

of thiosemicarbazides of 2-( $\beta$ -carboxyethyl)-5-alkoxy-4-pentanolides, which, in their turn, have been obtained by the interaction of acid chlorides and thiosemicarbazides. Results of biological studies have been presented.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авт. свид. СССР № 740209; Бюлл. изобр. № 22 (1980).
2. Ф. Г. Пономарев, Л. К. Алексеева, ЖОрХ, 2, 795 (1965).
3. А. Х. Аветисян, Т. Р. Овсепян, И. А. Джагацпнян, Н. Е. Акопян, А. Г. Акопян, Л. Г. Сапонджян, Р. В. Пароникян, Хим.-фарм. ж., 12, 40 (1978).
4. Пат. ФРГ № 2235544; С. А. 78, 159619 г (1973).
5. Пат. США № 4351839; С. А., 98, 107144а (1983).
6. В. С. Арутюнян, Т. В. Кочикян, М. Г. Залинян, Арм. хим. ж., 35, 386 (1982).
7. В. С. Арутюнян, Т. В. Кочикян, М. Г. Залинян, Арм. хим. ж., 34, 1001 (1981).

Армянский химический журнал, т. 38, № 11, стр. 692—697 (1985 г.)

УДК 547.233.2+547.59

## ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

### XXII. СИНТЕЗ 2-[1-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-1-ЦИКЛОАЛКАН] ЭТИЛАМИНОВ

А. А. АГЕКЯН, Л. Ш. ПИРДЖАНОВ и Э. А. МАРКАРЯН

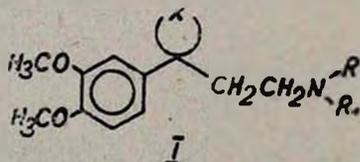
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна  
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 3 VII 1984

Разработан метод синтеза диметоксифенилциклогексанэтиламина из соответствующего нитрила с использованием реакции Стефена и последующим восстановлением нитровинильного производного. На основе диметоксифенилциклоалканэтиламинов получены соответствующие вторичные и третичные амины.

Библ. ссылок 8.

С целью изучения биологических свойств нами осуществлен синтез диметоксифенилциклоалканэтиламинов I на основе аминов IX и X, которые обычно применяются в качестве исходных веществ при получении производных бензазепина [1, 2].



а. X=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R=R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>

в. X=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R=H; R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>

б. X=(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R=R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>

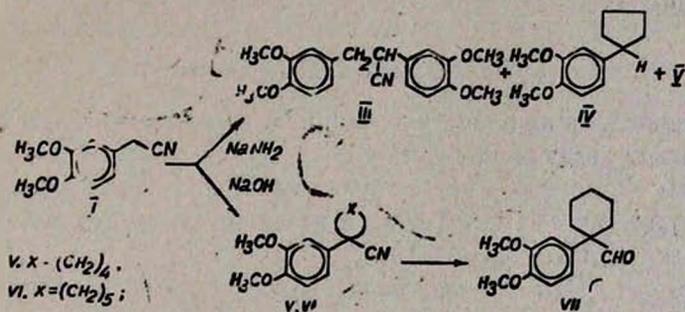
г. X=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R=H; R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Ранее сообщалось о методах синтеза исходных аминов из соответствующих амидов [3], а амина X—и из диметоксифенилциклопентанкарбальдегида [2]. В продолжение последней работы синтезирован ди-

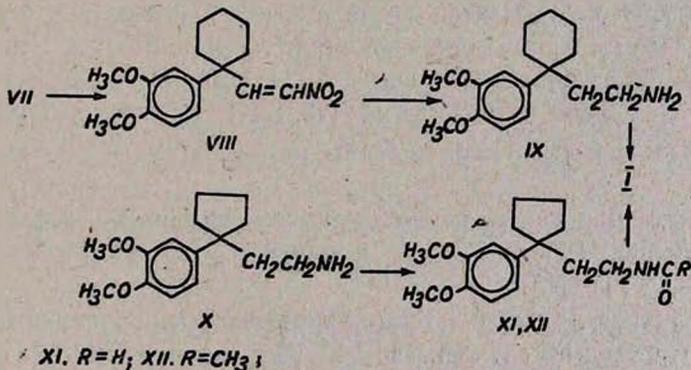
метоксифенилциклогексанэтиламин (IX) на основе 1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклогексанкарбальдегида (VII), полученного из нитрила VI.

В литературе известен метод синтеза нитрилов V и VI из нитрила II с использованием амида натрия и соответствующих дигалоидалканов [4]. Детальное исследование продуктов реакции на примере получения нитрила V показало, что наряду с основным продуктом образуются нитрил 2,3-ди(3,4-диметоксифенил)пропионовой кислоты (III) [5] и 3,4-диметоксифенилциклопентан (IV). Последний образуется в результате децианирования соединения V [6] и щелочным омылением в этиленгликоле очищается от следов нитрила V. Чтобы избежать этих трудностей, нами использован метод [7] получения нитрилов V и VI с применением гидроокиси натрия в отсутствие растворителя, позволяющий получить нитрилы с 56—71% выходом.

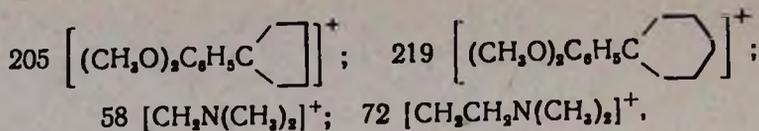
Реакцией Стефена из нитрила VI синтезирован альдегид VII.



Синтез аминов I осуществлен на основе фенилциклоалканэтиламинов IX и X по следующей схеме:



Амин IX получен конденсацией альдегида VII с нитрометаном в присутствии гидроокиси натрия с последующим восстановлением нитровинильного производного VIII. Взаимодействием IX и X с муравьиной кислотой и формалином получены амины Ia и Ib, в ПМР спектрах которых имеются сигналы, соответствующие протонам двух метильных групп у азота в области 2,8 м. д. В масс-спектрах соединений Ia и Ib, кроме молекулярных ионов ( $M^+$  277 и 291, соответственно), имеются характерные осколки с  $m/e$ , равным



N-Метиламин Iв синтезирован восстановлением соединения XI, полученного взаимодействием амина X с уксусным ангидридом и муравьиной кислотой. Восстановлением же амида XII, полученного ацилированием амина X, выделено N-этильное производное Iг. В ИК спектрах синтезированных аминов Iв, г имеются полосы поглощения NH группы при  $3300 \text{ см}^{-1}$  и отсутствует полоса поглощения карбонила амидной группы.

Фармакологические исследования гидрохлоридов аминов Ia—Iг показали, что они обладают слабовыраженным адренолитическим свойством, не влияют на коронарное кровообращение и не обладают противосудорожным действием.

### Экспериментальная часть

ТСХ проводили на пластинке «Silufol», проявитель—пары йода, подвижная фаза для всех аминов бутанол—уксусная кислота—вода, 5 : 3 : 3. ИК спектры снимались в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, ПМР спектры—на «Varian T-60» (в качестве стандарта использовался ТМС), масс-спектры—на МХ-1303.

*Нитрил 1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентанкарбоновой кислоты (V).* А. Получают из нитрила 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты (II) по [4]. Перегонкой выделены три фракции. 1-ую фракцию (113—118°/0,1 мм) перемешивают с 50 мл 10% раствора гидроокиси калия в этиленгликоле при 150° 5 ч. Разбавляют 20 мл воды и экстрагируют эфиром (2×30 мл). Остаток после отгонки растворителя перегоняют. Выход 3,4-диметоксифенилциклопентана (IV) 8%, т. кип. 115—116°/0,1 мм,  $R_f$  0,72 (бензол—ацетон, 2 : 1). Найдено %: С 75,58; Н 8,65.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ . Вычислено %: С 75,72; Н 8,73. ПМР,  $\delta$ , м. д.: 6,85 (3H аром.), 3,82 и 3,64 (6H  $2\text{CH}_3\text{O}$ ), 2,8—1,4 (9H циклопентана). Масс-спектр:  $M^+$  206.

2-ая фракция—нитрил 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (V), выход 53%, т. кип. 178—180°/0,1 мм,  $R_f$  0,60 (бензол-ацетон, 2 : 1) [8].

3-я фракция—нитрил 2,3-ди(3,4-диметоксифенил)пропионовой кислоты (III), выход 5%, т. кип. 190—195°/0,1 мм, т. пл. 120° (из бензола) [5],  $R_f$  0,40 (бензол-ацетон, 2 : 1) ПМР,  $\delta$ , м. д.: 6,95 и 6,75 (6H аром.), 4,4—4,2 (3H  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3,8—3,7 (12H  $4\text{CH}_3\text{O}$ ).

Б. К смеси 60 г (0,34 моля) нитрила II и 62 г измельченного едкого натра при 50° прибавляют по каплям 73 г (0,34 моля) 1,4-дибромбутана. Смесь нагревают до 90—95° и перемешивают при этой температуре 2 ч. Экстрагируют бензолом, экстракт промывают водой, сушат сернокислым натрием, отгоняют растворитель и перегоняют. Выход V 55 г (7%), т. кип. 178—180°/0,1 мм.

Нитрил 1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклогексанкарбоновой кислоты (VI) получен аналогично V из нитрила II и 1,4-дибромбутана по методу Б с 56% выходом, т. кип. 178—183°/0,3 мм [4].

1-(3,4-Диметоксифенил)-1-циклогексанкарбальдегид (VII). К 24,5 г (0,1 моля) нитрила VI в 100 мл этилацетата, насыщенного хлористым водородом при 0°. добавляют 20,8 г (0,11 моля) безводного хлористого олова и пропускают хлористый водород при —10° в течение 32 ч. Образующийся комплекс отфильтровывают, промывают этилацетатом и гидролизуют нагреванием с 50 мл воды в течение 5 ч. Водный слой декантируют с осадка и экстрагируют бутанолом 2 раза по 30 мл. Осадок обрабатывают 3 раза по 50 мл бутанола. Объединенный бутанольный экстракт промывают 50 мл 5% раствора едкого натра, водой, сушат сернистым натрием и остаток перегоняют в вакууме. Выход VII 13,5 г (54%), т. кип. 150—155°/1 мм, т. пл. 70° (эфир-петролейный эфир),  $R_f$  0,60 (силуфол, бензол—эфир, 3:1). Найдено %: С 72,28; Н 8,30.  $C_{15}H_{20}O_3$ . Вычислено %: С 72,58; Н 8,12. ИК спектр: 1720  $cm^{-1}$  (C=O).  $M^+$  248 (масс-спектрометрически). Т. пл. динитрофенилгидразона 166—168° (из спирта), т. пл. изоникотиноилгидразона 172—173° (из спирта).

2-[1-(3,4-Диметоксифенил)-1-циклогексан]этиламин (IX). К раствору 5,8 г (0,02 моля) альдегида VII и 1,2 г (0,02 моля) нитрометана в 15 мл этилового спирта прибавляют по каплям при 10—12° 2 мл 40% спиртового раствора едкого натра. К выпавшему белому осадку прибавляют воду до растворения (10—15 мл). Этот раствор прибавляют по каплям к разбавленной соляной кислоте (4 мл кислоты в 6 мл воды). Экстрагируют эфиром, сушат сернистым натрием и отгоняют растворитель. Остаток (около 5,5 г) растворяют в бензоле и прибавляют по каплям к 3 г алюмогидрида лития (АГЛ) в абс. эфире. Смесь кипятят 18—20 ч. охлаждают, разлагают водой, отфильтровывают осадок, фильтрат отгоняют. Выход IX 3,75 г (61%), т. кип. 173—175°/2 мм [3].

*N,N*-Диметил-2-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклоалкан]этиламин (1а, 1б). Смесь 0,02 моля амина IX (X), 9,5 г 85% муравьиной кислоты и 4,5 г 20% формалина нагревают на масляной бане при 120° 9 ч. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в 10 мл воды, добавляют 40% раствор едкого кали до щелочной реакции, экстрагируют бензолом (2×15 мл), сушат сернистым натрием, отгоняют растворитель, остаток перегоняют.

1. Выход 83%, т. кип. 153—155°/1 мм,  $R_f$  0,54. Найдено %: С 73,36; Н 9,57; N 5,21.  $C_{17}H_{27}NO_2$ . Вычислено %: С 73,60; Н 9,88; N 5,05. Т. пл. гидрохлорида 178—180° (спирт—эфир).

1б. Выход 80%, т. кип. 162—164°/1 мм,  $R_f$  0,51. Найдено %: С 73,96; Н 10,21; N 4,61.  $C_{18}H_{29}NO_2$ . Вычислено %: С 74,18; Н 10,03; N 4,80. Т. пл. гидрохлорида 174—176° (спирт—эфир).

*N*-Формил-2-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентан]этиламин (XI). Смесь 15 мл уксусного ангидрида и 6,5 мл муравьиной кислоты нагревают 5 ч при 60° и после охлаждения прибавляют по каплям к 10 г (0,04 моля) амина X. Перемешивают 5 ч при комнатной температуре, отгоняют растворитель и перегоняют. Выход XI 9 г (81%), т. кип.

212—215°/1 мм,  $R_f$  0,45 (бензол-ацетон, 1:1). Найдено %: С 69,31; Н 8,41; N 5,25.  $C_{16}H_{23}NO_3$ . Вычислено %: С 69,30; Н 8,30; N 5,05. ИК спектр,  $cm^{-1}$ : 1660 (NC=O), 3200—3400 (NH).

*N*-Метил-2-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентан]этиламин (Iв). К 1,1 г (0,028 моля) АГЛ в абс. эфире прибавляют по каплям 4 г (0,014 моля) XI в 50 мл бензола и кипятят 18—20 ч. После охлаждения разлагают водой, фильтруют, фильтрат отгоняют и перегоняют. Выход Iв 3 г (79%), т. кип. 140—142°/1 мм,  $R_f$  0,53. Найдено %: С 72,60; Н 9,60; N 5,44.  $C_{16}H_{25}NO_2$ . Вычислено %: С 73,00; Н 9,50; N 5,32. Т. пл. гидрохлорида 170—172° (из спирта).

*N*-Ацетил-2-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентан]этиламин (XII). К раствору 5 г (0,02 моля) амина X, 1,6 г (0,02 моля) пиридина в 40 мл бензола прибавляют по каплям 1,6 г (0,02 моля) хлористого ацетила. Смесь кипятят 5 ч. Отфильтровывают гидрохлорид пиридина, фильтрат промывают 5% соляной кислотой до кислой реакции, 10% раствором бикарбоната натрия и водой. Сушат сернокислым натрием, отгоняют растворитель и перегоняют. Выход XII 6,2 г (72%), т. кип. 203—204°/1 мм,  $R_f$  0,76 (бензол-ацетон, 1:1). Найдено %: С 70,12; Н 9,05; N 4,45.  $C_{17}H_{25}NO_3$ . Вычислено %: С 70,00; Н 8,64 N 4,80. ИК спектр,  $cm^{-1}$ : 3400 (NH), 1635 (NC=O).

Гидрохлорид *N*-этил-2-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентан]этиламина (Iг). К 0,8 г (0,02 моля) АГЛ в 20 мл абс. эфира прибавляют по каплям 2,9 г (0,01 моля) амида XII в 20 мл бензола. Смесь кипятят 16—18 ч, охлаждают, разлагают водой, отфильтровывают, отгоняют растворитель. Остаток растворяют в эфире и действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир. Выход I г 2,2 г (60%), т. пл. 173—175°,  $R_f$  0,37. Найдено %: N 4,06; Cl 11,60.  $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ . Вычислено %: N 4,46; Cl 11,30.

### ԱՐԻԱԼԱԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱՍԱՆՅՑԱԼՆԵՐ

XXII. 2-[1'-(3,4-ԴԻՄԵՔՕՍԻՖԵՆԻԼ)-1-ՑԻԿԼՈՍԱԿԱՆԸ]ԷԹԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱՆԹԵՅԸ

Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Լ. Շ. ՊԻՐՋԱՆՈՎ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

Մշակված է դիմեթօքսիֆենիլցիկլոհեքսանէթիլամինի սինթեզի մեթոդ համապատասխան նիտրիլից Ստեֆենի ռեակցիայի օգնությամբ և նիտրոմի-նիլային ածանցյալի հետագա վերականգամմբ: Դիմեթօքսիֆենիլցիկլոսա-կանէթիլամինների հիման վրա ստացված են համապատասխան երկրորդա-յին ամիններ:

### ARYLALKYLAMINE DERIVATIVES

XXII. SYNTHESIS OF 2-[1'-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)-1-CYCLO-ALKANE]ETHYLAMINES

A. A. AGHEKIAN, L. Sh. PIRJANOV and E. A. MARKARIAN

A method for the synthesis of dimethoxyphenylcyclohexaneethylamine from the corresponding nitrile has been worked out using the

Stephen's reaction and by a subsequent reduction of the nitrovinyl derivative.

The corresponding secondary and tertiary amines have been obtained on the basis of dimethoxyphenyl cycloalkaneethylamines.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hliragi, J. Pharm. Soc. Jap., 97, 519 (1977); РЖХ, IE98 (1978).
2. А. А. Агекян, Л. Ш. Пурджанов, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 30, 483 (1977).
3. А. А. Агекян, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 27, 687 (1974).
4. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, Э. С. Марашян, ХГС, 1971, 637.
5. J. Knabe, P. Herbolt, N. Rappenthal, Arch. Pharm., 299, 534 (1966).
6. J. Diamond, W. F. Druse, F. T. Tyson, J. Org. Chem., 22, 399 (1957).
7. М. Г. Цинкер, А. Л. Мнджоян, Н. Е. Акопян, Арм. хим. ж., 22, 314 (1969).
8. Пат. ФРГ. 1124485 (1961), [С. А., 57, 9738e (1962)].

Армянский химический журнал, т. 38, № 11, стр. 697—701 (1985 г.)

УДК 547.789.6 : 66(088.8)

## СИНТЕЗ 2-КАРБАЛКОКСИСАХАРИНОВ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АМИНАМИ

В. А. ШКУЛЕВ, Э. А. ЭКМЕКДЖЯН и О. Л. МНДЖОЯН

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

Поступило 10 VII 1984

Синтезирован ряд 2-карбалкоксисахаринов. На примере 2-карбэтоксисахарина изучена их реакция с аминами. Установлено, что в зависимости от природы амина взаимодействие может происходить как за счет карбонильной группы цикла, так и за счет карбэтоксильной группы.

Табл. 1, библиографические ссылки 6.

Введение в положение 2 молекулы сахара карбалкокси- или N-алкилкарбамоил-групп приводит к появлению соответственно бактерицидных [1] или фунгицидных [2] свойств.

С целью поиска новых активных соединений этого класса нами был осуществлен синтез 2-карбалкокси-5-алкоксисахаринов и далее на их основе предполагалось получить 2-(N-алкилкарбамоил)-5-алкоксисахарины.

2-Карбалкокси-5-алкоксисахарины II были получены взаимодействием натриевых солей ранее описанных 5-алкоксисахаринов I [3] и соответствующих эфиров хлоругольной кислоты по методике, аналогичной [4]. Однако реакция II с аминами в условиях, описанных для взаимодействия 2-карбэтоксисахарина с анилином и *n*-фенетидином [5], привела не к ожидаемым III, а к трудно разделяемой смеси продуктов.

Поэтому реакции 2-карбэтоксисахарина с аминами на примере анилина и бутиламина была изучена нами более подробно.