1,78 *г* (0,01 моля) глюкозона и кипятят в течение 6 *ч*. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1650 (C=N). Масс-спектр, m/e: 255, 136, 121, 106, 77.

Бис-(циклогексилимин)глюкозона (VIII) получен аналогично VII из 1,0 *г* (0,01 моля) циклогексиламина и 0,9 *г* (0,005 моля) глюкозона. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1640 (C=N). Масс-спектр, m/e: 252, 224, 171, 98, 84, 70; 56.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Диланян Э. Р., Овсепян Т. Р., Арсенян Ф. Г., Степанян Г. М., Миронов Е. А., Волошин М. Е.* — Хим.-фарм. ж., 1984, № 8, с. 927.
2. *Tang A., Llen E. J., Lai M. M. C.* — J. Med. Chem., 1985, v. 28, № 8, p. 1103.
3. *Овсепян Т. Р., Диланян Э. Р., Акопян Н. Е., Чаушян К. А., Мелконян Ж. С., Бунатян Ж. М., Агаронян А. С., Пароникян Г. М., Акопян Л. Г.* — Депонировано ЦБНТИ мед. пром., Хим.-фарм. промышленность, вып. 1, 1983, рукопись № 136.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 157—160 (1995 г.)

УДК 542.91+547.831/811.922.3

СИНТЕЗ АРИЛАЛКИЛАМИДОВ 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛУКСУСНОЙ И 3,4-ДИМЕТОКСИКОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ

Э. Л. АКОПЯН и А. О. ТОСУНЯН

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

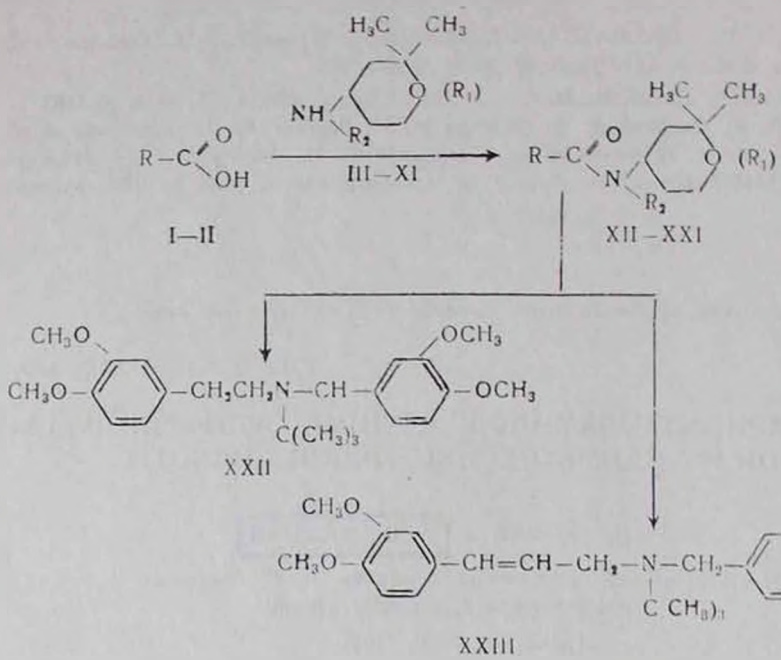
Поступило 3 IV 1991

С целью получения новых потенциально возможных антагонистов кальция нами синтезирован ряд аналогов изоптина [1], содержащих диметоксифенильный фрагмент, тетрагидропирановое кольцо, третбутиламинную и амидную функции.

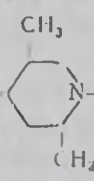
Синтез намеченных соединений осуществлен взаимодействием 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты (I) в растворе декалина с вторичными аминами—2,2-диметил-4-(фенил-, бензил-, 4-метоксибензил-, 3,4-диметоксибензил-, 1,2,5-триметил-4-пиперидил)аминотетрагидропиранами (III—VII) и 3,4-диметоксибензилтретбутиламином (X). При этом получен ряд арилалкиламидов 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты XII—XVII. Так как в декалине 3,4-диметоксикоричная кислота (II) подвергается осмолению, то арилалкиламиды II были синтезированы иным путем, а именно, путем превращения соединений II в хлорангидриды с помощью тионилхлорида и дальнейшим взаимодействием хлорангидридов с аминами без предварительной очистки. В результате взаимодействия хлорангидридов с аминами—2,2-диметил-4-метиламино-

тетрагидропираном (VIII), бензилтретбутиламином (IX), 3,4-диметоксибензилтретбутиламином (X) и 4-метоксибензилтретбутиламином (XI)—получены ожидаемые амиды XVIII—XXI.

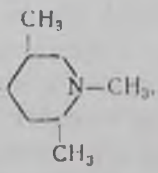
Восстановлением алюмогидридом лития (АГЛ) 3,4-диметоксибензилтретбутиламида 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты (XVII) и 4-метоксибензилтретбутиламида 3,4-диметоксикоричной кислоты (XX) получены соответственно N-(3-4-диметоксифенэтил)-N-(3,4-диметоксибензил)третбутиламин (XXII) и N-(3,4-диметоксифенил-1-пропенил)-N-(4-метоксибензил)-третбутиламин (XXIII) по схеме:



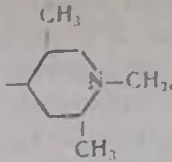
I R = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$ (Z). II R = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3$–CH=CH (V). III $R_2 = C_6H_5$.
IV $R_2 = C_6H_4CH_3$. V R_2 = 4$CH_3OC_6H_4CH_2$. VI R_2 = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$.

VII (R_1) =  VIII $R_2 = CH_3$. IX $(R_1) = C(CH_3)_3$. $R_2 = C_6H_5CH_2$.

X $(R_1) = C(CH_3)_3$. R_2 = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$. XI $(R_1) = C(CH_3)_3$; R_2 = 4$CH_3OC_6H_4CH_2$.
XII R = Z; $R_2 = C_6H_5$. XIII R = Z; $R_2 = C_6H_5CH_2$. XIV R = Z; R_2 = 4$CH_3OC_6H_4CH_2$.

XV R = Z; R_2 = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$. XVI R = Z; R_2 = 

XVII R = Z. $(R_1) = C(CH_3)_3$; R_2 = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$

XVIII R = Y; $(R_1) =$  , XIX R = Y; $(R_1) = C(CH_3)_3$; $R_2 = C_6H_5CH_2$.

XX R = Y; $(R_1) = C(CH_3)_3$; $R_2 = 4CH_3OC_6H_4CH_2$.

XXI R = Y; $(R_1) = C(CH_3)_3$; $R_2 = 3{,}4(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$

Структуры синтезированных соединений подтверждены элементным анализом, ИК, ПМР и масс-спектральными методами анализа.

Исследованы некоторые биологические свойства синтезированных соединений. Оказалось, что все они обладают слабым блокирующим действием ионов кальция.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе «UR-20», ПМР—на «Varian T-60» с внутренним стандартом ТМС, масс-спектры—на приборе «МХ-1303». Вторичные амины III—X синтезированы известными способами [2].

Синтез арилалкиламиноамидов 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты (XII—XVII). Смесь 0,1 моля 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты [3] и 0,12 моля соответствующего вторичного амина кипятят в 30 *мл* декалина при 170° в течение 5 *ч*. После удаления декалина остаток перегоняют в вакууме. Выходы и константы амидов XII—XVII приведены в таблице.

В ИК спектрах полученных амидов присутствуют полосы поглощений C=O группы в области 1680—1700 $см^{-1}$. ПМР спектры соединения XI (CCl_4), δ, м., д.: 1,2—1,25 д (6H, $2CH_3$); 3,70 с (6H, $2CH_3O$); 6,30—7,1 м (8H, C_6H_3 и C_6H_5).

Синтез арилалкиламиноамидов 3,4-диметоксикоричной кислоты (XVIII—XXI). Смесь 10,4 *г* (0,05 моля) 3,4-диметоксикоричной кислоты, 3 *г* диметилформамида в 100 *мл* сухого бензола кипятят при 80°. При этом по каплям добавляют 8 *г* свежеперегнанного хлористого тионила и продолжают кипячение до полного растворения осадка, примерно в течение 3 *ч*. После удаления избытка хлористого тионила к остатку добавляют 0,1 моля соответствующего вторичного амина и кипятят 5 *ч*. Образовавшиеся кристаллы (гидрохлорид амина) отфильтровывают. После удаления бензола получают амиды XVIII—XXI, константы которых приведены в таблице.

В ИК спектрах соединений XVII—XX присутствует полоса поглощения C=O группы, в области 1670—1680, $см^{-1}$. ПМР-спектры соединения XIX (CCl_3), δ, м. д.: 1,2—1,5 с (9H, $C(CH_3)$; 3,75 с (9H, $3CH_3O$); 6,7—7,2 м (7H,, C_6H_4 и C_6H_3).

N-(3,4-Диметоксифенэтил)-N-(3,4-диметоксибензил)третбутиламин (XXII). К 3 *г* АГЛ в 150 *мл* сухого эфира при 10° добавляют по порциям 7,5 *г* 3,4-диметоксибензилтретбутиламино амида 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты (XVI). Смесь нагревают 25 *ч* при 34—35°. После

охлаждения раствора до 0—5° комплекс осторожно разлагают водо
(10 *мл*) при 10—12°. Добавляют 10 *мл* 30% раствора едкого натр
На следующий день прозрачный раствор декантируют, сушат сульф
том магния. Получают 5,36 *г* (80%) соединения XXI. Т. кип. 170
2°/8 мм. Найдено, %: C 71,99; H 9,09; N 3,35. $C_{23}H_{33}O_4N$. Вычислен
%: C 71,28; H 8,58; N 3,71. Т. пл. гидрохлорида 265°. ПМР спект
(CCl_4), δ, м. д.: 1,2 с (9H, $C(CH_3)_3$); 3,75 с (12H, $4CH_3O$); 6,8—6,9
(6H, $2C_6H_3$).

Табли

Ариалкиламиноамиды 3,4-диметоксикоричной и 3,4-диметоксикоричной кислоты (XI—XX)

Соединение	Выход, %	Т. кип., °C	Т. пл., °C	Найдено %			Брутто формула	Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида*, °C
				C	H	N		C	H	N	
XII	72	220—222 9	—	72,52	7,18	3,62	$C_{23}H_{29}O_4N$	72,29	7,61	3,70	171
XIII	59	210—212 9	—	72,10	7,45	3,29	$C_{24}H_{31}O_4N$	71,90	7,65	3,52	215—21
XIV	64	208—210 2	—	69,54	7,29	3,11	$C_{25}H_{33}O_5N$	68,24	7,71	3,06	185—18
XV	68	218—222 9	110	68,41	8,29	3,50	$C_{26}H_{35}O_6N$	68,24	7,71	3,36	235
XVI	39	260—265 8	—	67,98	8,99	6,43	$C_{33}H_{40}O_4N_2$	69,41	9,47	6,32	155
XVII	32	—	56—157	68,73	8,15	3,84	$C_{29}H_{33}O_5N$	68,80	7,75	3,48	—
XVIII	18	145—150 3	—	68,39	7,81	4,23	$C_{19}H_{27}O_4N$	68,44	7,16	4,20	—
XIX	36	—	186—188	74,76	8,20	3,90	$C_{22}H_{27}O_3N$	74,75	7,69	3,96	—
XX	68	—	118—119	71,72	7,92	4,02	$C_{21}H_{25}O_4N$	72,03	7,62	3,65	—
XXI**	54	—	117—118	71,82	7,64	4,11	$C_{31}H_{31}O_5N$	72,51	7,87	3,56	—

* M^+ = 415. Вычислено 415,51.

** Гидрохлорид растворяют в минимальном количестве сухого этанола и осаждают в сухом эфире.

N-(3,4-Диметокси-1-фенилпропенил)-3-(4-метоксибензил)третбутил амин (XXIII). Аналогично вышеописанному 5,5 *г* 4-метоксибензилтрет бутиламино амида, 3,4-диметоксикоричной кислоты (XIX) восстанавли вают с помощью 3 *г* АГЛ в 150 *мл* сухого эфира. Получают 5 *г* (82% соединения XXII. Т. кип. 250—55°/5 *мм*. Найдено, %: C 74,65; H 8,47 N 4,17. $C_{23}H_{31}O_3N$. Вычислено, %: C 74,76; H 8,45; N 3,79. Гидрохло рид гигроскопичен. ПМР спектр (CCl_4), δ, м. д.: 1,1 с (9H, $C(CH_3)_3$ 3.84 с (9H, $3CH_3O$); 6,9—7,1 м (7H, C_6H_3, C_6H_4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 615.861, Бельгия/Кнолл.—С. А., 1963, v. 59, p. 13892.
2. *Акопян Э. Л., Норавян О. С., Тосунян А. О.* — Арм. хим. ж., 1990, с. 48, № 1—3, с. 103.
3. *Рубцов М. В., Байчиков А. Г.* — Синт. хим.-фарм. препараты, М., 1971, с. 227