

УДК 541.69+547.554

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

II*. СТРОЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

А. Л. МНДЖОЯН

Э. А. МАРКАРЯН, Р. А. АЛЕКСАНИЯН, Г. А. ХОРЕНЯН,
 Р. С. БАЛАЯН и Ж. С. АРУСТАМЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 10 X 1969

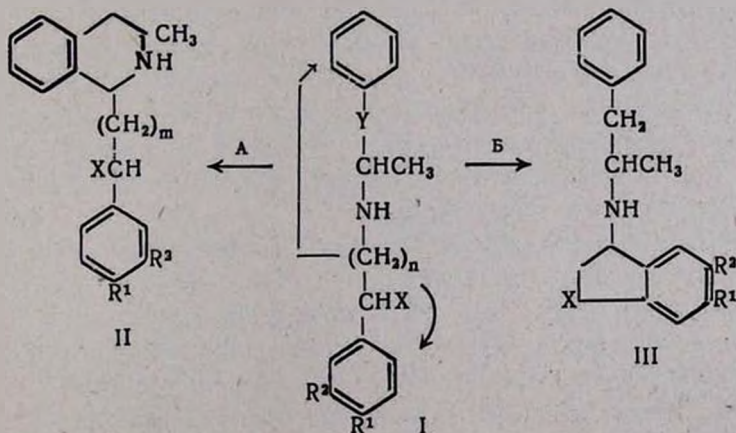
Конденсацией хлорангидридов замещенных фенилуксусных, дифенилпропионовых и дифенилуксусной кислот IV с фенил- и феноксиизопропиламином получены соответствующие амиды V. Восстановлением алюмогидридом лития V превращены в замещенные арилалкиламины I. Циклизацией амидов по Бишлеру-Напиральскому с последующим восстановлением синтезированы производные тетрагидроизохинолина II.

Взаимодействием фенилизопропиламина с соответствующими инданами получены аминокислотные инданы III. Гидрохлориды I, II, III обладают коронарорасширяющими свойствами.

Рис. 1, табл. 4, библиограф. ссылки 12.

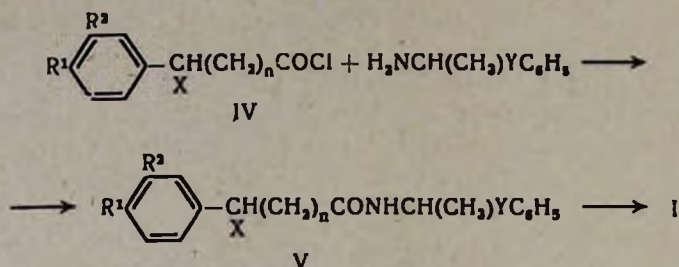
Производные арилалкиламинов представляют значительный интерес для изыскания физиологически активных веществ [1,2], что обусловлено структурным сходством их с биогенными аминами, а также с рядом биологически активных веществ [3,4].

Продолжая исследование [1,2] связи между строением и коронарорасширяющим действием в ряду замещенных арилалкиламинов I, а также веществ, образующихся в результате их превращений по типу А и Б, мы синтезировали соединения с общей структурой I, II, III.



* Сообщение 1 см. [2].

Конденсацией хлорангидридов кислот IV с фенил- или феноксиэтилопропиламинол получены кристаллические амиды V, очищенные перекристаллизацией. Чистота амидов проверена хроматографией в тонком слое окиси алюминия. ИК спектры амидов обнаруживают полосы поглощения —C=O— амида при 1645 ± 5 и HN— амида при $3300 \pm 5 \text{ см}^{-1}$. Физико-химические константы амидов приведены в таблице 1.



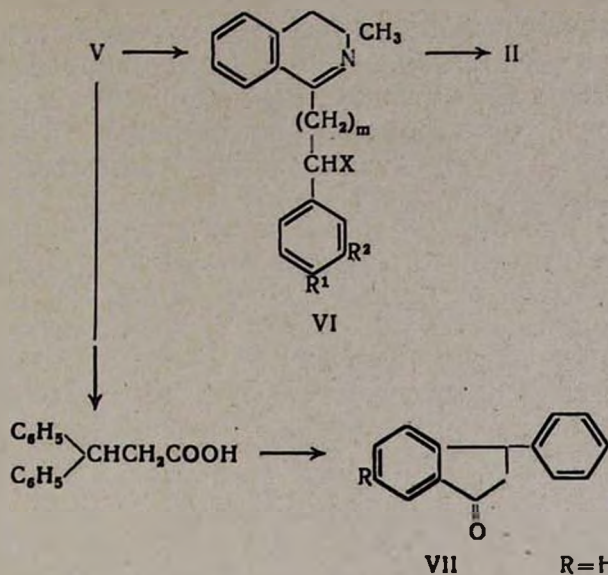
	X	R ¹	R ²	n	
а	C ₆ H ₅ ,	OCH ₃ ,	OCH ₃ ,	1	Y=CH ₂
б	C ₆ H ₅ ,	H,	H,	0	
в	H,	OCH ₃ ,	H,	0	
г	H,	OCH ₃ ,	OCH ₃ ,	0	
д	Cl,	H,	H,	0	
е	C ₄ H ₉ NO,	H,	H,	0	Y=OCH ₂
ж	C ₆ H ₅ ,	H,	H,	1	
з	Cl,	H,	H,	0	
и	C ₄ H ₉ NO,	H,	H,	0	

Восстановлением алюмогидридом лития (АГЛ) в эфирном растворе амиды V превращены во вторичные амины I, охарактеризованные либо в виде оснований, либо гидрохлоридов (табл. 2).

Хлорпроизводные V (д, е) взаимодействием с морфолином переведены в V (е, и), которые затем восстановлены до соответствующих I (е, и). Взаимодействием I (е, и) с йодистым метилом и последующей обработкой основанием получены N-метилпроизводные.

Конечные I хроматографированы на бумаге и в тонком слое окиси алюминия (см. экспериментальную часть). Некоторые физико-химические константы I приведены в таблице 2.

Для синтеза веществ строения II использованы амиды V, циклизированные по Бишлеру-Напиральскому в дигидроизохинолины VI. Восстановлением АГЛ в эфирном растворе VI превращены в 1-арил- и диарилалкил-3-метилтетрагидроизохинолины II; при циклизации необходима абсолютно сухая среда; в противном случае имеет место омыление амида с последующим замыканием дифенилпропионовой кислоты в инданон VII (R=H).



$m=0$. $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{X}=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^1=\text{OCH}_3$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{X}=\text{H}$; $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OCH}_3$, $\text{X}=\text{H}$;
 $m=1$. $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{X}=\text{C}_6\text{H}_5$.

Смолообразные тетрагидроизохинолины охарактеризованы в виде гидрохлоридов, перекристаллизованных из смеси спирт-эфир.

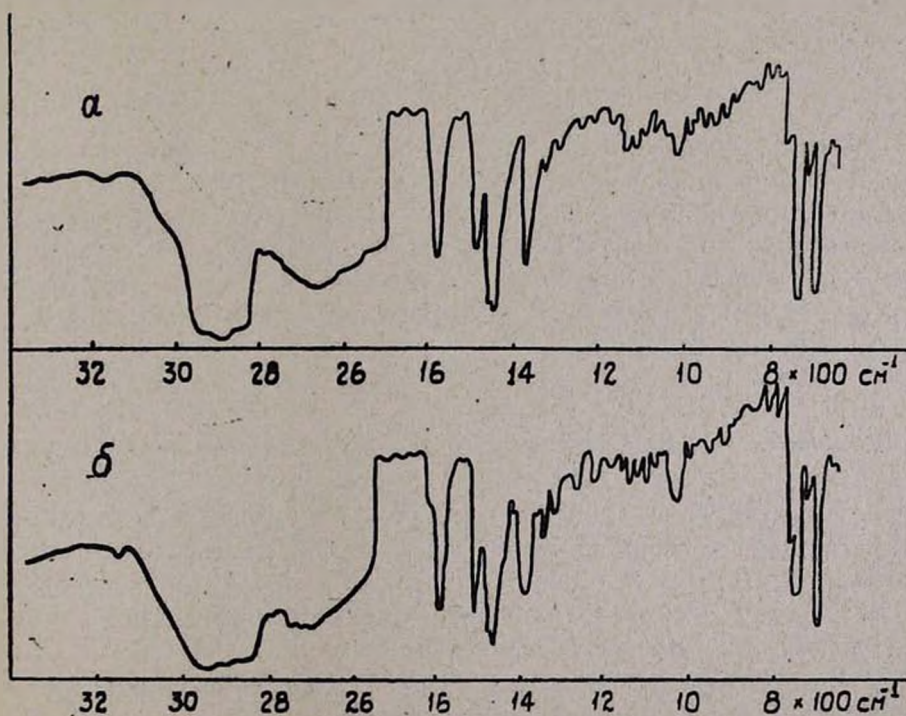
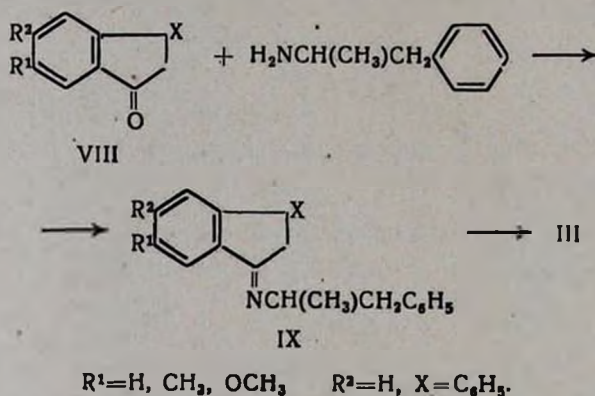


Рис. ИК спектры соединения II ($m=1$, $\text{X}=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$). а — с т. пл. 247° ; б — с т. пл. 274° .

В случае II ($m=1$, $X=C_6H_5$, $R^1=R^2=H$) выделены два изомера с т. пл. 274° и 247° . Второй изомер получается при обработке продукта реакции разбавленной соляной кислотой. ИК спектры обоих изомеров идентичны (см. рис.) и характерны для производных изохинолина [5].

Индивидуальность производных тетрагидроизохинолинов проверена хроматографией (см. экспериментальную часть).

Соединения строения III—производные структуры I, замкнутые по типу Б, синтезированы, исходя из соответствующих инданонов VIII. Иندانоны получены по методу [6,7]. Конденсацией инданонов VIII с фенилизопропиламином выделены кетимины IX, восстановленные до соответствующих III. Вещества выделены и охарактеризованы в виде гидрохлоридов. Чистота продуктов проверена хроматографией в тонком слое окиси алюминия.



Все гидрохлориды испытаны на способность расширять коронарные сосуды по методу Моравица-Цана [7,8]. Результаты приводятся в таблице 4, из которой видно, что введение морфолинового гетероцикла приводит к полной утере коронарорасширяющих свойств. Сильно ослаблены коронарорасширяющие свойства структуры III. Производные же тетрагидроизохинолинов сохраняют высокоактивные свойства, присущие I.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на приборе UR-10 Хажакян-НСМ.

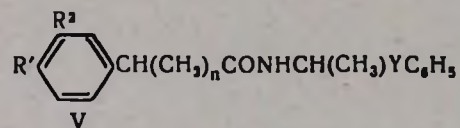
4-Метоксифенил-, 3,4-диметоксифенил- и дифенилуксусная кислоты, соответствующие хлорангидридам IV (а, б, в), получены известными способами [9, 10, 11].

Хлорангидрид 3-(3',4'-диметоксифенил)-3-фенилпропионовой кислоты (IVa) синтезирован по описанной нами методике [12].

Феноксизопропиламин получен восстановлением оксима феноксиацетона избытком АГЛ в эфирном растворе [12].

Получение амидов V. А) № 1—6, 8 (табл. 1). К раствору 0,1 моля хлорангидрида в 80 мл абсолютного бензола прибавляют по каплям 0,1

Таблица 1



№ соеди- нения	X	Y	R ¹	R ²	n	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
									на й д е н о				в ы ч и с л е н о			
									C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
1	C ₆ H ₅	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1	61,2	169—170	C ₂₆ H ₃₀ NO ₃	77,45	6,92	3,71	—	77,12	7,19	3,43	
2	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	0	85,5	124—125	C ₂₃ H ₂₃ NO	83,97	7,29	4,32	—	83,85	7,05	4,25	
3	H	CH ₃	OCH ₃	H	0	95,8	111—113	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	76,51	7,63	4,91	—	76,29	7,46	4,93	
4	H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	0	85,2	99—100	C ₁₈ H ₂₃ NO ₃	73,01	7,13	4,53	—	72,81	7,39	4,46	
5	C ₆ H ₅	OCH ₃	H	H	1	94,1	104—105	C ₂₄ H ₂₅ NO ₃	—	—	4,10	—	—	—	3,89	
6	Cl	CH ₃	H	H	0	83,2	83—85	C ₁₇ H ₁₈ NOC1	—	—	5,13	12,19	—	—	5,48	12,32
7	C ₄ H ₉ NO	CH ₃	H	H	0	83,5	141—142	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂	—	—	8,47	—	—	—	8,28	—
8	Cl	OCH ₃	H	H	0	95,3	81—82	C ₁₇ H ₁₈ NO ₂ Cl	—	—	4,41	11,63	—	—	4,61	11,67
9	C ₄ H ₉ NO	OCH ₃	H	H	0	85,3	114—115	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂	—	—	7,61	—	—	—	7,90	—

моля амина и 0,11 моля пиридина, перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 часа, а затем нагревают на водяной бане в течение 3,5—4 часов. Охлаждают, фильтруют, промывают 3%-ным раствором соляной кислоты, 5%-ным раствором соды, растворитель отгоняют, а остаток перекристаллизовывают из бензола или смеси бензол-петролейный эфир (1:1).

Хроматографирование проводят в тонком слое окиси алюминия второй степени активности с подвижной фазой бензол-ацетон (4:1 или 8:1). Все амиды выявили одно пятно с R_f в пределах 0,50—0,65. ИК

спектр: $\text{HN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} - 3310 \pm 10$; $-\text{C} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} 1640 \pm 5 \text{ см}^{-1}$. Остальные константы приведены в таблице 1.

Б) № 7, 9 (табл. 1). Нагревают раствор 0,1 моля хлорамида V (№ 6, 8) с 0,2 моля морфолина в абсолютном бензоле в течение 10—12 часов. Охлаждают, сушат над прокаленным сернокислым натрием и отгоняют растворитель. Перекристаллизовывают из смеси бензол-петролейный эфир (1:1).

Восстановление амидов. (№ 10—16). К раствору 0,2 моля АГЛ в 200—250 мл эфира прибавляют по каплям раствор или суспензию 0,1 моля амида в абсолютном эфире, кипятят с обратным холодильником в течение 6—8 часов. Охлаждают, разлагают 10 мл воды, фильтруют, осадок промывают эфиром (120 мл). Эфирные растворы сушат сульфатом, растворитель отгоняют, остаток или перегоняют в вакууме, или, растворив в абсолютном эфире, осаждают гидрохлорид. Константы аминов приведены в таблице 2.

Получение N-метилпроизводных. Эфирный раствор 0,1 моля амина I (№ 15, 16, табл. 2) обрабатывают 0,15 моля йодистого метила, оставляют на 2 суток при комнатной температуре. Растворитель и избыток йодистого метила удаляют, кристаллический остаток растворяют в воде и при охлаждении обрабатывают 10%-ным раствором гидроокиси натрия. Выделившееся основание извлекают эфиром, сушат сульфатом, удаляют эфир и перегоняют в вакууме.

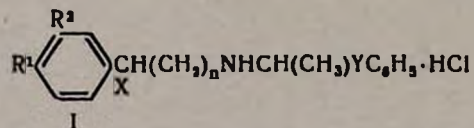
№ 17. N-[(2-Фенил-1-метил)этил]-N-[(2'-фенил-2'-морфолил)-этил]-метиламин. Выход 71,2%; т. кип. 226—280°/2 мм; d_4^{20} 1,0481; n_D^{20} 1,5958; M_{RD} найдено 113,2, вычислено 112,4. Найдено %: С 83,40; Н 8,25; N 3,98. $C_{25}H_{29}NO$. Вычислено %: С 83,52; Н 8,13; N 3,89. Гидрохлорид—аморфное вещество, т. разм. 70°.

№ 18. N-[(2-Фенокси-1-метил)-этил]-N-[(2'-фенил-2'-морфолил)-этил]-N-метиламин. Выход 70,4%; т. кип. 213—215°/2 мм; d_4^{20} 1,0314; n_D^{20} 1,5654; M_{RD} найдено 105,8, вычислено 105,5. Найдено %: С 74,62; Н 8,80; N 7,73. $C_{22}H_{29}N_3O_2$. Вычислено %: С 74,53; Н 8,53; N 7,90. Гидрохлорид разлагается при 75°.

Получение производных тетрагидроизохинолина II (№ 19—23)

А) К раствору 0,025 моля амида V в 60 мл абсолютного толуола прибавляют 6 мл хлорокиси фосфора и 2 г пятиокиси фосфора. Кипятят с об-

Таблица 2



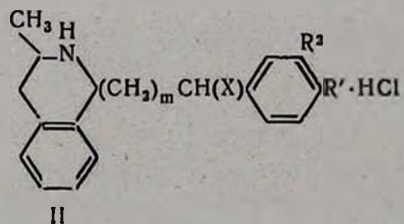
№ соединения	X	Y	R ¹	R ²	n	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
									найденно		вычислено	
									N	Cl	N	Cl
10	C ₆ H ₅	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1	62,0	120—121	C ₂₆ H ₃₁ O ₂ N·HCl	3,60	8,23	3,27	7,98
11	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	0	63,4	198—200	C ₂₃ H ₂₃ N·HCl	3,75	11,10	3,78	10,38
12	H	CH ₃	OCH ₃	H	0	52,1	163—164	C ₁₈ H ₂₃ NO·HCl	4,48	11,71	4,57	11,62
13	H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	0	56,6	146—148	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂ ·HCl	4,49	9,96	4,16	10,55
14	C ₄ H ₈ NO	CH ₃	H	H	0	74,4	98—100*	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O	8,93	—	8,63	—
15	C ₆ H ₅	OCH ₃	H	H	1	76,1	124—126**	C ₂₄ H ₂₇ NO·HCl	3,48	9,61	3,66	9,29
16	C ₄ H ₈ ON	OCH ₃	H	H	0	70,3	76—78***	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂ ·HCl	7,81	9,29	7,43	9,48

* Приведены т. пл. и анализ основания; т. кип. 218—220°/2 мм; гидрохлорид разлагается при 81°.

** Т. кип. 235—7°/2 мм; d₄²⁰ 1,0641; n_D²⁰ 1,5771.

*** Приведена т. пл. основания; т. кип. 210—212°/2 мм, гидрохлорид разлагается при 73°.

Таблица 3



№ соеди- нения	X	m	R ¹	R ²	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
								най д е н о				в ы ч и с л е н о			
								С	Н	Н	Сl	С	Н	Н	Сl
19	C ₆ H ₅	1	H	H	72,3	274—6	C ₂₄ H ₂₅ N · HCl	79,29	7,24	3,80	9,85	79,40	6,89	3,86	9,76
20	C ₆ H ₅	1	H	H	63,5	245—7	C ₂₄ H ₂₅ N · HCl	—	—	4,06	9,61	—	—	3,86	9,76
21	C ₆ H ₅	0	H	H	75,5	219—21	C ₂₃ H ₂₃ N · HCl	—	—	4,23	10,05	—	—	4,00	10,13
22	H	0	OCH ₃	H	88,2	205—207	C ₁₈ H ₂₁ NO · HCl	—	—	4,50	11,72	—	—	4,61	11,66
23	H	0	OCH ₃	OCH ₃	77,4	148—50	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂ · HCl	—	—	4,58	10,98	—	—	4,19	10,62

ратным холодильником 6 часов. Растворитель отгоняют, остаток растигают с эфиром, обрабатывают ледяной водой (15—20 мл), затем при охлаждении (5—6°) прибавляют аммиачную воду до щелочной реакции (рН 11—12) и извлекают эфиром. Сушат над безводным сульфатом, отгоняют растворитель и, прибавив к коричневому маслообразному остатку 30—40 мл абсолютного эфира, прикапывают к 60 мл эфирного раствора АГЛ, содержащего 1,4—1,6 г АГЛ. Перемешивают смесь при комнатной температуре 0,5 часа, затем при кипячении 3,5—4 часа. Разлагают образовавшийся комплекс водой, фильтруют, промывают эфиром и сушат над сернокислым натрием. Отогнав эфир, маслообразный остаток растворяют в 30 мл абсолютного эфира и осаждают гидрохлорид, перекристаллизовывающийся из смеси спирт—эфир (табл. 3).

Б) Для получения диастереоизомерной формы II (№ 20) эксперимент ведут так же, только после отгонки избытка хлорокиси фосфора, обрабатывают водой (15 мл), затем 6—8%-ной соляной кислотой (20 мл). Нагревают при 50—60° для растворения гидрохлорида дигидропроизводного, фильтруют, солянокислый раствор обрабатывают водным аммиаком до рН 11—12, извлекают выделившееся основание эфиром, сушат сульфатом, отогнав растворитель, маслообразный остаток растворяют в абсолютном эфире и восстанавливают как и в предыдущем эксперименте. Выделяют гидрохлорид, перекристаллизовывающийся из смеси спирт—эфир.

Хроматографирование проводилось в тонком слое окиси алюминия с подвижной фазой хлороформ—ацетон (2:1). Пятна проявлялись йодом. R_f в пределах 0,6—0,8. Бумажная хроматография на бумаге Ленинградской фабрики марки «с» в системе бутанол—уксусная кислота—вода (10:1:3) дает большие значения R_f в пределах 0,85±0,5. ИК спектры представлены на рисунке.

Получение производных дигидроиндана III. Спиртовый раствор 0,2 моля соответствующего инданона и 0,2 моля фенамина кипятят 4 часа. Отгоняют в вакууме растворитель и непрореагировавший фенамин. Маслообразный остаток растворяют в эфире и осаждают гидрохлорид кетимина для отделения от исходного инданона. Гидрохлорид отделяют и, разложив 5%-ным раствором щелочи, основание восстанавливают в эфирном растворе 0,3 моля АГЛ. Вещество выделяют в виде гидрохлорида, перекристаллизованного из спирта.

№ 24. Гидрохлорид 1-[N-(1'-метил-2'-фенил)-этиламино]-2-фенил дигидроиндана (III, $R^1=R^2=H$, $X=C_6H_5$). Выход 50%, т. пл. 207—208°. Найдено %: N 4,10; Cl 9,74. $C_{24}H_{23}N \cdot HCl$. Вычислено %: N 3,84; Cl 9,84.

№ 25. Гидрохлорид 1-[N-(1'-метил-2'-фенил)-этиламино]-2-фенил-6-метилдигидроиндана (III, $R^1=CH_3$, $R^2=CH_3$, $X=C_6H_5$). Выход 30%, т. пл. 101—102°. Найдено %: N 4,02; Cl 9,61. $C_{25}H_{27}N \cdot HCl$. Вычислено %: N 3,71; Cl 9,48.

№ 26. Гидрохлорид 1-[N-(1'-метил-2'-фенил)-этиламино]-2-фенил-6-метоксидигидроиндана (III, $R^1=H$, $R^2=OCH_3$, $X=C_6H_5$). Выход 60%,

т. пл. 247—248°. Найдено %: N 3,89; Cl 9,46. $C_{23}H_{27}NO \cdot HCl$. Вычислено %: N 3,56; Cl 9,06.

Таблица 4
Действие гидрохлоридов на коронарные сосуды

№ соединения	Доза, мг/кг	% расширения	Время, мин
10	0,5	50	45
11	0,5	20	30
12	1,0	60	60
13	0,5	50	60
14	1—3	не расширяет	—
15	0,5	50	60
16	1—3	не расширяет	—
17	1—3	.	—
18	1—3	.	—
19	0,1	50	40
20	0,3	30	50
21	0,25	35—40	40
22	0,5	10	20
23	1,0	20	30
24	1,0	10	20
25	1,0	10	20
26	1,0	20	30

Вещества № 23—26 хроматографированы в тонком слое окиси алюминия с подвижной фазой—хлороформ. Пятна проявлялись йодом, $R_f 0,6 \pm 0,03$.

ԱՐԻԱԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

II. ՄԻ ՔԱՆԻ ՏՆՂԱԿԱՎԱՍԹ ԱՐԻԱԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՈՒ ՆՐԱՆՑ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔՐ ԵՎ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ, Ռ. Ա. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ, Գ. Հ. ԽՈՐԵՆՅԱՆ,
Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ և Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍՏԱՄՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ֆենիլ-և ֆենոքսիդոպրոպիլամինի հետ տեղակալված ֆենիլքացախաթրթվի, դիֆենիլպրոպիոնաթթվի և դիֆենիլքացախաթթվի (IV) քլորանհիդրիդների կոնդենսումը տալիս է համապատասխան ամիդներ (V): Վերջիններս լիթիումի ալյումինահիդրիդով վերականգնելով փոխարկվում են տեղակալված արիլալկիլամինների (I): Բիշլեր-Նապիրալսկու եղանակով ամիդների օդակավորումով և ապա վերականգնումով սինթեզված են տետրահիդրոքինոլինի ածանցյալներ (II):

Ֆենիլիդոպրոպիլամինի և համապատասխան ինդանոնների փոխադրամբ ստացված են ինդանի ամինաածանցյալներ (III):

I, II, III միացությունների քլորհիդրատներն օժտված են պսակաձև անոթները լայնացնող հատկություններով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Авт. свид. 203694, 10 VIII 1966, бюлл. № 21.
2. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, А. В. Казарян, Арм. хим. ж., 22, 325 (1969).
3. М. Д. Машковский, «Лекарственные средства». Изд. «Медицина», Москва, 1, 1967, 233.
4. М. Д. Машковский, «Лекарственные средства», «Изд. «Медицина», Москва, 1, 1967, 381.
5. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Л. П. Соломина, С. С. Василян, ХГС, 1969, 827.
6. P. Pfeiffer, U. U. Roos, J. pr. Chem., 159, 13 (1941).
7. B. B. Corson, J. Org. Chem., 19, 17 (1954).
8. Н. А. Каверина, Фармакология и токсикология, 21, 39 (1958).
9. J. C. Cain, J. L. Simonsen, C. Smith, J. Chem. Soc., 103, 1037 (1913).
10. S. R. Shepard, H. D. Porter, J. F. Hoth, C. K. Simane, J. Org. Chem., 17, 568 (1952).
11. «Синтезы орг. преп.», Сб. 1, Изд. ИЛ, Москва, 1949, стр. 266.
12. А. Л. Мнджоян, Р. Л. Оганесян, Т. Р. Акопян, Л. Г. Хачатрян, Арм. хим. ж., 6, 528 (1970).