

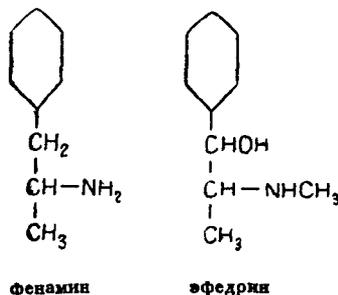
1941

## СИНТЕЗ $\beta$ -ФЕНИЛ-ИЗОПРОПИЛ-АМИНА (ФЕНАМИНА)

О. Ю. Магидсон и Г. А. Гаркуша

Синтетический отдел Всесоюзного Научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. Орджоникидзе. Москва

С открытием ценных фармако-динамических свойств эфедрина был дан сильный толчок новым исследованиям производных фенил-этанол-амина и фенил-этил-амина. Если введение окси-группы в бензольное кольцо фенил-этил-амина усиливает симпатикомиметические свойства, а при большом накоплении гидроксилы ослабляет их, то замена гидроксила в алифатической части на водород вносит в молекулу и некоторые отличительные особенности. Поэтому фенамин (сульфат фенил-изопропил-амина) по сравнению с эфедрином, химически близким ему веществом



имеет свои особенности, оправдывающие его введение в медицинскую практику. Фенамин в отличие от эфедрина находит себе применение для прекращения спазмов, для устранения подавленного состояния (нарколепсия), усталости, для борьбы с морской болезнью и т. п.

Изучая особенности приготовления ненасыщенных ароматических кислот (по Перкину) и их свойства, Эделеано [1] получал конденсацией бензальдегида, пропионового ангидрида и ацетата натрия фенил-метил-акриловую кислоту  $C_6H_5-CH=C(CH_3)-COOH$ . Последняя восстанавливалась амальгамой натрия в фенил-изо-масляную кислоту. Нагреванием соли аммония последней в запаянной трубке был получен амид, из которого действием брома со щелочью (по Гофману) и был приготовлен *d, l*- $\beta$ -фенил-изопропил-амин. Джонс и Уолис [2], занимаясь изучением оптически активных производных *d*-метил-бензилуксусной кислоты, синтезировали солянокислую соль *d*-фенил-изопропил-амина. Видоизменив способ Конрад-Бишофа, они получили из ацетоуксусного эфира бензил-ацетоуксусный эфир, далее с применением иодистого метила метил-бензил-ацето-уксусный эфир  $CH_3-CO-C(CH_3)(CH_2C_6H_5)-COOC_2H_5$ , затем бензил-метил-уксусную кислоту, ее хлорангидрид, а через азид ивоцианат, наконец, оптически активную солянокислую соль *d*-фенил-изопропил-амина,

Для выяснения фармакологических свойств фенил-пропил-аминов Гартунг [3] синтезировал и *d, l*- $\beta$ -фенил-изопропил-амин. Нагреванием в запаянной трубке фенил-пропанол-амина  $C_6H_5-CH(OH)-CH(CH_3)NH_2$  с соляной кислотой он получал 1-фенил-1-хлор-2-амино-пропан  $C_6H_5-CHCl-CH(NH_2)-CH_3$ . Далее, каталитическим гидрированием была получена солянокислая соль  $C_6H_5-CH_2-CH(NH_2)NH_2$  и из нее основание.

По американскому патенту № 1879003 [4] солянокислая и серноокислая соли  $\beta$ -фенил-изо-пропил-амина готовятся восстановлением амальгамой натрия (или электролитическим путем) фенил-нитро-пропилена  $C_6H_5-CH=CH-NO_2$ . Гей [5] предложил такую схему: метил-бензил-кетон  $\rightarrow$  оксим его  $\rightarrow$  амин. Ляйте [6] видоизменил способ Гей тем, что восстановление оксима проводил металлическим натрием в абсолютном этиловом спирте. По английскому патенту № 447792 Набенауера [7] путем электролитического восстановления оксима метил-бензил-кетона в серной кислоте и последующей обработкой соляной кислотой получается после нейтрализации основание с выходом в 60%.

Из сопоставления этих методов синтеза амина следует, что наименее сложными будут те из них, в которых исходным веществом является метил-бензил-кетон. К этому же следует отметить, что в самое последнее время появились работы, по которым метил-бензил-кетон можно получить со значительным выходом (до 65%) либо пропусканием паров фенил-уксусной и уксусной кислот над двуокисью тория [8], либо омылением цианистого ацетобензила [9].

Таким образом при наличии указанных методов синтеза амина можно было бы остановиться на такой схеме: фенил-уксусная кислота → метил-бензил-кетон → кетоксим → амин. Однако в зависимости от выбора способа получения кетона синтез амина по этой схеме может значительно усложниться. Так, исходя

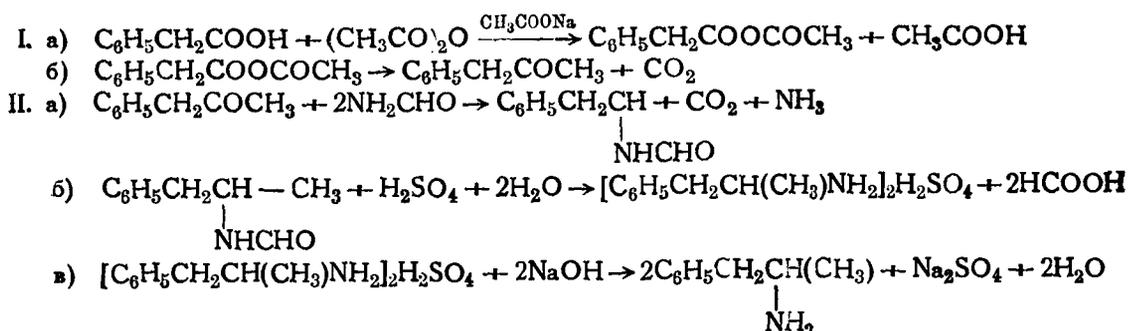
CN

из цианистого ацетобензила  $C_6H_5-\overset{\text{CN}}{\text{C}}H-\text{CO}-CH_3$ , кетон получается с выходом в 55–60% (по отношению к исходному цианистому бензилу). Кроме того, эта стадия синтеза состоит из нескольких отдельных процессов — приготовления этилата натрия, кляйзеновской конденсации, растворения натриевого соединения фенил-ацетоуксусного эфира в серной кислоте и омыления, причем последний процесс омыления трудно контролируется, и выходы оказались непостоянными. Довольно трудоемким является и способ получения кетона из фенил-уксусной и уксусной кислот в паровой фазе над  $ThO_2$ .

Поэтому мы остановились на получении метил-бензил-кетона из фенил-уксусной кислоты, уксусного ангидрида в присутствии ацетата натрия, учитывая указания об этом Штермера и Штроу [10], с одной стороны, и Херда и Томса [11] — с другой. В сравнении с прописью, рекомендуемой Штермер и Штроу, мы значительно уменьшили количество уксусного ангидрида (вместо 17.5-кратного количества по отношению к фенилуксусной кислоте берется 6-кратное), а продолжительность времени нагревания была сокращена вдвое.

Следующие две стадии синтеза — получение из кетона оксима и восстановление последнего в амин — были сведены нами к одной, благодаря применению малоизученной реакции Лейкарта [12]. Оказалось, что эта реакция распространяется и на метил-бензил-кетон, несмотря на наличие в его формуле подвижного водородного атома метиленовой группы, активированного к тому же карбонильную группу. Воздействием на кетон техническим формамидом обеспечивается гладкое течение реакции и постоянный выход амина в пределах 50–55%.

Таким образом синтез *d,l*-β-фенил-изопропил-амина значительно упрощен нами и сводится к двум стадиям — получению из фенилуксусной кислоты метил-бензил-кетона, а из него амина, что может быть представлено уравнениями:



Из рацемического основания нами был получен плавящийся изомер по способу Ляйте [6]. Благодаря уточнению условий дробной кристаллизации выход *d*-битартрата амина повысился до 55%. Т. пл. 182° и  $[\alpha]_D^{20} = +21.6^\circ$  совпадают с указанными в литературе.

Для получения сернокислых солей *d*-изомера и *l*-изомера оказалось возможным избежать выделения и очистки *d*-основания. Мы получали эти соли непосредственным воздействием серной кислоты на *d*-битартрат амина. Выход соли *d*-изомера несколько выше, чем по описанию Ляйте. Так как интересно

было сравнить биологическую активность  $d$ - и  $l$ -изомеров, то из маточников от кристаллизации  $d$ -битартрата амина был выделен  $l$ -изомер в виде сернокислой соли с  $[\alpha]_D^{20} = -13.5^\circ$ . Дальнейшей очистке  $l$ -изомер не подвергался, так как оказалось, что заметной разницы при фармакологической проверке на подопытных животных рацемата  $d$ - и  $l$ -изомеров амина не наблюдается. Этим подтверждается правило, что если асимметрический атом в фенил-алкилаmine находится в  $\beta$ -положении (ряд адреналина), то оба антипода резко различаются по своей активности, а если в  $\alpha$ -положении (ряд веритола и др.) — активность обоих антиподов почти одинакова [13]. Следует отметить, что сернокислая соль  $l$ -изомера значительно легче растворяется в воде и спирте, чем таковая соль  $d$ -изомера.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Получение метил-бензил-кетона. Количества и соотношения исходных веществ: обезвоженной фенил-уксусной кислоты, уксусного ангидрида (т. кип.  $137-140^\circ$ ) и ацетата натрия (сплавленного при  $200^\circ$ ), которые применялись в ряде опытов, а также условия опыта сведены в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

№№ опытов	Фенил-уксусной кислоты, в г	Уксусного ангидрида, в г	Кратные весовые отношения их	Время нагревания, в час.	Количество уксуснокислого натрия, в г	Выход кетона, в %	Примечание
1	60	600	10	5	30	—	Кетон не обнаружен
2	60	600	10	8	30	33	
3	60	600	10	12	30	46.3	
4	60	600	10	20	30	50.8	
5	60	1000	16.6	20	30	51.6	
6	130	1500	8.3	20	90	51.5	
7	100	600	6	20	50	49	
8	100	200	2	20	50	33	
9	1000	6000	6	20	500	56	

Взятые вещества загружаются в колбу, снабженную вертикальным холодильником с хлоркальциевой трубкой. Нагреванием колбы на масляной бане до  $145-150^\circ$  в течение 18 час. обеспечивалось достаточно энергичное выделение углекислого газа. Образование кетона контролируется отбором в пробирку реакционной массы, к которой добавляются избыток воды и аммиак (охлаждение пробирки) до слабощелочной реакции. При нагревании пробирки до кипения жидкости слой масла не должен исчезать. Сменой вертикального холодильника на нисходящий обеспечивается отгон избытка растворителя. К содержимому колбы добавляется вода, затем дихлорэтан (хлороформ). Из слоя дихлорэтана отгоняют избыток его и собирают фракцию в пределах  $125-135^\circ$  при 30—32 мм, содержащую не вполне еще чистый кетон. Повторно перегнанная фракция в вакууме имеет т. кип.  $210-215^\circ$  (нормальное давление). Выход 50—55% теории. Из 180 г кетона по прописи Ней [5] был получен кетоксим с выходом 88—90%. Он перегонялся в пределах  $154-156^\circ$  при 30 мм давления.

Получение  $d, l$ - $\beta$ -фенил-изопропил-амина. В 250 мл колбу загружаются по 100 г метил-бензил-кетон и технический формамид (уд. в. 1.130—1.133 при  $15^\circ$ ). Колба закрывается пробкой с двумя отверстиями — для термометра и для широкой отводной трубки, ведущей к холодильнику Либиха с присоединенным приемником. Нагреванием масляной бани поднимают температуру до  $145^\circ$  (внутри колбы), когда начинается выделение пузырьков газа. Далее, за 2.5—3.5 часа постепенно температуру повышают до  $180-185^\circ$  при одновременной медленной отгонке воды с примесью кетона. Из дестиллята слой кетона (с помощью дели-

тельной воронки) переводят обратно в колбу, продолжают еще нагревание при 185—190° часа 3—4. Охлажденную реакционную массу переносят в делительную воронку, куда прибавляют 15—20 мл хлороформа (дихлорэтана, бензола) и 100 мл воды. Водный слой отбрасывают, а к слою хлороформа добавляют 200 мл 40%  $H_2SO_4$ . Гидролиз формамидного производного кетона проводится в колбе, соединенной с нисходящим холодильником при нагревании на масляной бане до 90—95°, при которой большая часть хлороформа отгоняется затем при постепенном подъеме температуры до 125° в течение 5—6 час. Содержимое колбы переносят в делительную воронку и добавляют 100 мл воды. Водный слой отделяют и к нему присоединяют промывные воды. Высаливание амина производится кусками едкого натра. Отделившийся маслянистый слой обезвоживают кусками едкого натра и подвергают фракционированной перегонке в вакууме. Фракцию, отгоняющуюся при 92—97° (6 мм), собирают и повторно перегоняют при нормальном давлении в пределах 205—210°. Выход 50—55% (теории). Уд. в. 0.938 при 15°.

Трижды перекристаллизованный из спирта пикрат имеет т. пл. 144—145°.

Получение *d*-битартрата  $\beta$ -фенил-изопрропил-амина. 12 г *d*, *l*- $\beta$ -фенил-изопрропил-амина в 50 мл спирта смешивается с профильтрованным раствором 15 г *d*-винной кислоты в 250 мл спирта. После нагревания раствора на водяной бане и фильтрования его горячим проводится кристаллизация при помешивании и охлаждении. Кристаллы отсасывают на воронке Бюхнера и перекристаллизовывают из 300 мл спирта в условиях покойного стояния раствора (без помешивания). Как только весь объем растворителя заполнится кристаллами (при 20—25°), их отфильтровывают. Выпавшие из маточного раствора кристаллы присоединяют к осадку на фильтре. Вес осадка 11—12 г. Обычной трехкратной кристаллизацией осадка из спирта получают бесцветные, чешуйчатые кристаллы с постоянной т. пл. 181—182°; выход их 7 г, т. е. 55% (теории),  $[\alpha]_D^{20} = +21.6^\circ$  (вода,  $c = 5.6$ ).

Получение сернокислой соли *d*- $\beta$ -фенил-изопрропил-амина. К раствору 7 г *d*-битартрата амина в 50 мл воды добавляется 10% раствор  $H_2SO_4$  в количестве, потребном для получения сульфата амина. После нагревания раствора на водяной бане 15—20 мин. и охлаждения его прибавляется понемногу аммиак до слабокислой реакции. Избыток растворителя выпаривают на водяной бане, и при охлаждении и помешивании выпадают кристаллы. Трехкратной кристаллизацией из воды было получено 55 г соли, т. е. 61% (теории).

$[\alpha]_D^{20} = +21.8^\circ$  (вода,  $c = 4.9$ ). Hald и Gad<sup>[14]</sup> приводят  $[\alpha]_D^{20} = +22.5^\circ$ .

Получение сернокислой соли *l*- $\beta$ -фенил-изопрропил-амина. Из спиртовых маточников от 2-й и 3-й кристаллизации *d*-битартрата амина избыток растворителя отгонялся в вакууме приблизительно до 50 мл объема его. Добавлением 10% водного раствора  $H_2SO_4$ , взятой по расчету для образования сульфата, и нагреванием раствора на водяной бане 15—20 мин. достигалось образование сернокислой соли амина. После отгона спирта в вакууме на водяной бане до объема 30—35 мл добавляется аммиак (на холоду, при помешивании) до нейтральной реакции. Выпавшие кристаллы отсасывают и к ним присоединяют кристаллы из маточника. Трехкратной кристаллизацией из воды (аморфный осадок, выпадающий в начале кристаллизации, отфильтровывают) было получено 2.5 г соли с  $[\alpha]_D^{20} = -13.5^\circ$  (вода,  $c = 3.8$ ) с т. пл. около 250° (с разл.).

Получение фенамина-сульфата *d*, *l*- $\beta$ -фенил-изопрропил-амина. К раствору конц. серной кислоты в 10-кратном количестве абсолютного спирта и в количестве, несколько меньшем, чем это нужно для полной нейтрализации, добавляется раствор фенил-изопрропил-амина в абсолютном спирте при охлаждении льдом и хорошем перемешивании. Давши массе постоять, отсасывают выпавшую соль, промывают ее абсолютным спиртом и кипятят на водяной бане в абсолютном спирте, взятом в объеме, равном, примерно, весу взятого

первоначально основания, в течение 10—15 мин. Соль отделяют, промывают спиртом и высушивают. Выход 95% теории. Белый, хорошо растворимый в воде порошок, нерастворимый в холодном и мало растворимый в горячем спирте. При нагревании в запаянном капилляре разлагается при 250—255°.

0.2514 г вещ.: 0.1602 г  $\text{BaSO}_4$ .  
 Найдено %:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  26.6.  
 $(\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ . Вычислено %:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  26.8.

### Выводы

1. Дано новое применение реакции Лейкарта — введения  $\text{NH}_2$ -группы вместо кислорода в карбонильной группе применительно к  $\alpha$ -аралкил-кетонам [15].
2. Разработан практический удобный способ получения лекарственно-ценного препарата  $\beta$ -фенил-изопропил-амина.
3. Фенил-изопропил-амин подвергнут расщеплению на оптические антиподы, которые при биологическом испытании не обнаруживали большого различия в своем действии на сердечно-сосудистую систему.

### ЛИТЕРАТУРА

- [1] L. Edeleano. Ber., 20, 618 (1887). — [2] L. W. Jones a. E. S. Wallis. J. Am. Soc., 48, 174 (1926). — [3] W. H. Hartung u. J. C. Munch. Am. Soc., 57, 2262 (1929), W. H. Hartung. J. Am. Soc., 53, 1875 (1931). — [4] Амер. пат. 1879003; Gordon A. Alles. Zbl., 1932, II, 3579. — [5] D. H. Hey. J. Chem. Soc., 1930, 18. — [6] W. Leithe. Ber., 65, 660 (1932). — [7] Англ. пат. 447192; E. P. Nabenhauer. Zbl., 1937, I, 663. — [8] Синтезы орг. препаратов, V, 53 (1938). — [9] Org. Syntes., XVIII, 54, 66 (1938). — [10] R. Stoermer, H. Stroh. Ber., 68, 2112 (1935). — [11] Ch. D. Hurd, Ch. L. Thomas. J. Am. Soc., 58, 1240 (1936). — [12] Leuckart, Janssen. Ber., 22, 1409 (1889); Org. Syntes., 77 (1937). — [13] Lindner, K. Göpfert, Naunyn's. Arch. d. Physiol., 188, 675 (1937). — [14] Hald u. Gad. Dansk. Tids. Farm., 72, 197 (1938). — [15] Авторское свидетельство № 57594.

Поступило в Редакцию  
 26 июля 1940 г.