

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

XIV. 3-(*о*-или *п*-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-3-ФЕНИЛ-*N*-(ФЕНИЛИЗОПРОПИЛ)-ПРОПИЛАМИНЫ

Р. С. БАЛАЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

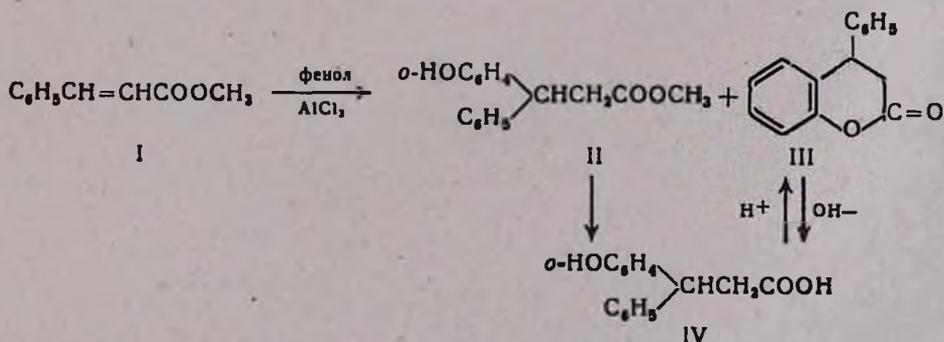
Поступило 30 VI 1979

Омылением продукта конденсации метилового эфира коричной кислоты с фенолом выделена 3-*о*-оксифенил-3-фенилпропионовая кислота. Взаимодействием хлорангидридов 3-*о*,*п*-оксифенил-3-фенилпропионовых кислот с фенамином получены амиды, восстановленные до соответствующих вторичных аминов.

Библ. ссылок 6.

В продолжение исследований в области *N*-замещенных дифенилпропиламинов [1, 2] синтезированы соединения, содержащие свободную гидроксильную группу в одной из фенильных групп. Наличие последней должно улучшить адсорбируемость молекулы на рецепторном участке. К тому же имеются предположения, обоснованные экспериментальными данными о гидроксильровании сегонтина в организме до оксипроизводного [3].

В качестве кислотного компонента нами был предусмотрен синтез 3-*о*-оксифенил-3-фенилпропионовой кислоты, осуществленный по следующей схеме:



Основной продукт—эфир II, выделенный при арилировании эфира коричной кислоты (I) фенолом, при омылении образует кислоту IV с т. пл. 95—96°.

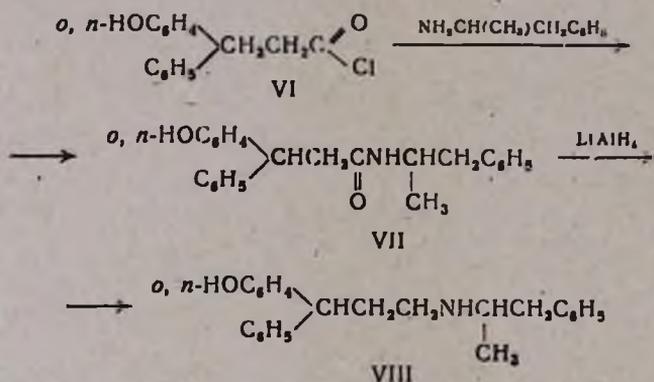
Циклизацией кислоты IV в кислой среде выделен продукт III, что возможно лишь при нахождении гидроксильной группы в *орто*-положении.

Для более четкой дифференциации образования *о*- и *п*-гидрокси-изомеров и для сравнения в дальнейшем зависимости биологической активности от положения гидроксильной группы осуществлен направленный синтез *пара*-изомера V конденсацией метилового эфира *п*-окси-коричной кислоты с бензолом и омылением соответствующего продукта конденсации [2].

Таким образом, арилирование по двойной связи эфира коричной кислоты идет в *орто*-положение и протекает как в присутствии мольного, так и избыточного количества катализатора—трихлористого алюминия, причем в последнем случае наряду с продуктом II образуется некоторое количество кумарина III и смесь *о*- и *п*-изомеров [4].

Кислота IV в ИК спектрах обнаруживает поглощение в области 2500—2750 см^{-1} , что характерно для оксикислот [5], а эфир II—широкое поглощение в области 3000—3500 и неглубокое в области 2600—2750 см^{-1} .

Конденсацией хлорангидридов VI с фенамином синтезированы кристаллические амиды VII, восстановленные алюмогидридом лития в соответствующие вторичные амины.



а. OH-*орто*, б. OH-*пара*

Амин VIIa в ИК спектрах обнаруживает ассоциированную полосу поглощения аминной и гидроксильной групп, которая сохраняется при снятии спектра с разбавлением в четыреххлористом углероде при концентрациях вещества 0,05, 0,025, 0,0125 моля, что свидетельствует о наличии внутримолекулярной водородной связи.

При очистке гидрохлорида VIIa удалось выделить диастереоизомеры, один из которых (т. пл. 252°) не растворяется в спирте при кипячении, а другой (т. пл. 215°) растворяется.

ИК и ПМР спектры выделенных соединений идентичны. В масс-спектрах обнаружен пик молекулярного иона m/e 345. Чистота конечных соединений проверена ТСХ.

Соединения VIIa, б проявили высокую адренолитическую и симпатолитическую активность [6].

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений сняты в вазелиновом масле на приборе UR-20, масс-спектры—на спектрометре МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник, ПМР спектры— на приборе «Varian T-60» с рабочей частотой 60 МГц, внутренний эталон—тетраметилсилан, ТСХ—на силуфоловых пластинках.

Метиловый эфир 3-о-оксифенил-3-фенилпропионовой кислоты (I).

а) К 16 г (0,12 моля) треххлористого алюминия в 100 мл нитробензола при перемешивании прибавляют 11,2 г (0,12 моля) фенола, затем 20 г метилового эфира коричной кислоты в 100 мл нитробензола при 15—20°. Смесь нагревают 8 час. при 70°, охлаждают до 0°, разлагают 50 г льда, перемешивают полчаса и добавляют разбавленный (1 : 1) раствор соляной кислоты до исчезновения осадка. Экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом натрия, отгоняют растворитель и перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 192—195°/4 мм. Выход 16,24 г (52,4%).

б). К 20 г (0,15 моля) треххлористого алюминия в 200 мл нитробензола прибавляют 11,2 г (0,12 моля) фенола и затем 20 г (0,12 моля) метилового эфира коричной кислоты. Условия и обработка аналогичны вышеописанному. Т. кип. 1 фракции (смесь о- и п-изомеров) 155—160°/3 мм. Выход 1,6 г (5%). Затем собирают вещество при большом интервале кипения 170—200°/4 мм с общим выходом 22,4 г (70%). После перегонки смесь обрабатывают 10% раствором гидроокиси натрия до щелочной реакции и экстрагируют эфиром. Из эфирного раствора выделяют 3-фенил-3,4-дигидрокумарин (III). Выход 6,2 г (19,3%), т. кип. 172—175°/2 мм, т. пл. 80—82° (из спирта).

Щелочной слой подкисляют разбавленным раствором соляной кислоты (1 : 1) до кислой реакции и экстрагируют эфиром. Из эфирного слоя выделяют метиловый эфир 3-о-оксифенил-3-фенилпропионовой кислоты (II). Выход 15,6 г (50,7%), т. кип. 190—193°/3 мм. Найдено %: С 74,71; Н 5,90. С₁₆Н₁₆О₃. Вычислено %: С 75,00; Н 6,25. ТСХ, подвижная фаза — бензол : ацетон (1 : 1). R_f II 0,77, R_f III 0,61.

3-о-Оксифенил-3-фенилпропионовая кислота (IV). а). Получена омылением 9,0 г (0,03 моля) метилового эфира 3-о-оксифенил-3-фенилпропионовой кислоты (II) и 3,2 г (0,08 моля) гидроокиси натрия в 16 мл воды. После экстракции эфиром осаждают кислоту в виде маслообразного вещества, которое кристаллизуется и очищается из бензола. Выход 6,4 г (76,3%), т. пл. 95—96°, R_f 0,5.

б). Получена омылением 3-фенил-3,4-дигидрокумарина (III) 15% раствором гидроокиси натрия, т. пл. 95—96°, R_f 0,5.

в). Получена омылением смеси II и III 15% раствором гидроокиси натрия, т. пл. 95—96°, R_f 0,5 (система II, III). Найдено %: С 74,60; Н 6,00. С₁₆Н₁₄О₃. Вычислено %: С 74,36; Н 5,78.

3-Фенил-3,4-дигидрокумарин (III). Смесь 2,5 г (0,01 моля) IV, 2 мл уксусной и 2 мл серной кислот нагревают на водяной бане 4 часа, затем выливают в воду и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают 15% раствором карбоната натрия, водой и отгоняют растворитель. Выход 2,0 г (87%), т. пл. 80—82° (из спирта). ТСХ, подвижная фаза—бензол: ацетон (1 : 1), R_f 0,77.

3-п-Оксифенил-3-фенилпропионовая кислота (V) получена по [2].

Амиды VII. Смесь 4,5 г (0,018 моля) кислот IV или V, 1,3 мл хлористого тионила и 10 мл абс. бензола кипятят 6 час., отгоняют растворитель и к полученному хлорангидриду VI прибавляют по каплям 2,4 г (0,018 моля) фенамина и 1,6 г (0,018 моля) пиридина в 50 мл бензола. Перемешивают при комнатной температуре полчаса и кипятят еще 5—6 час., затем охлаждают, разбавляют водой, промывают 3% раствором соляной кислоты, растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из бензола. ТСХ, подвижная фаза—бензол: ацетон (4 : 1). VII (ОН-орто), выход 7,4 г (90,3%), т. пл. 148—149°. Найдено %: С 80,10; Н 7,25; N 3,70. $C_{24}H_{25}NO_2$. Вычислено %: С 80,19; Н 7,01; N 3,89. R_f 0,56. VII (ОН-пара), выход 7,02 г (85,70%), т. пл. 82—83°. Найдено %: С 80,36; Н 7,30; N 3,65. $C_{24}H_{25}NO_2$. Вычислено %: С 80,19; Н 7,01; N 3,89. R_f 0,73.

Амины VIII. К раствору 0,04 моля АГЛ в 100 мл абс. эфира прибавляют раствор 7,1 г (0,02 моля) амида VII в абс. эфире. Смесь нагревают 8—10 час., затем разлагают 10—15 мл воды при охлаждении, а осадок промывают на фильтре эфиром. После отгонки растворителя остаток переводят в гидрохлорид. ТСХ, подвижная фаза—бензол: ацетон (7 : 3) и пары аммиака. VIII (орто-ОН, 1 изомер), выход 1,30 г (18,3%), т. пл. 214—215° (из спирта). Найдено %: N 3,20; Cl 9,21. $C_{24}H_{28}NOCl$. Вычислено %: N 3,66; Cl 9,28. R_f 0,6, т. кип. основания 214—217°/1 мм. VIII (орто-ОН, 2 изомер), выход 4,05 г (57,1%), т. пл. 252°. Найдено %: N 3,45; Cl 9,32. $C_{24}H_{28}NOCl$. Вычислено %: N 3,66; Cl 9,28. R_f 0,67. Т. кип. основания 245—247°/1 мм. VIII (пара-ОН), выход 3,58 г (50,4%), т. пл. 188—190° (из смеси спирт-эфир, 1 : 1). Найдено %: N 3,87; Cl 9,51. $C_{24}H_{28}NOCl$. Вычислено %: N 3,66; Cl 9,28. R_f 0,58. Т. кип. основания 173—175°/3 мм.

ԱՐԱՎԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱՇԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XIV. 3-[o,պ-0Քսիֆենիլ(3-Ֆենիլ-N)Ֆենիլիքոլոգոլ]գրոգիլամիններ

Ռ. Ս. ԲԱՎԱՅԱՆ Ե Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

3-օ, ք-0քսիֆենիլ-3-ֆենիլպրոպիոնամիթոնների քլորանհիդրիդների և ֆենամենիլ փոխներգործությունից ստացվել են համապատասխան ամինները, որոնք լիթիումի ալյումոհիդրիդով վերականգնվել են մինչև երկրորդային ամիններ:

DERIVATIVES OF ARYLALKYLAMINES

XIV. 3-(*o*- OR *p*-HYDROXYPHENYL)-3-PHENYL-N-(PHENYLISOPROPYL)- PROPYLAMINES

R. S. BALAYAN and E. A. MARKARIAN

Saponification of the condensation product of methyl cinnamate and phenol led to the isolation of 3-*o*-hydroxyphenyl-3-phenylpropionic acid. The corresponding amides have been obtained by the interaction of 3(*o*- or *p*-(hydroxyphenyl-3-phenyl propionic acid chlorides with phenylisopropylamine, which were subsequently reduced into secondary amines with lithium aluminum hydride.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, О. М. Авакян, А. С. Цатинян, Арм. хим. ж., 29, 37 (1976).
2. Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, Арм. хим. ж., 29, 704 (1976).
3. M. Volz, *Arzn. Forsch.*, 21, 1320 (1971).
4. Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, Авт. свид. СССР № 572045 (1977), Бюлл. изобр., № 4, 1979.
5. Л. Беллами, Инфракрасные спектры молекул, ИЛ, М., 1957, стр. 198.
6. О. М. Авакян, А. А. Калтрикян, Бюлл. ж. Арменви, 32 (2), 142 (1979).