

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

Х. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-АРИЛАЛКЕНИЛ- И АЛКЕНИЛПРОИЗВОДНЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛЭТИЛАМИНОВ

Э. А. МАРКАРЯН, Г. К. АЙРАПЕТЯН, А. С. ЦАТИНЯН, О. М. АВАКЯН и
 С. В. ВОСКАНЯН

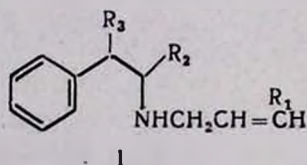
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 3 XII 1974

Изучено восстановление N-замещенных амидов α,β -ненасыщенных кислот II алюмогидридом лития (АГЛ). Показана возможность восстановления кратной углеродной связи с получением соответствующих насыщенных аминов III, амидов IV и димерных амидов V. Проверены симпато- и адренолитические свойства ненасыщенных аминов I.

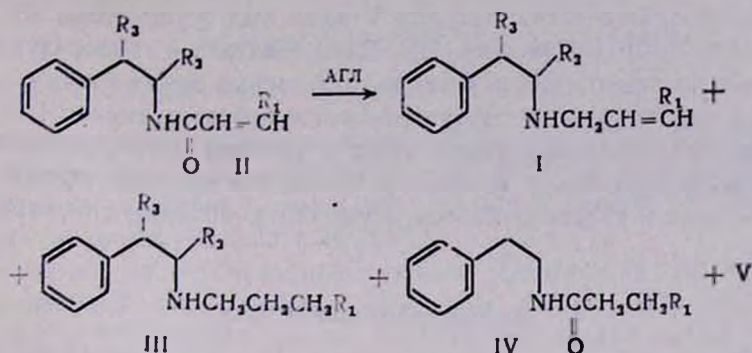
Табл. 2, библиограф. ссылок 15.

В ранних работах [1—4] было получено большое число производных арилалкиламинов, обладающих физиологической активностью. В настоящем исследовании нами изучена возможность получения N-арилалкенил- и алкенилпроизводных фенилэтиламина I с целью проверки влияния двойной углерод—углеродной связи в боковой цепи на биологическую активность.



Амины I предполагалось получить восстановлением АГЛ α,β -ненасыщенных амидов II, которые были синтезированы конденсацией фенил-изопропиламинов с хлорангидридами, акриловой, кротоновой, коричной и диметоксикоричной кислот [5].

Известно, что АГЛ, хотя и обладает достаточной инертностью в отношении двойной углерод—углеродной связи [6], однако в некоторых сопряженных системах гидрирует ее [7].



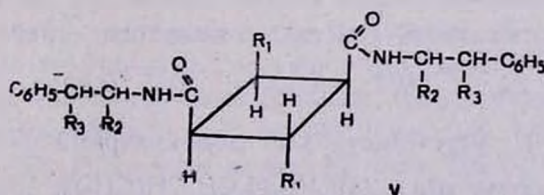
- а. R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = H; б. R₁ = CH₃, R₂ = CH₃, R₃ = H;
 в. R₁ = C₆H₅, R₂ = CH₃, R₃ = H; г. R₁ = C₆H₅, R₂ = H, R₃ = CH₃;
 д. R₁ = C₆H₅(OCH₃)₂, R₂ = CH₃, R₃ = H

После восстановления амида IIа АГЛ с помощью ТСХ в реакционной смеси обнаружены два вещества. а в случае амидов II б—д—три. После кислотнo-щелочной обработки продуктов гидрирования в ИК спектрах аминной фракции обнаруживаются полосы поглощения ароматического кольца (1600—1605), >C=C< связи (1660—1680) и ассоциированной >N-H группы (3270—3460 см^{-1}).

Встречным синтезом из фенилизопропиламина и соответствующего галогенида установлено, что один из компонентов аминной фракции является гидрированным производным III.

Попытки разделения I от III перегонкой увенчались успехом только в случаях Ia, б и IIIа, б. Амины же IIIв,г удается выделить из смеси гидрохлоридов и таким образом последняя обогащается Iv, г, но получить хроматографически чистый продукт не удается (ГЖХ Iv—70%, IIIв—30%).

Из нейтральных фракций восстановления II в, д выделены по два вещества; одно из них является амидом IV. Второй компонент по спектральным данным соответствует IV, но по температуре плавления отличается от него примерно на 100°. Данные определения молекулярных весов соответствуют димерным продуктам. При омылении димера из IIв, г была получена кислота с т. пл. 227—228°, что соответствует т. пл. γ-изомера α-труксилловой кислоты [8,9]. Согласно литературным данным, амиды коричной кислоты димеризуются с образованием производных α-труксилловых кислот [10]. Таким образом, выделенному нами димеру V соответствует следующая структура:



Для доказательства строения V нами был осуществлен его встречный синтез [10]. Сравнением ИК, ПМР спектров и температур плавления доказана идентичность веществ, полученных двумя путями.

Изучено симпат- и адренолитическое действие аминов I и II [11]. Установлено, что препараты, имеющие двойные связи, по своему действию мало отличаются от своих аналогов без кратных связей. Значительной, хотя и кратковременной активностью обладают препараты Iв и IIIв, г.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR—20 в вазелиновом масле, ПМР спектры—на спектрометре «Varian» в четыреххлористом углероде при 60 мц, внутренний эталон—тетраметилсилан. Масс-спектры сняты на спектрометре МХ—1303 прямым вводом. ТСХ осуществлена на окиси алюминия II степени активности, подвижная фаза—бензол-ацетон (4:1), проявитель—пары йода. ГЖХ проведена на хроматографе «Хром-3», длина колонки 100 см, газ-носитель—гелий, расход газа 5 мл/мин. Сорбент—15% силикон Е—301 на хромосорбе «а»—30/60.

Восстановление амидов II. К 0,03 моля АГЛ в абс. эфире при перемешивании прикапывалось 0,01 моля раствора амида в 100 мл абс. эфира (или прибавлялся порошкообразный амид). Реакционная смесь кипятилась 24 часа, затем при охлаждении ледяной водой избыток АГЛ и его комплекс разлагались 5% раствором гидроокиси натрия. Смесь отфильтровывалась, остаток на фильтре промывался бензолом, подкислялся разбавленной соляной кислотой (1:10) до pH 2—3. Водный слой отделялся, промывался бензолом, подщелачивался 10% раствором карбоната натрия до pH 9—10, аминные продукты экстрагировались эфиром. После отгонки эфира остаток перегонялся.

Смесь аминов Ia, IIIa и Ib, перегонялась с дефлегматором длиной 35 мм (табл. 1). ИК спектр Ia, ν , см⁻¹: 1610 (аромат.); 1665 (—C=C—) 3210—3390 (ассоциир. >N—H). ПМР спектр, хим. сдвиги, δ , м. д.:

1,1—1,3 (CH₂—); 1,28 (—C—NH—C—); 2,5—3,2 (—CH₂— и — $\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}$ —H);
3,9—4,2 ($\text{H} \text{ > } \text{C}=\text{C}—$); 7,2 ($\text{>C}=\text{C}—\text{H}$); 7,2—7,4 (H аромат.).

Эфир-бензольный слой промывался 10% раствором карбоната натрия, потом водой. После отгонки растворителя выделялись амидные компоненты.

Из эфира осаждались кристаллы амидного димера Vб (табл. 2), ИК спектр, ν , см⁻¹: 1605 (аромат.); 1645 (амидн. >C=O); 3300 (амидн. >N—H). Масс-спектр дает молекулярный ион $M^+ = 406$ и следующие осколки: $m/e = 119$ [(C₅H₆CH₂CH(CH₃))⁺], 134 [C₆H₅CH₂CH.

$\cdot(\text{CH}_3)_3\text{NH}^+$], 244 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CHNH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2-];$ 272
 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2-\text{C}=\text{O}].$

Восстановление II в. А. Восстановление проводилось аналогично IIa. Амины перегонялись с дефлегматором длиной 50 мм. Температуры кипения четко не различались, смесь перегонялась растянуто. ТСХ обнаружены два вещества— R_f 0,35 и R_f 0,80.

При обработке разбавленной соляной кислотой (1:10) эфирного раствора из воды выпали белые кристаллы с т. пл. 210—211° [13], выход 36,7%. ТСХ—одно пятно, R_f 0,80. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1595 (аромат.); две полосы поглощения при 3200 и 3380 ($>\text{NH}_2^+$). ИК спектр основания, ν , см^{-1} : 1605 (аромат.), 3280—3370 (ассоциир. $>\text{N}-\text{H}$). ПМР спектр (основания), хим. сдвиги δ , м. д.: 0,9—1,0 (CH_3-); 1,2 ($-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-$); 1,7 ($-\overset{|}{\text{C}}-\text{H}$); 2,3—3,0 ($-\text{CH}_2-$); 6,9—7,3 (H аромат.).

Кислый водный слой подщелачивался 10% раствором карбоната натрия до pH 9—10 и амин экстрагировался эфиром. После отгонки растворителя остаток на ТСХ дал два пятна, R_f 0,35 и R_f 0,80. ГЖХ показала два вещества, время удерживания 1 и 2 мин., соответственно (температура колонки 210°). Содержание аминов Ib и IIb в смеси соответственно 70 и 30%.

После отгонки растворителя из смеси эфир—хлороформ (3:1) осаждались кристаллы Vb и IVb. ИК спектр Vb, ν , см^{-1} : 1605 (аромат.); 1660 (амидн. $>\text{C}=\text{O}$); 3315 (амидн. $>\text{N}-\text{H}$). $M = 544$. IVb, т. пл. 89—90° [14], выход 10,3%.

Восстановление IIг, д проводилось аналогично IIв (табл. 1).

Восстановление амидов IVa-в проводилось аналогично II. Физико-химические константы совпадают с константами соответствующих производных, полученных из амидов II.

Алкилирование фенилизопропиламина производилось бромистым пропилом и бромистым бутилом аналогично [15]. Физико-химические константы совпадают с константами соответствующих производных, полученных из амидов II.

Каталитическое гидрирование смеси аминов Ib и IIIb. Смесь 2,5 г аминов Ib и IIIb (аминная фракция восстановления АГЛ амида IIb до перегонки) в 100 мл абс. этанола и 0,6 г окиси платины при перемешивании в течение 2—3 час. насыщалась водородом в аппарате для гидрирования. По окончании поглощения водорода перемешивание продолжалось еще 1 час. Смесь фильтровалась, спирт отгонялся, остаток перегонялся. Выход 89,4%, т. кип. 88—90°/1 мм, n_D^{20} 1,5025; т. пл. гидрхлорида 169—70°. ТСХ—одно пятно, R_f 0,62; ГЖХ—одно вещество, время удерживания 1,5 мин. (температура колонки 150°).

Таблица 1

N-Замещенные фенилизопропиламины I и III

Соединение	Выход, %	Т. кип., °C/мм	n_D^{20}	Т. пл. гидрохлорида, °C	Найденно, %				Вычислено, %				R_f	Время удерживания, мин
					C	H	N	Cl*	C	H	N	Cl*		
Ia	36,3	130—138/0,7	1,5215	143—144	82,28	9,49	8,04	16,50	82,23	9,77	7,99	16,74	0,25	9,0
IIIa	35,6	75—76/0,8	1,5180	158—159	—	—	—	—	—	—	—	—	0,60	3,5
Ib	36,4	140—145/4	1,5415	178—179	82,70	9,77	7,22	15,46	82,49	10,11	7,40	15,72	0,45	6,5
IIIг*	43,4	—	—	163—164	—	—	4,98	12,04	—	—	4,83	12,23	0,75	—

* Гидрохлорид.

Димеризация амида IIд. Раствор 5 г (0,015 моля) амида IIд в 50 мл абс. тетрагидрофурана при освещении УФ лампой кипятился 24 часа. Тетрагидрофуран отгонялся, остаток кипятился в абс. эфире 4 часа, отфильтровывался, кристаллы на фильтре промывались 100 мл эфира. Выход Vд 3,7 г (74,0%), т. пл. 204—205° (табл. 2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610 (аромат.); 1645 (амидн. >C=O); 3320 (амидн. >N-H).

Таблица 2

N,N'-Замещенные амиды α -трихлоровой кислоты (V)

R ₁	R ₂	R ₃	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			R _f
					C	H	N	C	H	N	
CH ₃	CH ₃	H	8,3	140—141	76,60	8,33	6,93	76,80	8,42	6,94	0,52
C ₆ H ₅	CH ₃	H	25,6	222—223	81,24	7,26	5,49	81,47	7,21	5,27	0,40
C ₆ H ₅	H	CH ₃	24,7	203—204	81,60	7,30	5,06	81,47	7,21	5,27	0,40
C ₆ H ₅ (OCH ₃) ₂	CH ₃	H	43,7	205—206	73,97	7,23	4,54	73,82	7,12	4,34	0,35

Омыление димерного амида Vв. Суспензия IV в 50 мл 20% серной кислоты при энергичном перемешивании кипятилась 12 час. По окончании смесь подщелачивалась 10% раствором гидроокиси натрия до pH 9—10, отфильтровывалась. Водный слой подкислялся разбавленной соляной кислотой (1:10), кислота экстрагировалась эфиром. После отгонки эфира кислота кристаллизовалась, т. пл. 227—228°. Найдено %: C 72,87; H 5,70. C₁₈H₁₈O₄. Вычислено %: C 72,96; H 5,44. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610 (аромат.); 1680—1700 ($-\text{C}=\text{O}$); 2500—3000 (ассоциир. $-\text{COOH}$).

ԱՐԻԱԿԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱՄԱՆՑԱԼՆԵՐ

Ք. ՏԵՂԱԿԱԼՎԱՄ ՑՅԵՐԻԹԻԱՄԻՆՆԵՐԻ N-ԱՐԻԱԿԵՆԻԼ- Ե ԱԿԵՆԻԼ-ԱՄԱՆՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Գ. Կ. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ա. Ս. ՄԱՏԻՏՅԱՆ,

Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ Ե Ս. Վ. ՈՍԿԱՆՅԱՆ

Ուսումնասիրված է α , β -չհագեցած թթուների N-տեղակալված ամիդների (II) վերականգնումը լիթիումի ալյումոհիդրիդով: Յուրյց է տրված ածխածնային կրկնակի կապի վերականգնման հնարավորությունը, որի հետևանքով չհագեցած ամինների (I) հետ միասին ստացվում են նաև համապատասխան հագեցած ամիններ (III), ամիդներ (IV) և ամիդի դիմերներ (V):

Ստուգված են I ամինների սիմպատո- և ադրենոլիտիկ հատկությունները: Միացությունների մաքրությունն ստուգված է նրբաշերտ և զազ-հեղուկային քրոմատոգրաֆիայի եղանակով: Հետադոտված են ստացված միացությունները, ՄՄՆ և մասս- սպեկտրները:

ARYLALKYLAMINE DERIVATIVES

X. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF N-ARYLALKENYL-(ALKENYL)DERIVATIVES OF SUBSTITUTED PHENYLETHYLAMINES

E. A. MARKARIAN, G. K. HAIRAPETIAN, A. S. TSATINIAN,
H. M. AVAKIAN and S. V. VOSKANIAN

Reduction of N-substituted amides of α,β -unsaturated acids with lithium aluminum hydride has been investigated. It was shown that unsaturated amines are produced together with the corresponding saturated ones, and amides and amidedimers as well. The sympatholytic and adrenolytic activities of the unsaturated amines have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Авт. свид. СССР 203694, 1966 г; [Бюлл. изобр. № 21, (1967)].
2. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, Арм. хим. ж., 27, 779 (1974).
3. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Р. А. Алексанян, Г. А. Хоренян, Р. С. Балаян, Ж. С. Арустамян, Арм. хим. ж., 24, 703 (1971).
4. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, О. М. Авакян, А. С. Цатинян, Арм. хим. ж., 24, 791 (1971).
5. Э. А. Маркарян, Г. К. Айрапетян, Арм. хим. ж., 28, 317 (1975).
6. Вейганд-Хильгетаг, Методы эксперимента в органической химии, Изд. «Химия», М., 1969, стр. 61.
7. H. R. Snyder, R. E. Putnam, J. Am. Chem. Soc., 76, 33, 1893 (1954).
8. R. Crlegee, H. Hoyer, Chem. Ber., 93, 2521 (1960).
9. П. Каррер, Курс органической химии, Госхимиздат, М., 1962, стр. 786.
10. А. П. Арендарук, А. П. Скольдинов. ЖОХ, 30, 484 (1960).
11. О. М. Авакян, Биол. ж. Армении, 21, 6,8 (1968).
12. Руководство по газовой хроматографии, Изд. «Мир», М., 1969, стр. 292.
13. Англ. пат. 700.722 (1953); [С. А., 50, 50261{(1956)}].
14. Л. Ш. Пирджанов, Э. А. Маркарян, А. А. Агекян, Арм. хим. ж., 25, 505 (1972).
15. Э. А. Маркарян, С. О. Вартамян, О. М. Авакян, А. С. Цатинян, Арм. хим. ж., 25, 1017 (1972).