացված են համապատասխան ամիդներ:

Լիթիումի ալյումահիդրիդով ամիդների վերականգնումով ստացված են երկրորդային ամիններ, որոնք ջլորհիդրատներն ունեն կորոնար անոթները լայնացնելու հատկություն:

Մշակված է 3,3-դիֆենիլպրոպիոնաթթվի ստացման եղանակ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. G. Erhart, Arch. Pharm., 295, 196 (1962).
2. W. Braasch, D. Fleck, Arzn. Forsch., 11, 336 (1961).
3. G. Erhart, H. Ott, E. Lindner, Гер. пат., 1, 100,031 [С. А., 56, 3413 (1962)].
4. А. Л. Миджоян, Э. А. Маркарян, Автор. свидет. СССР № 203694, 1967.
5. А. С. Мачавариани, Р. А. Александян, С. С. Василян, Сообщ. АН Гр. СССР, 43, 523 (1966).
6. А. Л. Миджоян, Н. Е. Аюпян, М. Г. Цинкер, Арм. хим. ж., 22, 314 (1969)
7. Синт. орг. преп., 1, ИЛ, Москва, 1949, стр. 440.
8. P. Pfeiffer, H. H. Ross, J. Pr. Chem., 159, 13 (1941); [С. А., 36, 6156a (1942)].
9. L. Baillon, Ann. chim., 15, 61 (1929). [С. А., 15, 2862 (1921)]. R. Fosse, Univ. Lille Ann. Chim., 13, 105 (1920). [С. А., 14, 1920⁵ (1920)].
10. L. Brann, G. Mant, E. Reinsch, Lieb. Ann., 468, 277 (1929).
11. J. F. Dippy, J. T. Young, J. Chem. Soc., 1952, 1817.