

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

IV. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛЭТИЛАМИНОВ

Л. Ш. ПИРДЖАНОВ, Э. А. МАРКАРЯН и А. А. АГЕКЯН

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

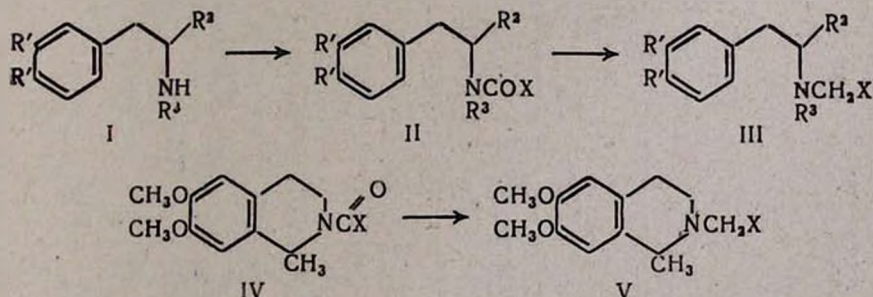
Поступило 25 VIII 1971

С целью исследования биологических свойств взаимодействием N-этил-гомовератриламина, фенилизопропиламина и сальсолидина с хлорангидридами ароматических кислот получены амиды II и IV, которые затем восстановлены алюмогидридом лития в соответствующие амины III и V.

Табл. 4, библиограф. ссылки 7.

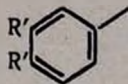
Для дальнейшего изучения влияния отдельных групп на фармакологические свойства арилалкиламинов [1,2] нами предпринят синтез соединений с общей структурой III, V. Синтез осуществлен конденсацией N-этилгомовератриламина и фенилизопропиламина [1] с хлорангидридами фенил-, диметоксифенил- и дифенилуксусной, фенил- и дифенилпропионовой, триметоксибензойной и коричной кислот в соответствующие амиды II, восстановлением которых алюмогидридом лития получены замещенные фениламины III. Выбор кислотных фрагментов осуществлен таким образом, чтобы возможно было проследить влияние удаленности и количества фенильных остатков на фармакологические свойства [2].

Учитывая, что замкнутые аналоги арилалкиламинов также проявляют высокую фармакологическую активность [1,3] аналогичным путем



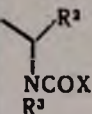
$R' = H, OCH_3$; $R^2 = H, CH_3$; $R^3 = H, C_2H_5$, $X = C_6H_5CH_2-$, $(CH_3O)_2C_6H_3CH_2-$, $(C_6H_5)_2CH-$, $C_6H_5CH_2CH_2-$, $(C_6H_5)_2CH-CH_2-$, $(CH_3O)_3C_6H_2-$, $C_6H_5CH=CH-$.

получены замещенные производные тетрагидроизохинолинов V через соответствующие IV.



R'	R ²	R ³	X	Выход, %	Т. кип., °C/мм., Т. пл., °C
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	80,8	180—181/1
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	(C ₆ H ₅) ₂ CH	87,5	220—221/1
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	85,4	234—236/3
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	(C ₆ H ₅) ₂ CHCH ₂	90,0	241—243/1
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	83,3	258—260/3
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	93,7	246—248/3
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH=CH	81,8	228—231/3
H	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂	96,1	106—107
H	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	88,7	112—113
H	CH ₃	H	(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	95,7	165—166
H	CH ₃	H	CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	75,7	107—108
H	CH ₃	H	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	87,7	97—98

Таблица 1



Молекулярная формула	Найдено, %			Вычислено, %			R_f
	C	H	N	C	H	N	
$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$	73,02	7,54	4,18	73,36	7,69	4,27	0,62
$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$	77,21	7,15	3,25	77,38	7,24	3,47	0,65
$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$	73,54	7,90	4,25	13,86	7,97	4,10	0,53
$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}$	77,53	7,61	3,41	77,56	7,48	3,35	0,62
$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$	68,32	7,42	3,72	68,19	7,54	3,61	0,49
$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$	65,21	7,08	3,62	65,49	7,24	3,47	0,53
$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$	74,26	7,51	4,08	74,30	7,42	4,12	0,56
$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ON}$	80,72	7,39	5,31	80,59	7,55	5,23	0,63
$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ON}$	80,56	7,63	5,01	80,85	7,91	5,23	0,56
$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$	69,05	7,21	4,36	69,28	7,39	4,25	0,58
$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$	76,33	7,44	4,80	76,29	7,47	4,50	0,61
$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$	73,41	7,73	4,21	73,36	7,69	4,27	0,64

Исследовалось влияние гидрохлоридов конечных аминов на системное артериальное давление. Все вещества обладают гипотензивным действием. Наиболее активным является N-дифенилпропилпроизводное сальсолидина, которое снижает кровяное давление на 20 мм рт. ст. в течение часа.

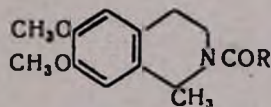
Экспериментальная часть

Фенилпропионовая кислота получена по реакции Вильгеродта из фенилэтилкетона кипячением последнего с морфолином и серой [4], дифенилпропионовая кислота—из коричной кислоты [5], 3,4-диметоксифенилуксусная кислота—из вератрола [6], триметоксибензойная кислота—из галловой кислоты алкилированием последней диметилсульфатом [7].

Хлорангидриды получены из кислот и хлористого тионила обычным способом.

Конденсация хлорангидридов кислот с аминами. К 0,1 моля амина, растворенного в 100 мл абсолютного бензола, прикапывают 0,05 моля хлорангидрида кислоты. Кипятят реакционную смесь при перемешивании в течение 10—12 часов. Образовавшийся осадок отделяют, фильтрат обрабатывают 5%-ной соляной кислотой до кислой реакции (рН 2), промывают (2 раза по 30 мл) 10%-ным раствором соды до щелочной реакции (рН 10—12), а затем промывают 20 мл воды. Сушат сернокислым натрием, растворитель отгоняют. Состаток перегоняют в вакууме или перекристаллизовывают из смеси абсолютный бензол—абсолютный эфир (1:1). Амиды хроматографированы в тонком слое окиси алюминия второй степени активности, подвижная фаза: абсолютный бензол—абсолютный ацетон, 4:1 (табл. 1,2).

Таблица 2

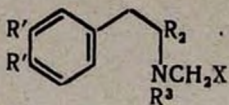


R'	Выход, %	Т. кип., °C/мм. Т. пл., °C	Молеку- лярная формула	Найдено, %			Вычислено, %			R _f
				С	Н	Ν	С	Н	Ν	
C ₆ H ₅ CH ₂	70,4	80—81	C ₂₀ H ₂₃ O ₃ N	73,62	7,09	4,29	73,82	7,12	4,30	0,69
(C ₆ H ₅) ₂ CH	85,2	147—148	C ₂₆ H ₂₇ O ₃ N	77,28	6,88	3,97	77,77	6,77	3,48	0,70
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	70,0	251—252/3	C ₂₁ H ₂₅ O ₃ N	74,26	7,52	4,21	74,30	7,42	4,12	0,60
(C ₆ H ₅) ₂ CHCH ₂	74,0	240/0,8	C ₂₇ H ₂₉ O ₃ N	78,26	7,02	3,36	78,04	7,03	3,37	0,60
(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	79,1	244—245/0,2	C ₂₂ H ₂₁ O ₅ N	68,48	7,11	3,03	68,55	7,06	3,63	0,49
(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	93,0	246—248/3	C ₂₂ H ₂₁ O ₆ N	65,58	6,85	3,15	65,81	6,77	3,48	0,52
C ₆ H ₅ CH=CH	94,5	220—221/0,3	C ₂₁ H ₂₃ O ₃ N	74,58	6,52	4,06	74,75	6,87	4,15	0,53

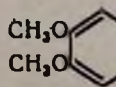
R ¹	R ²	R ³	X	Выход, %
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	83,3
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	(C ₆ H ₅) ₂ CH	80,3
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	87,0
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	(C ₆ H ₅) ₂ CHCH ₂	81,1
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	82,3
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	89,5
CH ₃ O	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH=CH	87,8
H	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	85,7
H	CH ₃	H	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₂	83,3
H	CH ₃	H	CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	91,2
H	CH ₃	H	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	89,5

* Гидрохлориды гигроскопичны.

Таблица 3



Т. кип., °C/мм.	Молекулярная формула	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидро- хлоридов, °C	R_f
		C	H	N	C	H	N		
203—204/1	$C_{20}H_{27}O_2N$	76,24	8,83	4,83	76,63	8,68	4,47	*	0,68
193—194/0	$C_{20}H_{27}O_2N$	80,19	9,12	3,55	80,16	8,62	3,59	113—114	0,63
191—193/3	$C_{21}H_{29}O_2N$	77,21	8,63	4,15	77,03	8,92	4,27	*	0,61
231—233/3	$C_{27}H_{33}O_2N$	80,47	8,15	3,63	80,35	8,24	3,47	110—111	0,56
210—215/3	$C_{22}H_{27}O_4N$	70,35	8,21	3,83	70,74	8,36	3,75	*	0,65
169—171/3	$C_{22}H_{27}O_3N$	67,68	8,34	3,37	67,87	8,02	3,59	118—119	0,62
115—116/1	$C_{21}H_{27}O_2N$	77,27	8,22	4,63	77,50	8,36	4,30	*	0,53
138—140/3	$C_{18}H_{23}N$	85,58	9,07	5,69	85,31	9,15	5,52	182—183	0,50
138—142/3	$C_{19}H_{25}O_3N$	72,61	7,64	4,53	72,35	7,98	4,44	*	0,48
182—183/3	$C_{18}H_{21}O_2N$	80,27	8,63	5,21	80,25	8,60	5,19	*	0,49
195—196/3	$C_{20}H_{27}O_2N$	73,41	7,63	4,26	73,36	7,69	4,27	*	0,51



R	Выход, %	Т. кип., °C/ мм	Молекулярная формула
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	81,6	180—183/3	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$	73,0	214—215/3	$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$	84,5	193—194/3	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2$	83,3	228—230/3	$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}$
$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$	90,4	194—196/3	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$
$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4$	90,1	208—210/3	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}-$	93,6	241—243/0,2	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$

* Гидрохлориды гигроскопичны.

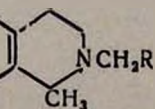


Таблица 4

Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлоридов, °C	R _f
C	H	N	C	H	N		
77,82	8,60	4,76	77,52	8,09	4,49	103—104	0,66
80,32	7,49	3,45	80,58	4,54	3,61	105—106	0,76
77,48	8,53	4,24	77,50	8,36	4,30	*	0,66
80,66	7,84	3,46	80,76	7,78	3,48	115—116	0,69
71,21	7,41	3,83	71,13	7,86	3,71	112—113	0,63
68,21	7,35	3,45	68,58	7,54	3,61	106—107	0,65
77,75	7,52	4,54	77,98	7,79	4,33	117—118	0,64

Восстановление амидов. К 0,12 моля алюмогидрида лития в 150 мл абсолютного эфира при перемешивании прикапывают раствор 0,03 моля амида в 60 мл абсолютного бензола. Содержимое колбы кипятят в течение 16—18 часов, охлаждают, разлагают 40—50 мл подщелоченной воды. Отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают бензолом, фильтрат сушат над едким кали. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме.

Амины также хроматографированы в тонком слое окиси алюминия. Подвижная фаза: абсолютный бензол—абсолютный эфир, 1:1 (табл. 3 и 4).

Гидрохлориды аминов получают действием эфирного раствора хлористого водорода на эфирные растворы аминов. Выделившийся осадок отфильтровывают и тщательно промывают абсолютным эфиром. Перекристаллизацию ведут из смеси абсолютный эфир—абсолютный спирт (1:1). Часть гидрохлоридов представляет собой кристаллические вещества с четкими температурами плавления, а часть—гигроскопичны.

ԱՐԻԼԱԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱՍԱՆՑՆԵՐ

IV. ՄԻ ՔԱՆԻ ՏԵՂԱԿԱԿԱՍ ՖԵՆԻԼԵԹԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Լ. Շ. ՊԻՐԺՋԱՆՈՎ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ և Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրության նպատակով արոմատիկ թթուների քրոանհիդրոլիզների հետ N-էթիլհոմոտրեպտոլիլամինի, ֆենիլիզոպրոպիլամինի և ալառոլիլինի փոխազդմամբ ստացված են ամիններ II և IV, որոնք լիթիումի ալյումահիդրոլիզի միջոցով վերականգնված են մինչև համապատասխան ամիններ III և V: Ստացված նյութերը ենթարկվել են քրոմատոգրաֆիական և ֆիզիկա-քիմիական ուսումնասիրության (աղ. 1, 2, 3, 4):

ARYLALKYLAMINE DERIVATIVES

IV. SYNTHESIS OF SOME SUBSTITUTED PHENYLETHYLAMINES

L. Sh. PIRJANOV, E. A. MARKARIAN and A. A. AGHEKIAN

By the interaction of N-ethylhomoveretrylamine, phenylisopropylamine and salsolidine with aromatic acid chlorides the amides (II) and (IV) have been obtained. The amides were then reduced to the corresponding amines (III) and (IV) by lithium aluminium hydride.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, А. В. Караян, Арм. хим. ж., 22, 325 (1969).
2. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, О. М. Авакян, А. С. Цатинян, Арм. хим. ж., 24, 791 (1971).

3. А. П. Орехов, Н. Ф. Проскурина, Бер. 66, 841 (1933), 87, 878 (1934).
4. E. Shwenk, D. Papa, J. Org. Chem., 11, 800 (1946).
5. F. H. Marquart, Helv. Chim. Acta, 48, 1486 (1965).
6. E. Shepard, J. Noth, J. Am. Chem. Soc., 72, 4364 (1950).
7. Сиятез орг. преп., ИЛ, М., т. 1, 1949, стр. 406.