

## 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.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балаян Р. С., Акопян М. Г., Қалтрикян А. А., Маркарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 10, с. 707.
2. Балаян Р. С., Акопян М. Г., Қалтрикян А. А., Авакян О. М., Маркарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 7, с. 451.
3. Авакян О. М. — Биол. ж. Арменин, 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. АЛЕКСАНИЯН 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, библиограф. ссылки 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-диметил-амино- 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.



в колбе с насадкой Дина-Старка до отделения 0,3 моля воды (в случае 25% водного раствора метиламина смесь оставляют в закрытой ампуле 10 дней при 20°). Бензолный раствор промывают водой и сушат над сульфатом магния. После удаления растворителя основания Шиффа восстанавливают без предварительной перегонки.

*Восстановление оснований Шиффа I—VI в амины VII—XII.* К раствору 0,2 моля соответствующих оснований Шиффа I—VI в 150 мл метанола при интенсивном перемешивании при 15—18° прибавляют по порциям 0,3 моля БГН и оставляют на ночь при комнатной температуре. На следующий день смесь подкисляют разбавленной серной кислотой, метанол отгоняют под вакуумом. Нейтральные продукты экстрагируют эфиром. Водный слой выщелачивают едким натром, амины экстрагируют эфиром, сушат сульфатом магния. Выходы и константы полученных аминов VII—XII приведены в табл. 1. ПМР спектр соединения I (CCl<sub>4</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1,2—1,3 с (6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,72 с (6H, 2CH<sub>3</sub>O); 6,75—6,80 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>). Для соединения VI: 1,0—1,1 с (6H, 2CH<sub>3</sub>); 1,2—1,3 д (6H, CH<sub>3</sub>CCN<sub>3</sub>); 3,55 с (2H, CH<sub>2</sub>); 4,3—4,55 м (H, CH); 6,6—7,3 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

Таблица 1

Амины VII—XII

Соединение	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Т. пл., гидрохлорида, °С
			С	Н	N		С	Н	N	
VII	55	172—175/2	69,27	8,81	4,64	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	68,78	9,01	5,01	237
VIII	29	182—185/4	73,80	9,66	11,07	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	73,22	9,98	10,67	183
IX	34	168—169/8	65,07	7,66	5,40	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO	66,26	7,94	5,52	205
X	27	160—162/8	67,24	8,33	7,51	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	66,27	8,34	7,73	—
XI	44	162—165/9	69,86	9,27	6,32	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	69,96	9,07	6,27	—
XII	60	175—178/4	74,00	9,31	4,80	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>	73,60	9,81	5,65	244

*N-(3,4-Диметоксифенэтил)-N-(2,2-диметил-4-тетрагидропиранил)-амин (XX).* Смесь 36 г (0,3 моля) 3,4-диметоксифенэтиламина [4], 38,4 г (0,3 моля) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она в 220 мл абс. бензола и 0,2 г *p*-толуолсульфокислоты кипятят с насадкой Дина-Старка до отделения 3 мл воды. После обработки вышеописанным способом основание Шиффа восстанавливают в сыром виде.

К раствору 30,5 г (0,11 моля) имиона в 200 мл метанола добавляют по порциям 7,5 г БГН при 18°. После обработки вышеописанным способом получают 10,5 г (34,2%) амина XX, т. кип. 201—203°/3 мм. Найдено, %: С 68,25; Н 9,14; N 4,62. C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 69,69; Н 9,29; N 4,78. Т. пл. гидрохлорида 179—180°. ПМР спектр,  $\delta$ , м. д.: (в CCl<sub>4</sub>): 1,1—1,2 с (6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,80 с (6H, 2CH<sub>3</sub>O); 6,8—7,2 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0,65 (гексан-этанол, 2:1). M<sup>+</sup> 293,5.

*Взаимодействие 3,4-диметоксифенола с аминами VII—XII и XX.* Смесь 0,1 моля соответствующего амина VII—XII, XX, 0,1 моля 3,4-диметоксифенола и 0,1 моля триэтиламина в

100 мл абс. бензола кипятят с обратным холодильником 8—10 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, фильтрат подкисляют разбавленной соляной кислотой (1:5), нейтральные продукты экстрагируют эфиром. Водный раствор подщелачивают едким натром, экстрагируют эфиром и сушат над сульфатом магния. Выходы и константы диарилалкиламинокетонов, XIV—XIX, XXI приведены в табл. 2. ИК спектры,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1680—1690 (C=O). ПМР спектр аминокетона XIV ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1,1—1,3 с (6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,75 с (12H, 4CH<sub>3</sub>O); 6,7—7,2 м (6H, 2CH<sub>3</sub>).

Таблица 2

Диарилалкиламинокетоны XIV—XIX, XXI

Соединение	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида, °С
			С	Н	N		С	Н	N	
XIV	49,3	238—242/3	68,01	7,42	3,51	$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_6$	68,26	7,71	3,01	242—243
XV	51,5	240—243/4	71,50	8,33	6,60	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_1$	71,00	8,24	6,36	155—157
XVI	49,0	230—235/4	66,36	7,40	3,50	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClNO}_4$	66,73	7,21	3,24	110—115
XVII	43,0	235—240/6	67,24	6,90	3,80	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$	66,83	7,01	3,89	191—192
XVIII	37,5	180—182/3	68,81	8,18	3,60	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_5$	63,80	7,78	3,49	190
XIX	44,0	265—268/9	73,83	8,76	3,10	$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4$	73,38	8,29	3,29	250—251
XXI	37,0	288—295/3	69,15	7,50	3,20	$\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4$	68,76	7,91	2,97	70

*N,N*-бис(3,4-Диметоксифенэтил)-*N*-(2,2-диметил-4-тетрагидропиририл)амин (XXII). К 2 г АГЛ в 300 мл абс. эфира при 5—10° прибавляют по каплям 5 г (0,01 моля) *N*-(3,4-диметоксифенэтил)-*N*-(2,2-диметил-4-тетрагидропиририл)амино-3,4-диметоксиацетофенона (XXI), растворенного в 100 мл абс. эфира. Смесь кипятят при 33—35° в течение 5 ч, затем охлаждают при 0° и комплекс осторожно разлагают 100 мл воды и 10 мл 15% едкого натра. После декантации раствора отгоняют эфир. Получают 4 г (82%) амина XXII, т. кип. 265—270°/5 мм. Найдено, %: С 70,74; Н 8,89; N 3,54.  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: С 70,84; Н 8,59; N 3,06. Т. пл. иодметилата 72—73°. ПМР спектр ( $\text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м. д.: 1,1—1,2 с (6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,76 с (12H, 4OCH<sub>3</sub>); 6,6—6,8 м (6H, 2C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

$\alpha$ -Гидрокси- $\beta$ -[*N*(3,4-диметоксифенэтил)]-*N*-(2,2-диметил-4-тетрагидропиририл)-*N*-3,4-диметоксифенэтиламин (XXIII). К раствору 4,8 г 0,01 моля соединения XXI в 50 мл метанола добавляют по порциям 1,51 г БГН при 15—17°. Смесь перемешивают 20 ч при комнатной температуре, затем подкисляют 5 н серной кислотой и удаляют метанол в вакууме. Водный слой нейтрализуют поташем, экстрагируют эфиром, сушат сульфатом магния. Получают 4,5 г (89,5%), продукта XXIII, т. кип. 265—68°/3 мм. Найдено, %: С 68,41; Н 8,14; N 3,12.  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ . Вычислено, %: С 68,60; Н 8,30; N 2,98. Т. пл. гидрохлорида 161—2°. R<sub>f</sub> 0,72 (гексан-этилацетат-этанол, 1:1:2).

ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆԱՅԻՆ ՕՂԱԿ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԵՐԿՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՐԻԱԼ-  
ԿԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՆ ՈՒ ՅԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Կ. Ս. ՇԱՀԻՅԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Ա. Ի. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ և Հ. Հ. ԹՈՍՍՈՒՆՅԱՆ

3,4-Տեղակալված բենզալդեհիդների և առաջնային ամինների (մեթիլ-  
ամին, երրորդային բուտիլամին և 2,2-դիմեթիլ-4-ամինատետրահիդրոպի-  
րան) փոխազդամբ ստացված են համապատասխան Շիֆֆի հիմքերը: Վեր-  
ջիններս վերականգնվել են նատրիումի բորհիդրիդով համապատասխան ամին-  
ների: 3,4-Դիմեթոքսիբրոմացետոնֆենոնի բրոմի ատոմը փոխարինելով ստաց-  
ված ամիններով սինթեզվել են մի շարք արիլալկիլամինոկետոնների ածանց-  
յալներ: Ուսումնասիրված են վերջիններիս մի քանի փոխարկումները:

## SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL STUDIES OF DISUBSTITUTED ARYLALKYLAMINES CONTAINING A TETRAHYDROPYRAN RING

K. S. SHAHINIAN, H. S. NORAVIAN, A. R. ALEXANIAN  
and H. H. TOSSUNIAN

By the interaction of 3,4-sybstituted benzaldehydes and primary  
amines (methylamine, tert-butylamine and 2,2-dimethyl-4-aminotetrahy-  
dropyran), the corresponding Schiff bases have been synthesized, which  
were subsequently reduced to amines by sodium borohydride. Repla-  
cement of the bromine atom in 3,4-dimethoxybromoacetophenone by the  
obtained amines results in the formation of a number of arylalkylamino-  
ketone derivatives. Some transformations of the latter compounds have  
been studied.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Пат. 615861 (1962), Бельгия/Кнолл.—С. А. 1963, 59, 13892.
2. Granyer S. E., Hollingsworth M., Weston A. H. — Br. J. Pharmac., 1986, v. 87  
p. 147.
3. Kanatori M., Naka M., Asano M., Hidaka H. — Thef. of Pharm. and Exper. The-  
rap., 1981, v. 217, p. 494.
4. Рубцов М. В., Байчиков А. Г. — Синт. хим.—фарм. препараты. М., Мир, 1971.  
с. 227.

*Армянский химический журнал, т. 43, № 11, стр. 727—733 (1990 г.)*

УДК 542.952/954

## АНИОННАЯ СОПОЛИМЕРИЗАЦИЯ БЕНЗАЛЬДЕГИДА И ФУРФУРОЛА С МЕТИЛАКРИЛАТОМ

А. А. ДУРГАРЯН, Р. А. АРАКЕЛЯН, Ж. Н. ТЕРЛЕМЕЗЯН и Э. В. ПОКРИКЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 14 VIII 1988

Исследована анионная сополимеризация бензальдегида и фурфурола с метил-  
акрилатом под действием натрияфталина в диметилформамиде, толуоле, тетра-