

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ α -АМИНОКИСЛОТ ПИПЕРИДИНОВОГО РЯДА

А. О. ТОСУНІАН, С. А. ВАРТАНЯН и В. Н. МАДАКЯН

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

Поступило 22 III 1977

С целью исследования фармакологических свойств синтезированы 1,2,5-триметил-4-диалкиламино-4-цианпиперидины, сложные эфиры, гидразиды и амиды 1,2,5-триметил-4-диалкиламинопиперидин-4-карбоновой кислоты.

Табл. 4, библиограф. ссылок 7.

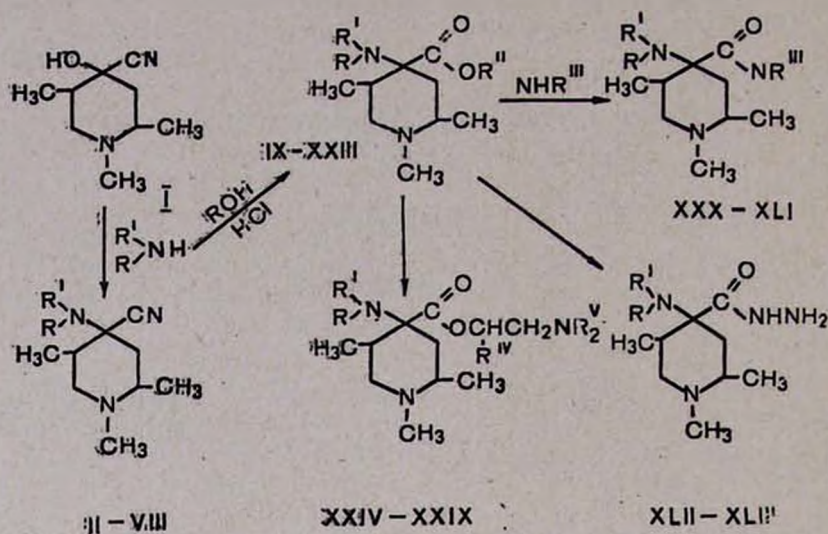
Ранее нами были описаны синтез, превращения и стереохимические исследования α -аминокислот пиперидинового, тетрагидропиранового рядов [1—6]. Было установлено, что некоторые из вышеописанных продуктов обладают биологической активностью, в частности, проявляют определенную анальгетическую активность. Цель настоящей работы—синтез производных α -аминокислот и дальнейшее изучение их биологических свойств.

Взаимодействием 1,2,5-триметил-4-цианпиперидин-4-ола (I) [7] со вторичными аминами разного строения получен ряд 1,2,5-триметил-4-диалкиламино-4-цианпиперидинов (II—VIII). Алкоголизом последних в абсолютных спиртах, насыщенных хлористым водородом, получены сложные эфиры 1,2,5-триметил-4-диалкиламинопиперидин-4-карбоновых кислот IX—XXIII. Нагреванием их в избытке диалкиламиноэтанола в присутствии серной кислоты выделены продукты переэтерификации XXIV—XXIX. Взаимодействием сложных эфиров α -аминокислот IX—XXIII с различными аминами получены амиды XXX—XLI, а с гидразингидратом—гидразиды XLII—XLIII по схеме (см. сл. стр.).

Фармакологическое изучение полученных соединений установило у большинства из них наличие анальгетических свойств*. Было установлено, что эфиры IX—XXIII и амиды XXX—XLI α -аминокислот в дозах 20 мг/кг вызывают 20—30% анальгезии. Заслуживают внимания α -аминоцианиды II—VIII, вызывающие в дозах 10—20 мг/кг 55% и более анальгезии. Гидразиды α -аминокислот XLII—XLIII не обладают ни анальгетической активностью, ни способностью подавлять потел-

*Изучение биологических свойств соединений проведено под руководством Э. В. Власенко.

цнал действия, вызванного раздражением седалищных нервов лягушки.



Экспериментальная часть

1,2,5-Триметил-4-диалкиламино-4-цианпиперидины (II—VIII) получены по [5] (табл. 1).

Алкоголиз α -аминонитрилов II—VIII. К 1,5 моля соответствующего спирта, насыщенного хлористым водородом, добавлено 0,05 моля α -аминоцианида. Смесь оставлена в запаянной ампуле на двое суток при комнатной температуре, после чего нагревалась при 60° 3 часа. После удаления спирта к остатку добавлен конц. раствор KOH до полной нейтрализации и смесь экстрагирована эфиром. Выходы и константы полученных соединений приведены в табл. 2.

Аминоэфиры α -аминокислот XXIV—XXIX. Смесь 0,01 моля эфира α -аминокислоты, 0,2 моля соответствующего диалкиламиноэтанола и 0,5 мл H_2SO_4 нагревалась 6 час. при 100° . После удаления избытка β -диалкиламиноэтанола остаток обработан раствором поташа и экстрагирован эфиром (табл. 3).

Амиды α -аминокислот XXX—XLI. Смесь 0,01 моля эфира α -аминокислоты IX—XXIII и 0,1 моля соответствующего амина нагревалась 20 час. при температуре кипения. После удаления избытка амина полученные кристаллы промыты петролевым эфиром (табл. 4).

Гидразид 1,2,5-триметил-4-дибутиламинопиперидин-4-карбоновой кислоты (XLII). К 3,3 г (0,01 моля) этилового эфира α -аминокислоты X прибавлено при $15\text{--}20^\circ$ и перемешивании 1,5 г 85% гидразингидра-

Таблица 1

Нитриды α-аминокислот 1,2,5-триметилпиперидина II—VIII

Соединение	R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	C, %		H, %		N, %	
					цитрат	гидро-хлорид	найдено	вычис-лено	найдено	вычис-лено
II	C ₂ H ₅ , [5]	C ₂ H ₅	53,8	139	86	158	—	—	—	—
III	C ₄ H ₉ , [5]	C ₄ H ₉	46,8	168—169	63	—	73,32	73,06	11,22	15,31
IV	C ₆ H ₅	H	47,9	134—135	65	—	—	—	11,90	15,03
V	C ₆ H ₅ CH ₂	H	47,3	138—139	71	—	74,21	74,66	9,42	16,16
VI	C ₆ H ₁₁	H	46,4	108—109	79	—	72,46	72,23	10,12	17,30
VII		[5]	40,7	203—204	—	133—134	71,25	71,43	9,96	17,56
VIII		[5]	39,0	176—177	—	93	—	—	10,71	17,85

Эфиры α-винилжислог 1,2,3-триметилпиперидина IX—XXIII

Таблица 2

Соединение	R	R ^I	R ^{II}	Выход, %	Т. пл., °C	Гидро-хлорид, °C	C, %		H, %		N, %	
							найденно	вычислено	найденно	вычислено	найденно	вычислено
IX	CH ₃	CH ₃	CH ₃	50,9	107—108	87	62,89	63,12	10,40	10,59	11,70	12,27
X	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	50,8	81—82	64	64,05	64,42	10,54	10,81	11,26	11,55
XI	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	53,0	77—78	57—58	65,85	65,58	11,10	11,02	10,98	10,92
XII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	70,3	206—207	166—167	65,71	65,58	11,49	11,02	10,91	10,92
XIII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	81,5	198—199	133—134	65,38	66,62	10,96	11,18	9,86	10,36
XIV	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	CH ₃	81,8	197—198	153	69,46	69,18	11,55	11,61	8,81	8,97
XV	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	71,6	215—216	176—177	69,36	69,89	11,76	11,73	8,46	8,58
XVI	C ₆ H ₅	H	CH ₃	76,8	109—110	86—87	69,26	69,53	8,57	8,75	9,65	10,14
XVII	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	63,0	79—80	61—62	70,63	70,31	9,30	9,02	9,81	9,65
XVIII	C ₆ H ₁₁	H	C ₂ H ₅	60,8	72—73	56—59	69,04	68,87	10,93	10,88	9,41	9,45
XIX			CH ₃	56,7	117—118	86—87	66,76	67,12	10,25	10,52	10,53	10,41
XX			C ₂ H ₅	59,2	178—179	112—113	67,80	68,04	10,78	10,71	10,31	9,92
XXI			C ₃ H ₇	51,3	234—235	183—184	68,93	69,87	10,54	10,88	9,72	9,45
XXII			CH ₃	64,2	106—107	48—49	62,46	62,19	9,54	9,69	10,57	10,36
XXIII			C ₂ H ₅	73,2	89—90	55—56	63,65	63,34	10,19	9,92	9,68	9,85

Таблица 3

Эфиры α -аминокислот 1,2,5-триметилпиперидина XXIV—XXIX

Соединение	R	R ^I	R ^{IV}	R ^V	Выход, %	Т. пл., °C	Гидрохлорид, °C	C, %		H, %		N, %	
								найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
XXIV	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	69,5	327—328	169—170	64,66	64,17	10,57	11,11	13,92	14,03
XXV	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	81,3	227—229	174—175	65,47	65,13	11,16	11,25	13,43	13,41
XXVI	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	82,4	219—220	163—164	67,24	66,82	11,32	11,51	12,06	12,30
XXVII	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	73,5	208—209	141—142	68,18	68,43	9,50	9,37	12,56	12,60
XXVIII	C ₆ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	72,9	217—218	126—128	69,33	69,76	9,85	9,76	11,71	11,62
XXIX			CH ₃	CH ₃	63,8	227—229	158—159	63,71	63,31	10,21	10,33	12,63	12,31

Амиды α-аминокислот 1,2,5-триметилпиперидина XXX—XLI

Таблица 4

Соединение	R	R ^I	R ^{III}	Выход, %	Т. пл., °C	Гидро-хлорид, °C	С, %		Н, %		N, %	
							найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
XXX	CH ₃	CH ₃		64,3	353—354	242—243	68,48	68,28	11,58	11,10	14,59	14,93
XXXI	CH ₃	CH ₃		55,2	296—297	194—195	63,14	63,57	10,37	10,81	14,98	14,83
XXXII	CH ₃	CH ₃	(C ₂ H ₅) ₂	55,5	198—199	119—120	66,68	66,66	11,82	11,59	15,67	15,59
XXXIII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	(C ₂ H ₅) ₂	53,3	228—229	158—159	68,55	68,63	11,25	11,85	14,02	14,13
XXXIV	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉		59,5	166—167	111—112	72,48	72,27	11,60	11,86	11,72	11,49
XXXV	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉		64,9	227—228	175—176	68,12	68,62	11,40	11,24	11,69	11,43
XXXVI	C ₆ H ₅	H		63,6	188—189	137—138	73,08	72,91	9,10	9,48	12,51	12,75
XXXVII	C ₆ H ₁₁	H		61,8	186—187	132—133	71,06	71,59	10,92	11,12	12,87	12,52
XXXVIII				71,9	242—243	177—178	66,49	66,83	9,95	10,28	12,50	12,99
XXXIX				68,7	227—228	165—166	71,16	70,98	10,78	10,97	13,34	13,07
XL				60,6	171—172	122—123	67,14	66,83	10,42	10,28	13,17	12,99
XLI				54,5	203—204	144—145	62,34	62,74	9,27	9,60	13,22	12,91

та. Температура массы при этом повышается до 50—60°. Смесь оставлена на 4 часа и после добавления 2,5 г спирта нагревалась до разжижения и сливалась для кристаллизации. Выпавший гидразид отфильтрован и высушен в вакуум-эксикаторе. Получено 2,4 г (75%) XLIi, т. пл. 183—184°. Найдено %: C 64,87; H 11,42; N 17,32. $C_{17}H_{26}N_4O$. Вычислено %: C 65,34; H 11,61; N 17,93. Гидрохлорид, т. пл. 151—152°.

Гидразид 1,2,5-триметил-4-диметиламинопиперидин-4-карбоновой кислоты (XLIii). Аналогично из 2,6 г (0,01 моля) пропилового эфира α -аминокислоты XI получено 1,9 г (82,6%) XLIii, т. пл. 248—249°. Найдено %: C 57,27; H 9,98; N 24,19. $C_{11}H_{24}N_4O$. Вычислено %: C 57,86; H 10,59; N 24,54. Гидрохлорид, т. пл. 124—125°.

ՊԻՊԵՐԻԴԻՆԻ ՇԱՐՔԻ α -ԱՄԻՆԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Հ. ԹՈՍՍՈՒՆՅԱՆ, Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ և Վ. Ն. ՄԱԴԱԿՅԱՆ

1,2,5-Տրիմեթիլ-4-ցիանպիրիդին-4-օլի և զանազան երկրորդային ամինների փոխազդմամբ ստացված են 1,2,5-տրիմեթիլ-4-դիալկիլամինա-4-ցիանպիրիդիններ, Վերջիններիս ալկոհոլիզով ստացված են համապատասխան α -ամինաթթուների էսթերներ, էսթերներից սինթեզված են α -ամինաթթվի ամիդներ, հիդրազիդներ:

SYNTHESIS OF α -AMINO ACID DERIVATIVES OF THE PIPERIDINE SERIES

H. H. TOSSOUNIAN, S. H. VARTANIAN and V. N. MADAKIAN

1,2,5-Trimethyl-4-dialkylamino-4-cyanopiperidines have been synthesized by the treatment of 1,2,5-trimethyl-4-cyanopiperidine-4-ol with different secondary amines. Alcoholysis of the obtained products gave the corresponding α -amino acid esters which were subsequently converted into amides and hydrazides.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Вартамян, А. О. Тосунян, В. Н. Мадакян, Арм. хим. ж., 25, 163 (1972).
2. А. О. Тосунян, В. Н. Мадакян, М. Р. Багдасарян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 23, 42 (1975).
3. А. О. Тосунян, В. Н. Мадакян, Р. Г. Мирзоян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 23, 216 (1975).

4. С. А. Вартамян, А. О. Тосунян, М. Р. Багдасарян, В. Н. Мадакян, Арм. хим. ж., 27, 418 (1974).
5. А. О. Тосунян, М. Р. Багдасарян, В. Н. Мадакян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 29, 59 (1976).
6. В. Н. Мадакян, А. О. Тосунян, Р. Г. Мирзоян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 29, 66 (1976).
7. Н. Н. Назаров, Б. В. Унковский, ЖОХ, 28, 3181 (1956).