

УДК 541.69+542.91+547.233

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

III*. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
N-(3,3-ДИАРИЛПРОПИЛ)-N-АРИЛ(ДИФЕНИЛ)АЛКИЛАМИНОВ

А. Л. МНДЖОЯН, Э. А. МАРКАРЯН, Р. С. БАЛАЯН

О. М. АВАКЯН и А. С. ЦАТИНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 15 VII 1970

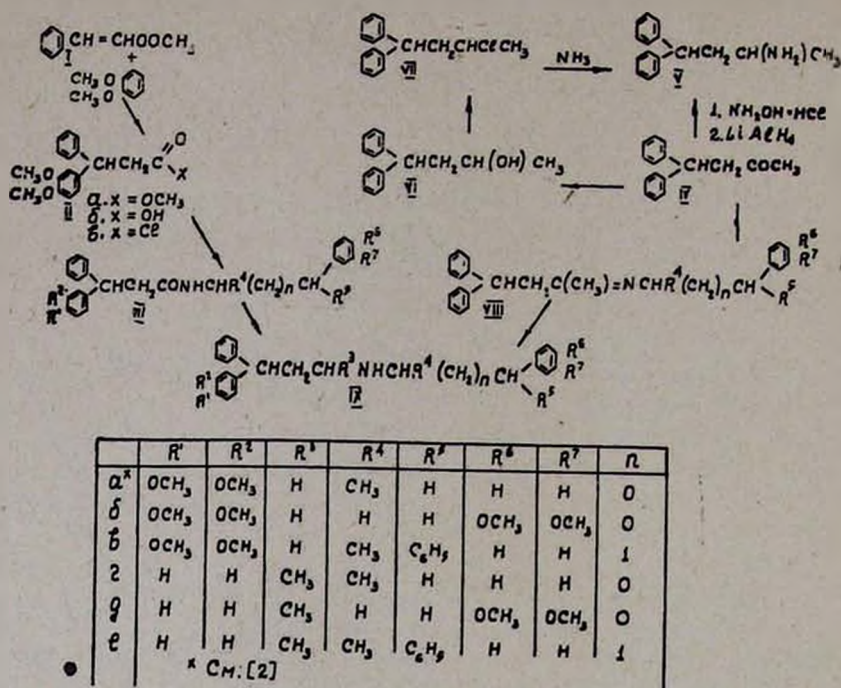
Конденсацией хлорангидрида 3-(3',4'-диметоксифенил)-3-фенилпропионовой кислоты (IIa), 4,4-дифенилбутанола-2 (IV) с фенамином, гомовератриламином и 4,4-дифенил-2-аминобутаном (V) получены соответственно амиды III и основания Шиффа VIII. Восстановлением алюмогидридом лития (АГЛ) амидов III и оснований Шиффа VIII получены вторичные амины IX. Чистота соединений проверена в тонком слое окиси алюминия. Изучены их ИК спектры и фармакологические свойства.

Табл. 2, библи. ссылки 5.

Для дальнейшего изучения влияния отдельных групп на фармакологические свойства некоторых арилалкиламинов [1,2] нами предпринят синтез соединений с общей структурой IX, где в отличие от ранее опубликованных [2], имеется дополнительная метильная группа в α -положении к азоту и метоксильные группы в бензольном кольце. Синтез осуществлен по приведенной схеме.

Конденсацией вератрола с метиловым эфиром коричной кислоты в присутствии треххлористого алюминия в среде нитробензола получен метиловый эфир 3-(3',4'-диметоксифенил)-3-фенилпропионовой кислоты (IIa) [4]. Омылением последнего получена соответствующая кислота (IIб), взаимодействием которой с хлористым тионилем синтезирован хлорангидрид IIв. Конденсацией последнего с гомовератриламином, фенилизопропиламином и дифениламинобутаном получены амиды III. Чистота амидов проверена хроматографией в тонком слое окиси алюминия. ИК спектры амидов обнаруживают полосы поглощения $-\text{C}=\overset{\text{O}}{\parallel}$ при 1645 ± 5 и $\text{HN} \lt$ амида при $3290 \pm 5 \text{ см}^{-1}$. Восстановлением АГЛ в эфирном растворе III превращены во вторичные амины IX (а, б, в). Чистота их проверена хроматографией в тонком слое окиси алюминия.

* Сообщение II см. [2].



ИК спектры обнаруживают полосы поглощения NH- при $3300 \pm 5 \text{ см}^{-1}$. Для получения соединений, имеющих метильную группу в α -положении к азоту в дифенильном фрагменте, мы исходили из 4,4-дифенилбутанона-2 (IV) [3]. При взаимодействии последнего с солянокислым гидросиламином получен оксим дифенилбутанона, восстановлением которого АГЛ синтезирован 4,4-дифенил-2-аминобутан (V). С другой стороны, IV гидрирован АГЛ в 4,4-дифенилбутанол-2 (VI). Взаимодействием VI с хлористым тиоилом в абсолютном бензоле синтезирован 4,4-дифенил-2-хлорбутан (VII). Нагреванием VII с насыщенным спиртовым раствором аммиака осуществлен встречный синтез V. Идентичность аминов, полученных двумя методами, подтверждается данными газожидкостной хроматографии, ИК спектром и другими физико-химическими данными.

Конденсацией IV с фенилизопропиламином, дифенил-2-аминобутаном и гомовератриламином получены основания Шиффа VIII. ИК спектры имеют характерное поглощение $\text{C}=\text{N}$ при $1645 \pm 5 \text{ см}^{-1}$. Восстановлением VIII АГЛ получены соответствующие вторичные амины IX (г, д, е). Чистота продуктов проверена хроматографией в тонком слое окиси алюминия. ИК спектры обнаруживают полосы поглощения NH в области 3300 см^{-1} . Полосы поглощения $\text{C}=\text{N}$ отсутствуют.

Исследовано симпатолитическое и адренолитическое действие гидрхлоридов IX (а-е) на семявыносящем протоке крысы (табл. 1). Все препараты, за исключением IXе, проявляют значительную симпатолитическую активность, которая длится дольше всех у IXд. Соединения IX (а, г, д) к тому же оказывают четкое адренолитическое действие.

Таблица 1

Симпатолитическое и адренолитическое действие гидрохлоридов IX (а—) в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл в опытах на семьявыносящем протоке крысы

Гидрохлориды	Уменьшение амплитуды сокращений протока, вызванных трансмуральным электрическим раздражением, % к контролю		Уменьшение амплитуды сокращений протока, вызванных адреналином ($1 \cdot 10^{-5}$ г/мл), % к контролю	
	через 10 минут	через 60 минут	через 10 минут	через 60 минут
V	87 (82,5 ÷ 91,5)	43 (6,4 ÷ 79,6)	11 (—16,2 ÷ 38,2)	35 (—1,6 ÷ 71,6)
IXа	81 (61,5 ÷ 100,5)	50 (25 ÷ 75)	37 (—5,7 ÷ 79,7)	17 (—10,5 ÷ 44,5)
IXб	87 (80,9 ÷ 93,1)	67 (50,3 ÷ 83,7)	29 (6,5 ÷ 51,5)	37 (—5,9 ÷ 79,9)
IXв	55 (35,6 ÷ 74,4)	25 (11,1 ÷ 38,9)	76 (55,5 ÷ 96,5)	37 (1,8 ÷ 72,2)
IXг	80 (44 ÷ 116)	62 (38,5 ÷ 85,5)	32 (10 ÷ 54)	63 (16 ÷ 110)
IXд	83 (64,7 ÷ 101,3)	83 (68 ÷ 98)	58 (25,5 ÷ 90,5)	59 (11,8 ÷ 106,2)
IXе	21 (—12,3 ÷ 54,3)	36 (—1,5 ÷ 73,5)	12 (—4,2 ÷ 28,7)	21 (5 ÷ 37)

* Каждый препарат испытывался в опытах на 5 протоках. Полученные результаты подвергались статистической обработке ($P = 0,05$) [5].

Экспериментальная часть

Метиловый эфир 3-(3',4'-диметоксифенил)-3-фенилпропионовой кислоты (IIа). К 20 г (0,12 моля) метилового эфира коричной кислоты прибавляют 26 г (0,19 моля) вератрола в 100 мл нитробензола и 26 г (0,19 моля) треххлористого алюминия так, чтобы температура не поднималась выше 30°. Нагревают раствор в течение 8 часов при 90°, затем при охлаждении разлагают 50 г льда, перемешивают, добавляют разбавленный раствор соляной кислоты (1:1) до растворения образовавшегося гидрата окиси алюминия. Водный слой экстрагируют эфиром и сушат безводным сульфатом натрия. Остаток после отгонки растворителя перегоняют в вакууме. Получают 19 г (63%) IIа; т. кип. 176—178°/0,07 мм. Найдено %: С 71,75; Н 6,51. $C_{18}H_{20}O_4$. Вычислено %: С 72,00; Н 6,66.

ИК спектр: $-\overset{\text{O}}{\parallel}C-1740$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}C-1605 \text{ см}^{-1}$. Хроматографирование проводилось в тонком слое окиси алюминия второй степени активности с подвижной фазой бензол—ацетон (12:1). Эфир выявил два пятна с R_f 0,60 и 0,85. Разделить препаративные количества для их изучения не удалось.

3-(3',4'-Диметоксифенил)-3-фенилпропионая кислота (IIб). К 11 г (0,036 моля) эфира прибавляют 4 г (0,1 моля) гидрата окиси натрия в 25 мл воды (15%-ный раствор) и нагревают до исчезновения слоев. После охлаждения выделяют эфиром непрореагировавший IIа, разбавляют водой и при охлаждении осаждают кислоту разбавленным раствором соляной кислоты (1:1). Выделившееся масло отделяют, кристаллизуют в экикаторе. Кислоту перекристаллизовывают из смеси спирт—вода (1:1). Получают 7,8 г (79%) IIб, т. пл. 72°. Найдено %: С 66,86; Н 6,53.

$C_{17}H_{16}O_2 \cdot H_2O$. Вычислено %: С 67,00; Н 6,58. Вещество кристаллизуется с одной молекулой воды. ИК спектр обнаруживает полосу поглощения ОН кислоты при 3030—3100 cm^{-1} .

Амиды III. Смесь 7,8 г (0,029 моля) кислоты IIб, 3 мл хлористого тионила и 80 мл абсолютного бензола нагревают 6 часов. Отгоняют растворитель и к полученным 0,023 молям хлорангидрида IIв в 80 мл абсолютного бензола прибавляют по каплям 0,023 моля амина и 0,025 моля пиридина. Перемешивают при комнатной температуре в течение получаса, нагревают на водяной бане в течение 4 часов. Охлаждают, фильтруют, промывают 3%-ным раствором соляной кислоты и 5%-ным раствором соды, растворитель отгоняют, а остаток перекристаллизовывают из смеси бензол—петролейный эфир (1:1).

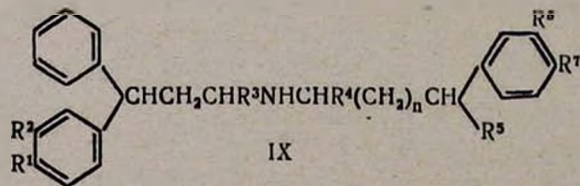
Хроматографирование проводилось в тонком слое окиси алюминия второй степени активности с подвижной фазовой бензол—ацетон (4:1). Амиды выявили одно пятно с R_f в пределах 0,4—0,5. Гомовератриламид 3-(3',4'-диметоксифенил)-3-фенилпропионовой кислоты (IIIб), выход 6,8 г (80%), т. пл. 122°. Найдено %: С 72,10; Н 7,02; N 3,00. $C_{27}H_{31}NO_5$. Вычислено %: С 72,16; Н 6,92; N 3,12. 1-Метил-3,3-дифенилпропиламид 3'-(3'',4''-диметоксифенил)-3'-фенилпропионовой кислоты (IIIв), выход 9,6 г (85%), т. пл. 95°. Найдено %: С 80,50; Н 7,00; N 2,62. $C_{33}H_{35}NO_3$. Вычислено %: С 80,32; Н 7,10; N 2,84.

N-Гомовератрил-3-(3',4'-диметоксифенил)-3-фенилпропиламин IXб) *N[3'-(3'',4''-диметоксифенил)-3'-фенилпропил]-4,4-дифенил-2-бутиламин IXв*. К раствору 0,2 молей АГЛ в 200—250 мл эфира прибавляют по каплям раствор 0,1 моля амида в абсолютном эфире. Кипятят с обратным холодильником 6—8 часов. Охлаждают, разлагают 10 мл воды, фильтруют, осадок промывают 200 мл эфира. Эфирные растворы сушат сульфатом натрия, растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

Оксим 4,4-дифенилбутанона-2. В горячий раствор 26 г (0,11 моля) дифенилбутанона-2 [3] в 240 мл этанола вносят 2,6 г солянокислого гидроксиламина в 46 мл воды, 12,4 г уксуснокислого натрия в 28 мл воды. Растворитель отгоняют, осадок высушивают и перекристаллизовывают. Получают 17,5 г (63%) оксима 4,4-дифенилбутанона-2. Т. пл. 92° (из спирта). Найдено %: N 6,00. $C_{18}H_{17}NO$. Вычислено %: N 5,85.

4,4-Дифенил-2-аминобутан (V). К раствору 1,3 г (0,04 моля) АГЛ в 150 мл эфира прибавляют суспензию 5 г (0,02 моля) оксима в абсолютном эфире, нагревают с обратным холодильником в течение 8—10 часов. Охлаждают, разлагают 15 мл воды, фильтруют. Осадок промывают 150 мл эфира. Эфирные вытяжки сушат сульфатом натрия, растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получено 2,2 г (44%) V, т. кип. 140—142°/5 мм; n_D^{20} 1,5699; d_4^{20} 1,0135; M_{R_D} найдено 72,93, вычислено 72,31. Найдено %: N 6,32. $C_{18}H_{19}N$. Вычислено %: N 6,25. Т. пл. тартрата 4,4-дифенил-2-аминобутана 165° (из спирта).

Таблица 2



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Найдено, %			Молекулярная формула	Вычислено, %			Т. пл. гид- рохлоридов
										С	Н	Н		С	Н	Н	
OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	0	45	185/1	74,67	7,85	3,02	C ₂₇ H ₂₃ NO ₄	74,48	7,58	3,20	185
OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	1	52	195/1	82,85	8,22	2,89	C ₃₂ H ₂₇ NO ₂	82,69	8,10	2,94	120
H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	0	60	210/1	87,70	8,36	4,27	C ₂₃ H ₂₀ N	87,50	8,45	4,1	110
H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	0	45	220/1	80,32	8,25	3,65	C ₂₆ H ₂₁ NO ₂	80,20	7,98	5,59	182
H	H	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	1	43	215/1	88,39	6,85	3,15	C ₃₂ H ₂₅ N	88,68	7,30	3,23	184

Газожидкостная хроматография на колонке с 15%-ным силиконовым маслом «301» на хромосорбе G при 160° выявила один пик; время удерживания 5 минут.

4,4-Дифенилбутанол (VI). К 200 мл эфирного раствора, содержащего 6 г АГЛ, прикапывают раствор 20 г (0,08 моля) V в абсолютном эфире, нагревают 10 часов. Охлаждают, разлагают 15 мл воды, осадок на фильтре промывают 200 мл эфира, сушат сульфатом натрия, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получено 15 г (70%) VI, т. кип. 170—174°/6 мм. Найдено %: C 85,30; H 7,97; OH 7,9. $C_{18}H_{18}O$. Вычислено %: C 84,92; H 7,93; OH 7,5. Хроматографирование проводилось в тонком слое окиси алюминия второй степени активности, подвижная фаза—абсолютный ацетон. Спирт выявил одно пятно с R_f 0,78.

4,4-Дифенил-2-хлорбутан (VII). Раствор 5 г 4,4-дифенилбутанола и 2 мл хлористого тионила в абсолютном бензоле нагревают 6 часов. Отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получено 3,2 г (60,4%) VII, т. кип. 135—140°/5 мм. Найдено %: C 68,34; H 6,67; Cl 14,66. $C_{14}H_{17}Cl$. Вычислено %: C 68,41; H 6,92; Cl 14,45.

Хроматографирование проводилось в тонком слое окиси алюминия II степени активности, подвижная фаза—абсолютный ацетон. Хлорид выявил одно пятно с R_f 0,87.

4,4-Дифенил-2-аминобутан (V). К 40 мл спиртового раствора аммиака прибавляют 3,2 г (0,013 моля) VII, в запаянной трубке нагревают на водяной бане 12 часов. Отгоняют спирт, остаток обрабатывают 5 н раствором гидрата окиси натрия до щелочной реакции и извлекают бензолом. Сушат безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получено 1,7 г (30%) V, т. кип. 142—143°/5 мм; n_D^{20} 1,5700; d_4^{20} 1,0133. M_{RD} найдено 72,94, вычислено 72,31. Найдено %: N 6,32. $C_{16}H_{19}N$. Вычислено %: N 6,25. Т. пл. тартрата 165—167° (из спирта).

Газожидкостная хроматография на колонке с 15%-ным силиконовым маслом «301» на хромосорбе G при 160° выявила один пик, время удерживания 5 минут.

N-(3'-Фенилпропил)4,4-дифенил-2-буталамин (IXe), N-(β-3',4'-диметоксифенилэтил)-4,4-дифенил-2-бутиламин (IXδ), бис-(4,4-дифенил)-2-бутиламин (IXε). Бензольный раствор 0,04 моля IV и 0,04 моля соответствующего амина кипятят 8 часов с водоотделителем. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в абсолютном эфире и восстанавливают 0,15 моля АГЛ. Вещество перегоняют в вакууме. Гидрохлориды получают смешением эфирных растворов амина и хлористого водорода, перекристаллизовывают из спирта. Хроматографирование оснований проводилось в тонком слое окиси алюминия второй степени активности, подвижная фаза—хлороформ—ацетон (50:3). Амины выявили одно пятно с R_f 0,4—0,5.

ԱՐԻԼԱԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

III. N-(3,3-ԴԻԱՐԻԼՊՐՈՊԻԼ)-N-ԱՐԻԼ (ԴԻՅԵՆԻԼ)-ԱԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ
ԵՎ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Լ. ՄՆՉՈՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Վ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ և
Ա. Ս. ԾԱՏԻՆՅԱՆ

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Ցենամինի, հոմովերատրիլամինի և 4,4-դիֆենիլ-2-ամինոբուտանի հետ 3-(3',4'-դիմեթօքսիֆենիլ)-3-ֆենիլպրոպիոնաթթվի քլորանհիդրիդի, 4,4-դիֆենիլբուտանոնի կոնդենսմամբ ստացվել են համապատասխան ամիդներ և Շիֆֆի հիմքեր: Վերջիններս լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնվել են համապատասխան ամիններ: Միացությունների մաքրությունը ճշտված է բրոմատոգրաֆիայով, հետազոտված են նրանց իվ սպեկտրները և ֆարմակոլոգիական հատկությունները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян. Авт. свид. 203694, 10 августа 1966 г., бюлл. № 21.
 2. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, А. В. Казарян, Арм. хим. ж., 22, 325 (1969); А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Р. А. Алексанян, Г. А. Хоренян, Р. С. Балаян, Ж. С. Арустамян, Арм. хим. ж., 24, 703 (1971).
 3. C. F. Woodward, T. Gerald, C. Fuson, J. Am. Chem. Soc., 56, 2103 (1934).
 4. F. H. Marquart, Helv. Chim. Acta, 48, 1486 (1965).
- Б. М. Л. Бельский, Элементы количественной оценки фармакологического эффекта, Изд. АН Латв. ССР, Рига, 1959, стр. 19.