

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ  
 XII. СИНТЕЗ 4,4-ДИФЕНИЛ-3-МЕТИЛ-2-БУТИЛАМИНОВ

Э. А. МАРКАРЯН и А. С. АВАҚЯՆ

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

Поступило 20 VI 1977

Синтезированы 4,4-дифенил-3-метил-2-бутиламин и его N-фенилэтильное производное. Исследованы некоторые превращения промежуточных продуктов.

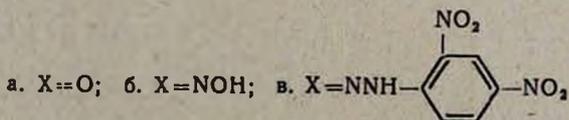
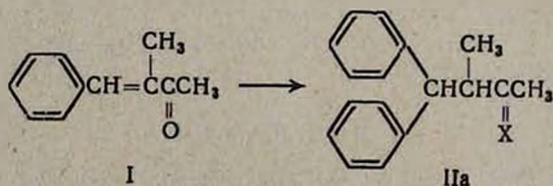
Библ. ссылок 10.

Производные диарилалкиламинов, как известно, проявляют высокую биологическую активность, обусловленную как арильным, так и алкильным фрагментами [1—3].

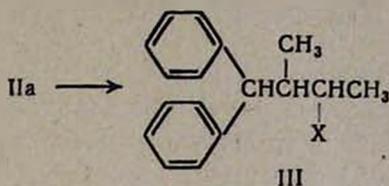
В настоящей работе для синтеза диарилалкиламинов в качестве исходного продукта использован 4,4-дифенил-3-метил-2-бутанон IIa. В литературе описан синтез IIa из 3,3-дифенил-2-метилпропионовой кислоты [4] с 43% выходом. Однако ввиду труднодоступности исходной кислоты и низкого выхода этот метод нас не удовлетворял.

Нами было изучено арилирование бензальдегидметилкетона (I) [5] бензолом. В случае применения в качестве катализатора серной кислоты IIa получается с очень низким выходом. При арилировании в среде бензола в присутствии безводного треххлористого алюминия при 30—35° удается достигнуть 70% выхода. Повышение температуры и увеличение длительности процесса (более 3 час.) способствуют смолообразованию и понижают выход продукта.

Данные спектрального анализа, ТСХ и ГЖХ подтверждают строение и чистоту кетона IIa. Последний охарактеризован также в виде кристаллических производных—оксима IIб и 2,4-динитрофенилгидразона IIв.



Восстановительным аминированием из IIa синтезирован 4,4-дифенил-3-метил-2-бутиламин (IIIa). Он был получен также восстановлением оксима IIб АГЛ.

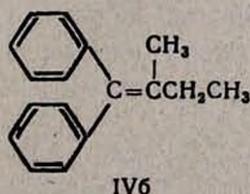
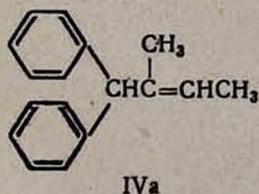


а. X=NH<sub>2</sub>; б. X=NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; в. X=OH; г. X=OCOCH<sub>3</sub>; д. X=Cl.

Конденсацией кетона IIa с фенилэтиламином и последующим восстановлением образующегося основания Шиффа получено N-фенилэтильное производное (IIIб). Попытка получить основания Шиффа из кетона IIa и фенилизопропиламина или 4-фенил-2-бутиламина различными методами не увенчалась успехом, что обусловлено значительными стерическими препятствиями метильных групп, находящихся в α-положении.

Восстановлением кетона IIa АГЛ или боргидридом натрия получен 4,4-дифенил-3-метил-2-бутанол (IIIв). При дегидратации IIIв ортофосфорной кислотой [6] ненасыщенный продукт получается с 20% выходом. Использование смеси уксусного ангидрида и хлористого ацетила (1 : 1) в качестве водоотнимающего средства [7] приводит к эфиру IIIг. Дегидратация хлорокисью фосфора [8] приводит к смеси продуктов, состоящей в основном из хлорпроизводного IIIд. Подобное протекание процесса под действием хлорокиси фосфора указывает на *цис*-ориентацию гидроксильной группы и соседнего водорода в спирте IIIв. К тому же выводу приводит сравнительно легкое отщепление уксусной кислоты от эфира IIIг.

Применение свежесплавленного бисульфата калия позволило провести дегидратацию с 66% выходом. Полученный ненасыщенный продукт соответствовал более устойчивой структуре IVб, что доказано данными ПМР спектра: сигнал метильной группы при двойной связи в виде синглета при δ 1,8 м. д., триплет при δ 1,0 м. д. и кватер при δ 2,5 м. д. (этильная группа при двойной связи), сигналы протона и второй метильной группы при двойной связи отсутствуют.



Гидрохлориды IIIa и IIIб проявляют кратковременное симпатолитическое действие, причем в дальнейшем развивается длительный адренориметический эффект.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле, ПМР спектры—на спектрометре «Varian» в четыреххлористом углеороде при 60 мц (внутренний эталон—тетраметилсилан), масс-спектры—на спектрометре МХ-1303 прямым вводом. ТСХ проведена на силуфоловой пластинке, проявитель—пары йода, ГЖХ—на хроматографе «Хром-3», длина колонки 100 см, газ-носитель—гелий, расход газа 50 мл/мин, сорбент—15% силикон Е-301 на хромосорбе «а»—30/60.

*Бензальэтилметилкетон (I)* получен по [5].

*4,4-Дифенил-3-метил-2-бутанон (II а)*. К суспензии 40,0 г (0,3 моля) безводного треххлористого алюминия в абс. бензоле при 10—15° прибавляют 24,0 г (0,15 моля)  $\gamma$ -бензальэтилметилкетона в 50 мл абс. бензола. Смесь нагревают 2,5—3 часа при 30—35°, охлаждают, оставляют еще 3 часа при комнатной температуре. Выливают смесь в холодную воду (300 мл), прибавляют 10 мл соляной кислоты, отделяют бензольный слой, экстрагируют эфиром водный слой, объединяют с бензольным и сушат над сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток фракционируют в вакууме. Получено 6,5 г исходного I, т. кип. 96—97°/1 мм и 17,0 г (47,7%) IIa, т. кип. 148—150°/1 мм, т. пл. 78—80° (из петрол. эфира) [4]. Найдено %: С 85,40; Н 7,85.  $C_{17}H_{18}O$ . Вычислено %: С 85,69; Н 7,61. ИК спектр,  $cm^{-1}$ : 1710 (C=Oкет.), 1500, 1600 (C=C аром.). ГЖХ при температуре термостата 120° показала одно вещество.

*Оксим (IIб)*. Т. пл. 94—95° (из смеси бензол-петролейный эфир, 3:1).  $R_f$  0,49 (бензол—ацетон; 5:1). Найдено %: N 5,33.  $C_{17}H_{18}NO$ . Вычислено %: N 5,52. ИК спектр,  $cm^{-1}$ : 1660 (C=N), 3300—3500 (ОНасс.).

*2,4-Динитрофенилгидразон (IIв)*. Т. пл. 163—164° (из спирта). Найдено %: N 13,21.  $C_{23}H_{22}N_4O_4$ . Вычислено %: N 13,39.

*4,4-Дифенил-3-метил-2-бутиламин (IIIa)*. А. В автоклав загружают 15,0 г IIa, 1,5 г скелетного никеля, 1,0 г уксусной кислоты в 300 мл абс. метанола, насыщенного аммиаком. Нагревают 10—12 час. при 100—110° под давлением 80—100 атм. Катализатор отфильтровывают, остаток растворяют в абс. эфире и превращают в гидрохлорид. Последний обрабатывают водным раствором едкого натра и экстрагируют эфиром. Сушат над сернокислым натрием, растворитель отгоняют, маслянистый остаток перегоняют в вакууме. Выход 6,0 г (40,0%), т. кип. 163—165°/1,5 мм, т. пл. 78—80° (из петрол. эфира). Найдено %: С 84,91; Н 8,87; N 6,01.  $C_{17}H_{21}N$ . Вычислено %: С 85,20; Н 8,84; N 5,84.  $R_f$  0,44 (бутанол—уксусная кислота—вода, 10:1:3). Масс-спектр,  $M^+ = 239$ . ПМР спектр,  $\delta$ , м. д.: 7,2 (H аром.), 0,6 (CH<sub>2</sub>—), 1,0 (CH<sub>2</sub>—),

0,8 ( $\text{NH}_2-$ ), 3,7—3,9 ( $\text{>C-N}$ ), 2,2—2,8 ( $\text{CH}_2-\overset{|}{\text{C}}-\text{H}$ ). Гидрохлорид, т. пл. 265—266° (из смеси абс. спирт—эфир, 1 : 3).

Б. IIIa получают восстановлением оксима IIб АГЛ в абс. эфире по [9]. Выход 56,7%.

*N*-Фенилэтил-4,4-дифенил-3-метил-2-бутиламин (IIIб). Смесь 2,7 г (0,02 моля) фенилэтиламина и 5,3 г (0,02 моля) IIIa в абс. бензоле кипятят с водоотделителем 10—15 час. до прекращения выделения воды. Отгоняют бензол, остаток растворяют в абс. спирте, прибавляют 0,3 г катализатора Адамса и пропускают в систему водород при 20—25° до насыщения. Отфильтровывают, растворитель отгоняют, остаток обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода. Получают 4,4 г (52,0%) IIIб·HCl, т. пл. 246—247° (из спирта). Найдено %: N 3,44; Cl 9,42.  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NCl}$ . Вычислено %: N 3,69; Cl 9,34.

Гидрохлорид действием водного раствора аммиака превращен в основание. ТСХ на окиси алюминия II степени активности в системе бензол—ацетон, 3 : 1,  $R_f$  0,74. ПМР спектр,  $\delta$ , м. д.: 7,0—7,18 (H аром.)

1,28 ( $-\text{NH}-$ ), 3,8 ( $-\overset{|}{\text{C}}-\text{H}$ ), 0,6—1,0 ( $2-\text{CH}_2-$ ), 2,0—2,7 ( $-\overset{|}{\text{C}}-\text{H}$ ,  $2-\text{CH}_2-$ ).

4,4-Дифенил-3-метил-2-бутанол (IIIв). А. К раствору 5,0 г (0,02 моля) IIIa в спирте прибавляют порциями 1,9 г (0,05 моля) боргидрида натрия при 25°. Оставляют смесь при комнатной температуре 4 часа, затем кипятят при 60° 30 мин., прибавляют воду (100 мл), отгоняют спирт и экстрагируют водный слой эфиром. Сушат над серноокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 3,5 г (70%), т. кип. 165—166°/1 мм, т. пл. 60° (из петрол. эфира). Найдено %: C 84,73; H 8,54.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}$ . Вычислено %: C 84,95; H 8,36.  $R_f$  0,52 (бензол—ацетон, 5 : 1). ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3200—3600 (ОН асс.), 1600, 1500 (C = C аром). Б. Получают восстановлением IIIa с помощью АГЛ в тетрагидрофуране по [10] с выходом 26,4%.

Дегидратация IIIв. А. В фарфоровой чашке растирают 3,0 г (0,01 моля) IIIв с 8,16 г (0,06 моля) свежеплавленного бисульфата калия, переносят смесь в колбу с термометром и обратным холодильником. Нагревают 4 часа при 180—185°. По охлаждении смесь подщелачивают раствором едкого кали, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над серноокислым натрием. После отгона растворителя и перегонки остатка в вакууме получают 1,8 г (66,6%) IVб, т. кип. 154—155°/4 мм,  $n_D^{15}$  1,5813. Найдено %: C 91,54; H 8,37.  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}$ . Вычислено %: C 91,85; H 8,15.  $R_f$  0,79 (бензол—ацетон, 6 : 1). ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 1680 (C = C), 1600, 1500 (C = C аром). Масс-спектр,  $M^+ = 222$ . ГЖХ при температуре термостата 130° дает одно вещество.

Б. 1). Смесь 5,0 г (0,02 моля) IIIв, 5,1 г хлористого ацетила и 7,7 г уксусного ангидрида (1 : 1) кипятят 1 час. По охлаждении выливают

реакционную смесь в холодную воду, нейтрализуют карбонатом натрия и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают водой, сушат над сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 4,6 г (78,3%), т. кип. 138—140°/1 мм. Найдено %: С 83,10; Н 7,62.  $C_{19}H_{22}O_2$ . Вычислено %: С 82,83; Н 7,85. ИК спектр,  $cm^{-1}$ : 1735 (C—O), 1600, 1500 (C=C аром.).



2). Полученный IIIг (4г) нагревают с каталитическим количеством ацетата калия. При 95—100° отгоняют уксусную кислоту и остаток перегоняют в вакууме. Получают 1,9 г (63,3%) IVб.

В. К 4,0 г (0,017 моля) спирта IIIв в 10 мл пиридина прибавляют 5,2 г (0,034 моля) хлорокиси фосфора. Кипятят с обратным холодильником 1 час. По охлаждении прибавляют эфир и лед. Эфирный слой отделяют, сушат над сернокислым натрием. Растворитель отгоняют. Из фракции, кипящей при 140—145°/1 мм, выделяют кристаллический IIIд. Выход 1,8 г (41,8%), т. пл. 79—80° (из гексана). Найдено %: С 79,26; Н 7,93.  $C_{17}H_{19}Cl$ . Вычислено %: С 79,07; Н 7,96.  $R_f$  0,88 (бензол—ацетон, 5 : 1) Масс-спектр,  $M^+ = 258$ .

### ԱՐԻԼԱԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

#### XII. 4,4-ԴԻՖԵՆԻԼ-3-ՄԵԹԻԼ-2-ԲՈՒՏԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ և Ա. Ս. ԱՎԱԿՅԱՆ

*Սինթեզված են 4,4-դիֆենիլ-3-մեթիլ-2-բուտիլամինը և նրա N-ֆենիլ-էթիլածանցյալը, շեռազոտված են միջանկյալ միացությունների որոշ փոխարկումներ:*

### DERIVATIVES OF ARYLALKYLAMINES

#### XII. SYNTHESIS OF 4,4-DIPHENYL-3-METHYL-2-BUTYLAMINES

E. A. MARKARIAN and A. S. AVAKIAN

4,4-Diphenyl-3-methyl-2-butylamine and its N-phenylethyl derivative have been synthesized. Several conversions of the intermediate products have been investigated.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. G. Erhart, Arch. Pharm., 295, 196 (1962).
2. T. H. Reng, W. Tensey, J. Med. Chem., 14, 161 (1971).

3. Э. А. Маркарян, Р. С. Балян, О. М. Авакян, А. С. Цатинян, Арм. хим. ж., 29, 36 (1976).
4. H. M. Walborsky, C. G. Pitt, J. Am. Chem. Soc., 84, 4831 (1962).
5. C. Harries, G. Hans Müller, Ber., 35, 966 (1902).
6. W. G. Young, H. J. Lucas, J. Am. Chem. Soc., 52, 1964 (1930).
7. G. Drefall, M. Hartmann, R. Wintzer, Ber., 93, 523 (1960).
8. W. Buser, Helv. chim. Acta, 30, 1379 (1947).
9. E. Larson, Svensk kem. Tidskr., 61, 242 (1949).
10. R. F. Nystrom, W. G. Brown, J. Am. Chem. Soc., 69, 1197, 2547 (1947).