

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
 АМИНОЭФИРОВ 1-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-
 ЦИКЛОПЕНТАН-1-, -ЦИКЛОГЕКСАН-1-, ТЕТРАГИДРОПИРАН-
 4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Г. А. ХОРЕНЯН, Ж. С. АРУСТАМЯН, Н. Е. АКОПЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

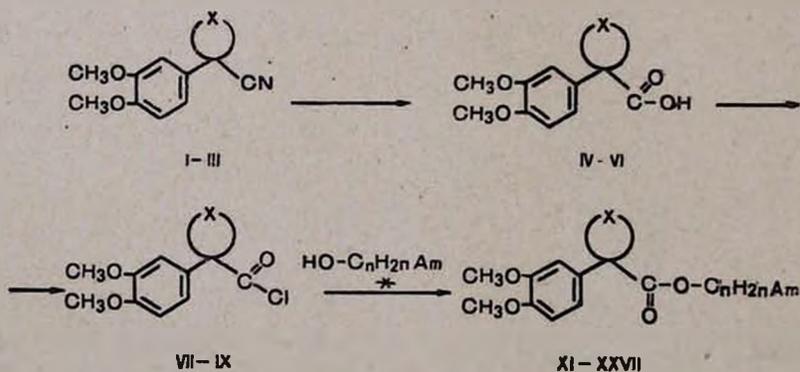
Поступило 18 I 1979

С целью исследования биологических свойств синтезированы аминоэфиры 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1-, -циклогексан-1- и 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-карбоновых кислот.

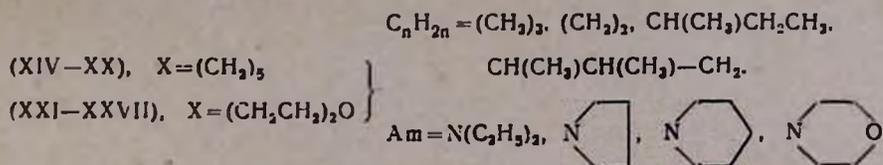
Табл. 1, библиограф. ссылок 9.

Аминоэфиры как ароматических [1], так и циклоалканкарбоновых кислот с ароматическим заместителем [2] обладают высокой биологической активностью и применяются в качестве лекарственных средств.

С целью исследования их противосудорожных свойств в настоящей работе нами синтезированы аминоэфиры XI—XXVII, содержащие в кислотной части циклопентановый, циклогексановый и тетрагидропирановый заместители.



(I, IV, VII), X=(CH₂)₄; (II, V, VIII), X=(CH₂)₅; (III, VI, IX), X=(CH₂CH₂)₂O.
 (XI—XIII), X=(CH₂)₄, Am=N(C₂H₅)₂; C_nH_{2n}=(CH₂)₃, CH(CH₃)CH₂CH₂,
 CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂; (X) НОС_nН_{2n}А_m.



Исходные 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1- и -циклогексан-1-карбоновые кислоты (IV, V) ранее получены щелочным омылением нитрилов I и II или в автоклаве [3], или кипячением в этиленгликоле. Сравнительное изучение этих методов не выявило каких-либо преимуществ одного из них. 4(3,4-Диметоксифенил)тетрагидропиран-4-карбоновая кислота (VI) получена омылением соответствующего нитрила III [4] в среде этиленгликоля.

В качестве второго компонента в синтезе аминоэфиров XI—XXVII использованы замещенные аминоэтанола и аминопропанола (X) [5], в аминной части которых использованы остатки диалкиламинов и гетероциклических аминов—пирролидил, пиперидил, морфолил.

Взаимодействием синтезированных кислот IV—VI с хлористым тиоилом в среде бензола получены соответствующие хлорангидриды VII—IX, конденсацией которых с аминокспиртами X выделены аминоэфиры 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1-, -циклогексан-1- и 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-карбоновых кислот (XI—XXVII).

Чистота синтезированных соединений проверена хроматографически и спектроскопически.

Изучение противосудорожных свойств аминоэфиров XI—XXVII показало, что все соединения, независимо от структуры, не оказывают влияния на судороги, вызванные коразолом [6] и электрическим раздражением [7]. Центральным холинолитическим действием [8] обладают аминоэфиры с циклоалкановым заместителем (XI—XX), наиболее выраженным у гидрохлорида аминоэфира XIV. Введение кислорода в циклоалкановое кольцо (аминоэфиры XXI—XXVII) приводит к полному исчезновению активности.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрометре UR-10, спектры ПМР—на приборе «Varian T-60». ТСХ проведена на незакрепленном слое окиси алюминия II степени активности, проявитель—пары иода.

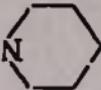
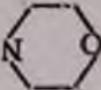
1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентан-1- и -циклогексан-1-карбоновые кислоты (IV, V) и соответствующие хлорангидриды VII, VIII получены по [3, 9].

4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидропиран-4-карбоновая кислота (VI). Смесь 24,7 г (0,1 моля) нитрила III, 16,8 г (0,3 моля) едкого кали и 200 мл этиленгликоля кипятят 6—8 час. По охлаждении реакционную смесь разбавляют 150 мл воды и неомылившийся нитрил экстрагируют

Таблица

Аминоэфиры 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1-, -циклогексан- и тетрагидропиран-4-карбоновых кислот (I)

Соединение	X	C _n H _m	Ам	Выход, %	Т. кип., °C/мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида, °C
								С	Н	N	С	Н	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
XI	(CH ₂) ₄	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	61	185-187/0,7	1,0544	1,5180	69,53	9,38	3,60	69,39	9,15	3,85	117-118
XII	.	CH-CH ₂ -CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	70	165-167/0,2	1,0429	1,5142	69,68	9,28	3,99	69,99	9,35	3,70	102-103
XIII	.	CH ₃ CH-CH-CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	68	183-185/0,35	1,0372	1,5042	70,32	9,36	3,65	70,55	9,52	3,57	79-80
XIV	(CH ₂) ₃	CH ₃ CH ₃ CH ₂ -CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	62	175-177/2	1,0587	1,5198	69,67	9,00	4,10	69,39	9,15	3,85	143-144
XV	.	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	75	183-185/2	1,0525	1,5129	70,25	9,23	3,99	70,00	9,35	3,71	111-112
XVI	.	CH-CH ₂ -CH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	70	192-194/2	1,0348	1,5104	70,41	9,77	3,85	70,54	9,52	3,58	133-134
XVII	.	CH ₃ CH-CH-CH ₃ CH ₃ CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	68	207-209/2	—	—	70,89	9,52	3,29	71,07	9,69	3,15	—
XVIII	.	CH ₂ -CH ₂		68	205-207/2	—	—	70,01	8,50	3,89	69,77	8,64	3,87	186-187
XIX	.	CH ₂ -CH ₂		66	215-217/2	—	—	70,52	8,70	3,90	70,37	8,85	3,73	178-179
XX	.	CH ₂ -CH ₂		65	224-225,2	—	—	66,53	8,10	3,72	66,82	8,28	3,71	195-196

1	2	3	4
XXI	$(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$	CH_2-CH_2	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
XXII	.	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
XXIII	.	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
XXIV	.	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
XXV	.	CH_2-CH_2	
XXVI	.	CH_2-CH_2	
XXVII	.	CH_2-CH_2	

Продолжение таблицы

5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
71	203—205/2	1,1045	1,5222	65,81	8,53	4,02	65,72	8,55	3,83	161—162
72	208—210/2	1,0973	1,5190	66,40	8,56	3,43	66,46	8,76	3,69	135—136
71	211—213/2	1,0816	1,5128	66,96	9,16	3,72	67,15	8,96	3,53	117—118
70	215—217/2	—	—	67,95	9,32	3,55	67,77	9,15	3,43	119—120
69	218—220/2	—	—	65,80	7,87	3,64	66,09	8,04	3,85	168—169
69	223—225,2	—	—	66,70	8,42	3,85	66,82	8,28	3,71	158—159
68	234—236,2	—	—	63,10	7,53	3,90	63,30	7,70	3,69	184—185

бензолом. К водному слою добавляют 15% соляную кислоту до кислой реакции, фильтруют и промывают осадок на фильтре водой. Выход 23,4—26,6 г (85,3—88,2%), т. пл. 104—105° (из бензола). Найдено %: С 62,69; Н 6,65. $C_{14}H_{18}O_5$. Вычислено %: С 62,61; Н 6,83.

Хлорангидрид 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (IX). Смесь 13,3 г (0,05 моля) кислоты VI, 11,9 г (0,1 моля) хлористого тионила в 100 мл абс. бензола кипятят 6 час. Отгоняют растворитель и избыток хлористого тионила, остаток перегоняют в вакууме. Выход 9,7 г (68,5%), т. кип. 180—182°/2 мм. Найдено %: Cl 12,71. $C_{14}H_{17}ClO_4$. Вычислено %: Cl 12,45.

Аминоэфиры XI—XXVII. К раствору 0,01 моля соответствующего хлорангидрида (IV—VI) в 80 мл абс. бензола прикапывают 0,014 моля аминок спирта X. Кипятят 6 час. и по охлаждении обрабатывают 10% соляной кислотой (рН 3). Отделив водный слой, нейтрализуют его 5% раствором едкого натра (рН 8) и выделившееся основание экстрагируют эфиром. Экстракты промывают водой, сушат над серноокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл.). ТСХ в системе бензол—ацетон (5:1), R_f варьирует в пределах 0,54—0,69. ИК спектр, cm^{-1} : 1730 (C=O), 1200, 1180 (—C—O—C). Спектр ПМР



XIV, δ , м. д.: 0,95 (—CH₃) т, 2,55 (—N—CH₂) м, 3,73 (CH₃O) д, 4,00 (O—CH₂) т, 6,71 (H ароматические) д, 1,72 (CH₂ алицикла) м.

1-(3,4-Դիմեթօքսիփենիլ)-1-Ցիկլոպենտան-, -1-Ցիկլոհեքսան-
 եվ 4-(3,4-Դիմեթօքսիփենիլ)Տետրահիդրօպիրան-4-Կար-
 օնոնաթօնիների Ամինաէսթերների Սինթեզը
 եվ Կենսաբանական Ապոկոնոթոնները

Գ. Հ. ԽՈՐԵՆՅԱՆ, Ժ. Ս. ԱՐՈՒՍՏԱՄՅԱՆ, Ն. Ե. ՀԱԿՈՐՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

1-(3,4-Դիմեթօքսիփենիլ)-1-ցիկլոպենտան-, -1-ցիկլոհեքսան-և 4-(3,4-դիմեթօքսիփենիլ)տետրահիդրօպիրան-4-կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների և տեղակալված ամինասպիրտների փոխազդեցությամբ սինթեզված են համապատասխան ամինաէսթերները, որոնք ենթարկվել են ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրության:

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF AMINOESTERS OF 1-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)CYCLOPENTANE-1-, CYCLOHEXANE-1-, AND 4-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)TETRAHYDROPYRAN-4-CARBOXYLIC ACIDS

G. H. KHORENIAN, Zh. S. ARUSTAMIAN, N. Ye. MAKOPIAN and E. A. MARKARIAN

Several aminoesters of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopentane-1-, cyclohexane-1-, and 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyran-4-carboxylic

acids have been synthesized by the interaction of the corresponding acid chlorides with substituted aminoethanols and aminopropanols.

The anticonvulsive activity of the synthesized compounds has been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Э. А. Маркарян, Е. А. Аракелян, Г. А. Хоренян, Арм. хим. ж., 25, 598 (1972).
2. А. Л. Минджоян, Г. Г. Татевосян, С. Г. Азбялян, ДАН Арм ССР, 27 (2), 93 (1958).
3. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. С. Василян, ХГС, 1973, 682.
4. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. С. Василян, К. Ж. Маркарян, Арм. хим. ж., 29, 593 (1976).
5. Э. А. Маркарян, М. Т. Григорян, В. М. Назарян, Авт. свид. № 522175; Бюлл. изобр. № 27, 1976.
6. L. S. Goodman, J. E. Tomp, E. A. Swinyard, Am. J. Med., 1, 213 (1946).
7. E. A. Swinyard, W. C. Brown, L. S. Goodman, J. Pharm. Exper. Therap., 106, 319 (1952).
8. М. Я. Михельсон, Я. Р. Савинский, Фармакол. и токсикол. 18, 28 (1955).
9. Э. А. Маркарян, А. А. Агекян, Арм. хим. ж., 27, 688 (1974).