

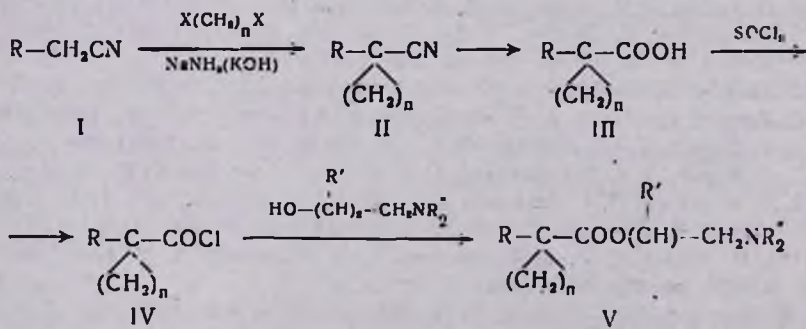
А. Л. МУДЖОЯН, В. Е. БАДАЛЯН и А. Г. САМОДУРОВА

Поступило 20 IV 1973

Исследования в ряду замещенных уксусных кислот выявили целый ряд активных препаратов, нашедших широкое клиническое применение. Одним из них был пентафен [1], в котором α -углеродный атом карбоновой кислоты является частью полиметиленового кольца.

Настоящая работа посвящена синтезу аналогов пентафена с α -нафтильным радикалом вместо фенильного. Такая замена зачастую приводит к резкому усилению биологической активности [2]. Одновременно проводились исследования по изучению влияния величины циклоалканового кольца на противосудорожную активность синтезированных соединений.

Синтез осуществлен по схеме

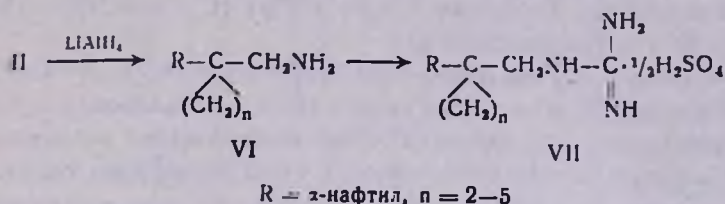

$$R = \alpha\text{-нафтил}; \quad n = 2-5; \quad R' = H, CH_3; \quad R'' = CH_3, C_2H_5$$

α -Нафтилацетонитрил I получен из *o*-хлорметилнафталина и щелочного калия [3]. Нитрил II ($n=2$) получен по [4]. Для получения

же нитрилов III ($n=3,4,5$) разработана более простая методика с применением в качестве конденсирующего агента едкого натра.

Омыление нитрила II ($n=2$) проведено по [4]. В тех же условиях II ($n=3$) омылялся с трудом. Остальные нитрилы удалось омылить метанольным раствором едкого кали в автоклаве при $210-220^\circ$.

Монозамещенные метилгуанидины VI получены по схеме



Исследована противосудорожная активность гидрохлоридов VII. Наиболее активными оказались циклобутановые производные, снимающие полностью судороги, вызываемые электрошоком. Циклопропановые производные лишь ослабляют судороги, а циклогексановые не оказывают действия. Производные гуанидина VII токсичны, несколько угнетают дыхание.

Экспериментальная часть

Нитрил 1-(α -нафтил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (II, $n=2$). К суспензии 19,5 г (0,5 моля) измельченного технического амида натрия в 500 мл сухого толуола прикапывают 42 г (0,25 моля) α -нафтил-ацетонитрила [3] и нагревают на водяной бане 5—6 час. Смесь охлаждают до -10° , прикапывают 24,8 г (0,25 моля) дихлорэтана, оставляют на ночь, прикапывают 200 мл воды, подкисляют соляной кислотой, отделяют органический слой, промывают его водой, сушат над сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 29,8 г (62,0%), т. пл. $84-85^\circ$ (из авиабензина) [4].

Нитрил 1-(α -нафтил)циклобутан-1-карбоновой кислоты (II, $n=3$). К смеси 140 г порошкообразного едкого натра и 167 г (1 моля) α -нафтилацетонитрила при перемешивании прикапывают 202 г (1 моль) 1,3-дибромпропана и нагревают на водяной бане 10 час. Добавляют 200 мл воды и 300 мл толуола, после растворения осадка отделяют органический слой, сушат над сульфатом натрия и приливают к 70 г порошкообразного едкого натра. Полученную суспензию кипятят 8—10 час., по охлаждении приливают 200 мл воды, органический слой отделяют, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и после отгонки растворителя перегоняют в вакууме. Получают 108,7 г (52,5%) II, т. кип. $170-175^\circ/2 \text{ мм}$, n_D^{20} 1,5998, d_4^{20} 1,0976. Найдено %: С 87,06; Н 6,17; N 6,49. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}$. Вычислено %: С 86,96; Н 6,28; N 6,76.

Нитрил 1-(α -нафтил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (II, $n=4$). Получен аналогично предыдущему. Выход 44,2%, т. кип. $206-208^\circ/2 \text{ мм}$, т. пл. $110-111^\circ$ (из авиабензина) [1].

Нитрил 1-(α -нафтил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (II, $n=4$). К смеси 167 г (1 моля) α -нафтилацетонитрила и 140 г (3,5 моля) порошкообразного едкого натра прикапывают 216 г (1 моль) 1,4-дибромбутана. Смесь нагревают на водяной бане 10—12 час., добавляют 200 мл воды и 300 мл дихлорэтана, органический слой отделяют, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 172,2 г (78%) II, т. кип. 192—195°/4 мм, т. пл. 79—80° (из авиабензина) [1].

1-(α -Нафтил) циклоалкан-1-карбоновые кислоты (II, $n=3,4,5$). Смесь 0,3 моля нитрила II, 60 г едкого кали и 400 мл метилового спирта нагревают в автоклаве при 210—215° 6 час. Содержимое автоклава выливают в 1 л воды и экстрагируют эфиром. Образовавшуюся кислоту осаждают из водного слоя разбавленной соляной кислотой и перекристаллизовывают из разбавленного этилового спирта.

$n=3$, т. пл. 85—86°, выход 74,3%. Найдено %: С 79,66; Н 6,44. Вычислено %: С 79,61; Н 6,25.

$n=4$, т. пл. 164°, выход 77,5%. Найдено %: С 80,414; Н 6,95. Вычислено %: С 79,97; Н 6,71.

$n=5$, т. пл. 153—154°, выход 84,3%. Найдено %: С 80,33; Н 7,15. Вычислено %: С 80,28; Н 7,13.

Хлорангидриды IV получены взаимодействием карбоновых кислот III с хлористым тионилем в сухом бензоле (табл. 1), аминокэфиры V— взаимодействием IV с соответствующими аминокислотами в той же среде (табл. 2).

Таблица 1

Хлорангидриды IV

n	Выход, %	Т. кип., °С/мм	d_4^{20}	n_D^{20}	С, %		Н, %		Cl, %	
					найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
2	83,4	174—175/3	1,2671	1,6250	73,15	72,90	4,67	4,80	15,48	15,37
3	89,8	186—188/3	1,2395	1,6152	73,87	73,62	5,40	5,36	14,61	14,48
4	81,2	198—200/3	1,2765	1,6263	74,26	74,27	6,01	5,85	13,90	13,70
5*	90,3	210—212/3	—	—	74,69	74,84	6,51	6,28	13,20	13,01

* Т. пл. 95—96°.

1-(α -Нафтил)циклоалкилметиламины (VI, $n=2,5$). К эфирному раствору 7,6 г (0,2 моля) алюмогидрида лития прикапывают 0,1 моля II в 50 мл сухого эфира, кипятят 4 часа и разлагают 30 мл воды. Осадок отфильтровывают, фильтраты сушат над сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

Сернокислые 1-(α -нафтил)циклоалкилметилгуанидины (VII). Смесь 7 г (0,5 моля) сернокислой S-метилизотиомочевины, 0,06 моля VI в 100 мл 50% этилового спирта кипятят 12—20 час. (до прекращения выделения метилмеркаптана), отгоняют спирт досуха, остаток растворяют

II	R'	R''	Выход, %	T. кип., °C/ мм
2	H	CH ₃	87,4	201—202/2
3	H	CH ₃	80,0	207—210/2
4	H	CH ₃	81,3	212—214/2
5	H	CH ₃	75,3	220—222,2
2	H	C ₂ H ₅	86,0	203—204/1
3	H	C ₂ H ₅	74,3	209—210/1
4	H	C ₂ H ₅	75,6	216—217/1
5	H	C ₂ H ₅	78,2	224—225/1
2	CH ₃	CH ₃	78,0	206—208/2
3	CH ₃	CH ₃	77,7	215—216/2
4	CH ₃	CH ₃	80,4	223—224/2
5	CH ₃	CH ₃	79,6	232—234/2
2	CH ₃	C ₂ H ₅	80,8	218—220,2
3	CH ₃	C ₂ H ₅	74,3	214—215/2
4	CH ₃	C ₂ H ₅	76,1	234—235/2
5	CH ₃	C ₂ H ₅	72,7	241—242/2

Таблица 2

Аммонофосфаты V

d_4^{20}	n_D^{20}	С, %		Н, %		N, %		Т. пл. солей, °С		
		найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	гидро-хлорид	подметилат	йод-этиллат
1,0853	1,5650	76,81	76,75	7,54	7,79	4,60	4,71	153—154	158—159	114—115
1,0877	1,5598	77,03	77,14	8,15	8,08	4,43	4,50	—	127—128	—
1,0777	1,5620	77,26	77,49	8,11	8,37	4,52	4,30	123—124	120—121	—
1,0799	1,5618	78,04	77,81	8,55	8,62	3,94	4,13	169—170	195—196	—
1,0741	1,5552	77,55	77,49	8,40	8,37	4,51	4,30	120—121	—	172—173
1,0711	1,5508	77,90	77,81	8,78	8,62	3,93	4,13	—	—	—
1,0499	1,5521	78,09	78,14	8,66	8,84	4,02	3,96	166—167	145—146	—
1,0660	1,5548	78,23	78,40	9,14	9,06	3,71	3,82	154—155	—	—
1,0649	1,5502	77,69	77,49	8,46	8,37	4,28	4,30	—	69—70	—
1,0440	1,5452	78,04	77,81	8,52	8,62	4,23	4,13	—	—	—
1,0701	1,5496	78,60	78,15	8,67	8,84	4,04	3,96	155—156	153—154	—
1,0610	1,5512	78,33	78,40	9,11	9,06	3,72	3,81	153—154	179—180	—
1,0486	1,5439	78,17	78,15	8,80	8,84	3,66	3,96	—	105—106	114—115
1,0342	1,5389	78,25	78,40	9,12	9,06	4,00	3,82	—	—	—
1,0386	1,5418	78,60	78,66	9,11	9,26	3,42	3,68	133—134	—	—
1,0651	1,5412	79,10	78,94	9,47	9,43	3,66	3,54	163—164	121—122	—

Таблица 3

Амины VI и гуанидины VII

Соединение	n	Выход, %	Т. кип. VI, °C/мм	Т. пл. VII, °C	d_4^{20}	n_D^{20}	C, %		H, %		N, %		S, %		R_f^{**}	Т. пл. гидро-хлоридов, °C
							найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено		
VI	2	85,8	151—152/2	—	1,0833	1,6221	85,05	85,23	7,91	7,67	7,08	7,10	—	—	—	244—245
	3	76,0	160—162/2	—	1,0835	1,6122	85,04	85,26	8,33	8,11	6,69	6,63	—	—	—	107—108
	4	80,2	169—170/2	—	1,0989	1,6210	85,30	85,28	8,49	8,50	6,13	6,22	—	—	—	236—237
	5*	78,7	176—178/2	—	—	—	85,19	85,31	9,00	8,84	5,57	5,85	—	—	—	246—247
VII	3	79,7	89—90	—	—	—	65,20	62,48	6,38	6,29	14,39	14,57	5,61	5,56	0,72	—
	3	83,3	54—55	—	—	—	63,80	63,57	6,42	6,66	13,60	13,89	5,09	5,30	0,74	—
	4	80,3	72—73	—	—	—	64,71	64,52	7,18	7,01	13,52	13,28	5,10	5,07	0,77	—
	5	88,1	178—179	—	—	—	65,18	65,42	7,60	7,33	12,70	12,71	4,53	4,85	0,80	—

* Очень вязкая жидкость.

** Бутиловый спирт—уксусная кислота—вода, 4:1:2 (проявитель—йод).

в 50 мл этилового спирта, фильтруют, VII осаждают добавлением сухого эфира и перекристаллизовывают из смеси спирт—эфир (табл. 3). Плавятся с разложением.

**ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱՆ ՔԱՑԱԽԱԹԹՈՒՆԵՐԻ
ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ**

XXXII. 1-(α -նավթիլ) ծիկլոալկան-1-կարբոնաթթուների և 1-(α -նավթիլցիկլոալկիլմեթիլամինի ստացումները. նրանց հիման վրա սինթեզված են ամինաէսթերներ և տեղակալված մեթիլգուանիդիններ:

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Վ. Ե. ԲԱԴԱԼՅԱՆ և Ա. Գ. ՍԱՄՈԴՐՈՎԱ

Նկարագրված են 1-(α -նավթիլ)ցիկլոալկան-1-կարբոնաթթուների և 1-(α -նավթիլցիկլոալկիլմեթիլամինի ստացումները. նրանց հիման վրա սինթեզված են ամինաէսթերներ և տեղակալված մեթիլգուանիդիններ:

Ուսումնասիրված են ստացված միացությունների հակացնցումային հատկությունները և ազդեցությունն արյան ճնշման վրա:

STUDIES IN THE FIELD OF SUBSTITUTED ACETIC ACIDS

XXXII. AMINOESTERS OF 1-(α -NAPHTHYL)-CYCLOALKYL-1-CARBOXYLIC ACIDS AND 1-(α -NAPHTHYL)-CYCLOALKYL-1-METHYLGUANIDINES

A. L. MNJOYAN, V. Ye. BADALIAN and A. G. SAMODUROVA

The synthesis of 1-(α -naphthyl)-cycloalkyl-1-carboxylic acids and 1-(α -naphthyl)-cycloalkylmethylamines have been described and their aminoesters and substituted methylguanidines have been obtained.

The anticonvulsive properties of these compounds and their action on blood pressure have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. C. Tilford, M. G. Van Campen, R. S. Shelton, J. Am. Chem. Soc., 69, 2902 (1947).
2. E. Szarwasi, L. Neuvy, L. Fontaine, M. Delepine, C. r., 260, 921 (1965).
3. A. Cambron, Can. J. Research., 17B, 10 (1939); [C. A., 33, 5387 (1939)].
4. J. Cloke, T. Leary, J. Am. Chem. Soc., 67, 1249 (1949).