

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

XI. НЕКОТОРЫЕ *N*-АРИЛАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫЕ 3-ФЕНИЛ(ИЛИ
o-ОКСИФЕНИЛ)-3-ФЕНИЛПРОПИЛАМИНЫ

Э. А. МАРКАРЯН, Р. С. БАЛАЯН, О. М. АВАКЯН и А. С. ЦАТИНЯН

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

Поступило 24 II 1975

Взаимодействием бензальацетона с фенолом синтезированы 4-фенил-4-*o*-оксифенил-бутанон-2 (I). Конденсацией I с фенамином, гомовератриламином и 4,4-дифенил-2-аминобутаном через соответствующие основания Шиффа синтезированы амины V.

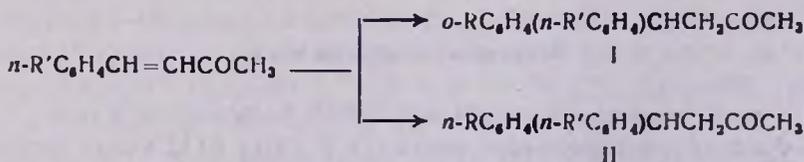
Конденсацией 4,4-дифенил-2-аминобутана (VI) с хлорангидридами 3,4-диметоксифенилуксусной, дифенилуксусной и дифенилпропионовой кислот VII получены амиды VIII, восстановленные до аминов IX.

Библ. ссылок 3

Ввиду того, что описанные в предыдущей работе соединения, содержащие гидроксильную группу в ароматическом ядре, оказались эффективными адrenomолитиками, мы продолжили дальнейший поиск связи между строением и биологической активностью среди производных арилалкиламинов как с гидроксильной группой, так и без нее.

В синтезе новых диарилалжиламинов, содержащих фенольный гидроксил, в качестве исходного продукта был использован 4-фенил-4-*o*-оксифенилбутанон-2 (I), полученный конденсацией фенола с бензальацетоном в присутствии треххлористого алюминия.

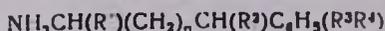
o-Положение гидроксильной группы установлено сравнением с *n*-изомером, полученным конденсацией *n*-оксибензальацетона [1] с бензолом.



I. R=OH, R'=H; II, R=H, R'=OH.

Восстановлением оксима I получен 4-фенил-4-*o*-оксифенил-2-аминобутан (III).

Конденсацией I с фенамином, гомовератриламином или 4,4-дифенил-2-аминобутаном (IV) [2] через соответствующие основания Шиффа, гидрированные без выделения, получены амины V.



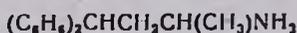
IV



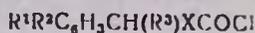
V

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n
а.	CH ₃ .	H.	H.	H.	0
б.	H.	H.	CH ₃ O.	CH ₃ O.	0
в.	CH ₃ .	C ₆ H ₅ .	H.	H.	1.

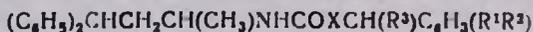
Для синтеза соединений, не содержащих гидроксиольные группы в дифенильном фрагменте, был использован 4,4-дифенил-2-аминобутан (VI), который конденсировался с хлорангидридами 3,4-диметоксифенилуксусной, дифенилуксусной и дифенилпропионовой кислот (VII). Выделенные ампы VIII восстановлены до конечных аминов IX.



VI



VII



VIII



IX

	R ¹	R ²	R ³	X
а.	H.	H.	C ₆ H ₅ .	CH ₃ .
б.	H.	H.	C ₆ H ₅ .	O.
в.	CH ₃ O.	CH ₃ O.	H.	O.

Гидрохлориды V (а, б, в) и IX (а, б, в) испытывались на симпатолитическое и адренолитическое действия. опыты проводились по методу [3]. Препараты испытывались в конечной концентрации 0,05 мкмоль/мл. Установлено, что они оказывают значительное, но кратковременное влияние на симпатические нервные волокна и не оказывают четкого влияния на адренорецепторы. Умеренным, но длительным симпатолитическим действием обладают препараты IXб и IXв.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле.

4-Фенил-4-о-оксифенилбутанон-2 (I). К 15,9 г (0,12 моля) треххлористого алюминия в 100 мл нитробензола прибавлялось при охлаждении 5,76 г (0,06 моля) фенола и 8,76 г (0,06 моля) бензальацетона. Смесь нагревалась 8 час. при 50°, затем при охлаждении разлагалась 100 г льда. Добавлялся разбавленный раствор соляной кислоты (1:1) до растворения образовавшегося осадка. Водный слой экстрагировался эфиром, сушился над безводным сульфатом натрия. Остаток после отгонки растворителя перегонялся в вакууме. Выход 7 г (50%), т. кип. 200—202°/0,8 мм.

т. пл. 136—137°. Найдено %: С 80,2; Н 6,8. $C_{16}H_{14}O_2$. Вычислено %: С 79,97; Н 6,57. ИК спектр, cm^{-1} : λ_{OH} 3200—3600.

ТСХ проводилась на пластинке марки «Silufol» с подвижной фазой бензол-ацетон (7:3). R_f 0,24 (и следы *n*-изомера).

Т. пл. тиосемикарбазона I 172—175° (из спирта), выход 65%. Найдено %: N 13,5. Вычислено %: N 13,33.

Т. пл. гидразонгидразида изоникотиновой кислоты I 165—167°, выход 70%. Найдено %: N 12,0. Вычислено %: N 11,7. Т. пл. оксима I 146—148°. Выход 62%. Найдено %: N 4,80. Вычислено %: N 4,71.

4-Фенил-4-о-оксифенил-2-аминобутан (III). При восстановлении 5,1 г (0,02 моля) оксима I эфирным раствором, 1,4 г (0,04 моля) АГЛ выделилось 2,2 г (45,5%) III. Т. кип. 125—128°/4 мм. Найдено %: С 81,00; Н 7,72; N 5,87. $C_{16}H_{19}NO$. Вычислено %: С 79,66; Н 7,88; N 5,80. ИК спектр, cm^{-1} : λ_{NH} 3300—3500.

4-Фенил-4-п-оксифенилбутанон-2 (II). К 15,9 г (0,12 моля) треххлористого алюминия в 100 мл нитробензола при 0° прибавлялось 9,7 г (0,6 моля) *n*-оксипензальацетона в 100 мл бензола. Реакция велась при 0—10°. После 8-час. перемешивания реакционная смесь обрабатывалась аналогично I. Получено 4,2 г (30%) II. Т. кип. 164—165°/4 мм, т. пл. 85—87° (из воды). Найдено %: С 80,27; Н 6,81. $C_{16}H_{14}O_2$. Вычислено %: С 79,97; Н 6,57. $R_f=0,2$. (система кетона I). ИК спектр, cm^{-1} : λ_{OH} 3300—3500.

Амины V. Толуольный раствор 0,01 моля I и 0,01 моля IV нагревался 8 час. После отгонки растворителя остаток растворялся в абс. эфире и восстанавливался 0,02 моля АГЛ. ТСХ проводилась на пластинках марки «Silufol» с подвижной фазой бензол—ацетон (4:1).

3-Фенил-3-о-оксифенил-1-метил-*N*(фенилизопропил)пропиламин (Va). Выход 2,2 г (63,6%), т. кип. 180°/2 мм, т. пл. гидрохлорида 130—132°. Найдено %: С 83,25; Н 7,90; N 3,70. $C_{25}H_{29}NO$. Вычислено %: С 83,53; Н 8,13; N 3,89. R_f , 0,07, R_f , 0,7.

3-Фенил-3-о-оксифенил-1-метил-*N*(3,3-дифенилизобутил)пропиламин (Vб). Выход 1,8 г (40%), т. кип. 180°/4 мм, т. пл. гидрохлорида 218—220°. Найдено %: С 85,05; Н 7,90; N 3,70. $C_{25}H_{29}NO$. Вычислено %: С 83,53; Н 8,13; N 3,89. R_f , 0,05; R_f , 0,8.

3-Фенил-3-о-оксифенил-1-метил-*N*-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]пропиламин (Vв). Выход 1,6 г (41,0%), т. кип. 190—192°/2 мм, т. пл. гидрохлорида 168—170°. Найдено %: С 74,4; Н 7,9; N 3,70. $C_{26}H_{31}NO_3$. Вычислено %: С 77,01; Н 7,69; N 3,45. R_f , 0,06; R_f , 0,8.

Амиды VIII. К раствору 0,015 моля VII в бензоле прибавлялось 0,015 моля VI и 0,016 моля пиридина. Смесь нагревалась 6 час., разлагалась водой, промывалась 3% раствором соляной кислоты, 5% раствором соды. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывался из смеси бензол-петролейный эфир (1:1). ТСХ проводилась в тонком слое окиси алюминия II степени активности с подвижной фазой бензол—ацетон (4:1). Амиды VIII выявили одно пятно с R_f в пределах 0,4—0,5.

3,3-Дифенилизобутиламин дифенилпропионовой кислоты (IXa). Выход 4,7 г (77,0%), т. пл. 170—171°. Найдено %: С 86,15; Н 7,28; N 2,94. $C_{30}H_{29}NO$. Вычислено %: С 85,90; Н 6,92; N 3,24.

3,3-Дифенилизобутиламин дифенилуксусной кислоты (IXб). Выход 4,2 г (67,0%), т. пл. 144—145°. Найдено %: С 85,69; Н 7,03; N 3,15. $C_{31}H_{31}NO$. Вычислено %: С 85,91; Н 7,15; N 3,21.

3,3-Дифенилизобутиламин 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты (IXв). Выход 5,6 г (91,0%), т. пл. 80—82°. Найдено %: С 78,44; Н 7,07; N 3,22. $C_{28}H_{29}NO_3$. Вычислено %: С 78,68; Н 6,79; N 3,51.

Амины IX. Эфирный раствор 0,01 моля VIII восстанавливался 0,02 моля АГЛ. Конечные продукты были охарактеризованы в виде гидрохлоридов, перекристаллизованных из смеси абс. эфир—абс. спирт. Хроматографирование проводилось в тонком слое окиси алюминия с подвижной фазой бензол—ацетон (8:1).

Гидрохлорид 3,3-дифенил-1-метил-N-(2,2-дифенилэтил)пропиламина (IXa). Выход 1,9 г (42,5), т. пл. 102—105°. Найдено %: N 2,93; Cl 7,91. $C_{30}H_{31}N \cdot HCl$. Вычислено %: N 3,17; Cl 8,04. R_f 0,76.

Гидрохлорид 3,3-дифенил-1-метил-N-(3,3-дифенилпропил) пропиламина (IXб). Выход 1,8 г (40,0%), т. пл. 167—170°. Найдено %: N 2,92; Cl 7,67. $C_{31}H_{33}N \cdot HCl$. Вычислено %: N 3,07; Cl 7,79. R_f = 0,88.

Гидрохлорид 3,3-дифенил-1-метил-N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-пропиламина (IXв). Выход 1,8 г (40,0%), т. пл. 167—169°. Найдено %: N 3,24; Cl 8,09. $C_{28}H_{31}NO_2 \cdot HCl$. Вычислено %: N 8,12; Cl 3,11; R_f 0,86.

ՄԻ ՔԱՆԻ N-ԱՐԻԼԱԿԻԼՏԵՂԱԿԱԿԱՎԱԾ 3-ՖԵՆԻԼ(ԿԱՄ ՕՐՏՈ-ՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-3-ՖԵՆԻԼՊՐՈՊԻԼԱՄԻՆՆԵՐ

Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ և Ա. Ս. ԾԱՏԻՆՅԱՆ

Բենզալդեհիդի ֆենոլի հետ փոխազդելով ստացված է 4-ֆենիլ-4-օրտո-օքսիֆենիլբրոտան-2-ոն (I), վերջինս ֆենամինի, հոմովերատրիլամինի և 4,4-դիֆենիլ-2-ամինոբրոտանի (IV) հետ կոնդենսացնելով ստացված են համապատասխան ամինները (V):

4,4-Դիֆենիլ-2-ամինոբրոտանը (VI) 3,4-դիմեթօքսիֆենիլքացախաթթվի, դիֆենիլքացախաթթվի և դիֆենիլպրոպիոնաթթվի ջրրանհիդրոլիզների (VII) հետ կոնդենսացնելով սինթեզված են ամիններ (VIII), որոնք հիդրված են համապատասխան ամինների (IX):

ARYLALKYLAMINE DERIVATIVES

XI. SOME N-ARYLALKYLSUBSTITUTED 3-PHENYL(OR o-OXYPHENYL)-3-PHENYLPROPYLAMINES

E. A. MARKARIAN, R. S. BALAYAN, II. M. AVAKIAN and A. S. TSATINIAN

By the interaction of benzaldehyde and phenol 4-phenyl-4-ortho-oxyphenylbutanone-2 has been synthesized which when condensed with

phenamine, homoveratrylamine and 4,4-diphenyl-2-aminobutane produces the corresponding amines.

By condensing 4,4-diphenyl-2-aminobutane with 3,4-dimethoxyphenylacetic, diphenylacetic and diphenylpropionic acid chlorides, the corresponding amides have been obtained, which were subsequently reduced to amines with lithium aluminum hydride. The biological activity of these compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *T. Linke, G. Mülhhausen, Ber., 36, 134 (1903).*
2. *А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Р. С. Балаян, О. М. Авакян, А. С. Цатинян, Арм. хим. ж., 24, 791 (1971).*
3. *О. М. Авакян, Бюл. ж. Армении, 21, 6, 8 (1968).*