Армянский химический журнал, т. 43, № 11, стр. 719—723 (1990 г.)

УДК 547—471.12

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

XXVII. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(2-ГИДРОКСИ-5-КАРБОКСИ)ФЕНИЛ-3-ФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Э. Л. АСОЯН, Р. С. БАЛАЯН, А. В. ПОГОСЯН, Т. О. АСАТРЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

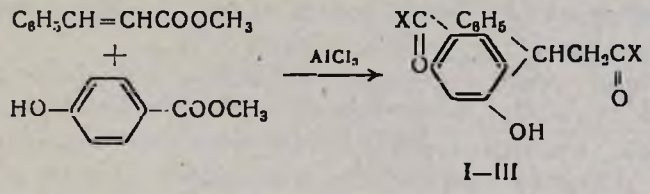
Поступило 9 XI 1989

Изучено взаимодействие метиловых эфиров коричной и *п*-оксибензойной кислот в присутствии треххлористого алюминия. На основе выделенной 3(2-гидрокси-5-карбокси)фенил-3-фенилпропионовой кислоты получены диамиды, восстановленные в соответствующие диамины. Изучена биологическая активность последних.

Табл. 1, библ. ссылок 3.

В ранее описанных работах арилированием C=C связи замещенными фенолами были получены соответствующие кумарины, на основе которых синтезированы биологически активные гидроксиарилалкиламины [1—2].

В продолжение исследований в этом направлении в настоящей работе изучено взаимодействие метиловых эфиров коричной и *п*-оксибензойной кислот в присутствии треххлористого алюминия.



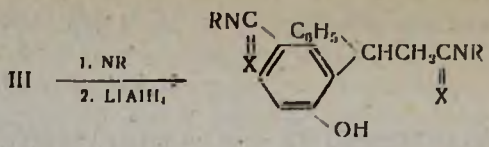
I—III

I. X=OCH_3; II. X=OH, III. X=Cl

Вместо предполагаемого 6-карбметокси-4-фенил-3,4-дигидрокумарина, согласно [2], получен аддукт по двойной связи—диэфир I с выходом 40%, омыленный до 3-(2-гидрокси-5-карбокси)фенил-3-фенилпропионовой кислоты (II). Строение эфира I подтверждено ИК и масс-спектрами, а кислоты II—ИК и ПМР спектрами.

С целью избежания осмоления продукта, наблюдаемого при перегонке, проведено омыление сырого продукта, что позволяет повысить выход кислоты II почти вдвое по сравнению с раздельным проведением процессов.

Взаимодействием дихлорангидрида III с некоторыми аминами выделены диамиды IV—VII, восстановленные в диамины VIII—XI, охарактеризованные в виде дигидрохлоридов.



IV—XI

IV—VII. X = O, VIII—XI. X = H_2, R = $HCH(CH_3)CH_2CH_3$, $HC(CH_3)_2$, $(CH_2)_4O$, $HCH(CH_3)CH_2CH_2C_6H_5$.

В ИК спектрах IV—VII имеются полосы поглощений в области 1600 (C=C аром.), 1620—1640 (C=O амид.), 3330 (NH амид.), 3400 *см*$^{-1}$ (OH), а VIII—XI—3100—3300 *см*$^{-1}$ (NH, OH ассоц.).

Испытывалось действие соединений VIII—XI на α-адренорецепторы и на проведение возбуждения через постганглионарные симпатические нервы в конечной концентрации 0,05 *мм* [3]. Соединения активности не проявили. Изучалось действие соединений IX—XI на хлоридкальциевой модели аритмии у белых крыс-самцов весом 180—200 *г*. Соединение X в дозе 5 *мг/кг* при внутривенном введении обладало слабой антиаритмической активностью: нарушения ритма были кратковременными, с последующим восстановлением синусного ритма. Выживаемость животных повышалась до 57,1%, тогда как в контроле она составляет 10%. Соединения IX, XI антиаритмическую активность не проявили. Показано также, что соединения IV—VII не обладают противосудорожной активностью.

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. ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254» в системах растворителей: А—бензол-ацетон (4:1); Б—бензол-ацетон (1:1); В—бензол-ацетон (4:1), насыщ. парами NH_3.

Метиловый эфир 3-(2-гидрокси-5-карбметокси)фенил-3-фенилпропионовой кислоты (I). К раствору 32,4 *г* (0,2 моля) метилового эфира коричной кислоты в 100 *мл* нитробензола прибавляют 30,4 *г* (0,2 моля) метилового эфира *п*-оксибензойной кислоты и присыпают постепенно 34,6 *г* (0,26 моля) треххлористого алюминия при 20—25°. Смесь нагревают 8 *ч* при 80°, после чего при охлаждении разлагают 100 *г* толченого льда, перемешивают 30 *мин* и добавляют 200 *мл* разбавленной (1:1) соляной кислоты до растворения образовавшегося осадка. Отделяют слои, водный экстрагируют эфиром, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. исходного эфира коричной кислоты 103—105°/1 *мм*, выход 4 *г*. Т. кип. соединения I 195—205°/1 *мм;* т. пл. 124° (из эфира). Выход 24,2—27 *г* (38,5—43%). Найдено, %: C 68,60; H 6,29. $C_{18}H_{18}O_5$. Вычислено, %: C 68,78; H 5,73. R_f 0,7 (спст. А). M^+ 314 (масс-спектрометрически). ИК, ν, *см*$^{-1}$: 1600 (C=C аром.), 1660 (C=O сл эфир аром. к-ты), 1720 (C=O сл. эфир алиф. к-ты), 3200—3500 (OH).

3-(2-Гидрокси-5-карбокси)фенил-3-фенилпропионовая кислота (II). а). К 5 *г* (0,015 моля) эфира I прибавляют 2 *г* (0,05 моля) гидроокиси натрия в 18 *мл* воды. Смесь кипятят 10 *ч* до получения одно-

Таблица

Соединения IV—XI

Соединение	NR	X	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %				Вычислено, %			
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
IV	$HCHCH_2CH_2C_6H_5$ CH_3	O	54	224—225	78,90	7,21	5,50		78,84	7,29	5,20	
V	$HCHCH_2CH_3$ CH_3	O	59	125—126	73,25	7,95	8,35		72,72	8,08	7,77	
VI	$HC(CH_3)_3$	O	75	213—214	73,15	8,11	7,29		72,72	8,08	7,77	
VII	$(CH_2)_4O$	O	88	130—131	67,85	7,00	6,48		67,93	6,60	6,60	
VIII	$HCHCH_2CH_2C_6H_5$ CH_3	H_2	56	87—8			5,03	12,17			4,72	11,96
IX	$HCHCH_2CH_3$ CH_3	H_2	87	165—166			6,30	15,71			6,34	15,87
X	$HC(CH_3)_3$	H_2	57	211—212			6,28	15,76			6,36	16,13
XI	$(CH_2)_4O$	H_2	70	210—212			5,47	41,57			5,94	15,03

родной массы, затем охлаждают, разбавляют 20 *мл* воды, экстрагируют эфиром и из водного слоя осаждают кислоту II разбавленной (1 : 1) соляной кислотой до кислой реакции. Выход 3,4—4,0 *г* (74,7—87,8%), т. пл. 110—112° (спирт-вода, 2 : 1). Найдено, %: C 66,72; H 5,01. $C_{16}H_{14}O_5$. Вычислено, %: C 67,13; H 4,92. R_f 0,5 (сист. Б) ИК, ν, *см*$^{-1}$: 1610 (C=C аром.), 1670 (C=O аром. к-ты), 1730 (C=O алиф. к-ты), 2500—2750 (внутрим. вод. связь), 3100—3400 (OH ассоц.). ПМР спектр (CD_3OD): δ, *м. д.*: 3,1 д (2H, CH_2); 3,4 т (H, CH); 6,8—7,0 д (2H, аром.), 7,8—8,0 м (1H, аром.), 7,2 с (5H, C_6H_5).

б) Смесь из 15,2 *г* (0,1 моля) метилового эфира *п*-оксибензойной кислоты, 16,2 *г* (0,1 моля) метилового эфира коричной кислоты, 17,3 *г* треххлористого алюминия и 100 *мл* нитробензола обрабатывают согласно вышеописанному методу. После отгонки растворителя и исходных соединений остаток (30 *г*) омыляют 10% раствором гидроокиси натрия. Выход 19,1—20 *г* (70—73%), т. пл. 110—112° (из смеси спирт-вода, 2 : 1), R_f 0,5 (сист. Б).

Диамиды 3(2-гидрокси-5-карбокси)фенил-3-фенилпропионовой кислоты (IV—VII). Смесь 4 *г* (0,013 моля) кислоты II и 8 *мл* хлористого тионила в 100 *мл* бензола кипятят 6 *ч.* После отгонки растворителя и избытка хлористого тионила к оставшемуся дихлорангидриду III в 100 *мл* бензола прибавляют 0,026 моля амина и 0,026 моля пиридина. Смесь кипятят 6 *ч,* после охлаждения добавляют 20 *мл* воды, водный слой экстрагируют бензолом, органический слой промывают 5% соляной кислотой до кислой реакции, затем водой. После отгонки растворителя маслообразный остаток кристаллизуют (табл.), R_f 0,6—0,7 (сист. А). ПМР спектр VII ($CDCl_3$), δ, *м. д.*: 3,2 д (2H, CH_2), 3,4 м (4H, $(CH_2)_2$—N); 3,6 с [4H, $(CH_2)_2$—O)], 5,0 т (H, CH), 6,8—7,2 м (3H, аром.), 7,15 с (5H, C_6H_5).

Дигидрохлориды диаминов VIII—XI. К раствору 0,2 моля АГЛ в 100 *мл* абс. эфира прибавляют раствор 0,05 моля амида IV—VII в 100 *мл* абс. эфира. Смесь нагревают 10—12 *ч,* а затем при охлаждении разлагают 10—15 *мл* воды. Осадок промывают на фильтре эфиром, отгоняют растворитель, а остаток переводят в дигидрохлорид, перекристаллизовывают из смеси изопр. спирт-эфир, 1 : 3 (табл.), R_f 0,7—0,8 (сист. В).

ԱՐԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

XXVII. ՀԻԴՐՕՔՍԻԱՐԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՇԱՐՔԻ ՈՐՈՇ ԴԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Է. Լ. ԱՍՈՅԱՆ, Ռ. Ս. ԲԱԼԱՑԱՆ, Ա. Վ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Տ. Հ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Ուսումնասիրված է դարչնաթթվի և п-օքսիբենզոյական թթվի մեթիլէսթերների փոխազդեցությունը ալյումինիումի քլորիդի ներկայությամբ։

Ստացված թթվի հիման վրա ստացված են դիամիդներ, որոնք վերածանցված են համապատասխան դիամիններին։ Ուսումնասիրված է նրանց կենսաբանական ակտիվությունը։

DERIVATIVES OF ARYLALKYLAMINES

XXVII. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF SEVERAL DIAMINES IN THE SERIES OF HYDROXYDIARYLALKYLAMINES

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

The interaction of the methyl esters of cinnamic and *p*-hydroxybenzoic acids in the presence of aluminum trichloride has been studied. From the obtained 3-phenyl-3(2-hydroxy-5-carboxy)phenylpropionic acid diamides have been synthesized, which were subsequently reduced to the corresponding diamines. The biological activity of the latter compounds has been investigated.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балаян Р. С., Акопян М. Г., Калтрикян А. А., Маркарян Э. А.* — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 10, с. 707.
2. *Балаян Р. С., Акопян М. Г., Калтрикян А. А., Авакян О. М., Маркарян Э. А.* — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 7, с. 451.
3. *Авакян О. М.* — Биол. ж. Армении, 1968, № 21, с. 6.

Армянский химический журнал, т. 43, № 11, стр. 723—727 (1990 г.)

УДК 547.811+581.2

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДИЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТЕТРАГИДРОПИРАНОВОЕ КОЛЬЦО

К. С. ШАГИНЯН, О. С. НОРАВЯН, А. Р. АЛЕКСАНЯН и А. О. ТОСУНЯН

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

Поступило 17 V 1990

Взаимодействием 3,4-дизамещенных бензальдегидов с 2,2-диметил-4-аминотетрагидропираном, метиламином и трет-бутиламином получены соответствующие основания Шиффа, восстановленные БГН в дизамещенные арилалкиламины. Далее замещением брома в 3,4-диметоксибромацетофеноне аминами синтезирован ряд дизамещенных арилалкиламинокетонов. Исследованы превращения последних.

Табл. 2, библ. ссылок 4.

Известно, что верапамил—5[(3,4-диметоксифенилэтил)метиламино]-2-(3,4-диметоксифенил)-2-изопропилвалеронитрил—широко применяется в медицинской практике [1]. В настоящей статье нами проведен синтез некоторых аналогов верапамила, содержащих тетрагидропирановое кольцо.

Взаимодействием 4-метокси-, 4-изопропокси-, 4-хлор-, 4-диметиламино- и 3,4-диметоксибензальдегидов с аминами (2,2-диметил-4-аминотетрагидропираном, метиламином и трет.-бутиламином) получены соответствующие основания Шиффа I—VI, восстановленные БГН в амины VII—XII.