

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Миджоян, Н. А. Бабиян

Некоторые тетраалкилдиаминоизопропиловые
эфиры п-алкоксибензойных кислот

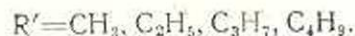
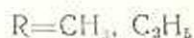
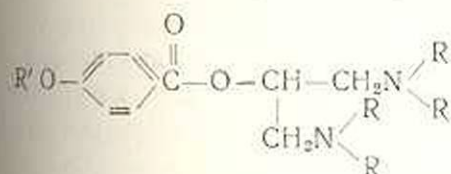
Преимущества местной анестезии при хирургических операциях и отсутствие до настоящего времени местного анестетика, отвечающего всем требованиям современной медицины, побуждают к синтезу новых препаратов.

Синтез алкаминовых эфиров п-алкоксибензойных кислот ставился нами с целью получения местноанестетических соединений, в которых структурно исключалась бы возможность снятия эффекта сульфамидных препаратов, а наличие алкоксигруппы в бензольном кольце создавало бы предпосылки снижения токсичности и увеличения липодотропности препаратов.

В отличие от авторов, работавших по синтезу местных анестетиков группы аминоэфиров п-алкоксибензойных кислот, нами был использован тетраалкилдиаминоизопропиловый спирт.

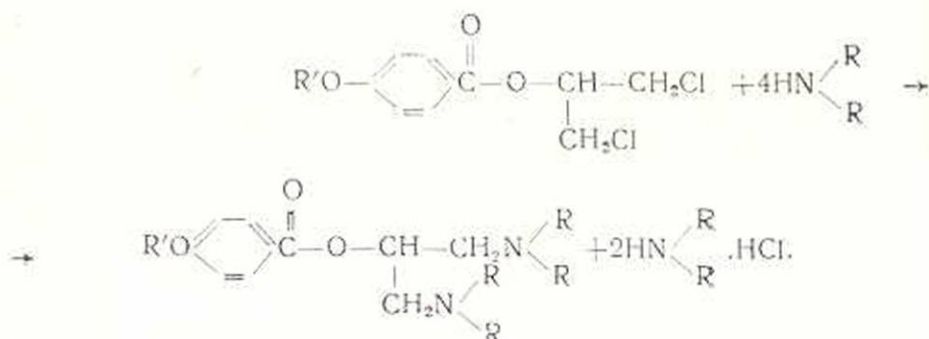
В выборе этой алканольной цепочки мы основывались на наших предыдущих работах [1], которыми было установлено, что введение метилendiалкиламиногруппы в алканольную цепь препаратов новокаиновое и дикаиновое рядов способствует значительному повышению анестетического эффекта соединений, однако наряду с этим и возрастанию их раздражающих свойств.

Таким образом, учитывая особую роль третичного азота в создании и повышении местноанестетической активности, а также пользуясь данными работ о снижении токсических и раздражающих свойств при введении кислорода в виде эфирной группы [2], мы поставили себе целью синтез тетраалкилдиаминоизопропиловых эфиров п-алкоксибензойных кислот следующего строения: *



* Кандидатская диссертация Бабиян Н. А., 1950.

Получение этих соединений осуществлялось взаимодействием хлорангидридов п-алкоксибензойных кислот с α,γ -дихлоризопропиловым спиртом, с последующим аминированием полученных хлорэфиров вторичными аминами в бензольной среде.



По этому методу аминоэфиры получались, в основном, с выходами порядка 47—70%.

Непосредственное взаимодействие хлорангидридов п-алкоксибензойных кислот с аминоспиртами также приводит к образованию аминоэфиров. Этим способом был получен тетраметилдiamiноизопропиловый эфир п-пропокси и этоксибензойных кислот. Однако нас интересовал способ получения тетраалкилдiamiноизопропиловых эфиров через соответствующие хлорэфиры, почему мы и пользовались им в своей работе.

Синтезированные α,γ -дихлоризопропиловые эфиры п-метокси-, этокси-, пропокси- и буюксибензойных кислот являются новыми веществами. Они представляют собой хорошо кристаллизующиеся соединения, растворяющиеся в органических растворителях и нерастворяющиеся в воде.

Полученные тетраалкилдiamiноизопропиловые эфиры п-алкоксибензойных кислот в литературе не описаны. Они охарактеризованы температурами плавления своих дипикратов, а для тетраметильных производных — также и температурами плавления дихлоргидратов.

Дихлоргидраты тетраэтильных производных кристаллических продуктов не образуют.

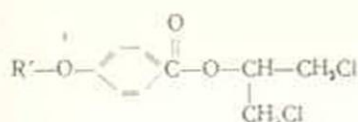
Все полученные аминоэфиры представляют собой густые масляобразные вещества со своеобразным аммиачным запахом, хорошо растворяются в безводных органических растворителях (эфир, бензол, спирт, ацетон) и не растворяются в воде.

Состав и строение аминоэфиров подтверждены аналитическими данными и омылением щелочью на исходную кислоту и аминоспирт.

Результаты анализов и некоторые физикохимические константы синтезированных хлорэфиров и аминоэфиров сведены в таблицы 1, 2 и 3.

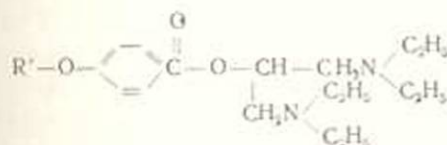
Синтезированные аминоэфиры были подвергнуты испытанию на местноанестетическую активность по методу Ренье.

Таблица 1



R'	Выход в %	Т. пл. °C	Общая формула	Анализ, %	
				Cl	
				вычислено	найдено
-CH ₃	98	77-79	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ Cl ₂	26,96	26,71
-C ₂ H ₅	62,5	56-60	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ Cl ₂	25,59	25,43
-C ₃ H ₇	76	44-48	C ₁₅ H ₁₉ O ₂ Cl ₂	24,36	24,29
-C ₄ H ₉	92,8	39-41	C ₁₇ H ₂₁ O ₂ Cl ₂	23,24	23,26

Таблица 2



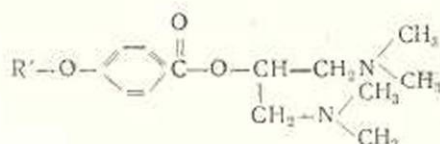
R'	Выход в %	Общая формула	Анализ, %				Дипикрат Т. пл. °C
			C		H		
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	
-CH ₃	70	C ₁₉ H ₂₇ O ₃ N ₂	67,89	67,80	9,81	9,9	187—188
-C ₂ H ₅	59	C ₂₅ H ₃₅ O ₃ N ₂	68,49	68,57	9,63	9,79	167—168
-C ₃ H ₇	63	C ₂₇ H ₃₇ O ₃ N ₂	68,77	69,15	10,0	9,92	106—110
-C ₄ H ₉	47	C ₂₉ H ₃₉ O ₃ N ₂	69,94	69,78	9,81	10,1	82—83

Исследования показали, что пять из них обладают местноанестетическим действием, проверенным на 1 и 5% растворах хлоридратов аминосфиров.

Сравнение полученных результатов с активностью новокаина и дикаина свидетельствует о том, что проведенные структурные изменения способствуют резкому повышению анестетического эффекта новокаина при небольшом увеличении его токсичности. В сравнении с дикаином указанные соединения проявили сильное понижение токсических свойств наряду с сохранением анестезирующего действия, а замена амино- и алкаминогрупп в гиперкаинах и армекаинах алкоксигруппой привела к снижению раздражающих свойств препаратов и снизила их активность.

Микробиологические наблюдения ростовых зон бактерий Koli при наличии стрептоцида и без него показали, что хлоридраты синтези-

Таблица 3



R'	Выход, в %	Общая формула	Дихлор- гидрат	Дипикрат	Анализ, % дихлоргидратов Cl	
			Т. пл. °C		найдево	вычислено
-CH ₃	30	C ₁₅ H ₂₄ O ₃ N ₂	211-212	142-143	19,66	20,08
-C ₂ H ₅	60	C ₁₇ H ₂₆ O ₃ N ₂	217-218	228-230	18,89	19,31
-C ₃ H ₇	70	C ₁₉ H ₃₀ O ₃ N ₂	202-204	215-217	18,07	18,63
-C ₄ H ₉	55	C ₂₁ H ₃₄ O ₃ N ₂	187-190	176-178	17,85	18,19

рованных аминоэфиров не проявляют антагонизма в отношении сульфамидных препаратов.

Таким образом, отсутствие антагонизма к сульфамидным препаратам, с одной стороны, и высокая анестетическая активность наряду с малой токсичностью — с другой, показывают на данной группе соединений явное преимущество п-алкоксибензойных кислот над п-амино- и п-алкаминобензойными кислотами, являющимися основными компонентами в синтезе ныне применяемых местных анестетиков.

Фармакологические и микробиологические испытания выполнены сотрудниками отделов фармакологии и химиотерапии лаборатории фармацевтической химии АН Армянской ССР — В. М. Самвелян и Н. А. Аюян.

Экспериментальная часть

П-оксибензойная кислота получалась диазотированием п-аминобензойной кислоты [3]. После перевода ее в этиловый эфир синтезировались п-алкоксибензойные кислоты [4].

Взаимодействием эквимолекулярных количеств кислоты и хлористого тионила, взятого с 10% избытком, получались хлорангидриды.

Хлорангидрид п-этоксibenзойной кислоты. В круглодонную колбу с обратным холодильником помещалось 8 г п-этоксibenзойной кислоты в растворе 25 мл абсолютного бензола, затем прибавлялось 7 г SOCl₂ в 25 мл абсолютного бензола. Реакционная смесь кипятилась на масляной бане при температуре 110—120° в течение 6—8 часов. По окончании реакции обратный холодильник заменялся нисходящим, к реакционной смеси добавлялся абсолютный бензол, который при отгонке увлекал с собой непрореагировавший хлористый тионил. Эта операция повторялась трижды.

Полученный хлорангидрид в бензольном растворе использовался в последующей стадии синтеза.

α,γ-дихлоризопропиловые эфиры п-алкоксибензойных кислот. Дихлоризопропиловые эфиры п-алкоксибензойных кислот получались взаимодействием эквимолекулярных количеств α,γ-дихлоргидрина глицерина и хлорангидридов п-алкоксибензойных кислот в среде абсолютного бензола. Реакция проводилась на масляной бане при температуре 100—120°. Окончание реакции проверялось по прекращении выделения хлористого водорода. Эстерифицирование обычно заканчивалось в течение 4—8 часов. По охлаждению к реакционной смеси прибавлялся эфир, а затем водный раствор поташа до щелочной реакции на лакмус. Эфирные вытяжки высушивались обезвоженным сернистым натрием. После отгонки эфира остаток в колбе закристаллизовывался. Продукт реакции перекристаллизовывался из водного спирта (2 ч. $C_2H_5OH + 1$ ч. H_2O).

Выходы хлорэфиров соответствуют 60—98% теор., рассчитанного на взятый α,γ-дихлоргидрин глицерина.

Результаты определения процентного содержания хлора по Карлсону дают вполне соответствующие вычисленным данным значения.

Тетраалкилдиаминоизопропиловые эфиры п-алкоксибензойных кислот. Большинство аминоэфиров синтезировались взаимодействием α,γ-дихлоризопропиловых эфиров с трехкратным избытком вторичных аминов в среде абсолютного бензола в запаянных трубках, при температуре масляной бани 130—150° в течение 24—30 часов.

Действие двукратного количества тетраалкилдиаминоизопропилового эфира на хлорангидрид п-алкоксибензойных кислот в среде абсолютного бензола также приводит к получению аминоэфиров с выходом 60—70% от теории.

Тетраэтилдиаминоизопропиловый эфир п-этоксibenзойной кислоты. В толстостенную трубку помещалось 2,7 г α,γ-дихлоризопропилового эфира п-этоксibenзойной кислоты и 10 г диэтиламина, растворенного в 15 мл абсолютного бензола; трубка запаивалась и затем помещалась в масляную баню, температура которой во время реакции поддерживалась в пределах 130—140°. Нагревание проводилось в продолжение 27 часов. По окончании реакции хлорид диэтиламина отфильтровывался и дважды промывался абсолютным бензолом. Фильтрат обрабатывался 5—6%-ным раствором соляной кислоты до кислой реакции на Конго. Водный слой несколько раз промывался бензолом, а затем для выделения аминоэфира в виде свободного основания подщелачивался насыщенным раствором поташа.

После трехкратной экстракции эфиром, эфирные вытяжки высушивались обезвоженным сульфатом натрия. По отгонке эфира в колбе оставалось 2,3 г густого маслообразного вещества.

Для очистки аминоэфир повторно переводился (в растворе абсолютного эфира) в дихлоридат действием эфирного раствора хлористого водорода и, после разложения дихлоридата водным раствором поташа, экстрагировался эфиром. Эфир отгонялся, а остаток использовался для получения солей — пикратов, хлоридов и цитратов.

Всего получено 2 г тетраэтилдиаминоизопропилового эфира п-этоксibenзойной кислоты, что соответствует 59% теор. выхода, считая на взятый α,γ -дихлоризопропиловый эфир п-этоксibenзойной кислоты.

Тетраметилдиаминоизопропиловый эфир п-пропоксибензойной кислоты. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещалось 5,9 г хлорангидрида п-пропоксибензойной кислоты в 30 мл абсолютного бензола. При охлаждении реакционной колбы льдом через капельную воронку приливалось 9 г тетраметилдиаминоизопропилового спирта в растворе 25 мл абсолютного бензола. Реакционная смесь оставлялась на ночь, а затем нагревалась на масляной бане в течение 6 часов (температура бани 110—120°).

После обработки насыщенным раствором поташа бензольные экстракты, соединенные вместе, высушивались над обезвоженным Na_2SO_4 . Бензол отгонялся при нормальном давлении, а избыток аминоспирта — в вакууме при 16 мм остаточного давления. Остаток в колбе очищался через дихлоргидрат, как это описано в предыдущем опыте. В результате получено 6,5 г тетраметилдиаминоизопропилового эфира п-пропоксибензойной кислоты, что соответствует 70% выходу, считая на взятый в реакцию хлорангидрид п-пропоксибензойной кислоты.

В ы в о д ы

1. Получено и охарактеризовано 8 новых тетраалкилдиаминоизопропиловых и 4-промежуточных α,γ -дихлоризопропиловых эфиров п-алкоксибензойных кислот.

2. Фармакологические испытания полученных эфиров показали, что некоторые из них являются сильными местными анестетиками, по силе анестезии близкими к дикаину.

3. Микробиологические испытания совместного действия сульфамидных препаратов и синтезированных соединений показали отсутствие антагонизма между ними.

Химический институт
АИ Армянской ССР

Поступило 16 VII 1954

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Миджоян А. Л. *ЖОХ*, 16, 1033 (1946).
2. Gardner L., Haenni E. I. *Am. Soc.*, 53, 2713 (1931); Laubender B., *Hand. Exp. pharmak.*, 1—20 (1939).
3. Blick F., Smith F., Powers J. I. *Am. Chem. Soc.*, 54, 1465 (1932).
4. Stanson Pierke L., Salisbury L., Frederiksen I. I. *Am. Chem. Soc.*, 64, 1691—4 (1942).

ԵԶՐԱԿԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ստացված և բնութագրված են քաղցրահամ համայնական թթուների 8 նոր տեսակները՝ 4 միջանկյալ և 4 փոքրիկ համայնականներ:

2. Ստացված 7 էսթերների ֆարմակոլոգիական փորձարկումը ցույց տվեց, որ նրանցից տվելի ակտիվները հանդիսանում են ուժեղ անհետացիկներ, որոնք անհատական ուժով մոտենում են դեկանին:

Սուլֆամիդների և սինթետիկ միացությունների համատեղ ազդեցության միկրոբիոլոգիական փորձարկումը ցույց տվեց, որ նրանց միջև անտագոնիզմ գոյություն չունի: