

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ N-
ЗАМЕЩЕННЫХ 3-(2-ГИДРОКСИ-3,4-ДИМЕТИЛ) ФЕНИЛ-3-
ФЕНИЛПРОПИЛАМИНОВ

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

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

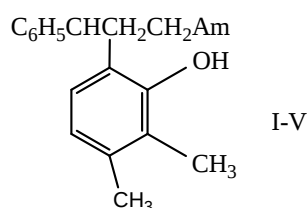
Поступило 15 XII 2003

Конденсацией метилового эфира коричной кислоты с 2,3-диметилфенолом в ПФК синтезирован 7,8-диметил-4-енил-3,4-дигидрокумарин, взаимодействием которого с некоторыми аминами получены амиды, восстановленные до вторичных аминов. Изучена их антиаритмическая активность.

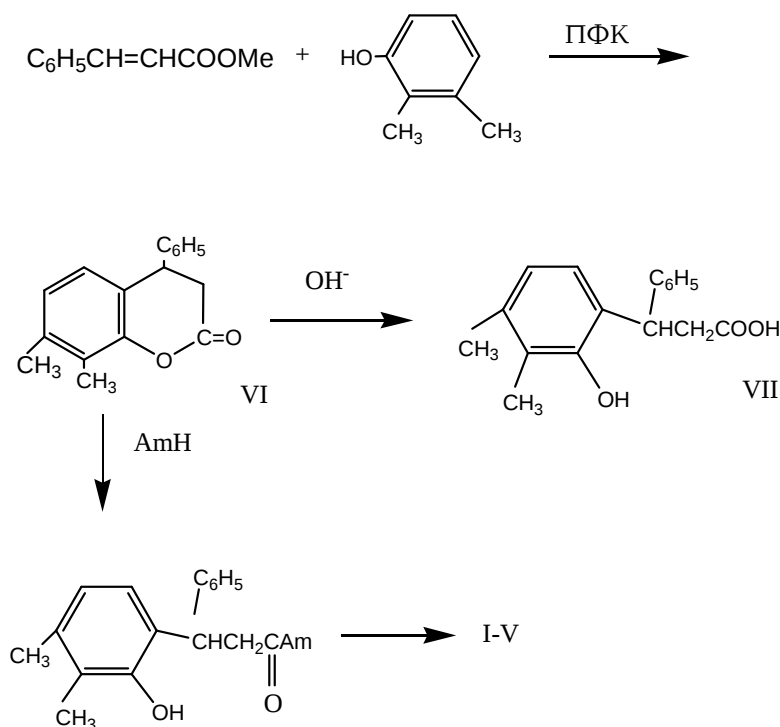
Табл. 1, библиограф. ссылок 7.

Ранее нами сообщалось о биологической активности замещенных диарилпропиламинов, содержащих в одном из бензольных колец метильную и (или) гидроксильную группы [1-3,7].

С целью дальнейшего изучения связи между строением и фармакологическим действием, а также реакции арилирования $C = C$ связи 2,3-диметилфенолом нами получены амины I-V, содержащие в одном из бензольных колец две метильные и гидроксильную группы.



Синтез осуществлен по схеме:

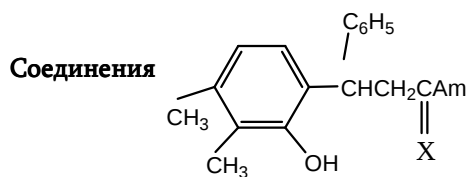


где Am = I. $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
 II. $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$
 III. $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 IV. $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 V. $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$

Взаимодействием эфира коричной кислоты с 2,3-диметилфенолом получен 7,8-диметил-4-фенил-3,4-дигидрокумарин VI. В качестве катализатора использованы треххлористый алюминий и ПФК, но, как было показано и ранее [2], в случае с треххлористым алюминием образуется смесь кумарина VI и эфира VII, а в среде ПФК – исключительно кумарин VI, получение которого подтверждает орто-ориентацию при арилировании диметилфенолом. Строение кумарина VI подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и масс-спектров.

Омылением кумарина VI выделена 3-(2-гидрокси-3,4-диметил)фенил-3-фенилпропионовая кислота VII, в ИК спектре которой присутствует широкое поглощение при $2500\text{--}2750\text{ см}^{-1}$, характерное для внутримолекулярной водородной связи [4].

Таблица

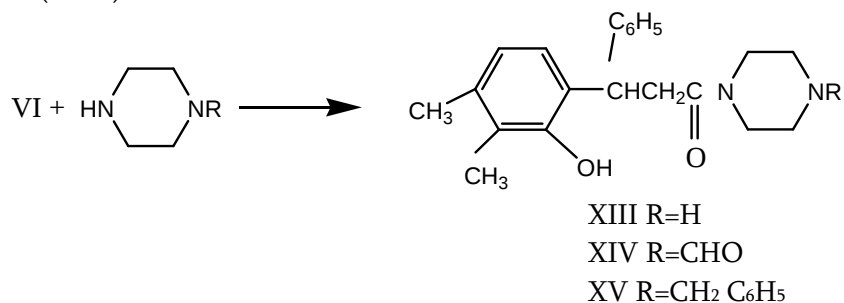


Соединение	Am	X	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %		Rf
					Cl	N	Cl	N	
VIII	NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	0	67,0	133-5		4,10		4,30	0,7
IX	NHCH(CH ₃)C ₆ H ₅	0	87,0	135-7		3,83		3,77	0,7
X	NHCH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	0	87,2	146-7		3,80		3,61	0,55
XI	NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	0	92,0	140-2		3,39		3,40	0,6
XII	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	0	90,0	170-2		3,84		4,12	0,7
XIII	N(CH ₂ CH ₂) ₂ NH	0	92,0	183-5		8,20		8,28	0,6
XIV	N(CH ₂ CH ₂) ₂ NCHO	0	71,0	129-130		7,80		7,62	0,55
XV	N(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₂ C ₆ H ₅	0	75,5	148-150		6,40		6,54	0,7
I	NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H ₂	53,4	135-7*	9,90	3,81	10,20	4,02	0,6
II	NHCH(CH ₃)C ₆ H ₅	H ₂	63,0	208-210	8,6	3,3	8,24	3,43	0,6
III	NHCH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	H ₂	53,0	218-220	8,81	3,75	8,65	3,41	0,65
IV	NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	H ₂	55,2	78-80	8,60	3,53	8,34	3,30	0,65
V	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	H ₂	60,0	195-7	10,0	4,00	9,80	3,86	0,6

* Приведены т. пл. и анализы ГХ.

Конденсацией кумарина VI с втор. бутил-, фенилизобутил-, фе-нилизопропил-, α -метил- α -фенилэтиламинами, а также морфолином получены амиды VIII-XII. Последние восстановлены алюмогидридом лития во вторичные амины I-V, охарактеризованные в виде гидрохлоридов (табл.).

Конденсацией кумарина VI с пиперазином и замещенными пиперазинами получены соединения XIII-XV, причем в первом случае получен монозамещенный продукт XIII (табл.).



Строение амидов VIII-XV и аминов I-V подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектров, а чистота проверена с помощью ТСХ.

Изучено действие соединений I-V и VIII-XV на хлоридкальциевой и адреналиновой моделях аритмии у самцов белых крыс весом 180-200 г [5,6]. Показано, что на модели хлоридкальциевой аритмии незначительную активность проявляют амины I-V. Не предупреждая возникновения аритмии при введении аритмогена, они несколько повышают выживаемость животных – до 25-34 % (10% в контр. опытах). Кроме того, в экспериментах с летальным исходом на фоне действия указанных веществ увеличивается продолжительность жизни подопытных крыс до 120-130 с (29,7 с в контроле). Все испытываемые соединения не оказывают действия на течение и исход адреналиновой аритмии.

Таким образом, как отмечалось ранее [7], соединения с амидной группировкой менее активны, чем их восстановленные аналоги.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на “Varian Mercury-300” в DMSO-d₆, внутренний стандарт – ТМС. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе растворителей: А(бензол–ацетон, 3:1), Б(бензол–ацетон, 3:1, пары NH₃).

7,8-Диметил-4-фенил-3,4-дигидрокумарин VI. К 20 мл *o*-фосфорной кислоты присыпают 30 г фосфорного ангидрида, нагревают 1 ч при 100-105°, затем при 70° прибавляют 10 г (0,06 моля) метилового эфира коричной кислоты и 7 г (0,06 моля) 2,3-диметилфенола и нагревают смесь 1,5-2 ч при 100°С, после чего выливают на 200

мл воды, экстрагируют 100 мл эфира, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. кумарина VI 200-210°/5мм, т. пл. 122-124° (из спирта), выход 9 г (60%). Rf 0,8 (система А). Найдено, %: С 80,70; Н 6,10. C₁₇H₁₆O₂. Вычислено, %: С 80,95; Н 6,34. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2,3с(6Н, 2СН₃, аром.), 3,0д(2Н, СН₂), 4,5т(1Н, СН), 6,6–6,8д(2Н, аром.), 7-7,5 м(5Н, аром.).

3-(2-Гидрокси-3,4-диметил)фенил-3-фенилпропионовая кислота VII получена омылением кумарина VI 10% раствором гидроксида натрия. Выход 80%, т. пл. 115-117° (спирт-вода. 1:1). Rf 0,5(система А). Найдено, %: С 75,25; Н 6,50. C₁₇H₁₈O₃. Вычислено, %: С 75,50; Н 6,30. ИКС, ν, см⁻¹: 1600(С=С аром.); 1700(С=О карб.); 3000-3500(ОН ассоц.).

Амиды 3-(2-гидрокси-3,4-диметил)фенил-3-фенилпропионовой кислоты VIII-XII. Смесь 0,01 моля кумарина VI и 0,01 моля соответствующего амина в 50 мл бензола (или толуола) кипятят 5-6 ч, после чего промывают раствор 5% соляной кислотой до кислой реакции, далее водой, фильтруют выпавшие кристаллы и промывают на фильтре гексаном (табл.). ТСХ (система А). XII, Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2,1с(6Н, 2СН₃), 3,2-3,5μм (10Н, 5СН₂), 4,8т(1Н, СН), 6,4-7,4μм (7Н, аром.), 8,2с(1Н, ОН),

Амидоамины XIII-XV получены нагреванием эквимольных количеств кумарина VI и пиперазина, а также формил- или бензилпиперазина в 50 мл бензола (или толуола). Их промывают на фильтре большим количеством воды (табл.). ТСХ (система А). XIII, спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2,2с(6Н, 2СН₃), 2,6т[4Н, N(СН₂)₂], 3,0д(2Н, СН₂), 3,4т[4Н, N(СН₂)₂], 4,8т(1Н, СН), 6,6-6,8д(2Н, аром.), 7-7,4м(5Н, аром.), 8,5с(1Н, ОН). XV, Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 2,2с(6Н, 2СН₃), 2,6д[4Н, N(СН₂)₂], 3,0д(4Н, 2СН₂), 3,4с[4Н, N(СН₂)₂], 4,8т(1Н, СН), 6,8-7,2м(12Н, аром.), 8,4с(1Н, ОН).

Гидрохлориды N-замещенных-3-(2-гидрокси-3,4-диметил)фенил-3-фенилпропиламинов I-V. К раствору 0,02 моля алюмогидрида лития (АГЛ) в 100 мл абс. эфира прибавляют раствор 0,01 моля амида VIII-XII в смеси абс. эфир-бензол. Смесь нагревают 10-12 ч, а затем при охлаждении разлагают 10-15 мл воды. Осадок на фильтре промывают эфиром, отгоняют растворитель, а остаток переводят в гидрохлорид (табл.). ТСХ (система Б). В ИК спектрах I-V имеется поглощение в области 3200-3500 см⁻¹(NH-ОН ассоц.). II, спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1,4д(3Н, СН₃), 2,4с(6Н, 2СН₃), 2-2,5т(4Н, 2СН₂), 3,8т(1Н, СН), 4,5т(1Н, СН), 6,8т(1Н, NH), 7-7,4м(12Н, аром.), 9,2с(1Н, Н⁺), 9,5с(1Н, ОН).

**ՄԻ ՔԱՆԻ 3-(2-ՕՔՍԻ-3,4-ԴԻՄԵԹԻԼ)ՖԵՆԻԼ-3-ՖԵՆԻԼՊՐՈՊԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱԿԱԱՐԻԹՄԻԿ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Տ. Հ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Կ. Ժ. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Պոլիֆոսֆորական թթվի առկայությամբ ուսումնասիրվել է դարչնաթթվի մեթիլ էսթերի կոնդենսացիան 3,4-դիմեթիլֆենոլի հետ: Անջատված 7,8-դիմեթիլ-4-ֆենիլ-3,4-դիհիդրոկուումարինը փոխարկվել է ամիդների, ամինաամիդների և ամինների: Ուսումնասիրվել են վերջինների հալաարիթմիկ հատկությունները:

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES OF SOME N-SUBSTITUTED 3-(2-HYDROXY-3,4-DIMETHYL)-PHENYL-3-PHENYLPROPYLAMINES

R. S. BALAYAN, T. O. ASATRYAN, K. J. MARKARYAN and E. A. MARKARYAN

The condensation of methyl esters of cinnamic acid and 2,3-dimethylphenol was studied in presence of polyphosphoric acid. Separated 7,8-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarine was transferred into amides, aminoamides. These amides were then reduced to the corresponding secondary amines. Antiarrhythmic properties of amides, aminoamides and amine hydrochlorides were studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Маркарян Э.А., Балаян Р.С.* // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №8, с. 673.
- [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] *Маркарян Э.А., Балаян Р.С.* // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №8, с. 704.
- [4] *Беллами Л.* Инфракрасные спектры молекул, М., ИЛ, 1957.
- [5] *Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Нораян А.С., Асатрян Т.О., Маркарян К.Ж., Алексанян Р.А.* // Хим.-фарм. ж., 1996, т. 30, №6, с. 13.
- [6] *Савина М.Д.* // Фармакология и токсикология, 1986, т. 49, №3, с. 47.
- [7] *Балаян Р.С., Маркарян К.Ж., Асатрян Т.О., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 1995, т. 48, №1-3, с. 82.