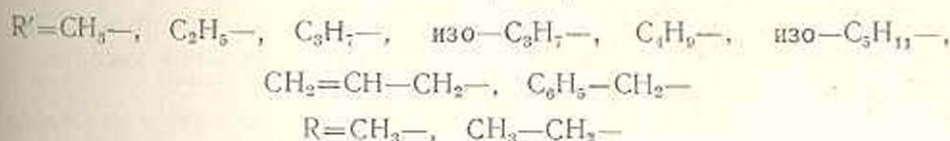
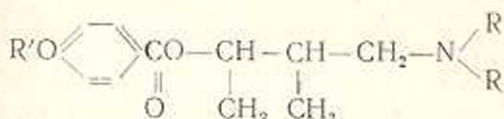


ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Миджоян, Л. В. Гюльбудагян

Некоторые α , β -диметил- γ -диалкиламинопровиловые
 эфиры п-алкоксибензойных кислот

С целью синтеза новых анестетических препаратов и расширения наших исследований [1] по группе аминосэфиров п-алкоксибензойных кислот, было осуществлено получение соединений со следующей общей формулой:



В выборе 3-метил-4-диалкиламино бутанола-2 мы основывались на ранее опубликованных работах, которыми было установлено, что указанный аминоспирт с кислотами-бензойной [2], п-аминобензойной [3], 2-алкоксихинолин-4-карбоновой [4] и 4-аминонафталин-карбоновой [5] образует аминосэфиры, анестетическая активность которых оказывается гораздо выше, чем аминосэфиров тех же кислот и других аминоспиртов, например, 3-(2-метилпиперидил)-, 1-метил-3(4-метилпиперидил)-, 1,2-диметил-3(4-метилпиперидил)пропанолов и т. д.

Общезвестно также, что α , β -диметил- γ -диметиламинопровиловый эфир п-аминобензойной кислоты вошел в хирургическую практику в качестве хорошего местного анестетика под названием тутоканна [6]. Последний при меньшей токсичности превосходит новокаин в 9 раз.

Преимущественное влияние указанной алканольной цепи, а также возможность синтеза анестетических препаратов, не являющихся антагонистами сульфаниламидов, явились причиной получения описываемых в данном сообщении соединений.

α , β -диметил- γ -диалкиламинопровиловые эфиры п-алкоксибензойных кислот получались взаимодействием хлорагидридов п-алкоксибензойных кислот и 3-метил-4-диалкиаминобутанолов-2.

Необходимые аминоспирты готовились восстановлением соответствующих аминокетонов, которые в свою очередь были получены

по реакции Манниха из метилэтилкетона, параформальдегида и хлоргидратов соответствующих диалкиламинов.

Алкоксибензойные кислоты получались из этилового эфира п-оксибензойной кислоты действием галоалкилов в присутствии этилата натрия, с последующим омылением до свободных кислот. Аминоэфиры представляли собой густые маслообразные жидкости, растворяющиеся в эфире, бензоле, спирте и нерастворяющиеся в воде.

Действием спиртового раствора пикриновой кислоты на эфирный раствор аминоэфира получались кристаллические пикраты.

Для подтверждения структуры синтезированных аминоэфиров, последние подвергались гидролизу щелочью. При этом во всех случаях образовывались соответствующий аминоспирт и п-алкоксибензойные кислоты.

Результаты анализов полученных соединений, а также физико-химические константы их приведены в табл. 1.

Предварительные фармакологические испытания свидетельствуют о том, что синтезированные хлористоводородные соли аминоэфиров имеют выраженные анестетические свойства.

В дальнейшем гомологический ряд этой группы аминоэфиров был дополнен, и результаты исследований опубликованы [7].

В экспериментальной части приводится описание синтеза α , β -диметил- γ -диэтиламинопропилового эфира п-этоксibenзойной кислоты.

Остальные эфиры получены аналогично.

Экспериментальная часть

3-метил-4-диэтиламинобутанол-2

В поллитровую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещалось 66 г (0,6 моля) хлоргидрата диэтиламина, 90 г (1,25 моля) метилэтилкетона, 30 г параформальдегида и 20 мл этилового спирта.

Реакционная смесь кипятилась на водной бане до получения гомогенного раствора, затем охлаждалась, и к ней при охлаждении приливался эфир и насыщенный раствор едкого натра. Эфирный слой отделялся, а воднощелочной экстрагировался эфиром. Эфирные вытяжки, соединенные вместе, высушивались обезвоженным сульфатом натрия.

После отгонки эфира и невошедших в реакцию исходных продуктов (диэтиламин и спирт) остаток перегонялся в вакууме при 35 мм остаточного давления. Собрана фракция, кипящая при 85–86° в количестве 63,8 г, что соответствует 66,5% выходу 3-метил-4-диэтиламинобутанона-2.

3-метил-4-диэтиламино-бутанол-2

63,8 г (0,4 моля) 3-метил-4-диэтиламинобутанона-2 в 400 мл 50% уксусной кислоты помещалось в герметически закрываемый цилиндр. К содержимому постепенно, при встряхивании, добавлялось 2 кг 2%

амальгамы натрия. После каждого прибавления цилиндр закрывался до тех пор, пока уже не наблюдалось выделения пузырьков водорода; когда вся амальгама была прибавлена, ртуть отделялась, и к реакционной смеси при охлаждении прибавлялся 40% раствор едкого калия, а затем твердый КОН до расслаивания. Продукт реакции экстрагировался эфиром. Соединенные эфирные экстракты высушивались обезвоженным сульфатом натрия. Эфир отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме при 35 мм остаточного давления.

Собрано 53,62 г фракции, перегоняющейся при 100—102°/35 мм. Это соответствует 83,7% теоретического выхода 3-метил-4-диэтиламинобутанола-2.

3-метил-4-диметиламинобутанол-2

В условиях предыдущего опыта бралось 26,0 г (0,3 моля) хлоргидрата диметиламина, 45,0 г (0,62 моля) метилэтилкетона, 15,0 г параформальдегида и 10 мл метилового спирта. Обработка продуктов реакции проводилась аналогично приведенной прописи по получению 3-метил-4-диэтиламинобутанола-2.

Собрано 44,3 г вещества, кипящего при 72—73°/35 мм, что составляет 69,5% теоретического выхода кетона.

3-метил-4-диметиламинобутанол-2

26,0 г (0,2 моля) 3-метил-4-диметиламинобутанола-2 помещалось в цилиндр для восстановления, содержащий 250 мл 50% уксусной кислоты. Затем, способом, описанным выше, постепенно добавлялось 1,0 кг 2% амальгамы натрия.

Полученное вещество отделялось и перегонялось.

Получено 20,6 г 3-метил-4-диметиламинобутанола-2, кипящего при 85—86°/32 мм, что соответствует 78% выхода от теорик.

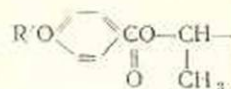
α , β -диметил- γ -диэтиламинопропиловый эфир п-этоксibenзойной кислоты

Исходные п-алкоксибензойные кислоты получались действием на этиловый эфир п-оксибензойной кислоты галондалкилами в присутствии этилата натрия [8].

Для получения хлорангидридов п-алкоксибензойных кислот, последние вводились в реакцию с хлористым тионилом. Для примера приводится получение хлорангидрида п-этоксibenзойной кислоты.

Хлорангидрид п-этоксibenзойной кислоты

В 200 мл круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещалось 12,45 г (0,075 моля) п-этоксibenзойной кислоты. К ней при охлаждении добавлялось 10,7 г хлористого тионила, растворенного в 50 мл абсолютного бензола. Реакционная смесь оставлялась на ночь, а затем кипятилась на водяной бане в течение 4—6 часов. Избыток хлористого тионила уда-

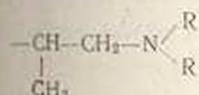


R	R'	Выход в %	Температура кипения °C	Давление в мм	M	d_4^{20}	n_D^{20}
CH ₃ —	CH ₃ —	89,7	173	5	265,4	1,0345	1,5112
CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —	88,3	177	2	279,4	1,0295	1,5208
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —	79,0	195	3	293,4	1,0005	1,5034
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \end{matrix}$ —	CH ₃ —	77,3	182	5	293,4	1,0090	1,5138
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —	71,2	188	4	307,4	1,0000	1,5132
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \end{matrix}$ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —	84,2	202	5	321,4	0,9983	1,5102
CH ₂ =CH—CH ₂ —	CH ₃ —	82,4	201	5	291,4	1,0230	1,5170
C_6H_5 —CH ₂ —	CH ₃ —	75,6	235	2	341,4	1,0502	1,5235
CH ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	89,3	169	2	293,4	1,0080	1,5116
CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	87,0	218	13	307,4	1,0000	1,5036
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	83,0	219	8	321,4	0,0147	1,5162
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \end{matrix}$ —	CH ₃ —CH ₂ —	76,0	190	2	321,4	1,0150	1,5160
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	69,4	225	7	335,5	1,0045	1,5108
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \end{matrix}$ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	87,6	205	3	349,5	0,9798	1,4988
CH ₂ =CH—CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	81,7	208	5	319,4	1,0080	1,5070
C_6H_5 —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	78,3	245	2	369,5	1,0490	1,5392

лся с бензолом. С этой целью абс. бензол два раза приливался и при перегонке увлекал с собой хлористый тионил. После отгонки бензола остаток подвергался вакуум-перегонке. Получено 13 г хлорангидрида. Т. кип. 135°/4 мм. Выход составляет 96% от теории.

Полученный хлорангидрид в 30 мл абс. бензола помещался в двухтубусную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой и капельной воронкой. При охлаждении и встряхивании к содержимому добавлялось 12 г 2-метил-4-дизетиламинобутанола-2, растворенного в 30 мл абсолютного бензола. Реакционная смесь оставлялась несколько часов при обыкновенной температу-

Таблица 1



MRD		Эмпирическая формула	Анализ в %						Температура плавл. пикратов °C
вычислено	найдено		C		H		N		
			вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
75,34	76,76	$C_{16}H_{23}O_3N$	67,92	67,41	8,67	8,97	5,28	5,46	121
80,78	81,69	$C_{16}H_{23}O_3N$	68,81	68,53	8,95	8,92	5,37	5,49	127
84,62	86,68	$C_{17}H_{27}O_3N$	69,67	69,98	9,21	9,49	4,77	4,51	118
84,71	86,52	$C_{17}H_{27}O_3N$	69,67	69,67	9,21	9,37	4,77	5,08	102
89,25	91,36	$C_{18}H_{29}O_3N$	70,31	70,11	9,44	9,70	4,55	4,62	138
93,90	95,32	$C_{19}H_{31}O_3N$	70,98	70,85	9,65	9,83	—	—	132
84,13	86,04	$C_{17}H_{25}O_3N$	70,05	69,96	8,59	8,35	4,81	4,93	118
99,49	99,03	$C_{21}H_{27}O_3N$	73,85	73,63	7,91	8,17	4,15	4,63	139
84,71	86,51	$C_{17}H_{27}O_3N$	69,67	69,44	9,21	9,81	4,77	4,57	138
89,26	90,93	$C_{18}H_{29}O_3N$	70,31	70,55	9,44	9,60	4,55	4,72	136
93,90	94,67	$C_{19}H_{31}O_3N$	71,09	71,59	9,65	9,62	4,35	4,69	104
93,89	94,58	$C_{19}H_{31}O_3N$	71,02	70,83	9,65	9,33	4,36	4,44	107
98,54	98,90	$C_{20}H_{33}O_3N$	71,64	71,38	9,85	9,93	—	—	97
103,17	104,60	$C_{21}H_{35}O_3N$	72,16	72,03	10,02	10,38	—	—	96
93,41	94,23	$C_{19}H_{29}O_3N$	71,43	71,25	9,09	9,08	4,39	4,65	105
109,76	110,29	$C_{22}H_{37}O_3N$	74,79	74,84	8,40	8,68	3,80	4,13	125

ре, а затем нагревалась на водяной бане. По охлаждении к ней добавлялся 16% раствор соляной кислоты до кислой реакции на Конго.

Бензольный слой отделялся, а водно-кислый промывался эфиром. Затем добавлялась свежая порция эфира и насыщенный раствор карбоната натрия до щелочной реакции. Соединенные эфирные экстракты высушивались обезвоженным сульфатом натрия. Эфир отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме. Получено 15,89 г светло-желтого продукта, кипящего при 218°/13 мм. Выход составляет 88,0% от теории.

n_D^{20} 1,5036; d_4^{20} 1,00

MRD Найдено 90,931

$C_{18}H_{29}NO_3$ вычислено 89,260
 0,1034 г вещ., 0,2662 CO_2 0,0990 г H_2O
 0,1281 г вещ., 6,2 мл N_2 (681 мм 25°)
 Найдено %: C 70,24; % H 9,6; % N 1,72
 Вычислено %: C 70,31; % H 9,44; % N 1,57.

В ы в о д ы

1. Взаимодействием хлорангидридов п-алкоксибензойных кислот с 3-метил-4-диалкиламинобутанолами-2 получено и охарактеризовано 16 новых аминоэфиров п-алкоксибензойных кислот.

2. Для всех аминоэфиров получены кристаллические пикраты.

3. Предварительные фармакологические испытания показали, что водные растворы хлористоводородных солей аминоэфиров обладают выраженными анестетическими свойствами.

Институт тонкой органической химии
 АН Армянской ССР

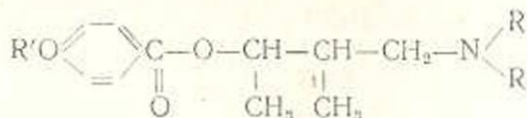
Поступило 14 III 1956

Ա. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Լ. Վ. ԳՅՈՒԼԲՈՒԴԱԳՅԱՆ

ԻՍԿՈՒՄԻՆԱԿԱՆ ԲԹՈՒՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ α , β -ԴԻՍԵԹԻԼ-Դ-ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆՈՊՐՈՊԱՆՈԼԱՅԻՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐ

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Իսկոբութինոլիան թթուների ամինոէսթերների ընդամասնում մեր կողմից ստացվող հետազոտություններն ընդլայնելու նպատակով սինթեզված են նոր միացություններ, որոնք համապատասխանում են հետևյալ ֆորմուլային՝



Այս հետազոտության մեջ օգտագործված 3-մեթիլ-4-գիալիլլամինոբութանոլ-2-ի ընտրությունը հիմնված է հրատարակված մի շարք աշխատությունների ուսումնասիրության վրա, որը ցույց է տվել, որ այդ ամինոպիրրաի էսթերները բնագրական թթվի, Ի-ամինոբենզոական թթվի, 2-պիկոբութինոլին-4-կարբոնաթթուների և 4-ամինոնալթալին-2-կարբոնաթթվի հետ շատ ավելի ակտիվ են, քան այդ նույն թթուների էսթերները այլ կառուցվածք ունեցող ամինոպիրրանոի հետ։ Հայտնի է նաև, որ մեր ընտրած ամինոպիրրաի Ի-ամինոբենզոաթթվական էսթերը թույլատրելի անվան առի կիրառություն է գտել խիրուրգիական պրակտիկայում։

Այս ուսումնասիրություններում նպատակ է դրվում ստանալ ոչ միայն բարձր անեսթետիկ հատկություններով միացություններ, այլև այն-

պիւնները, որոնք անտադանիտներ չեն լինի սուլֆամիդային պրեպարատների նկատմամբ:

Նշված էսթերները մենք ստացել ենք β -ալիօքսիբենզոական թթուների քլորանհիդրիդները 3-մեթիլ-4-դիալկիլ-ամինոբուտանոլ-2-ի հետ փոխազդեցության մեջ դնելով:

Այս հետազոտության համար անհրաժեշտ ամինոպիրտներն ստացված են համապատասխան կետոնները վերականգնելով, որոնք իրենց հերթին օինթեզված են Մաննիխի սեակցիայի միջոցով մեթիլ էթիլ կետոնը փոխազդեցության մեջ դնելով β -ֆորմալդեհիդի և համապատասխան դիալկիլամինների քլորանհիդրատների հետ:

Ստացված ամինոէսթերները ջրում անլուծելի, թանձր յուղանման հեղուկներ են, որոնք լավ լուծվում են սպիրտում, էթերում, բենզոլում:

Միացությունների էլեմենտալ անալիզի, ինչպես և ֆիզիկո-քիմիական հատկությունները բնորոշող մի քանի տվյալներ բերված են աղյուսակում:

Ֆարմակոլոգիական նախնական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ նկարագրվող շարքի ամինոէսթերների քլորաջրածնական աղերն ունեն անեսթետիկ հատկություններ:

ԵԶՐԱԿԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. β -ալիօքսիբենզոական թթուների քլորանհիդրիդների և 3-մեթիլ-4-դիալկիլամինոբուտանոլ-2-ի փոխազդեցության ժամանակ ստացված են 16 նոր ամինոէսթերներ:

2. Ստացված են բոլոր ամինոէսթերների պիրտները:

3. Ֆարմակոլոգիական նախնական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ այս շարքի ամինոէսթերների քլորաջրածնական աղերն ունեն անեսթետիկ հատկություններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнджоян А. Л. и Бабиян Н. А. Известия АН Армянской ССР (серия ФМЕТ наук), т. VII, № 6, 65 (1954).
2. Mc. Elvain S. M. *et al.* J. Am. Chem. Soc. 68, 2594 (1946).
3. Schuleman W. U. S. 1, 474, 567, Klin. Wochschr. 3, 675, (1924). (C. A. 19, 1755 (1925)).
4. Лурье С. И. ЖОХ, 9, 287 (1939).
5. Сергиевская С. И., Несвадьба В. А. ЖОХ, 8, 924, 934 (1939).
6. Полонский Г. М. Бюл. НИХФИ, 3, 82 (1931).
7. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Григорян М. Т. ДАН Армянской ССР, т. XVIII, № 3, 75 (1954).
8. Pierce I. S., Salisbury S. M., Fredericksen S. M. J. Am. Chem. Soc. 64, 1691 (1942).