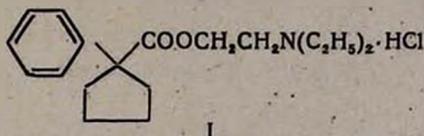


А. Л. Миджоян, Г. Л. Папаян и М. А. Багоян.

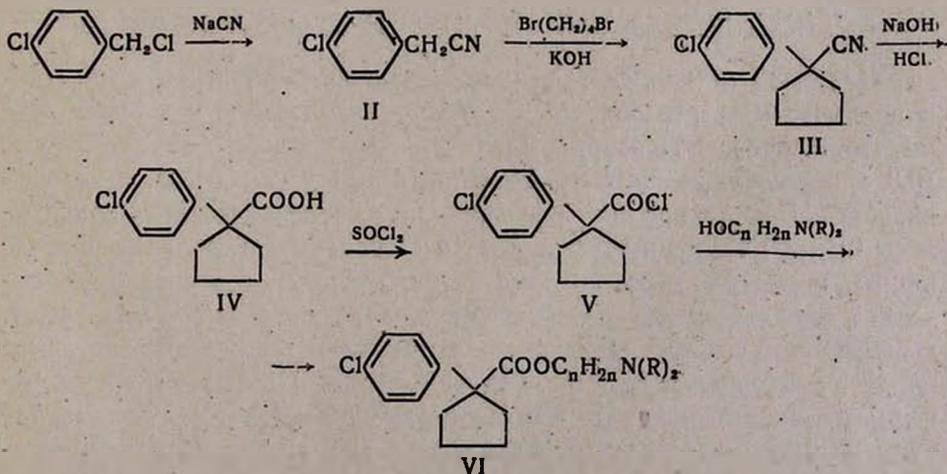
Исследования в области производных замещенных уксусных кислот

Сообщение XXV. β -Диалкиламиноэтиловые, α -метил- γ -диалкиламинопропиловые и β,β -диметил- γ -диалкиламинопропиловые эфиры 1-(*p*-хлорфенил)-циклопентанкарбоновой кислоты

Спазмолитический препарат пентафен (I) (хлоргидрат β -диэтил-аминоэтилового эфира 1-фенилциклопентанкарбоновой кислоты):



нашедший практическое применение, был отобран из большой группы производных замещенных циклоалканкарбоновых кислот, синтезированных Тильфордом [1] и другими. Исходя из структуры пентафена, синтезированы близкие к нему по строению новые соединения, в которых в качестве основного эфиروобразующего компонента применены аминокислоты различного строения [2]. Однако в литературе не имеется данных о синтезе и биологической активности подобных соединений, содержащих в бензольном ядре кислоты отдельные группы или элементы. Нами проведен синтез 1-фенилциклопентанкарбоновой кислоты, имеющей в положении 4 бензольного кольца атом хлора. Синтез кислоты и соответствующих ей аминоэфиров осуществлен по следующей схеме:



Исходный *n*-хлорбензилхлорид, полученный хлорметилированием хлорбензола [3], взаимодействием с цианистым натрием переведен в соответствующий нитрил (II) с выходом 87%. Последний в присутствии едкого натра с 1,4-дибромбутаном образует нитрил 1-(*n*-хлорфенил)-циклопентанкарбоновой кислоты (III) с 71% выходом. Омыление нитрила (III) едким кали в автоклаве приводит к соответствующей кислоте (IV), полученной с выходом 75%.

Взаимодействием хлорангидрида (V), полученного действием хлористого тионила на кислоту (IV), с соответствующими аминоспиртами с выходами 66—75% получены аминоэфиры (VI), данные о которых приведены в таблице. Биологическая активность хлоргидратов, йодметилатов и йодэтилатов полученных соединений изучена в отделе фармакологии нашего института С. Н. Асратяном. Анализы полученных соединений выполнены в аналитическом отделе С. Н. Тонакянян и Р. А. Мегроян.

Экспериментальная часть

n-Хлорфенилацетонитрил (II). В полулитровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, холодильником и капельной воронкой, помещают раствор 6 г (0,12 моля) порошкообразного цианистого натрия в 10 мл воды. Затем в течение 20—25 минут из капельной воронки приливают раствор 16,2 г (0,1 моля) *n*-хлорбензилхлорида в 40 мл спирта. Смесь нагревают на водяной бане 3—4 часа. После охлаждения разбавляют 100 мл воды, выделившийся маслянистый слой экстрагируют эфиром, промывают водой и высушивают над сульфатом натрия. Эфир отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме при 115—116°/5 мм. Выход 13,1 г, или 87% теоретического количества, d_4^{20} 1,1968; n_D^{20} 1,5275. M_{RD} найдено 39,22, вычислено 39,95.

Найдено %: С 63,70; Н 4,14; N 8,97; Cl 23,17
 C_8H_6NCl . Вычислено %: С 63,36; Н 3,96; N 9,24; Cl 23,43.

Нитрил 1-(*n*-хлорфенил)-циклопентанкарбоновой кислоты (III). В полулитровую четырехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 10,5 г порошкообразного едкого натра и 15,1 г (0,1 моля) *n*-хлорфенилацетонитрила и при перемешивании из капельной воронки прикапывают 21,6 г 1,4-дибромбутана. Смесь нагревают на водяной бане до 85—87° и выдерживают при этой температуре 6—8 часов. К охлажденной до комнатной температуры смеси добавляют 80 мл воды, дважды экстрагируют хлороформом, экстракт промывают два раза водой и высушивают над сульфатом натрия. После отгонки хлороформа остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 158—160°/5 мм (141—143°/2 мм). Выход 14,6 г, или 71,4% теорети-

ческого количества, d_4^{20} 1,1611; n_D^{20} 1,5330. MR_D найдено 58,18, вычислено 58,91.

Найдено %: Cl 17,35; N 6,69

$C_{12}H_{12}ClN$. Вычислено %: Cl 17,27; N 6,81.

1-(п-Хлорфенил)-циклопентанкарбоновая кислота (IV). В качающийся автоклав емкостью 400 мл помещают 20,5 г (0,1 моля) нитрила 1-(п-хлорфенил)-циклопентанкарбоновой кислоты и 200 мл 20%-ного водного раствора едкого кали. Автоклав нагревают до 139—140° и выдерживают при этой температуре 24 часа. По охлаждении содержимое автоклава переносят в делительную воронку и дважды экстрагируют хлороформом. Водный слой подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Выпавший осадок отфильтровывают, 2—3 раза промывают водой и высушивают на воздухе; т. пл. кислоты 150—151° (по литературным данным [4], 148—149°). Выход 16,8 г, или 75% теоретического количества.

Найдено %: C 64,28; H 6,00; Cl 15,92

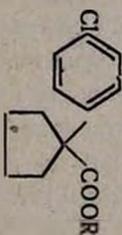
$C_{13}H_{13}O_2Cl$. Вычислено %: C 64,14; H 5,75; Cl 15,81.

Хлорангидрид 1-(п-хлорфенил)-циклопентанкарбоновой кислоты (V). В круглодонную колбу емкостью 200 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 22,4 г (0,1 моля) 1-(п-хлорфенил)-циклопентанкарбоновой кислоты, 70 мл сухого бензола и 14 г (0,12 моля) хлористого тионила. Смесь нагревают на водяной бане 4—6 часов. Бензол и избыток хлористого тионила отгоняют под уменьшенным давлением, остаток перегоняют в вакууме при 165—167°/10 мм. Выход 18,9 г, или 78% теоретического количества, d_4^{20} 1,2450; n_D^{20} 1,5580. MR_D найдено 62,10, вычислено 61,93

Найдено %: Cl 29,12

$C_{12}H_{12}OCl_2$. Вычислено %: Cl 29,21.

β-Диметиламиноэтиловый эфир 1-(п-хлорфенил)-циклопентанкарбоновой кислоты. В 200 мл круглодонную колбу с обратным холодильником помещают 12,15 г (0,01 моля) хлорангидрида 1-(п-хлорфенил)-циклопентанкарбоновой кислоты в 40 мл сухого бензола и при охлаждении прибавляют 8,5 г (0,02 моля) β-диметиламиноэтанола в 20 мл сухого бензола. Смесь нагревают на водяной бане 4—6 часов. По охлаждении обрабатывают разбавленной (1:1) соляной кислотой, отделяют верхний бензольный слой, а водный обрабатывают карбонатом натрия, выделившийся маслянистый слой несколько раз экстрагируют эфиром и высушивают сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме при 170—172°/1 мм. Выход 10,5 г, или 71% теоретического количества. Аналогично синтезированы и остальные аминоэфиры. Для фармакологического исследования приготовлены соответствующие хлоргидраты, йодметилаты и



Таблица

| R | Т. кип. в °С/мм | Выход в % | MRD | | Анализ в % | | | | | | Т. пм. солей в °С | | | | |
|---|--------------------|-----------|-----------|---------|------------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-------------------|---------|--------------|--------------|-------------|
| | | | вычислено | найдено | C | | H | | N | | Cl | | хлор-гидраты | йод-метилаты | йод-этилаты |
| | | | | | вычислено | найдено | вычислено | найдено | вычислено | найдено | вычислено | найдено | | | |
| (CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ | 170—172/1 | 71,0 | 80,68 | 80,70 | 64,97 | 65,04 | 7,44 | 7,20 | 4,73 | 4,70 | 11,67 | 11,72 | 166—167 | 175—177 | 119—120 |
| (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ | 182—184/1 | 70,4 | 89,98 | 90,16 | 66,97 | 66,72 | 7,98 | 8,27 | 4,32 | 4,09 | 10,90 | 11,05 | 149—150 | 145—147 | 155—156 |
| (CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) | 174—175/1 | 74,6 | 89,98 | 90,91 | 66,97 | 66,93 | 7,98 | 8,13 | 4,32 | 4,28 | 10,90 | 10,94 | 99—101 | 118—119 | 102—103 |
| (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) | 195—197/3 | 65,6 | 99,22 | 100,15 | 68,27 | 68,29 | 8,53 | 8,70 | 3,98 | 3,68 | 10,09 | 10,22 | 95—97 | 87—88 | 111—112 |
| (CH ₃) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ | 181—182/1 | 72,4 | 95,80 | 95,27 | 67,55 | 67,65 | 8,35 | 8,55 | 4,15 | 4,20 | 10,52 | 10,35 | 115—116 | 148—149 | — |
| (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ | 187—189/1 | 75,2 | 103,83 | 103,93 | 69,49 | 69,20 | 8,75 | 8,73 | 3,82 | 3,68 | 9,71 | 9,91 | 108—110 | — | — |

йодэтилаты. Аналитические данные и другие физико-химические константы соединений и солей приведены в таблице.

В ы в о д

Для сравнительного изучения спазмолитической активности пентафена и аналогичных по строению замещенных в кислотной части соединений синтезировано 6 новых аминоэфиров 1-(*п*-хлорфенил)-циклопентанкарбоновой кислоты и приготовлены соответствующие им хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 16 IV 1963

Ա. Լ. Մեջոյան, Հ. Լ. Պապայան և Մ. Ա. Բաղդյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՔԱՅԱԽԱՍՔՓՈՒՆԵՐԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳՎԱՍՈՒՄ

Հաղորդում XXV: 1-(պ-Քլորֆենիլ)-ցիկլոպենտանկարբոնաթթվի β-դիալկիլամինատերի 2-մեթիլ-γ-դիալկիլամինատերի և β,β-դիմեթիլ-γ-դիալկիլամինատերի էսթերները

Ա մ փ ո փ ո մ

Իժշկական պրակտիկայում կիրառություն զտած սպազմալիտիկ հատկություններով օժտված պենտաֆեն պրեպարատն իրենից ներկայացնում է 1-ֆենիլցիկլոպենտանկարբոնաթթվի β-դիէթիլամինատի էսթերի ընդհանուր (1):

Ելնելով պենտաֆենի կառուցվածքից, վերջին տարիների ընթացքում, անսիրոփոխ թողնելով թթվալին մասը, սինթեզվել են նոր միացություններ, էսթերացման համար կիրառելով զանազան կառուցվածքի ամինասպիրտները:

Սակայն գրականության մեջ չկան տվյալներ այն մասին, թե ինչպիսի փոփոխությունների կարող են ենթարկվել նույնատիպ միացությունների բիոլոգիական հատկությունները; եթե թթվալին մասի բենզոլի օղակում մտցվում են տարբեր խմբեր կամ էլեմենտներ:

Խնդրի այս կողմը պարզաբանելու նպատակով սինթեզվել ենք 1-ֆենիլցիկլոպենտանկարբոնաթթու, որը պարունակում է բենզոլի օղակի 4-դիրքում ըլորի ատոմ, սինթեզի համար որպես ելանյութ օգտագործելով ըլորբենզոլ, որը հայտնի ճանապարհով ըլորմեթիլվել է. այնուհետև ա-ըլորբենզիլըլորիդը նատրիումի ցիանիդի հետ փոխադրվելով փոխարկվել է ա-ըլորֆենիլացետոնիտրիլի:

Ստացված նիտրիլը կծու նատրիումի ներկայությամբ 1,4-դիրքոմբուտանի հետ առաջացնում է 1-(ա-ըլորֆենիլ)-ցիկլոպենտանկարբոնաթթվի նիտրիլը, որը ավտոկլավում կծու կալիումի 200/6-անոց լուծույթի ներկայությամբ ենթարկվում է սապոնացման: 1-(պ-Քլորֆենիլ)-ցիկլոպենտանկարբոնաթթվի բենզոլալին լուծույթի վրա թիոնիլըլորիդով ազդելով ստացվել է համապա-

տասխան քլորանհիդրիդը: Սրա փոխազդեցութեամբ ամինասպիրտների հետ ստացվել են 6 նոր ամինաէսթերներ: Վերջիններիս բիոլոգիական հատկութիւնները ստուգելու նպատակով պատրաստվել են քլորջրածնական աղերը, լողմեթիլատները և լողէթիլատները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ch. Tilford, M. G. Van Campen, R. S. Shelton, J. Am. Chem. Soc. 69, 2902 (1947).
2. Ա. Լ. Մնձջոյն, Գ. Լ. Սաբայն, Ս. Գ. Ազբալյան, ДАН АрмССР 27, 93 (1958).
3. И. Н. Назаров, А. В. Семеновский, Изв. АН СССР, ОХН 1957, 100.
4. Японский патент 3427 (52) [С. А. 48, 39998 (1954)].