

ԱՐԻՆՍՈՒՆՆԱԹՔՎԻ ԱՇԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XVII. N[γ -(4-N',N'-երկսեղակակալստ սոուլստոուլսեուլ)ակուլ]
ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵՑ

Լ. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ և Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

4-Ալկօքսիբենզոյական թթվի ամիդների և ընդհանուր առմամբ 4-ալկօքսիբենզոյական թթվի սուլֆոնաթթուների սուլֆոնաթթուների ամիդների և ընդհանուր առմամբ 4-ալկօքսիբենզոյական թթվի սուլֆոնաթթուների ամիդների սինթեզը:

ARYLSULFONIC ACID DERIVATIVES

XVII. SYNTHESIS OF N[γ -(4-N',N'-DISUBSTITUTED
SULFAMOYLPHENYL)ALKYL]AMIDES OF 4-ALKOXYBENZOIC ACIDS

L. A. GRIGORIAN, M. H. KALDRIKIAN and R. V. PARONIKIAN

By sulfochlorination of 4-alkoxybenzoic acids the corresponding sulfonylchlorides have been obtained and then have been converted into N[γ -(4-N',N'-disubstitutedsulfamoylphenyl)alkyl]-amides under the action of amines.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Григорян Л. А., Калдрикиян М. А., Пароникян Г. М., Акопян Л. Г. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 11, с. 722.
2. Засосов В. А. — Сборник трудов ВНИХФИ, М., 1971, с. 105.
3. Gagin Fb., Behesl E. — Farmacia, 1969, v. 17, p. 169.
4. Калдрикиян М. А., Геболян В. А., Тер-Захарян Ю. З., Пароникян Р. В. — Хим.-фарм. ж., 1984, т. 18, № 1, с. 58.
5. Miller E., Sprague J. M., Kissinger L. W., Meburney L. F. M. — J. Am. Chem. Soc., 1940, v. 62, p. 2039.

Армянский химический журнал, т. 42, № 4, стр. 240—244 (1989 г.)

УДК 547.533+547.574+547.811

СИНТЕЗ ОМЕШАННЫХ ТЕТРАГИДРОПИРАНИЛАРИЛАМИНОВ

Н. С. АРУТЮНЯН, К. М. ГАРИБЯН, Т. О. АСАТРЯН,
А. О. ТОСУНЯН и Л. А. АКОПЯН

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

Поступило 26 V 1987

Исходя из аминов тетрагидропиранового ряда взаимодействием с ароматическими альдегидами и кетоном с последующим восстановлением боргидридом натрия осуществлен синтез соответствующих гетерилариламинов

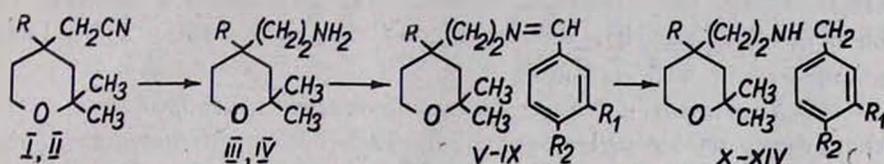
Табл. 1, библиограф. ссылки 3.

В патентной литературе описан синтез биологически активного соединения—верапамила [11], коронарорасширяющего средства, применяю-

щегося для профилактики приступов и длительного лечения коронарной недостаточности.

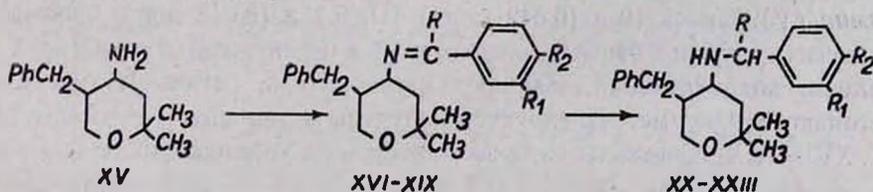
Нами синтезированы соединения X—XIV, которые являются полупродуктами синтеза аналогов этого соединения, содержащие в аминном фрагменте тетрагидропирановое ядро с целью сравнения их биологических свойств.

В предыдущей работе [2] было сообщено о препаративном методе получения 2,2-диметил-4-бензил(фенил)-4-тетрагидропиранацетонитрилов (I, II). При восстановлении соединений I, II с помощью алюмогидрида лития (АГЛ) образуются 2,2-диметил-4-бензил(фенил)-4-β-аминоэтилтетрагидропираны (III, IV). Взаимодействие последних с алкокси-, гидроксизамещенными ароматическими альдегидами привело к шиффовым основаниям V—IX. Восстановлением азометинов V—IX эквимолярным количеством боргидрида натрия (БГН) в метаноле получены амины X—XIV по схеме:



- I, III. R=Ph; II, IV. R=CH₂Ph; V, X. R=Ph, R₁=H, R₂=OCH₃;
 VI, XI. R=Ph, R₁=H, R₂=OH; VII, XII. R=Ph, R₁=R₂=OCH₃;
 VIII, XIII. R=Ph, R₁=OCH₃, R₂=OH; IX, XIV. R=CH₂Ph, R₁=R₂=OCH₃.

Аналогично исходя из амина XV [3] его взаимодействием с ароматическими альдегидами и *p*-метоксиацетофеноном синтезированы азометины XVI—XIX, восстановление которых БГН привело к аминам XX—XXIII.



- XVI, XX. R=H, R₁=R₂=OCH₃; XVII, XXII. R=R₁=H, R₂=OCH₃;
 XVIII, XXIII. R=CH₂, R₁=OCH₃, R₂=H; XIX, XXIII. R=H, R₁=OCH₃, R₂=OH.

Биологические исследования солей X—XIV и XX—XXIII показали, что соединения XI—XIII в дозе 3 мг/кг проявляют слабую коронарорасширяющую активность (20—30%), а соединение XXIII в дозе 0,1 мг/кг при внутривенном введении увеличивает объемную скорость коронарного кровотока на 50—60%.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20, масс-спектры—на МХ-1320, ПМР—на «Varian T-60» в CD₃OD и CCl₄ (внутренний стандарт ТМС). ТСХ выполнена на пластинках «Silufol UV-254», элюенты: а)

ТГФ: этанол: гексан, 1 : 2 : 1; δ) этанол: гексан, 1 : 2. Проявитель—пары йода.

2,2-Диметил-4-фенил-4-β-аминоэтилтетрагидропиран (III). К охлажденному в бане со льдом раствору 4 г (0,1 моля) алюмогидрида лития (АГЛ) в 100 мл сухого эфира по каплям прибавляют раствор 13 г (0,056 моля) нитрила I в 100 мл сухого эфира. По окончании реакции при интенсивном перемешивании, продолжая охлаждение реакционной массы, последовательно прибавляют 4 мл воды, 4 мл 15% раствора едкого натра и 12 мл воды. Эфирный раствор сливают с осадка, последний несколько раз промывают эфиром, эфирные растворы объединяют, отгоняют эфир, а затем—в вакууме амин III. Выход соединения III 11 г (83%), т. кип. 136°/1 мм, n_D^{20} 1,5400. Найдено %: С 77,20; Н 9,90; N 5,85. $C_{15}H_{23}NO$. Вычислено %: С 77,18; Н 9,93; N 5,99. R_f 0,56 (хлороформ:метанол, 5:1). ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1600, 1610 (C=C аром.), 3300 (NH₂). ПМР спектр (в CCl₄), $\delta, \text{м. д.}$: 1,0 с (2H, NH₂), 1,20 с (3H, 2-CH₃e), 0,80 с (3H, 2-CH₃a), 1,4—2,8 м (8H, 3,5-CH₂, CH₂CH₂NH₂), 3,80 м (2H, 6-CH₂), 7,30 с (5H, C₆H₅). Гидрохлорид, т. пл. 215° (этанол).

2,2-Диметил-4-бензил-4-β-аминоэтилтетрагидропиран (IV). Аналогично из 4 г (0,1 моля) АГЛ, 12 г (0,05 моля) нитрила II получено 9 г (74%) амина IV, т. кип. 150—153°/2 мм, n_D^{20} 1,5370. Найдено %: С 77,55; Н 10,0; N 5,60. $C_{16}H_{23}NO$. Вычислено %: С 77,68; Н 10,18; N 5,65. R_f 0,51 (хлороформ:метанол, 5:1). ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1600—1610 (C=C аром.), 3300 (NH₂). ПМР спектр (в CDCl₃), $\delta, \text{м. д.}$: 1,30 с [6H, 2-(CH₃)₂], 1,40—1,80 м (4H, 3,5-CH₂), 3,00 м (4H, CH₂C₆H₅, CH₂NH₂), 3,80 м (2H, 6-CH₂), 7,30 с (5H, C₆H₅), 8,8 с (2H, NH₂).

β-(2,2-Диметил-4-фенил-4-тетрагидропиранилэтил)-п-метоксибензальдимин (V). Смесь 10 г (0,042 моля) III, 5,7 г (0,042 моля) анисового альдегида и 60 мл бензола нагревают 3 ч с ловушкой Дина-Старка до полного водоотделения. Удаляют растворитель, остальную массу перегоняют в вакууме*. Аналогично получены остальные альдимины VI—IX, XVI—XIX, константы которых приведены в таблице. ИК спектр соед. V, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1590, 1600 (C=C аром.), 1620 (C=N), ПМР спектр (в CCl₄), $\delta, \text{м. д.}$: 0,6 с и 1,15 с (по 3H, 2CH₃), 1,2—2,6 м (6H, 3,5-CH₂, =NCH₂CH₂); 3,1 м (2H, NCH₂); 3,75 с (3H, OCH₃); 3,55—3,8 м (2H, 6-CH₂); 6,7—7,6 (4H, C₆H₄); 7,3 с (5H, C₆H₅); 7,9 с (1H, CH=N).

β-(2,2-Диметил-4-фенил-4-тетрагидропиранилэтил)-п-метоксибензиламин (X). К раствору 4,2 г (0,012 моля) V в 20 мл метанола при перемешивании добавляют по порциям 0,45 г (0,012 моля) БГН так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 20°. Затем реакционную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, отгоняют метанол, подщелачивают конц. раствором едкого натра, экстрагируют эфиром.

* В случае гидроксипроизводного (в аром. ядре) после кипячения реакционную массу охлаждают, подщелачивают 10% раствором соды, экстрагируют этилацетатом и кристаллизуют в гексане.

Соединения V—XIV, XVI—XXIII

Таблица

Соединение	R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. кип., °C/мм (т. пл., °C)	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Т. пл.* гидрохлорида (окс)
						C	H	N		C	H	N	
V	Ph	H	OCH ₃	66,8	242/3	78,60	8,40	3,85	C ₂₃ H ₂₉ NO ₂	78,59	8,32	3,99	—
VI	Ph	H	OH	81,6	(163)	77,94	7,91	4,14	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂	78,30	8,06	4,15	232
VII	Ph	OCH ₃	OCH ₃	88,5	262/3	75,36	8,30	3,80	C ₂₄ H ₃₁ NO ₃	75,56	8,19	3,87	—
VIII	Ph	OCH ₃	OH	31,5	(гигр.)	75,32	8,00	3,65	C ₂₃ H ₂₉ NO ₃	75,17	7,95	3,81	—
IX	CH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	87,0	270/4	75,60	8,25	3,30	C ₂₅ H ₃₃ NO ₃	75,91	8,41	3,54	—
X	Ph	H	OCH ₃	84,6	(112)	78,27	8,67	4,10	C ₂₃ H ₃₁ NO ₂	78,15	8,84	3,96	195
XI	Ph	H	OH	85,2	(114)	77,30	8,20	4,15	C ₂₂ H ₂₉ NO ₂	77,81	8,61	4,13	141
XII	Ph	OCH ₃	OCH ₃	87,0	260/4	75,40	8,86	3,58	C ₂₄ H ₃₃ NO ₃	75,16	8,67	3,65	95
XIII	Ph	OCH ₃	OH	80,0	(гигр.)	74,90	8,35	3,68	C ₂₃ H ₃₁ NO ₃	74,76	8,46	3,79	152
XIV	CH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	83,5	267/4	75,25	8,70	3,70	C ₂₅ H ₃₃ NO ₃	75,53	8,87	3,52	173
XVI	H	OCH ₃	OCH ₃	54,2	240/3	74,90	8,00	3,95	C ₂₃ H ₂₉ NO ₃	75,17	7,95	3,81	—
XVII	H	H	OCH ₃	65,0	246/8	78,10	7,88	4,22	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂	78,30	8,06	4,15	—
XVIII	CH ₃	H	OCH ₃	35,3	210/9	78,44	8,46	4,00	C ₂₃ H ₂₉ NO ₃	78,59	8,32	3,98	—
XIX	H	OCH ₃	OH	85,7	(гигр.)	74,82	7,67	4,10	C ₂₂ H ₂₇ NO ₃	74,76	7,70	3,96	—
XX	H	OCH ₃	OCH ₃	80,0	266/3	74,50	8,66	4,03	C ₂₃ H ₃₁ NO ₃	74,76	8,96	3,79	122
XXI	H	H	OCH ₃	98,0	215/2	78,00	8,70	4,18	C ₂₂ H ₂₉ NO ₂	77,84	8,61	4,13	(192)
XXII	CH ₃	H	OCH ₃	98,0	—	78,04	8,97	3,86	C ₂₃ H ₃₁ NO ₂	78,15	8,84	3,96	258
XXIII	H	OCH ₃	OH	96,5	(139)	74,43	8,10	4,07	C ₂₂ H ₂₉ NO ₃	74,33	8,22	3,94	157

* Перекристаллизация из этанола.

После высушивания сульфатом магния отгоняют эфир, оставшуюся массу перегоняют в вакууме*. Аналогично получены амины X—XIV, XX—XXIII, константы которых⁵ приведены в таблице. ИК спектр соединения X: ν , см^{-1} : 1590, 1600 (C=C аром.), 3400 (NH). ПМР спектр (в CCl_4), δ , м. д.: 0,7 с и 1,2 с (по 3H, 2CH₂), 1,0 (1H, NH); 1,3—2,6 м (8H, NCH₂CH₂, 3,5-CH₂); 3,5 с (2H, PhCH₂N); 3,77 с (3H, OCH₃); 3,6—3,9 м (2H, 6-CH₂); 6,7—7,2 м (4H, C₆H₄); 7,3 с (5H, C₆H₅). M⁺ 353. R_f (XII), 0,30 (б); (XIII) 0,32 (б); (XX) 0,4 (а); (XXI), 0,54 (а); (XXII) 0,33 (б).

ՏԵՏՐԱԷԻԴՐՈՊԻՐԱՆԻԼԱՐԻԼ ԽԱՌԸ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ն. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Կ. Մ. ՂԱՐԻԲՅԱՆ, Տ. Օ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ,
Հ. Հ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ և Լ. Ա. ՀԱԿՈՅԱՆ

Իրականացված է խառը՝ տետրահիդրոպիրանային-արոմատիկ ամինների շարքի սինթեզ համապատասխան Շիֆֆի հիմքերը նատրիումի բորհիդրիդով վերականգնելով:

SYNTHESIS OF TETRAHYDROPYRANYL-ARYL AMINES

N. S. HAROUTYUNIAN, K. M. GHARIBIAN, T. O. ASSATRIAN,
H. H. TOSSUNIAN and L. A. HAKOPIAN

The synthesis of heterylarylamines of the title heterocyclic compound on the basis of the amines of tetrahydropyran series by interaction with aromatic aldehydes or ketones and subsequent reduction with NaBH_4 has been realized.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Машковский М. Д. — Лекарственные средства, М., Медицина, 1986, т. 1, с. 427.
2. Арутюнян Н. С., Гарибян К. М., Акопян Л. А., Тосунян А. О., Вартамян С. А., Чаушян К. А. — Арм. хим. ж., 1986, т. 39, № 7, с. 438.
3. Арутюнян Н. С., Акопян Л. А., Тосунян А. О., Григорян Г. Х., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 3, с. 191.

Армянский химический журнал, т. 42, № 4, стр. 244—251 (1989 г.)

УДК 547.313.4113 : 542.952.1 : 542.944.6.

ИЗОМЕРИЗАЦИЯ И ДЕГИДРОХЛОРИРОВАНИЕ ДИХЛОРБУТЕНОВ В ПРИСУТСТВИИ КИСЛОТ ЛЬЮИСА

Э. М. АСАТРЯН, В. О. КИРАКОСЯН, В. З. АГАЯН, В. В. СМИРНОВ,
А. Ц. МАЛХАСЯН и Г. Т. МАРТИРОСЯН

Научно-производственное объединение «Наирит», Ереван

Поступило 25 III 1987

Проведено количественное изучение изомеризации дихлорбутенов, а также взаимосвязи между процессами изомеризации и дегидрохлорирования в присутствии ка-