

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

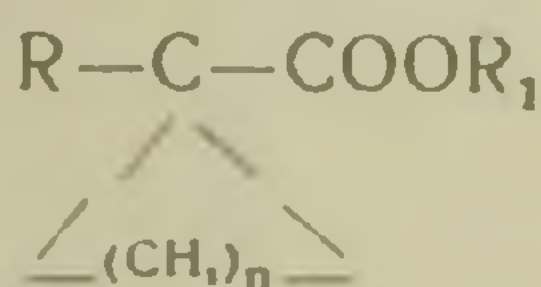
А. Л. Мнджоян, академик АН Армянской ССР, Г. Т. Татевосян и С. Г. Агбальян

Исследование в области производных замещенных
 уксусных кислот

Сообщение XIV. Аминоэфиры 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты

(Представлено 2. II. 1958)

Исходя из высокой спазмолитической активности производных уксусных кислот, рядом авторов (1—3) были синтезированы амино-эфиры замещенных уксусных кислот, в которых α-углеродный атом кислоты является частью полиметиленового кольца



В 1947 году Тильфорд, Кампен и Шелтон (4) синтезировали обширный ряд эфиров циклоалканкарбоновых кислот. Наиболее активными из них были эфиры 1-замещенных циклоалкан-1-карбоновых кислот, имеющие от четырех до шести углеродных атомов в карбоциклическом ядре; R и R₁ варьировались довольно широко.

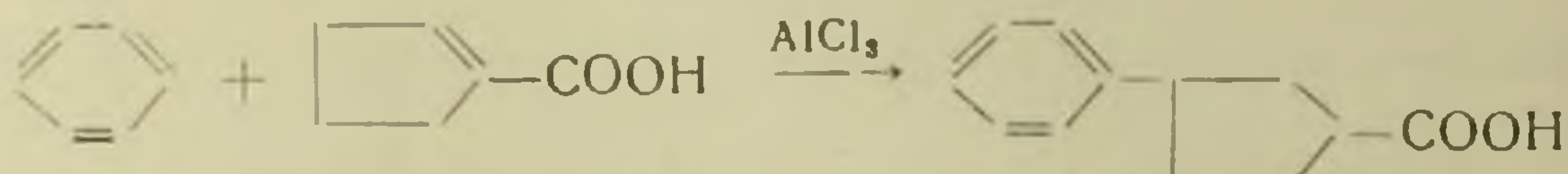
Наиболее эффективным препаратом оказался хлоргидрат диэтил-аминоэтилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (пентафен). Выявилось, что замещения в его фенильном ядре недостаточно повышают или даже снижают спазмолитическую активность. Изменение аминоспиртовых компонентов приводит к некоторым колебаниям спазмолитической активности. Однако на основании имеющих немногочисленных и разрозненных данных трудно сделать какие-либо выводы относительно влияния величины и строения аминоспиртовой части молекулы на спазмолитическую активность аминоэфиров 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты.

Для того, чтобы выяснить влияние „утяжеления“ и изменения строения аминоспиртовой части молекул аминоэфиров данного ряда на их спазмолитическую активность, было решено синтезировать ряд новых, а также повторить синтез нескольких известных аминоэфиров 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты.

Первоначально было решено синтезировать 1-фенилциклопентан-1-карбоновую кислоту по методике, ранее разработанной нами для

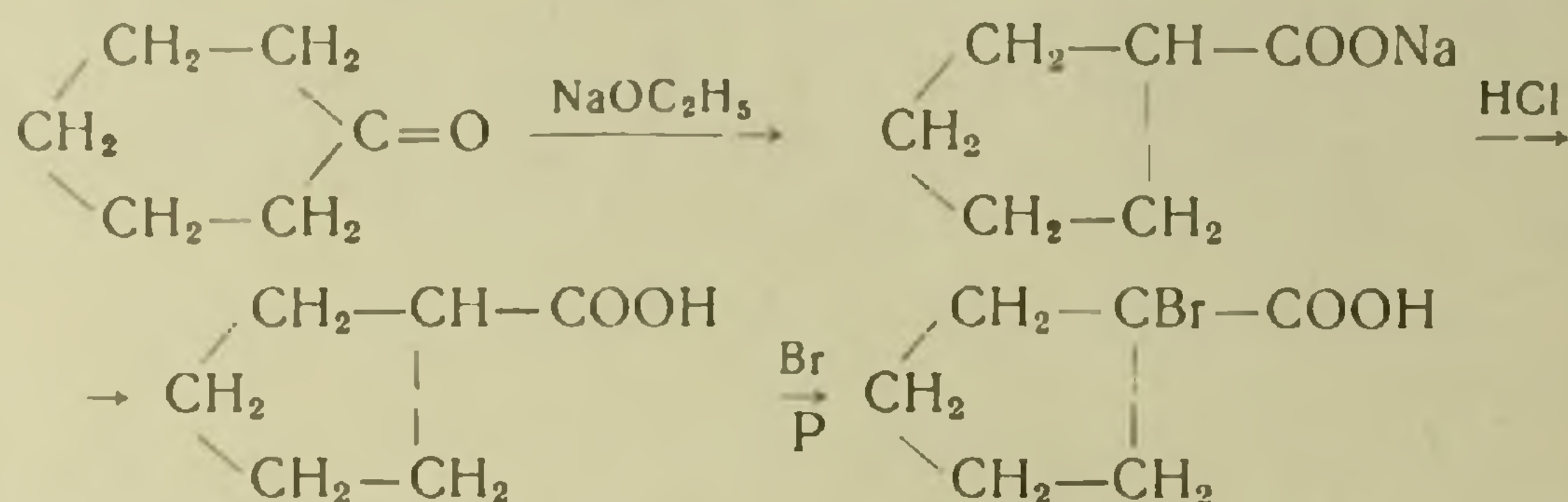
получения гомологического ряда диалкилфенилуксусных кислот (⁵), т. е. конденсацией соответствующей бромкислоты с бензолом в условиях реакции Фриделя-Крафтса.

Реакция между бензолом и циклопентен-1-карбоновой кислотой была изучена в 1935 году Неницеску и Гават (⁶), которые сообщили, что в присутствии хлористого алюминия в мягких условиях происходит миграция двойной связи и образование 3-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты.

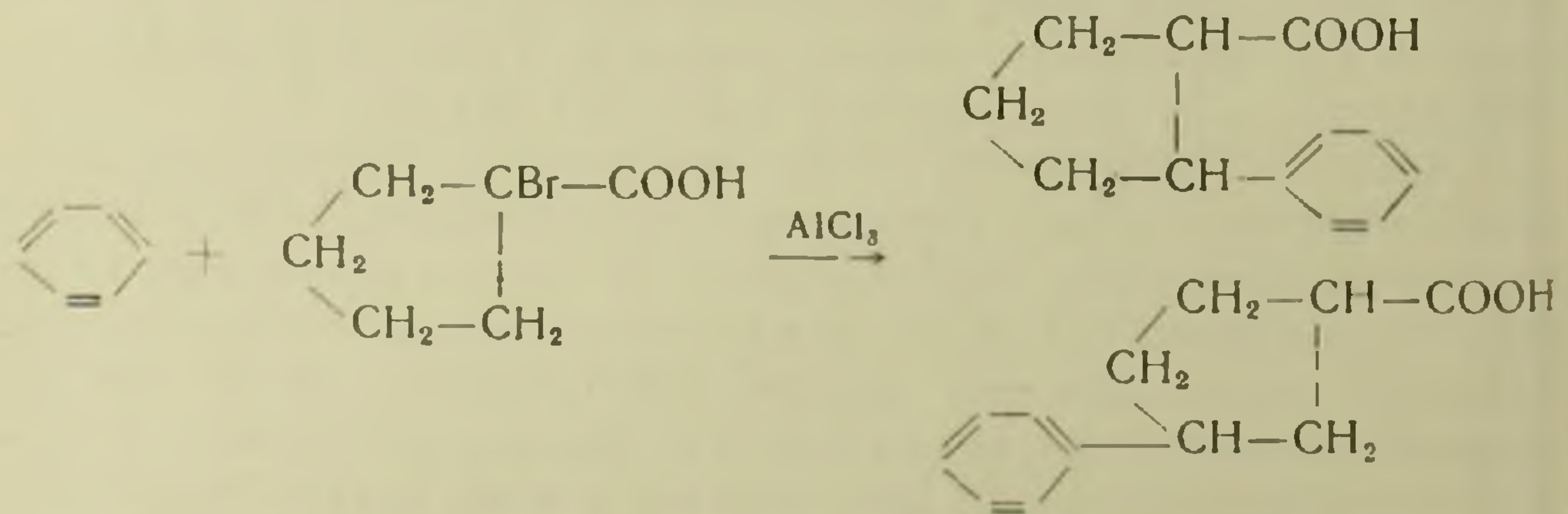


Позже Бэкер и Лидс (⁷) нашли, что в жестких условиях (при кипячении бензола) могут образоваться различные продукты, в том числе 2- и 3-фенилциклопентан-1-карбоновые кислоты.

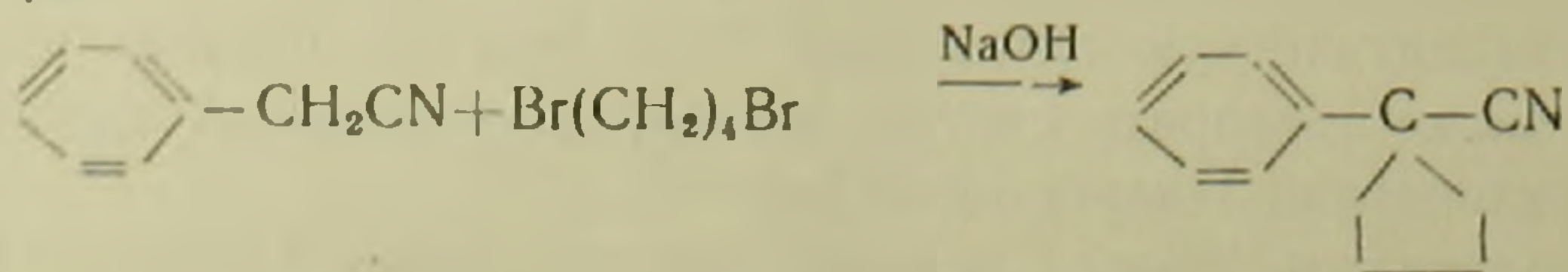
Выяснилось, что при конденсации бензола с 1-бромциклопентан-1-карбоновой кислотой, синтезированной по следующей схеме



под влиянием хлористого алюминия также происходит миграция атома брома и вследствие этого образуется смесь изомерных кислот

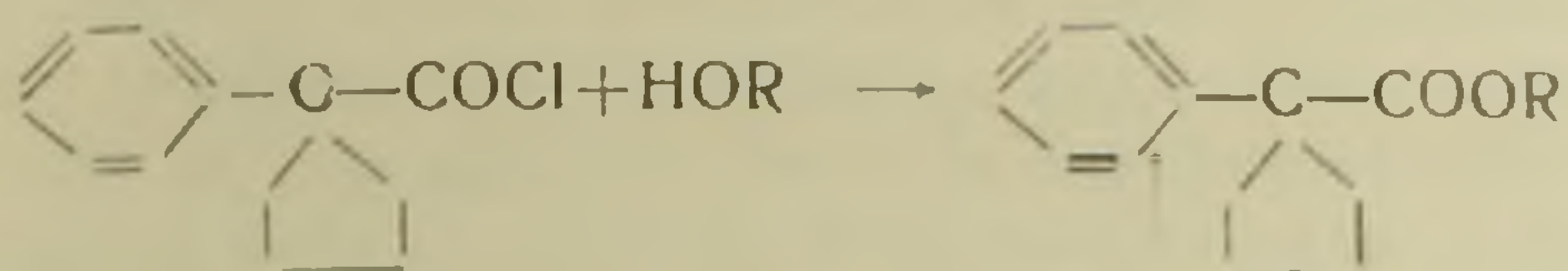


Исходная 1-фенилциклопентан-1-карбоновая кислота была получена по методике, разработанной во ВНИХФИ и заключающейся в алкилировании цианистого бензила 1,4-дибромбутаном в присутствии едкого натра, в отличие от Гейса (⁸), проводящего алкилирование амидом натрия,



с последующим омылением нитрила в кислоту.

Описанные в данном сообщении аминоэфиры синтезированы конденсацией хлорангидрида 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты с соответствующими аминоспиртами, полученными по известным в литературе методикам.



Пентафен был получен ранее, переэтерификацией этилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты с диэтиламиноэтанолом (4), а также взаимодействием кислоты с хлоридом аминоспирта в присутствии едкого натра.

Экспериментальная часть. Взаимодействие 1-бромциклопентан-1-карбоновой кислоты с бензолом. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 64 г (0,33 моля) 1-бромциклопентан-1-карбоновой кислоты с т. пл. 70° (8) в 300 мл абсолютного бензола и при охлаждении холодной водой и перемешивании прибавляют в несколько приемов 88,1 г (0,66 моля) хлористого алюминия. После десятичасового кипячения на водяной бане и обычной обработки полученное вещество перегнано в вакууме. Получено 23 г продукта, кипящего в интервале 166—176°/4 мм. После второй перегонки получено 14 г вещества с т. кип. 166—168°/4 мм.

d_4^{20} 1,1126; n_D^{20} 1,5410.

MR_D найдено 53,71

вычислено 53,35

0,1184 г вещества: 0,3304 г CO_2 ; 0,0800 г H_2O .

Найдено %: С 76,10; Н 7,50

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$. Вычислено %: С 75,77; Н 7,42

Молекулярная рефракция и анализ соответствуют элементарному составу 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты, однако по литературным данным эта кислота кристаллическая (т. пл. 158—159°), а полученный нами продукт — жидкость, частично закристаллизовавшаяся при длительном стоянии.

Амид кислоты, имеющей состав $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$. Амид получен взаимодействием бензольного раствора хлорангидрида кислоты с газообразным аммиаком. Выпавшее кристаллическое вещество перекристаллизовано из воды; т. пл. 115°, что, согласно литературным данным, соответствует точке плавления смеси амидов 2- и 3-фенилциклопентан-1-карбоновых кислот (7).

2,040 мг вещества: 0,157 мл N_2 (24°, 660,3 мм)

Найдено %: N 7,68,

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ON}$. Вычислено %: N 7,40.

Нитрил 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты. В однулитровую четырехгорлую колбу, снабженную механической мешал-

кой, термометром, капельной воронкой и обратным холодильником, загружают 180 г измельченного едкого натра и 164 г перегнанного цианистого бензила, затем перемешивают. При температуре 20—25° прикапывают 300 г 1,4-дибромбутана с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 50—55°. Через 30 минут после окончания прибавления 1,4-дибромбутана начинают поднимать температуру реакционной смеси и за час доводят до 80—90°; при этой температуре выдерживают ее 8—10 часов. Затем, охладив реакционную массу до 30—35°, добавляют в колбу 150 мл воды и 150 мл дихлорэтана, перемешивают и переносят в делительную воронку.

Верхний дихлорэтановый слой отделяют, а воднощелочной экстрагируют 3 раза дихлорэтаном порциями по 50 мл. Дихлорэтановые экстракты промывают 2—3 раза водой до исчезновения щелочной реакции на фенолфталеин и сушат над прокаленным сернокислым натрием. При перегонке в вакууме получают 190 г (80,1%) нитрила с т. кип. 135—142°/10 мм.

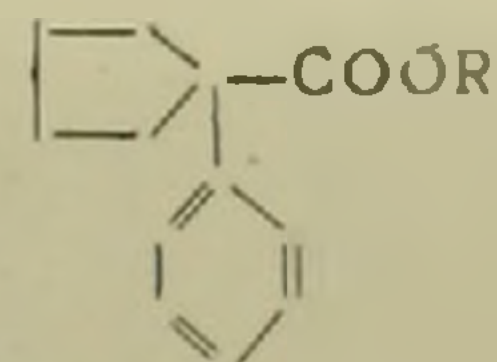
1-Фенилциклопентан-1-карбоновая кислота. В 1-литровый автоклав из нержавеющей стали, снабженный мешалкой и термометром, загружают 60 г нитрила 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты и 600 мл 20% едкого кали. Нагревают реакционную массу до 130—140° и выдерживают ее при перемешивании от 20 до 24 часов. Затем автоклав охлаждают, содержимое переносят в делительную воронку (жидкость не должна расслаиваться) и экстрагируют дихлорэтаном следы неомыленного нитрила и амида. Водный раствор калиевой соли 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты подкисляют до кислой реакции на конго. Выпадает кислота в виде белого кристаллического осадка, который через 5—6 часов отфильтровывают и отмывают водой до исчезновения кислой реакции на конго.

Выход 60 г (90%); т. пл. 155—157°. Полученная кислота достаточно чиста для получения хлорангидрида.

Хлорангидрид 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой, помещают 42,5 г (0,25 моля) 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты и 31,2 г (0,26 моля) хлористого тионила в 100 мл абсолютного бензола. После шестичасового кипячения, обычной обработки и перегонки в вакууме получено 42 г (80,6%) хлорангидрида с т. кип. 115°/6 мм.

Взаимодействие хлорангидрида 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты с аминспиртами. В круглодонную колбу, снабженную холодильником с хлоркальцевой трубкой, помещают 10,4 г (0,05 моля) хлорангидрида 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты в 50 мл абсолютного бензола.

К раствору хлорангидрида медленно прибавляют 0,06 моля аминспирта в 20 мл абсолютного бензола. Реакционную массу кипятят 8—10 часов, охлаждают и обрабатывают насыщенным раствором соды, после чего несколько раз экстрагируют эфиром для извлечения аминозфира. Соединенные экстракты сушат над прокаленным сульфатом



R	Выход в %	Точка кипения в °C	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з в %						Температура плавления солей в °C			
						вычислено	найдено	N		C		H		хлорид-ратов	иодметилатов	иодэтилатов	нитратов
								вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено				
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	92,0	150	4	1,0366	1,5123	75,88	75,69	5,36	5,04	73,53	73,41	8,10	8,56	116—117	176	106—107	101 103
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	88,6	166—168	7	1,0358	1,5150	85,12	84,25	4,84	4,72	74,69	74,79	9,40	9,30	145	136	—	123—124
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	84,3	162—163	4	1,0257	1,5100	80,50	80,30	5,08	5,40	74,14	74,32	9,11	9,37	138	177	132	127
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	81,2	168	4	1,0190	1,5093	89,74	88,96	4,62	4,28	75,21	75,16	9,64	9,54	138—139	99—100	—	117
$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	87,7	168—170	4	1,0067	1,5040	85,12	85,13	4,84	4,70	74,69	74,45	9,40	9,72	140	186	156—157	105—107
$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	72,4	179	5	0,9920	1,5005	94,35	94,50	4,41	4,33	75,68	75,39	10,15	9,69	116	127	—	125

$\begin{array}{c} \text{—CH—CH—CH}_2\text{—N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \text{ CH}_3 \end{array}$	66,0	156	3	0,9991	1,5030	89,74
$\begin{array}{c} \text{—CH—CH—CH}_2\text{—N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \text{ CH}_3 \end{array}$	62,0	171	3	0,9877	1,4990	98,97
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—CH}_2\text{—C—CH}_2\text{—N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	78,5	176—177	5	—	—	—
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—CH}_2\text{—C—CH}_2\text{—N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	75,0	180	3	—	—	—
$\text{—CH} \left(\text{CH}_2\text{—N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)_2$	76,0	185—186	4	1,0133	1,5060	93,67
$\text{—CH} \left(\text{CH}_2\text{—N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \right)_2$	64,0	193—194	3	0,9929	1,5015	112,15

89,78	4,62	4,39	75,21	75,26	9,64	9,56	115	—	—	86—87
98,54	4,22	4,01	76,08	76,31	10,03	9,76	109—110	—	110	79—80
—	4,62	4,75	75,21	75,48	9,64	9,51	141	134—135	86	85—86
—	4,22	4,38	76,08	75,98	10,03	10,01	119	135	140	—
93,37	8,80	8,98	71,64	71,53	9,56	9,42	226	223—225	—	—
111,23	7,48	7,72	73,76	73,85	10,23	9,76	125—126	140—141	135—136	—

натрия, отгоняют растворитель и перегоняют в вакууме. Выходы и температуры кипения полученных аминоэфиров приведены в прилагаемой таблице.

Необходимые для биологических испытаний четвертичные соли, хлоргидраты и цитраты получены по той же методике, что и в сообщении IX ⁽⁶⁾.

Выводы: 1. Осуществлен синтез ряда новых, а также ранее описанных аминоэфиров 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты с целью сравнительного фармакологического изучения их спазмолитической активности в зависимости от изменения аминоспиртового компонента.

2. Выяснено, что взаимодействие 1-бромциклопентан-1-карбоновой кислоты с бензолом в условиях реакции Фриделя-Крафтса сопровождается изомеризацией и приводит к образованию смеси изомерных 2- и 3-фенилциклопентан-1-карбоновых кислот.

3. Аминоэфиры 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты получены конденсацией хлорангирида кислоты с соответствующими аминоспиртами.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ ԵՎ Ս. Գ. ԱՂԲԱԼՅԱՆ

Հետազոտությունը առնչված քաղաքացիական պատերազմների բնագավառում

Հաղորդում XIV: 1-ֆենիլցիկլոպենտան-1-կարբոնաթթվի ամինոէսթերները:

1-ֆենիլցիկլոպենտան-1-կարբոնաթթվի ամինոէսթերների ամինոսպիրտային մասի «ծանրացման» և նրա կառուցվածքի փոփոխման ազդեցությունն սպազմոլիտիկ ակտիվության վրա պարզելու նպատակով սինթեզված են այդ թթվի մի շարք ամինոէսթերներ, որոնցից մի քանիսը նկարագրված են հղել դրականությամբ:

Փորձ է կատարված սինթեզել 1-ֆենիլցիկլոպենտան-1-կարբոնաթթուն 1-բրոմ-ցիկլոպենտան-1-կարբոնաթթվի փոխազդեցությամբ բենզոլի հետ ֆրիդել-Крафтսի առաջադրված պայմաններում: Պարզված է, որ փոխազդեցության ընթացքում բրոմցիկլոպենտան կարբոնաթթուն ենթարկվում է իզոմերիզացման, որի հետևանքով ձայանում է 2- և 3-ֆենիլցիկլոպենտան-1-կարբոնաթթուների խառնուրդ:

Ելանյութ հանդիսացող 1-ֆենիլցիկլոպենտան-1-կարբոնաթթուն սինթեզված է ВНИИХФИ-ում մշակված եղանակով բենզիլցիտանիդի կոնդենսացումով 1,4-դիբրոմբուտանի հետ և ստացված նիտրիլի հիդրոլիզով: Այդ թթվի բլորանհիդրիդի փոխազդեցությամբ մի շարք ամինոսպիրտների հետ ստացված են ազդեցական նկարագրված ամինոէսթերները: Սինթեզված ամինոէսթերների բնորոշման և բիոլոգիական ուսումնասիրության համար ստացված են նրանց բլորհիդրատները, ցիտրատները և շորրորդային աղերը:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ М. Рубин, Г. Вышинский, J. Am. Chem. Soc. 68, 828 (1946). ² А. В. Вестон, J. Am. Chem. Soc. 68, 2345 (1946). ³ Р. Доменье́з, Schweiz. med. Wochenschr., 76, 1282 (1946). ⁴ К. Г. Тильфорд, М. И. Ван-Кампен, Р. С. Шелтон, J. Am. Chem. Soc. 69, 2902 (1947). ⁵ А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татевосян, С. Г. Азбалак, ДАН АрмССР. XXV, 11 (1957). ⁶ К. Д. Неницеску, И. Г. Гават, Lieb. Ann. 519, 260 (1935). ⁷ В. Бэкер, В. Г. Лидс, J. Chem. Soc. 974 (1956). ⁸ Ф. Г. Гейс, J. Am. Chem. Soc. 56, 715 (1934).