ЛИТЕРАТУРА

1. *Балоян Р. С., Акопян М. Г., Маркарян Э. Л.* — Хим.-фарм. ж., 1985, № 8, с. 956.
2. *Балоян Р. С., Асоян Э. П., Погосян А. В., Маркарян Э. А.* — Арм. хим. ж., 1990, т. 43, № 10, с. 672.
3. *Авакян О. М.* — Биол. ж. Армении, 1968, т. 21, с. 8.
4. *Сидоренко Г. И., Дарашкевич О. И., Куртасова Т. Г.* — Хим.-фарм. ж., 1988, № 11, с. 1309.
5. *Бердяев С. Ю., Турилева А. И., Лебедева А. С.* — Фармакол. и токсикол., 1991, № 3, с. 32.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 88—92 (1995 г.)

УДК 547.233.2+547.59

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АРИЛЦИКЛОПЕНТАНЗАМЕЩЕННЫХ ЭТИЛЕНДИАМИНОВ И АМИНОУКСУСНЫХ КИСЛОТ

А. А. АГЕКЯН, Л. П. СОЛОМИНА, Л. Ш. ШИРДЖАНОВ и Э. А. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 9 X 1992

На основе 3,4-диметоксифенилциклопентилметиламина получены аминонитрилы, переведенные в соответствующие функционально замещенные производные.

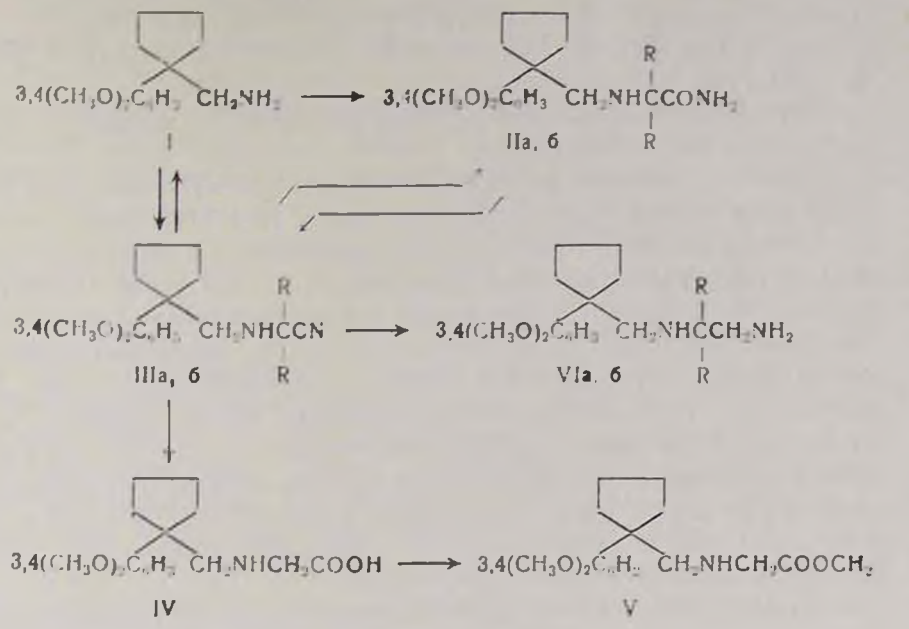
Библ. ссылок 2.

В продолжение исследований в области арилалкиламинов [1] в настоящем сообщении приводится синтез новых производных, содержащих у азота различные функциональные группы (амидную, нитрильную, карбоксильную и алкиламинную), которые могут служить стартовыми продуктами при получении новых биологически активных соединений.

В качестве исходного компонента использован диметоксифенилциклопентилметиламин (I) [2], на основе которого получены N-замещенные производные по следующей схеме (см. стр. 89).

Конденсацией амина I с хлорацетамидом получен аминоамид IIа, который обработкой пятиокисью фосфора переведен в аминонитрил IIIа. Аминонитрил же IIIб синтезирован реакцией амина I с ацетоном и цианистым калием и действием концентрированной серной кислоты превращен в аминоамид IIб. Гидролиз соляной кислотой аминонитрила IIIа приводит к гидрохлориду аминокислоты IV. Попытка провести гидролиз аминонитрила IIIб не увенчалась успехом, т. к., очевидно, вследствие наличия третичного углеродного атома соединение весьма неустойчиво и при кипячении в соляной кислоте происходит распад с образованием исходного амина I. Реакцией аминокислоты IV с метанолом в кислотной среде получен соответствующий аминоэфир V, а

восстановлением алюмогидридом лития (АГЛ) аминонитрилов IIIа, б получены диамины VIа, б.



а. R = H; б. R = CH_3

Чистота синтезированных соединений подтверждена хроматографически, строение—данными ИК и ПМР спектров.

Фармакологические исследования солей аминов II—VI показали, что они не действуют на центральную нервную систему, не обладают противосудорожной и антиаритмической активностью, и лишь соединение IV проявляет умеренное и кратковременное адреполитическое действие.

Экспериментальная часть

ТСХ проводили на пластинках «Silufol UV-254»; проявитель—пары йода. ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрометре «UR-20», ПМР спектры—на «Varian T-60», масс-спектры—на приборе «MX-1303».

Амид N-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентилметил]аминоуксусной кислоты (IIа). Смесь 10 *г* (0,042 моля) амина, 1,4 *г* (0,042 моля) α-хлорацетамида и 1—2 кристалла йодистого калия в 200 *мл* бензола кипятят 10 *ч*. К образовавшемуся осадку приливают насыщенный раствор бикарбоната натрия, бензольный слой отделяют, водный экстрагируют бензолом. Объединенные экстракты промывают водой, сушат сульфатом натрия и отгоняют растворитель. Остаток перекристаллизовывают из смеси эфир-бензол. Получают 5,3 *г* (61%) соединения IIа с учетом непрореагировавшего амина I. Т. пл. 101—102°; R_f 0,54 (бензол—эфир—ацетон, 2:1:1). Найдено, %: C 65,61; H 8,45; N 10,03.

$C_{16}H_{24}N_2O_3$. Вычислено, %: C 65.72; H 8,27; N 9,58. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3390, 3320, 3305, 3190 (NH, NH_2); 1680 и 1620 (NC=O). ПМР спектр, (CCl_4) δ, м. д.: 6,8—6,4 м (5H, 3H Ar и 2H NH_2); 3,75 с и 3,70 с (6H, $2CH_3O$); 2,95 с (2H, CH_2CO); 2,5 с (2H, CH_2N); 1,9—1,4 м [9H, $(CH_2)_4$ и NH].

Отгонкой фильтрата и перегонкой получают 3 *г* исходного амина I, т. кип. 158—160°/1 *мм*.

Нитрил 2,2-диметил-N-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентилметил]аминоуксусной кислоты (IIIб). К смеси 10 *г* (0,04 моля) амина I, 50 *мл* воды и 6 *мл* соляной кислоты прибавляют по каплям 3 *мл* ацетона, перемешивают 10 *мин* и добавляют 3 *г* (0,05 моля) цианистого калия в 10 *мл* воды. Перемешивают 2 *ч* при комнатной температуре, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из гексана. Получают 9 *г* (70,3%) соединения IIIб; т. пл. 67—69°. R_f 0,56 (бутанол-уксусная кислота-вода, 5:3:3). Найдено, %: C 71,76; H 8,90; N 9,66. $C_{18}H_{26}N_2O_2$. Вычислено, %: C 71,49; H 8,66; N 9,26. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3300 (NH); 2210 (C≡N). ПМР (CCl_4) δ, м. д.: 6,85—6,7 м (3H, аром.); 3,9 с и 3,85 с (6H, $2CH_3O$); 2,9—2,8 м (2H, CH_2N); 2,0—1,8 м (8H, цикла); 1,4 с (6H, $2CH_3$); 1,1 с (1H, NH). Т. пл. гидрохлорида 198—199° (спирт-эфир).

Амид 2,2-диметил-N-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентилметил] аминоуксусной кислоты (IIб). Смесь 6 *г* (0,02 моля) аминонитрила IIIб и 12,5 *мл* конц. серной кислоты нагревают 2 *ч* при 50°, выливают в ледяную воду (100 *мл*), разлагают 5 *н* раствором едкого натра, поддерживая температуру 5—15°. Экстрагируют бензолом, промывают водой, сушат сернокислым натрием, отгоняют растворитель. Кристаллический остаток перекристаллизовывают из смеси бензол-эфир. Получают 5 *г* (79,3%), соединения IIб; т. пл. 96—98°. R_f 0,61 (этиловый спирт). Найдено, %: C 67,83; H 9,27; N 8,25, $C_{16}H_{28}N_2O_3$. Вычислено, %: C 67,45; H 8,80; N 8,73. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3430; 3270, 3200 (NH, NH_2); 1650 (N—C=O). ПМР спектр (CCl_4): δ, м. д.: 7,6—6,2 м (3H, аром. и 2H NH_2 амида); 3,9 с (6H, CH_3O); 2,6 с (2H, NCH_2); 2,0—1,4 м (9H, цикла и NH); 1,09 с (6H, $2CH_3$). Т. пл. гидрохлорида 200—202° (из спирта).

Гидрохлорид нитрила N-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентилметил]-аминоуксусной кислоты (IIIа). Смесь 3 *г* (0,01 моля) аминоамида IIа и 3 *г* (0,01 моля) пятиокиси фосфора в 30 *мл* бензола кипятят 3—4 *ч*. Декантируют бензол, остаток растворяют в воде и обрабатывают 40% раствором едкого натра, экстрагируют эфиром.

Эфирный экстракт промывают водой, сушат сульфатом натрия и отгоняют растворитель. Остаток растворяют в абс. эфире, добавлением эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,5 *г* (46,1%) соединения IIIа, т. пл. 137—138°; R_f 0,67 (бутанол-уксусная кислота-вода, 4:1:3). Найдено, %: C 61,25; H 8,05; N 9,40; Cl 11,24. $C_{10}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$. Вычис-

лено, %: C 61,83; H 7,45; N 9,01; Cl 11,40. ИК спектр, осн. ν, *см*$^{-1}$: 3330 (NH); 2215 (C≡N). M^+ 274.

Гидрохлорид N-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентилметил]-аминоуксусной кислоты (IV). Раствор 1,5 *г* (0,005 моля) гидрохлорида IIа в 12 *мл* разбавленной соляной кислоты (1:1) кипятят 4—6 *ч*. Воду отгоняют, остаток растворяют в ацетоне, отфильтровывают нерастворившиеся кристаллы (NH_4Cl), растворитель отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из смеси спирт—ацетон—эфир. Получают 1 *г* (59%) соединения IV, т. пл. 151—152°; R_f 0,66 (бензол—ацетон—метанол 3:0,5:0,5). Найдено, %: C 57,98; H 7,60; N4.64; Cl 10.10. $C_{16}H_{23}NO_4 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 58,27; H 7,33; N 4.24; Cl 10.75. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3500—3300 (OH, NH ассоц.); 2680 ($>NH_2$); M^+ 293.

Гидрохлорид метилового эфира N-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентилметил]аминоуксусной кислоты (V.HCl). Смесь 3 *г* (0,009 моля) аминокислоты IV и 0,5 *мл* конц. серной кислоты в 40 *мл* метилового спирта кипятят 6 *ч*. После отгонки избытка метилового спирта остаток нейтрализуют 5% раствором едкого натра, экстрагируют эфиром. Экстракт промывают водой, сушат сульфатом магния и отгоняют растворитель. Остаток растворяют в абс. эфире, добавлением эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид аминоэфира и перекристаллизовывают из смеси спирт—ацетон (2:1). Получают 1 *г* (32%) гидрохлорида соединения V, т. пл. 176—178°; R_f 0,77 (бензол—ацетон, 1:1, пары аммиака). Найдено, %: C 59,36; H 7,46; N 4,51; Cl 10,80. $C_{17}H_{25}NO_4 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 59,39; H 7,62; N4,07; Cl 10,30. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 2750—2600 ($-NH^+_2$); 1760 (C=O), 1605, 1590 (C=C аром.).

Дигидрохлорид N-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентилметил]-этилендиамина (VIa.2HCl). К 1 *г* (0,024 моля) алюмогидрида лития в 50 *мл* абс. эфира прибавляют по каплям 3,3 *г* (0.012 моля)) аминонитрила IIа в 20 *мл* бензола и смесь кипятят 10—12 *ч*. Разлагают водой, осадок отфильтровывают, фильтрат отгоняют, остаток растворяют в абс. эфире, добавлением эфирного раствора хлористого водорода получают дигидрохлорид и очищают переосаждением из смеси спирт—эфир. Получают 2 *г* (60%) дигидрохлорида соединения VIa, т. пл. 107—108°; R_f 0,62 (силуфол, бутанол—уксусная кислота-вода, 4:1:3). Найдено, %: C 55,03; H 8,48; N 8,35; Cl 19,95: $C_{16}H_{26}N_2O_6 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 54,70; H 8,03; N 7,97; Cl 20,18: ИК спектр, осн. ν, *см*$^{-1}$: 3500—3300 (NH, NH_2); 1600, 1590 (C=C аром.). ПМР, (D_2O): δ, м.д.: 7,15 с (3H, аром.); 3,99 с и 3,95 с (6H, $2CH_3O$); 3,45 м (6H, $(CH_2)_2NCH_2$); 2.07—1.7 (8H, цикла).

Оксалат 2-N-[1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклопентилметил]-2.2-диметилэтилендиамина (VI б-оксалат). Получают аналогично VIa из 5 *г* (0,016 моля) аминонитрила IIб и 1,2 *г* (0,032 моля) АГЛ. Остаток растворяют в абс. эфире и добавлением эфирного раствора щавелевой кислоты получают оксалат. Получают 3,5 г (54%) оксалата, т. пл. 196—198° (спирт—вода); R_f 0,48 (силуфол, бензол—ацетон, 1:1, пары

аммиака). Найдено, %: C 60,48; H 8,18; N 6.75. $C_{20}H_{32}N_2O_6$. Вычислено, %: C 60,06; H 8,11; N 7,06. ИК спектр осн, ν, $см^{-1}$: 3250—3400 (NH, NH_2); 1605, 1595 (C=C аром).

ԱՐԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՐԻԼՑԻԿԼՈՊԵՆՏԱՆ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԷԹԻԼԵՆԴԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ԱՄԻՆԱՔԱՑԱԽԱՐԹՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Լ. Պ. ՍՈԼՈՄԻՆԱ, Լ. Շ. ՊԻՐՋԱՆՈՎ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

3,4-Դիմեթօքսիֆենիլցիկլոպենտիլ մեթիլամինի հիման վրա ստացվել են ամինոնիտրիլներ, որոնք փոխարկվել են համապատասխան ֆունկցիոնալ տեղակալված ածանցյալների։

ARYLALKYLAMINE DERIVATIVES

SYNTHESIS OF SOME ARYLCYCLOPENTANE SATURATED ETHYLENDIAMINES AND AMINOACETIC ACIDS

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

On the basis of 3,4-dimethoxyphenylcyclopentylamine aminonitriles have been obtained. The latter have been transformed into the corresponding functional saturated derivatives.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агекян А. А., Пирджанов Л. Ш., Маркарян Э. А.* — Арм. хим. ж., 1989, т. 42, № 11, с. 705.
2. *Миджоян А. Л., Маркарян Э. А., Арустамян Ж. С.* — ХГС, 1971, № 5, с. 637.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 92—97 (1995 г.)

УДК 547.814.1

ХЛОРМЕТИЛИРОВАНИЕ НИТРИЛА АРИЛЦИКЛОПЕНТАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ ВЫДЕЛЕННОГО ИЗОХРОМАНОНА

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

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 9 X 1992

Исследована реакция хлорметилирования нитрила 3,4-диметоксифенилциклопентанкарбоновой кислоты и на основе выделенного изохроманона проведены реакции гидролиза, восстановления, бромирования.

Библ. ссылок 3.