

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.69+547.514.1

ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ АМИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

XVIII. НЕКОТОРЫЕ 1-АЛКИЛАМИНОМЕТИЛ-1-(*n*-АЛКОКСИ-
 ФЕНИЛ)ЦИКЛОПЕНТАНЫ

А. Л. МНДЖОЯН, М. Г. ЦИНКЕР и Н. Е. АКОПЯН

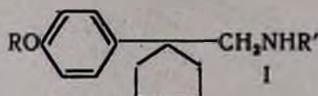
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 22 III 1968

Получены некоторые *N*-алкиламины с ароматическими и алициклическими радикалами. По данным фармакологических исследований, вещества проявляют слабо выраженные никотинолитические свойства.

Рис. 3, табл. 3, библиографические ссылки 2.

Целью настоящей работы являлось получение небольшого гомологического ряда вторичных аминов общей формулы (I)



для исследования их фармакологических свойств.

В качестве исходных продуктов были использованы нитрилы *n*-алкоксифенилциклопентанкарбоновых кислот, которые, в свою очередь, получались конденсацией соответствующих *n*-алкоксифенилацетонитрилов с 1,4-дибромбутаном в присутствии едкого натра [1] в отличие от описанного в литературе метода, авторы которого проводили реакцию в присутствии амида натрия [2].

Из полученных соединений в литературе описаны нитрилы 1-(*n*-метокси-) и 1-(*n*-этоксифенил)циклопентанкарбоновых кислот [2], синтезы которых воспроизведены с целью пополнения гомологического ряда конечных аминов.

Нитрилы восстанавливались алюмогидридом лития. Из полученных аминов в литературе описаны *n*-метокси- и *n*-этоксипроизводные [2]. Путем взаимодействия первичных аминов с алкилбромидами получались бромистоводородные соли вторичных аминов, которые затем обработкой щелочью выделялись в виде оснований.

Исследование фармакологических свойств бромистоводородных солей конечных аминов проводилось на наркотизированных кошках и

белых мышах. На кошках исследовалось влияние препаратов на дыхание, кровяное давление и на холинореактивные структуры вегетативных ганглиев. На мышах изучалось общее действие, токсичность и противосудорожное действие препаратов.

Большинство соединений при внутривенном введении наркотизированным кошкам в дозе 2—3 мг/кг вызывает кратковременное понижение кровяного давления, на дыхание не оказывает особого влияния. Действие препаратов на холинореактивные структуры вегетативных ганглиев определялось их способностью изменять гипотензивный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва и внутривенным введением ацетилхолина, а также влиянием препаратов на гипотензивный эффект субехолина.

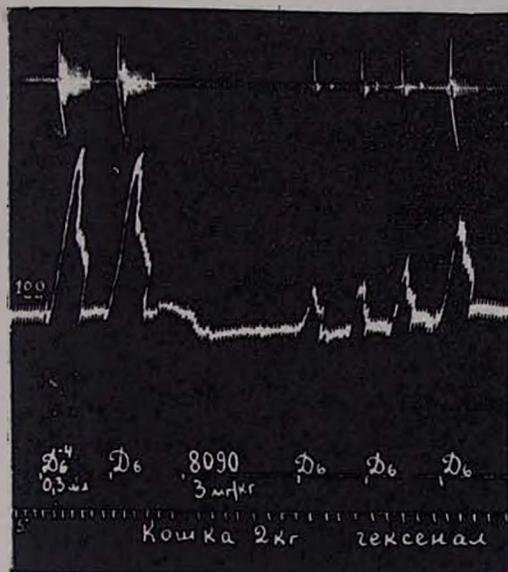


Рис. 1. Влияние препарата 8090 (бромгидрата этил-[1-(*л*-пропоксифенил) циклопентилметил]амин) на дыхание, кровяное давление наркотизированной кошки и на эффект субехолина (D_6). Сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения и времени. Препарат в дозе 3 мг/кг уменьшает эффект субехолина как на дыхание, так и на кровяное давление на 75%.

Данные исследований свидетельствуют о том, что соединения в дозах 1—3 мг/кг уменьшают на 20—80% эффект субехолина (повышение кровяного давления и возбуждение дыхания), проявляя нередко выраженное никотинолитическое действие (рис. 1). В тех же дозах они не изменяют депрессорного действия ацетилхолина или не обладают мускаринолитическими свойствами (рис. 2). Влияние препаратов на парасимпатические ганглии определялось их действием на гипотензивный эффект, вызванный электрическим раздражением шейного участка блуждающего нерва. Опыты показали, что в дозе 1—3 мг/кг веса животного они уменьшают гипотензивный эффект на 30—75% (рис. 3).

Общее действие и токсичность изучались на белых мышах при внутрибрюшинном введении препаратов в дозах 50—100 мг/кг. Вещества проявляют выраженную токсичность.

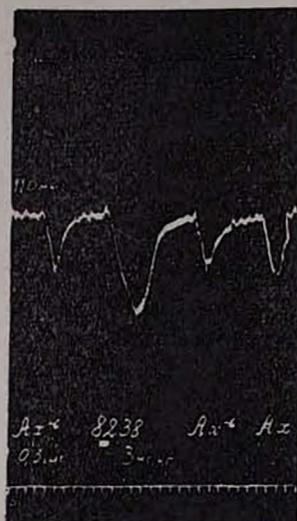


Рис. 2. Влияние препарата 8238 (бромгидрата пропил- [1 - (п - изопропоксифенил) - циклопентилметил] - амина) на гипотензивный эффект, вызванный внутривенным введением ацетилхолина; опыт на наркотизированной кошке. Препарат в дозе 3 мг/кг вызывает кратковременное понижение кровяного давления; на эффект ацетилхолина не оказывает влияния,

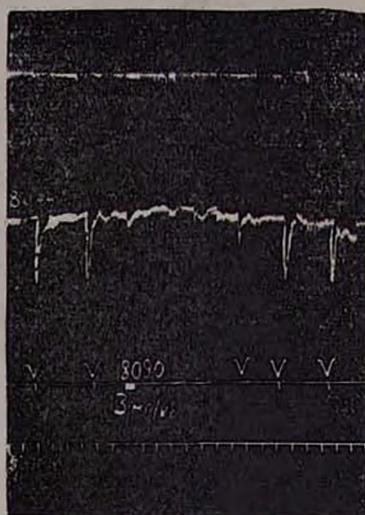
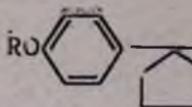


Рис. 3. Влияние препарата 8090 на гипотензивный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва на шее. Опыт на наркотизированной кошке. Препарат в дозе 3 мг/кг уменьшает эффект от раздражения блуждающего нерва на 60%.

Исследование противосудорожной активности проводилось на белых мышах. Судороги вызывались коразолом, никотином, ареколином, а также электрическим током. Изученные соединения в основном не оказывали влияния на судороги, вызванные химическими агентами. Отдельные соединения несколько уменьшали, скорее видоизменяли, характер электросудорог.

Экспериментальная часть

1-(п-Аллоксифенил)-1-цианоциклопентаны. К смеси 20 г измельченного едкого натра и 0,14 моля *п*-аллоксифенилацетонитрила при перемешивании и слабом нагревании прибавляют 32 г 1,4-дибромбутана так, чтобы температура реакционной смеси не повышалась



R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}
CH ₃	70,7	135—140/3*	C ₁₃ H ₁₅ NO	1,0862	1,5360
C ₂ H ₅	73,2	158—162/3**	C ₁₄ H ₁₇ NO	1,0548	1,5291
C ₃ H ₇	73,6	178—182/3	C ₁₅ H ₁₉ NO	1,0417	1,5250
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	72,5	156—160/3	C ₁₅ H ₁₉ NO	1,0408	1,5240
C ₄ H ₉	74,2	188—193/3	C ₁₆ H ₂₁ NO	1,0248	1,5220
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	72,8	166—170/3	C ₁₆ H ₂₁ NO	1,0309	1,5172

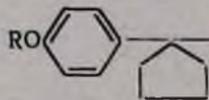
* По литературным данным [2] т. кип. 150—153°/6 мм.

** По литературным данным [2] т. кип. 135—140°/0,3 мм.

Таблица 1

CN

MR _D		А н а л и з. %					
вычислено	найдено	С		Н		N	
		вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
57,82	57,77	77,53	77,52	7,50	7,60	6,95	6,72
62,44	62,95	78,10	78,42	7,95	8,29	6,50	6,78
67,06	67,46	78,56	78,54	8,35	8,10	6,10	5,82
67,06	67,41	78,56	78,76	8,35	8,46	6,10	6,00
71,68	72,42	78,97	79,11	8,69	8,47	5,75	6,06
71,68	71,43	78,97	78,61	8,69	8,91	5,75	5,49



R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}
CH ₃	85,8	126—130/3*	C ₁₃ H ₁₉ NO	1,0548	1,5467
C ₂ H ₅	80,9	121—125/3**	C ₁₄ H ₂₁ NO	1,0229	1,5342
C ₃ H ₇	79,8	155—160/3	C ₁₅ H ₂₃ NO	1,0163	1,5322
изо-C ₃ H ₇	84,4	138—142/3	C ₁₅ H ₂₃ NO	1,0143	1,5302
C ₄ H ₉	87,1	169—173/3	C ₁₆ H ₂₅ NO	1,0032	1,5290
изо-C ₄ H ₉	75,4	160—165/3	C ₁₆ H ₂₅ NO	1,0012	1,5267

* По литературным данным [2] т. кип. 125—130°/3 мм.

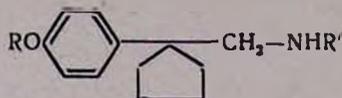
** По литературным данным [2] т. кип. 115—120°/2 мм.

Таблица 2

 CH_2NH_2

MR_D		А н а л и з, %					
вычислено	найдено	С		Н		N	
		вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
61,49	61,69	76,05	75,83	9,32	9,50	6,82	6,86
66,11	66,67	76,66	76,82	9,60	9,63	6,38	6,51
70,73	71,17	77,20	76,89	9,93	9,73	6,00	5,75
70,73	71,10	77,20	77,01	9,93	9,62	6,00	6,25
75,35	76,05	77,68	77,50	10,19	10,40	5,66	5,83
75,35	76,10	77,68	77,42	10,10	9,88	5,66	5,42

Таблица 3



R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{30}	MR _D		А н а л и з, %						Т. пл. бромгидрата, °С
							вычислено	найдено	С		Н		N		
									вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
CH ₃	CH ₃	72,3	123—125/3	C ₁₄ H ₂₁ NO	1,0439	1,5415	66,29	66,08	76,66	76,83	9,60	9,40	6,38	6,66	—
CH ₃	C ₂ H ₅	65,3	138—140/3	C ₁₅ H ₂₃ NO	0,9917	1,5247	70,92	71,49	77,20	77,52	9,93	9,82	6,00	5,82	138—139
CH ₃	C ₃ H ₇	62,4	143—145/3	C ₁₆ H ₂₅ NO	0,9955	1,5222	75,54	75,78	77,68	77,53	10,19	10,48	5,66	5,96	141—142
C ₂ H ₅	CH ₃	72,8	137—140/3	C ₁₅ H ₂₃ NO	1,0075	1,5320	70,92	71,57	77,20	77,26	9,93	10,05	6,00	6,27	—
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	64,5	130—132/3	C ₁₆ H ₂₅ NO	0,9898	1,5268	75,54	76,07	77,68	77,95	10,19	10,41	5,66	5,43	150—151
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	63,8	135—137/3	C ₁₇ H ₂₇ NO	0,9845	1,5198	80,16	80,66	78,11	78,27	10,41	10,32	5,36	5,65	155—156
C ₃ H ₇	CH ₃	71,6	147—149/3	C ₁₆ H ₂₅ NO	1,0178	1,5343	75,54	75,58	77,68	77,65	10,19	10,37	5,66	5,42	—
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	63,2	150—152/3	C ₁₇ H ₂₇ NO	0,9815	1,5170	80,16	80,54	78,11	78,18	10,41	10,46	5,36	5,24	160—161
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	65,6	156—159/3	C ₁₈ H ₂₉ NO	0,9800	1,5202	84,77	85,45	78,08	78,15	10,60	10,42	5,08	5,40	164—165
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	74,2	137—139/3	C ₁₆ H ₂₅ NO	1,0018	1,5262	75,54	75,79	77,68	77,83	10,19	10,49	5,66	5,72	—
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	62,3	142—144/3	C ₁₇ H ₂₇ NO	0,9809	1,5189	80,16	80,84	78,11	78,17	10,41	10,63	5,36	5,14	150—151
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	63,7	146—148/3	C ₁₈ H ₂₉ NO	0,9743	1,5160	84,77	85,35	78,08	77,97	10,60	10,43	5,08	5,25	153—154
C ₄ H ₉	CH ₃	73,8	156—158/3	C ₁₇ H ₂₇ NO	0,9895	1,5243	80,16	80,64	78,11	78,32	10,41	10,34	5,36	5,60	—
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	64,6	162—164/3	C ₁₈ H ₂₉ NO	0,9704	1,5166	84,77	85,47	78,08	78,42	10,60	10,65	5,08	5,37	169—170
C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	63,6	170—172/3	C ₁₉ H ₃₁ NO	0,9676	1,5128	89,39	89,85	78,84	78,62	10,72	10,76	4,83	4,88	177—178
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	71,5	148—150/3	C ₁₇ H ₂₇ NO	0,9942	1,5270	80,16	80,70	78,11	77,97	10,41	10,60	5,36	5,61	—
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	61,6	155—157/3	C ₁₈ H ₂₉ NO	0,9656	1,5130	84,77	85,52	78,08	77,96	10,60	10,85	5,08	5,35	160—161
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	62,7	160—162/3	C ₁₉ H ₃₁ NO	0,9672	1,5168	89,39	90,38	78,84	78,51	10,79	10,68	4,83	4,86	173—174

выше 50—55°. Через 30 минут после окончания прибавления поднимают температуру до 90° и выдерживают реакционную смесь при этой температуре 8—10 часов. После охлаждения приливают 100 мл воды и 150 мл дихлорэтана, отделяют дихлорэтановый слой, водный экстрагируют дихлорэтаном, присоединяют к основному продукту и промывают водой до нейтральной реакции. Высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

1-(п-Алкоксифенил)-1-аминометилциклопентаны. К 0,4 моля алюминогидрида лития в 200 мл абсолютного эфира при перемешивании медленно прикапывают раствор 0,1 моля 1-(п-алкоксифенил)-1-цианогидрида в 50 мл абсолютного эфира. По окончании прибавления нагревают реакционную смесь 5—6 часов и при охлаждении, не переставая перемешивать, осторожно по каплям приливают 70—80 мл воды и 30 мл 40%-ного раствора едкого натра. Отфильтровывают осадок, промывают эфиром, соединенные эфирные экстракты высушивают над едким кали, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

1-(п-Алкоксифенил)-1-алкиламинометилциклопентаны. К раствору 0,1 моля 1-(п-алкоксифенил)-1-аминометилциклопентана в 150 мл абсолютного эфира при охлаждении льдом медленно приливают 0,2 моля соответствующего бромистого алкила в 50 мл того же растворителя. Реакционную смесь оставляют на ночь, затем осторожно нагревают на водяной бане в течение 8—10 часов. Выпавшую в осадок бромистоводородную соль отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из 70%-ного этилового спирта. Для выделения свободного вторичного амина бромгидрат разлагают 20%-ным раствором едкого натра при 20-минутном нагревании на водяной бане. Выделившийся свободный амин экстрагируют 2 раза эфиром и сушат над прокаленным сульфатом натрия. Отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XVIII. ՄԻ ՔԱՆԻ 1-ԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱՄԵԹԻԼ-1-(պ-ԱԼԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-ՑԻԿԼՈՊԵՆՏԱՆՆԵՐ

Ա. Լ. ՄՆԶՈՅԱՆ, Մ. Գ. ՑԻՆՋԵՐ ԵՎ Ն. Ե. ԱԿՈՊՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Աշխատանքը նվիրված է ալկիլ, արոմատիկ և ալիցիկլիկ ռադիկալներ պարունակող երկրորդային ամինների ոչ մեծ համոլոգիական շարքի սինթեզին և նրանց ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությանը: Կծու նատրիումի ներկայությամբ 1,4-դիբրոմբուտանի հետ պ-ալկոքսիֆենիլացետոնիտրիլների կոնդենսմամբ ստացել ենք պ-ալկոքսիֆենիլ ցիկլոպենտանկար-

րոնաթթուների նիտրիլներ, որոնք վերականգնել ենք լիթիումի ալյումահիդրիդով մինչև համապատասխան ամիններ: Առաջնային ամինները ալկիլբրոմիդների հետ փոխազդելով ստացել ենք երկրորդային ամինների բրոմշրածնական աղերը, որոնք հիմքերով մշակելով վեր են ածվել համապատասխան երկրորդային ամինների:

Ուսումնասիրվել է ամինների բրոմշրածնական աղերի ազդեցությունը կատոնների շնչառության, արյան ճնշման և վեգետատիվ գանգլիանների խոլինառեակտիվ սխտեմների վրա: Սպիտակ մկների վրա ուսումնասիրվել է ընդհանուր ազդեցությունը՝ թունավորությունը և հակացնցումային ազդեցությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Миджоян, Г. Т. Татевосян, С. Г. Азбалаян, ДАН АрмССР, ХН, 17, № 2, 93 (1958).
2. С. И. Сергиевская, К. В. Левшина, ЖОХ, 28, 1845 (1958).