

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

ХИХ НЕКОТОРЫЕ 3-(2-ГИДРОКСИ-3-МЕТОКСИФЕНИЛ)-3-ФЕНИЛ-N-(АРИЛАЛКИЛ)ПРОПИЛАМИНЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

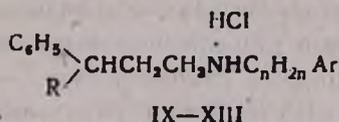
Р. С. БАЛАЯН, М. Г. АКОПЯН, А. А. КАЛТРИКЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

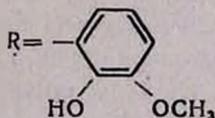
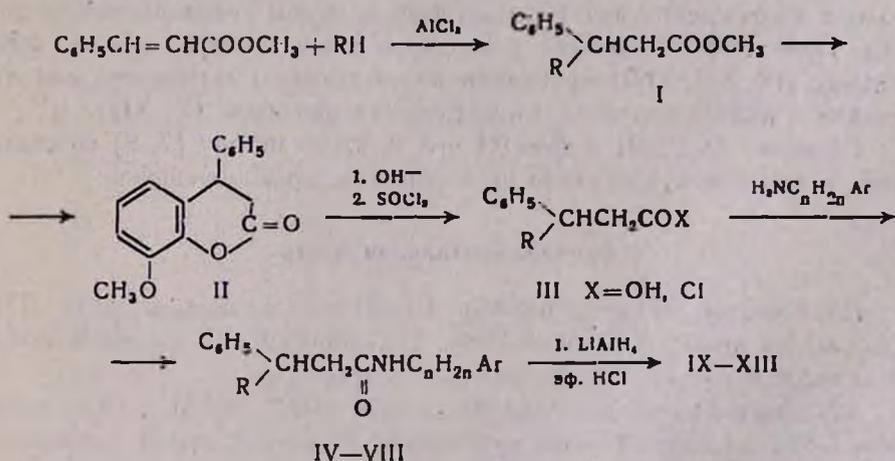
Поступило 2 VIII 1982

Конденсацией хлорагидрида 3-(2-гидрокси-3-метоксифенил)-3-фенилпропионовой кислоты с арилалкиламинами получены амиды, восстановленные до вторичных аминов. Табл. 1, библиографические ссылки 8.

В продолжение исследований в ряду оксидиарилалкиламинов [1—4] предпринят синтез соединений IX—XIII, содержащих гидроксильную и метоксильную группы в о-положении друг к другу, ибо подобные структуры с каждой из этих групп в отдельности проявляли высокую биологическую активность [1, 2].



Синтез аминов IX—XIII осуществлен по следующей схеме:



Взаимодействием эфира коричной кислоты с гваяколом в присутствии треххлористого алюминия получен 3,4-дигидро-8-метокси-4-фенилкума-

рин (II). В ИК спектре продукта, помимо поглощения лактонного карбонила в области 1745 см^{-1} , обнаружено широкое поглощение в области $3300\text{—}3500\text{ см}^{-1}$, характерное для гидроксильной группы, а в ПМР спектре, помимо сигналов протонов, свойственных кумарину II, присутствуют также сигналы протонов для ароматической метоксильной группы при $3,40\text{ м. д.}$, для эфирной—при $3,60\text{ м. д.}$ и для гидроксильной—при $6,68\text{ м. д.}$ Из изложенных данных следует, что в ходе реакции наряду с кумарином II образуется и эфир I, циклизующийся при перегонке в II, оставаясь в виде примеси, от которой можно освободиться обработкой II 10% раствором гидроокиси натрия. Эфир I в продукте идентичен с полученным из кислоты III ($\text{X}=\text{OH}$) (ТСХ).

Омылением II гидроокисью натрия получена кислота III. В ИК спектре в области $2650\text{—}2750\text{ см}^{-1}$ имеется поглощение, характерное для внутримолекулярной водородной связи в оксикислотах [5]. Масс-спектр выявил молекулярный ион $\text{M}^+=272$. Хлорангидрид III ($\text{X}=\text{Cl}$), полученный из кислоты III ($\text{X}=\text{OH}$), без выделения конденсирован с некоторыми арилалкиламидами до амидов IV—VIII, восстановленных алюмогидридом лития во вторичные амины, охарактеризованные в виде гидрохлоридов IX—XIII. В ИК спектрах амидов IV—VIII имеются поглощения в областях $1620\text{—}1640\text{ (C=O)}$ и $3100\text{—}3400\text{ см}^{-1}\text{ (NH, OH)}$, а аминов IX—XIII— $3200\text{—}3500\text{ см}^{-1}\text{ (NH, OH)}$.

В лаборатории адренергических механизмов изучали действие гидрохлоридов IX—XIII на α -адренорецепторы и на проведение возбуждения через постганглионарные симпатические нервы семявыносящего протока по методу [6]. Препараты испытывались в конечной концентрации $0,05\text{ мМ}$. Установлено, что вещества обладают выраженным и длительным блокирующим действием на α -адренорецепторы и на проведение возбуждения через симпатические нервы семявыносящего протока. При этом соединения с изопропильным и изобутильным фрагментами (IX, XII, XIII) проявляют более высокую активность, чем соединения с неразветвленной алифатической цепочкой (X, XI).

Вещества IX—XIII в дозе $0,1$ и 3 мг/кг по методу [7, 8] не оказывают существенного влияния на коронарное кровообращение.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, ПМР спектры—на приборе «Вариан-Т-60», ТСХ проводилась на силуфоловых пластинках марки UV-254, проявитель—пары йода.

8-Метокси-4-фенил-3,4-дигидрокумарин (II). К 20 г ($0,15\text{ моля}$) AlCl_3 в 200 мл нитробензола прибавляют 15 г ($0,12\text{ моля}$) гваякола, а через 30 мин , при перемешивании 20 г ($0,12\text{ моля}$) метилового эфира коричной кислоты при $15\text{—}20^\circ$. Смесь нагревают $11\text{—}12\text{ ч}$ при 80° , охлаждают, разлагают 50 г толченого льда, перемешивают еще 30 мин и добавляют разбавленную (1:1) соляную кислоту (200 мл) до растворения образовавшегося осадка. Раствор экстрагируют эфиром, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую в широком интервале при $180\text{—}220^\circ/3\text{—}4\text{ мм}$. Смесь обраба-

Амиды IV—VIII, гидрохлориды аминов IX—XIII

Соединение	X	C _n H _{2n} Ar	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %				Вычислено, %			
					C	H	N	Cl *	C	H	N	Cl
IV	O	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	72	121—123	77,41	6,80	3,57		77,11	6,93	3,75	
V	O	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	92	маслооб.	71,70	6,90	3,21		71,73	6,70	3,21	
VI	O	CH ₂ CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	75	110—112	79,71	6,40	2,80		76,96	6,90	3,00	
VII	O	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2\text{CH(C}_6\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	83	маслооб.	80,10	7,10	2,94		80,13	7,03	2,91	
VIII	O	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	89	маслооб.	77,3	6,90	3,65		77,39	7,24	3,47	
IX	H ₂	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	50	105—106			3,70	8,45			3,39	8,62
X	H ₂	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	50	112—115			3,25	7,37			3,05	7,75
XI	H ₂	CH ₂ CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	50	118—120			3,09	7,61			2,86	7,27
XII	H ₂	CHCH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	65	102—104			2,86	7,30			2,78	7,07
XIII	H ₂	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	57	125—126			3,06	8,50			3,28	8,33

* Приводятся анализы гидрохлоридов.

тывают 10% раствором гидроокиси натрия до щелочной реакции. Щелочной слой подкисляют разбавленной 1 : 1 соляной кислотой до кислой реакции и экстрагируют эфиром. Выход II 15,9 г (51,4%). Найдено %: С 75,34; Н 5,20. $C_{16}H_{14}O_3$. Вычислено %: С 75,49; Н 5,58. R_f 0,7. ТСХ, подвижная фаза—бензол-ацетон (7:4).

3-(2-Гидрокси-3-метоксифенил)-3-фенилпропионовая кислота (III). К 11 г (0,042 моля) кумарина II прибавляют 2,0 г (0,5 моля) гидроокиси натрия в 15 мл воды. Смесь кипятят 6—7 ч до получения однородной массы, затем разбавляют водой, экстрагируют эфиром и из водного раствора осаждают кислоту разбавленной (1 : 1) соляной кислотой. Выход 10 г (85,4%), т. пл. 105—106° (из смеси спирт-вода, 1:1). Найдено %: С 70,84; Н 5,52. $C_{16}H_{16}O_4$. Вычислено %: С 70,54; Н 5,88. R_f 0,5. ТСХ, подвижная фаза—бензол-ацетон (7:4).

N-Арилалкиламиды 3-(2-гидрокси-3-метоксифенил)-3-фенилпропионовой кислоты (IV—VIII). Смесь 5,5 г (0,022 моля) III и 2 мл хлористого тионила в 150 мл абс. бензола кипятят 6—7 ч. После отгонки растворителя и остатков хлористого тионила к оставшемуся хлорангидриду и 100 мл абс. бензола прибавляют по 0,022 моля амина и пиридина. Смесь кипятят 5—6 ч, затем после охлаждения добавляют воду, экстрагируют водный слой бензолом, а экстракт промывают 6% соляной кислотой. После отгонки растворителя кристаллы осаждают растиранием из эфира (табл.). ТСХ, подвижная фаза—бензол-ацетон (4:1). R_f 0,5—0,7.

Гидрохлориды 3-(2-гидрокси-3-метоксифенил)-3-фенил-*N*-(арилалкил)пропиламино в (IX—XIII). К раствору 0,03 моля АГЛ, 100 мл абс. эфира прибавляют раствор 0,01 моля амида IV—VIII в абс. эфире. Смесь нагревают 10—12 ч, затем при охлаждении разлагают 10 мл воды. Осадок на фильтре промывают эфиром, растворитель отгоняют, а из оставшегося маслообразного продукта получают гидрохлорид, очищенный из смеси эфир-ацетон (табл.). ТСХ, подвижная фаза—бензол-ацетон (7:4), пары аммиака. R_f 0,6—0,7.

ԱՐԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱՇԱՆՑՑԱԼՆԵՐԸ

XIX. ՄԻ ՔԱՆԻ 3-(2-ՕՔՍԻ-3-ՄԵՔՈՔՍԻՖԵՆԻԼ-*N*-(ԱՐԻԱԿԻԼ) ՊՐՈՊԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԵՐՅՁԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԿՆԵՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Մ. Գ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԿԱՆՏՐԻԿՅԱՆ Լ Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Դարչնաթվի էսթերի կոնդենսացումով գլայակոլի հետ ստացված է 8-մեթոքսի-4-ֆենիլ-3, 4-դիհիդրոկոմարին: Վերջինիս օճառացումով ստացված է համապատասխան թթուն: Վերջինիս քլորանհիդրիդը փոխազդելով արիլ-ալկիլամինների հետ վերածված է ամիդների, որոնք վերականգնված են մինչև երկրորդային ամիններ:

DERIVATIVES OF ARYLALKYLAMINES

XIX. SYNTHESIS OF SOME 3-(2-HYDROXY-3-METHOXYPHENYL)-3-PHENYL-N-(ARYLALKYL)PROPYLAMINES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

R. S. BALAYAN. M. G. AKOPIAN. A. A. KALTRIKIAN and E. A. MARKARIAN

The corresponding amides have been obtained by the condensation of 3-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-phenylpropionic acid chloride with arylalkylamines. These amides then have been reduced to the corresponding secondary amines.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, А. В. Казарян, Арм. хим. ж., 22, 325 (1969).
2. Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, О. М. Авакян, А. А. Калтрикян, Авт. свид. СССР № 696009 (1979), Бюлл. изобр. № 41 (1979); Англ. пат. № 1541197 (1979).
3. Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, Арм. хим. ж., 32, 673 (1979).
4. О. М. Авакян, А. А. Калтрикян, Биол. ж. Армении, 32 (2), 142 (1979).
5. Л. Беллами, Инфракрасные спектры молекул, ИЛ, М., 1957.
6. О. М. Авакян, Биол. ж. Армении, 21, 6 (1968).
7. R. Moravitz, A. Zahn, Deutsch. Arch. Klin. Med., 116, 364 (1979).
8. Н. В. Каверина, Фармаколог. и токсиколог., 2, 39 (1958).

Армянский химический журнал, т. 36, № 10, стр. 657—664 (1983 г.)

УДК 547.312+547.384

РЕАКЦИИ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

СХ. РЕГИОСЕЛЕКТИВНАЯ ГИДРАТАЦИЯ ТРОЙНОЙ СВЯЗИ НЕКОТОРЫХ ЕНИНОВЫХ γ -КЕТОНОВ И ДИЕНИНОВ

А. П. ХРИМЯН, Г. М. МАКАРЯН и Ш. О. БАДАНЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 11 XI 1982

Показано, что катализируемая сернистой ртутью кислотная гидратация ениновых γ -кетонров приводит к непредельным γ -дикетонам. Региоселективно, с образованием 2,5-длен-4-онов, гидратируются также 6-замещенные 2-метил-1,5-гептадлен-3-ины. В отличие от этого несопряженный 2-метил-1,6-гептадлен-3-ин образует смесь кетонров.

Библ. ссылки 13.

Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению направления гидратации тройной связи енинов, вопрос об ориентации присоединения часто решается с помощью эмпирических правил, не объясняемых электронными эффектами заместителей [1—3]. Так, до сих пор отсутствует приемлемое объяснение образования изопроненилкетонров при гидратации изопроненилалкилацетиленов и пропенилкетонров в случае винилалкилацетиленов [2].

С целью получения дополнительной информации о возможной зависимости региохимии гидратации енинов от электронных эффектов за-