

13. К. Hideo, A. Jkuo, K. Ryonosuke, H. Katum, J. Med. Chem., 10, 411 (1967).
14. В. А. Корнер, А. А. Петров, ЖОХ, 30, 1, 918 (1960).
15. А. Т. Бабалян, К. Ц. Тагмязян, Э. С. Ананян, Г. Т. Бабалян, Арм. хим. ж., 19, 366 (1966).
16. С. А. Вартамян, Ш. О. Бадамян, Изв. АН Арм.ССР, 15, 231 (1962).
17. М. Е. Вреннан, Р. Н. Moss, H. Schutze, E. L. Yeukey, Фр. пат. № 2313378 (1977); РЖХ, 1978, № 7, 0181П.
18. Е. Т. Головин, Ю. И. Семенова, М. А. Передрева, В. М. Быстров, Изв. вузов, Химия и хим. технология, 10, 888 (1967).
19. К. Tuda, S. Hukusima, A. Oguri, J. Pharm. Soc. Japan, 61, 69 (1941); С. А. 36, 3154³ (1942).
20. С. Mannich, W. Hof, Arch. Pharm., 265, 589 (1927); С. А. 22 (1), 590⁸ (1928).

Армянский химический журнал, т. 36, № 7, стр. 451—456 (1983 г.)

УДК 547—471.1

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

XVIII. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ 3-[2-ГИДРОКСИ-4(ИЛИ 5)-МЕТИЛФЕНИЛ]-3-ФЕНИЛ-Н- (АРИЛАЛКИЛ) ПРОПИЛАМИНОВ

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

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

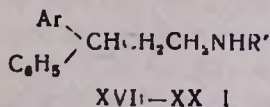
Поступило 16 IV 1982

Конденсацией метилового эфира коричной кислоты с *мета*- или *пара*-крезолами получены 6-(или 7)-метил-4-фенил-3,4-дигидрокумарины. Взаимодействием последних с арилалкиламинами выделены соответствующие амиды, восстановленные до вторичных аминов.

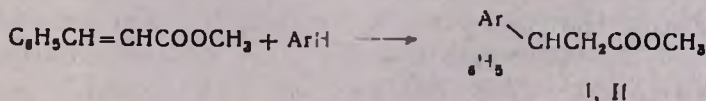
Табл. 2, библи. ссылок 9.

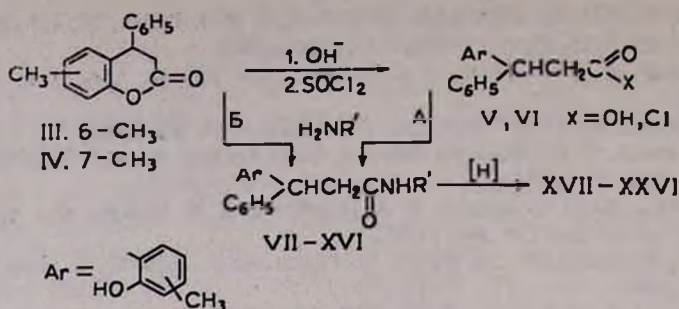
В ранее опубликованных работах [1—5] сообщалось о высокой биологической активности замещенных диарилпропиламинов, содержащих в одном из бензольных колец метильную или гидроксильную группы [1, 2].

Целью настоящей работы явился синтез соединений XVII—XXVI, сочетающих обе указанные группы.



Амины XVII—XXVI получены по следующей схеме:





Взаимодействием эфира коричной кислоты с *m*- или *p*-крезолами в присутствии треххлористого алюминия получены 6 (или 7)-метил-4-фенил-3,4-дигидрокумарины (III, IV), что подтверждает орто-ориентацию в реакции арилирования [4, 6].

В ИК спектрах перегнанных продуктов III, IV, помимо поглощения лактонного карбонила в области $1740\text{--}1750\text{ см}^{-1}$, обнаружена широкая полоса поглощения в области $3200\text{--}3500\text{ см}^{-1}$, характерная для ассоциированной гидроксильной группы. В ПМР спектрах, помимо сигналов, характерных для кумаринов III, IV, присутствуют также сигналы протонов для эфирной группы при 3,40 м. д. (C-3H) и гидроксильной при 6,45 м. д. (C-1H), что свидетельствует о наличии наряду с кумаринами III, IV эфиров I, II, которые образуются в ходе реакции и циклизуются при перегонке в III, IV, оставаясь в виде незначительной примеси. Освободиться от I, II можно как обработкой смеси 10% раствором гидроксида натрия, так и перекристаллизацией.

Эфиры I и II, синтезированные из кислот V, VI, идентичны примесям в III и IV (R_f , 0,5; R_f , 0,7).

У очищенных кумаринов III, IV в ИК и ПМР спектрах отсутствуют сигналы протонов и полосы поглощения, характерные для эфирной и гидроксильной групп. Строение III, IV подтверждено как данными масс-спектров ($M^+ = 238$), так и сравнением с известными образцами [7]. Кумарины III, IV щелочным омылением переведены в гидроксикислоты V, VI, имеющие в ИК спектрах поглощение в области $2600\text{--}2750\text{ см}^{-1}$, характерное для внутримолекулярной водородной связи в оксикислотах [8]. Амиды VII—XVI получены двумя путями: непосредственной конденсацией кумаринов III, IV с арилалкиламинами и взаимодействием последних с хлорангидридами кислот V, VI ($\text{X}=\text{Cl}$). Строение амидов VII—XVI установлено физико-химическими методами. Следует отметить, что путь «А» предпочтительнее из-за более высоких выходов продуктов, сокращения числа стадий синтеза и выделения в основном кристаллических продуктов. Восстановлением амидов VII—XVI алюмогидридом лития получены соответствующие вторичные амины XVII—XXVI. Чистота амидов VII—XVI и аминов XVII—XXVI проверена ТСХ, а строение подтверждено ИК спектрами. В спектрах VII—XVI имеются поглощения в областях $1620\text{--}1635\text{ (C=O)}$ и $3100\text{--}3400\text{ см}^{-1}$ (NH—OH ассоц.), а XVII—XXVI — $3200\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ (NH—OH ассоц.).

Изучали действие гидрохлоридов XVII—XXVI на α -адренорецепторы и проведение возбуждения через постганглионарные симпатические нервы семявыносящего протока по методу [9]. Препараты испытывались в конечной концентрации 0,05 м. Установлено, что все соединения обладают выраженным α -адреноблокирующим действием, которое наиболее ярко выражено у 3-[2-гидрокси-4 (или 5)-метилфенил]-3-фенил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]пропиламинов (XVIII, XXIII), следовательно, активность не зависит от положения метильного заместителя. В то же время XVII—XXVI несколько уступают по активности моногидроксипроизводным [1—5], т. е. введение дополнительной метильной группы в сочетании с гидроксильной на активности существенно не отразилось.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, ПМР—на «Вариан Т-60», ТСХ XVII—XXVI проводилась на закрепленном слое КСК, I—VI и VII—XVI—на силиколовых пластинках.

6 (или 7)-Метил-4-фенил-3,4-дигидрокумарины III, IV. К 20 г (0,15 моля) треххлористого алюминия в 200 мл нитробензола прибавляют 13 г (0,12 моля) соответственно *м*- или *п*-крезола, а через 30 мин 20 г (0,12 моля) метилового эфира коричной кислоты при 15—20°. Смесь нагревают 10—12 ч при 70—75°, охлаждают. Разлагают 50 г толченого льда, перемешивают 30 мин и добавляют разбавленную (1:1) соляную кислоту (170—200 мл) до растворения образовавшегося осадка. Экстрагируют эфиром, отгоняют растворитель, остаток перепоняют в вакууме. ТСХ, подвижная фаза бензол-ацетон (4:1).

III (6-CH₃). Выход 17,40 г (59,4%), т. перегонки 170—190°/3—4 мм, т. пл. 80—82° (из метанола) [7]. R_f 0,7*.

IV (7-CH₃). Выход 15,7 г (53,4%), т. перегонки 190—210°/3—мм, т. пл. 120—123° (из метанола) [7]. R_f 0,7*.

3-[2-Гидрокси-4 (или 5)-метилфенил]-3-фенилпропионовые кислоты V, VI. К 12 г (0,05 моля) кумарина III или IV прибавляют 3 г (0,75 моля) гидроокиси натрия в 17 мл воды. Смесь кипятят 9—10 ч до получения однородной массы, затем охлаждают, разбавляют водой, экстрагируют эфиром и из водного слоя осаждают кислоту разбавленной соляной кислотой (1:1). Кислоты V, VI очищены перекристаллизацией из смеси спирт-вода (1:1). ТСХ, подвижная фаза бензол-ацетон (7:3). V (4-CH₃). Выход 10 г (77,5%), т. пл. 135—137°. Найдено %: С 75,30; Н 6,00. C₁₆H₁₆O₃. Вычислено %: С 75,00; Н 6,25, R_f 0,8. VI (5-CH₃). Выход 10,8 г (83,7%), т. пл. 105—107°. Найдено %: С 75,37; Н 6,05. C₁₆H₁₆O₃. Вычислено %: С 75,00; Н 6,25. R_f 0,6.

N-Арилалкиламиды 3-[2-гидрокси-4 (или 5)-метилфенил]-3-фенилпропионовых кислот VII—XVI. а) Смесь 8 г (0,031 моля) кислоты V или VI и 5 мл хлористого тионила в 200 мл абс. бензола кипятят 6—7 ч. После отгонки растворителя и избытка хлористого тионила к оставше-

* После перекристаллизации.

мусья хлорангидриду в 100 мл абс. бензола прибавляют по 0,031 моля амина и пиридина. Смесь кипятят 7—8 ч, после охлаждения добавляют воду, экстрагируют водный слой бензолом, а экстракт промывают 5% соляной кислотой до кислой реакции, затем водой. После отгонки растворителя маслообразный остаток кристаллизуют из эфира.

б) Смесь 0,009 моля кумарина III и IV и 0,009 моля соответствующего амина кипятят в бензоле 5—6 ч, отгоняют растворитель и из остатка осаждают амид VII—XVI (табл. 1), который на фильтре промывают эфиром. ТСХ, подвижная фаза бензол-ацетон (4:3). R_f 0,6—0,7.

Таблица 1

N-Арилалкиламиды 3-[2-гидрокси-4 (или 5)-метилфенил]-3-фенилпропионовых кислот VII—XVI

№	Пол. CH_3	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %		
					C	H	N	C	H	N
VII	4- CH_3	$\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ CH_3	91	152—155	80,01	7,49	4,04	80,32	7,27	3,85
VIII	4- CH_3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)_2$	83	133—135	74,25	7,35	3,49	74,40	6,96	3,34
IX	4- CH_3	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ CH_3	80	120—123	80,26	7,54	3,86	80,59	7,49	3,60
X	4- CH_3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	73	101—102	83,28	6,92	3,55	82,82	6,84	3,11
XI	4- CH_3	$\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ CH_3	84	113—115	78,09	7,12	3,17	77,76	7,12	3,02
XII	5- CH_3	$\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ CH_3	66	142—143	80,20	7,04	3,88	80,32	7,27	3,85
XIII	5- CH_3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)_2$	81	82—83	74,51	6,96	3,69	74,40	6,96	3,34
XIV	5- CH_3	$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ CH_3	72	102—104	80,28	7,60	3,77	80,54	7,49	3,60
XV	5- CH_3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	87	186—188	82,78	6,74	3,25	82,82	6,94	3,11
XVI	5- CH_3	$\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ CH_3	63	маслообр.	77,54	7,32	2,88	77,76	7,12	3,02

Гидрохлориды 3-[2-гидрокси-4 (или 5)-метилфенил]-3-фенил-N-(арилалкил) пропиламинов XVII—XXVI. К раствору 0,03 моля АГЛ в 100 мл абс. эфира прибавляют раствор 0,01 моля амида VII—XVI в абс. эфире. Смесь нагревают 10—12 ч, а затем при охлаждении разлагают 10—15 мл воды. Осадок на фильтре промывают эфиром, а остаток после отгонки растворителя переводят в гидрохлорид (табл. 2). Гидрохлориды перекристаллизовывают из ацетона. ТСХ, подвижная фаза бензол-ацетон (7:4), пары аммиака. R_f 0,6—0,7.

Гидрохлориды 3-[2-гидрокси-4(или 5)-метилфенил]-3-фенил-N(арилалкил)-пропиламинов XVII—XXVI

№	Пол. CH ₃	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Вычислено, %		Найдено, %	
					Cl	N	Cl	N
XVII	4-CH ₃	CHCH ₂ C ₆ H ₅	74	246—249	8,93	3,53	8,62	3,01
XVIII	4-CH ₃	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ (OCH ₃) ₂	80	136—137	8,03	3,16	8,30	2,92
XIX	4-CH ₃	CHCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	86	168—170	8,65	3,41	8,55	3,70
		CH ₂						
XX	4-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	49	160—165	7,52	2,96	7,04	3,3
XXI	4-CH ₃	CHCH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	52	160—163	7,30	2,88	7,60	2,76
		CH ₂						
XXII	5-CH ₃	CHCH ₂ C ₆ H ₅	80	246—248	9,00	3,58	8,93	3,53
		CH ₂						
XXIII	5-CH ₃	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ (OCH ₃) ₂	79	165—167	8,03	3,16	7,77	3,32
XXIV	5-CH ₃	CHCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	56	176—178	8,65	3,41	8,95	3,65
		CH ₂						
XXV	5-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	56	167—168	7,52	2,96	7,23	2,66
XXVI	5-CH ₃	CHCH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	64	172—175	7,30	2,88	7,15	2,40
		CH ₂						

ԱՐԻԼԱԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XVIII. ՄԻ ՔԱՆԻ 3-[2-ՕՔՍԻ-4 (ԿԱՄ 5)-ՄԵՔԻԼՖԵՆԻԼ]-3-ՖԵՆԻԼ-N-(ԱՐԻԼԱԿԻԼ)-ՊՐՈՊԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՁԱՐՄԱԿՈՐԳԻԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Մ. Գ. ՀԱԿՈՔՅԱՆ, Ա. Ա. ԿԱԼՏՐԻԿՅԱՆ,
Հ. Մ. ԱՎԱԿՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐԻԱՆ

Դարչնաթթվի մեթիլային էսթերի և մետա- կամ պարա- կրեզոլների կոնդենսմամբ ստացված են 6- (կամ 7)- մեթիլ-4-ֆենիլ-3,4-դիհիդրոկոմարիններ, որոնց փոխազդմամբ արիլալկիլամինների հետ ստացված են համապատասխան ամիդներ և վերականգնված են մինչև երկրորդային ամիններ:

ARYLALKYLAMINE DERIVATIVES

XVIII. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF SOME 3-[2-HYDROXY-4(OR-5)METHYLPHENYL]-3-PHENYL-N-(ARYLALKYL)-PROPYLAMINES

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

6-(or 7)-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarines have been synthesized by the condensation of methyl cinnamate with meta or para-cresols.

soles. The coumarine derivatives thus obtained have been further converted to amides by the interaction with arylalkylamines. These amides were then 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, Англ. пат. № 1541197 (1979).
3. Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, О. М. Авакян, А. А. Калтрикян, Авт. свид. СССР № 696009 (1979), Бюлл. изобр. № 41 (1979).
4. Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, Арм. хим. ж., 32, 673 (1979).
5. О. М. Авакян, А. А. Калтрикян, Биол. ж. Армении, 32, 142 (1978).
6. Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, Авт. свид. СССР № 572045 (1977), Бюлл. изобр. № 4 (1979).
7. I. D. Simpson, M. Stephen, J. Chem. Soc., 53, 1382 (1956).
8. Л. Беллами, Инфракрасные спектры молекул, ИЛ, М., 1957.
9. О. М. Авакян, Биол. ж. Армении, 21, 6 (1968).

Армянский химический журнал, т. 36, № 7, стр. 456—463 (1983 г.)

УДК 541.124+547.314+661.185.23.3.

О СИНТЕЗЕ И ПРЕВРАЩЕНИЯХ АДДУКТА ТРИБУТИЛФОСФИНА С ФЕНИЛАЦЕТИЛЕНОМ

Г. Ц. ГАСПАРЯН, Г. Г. МИНАСЯН, А. М. ТОРГОМЯН,
М. Ж. ОВАКИМЯН и М. Г. ИНДЖИКЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 12 III 1982

Установлено, что трибутилфосфин реагирует с фенилацетиленом при 120° с образованием окрашенного аддукта, которому приписана структура либо фосфобетайна с отрицательным зарядом на β-углеродном атоме, либо его мезомерной формы—трехчленного гетероцикла с пятиковалентным атомом фосфора.

Осуществлены реакции аддукта с некоторыми электрофилами—бромистоводородной кислотой, бромистыми метилом, аллилом, кротилом и хлористым ацетилом.

Показано, что во всех случаях образуются два продукта, соответствующие двум бетайновым структурам с фенильным заместителем в α- или β-положении. Полученные данные свидетельствуют либо об образовании двух изомерных бетайнов, либо о том, что мы имеем дело не с биполярными соединениями, а с трехчленным гетероциклом фосфорановой структуры, разрывающимся электрофилами по двум направлениям.

Библ. ссылок 7.

Ранее нами было установлено, что трибутилфосфин с саморазогреванием реагирует с алкоксиацетиленами с образованием окрашенных аддуктов, которым было приписано строение либо фосфобетайнов с отрицательным зарядом на β-углеродном атоме, либо их более стабильных изомеров с пятиковалентным атомом фосфора в трехчленном гетероцикле [1, 2].

