

2. Довлатян В. В., Гюльбудагян Л. Л., Амбарцумян Э. Н. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 6, с. 404.
3. Довлатян В. В., Элиазян К. А., Пивазян В. А., Акопян А. Г. — ХГС, 1989, № 5, с. 657.
4. Довлатян В. В., Гюльбудагян Л. Л., Амбарцумян Э. Н. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 6, с. 399.

Армянский химический журнал, т. 43, № 10, стр. 672—678 (1990 г.)

УДК 547—471.1

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

XXVI. АРИЛИРОВАНИЕ ЭФИРА КОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ ФТОРБЕНЗОЛОМ И *o*-БРОМФЕНОЛОМ

Р. С. БАЛАЯН, Э. Л. АСОЯН, А. В. ПОГОСЯН и Э. А. МАРҚАРЯН

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

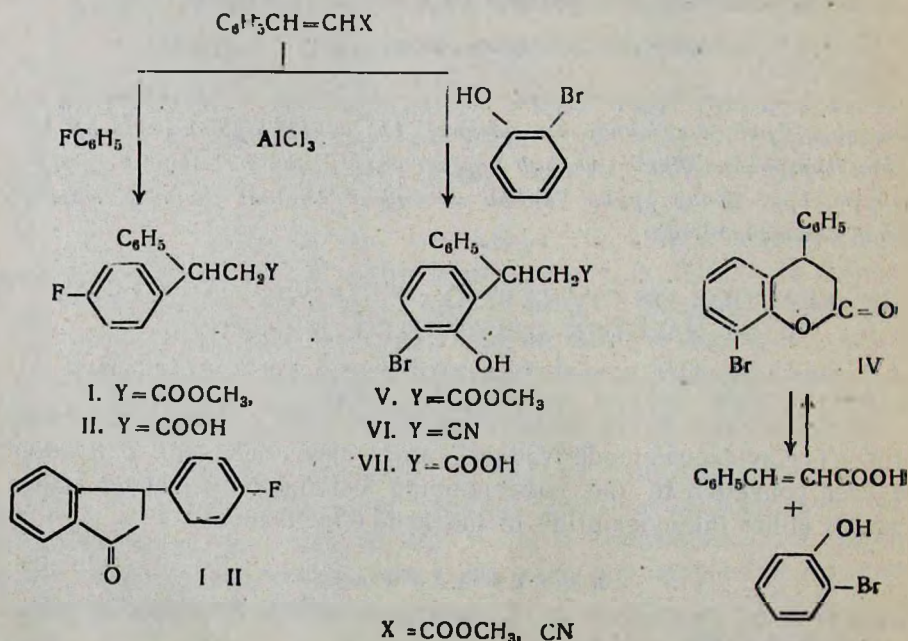
Поступило 11 VII 1989

Изучено арилирование эфира коричной кислоты фторбензолом и *o*-бромфенолом. На основе полученных кислотных компонентов синтезированы амиды, восстановленные в соответствующие амины. Изучена симпато- и адренолитическая активность последних.

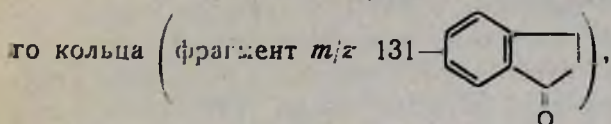
Табл. 2, библи. ссылок 8.

В продолжение поиска биологически активных веществ, действующих на сердечно-сосудистую систему, в ряду арилалкиламинов [1—2] синтезированы амины XVI—XIX, содержащие в одном из ароматических ядер атом галогена.

Синтез соединений I—VII осуществлен по следующей схеме:



Арилированием метилового эфира коричной кислоты фторбензол в присутствии треххлористого алюминия выделено два продукта: метиловый эфир (3-*n*-фторфенил)3-фенилпропионовой кислоты (I) и 3(*n*-фторфенил)индан-1-он (III). Исследование масс-спектра III показало, что циклизация протекает за счет незамещенного бензольного кольца

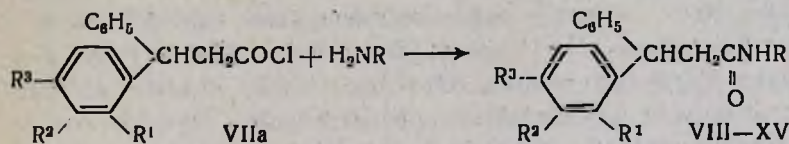


В масс-спектре III выявлено также наличие пика с m/z 258, характерного для эфира I, присутствующего в виде примеси.

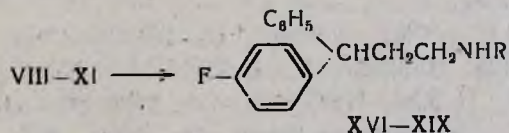
При взаимодействии метилового эфира, а также нитрила коричной кислоты с *o*-бромфенолом выделены в качестве основных продуктов в первом случае 8-бром-4-фенил-3,4-дигидрокумарин (IV) с примесью эфира V, во втором — с невысоким выходом нитрил 3-(3-бром-2-гидрокси)фенил-3-фенилпропионовой кислоты (VI). Кумарин IV получен также взаимодействием коричной кислоты с *o*-бромфенолом в кислой среде (40%). Омылением соединений I, IV, V и VI получены соответствующие кислоты II, VII, строение которых подтверждено ИК, ПМР и масс-спектрами. Таким образом, отметив распространение орто-ориентирующего влияния гидроксильной группы [3] при арилировании олефинов и на галоидзамещенные фенолы, следует заметить, что выход целевого продукта значительно понижается по сравнению с фенолом, что объясняется -J эффектом галоида.

Положение атому фтора приписано согласно литературным данным [4, 5].

Взаимодействием кислотного и аминного компонентов получены амиды VIII—XV.



При восстановлении амидов XII—XV, содержащих атом брома, получаются смеси соединений с частично элиминированным бромом [6], которые не удалось разделить, а восстановлением VIII—XI — амины XVI—XIX.



Чистота амидов и аминов проверена ТСХ, строение подтверждено ИК спектрами.

Изучено действие гидрохлоридов XVI—XIX на α -адренорецепторы и проведение возбуждения через постганглионарные симпатические нервы семявыносящего протока крысы по методу (7) в конеч-

ной концентрации 0,05 м.м. Установлено, что соединения XVI—XIX обладают выраженным симпатолитическим и адреноблокирующим действием. Так, их 60-минутная инкубация с органом блокирует проведение возбуждения через симпатические нервы на 30—88%, с диапазоном блокирующего влияния на α -адренорецепторы—69—99%. Максимальные активности выявлены у XVIII, у которого в опыте на кошке в дозе 10 и 50 мг/кг проявилось адреносенсибилизирующее действие, увеличилась реакция мигательной перепонки и прессорная реакция на норадреналин. При дозе 50 мг/кг сильно сократилась мигательная перепонка. В дозе 100 мг/кг наступила смерть животного.

Таким образом, фторзамещенные арилалкиламины, будучи более токсичными, не превышают активности ранее синтезированных арилалкиламинов [1—2].

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре «UR-20» в вазелиновом масле, ПМР спектры—на спектрометре «Varian T-60» 60 МГц, химические сдвиги приведены в м. д. (δ шкала) относительно внутреннего стандарта ТМС. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре «MX-1320» с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254» в системе растворителей: А—бензол-ацетон, 1:1, Б—бензол-ацетон, 7:3; В—бензол-ацетон, 4:1; Г—бензол-ацетон, 10:3; Д—бензол-ацетон, 7:3, насыщенный парами NH_3 .

Метилловый эфир 3-(п-фторфенил)-3-фенилпропионовой кислоты и 3-п-фторфенил-индан-1-он (I, III). К 20 г (0,15 моля) треххлористого алюминия в 150 мл нитробензола прибавляют 13 г (0,12 моля) фторбензола и через 30 мин 20 г (0,12 моля) метилового эфира коричной кислоты при 20°. Смесь нагревают 9—10 ч при 75—80°, охлаждают, разлагают 50 г толченого льда, перемешивают еще 30 мин и добавляют разбавленную (1:1) соляную кислоту (200 мл) до растворения образовавшегося осадка. Отделяют слой, водный экстрагируют 2 раза эфиром и прибавляют к органическому слою. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. 5 г исходного эфира коричной кислоты получено обратно.

I. Выход 10,5 г (33%), т. кип. 155—160°/3—4 мм. Найдено, %: С 74,03; Н 5,59. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FO}_2$. Вычислено, %: С 74,45; Н 5,86. ИКС, ν , см^{-1} : 1205 (О—С—О), 1740 (С=О). M^+ 258 (масс-спектрометрически), R_f 0,8 (сист. А).

III. Выход 3 г (11%), т. кип. 182—185°/3—4 мм; т. пл. 75—78° (бензол-петр. эфир). Найдено, %: С 79,20; Н 5,85. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FO}$. Вычислено, %: С 79,61; Н 5,34. ИКС, ν , см^{-1} : 1700 (С=О). M^+ 226 (258 примесь I) масс-спектрометрически, R_{f1} 0,75; R_{f2} 0,8 (следы I) (сист. F).

8-Бром-4-фенил-3,4-дигидрокумарин (IV), метилловый эфир 3(3-бром-2-гидрокси)фенил-3-фенилпропионовой кислоты (V). а) Получают аналогично вышеописанному методу из 20 г (0,15 моля) треххлористого алюминия в 150 мл нитробензола, 20,8 г (0,12 моля)

о-бромфенола и 20 г (0,12 моля) метилового эфира коричной кислоты. Выход 17 г (45,4%), т. кип. 180—210°/2 мм. Смесь обрабатывают 10% раствором гидроокиси натрия до щелочной реакции и экстрагируют эфиром, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме при 200—205°/2 мм. IV. Выход 15 г. Найдено, %: С 59,05; Н 4,27; Вг 26,12. $C_{15}H_{11}BrO_2$. Вычислено, %: С 59,42; Н 3,62; Вг 26,38. ИКС, ν , cm^{-1} : 1210 (О—С—О), 1750 (С=О). R_f 0,7 (сист. Б). Щелочной слой подкисляют разбавленной соляной кислотой до кислой реакции, экстрагируют эфиром, отгоняют растворитель. Остаток 1,3 г. Найдено, %: Вг 24,17. $C_{16}H_{15}O_3Br$. Вычислено, %: Вг 23,42. R_f 0,5 (сист. Б). ИКС, ν , cm^{-1} : 1710 (С=О), 3300—3500 (ОН).

б) Смесь 15 г (0,1 моля) коричной кислоты, 34,6 г (0,2 моля) о-бромфенола, 10 мл H_2SO_4 , 10 мл CH_3COOH кипятят 12—13 ч на водяной бане, затем выливают на 150 мл воды, экстрагируют эфиром, органический слой промывают 10% раствором карбоната натрия, водой, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме при 205—206°/2 мм. Выход IV 12 г (39,6%), R_f 0,7 (сист. Б).

Нитрил (3-бром-2-гидроксифенил)-3-фенилпропионовой кислоты (VI). К 32 г (0,24 моля) треххлористого алюминия в 200 мл нитробензола прибавляют 12 г (0,1 моля) нитрила коричной кислоты [7] и 17,3 г (0,1 моля) о-бромфенола. Смесь нагревают при 70—75° 12—13 ч. Обработка реакции аналогична способу получения IV. Т. кип. 196—200°/3—4 мм, т. пл. 178°. Выход 9,0 г (32%). Найдено, %: Вг 26,07; N 4,50. $C_{15}H_{12}NBrO$. Вычислено, %: Вг 26,42; N 4,63. ИКС, ν , cm^{-1} : 2270 (С=N), 3300 (ОН). R_f 0,5 (сист. В).

3-Фенил-3-п-фторфенилпропионовая кислота (II). К 10,3 г (0,04 моля) эфира I прибавляют 2 г (0,05 моля) гидроокиси натрия в 15 мл воды. Смесь кипятят 6—7 ч до получения гомогенного раствора, затем разбавляют водой, экстрагируют эфиром и из водного раствора осаждают кислоту II разбавленной (1:1) соляной кислотой. Выход 9 г (93%), т. пл. 105—107° (из смеси спирт-вода, 1:1). Найдено, %: С 73,65; Н 5,25. $C_{15}H_{13}FO_2$. Вычислено, %: С 73,76; Н 5,36. M^+ 244 (масс-спектрометрически). R_f 0,45 (сист. В). ИКС, ν , cm^{-1} : 1710 (С=О). ПМР спектр (CD_3OD), δ , м. д.: 3,0 д (2Н, CH_2); 4,45 т (Н, СН), 6,8—7,4 м (9Н, аром.).

3-Бром-2-гидроксифенил-3-фенилпропионовая кислота (VII). а) Получена омылением 15 г смеси кумарина IV и эфира V 2 г (0,05 моля) гидроокисью натрия в 15 мл воды. Условия реакции и обработка аналогичны вышеописанному способу. Выход 11 г (73,3%), т. пл. 145—147° (из бензола). R_f 0,6 (сист. Г). M^+ 322 (масс-спектрометр.).

б) Получена омылением кумарина IV 10% раствором гидроокиси натрия. Выход 89%, т. пл. 146—147° (из бензола), R_f 0,6 (сист. Г). M^+ 322 (масс-спектрометрически).

в) Получена омылением нитрила VI 10% раствором гидроокиси натрия. Выход 66%, т. пл. 146—147° (из бензола) R_f 0,6 (сист. Г).

г) Получена омылением эфира V 10% раствором гидроокиси натрия. Выход 77%, т. пл. 145° (из бензола), R_f 0,6 (сист. Г). Найдено,

Амиды VII—XV

Таблица 1

Соединение	R	R ¹	R ²	R ³	Выход, %	T _{пл.} , °C	Найдено, %				Вычислено, %				R _f (система Б)
							C	H	N	Br	C	H	N	Br	
VIII	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	F	70	*	79,50	6,45	3,67		79,97	6,97	3,72		0,5
IX	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ (CH ₃ O) ₂	H	H	F	66	*	73,87	5,90	3,42		73,69	6,42	3,43		0,45
X	CH ₂ CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	H	H	F	96	135—137	82,0	6,50	3,5		82,35	6,44	3,20		0,6
XI	CH(C ₄ H ₉)CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	H	H	F	63	150—152	83,0	7,06	3,49		82,46	6,69	3,10		0,75
XII	CH(C ₄ H ₉)CH ₂ C ₆ H ₅	OH	Br	H	93	58—60	65,43	5,4	3,17	17,86	65,72	5,47	3,19	18,23	0,3
XIII	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ (OCH ₃) ₂	OH	Br	H	71	75—77	61,81	5,77	2,46	16,98	61,95	5,37	2,88	16,52	0,4
XIV	CH ₂ CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	OH	Br	H	94	118—120			2,60	16,05			2,72	15,55	0,3
XV	CH(C ₄ H ₉)CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	OH	Br	H	92	83—86			2,74	16,0			2,64	15,14	0,35

* вещество масляобразное

%, С 56,05; Н 4,08; Вг 25,12. $C_{15}H_{13}BrO_3$. Вычислено, %: С 56,07; Н 4,05; Вг 24,52. ИКС, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 3300—3500 (ОН). ПМР спектр (MeOH), δ , м. д.: 3,0 д (2Н, CH_2), 4,5 т (Н, СН), 6,8—7,4 м (8Н, аром.).

Амиды VIII—XV. Смесь 0,01 моля кислоты II (или VII), 5 мл хлористого тионила и 150 мл бензола кипятят 5—6 ч. После отгонки растворителя и избытка хлористого тионила к оставшемуся хлорангидриду, растворенному в 100 мл бензола, прибавляют по 0,009 моля амина и пиридина. Смесь кипятят 5—6 ч, затем добавляют воду, экстрагируют бензолом. Органический слой промывают 5% соляной кислотой (а амиды VIII—XI—10% раствором гидроокиси натрия), водой. После отгонки растворителя амиды кристаллизуют из эфира (табл. 1). ИКС, ν , cm^{-1} : IX, 1635 (C=O амид.), 3310 (NH амид.), XV, 1630 (C=O амид.), 3320 (NH амид.), 3400 (ОН).

Таблица 2

Гидрохлориды аминов XVI—XIX

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено %		R _f (система Д)
				N	Cl	N	Cl	
XVI	$CH(CH_3)CH_2CH_2C_6H_5$	55	203—205	3,76	9,41	3,81	8,94	0,4
XVII	$CH_2CH_2C_6H_3(OCH_3)_2$	80	112—115	3,28	8,19	3,25	8,25	0,5
XVIII	$CH_2CH_2CH(C_6H_5)_2$	60	193—196	3,35	7,68	3,04	7,71	0,4
XIX	$CH(CH_3)CH_2CH(C_6H_5)_2$	77	225—228	3,45	7,60	3,16	7,58	0,5

Гидрохлориды 3-фенил-3-п-фторфенил-N(арилалкил)пропиламинов (XVI—XIX). К раствору 0,03 моля АГЛ в 100 мл абс. эфира прибавляют раствор 0,01 моля амида VIII—XI в 100 мл абс. эфира. Смесь нагревают 10—12 ч, затем при охлаждении разлагают 10—15 мл воды. Осадок на фильтре промывают эфиром, отгоняют растворитель, а из оставшегося маслообразного продукта получают гидрохлорид, перекристаллизированный из смеси эфир-ацетон (табл. 2). ИКС, ν , cm^{-1} : XVIII, 1600 (C=C аром.), 3100—3400 (NH).

ԱՐԻԱԿԻԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԸ

XXVI. ԴԱՐՁՆԱԹԲՈՒ ԵԹԵՐԻ ԱՐԻԱՑՈՒՄԸ ՆՏՈՐԲԵՆԶՈՂՈՎ ԵՎ Օ-ԲՐՈՄՆԵՆՈՂՈՎ

Դ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Է. Լ. ԱՍՈՅԱՆ, Ա. Վ. ԳՈՂՈՍՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Ուսումնասիրված է դարչնաթթվի եթերի արիլացումը ֆտորբենզոլով և 0-բրոմֆենոլով: Ստացված թթուների հիման վրա սինթեզված են ամիդներ, որոնք վերականգնված են համապատասխան ամիններով: Ուսումնասիրված է նրանց սիմպատո- և ադրենալիտիկ ակտիվությունը:

DERIVATIVES OF ARYLALKYLAMINES

XXVI. ARYLATION OF THE ESTER OF CINNAMIC ACID BY FLUOROBENZENE AND *o*-BROMOPHENOL

R. S. BALAYAN, E. L. ASSOYAN, A. V. POGHOSSIAN and E. A. MARKARIAN

Arylation of the ester of cinnamic acid by fluorobenzene and *o*-bromophenol has been investigated. The resulting acidic components have been converted into amides and further reduced into the corresponding amines.

The sympatho- and adrenolytic activities of the latter compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авт. свид. № 696009 (1979), СССР/Маркарян Э. А., Балаян Р. С., Авакян О. М., Калтрикян А. А. — Бюлл. изобр., 1978, № 41.
2. Балаян Р. С., Акопян М. Г., Маркарян Э. А. — Хим.-фарм. ж., 1985, № 8, с. 956.
3. Авт. свид. № 572045 (1977), СССР/Маркарян Э. А., Балаян Р. С. — Бюлл. изобр., 1979, № 4.
4. Erhart G. — Arch. Pharm., 1962, v. 295, p. 156.
5. Беккер Г. — Введение в электронную теорию органических реакций. М., Мир, 1977, с. 488.
6. Lochte H. L. — J. Am. Chem. Soc., 1954, v. 76, p. 5148.
7. Авакян О. М. — Биол. ж. Армении, 1968, т. 21, с. 8.
8. Гребенюк А. Д., Виноградова В. М. — ЖОрХ, 1973, т. 9 (1), с. 85.