

of bensoyl and hydrolysis of ester groups in the obtained compounds have been realized.

The physico-chemical and antitumour properties of the synthesized nucleosides have been studied.

ЛИТЕРАТУРА

1. Itoh T., Melik-Ohanjants R. G., Ishikawa I., Kawahara N., Mizuno Y., Honma Y., Hozumi M., Ogura H. — Chem. Pharm. Bull., 1989, v. 37, № 12, p. 3184.
2. Пат. 01.143.895 (1989), Япония Hozumi M., Pronma Y., Itoh T., Melik-Ohanjants R. G., Ishikawa I., Mizuno Y., Kawahara T., Ogura H. — С. А., 1990, v. 112, 7859b.
3. Tolman R. L., Robins R. K., Townsend L. B. — J. Am. Chem. Soc., 1968, v. 90 p. 526.
4. Мелик-Оганджян Р. Г., Арутюнян А. А., Степанян Г. М., Арсенян Ф. Г., Гурибджян Б. Т., Казарян Э. В., Тер-Захарян Ю. З., Пароникян Г. М., Саркисян Т. П. — Хим.-фарм. ж., 1988, № 9, с. 1095.
5. Арутюнян А. А., Мелик-Оганджян Р. Г., Алавердова Л. Г., Папоян С. А., Тер-Захарян Ю. З., Казарян Э. В., Пароникян Г. М., Саркисян Т. П. — Хим.-фарм. ж., 1989, № 10, с. 1223.
6. Мелик-Оганджян Р. Г., Арутюнян А. А. — I, I Республиканская конференция «Достижения физико-химической биологии и биотехнологии и пути их внедрения». Ереван, 1989, с. 52.
7. Толстиков В. В., Козлова Н. В., Ярцева И. В., Добрынин Я. В., Сиягина Е. А., Никлаева Т. Г., Финько В. Е., Арутюнян А. А., Мелик-Оганджян Р. Г., Преображенская М. Н. — Хим.-фарм. ж., 1990, № 2, с. 130.
8. Neidballa U., Vorbrueggen H. — Angew. Chem. Int. Ed., 1970, v. 9, № 6, p. 461.
9. Защитные группы в органической химии/под ред. Дж. МакОми. М., Мир, 1976, с. 105.
10. Терентьев П. В., Станкявичус А. П. — Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований. Вильнюс, Моклас, 1987.
11. Takayama M., Fukai T., Hano Y., Nomura T. — Mass Spectrometry, 1990, v. 38 № 2, p. 77.
12. Черно В. А. — Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 357.
13. Bergstrom D. E., Ruth J. L. — J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, № 6, p. 1587.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 82—88 (1995 г.)

УДК 547—471.1

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

XXIX. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3(2,5-ДИГИДРОКСИ-3,4,6-ТРИМЕТИЛ)
ФЕНИЛ-3-ФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИХ
АНТИАРИТМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Р. С. БАЛАЯН, К. Ж. МАРКАРЯН, Т. О. АСАТРЯН и Э. А. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 1 VIII 1993

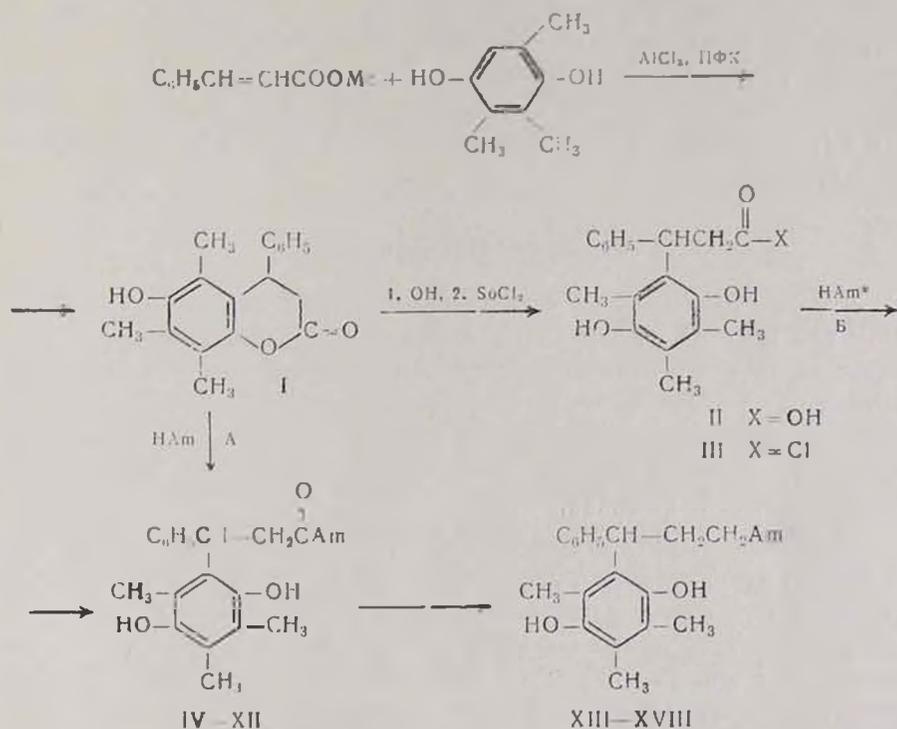
Изучена конденсация метилового эфира коричной кислоты с триметилгидрохиноном как в присутствии треххлористого алюминия, так и полифосфорной кислоты

(ПФК). Выделенный 6-гидрокси-5,7,8-триметил-4-фенил-3,4-дигидрокумарин перечислен в амидах, аминоамидах и аминах. Изучены свойства аденолитические и ангиаритмические свойства гидрохлоридов аминоамидов и аминов.

Табл. 2, библиограф. ссылок 5.

С целью получения новых производных диарилпропионовых кислот [1—2]-амидов, аминоамидов и аминов с алкильными, ариалкильными и алициклическими заместителями у атома азота, имеющих в ароматическом кольце кислородсодержащие функциональные группы, продолжены работы, связанные с изучением арилирования ненасыщенной С=С связи триметилгидрохиноном в присутствии треххлористого алюминия и полифосфорной кислоты (ПФК).

Показано, что при использовании в качестве катализатора ПФК выходы достигают 70—77% против 10% при применении треххлористого алюминия. Строение 6-гидрокси-5,7,8-триметил-4-фенил-3,4-дигидрокумарина подтверждено ИК, ПМР и масс-спектрами.



Из кумарина I получены кислота II и ее хлорангидрид III. Взаимодействием как хлорангидрида III, так и кумарина I с некоторыми ариалкил-, алкил- и гетероциклическими аминами получены амиды IV—IX и аминоамиды X—XII. Последние охарактеризованы также в виде гидрохлоридов. В основном нами использован путь А—как более

* См. табл. 1.

короткий. Амиды IV—IX восстановлены алюмогидридом лития во вторичные амины XIII—XVIII, маслообразные соединения, переведенные в гидрохлориды.

Изучено действие гидрохлоридов аминов XIII—XVIII на α -адренорецепторы и на проведение возбуждения через постганглионарные симпатические нервы в конечной концентрации 0,05 мМ [3]. Соединения активности не проявили.

Изучалось также действие гидрохлоридов аминоамидов X—XII и аминов XIII—XVIII на хлоридкальциевой и адреналовой моделях аритмии у белых крыс-самцов весом 180—220 г [4, 5]. Все соединения, за исключением XV, XVI, в той или иной степени проявляли активность на хлоридкальциевой модели аритмий, в ряде экспериментов предупреждая гибель животных от фибрилляции сердца (67—75% гибели при 90% в контроле). Наибольшая активность (100% выживаемость при отсутствии фибрилляции сердца) отмечена у соединения XXIII, проявляющего слабую активность и на адреналовой модели аритмии, укорачивая длительность воздействия аритмогена, смягчая течение аритмии (менее выраженная брадикардия, отсутствие экстрасистол, более быстрое восстановление исходной частоты и амплитуды зубцов P и R). Остальные соединения не проявляли активности на этой модели аритмии.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре «UR-20» в вазелиновом масле. ПМР спектры—на спектрометре «Varian T-60» с использованием в качестве 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 (4:1); Б—бензол—ацетон, (7:3), насыщенный парами аммиака.

6-Гидрокси-5,7,8-триметил-4-фенил-3,4-дигидрокумарин (I). К 26 г (0,2 моля) треххлористого алюминия в 150 мл нитробензола прибавляют 15,1 г (0,1 моля) триметилгидрохинона и через 30 мин 16,2 г (0,1 моля) метилового эфира коричной кислоты при 20—25°. Смесь нагревают 7—8 ч при 70—75°, затем разлагают при охлаждении 50 г толченого льда, перемешивают 30 мин и добавляют разбавленную 1:1 соляную кислоту (200 мл) до растворения образовавшегося осадка, отфильтровывают от смолы, разделяют слои, водный слой экстрагируют 2—3 раза эфиром по 50 мл и прибавляют к органическому слою. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме, выделяя обратно 5 г исх. эфира коричной кислоты. Получают 3 г (11%) соединение I, т. кип. 248—250°/2—3 мм, при перегонке вещество осмолается.

Для повышения выхода после отгонки непрореагировавших исходных продуктов к остатку добавляют эфир и растирают. Т. пл. кристаллов 165—166°, выход в этом случае 5 г (18%), R_f 0,8 (сист. А). В

дальнейшем конечный продукт без очистки подвергали омылению. б) К 40 мл о-фосфорной кислоты (d_D^{20} 1,72) присыпают постепенно 60 г (0,42 моля) фосфорного ангидрида и нагревают смесь 2 ч при 100—110°, после чего прибавляют постепенно 10,0 г (0,06 моля) метилового эфира коричной кислоты, 18,8 г (0,12 моля) триметилгидрохинона и вновь нагревают 2 ч при 100°. Выливают на 250 мл воды, экстрагируют 3—4 раза эфиром по 50 мл, отгоняют растворитель, остаток кристаллизуют из эфира. Получают 14 г (77%) вещества с т. пл. 164—5° (эфир). R_f 0,8 (сист. А). ИК спектр $\nu, \text{см}^{-1}$: 1205 (O—C—O), 1600 (C=C аром.), 1750 (C=O лакт.), 3300—3450 (OH). M^+ 282 (масс-спектрометрически). ПМР спектр (CDCl_3), $\delta, \text{м.д.}$: 2—2,2 т (9H, CH_3), 2,95 д (2H, CH_2), 4,45 т (1H CH) 6,8—7,2 м (5H, аром.). Найдено, %: C 77,02; H 6,86; $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 76,59; H 6,38.

3(2,5-Дигидрокси-3,4,6-триметил)фенил-3-фенилпропионовая кислота (II). К 2,8 г (0,01 моля) кумарина I прибавляют 1 г (0,025 моля) гидроокиси натрия в 8 мл воды и кипятят смесь до получения однородной массы 5—6 ч, затем добавляют 20 мл воды, экстрагируют 50 мл эфира и из водного слоя разбавленной соляной кислотой (1:1) осаждают 2,4 г (80%) кислоты II, т. пл. 115—116° (бензол). ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1600 (C=C аром.), 1700 (C=O), 3200—3600 (OH), R_f 0,6 (сист. А). Найдено, %: C 72,45; H 6,36; $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 72,00; H 6,66.

Амиды IV—IX и аминокамиды X—XII. А. Смесь 0,01 моля кислоты II, 5 мл хлористого тионила и 150 мл бензола кипятят 5—6 ч, отгоняют растворитель и остаток хлористого тионила. К оставшемуся хлорангидриду III в 100 мл бензола прибавляют по 0,009 моля амина и пиридина. Смесь кипятят 5—6 ч, затем добавляют воду, экстрагируют бензолом, промывают органический слой 5% соляной кислотой, затем водой, отгоняют растворитель, амиды кристаллизуют из смеси эфир-гексан 1:1; петр. эфир-бензол. Б. Смесь эквимольных количеств кумарина I и соответствующего амина в 100 мл бензола кипятят 5—6 ч, промывают 5% соляной кислотой, водой, отгоняют растворитель и остаток кристаллизуют из смеси бензол-петр. эфир; эфир-гексан. R_f 0,6—0,7 (сист. А) (табл. 1). ИК спектр IX, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1605 (C=C аром.), 1655 (C=O амид.), 3200—3600 (OH ассоц.). ИК спектр XI, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1590 (C=C аром.), 1635 (C=C нен.), 1650 (C=O амид.), 3100—3300 (OH ассоц.). Аминокамиды X—XII переводят в гидрохлориды без восстановления (табл. 1).

Гидрохлориды N-замещенных 3(2,5-дигидрокси-3,4,6-триметил)фенил-3-фенилпропиламинов (XIII—XVIII). К раствору 0,03 моля АГЛ в 100 мл абс. эфира прибавляют раствор 0,01 моля амида IV—IX в 100 мл абс. эфира. Смесь нагревают 10—12 ч, разлагают 10—15 мл воды, осадок на фильтре промывают эфиром, отгоняют растворитель, масляобразный остаток переводят в гидрохлорид, перекристаллизованный из смеси эфир-гексан (табл. 2). R_f 0,6—0,8 (сист. Б), ИК спектр XVI,

Амины и аминоамиды IV—XII

Таблица 1

Соедине- ние	Ам	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %				Вычислено, %			
				С	Н	N	Cl	С	Н	N	Cl
IV	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	71	100—102	74,89	7,86	4,02		71,33	8,2	3,93	
V	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$	53	94—96	76,85	7,22	3,70		77,39	7,23	3,46	
VI	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	60	130—132	78,24	6,69	2,90		77,67	7,48	3,35	
VII	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	50	118—150	77,45	7,20	2,95		77,95	7,65	3,24	
VIII	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)_2$	87	110—112	72,15	7,57	3,64		72,55	7,16	3,02	
IX	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{O}$	81	145—146	68,77	7,23	3,63		69,10	7,31	3,78	
X	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ гидрохлорид	45	120—123 170—172	75,83	7,70	6,33		76,00	7,42	6,11	
XI	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ гидрохлорид	48	115—137 105—107	74,08	7,36	6,55	6,68	73,52	7,84	6,86	7,17
XII	$\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_5$ гидрохлорид	49	82—85 65—70	73,55	7,93	6,27	7,50	73,14	8,33	6,79	7,97
						6,11	7,45		6,26		7,94

XVII, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C аром.), 2400—2800 ($\text{N}^+ \leftarrow$), 3100—3500 (NH, OH ассоц.), M^+ соединения XV 403 (масс-спектрометрически).

Таблица 2

Гидрохлориды аминов XIII—XVIII

Соединение	Ам	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %	
				N	Cl	N	Cl
XIII	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	70	126—128	4,21	8,9	3,70	9,39
XIV	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$	65	134—136	3,11	7,76	3,28	8,33
XV	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	60	130—133	2,75	7,75	3,18	8,06
XVI	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	55	185—187	2,84	7,45	3,08	7,81
XVII	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	63	125—127	3,23	7,40	2,88	7,30
XVIII	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$	62	145—146	3,93	8,63	3,55	9,01

ԱՐԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XXIX. ՀԱԿԱԱՐԻՔՄԻԿ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՅՈՒՑԱՐԲՐՈՂ 3/2,5-ԴԻՀԻԴՐՈՔՍԻ-3,4,6-ՏՐԻՄԵԹԻԼ/ՖԵՆԻԼ-3-ՖԵՆԻԼՊՐՈՊԻՈՆԵԱԹՔՎԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Կ. Ի. ՄԱՐԿԱՐԻԱՆ, Տ. Հ. ԱՍՏՐԻԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐԻԱՆ

Ուսումնասիրվել է զարչնաթթվի մեթիլէսթերի կոնդենսացիան տրիմեթիլգիրգրոսինոնի հետ ինչպես ալյումինիումի քլորիդի, այնպես էլ պոլիֆոսֆորական թթվի առկայությամբ: Անջատված 6-հիդրօքսի-5,7,8-տրիմեթիլ-4-ֆենիլ-3,4-դիհիդրոկումարինը փոխարկվել է ամիդների, ամինոամիդների և ամինների: Ուսումնասիրվել են ամինոամիդների և ամինների հիդրօքլորիդների սիմպատո-, ադրենալիթիկ և հակաարիթմիկ հատկությունները:

DERIVATIVES OF ARYLALKYLAMINES

XXIX. SYNTHESIS OF DERIVATIVES 3(2,5-DIHYDROXY-3,4,6 TRIMETHYL)-PHENYL-3-PHENYLPROPIONIC ACID, HAVING ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES

R. S. BALAYAN, K. I. MARKARIAN, T. H. ASSATRIAN and E. A. MARKARIAN

The condensation of methyl esters of cinnamic acid and trimethylhydrochinnon was studied in the presence of aluminium trichloride or polyphosphoric acid. The separated 6-hydroxy-5,7,8-trimethyl-4-phenyl-3,4-dihydrocumarine is converted into amides, aminoamides and amines. Sympatholytic, adrenolytic and antiarrhythmic properties of aminoamides and amine hydrochlorides have been studied.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балоян Р. С., Аюбян М. Г., Маркарян Э. Л., — Хим.-фарм. ж., 1985, № 8, с. 956.
2. Балоян Р. С., Аюбян Э. П., Погосян А. В., Маркарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1990, т. 43, № 10, с. 672.
3. Аюбян О. М. — Биол. ж. Армении, 1968 г. 21, с. 8.
4. Сидоренко Г. И., Даришкетич О. И., Куртасова Т. Г. — Хим.-фарм. ж., 1988, № 11, с. 1309.
5. Бурдяев С. Ю., Турилева А. И., Лебедева А. С. — Фармакол. и токсикол., 1991, № 3, с. 32.

Личный журнал Армении, т. 48, № 1-3, стр. 88-92 (1995 г.)

УДК 547.233.2+547.59

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АРИЛЦИКЛОПЕНТАНЗАМЕЩЕННЫХ ЭТИЛЕНДИАМИНОВ И АМИНОУКСУСНЫХ КИСЛОТ

А. А. АГЕКЯН, Л. П. СОЛОМИНА, Л. Ш. ШИРДЖАНОВ и Э. А. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 9 X 1992

На основе 3,4-диметоксифенилдициклопентилметиламина получены аммонитрилы, переименованные в соответствующие функционально замещенные производные.

Бibl. ссылок 2.

В продолжение исследований в области арилалкиламинов [1] в настоящем сообщении приводится синтез новых производных, содержащих у азота различные функциональные группы (амидную, нитрильную, карбоксильную и алкиламинную), которые могут служить стартовыми продуктами при получении новых биологически активных соединений.

В качестве исходного компонента использован диметоксифенилдициклопентилметиламин (I) [2], на основе которого получены N-замещенные производные по следующей схеме (см. стр. 89).

Конденсацией амина I с хлорацетамидом получен аминоксид IIa, который обработкой пятиокисью фосфора переведен в аммонитрил IIIa. Аммонитрил же IIIб синтезирован реакцией амина I с ацетоном и цианистым калием и действием концентрированной серной кислоты превращен в аминоксид IIб. Гидролиз соляной кислотой аммонитрила IIIa приводит к гидрохлориду аминокислоты IV. Попытка провести гидролиз аммонитрила IIIб не увенчалась успехом, т. к., очевидно, вследствие наличия третичного углеродного атома соединение весьма неустойчиво и при кипячении в соляной кислоте происходит распад с образованием исходного амина I. Реакцией аминокислоты IV с метанолом в кислотной среде получен соответствующий аммонэфир V, а