

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНО-
И ДИЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 1-АМИНО-3,3-ДИЭТИЛ-2-ЦИАНО-3,4-
ДИГИДРОНАФТАЛИНА

А. И. МАРКОСЯН, С. А. ПОГОСЯН, М. С. САФАРЯН,
Փ. Գ. ԱՐՏԵՆՅԱՆ և Բ. Տ. ՏՈՒԿԱՅԱՆ

Институт тонкой органической химии имени А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

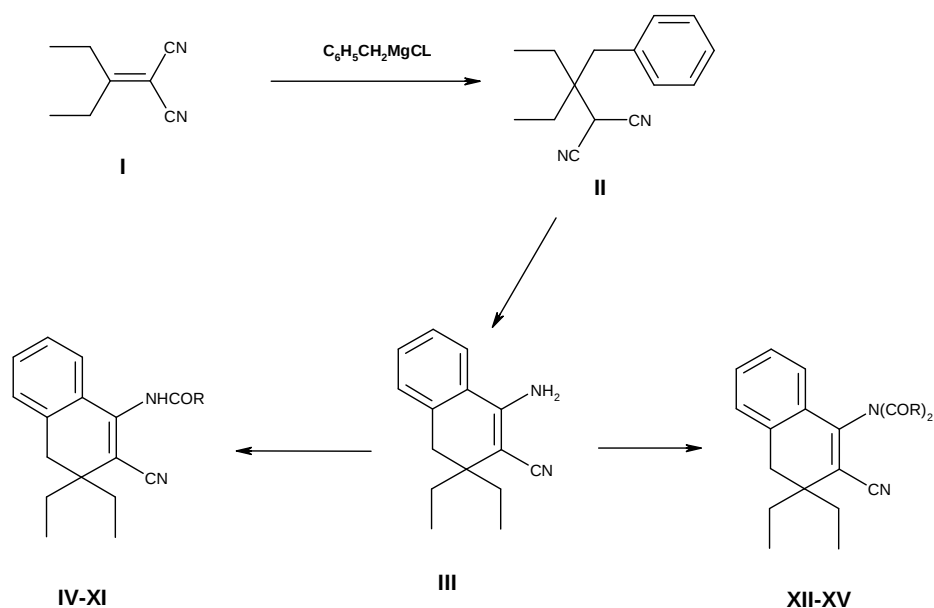
Поступило 5 IX 2006

С целью получения новых биологически активных соединений циклизацией динитрила II с концентрированной серной кислотой получен 3,3-диэтил-1-амино-2-циано-3,4-дигидронафталин. Взаимодействием последнего с хлорангидридами карбоновых кислот получены моно- и дизамещенные амиды.

Табл. 2, библиограф. ссылок 10.

Литературные данные свидетельствуют о том, что производные бензохиназолинов обладают различными биологическими свойствами [1-8]. Для получения бензо[h]хиназолинов удобным исходным веществом мог бы служить 1-амино-3,3-диэтил-2-циано-3,4-дигидронафталин (III).

Нами разработан доступный метод синтеза β -аминонитрила (III) исходя из продукта конденсации динитрила малоновой кислоты с пентаном-3, взаимодействие которого с бензилмагнийхлоридом происходит региоселективно с образованием динитрила II. Обработкой последнего концентрированной серной кислотой нами получен β -аминонитрил III. Изучено взаимодействие аминокнитрила с хлорангидридами карбоновых кислот. Выявлено, что при использовании хлорангидридов в соотношении 1:1 образуются монозамещенные аминокнитрилы IV-XI, а в соотношении 1:2 – амиды XII-XV.



IV. R=C₂H₅; V. R=C₆H₅; VI. R=4-Br-C₆H₄; VII. R=2,4-Cl₂-C₆H₃; VIII. R=2-CH₃-C₆H₄; IX. R=3-CH₃-C₆H₄; X. R=4-CH₃-C₆H₄; XI. R=CH₂C₆H₅; XII. R=CH₃; XIII. R=2-CH₃-C₆H₄; XIV. R=4-CH₃-C₆H₄; XV. R=2,4-Cl₂-C₆H₃;

В опытах *in vitro* изучено влияние соединений II-XIV на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс в концентрации 5 мкмоль/мл пробы с использованием в качестве субстрата серотонина [9]. Противоопухолевую активность изучали на моделях асцитной карциномы Эрлиха и саркомы 180 согласно [10].

Среди исследованных соединений только соединение X обладает способностью ингибировать активность МАО на 62(3%, а в химиотерапевтических экспериментах лишь соединения III, V и VI в дозе 150 мг/кг вызывают ингибирование роста асцитной карциномы Эрлиха и саркомы 180 соответственно на 40-64 и 36-52%.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборах «FT-IR NEXUS» и «UR-20» в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на спектрометре «Varian Mercury-300» (США), внутренний стандарт ТМС или ГМДС. Масс-спектры получены на спектрометре «MX-1321A» (СССР) с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник. ТСХ проведено на пластинках «Silufol UV-254», проявитель – пары йода.

Нитрил 3-этил-3-бензил-2-цианопентановой кислоты II. К эфирному раствору бензилмагнийхлорида, полученному из 21,6 г (0,9 моля) магниевых

стружек, 114 г (0,9 моля) бензилхлорида и 400 мл сухого эфира, при перемешивании прибавляют по каплям раствор 80,4 г (0,6 моля) нитрила 3-этил-2-циано-2-пентановой кислоты в 150 мл эфира, поддерживая температуру реакционной смеси 25-30 °С. По окончании прибавления перемешивают при комнатной температуре 5 ч, охлаждают ледяной водой и прибавляют по каплям 250 мл 10% соляной кислоты при 10-15°С. Перемешивают при комнатной температуре до полного разложения комплекса, органический слой отделяют, промывают водой и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают 119,3 г (88%) динитрила II. Т.кип. 156-160°С/3мм. ИК спектр, $\nu_{\max}$, см⁻¹: 1600(C≡C, аром); 2265 (C≡N). ПМР спектр (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 1,02 т (6Н, J=7,6, 2CH₃), 1,60 к (2Н, J=7,6, CH₂), 1,60 к (2Н, J=7,6, CH₂), 2,79 с (2Н, 4-CH₂), 4,50 с (1Н, CH), 7,18-7,32 м (3Н, C₆H₅). Найдено, %: С 79,72; Н 7,93; N 12,42. С₁₅H₁₈N₂. Вычислено, %: С 79,64; Н 7,96; N 12,39.

1-Амино-2-циано-3,3-диэтил-3,4-дигидронафталин III. К 45,2 г (0,2 моля) динитрила II при перемешивании прибавляют по порциям 90 мл концентрированной серной кислоты при 15-18°С. При этой температуре перемешивают еще 3 ч, затем выливают на лед и при перемешивании нейтрализуют 20% раствором аммиака. Выделившийся аминонитрил экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (2:1). Получают 32,5 г (72%) аминонитрила III. Т.пл. 82-84 °С, R_f 0,7 (хлороформ : ацетон, 8:2). ИК спектр, $\nu_{\max}$, см⁻¹: 2190 (C≡N), 3200-3470 (NH₂); ПМР спектр (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 0,88 т (6Н, J=7,5, 2xCH₃), 1,44 дк (1Н, J₁=13,8, J₂=7,5, 8-CH₂), 1,50 дк (1Н, J₁=13,8, J₂=7,5, 8-CH₂), 2,68 с (2Н, 5-CH₂), 5,77 м (2Н, NH₂), 7,11 м (1Н, C₆H₄), 7,19-7,28 м (2Н, C₆H₄), 7,62 м (1Н, C₆H₄). Найдено, %: С 79,50; Н 7,89; N 12,36. С₁₅H₁₈N₂. Вычислено, %: С 79,64; Н 7,96; N 12,39.

3,3-Диэтил-1-ациламино-2-циано-3,4-дигидронафталины IV-XI. Смесь 3,39 г 0,015 моля аминонитрила III, 0,015 моля соответствующего хлорангидрида в 25 мл сухого толуола кипятят с обратным холодильником 7 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола (табл. 1 и 2). Аналогично получают моноамиды IV-XI.

3,3-Диэтил-1-диациламино-2-циано-1,2-дигидронафталины XII-XV. Смесь 2,26 г (0,01 моля) аминонитрила III, 0,02 моля хлорангидрида и 25 мл сухого толуола кипятят с обратным холодильником 20 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола (табл. 1 и 2).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (Грант А-649)

Таблица 1

**3,3-Диэтил-1-ациламино IV-XI и 3,3- диэтил-1-диациламино-2-циано-3,4-
дигидронафталины XII-XX**

Соединение	R	Выход, %	R _f	Т.пл°,C	Найдено, %			Брутто- формула	Вычислено, %		
					C	H	N		C	H	N
IV	C ₂ H ₅	80	0,50	122-124	71,98	7,15	9,82	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O	72,30	7,13	78,52
V	C ₆ H ₅	82	0,60	193-195	79,82	6,59	8,52	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O	79,96	6,71	8,47
VI	4-Br-C ₆ H ₄	66	0,68	176-177	64,66	5,08	6,92	C ₂₂ H ₁₂ BrN ₂ O	64,55	5,17	6,84
VII	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	67	0,67	109-110	66,22	5,02	7,22	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O	66,17	5,04	7,01
VIII	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	77,5	0,75	149-151	80,22	7,04	8,21	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O	80,19	7,03	8,13
IX	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	43	0,75	149-151	80,3	7,05	8,28	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O	80,19	7,03	8,13
X	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	92	0,80	200-202	80,12	7,08	8,14	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O	80,19	7,03	8,13
XI	CH ₂ C ₆ H ₅	90	0,58	129-131	80,32	7,08	8,60	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O	80,20	7,02	8,13
XII	CH ₃	65	0,75	110-112	73,60	7,10	9,11	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	73,54	7,09	9,03
XIII	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	52	0,64	150-152	80,52	6,50	6,10	C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₂	80,51	6,49	6,06
XIV	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	65	0,63	154-156	80,55	6,53	6,10	C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₂	80,51	6,49	6,06
XV	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	72	0,62	82-83	60,82	3,82	4,92	C ₂₉ H ₂₂ Cl ₄ N ₂ O ₂	60,83	3,84	4,90

ТСХ в системе хлороформ-ацетон, 8 : 2.

Таблица 2

**Спектральные характеристики 3,3-диэтил-1-ациламино- IV-XI и 3,3-диэтил-1-
диациламино-2-циано-3,4-дигидронафталинов XII-XV**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.:	Масс-спектры, M^+
IV	0,94 т [6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J=7,5], 1,19 т (3H, COCH_2CH_3 , J=7,6), 1,48-1,69 м [4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 2,39 к (2H, COCH_2CH_3 , J=7,6), 2,83 с (2H, 4- CH_2), 7,13-7,29 м (4H, Ar)	282
V	0,99 т [6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J=7,4], 1,64 м [4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 2,90 с (2H, 4- CH_2), 7,16-7,21 м (2H, Ar), 7,25-7,32 м (2H, Ar), 7,47-7,59 м (3H, Ar), 8,05 м (2H, o-CH), 10,13 с (1H, NH)	330
VI	0,98 т [6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J=7,5], 1,53-1,74 м [4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 2,89 с (2H, 4- CH_2), 7,16-7,31 м (4H, 5,6,7,10-CH), 7,66 д (2H, m-CH, J=8,5), 7,99 д (2H, o-CH, J=8,5), 10,21 с (1H, NH)	408.410
VII	0,98 т [6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J=7,4], 1,5-1,74 м [4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 2,89 с (2H, 4- CH_2), 7,18 дд (1H, 5-CH, $J_1=7,06$, $J_2=1,6$), 7,21-7,33 м (2H, 6,7-CH), 7,46 м (1H, 8-CH), 7,48 дд (1H, dd, m-CH, $J_1=8,2$, $J_2=2,0$), 7,53 д (1H, m-CH, J=2,0), 7,63 д (1H, o-CH, J=8,2), 10,32 с (1H, NH)	—
VIII	0,98 т [6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J=7,4], 1,54-1,75 м [4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 2,53 с (3H, CH_3), 2,89 с (2H, 4- CH_2), 7,17-7,44 м (7H, Ar), 7,62 ш.с.д (1H, 8-CH, J=7,4), 10,06 с (1H, NH)	344
IX	0,98 т [6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J=7,4], 1,53-1,74 м [4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 2,47 с (3H, CH_3), 2,89 с (2H, 4- CH_2), 7,15-7,21 м (2H, Ar), 7,25-7,31 м (2H, Ar), 7,35-7,40 м (2H, Ar), 7,82 дд (1H, o-CH, $J_1=7,7$, $J_2=2,2$), 7,85 ш.с. (1H, o-CH), 10,07 с (1H, NH)	344
X	0,98 т [6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J=7,4], 1,53-1,74 м [4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 2,45 с (3H, CH_3), 2,89 с (2H, 4- CH_2), 7,15-7,21 м (2H, Ar), 7,24-7,31 м (4H, Ar), 7,93 м (2H, o-CH, J=8,2), 10,03 с (1H, NH)	344
XI	0,94 т [6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J=7,4], 1,48-1,68 м [4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 2,82 с (2H, 4- CH_2), 3,70 с (2H, COCH_2), 7,10-7,14 м (3H, Ar), 7,19-7,26 м (2H, Ar), 7,28-7,34 м (2H, Ar), 7,39 м (2H, Ar), 9,85 с (1H, NH)	344
XII	0,97 т [6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J=7,5], 1,64 дк (2H, CH_2CH_3 , $J_1=14,0$, $J_2=7,5$), 1,70 дк (2H, CH_2CH_3 , $J_1=14,0$, $J_2=7,5$), 2,36 с (6H, 2x CH_3), 2,94 с (2H, 4- CH_2), 7,10 м (1H, Ar), 8,23-7,28 м (2H, Ar), 7,35 тд (1H, Ar, $J_1=7,3$, $J_2=1,4$)	—
XIII	0,87 т [6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J=7,5], 1,58;1,62 дк, дк [4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J_1=14,0$, $J_2=7,5$], 2,35 с (6H, 2x CH_3), 2,60 с (2H, 4- CH_2), 7,10-7,40 м (10H, Ar), 7,69 дд (2H, o-CH, $J_1=7,6$, $J_2=1,6$)	462
XIV	0,74 т [6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J=7,4], 1,45-1,58 м [4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 2,39 с (6H, 2x CH_3), 2,74 с (2H, 4- CH_2), 7,17 м (1H, 5-CH), 7,24-7,34 м (2H, 6-CH, 7-CH), 7,40 дд (1H, 8-CH, $J_1=7,5$, $J_2=1,6$), 7,19 м (4H, m-CH), 7,66 м (4H, o-CH)	—
XV	0,89 т [6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J=7,5], 1,59;1,64 дк, дк [4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J_1=14,0$, $J_2=7,5$], 2,59 с (2H, 4- CH_2), 7,16 м (1H, 5-CH), 7,31-7,40 м (3H, 6-CH, 7-CH, 8-CH), 7,32 дд (2H, m-CH, $J_1=8,3$, $J_2=2,0$), 7,42 д (2H, m-CH, J=2,0), 7,56 д (2H, o-CH, J=8,3)	—

1-ԱՄԻՆՈ-3,3-ԴԻԷԹԻԼ-2-ՑԻԱՆՈ-3,4-ԴԻԶԻԴՐՈՆԱՎԹԱԼԻՆԻ ՄՈՆՈ-ԵՎ ԵՐԿՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ս. Հ. ՊՈԴՈՍՅԱՆ, Մ. Ս. ՍԱՖԱՐՅԱՆ,
Ֆ. Հ. ԱՐՄԵՆՅԱՆ և Ռ. Ս. ՍՈՒՔԱՍՅԱՆ**

3-Էթիլ-3-բենզիլ-2-ցիանոպենտանաթթվի նիտրիլը խիտ ծծմբական թթվի միջավայրում ցիկլացնելով ստացվել է 1-ամինո-3,3-դիէթիլ-2-ցիանո-3,4-դիհիդրոնափթալին: Կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների և վերջինիս փոխազդեցությամբ սինթեզվել են ինչպես մոնո-, այնպես էլ երկտեղակալված ամիններ: Ստացված միացությունների թվում կան հակառուրացային և հակամոնոամինօքսիդազային ակտիվությամբ օժտված միացություններ:

**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF MONO- AND
DISUBSTITUTED AMIDES OF 1-AMINO-3,3-DIETHYL-2-CYANO-3,4-
DIHYDRONAPHTHALENE**

**A. I. MARKOSYAN, S. H. POGHOSYAN, M. S. SAFARYAN,
F. H. ARSENYAN and R. S. SUKASYAN**

The accessible method of synthesis β -aminonitrile is developed, proceeding from a product of condensation of malononitrile with pentanon-3. Interaction of the last with chlormagnesiamethylbenzene occurs regioselective and nitrile of 3-benzyl-3-ethyl-2-cyanopentanoic acid is formed, at which processing by the concentrated sulfuric acid β -aminonitrile is received. Interaction aminonitrile with chloranhydrides carbonic acids is investigated and revealed, that at use that with chloranhydrides in the ratio 1:1 monoreplaced aminonitriles are formed, and in ratio 1:2 occurs only disubstituted compounds. Antimomoaminoxidase and antineoplastic activity of compounds is investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Duch D.S, Dev IK Banks, Dicerson S., Ferone R., Heath L., Humphrees J., Knick V.* // Cancer Res., 1993, v. 53, №4, p. 810..
- [2] *Pavelczak K., Makowski M., Kempne M., Dzik J. M.* // Acta Biochimica Polona, 2002, v. 49, №2, p. 407.
- [3] *Gmeiner W.H.* // Current Med. Chemistry, 2005, v. 12, p. 191.
- [4] *Van Treist B., Peters G.J.* // Oncology, 1999, v. 57, №3, p. 179.
- [5] *Hanlon M., Ferone R.* // Cancer Res., 1996, v. 56, №14, p. 3301.
- [6] *Takaji K., Hideki H., Hirota T., Ohmori Sh., Ramato M.* // Chem. Pharm. Bull., 1975, № 23, p. 2015. //C.A. 1976, v.84, p. 5232.
- [7] *Hirota T., Kawanishi K., Sasaki K., Nambe T., Iwadoh A., Hayakawa Sh.* // I. Het. Chem., 1986, v. 23, №3, p. 685.
- [8] *Hirota T., Hamazaki R., Odoi T., Sasaki K., Nauba T.* // I. Het. Chem., 1987, v. 24, №2, p. 341.
- [9] *Сафразбекян Р.Р., Сукасян Р.С.* // Вопросы медицинской химии, 1970, т.16, с. 623.
- [10] *Софина З.Р., Сыркин А.Б.* Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США. М., Медицина, 1980.