

УДК. 547.586.2+547.4151

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ 4-АЛКОКСИБЕНЗИЛЦИАНИДОВ

М. А. ИРАДЯН, А. С. СТЕПАНЯН и А. А. АРОЯН

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

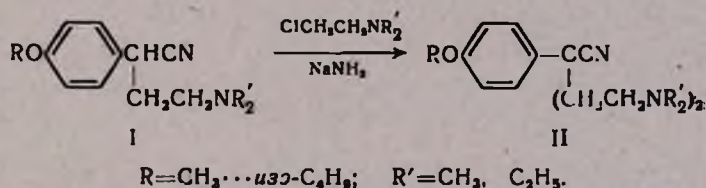
Поступило 25 VIII 1971

С целью испытания фармакологических свойств синтезированы алкилбромиды 1-алкил-4-(4'-алкоксифенил)-4-цианпиперидина и производные пентаметилендиамина.

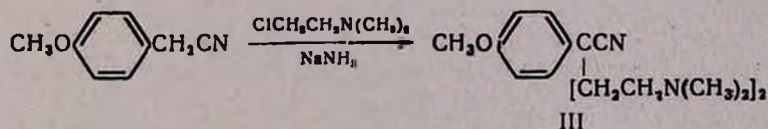
Табл. 2, библиограф. ссылок 7.

В настоящее время медицина располагает рядом эффективных опиоидных анальгетиков как демерол [1], промедол [2], фенадон [3]. Эти препараты нашли широкое клиническое применение, однако их недостатком является то, что, подобно морфину, они способны вызывать привыкание и эйфорию при длительном употреблении.

Синтезированные нами соединения являются аналогами указанных выше анальгетиков и представляют собой производные 4-фенилпиперидина. В предыдущей работе [4] описаны нитрилы β-диалкиламиноэтил-4-алкоксифенилуксусных кислот. При введении этих соединений [1] в реакцию с диалкиламиноэтилхлоридом в присутствии амида натрия получены α,α-(бис-β-диалкиламиноэтил)-4-алкоксифенилацетонитрилы II.

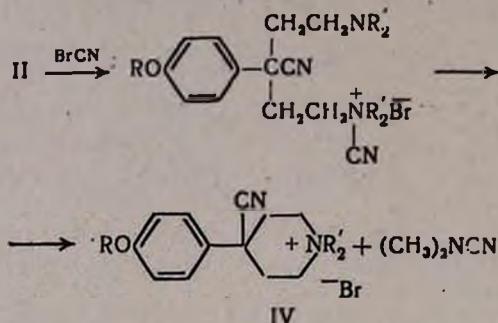


Проверена возможность синтеза II непосредственным взаимодействием 4-алкоксифенилацетонитрилов с диалкиламиноэтилхлоридом. При этом, когда 4-метоксифенилацетонитрил и диметиламиноэтилхлорид взяты в мольном соотношении 1:2,4, дизамещенный 4-метоксифенилацетонитрил III получается с выходом 60,6%.



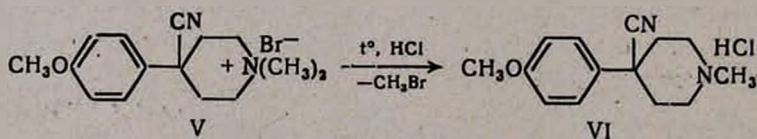
Сравнение физико-химических констант метоксильных производных, полученных обоими путями, доказывает их идентичность.

Взаимодействие третичных аминов с бромцианом протекает с образованием производного цианамид и алкилбромид [5]. Применение этой реакции к α, α -(бис- β -диметиламиноэтил)фенилацетонитрилу показало, что она идет с образованием производного пиперидина [6]. Мы воспользовались условиями этой реакции для синтеза ряда алкилбромидов 1-алкил-4-(4'-алкоксифенил)-4-цианпиперидинов.



Согласно механизму реакции, приведенной в [6], сначала идет образование соли третичного амина с бромцианом с последующим отщеплением диметилцианамид и замыканием цикла пиперидина. В ряде случаев ($\text{R}' = \text{CH}_3$) после удаления хлороформа выделено вещество с характерным нитрильным запахом, которое по своим физико-химическим константам соответствует диметилцианамиду. При проведении циклизации с II ($\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$), помимо бромэтилатов IV, не осаждающихся из хлороформа, выпадает также кристаллическое вещество (4—6%), по элементному анализу и ИК спектру идентичное с бромэтилатом IV. Образование осадка наблюдается, когда бромэтилаты IV содержат метоксильный, этоксильный и бутоксильные радикалы. По-видимому, они представляют собой пространственные изомеры основных продуктов IV, окончательное установление структуры которых требует дальнейших исследований. Бромэтилаты IV перекристаллизовывают из абсолютного этанола; бромэтилаты IV очищают кипячением в небольшом количестве метилэтилкетона.

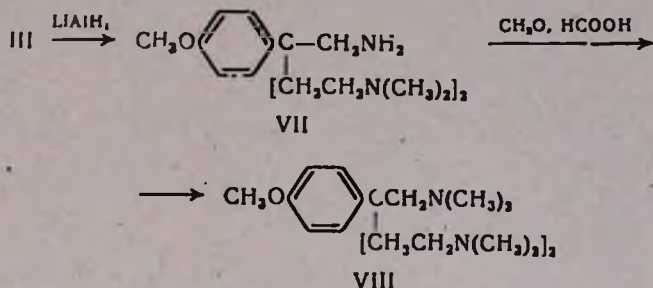
Определенный интерес представляет переход от бромэтилатов IV к гидрохлоридам соответствующих третичных аминов VI. С этой целью бромэтилат V подвергнут пиролизу в вакууме (50—55 мм).



Основание переведено в гидрохлорид эфирным раствором хлористого водорода. Выход VI составляет 53%.

Аминитрилы I при кипячении в этаноле в присутствии серной кислоты подвергаются алкоголизу с образованием эфиров замещенных фенилуксусных кислот [4]. Попытка же алкоголиза нитрильной группы в

соединениях II в тех же условиях не удалась. Независимо от увеличения количества серной кислоты или времени нагревания смеси исходный нитрил II получается обратно. Трудность гидролиза нитрильной группы, возможно, следует объяснить стерическими затруднениями, создаваемыми диалкиламиноэтильными цепями. Восстановление этой группы алкомогидридом лития происходит нормально и приводит к производному пентаметиленамина VII.



Взаимодействие VII с формальдегидом и муравьиной кислотой дает полностью метилированный амин VIII. Гидрохлориды VII и VIII—белые гигроскопичные вещества.

С целью испытания аналгезирующих и противосудорожных свойств в запаянных ампулах в среде абсолютного ацетона получены йодметилаты аминов II. Элементарный анализ этих солей показывает, что они являются дийодметилатами. Соли II, IV, VIII переданы на фармакологические испытания.

Чистота синтезированных соединений проверена методом тонкослойной хроматографии на окиси алюминия II степени активности. R_f VIII—0,65 в системе абсолютный эфир. В этом растворителе амин VII остается на старте.

Экспериментальная часть

Нитрилы α, α -(бис- β -диалкиламиноэтил)-4-алкоксифенилуксусных кислот (II). А. К смеси 0,1 моля нитрила β -диалкиламиноэтил-4-алкоксифенилуксусной кислоты, 0,12 моля диалкиламиноэтилхлорида и 60 мл абсолютного бензола добавляют 7,8 г (0,2 моля) амида натрия. Смесь перемешивают и нагревают на водяной бане 10—12 часов. Добавляют 35 мл воды. Бензольный слой отделяют и обрабатывают 10%-ным раствором соляной кислоты до кислой реакции на конто. Солянокислый раствор нейтрализуют раствором карбоната натрия и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки сушат над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 1). При хроматографировании нитрилов $R' = CH_3$, R_1 в пределах 0,63—0,65 в системе абсолютный эфир—ацетон 1:1, $R' = C_2H_5$ — R_1 0,50—0,58 в системе абсолютный эфир.

Б. К смеси 14,7 г (0,1 моля) 4-метоксифенилацетонитрила, 24,7 г (0,24 моля) диметиламиноэтилхлорида и 60 мл абсолютного бензола при перемешивании и охлаждении льдом с водой добавляют 9,8 г (0,25 моля) амида натрия. Охлаждение снимают, смесь нагревают 10—12 часов. Дальнейшая обработка как в случае А. Выход 17,6 г (60,6%).

Бромметилаты 1-метил-4-(4'-алкоксифенил)-4-цианпиперидинов (IV). К смеси 5,3 г (0,05 моля) бромциана [7] и 40 мл абсолютного хлороформа при перемешивании прикапывают 0,05 моля нитрила α,α -(бис- β -диметиламиноэтил)-4-алкоксифенилуксусной кислоты, растворенного в 20 мл абсолютного хлороформа. Смесь перемешивают 4—5 часов. Выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из абсолютного этанола (табл. 2). После отгонки хлороформа из фильтрата остаток (диметилцианамид) перегоняют в вакууме. Т. кип. 60—62°/22 мм; d_4^{20} 0,9405; n_D^{20} 1,4172. M_{R_D} найдено 18,75, вычислено 19,74. По [6], т. кип. 66°/27 мм.

Бромэтилаты 1-этил-4-(4'-алкоксифенил)-4-цианпиперидинов (IV). К смеси 5,3 г (0,05 моля) бромциана и 40 мл абсолютного хлороформа при перемешивании прикапывают 0,05 моля нитрила α,α -(бис- β -диэтиламиноэтил)-4-алкоксифенилуксусной кислоты, растворенного в 20 мл абсолютного хлороформа. Смесь перемешивают 4—5 часов. Выпавший осадок фильтруют. От фильтрата отгоняют часть хлороформа и добавляют 100 мл абсолютного эфира. Выпавший осадок фильтруют и кипятят в 35—40 мл метилэтилкетона (табл. 2).

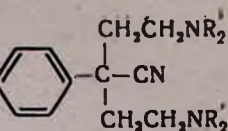
Кристаллы, полученные при первом фильтровании, перекристаллизовывают из абсолютного метанола. Вещество, полученное из II, $R=CH_3$, $R'=C_2H_5$, т. пл. 298—299° (с разложением). Найдено %: N 7,82; Br 22,20. $C_{17}H_{23}BrN_2O$. Вычислено %: N 7,93; Br 22,62. $R=C_2H_5$, $R'=C_2H_5$, т. пл. 302—303° (с разложением). Найдено %: N 7,43; Br 21,45. $C_{18}H_{27}BrN_2O$. Вычислено %: N 7,62; Br 21,75. $R=C_4H_9$, $R'=C_2H_5$, т. пл. 288—289° (с разложением). Найдено %: N 7,22; Br 20,75. $C_{20}H_{31}BrN_2O$. Вычислено %: N 7,08; Br 20,21.

Гидрохлорид 1-метил-4-(4'-метоксифенил)-4-цианпиперидина (VI). В круглодонную колбу, снабженную насадкой Клайзена, помещают 6 г (0,018 моля) метилбромид 1-метил-4-(4'-метоксифенил)-4-цианпиперидина и нагревают в вакууме 50—55 мм в течение 15—20 минут. Затем содержимое колбы при нагревании растворяют в 50 мл абсолютного этанола. После охлаждения добавляют 150 мл абсолютного эфира, выпавший осадок фильтруют, к фильтрату добавляют эфирный раствор хлористого водорода до кислой реакции на конго, осадок гидрохлорида фильтруют и промывают абсолютным эфиром. Выход 2,6 г (53,1%). т. пл. 207—208°. Найдено %: N 10,11; Cl 12,93. $C_{14}H_{19}ClN_2O$. Вычислено %: N 10,50; Cl 13,28.

3-Аминометил-3-(4'-метоксифенил)-N,N,N'-тетраметилпентаметилендиамин (VII). К 5,3 г (0,14 моля) алюмогидрида лития в 150 мл абсолютного эфира при охлаждении прикапывают 11,5 г (0,04 моля) нитри-

R	R'	Выход, %	Т. кип., °C/1 мм	Молекулярная формула	d_4^{20}
CH ₃	CH ₃	61,6	168—170	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O	1,0081
C ₂ H ₅	CH ₃	70,2	172—174	C ₁₈ H ₂₉ N ₃ O	0,9990
C ₃ H ₇	CH ₃	60,7	177—179	C ₁₉ H ₃₁ N ₃ O	0,9821
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	65,9	175—177	C ₁₉ H ₃₁ N ₃ O	0,9781
C ₄ H ₉	CH ₃	70,5	186—188	C ₂₀ H ₃₃ N ₃ O	0,9742
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	62,7	182—184	C ₂₀ H ₃₃ N ₃ O	0,9716
CH ₃	C ₂ H ₅	60,2	183—185	C ₂₁ H ₃₅ N ₃ O	0,9657
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	61,5	185—187	C ₂₂ H ₃₇ N ₃ O	0,9596
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	73,2	191—193	C ₂₃ H ₃₉ N ₃ O	0,9670
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	63,0	188—190	C ₂₃ H ₃₉ N ₃ O	0,9620
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	62,5	193—195	C ₂₄ H ₄₁ N ₃ O	0,9552
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	63,5	192—194	C ₂₄ H ₄₁ N ₃ O	0,9575

Таблица 1



n_D^{20}	M_{RD}		А н а л и з, %						Т. пл., °С диффод-метилата
	найдено	вычислено	С		Н		N		
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
1,5158	86,68	86,38	70,86	70,55	9,26	9,40	14,65	14,52	247—248
1,5106	90,94	90,99	71,55	71,24	9,37	9,63	14,14	13,85	234—235
1,5060	96,04	95,51	71,66	71,87	9,90	9,84	13,63	13,24	235—236
1,5048	96,24	95,61	72,10	71,87	10,21	9,84	13,61	13,24	238—239
1,5049	100,88	100,23	72,60	72,48	9,96	10,03	12,45	12,68	220—221
1,5056	101,26	100,23	72,65	72,48	10,15	10,03	12,42	12,68	229—230
1,5002	105,27	104,85	72,83	72,99	10,51	10,21	11,77	12,16	—
1,5012	110,43	109,46	73,50	73,49	9,91	10,37	11,83	11,69	—
1,5012	113,86	114,08	74,05	73,94	10,76	10,52	11,02	11,25	—
1,4949	113,23	114,08	73,95	73,94	10,51	10,52	11,56	11,25	—
1,5020	119,75	118,70	74,13	74,36	10,45	10,66	10,52	10,84	—
1,4980	118,66	118,70	74,53	74,36	10,80	10,66	10,40	10,84	—

ла α, α -(бис- β -диметиламиноэтил)-4-метоксифенилуксусной кислоты в 100 мл абсолютного эфира. Смесь нагревают в течение 24 часов, после чего добавляют 30 мл воды, отделяют эфирный слой и сушат сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 6,5 г (56%). Т. кип. 170–172°/1 мм; d_4^{20} 1,0126; n_D^{20} 1,5252. M_{RD} найдено 88,84, вычислено 90,05. Найдено %: С 69,33; Н 10,84; N 14,43. $C_{17}H_{21}N_3O$. Вычислено %: С 69,58; Н 10,65; N 14,32.

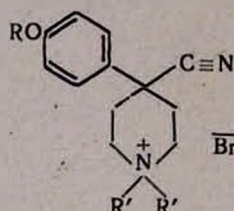


Таблица 2

R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %						R _f ^{**}
					C		H		N		
					найденно	вычислено	найденно	вычислено	найденно	вычислено	
CH ₃	CH ₃	62,4	303—304	C ₁₅ H ₂₁ BrN ₂ O	55,37	55,39	6,31	6,50	8,51	8,61	0,45
C ₂ H ₅	CH ₃	60,0	301—302	C ₁₆ H ₂₃ BrN ₂ O	56,71	56,64	7,16	6,83	8,20	8,25	0,46
C ₃ H ₇	CH ₃	72,5	292—293	C ₁₇ H ₂₅ BrN ₂ O	58,13	57,79	7,33	7,13	7,60	7,93	0,46
изо-C ₃ H ₇	CH ₃	65,4	296—297	C ₁₇ H ₂₅ BrN ₂ O	57,59	57,79	7,22	7,13	8,37	7,93	0,43
C ₄ H ₉	CH ₃	61,8	295—296	C ₁₈ H ₂₇ BrN ₂ O	58,65	58,85	7,30	7,41	7,29	7,62	0,44
изо-C ₄ H ₉	CH ₃	66,6	292—293	C ₁₈ H ₂₇ BrN ₂ O	59,12	58,85	7,65	7,41	7,86	7,62	0,45
CH ₃	C ₂ H ₅	52,4	197—198*	C ₁₇ H ₂₅ BrN ₂ O	58,08	57,79	7,31	7,13	7,70	7,93	0,72
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	53,6	204—205*	C ₁₈ H ₂₇ BrN ₂ O	58,88	58,85	7,88	7,41	7,95	7,62	0,73
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	57,5	231—232*	C ₁₉ H ₂₉ BrN ₂ O	59,54	59,86	7,77	7,66	7,20	7,34	0,72
изо-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	58,5	235—236*	C ₁₉ H ₂₉ BrN ₂ O	57,72	59,86	7,81	7,66	7,43	7,34	0,71
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	54,2	205—206*	C ₂₀ H ₃₁ BrN ₂ O	60,94	60,75	8,14	7,90	7,16	7,08	0,70
изо-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	57,8	233—234*	C ₂₀ H ₃₁ BrN ₂ O	60,39	60,75	7,82	7,90	6,92	7,08	0,71

* С разложением.

** Окись алюминия II степени активности, система ацетон—вода 7:1.

3-Диметиламиноэтил-3-(4'-метоксифенил)-N,N,N',N'-тетраметилпентаметилендиамин (VIII). К 4,5 мл 85%-ной муравьиной кислоты при охлаждении приливают 6 г (0,02 моля) VIII и 8,5 мл формалина. Кипятят 8–10 часов, добавляют 20 мл 10%-ной соляной кислоты и затем смесь обрабатывают 30%-ным раствором едкого натра до щелочной реакции. Экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки сушат сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 2,5 г (38%). Т. кип. 159–161°/1 мм; d_4^{20} 0,9646; n_D^{20} 1,5072. M_{RD} найдено 99,27, вычислено 99,80. Найдено %: С 71,21; Н 11,12; N 13,25. $C_{16}H_{35}N_5O$. Вычислено %: С 70,98; Н 10,97; N 13,07.

ՍԻՆԹԵԶՆԵՐ 4-ԱԼԿՕԲՍԻԲԵՆԶԻԼՑԻԱՆԻԴՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ա. Ս. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ֆարմակոլոգիական հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով α, α -(բիս- β -դիալկիլամինաէթիլ)-4-ալկօքսիֆենիլացետոնիտրիլների (I) և բրոմ-ցիանի փոխազդմամբ սինթեզված են 1-ալկիլ-4-(4-մեթօքսիֆենիլ)-4-ցիան-պիպերիդինների բրոմալկիլատները, նիտրիլների ցիանիդների վերականգնումով և հետագա մեթիլմամբ ստացված են պենտամեթիլեն դիամինի ածանցյալները:

SYNTHESIS ON THE BASES OF 4-ALKOXYBENZYL CYANIDES

M. A. IRADIAN, A. S. STEPANIAN and A. A. AROYAN

The synthesis of alkylbromides of 1-alkyl-4-(4-alkoxyphenyl)-4-cyan-piperidine and derivatives of pentamethylenediamine has been described.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. O. Elsleb, O. Schumann, Deut. med. Woch., 65, 967 (1939); [C. A., 33, 9442⁹, 1939].
2. М. Д. Машковский, Лекарственные средства, т. 1, 1967, стр. 101.
3. C. C. Scott, K. K. Chen, J. Pharmacol., 87, 9912h (1957); [C. A., 40, 5113⁵, 1964].
C. C. Scott, K. K. Chen, E. B. Robbins, Sci., 104, 587 (1946) [C. A., 41, 3535d, 1947].
4. А. А. Ароян, М. А. Ирадян, Арм. хим. ж., 25, 987 (1972).
5. J. Braun, Ber., 40, 3914 (1907); 42, 2219 (1909).
6. R. Kwok, P. Prans, J. het. Chem., 6, 519 (1969).
7. Синт. орг. препаратов, т. 2, ИЛ, М., 1953, стр. 123.