

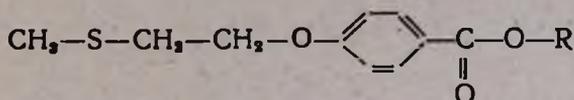
А. Л. Миджоян, Г. Т. Татевосян и Н. М. Диванян

Исследования в области производных замещенных уксусных кислот

Сообщение X. Диалкиламиноэтиловые эфиры β-алкилмеркаптоэтилбензил-
уксусных кислот

Выполненные ранее исследования по синтезу и изучению аминоэфиров двузамещенных уксусных кислот [1] привели к получению ряда препаратов с интересными биологическими свойствами и выявили закономерности, определяющие влияние состава и строения кислотного остатка, а также аминокислотной части молекулы на холинолитические свойства препаратов.

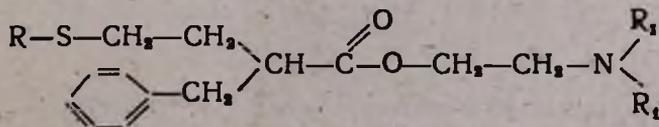
Исследование производных карбоновых кислот различного состава и строения и, в частности, *n*-алкоксибензойных кислот [2] показало, с другой стороны, что включение двухвалентной серы в молекулы физиологически активных соединений во многих случаях не только меняет активность и повышает избирательный характер действия, но и приводит к снижению токсичности препаратов. В частности, сравнение холинолитических свойств аминоэфиров алкоксибензойных кислот и *n*-(β-метилмеркаптоэтокси)-бензойной кислоты



показало, что последние являются более эффективными и более длительно действующими холинолитиками, чем их аналоги, не содержащие атома серы.

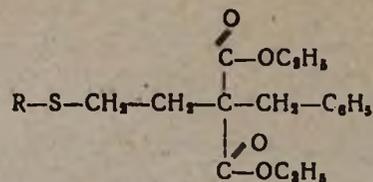
В литературе нет никаких сведений относительно холинолитической активности производных двузамещенных уксусных кислот, содержащих атом серы в углеродной цепи кислотной части молекулы.

С целью исследования этого ряда соединений был намечен синтез аминоэфиров двузамещенных уксусных кислот с атомом серы в составе одного из радикалов. Синтезированы диалкиламиноэтиловые эфиры алкилмеркаптоэтилбензилуксусных кислот



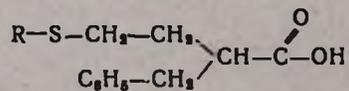
где R варьировался от метила до бутила, включая и радикалы изо- строения.

Таблица 1



R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MRD		Анализ в %					
						вычислено	найдено	C		H		S	
								вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH ₃ -	50	190-95	6	1,1040	1,5040	88,10	87,02	62,96	63,22	7,40	7,53	9,87	9,59
CH ₃ -CH ₂ -	66,2	190-92	6	1,0866	1,4990	93,12	91,46	63,90	63,94	7,70	7,43	9,46	9,60
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	5	187-88	4	1,0785	1,5060	97,74	97,10	64,77	64,97	7,95	8,09	9,09	8,81
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	61	196-97	6	1,0647	1,5030	97,74	97,86	64,77	64,63	7,95	7,89	9,09	8,87
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	54,5	195	6	1,0650	1,5040	102,58	101,90	65,57	65,81	8,20	8,25	8,74	9,01
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_3- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	64	191	4	1,0543	1,5020	102,58	102,36	65,57	65,56	8,20	8,00	8,74	8,59

Таблица 2



R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MRD		Анализ в %					
						вычислено	найдеено	С		Н		N	
								вычислено	найдеено	вычислено	найдеено	вычислено	найдеено
CH ₃ -	92,6	185	6	1,1016	1,5440	63,24	64,26	64,30	64,57	7,14	7,13	14,28	14,10
CH ₂ -CH ₂ -	72,2	196-97	6	1,0890	1,5270	68,20	67,33	65,55	65,72	7,56	7,34	13,43	13,60
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	89,1	198	6	1,0777	1,5349	72,48	72,80	66,66	66,85	7,93	7,89	12,69	12,50
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{CH-}$	80,7	190-92	6	1,0758	1,5323	72,48	72,99	66,66	66,50	7,93	7,72	12,69	12,43
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	90,3	208	6	1,0537	1,5260	77,50	77,59	67,67	67,82	8,27	8,09	12,03	12,05
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{CH-CH}_2\text{-}$	88,7	193-94	6	1,0579	1,5270	77,50	77,41	67,67	67,50	8,27	8,09	12,03	12,33

R	R ₁	Выход в %	Температура перегонки в глубоком вакууме	Давление в мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	вычислено	найдено
CH ₂ —	CH ₂ —	87,5	89	6,63·10 ⁻⁵	1,0546	1,5325	85,77	86,05
CH ₂ —	CH ₂ —CH ₂ —	85,0	95	6,63·10 ⁻⁵	1,0432	1,5225	95,41	94,64
CH ₂ —CH ₂ —	CH ₂ —	84,1	110	1,06·10 ⁻²	1,0386	1,5183	90,78	90,31
CH ₂ —CH ₂ —	CH ₂ —CH ₂ —	81,9	115	1,06·10 ⁻²	1,0222	1,5140	100,02	99,38
CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₂ —	86,5	100	2,65·10 ⁻⁴	1,0254	1,5180	95,41	95,58
CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₂ —CH ₂ —	81,4	95	6,63·10 ⁻⁵	1,0116	1,5130	104,64	104,42
CH ₂ CH ₂ \ CH—	CH ₂ —	93,1	104	6,63·10 ⁻⁵	1,0148	1,5112	95,41	95,66
CH ₂ CH ₂ \ CH—	CH ₂ —CH ₂ —	80,0	109	6,63·10 ⁻⁵	1,0019	1,5075	104,64	104,49
CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₂ —	84,3	128	1,06·10 ⁻³	1,0251	1,5190	100,02	99,96
CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₂ —CH ₂ —	80,2	130	1,06·10 ⁻³	1,0102	1,5128	109,26	108,70
CH ₂ CH ₂ \ CH—CH ₂ —	CH ₂ —	93,9	112	2,65·10 ⁻⁴	1,0215	1,5155	100,02	99,71
CH ₂ CH ₂ \ CH—CH ₂ —	CH ₂ —CH ₂ —	83,5	116	2,65·10 ⁻⁴	1,0099	1,5111	109,26	108,45

С	А н л и з в °/о		Н		N		Т. шт. солей в °С			
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	хлоргидраты	подметилаты	подэтиллаты	цитраты
63,86	63,82	8,77	8,53	4,91	5,06	—	—	—	94	
66,87	66,71	9,00	9,06	4,33	4,27	87	—	—	95	
66,02	66,16	8,73	8,71	4,53	4,57	—	25	—	99	
67,65	67,73	9,20	9,05	4,15	4,34	—	—	—	98	
66,87	67,14	9,08	9,24	4,33	4,50	—	95	—	85	
68,37	68,66	9,40	9,66	4,00	3,97	—	—	—	94	
66,87	66,79	9,00	8,90	4,33	4,33	—	96	64	89—90	
68,37	68,21	9,40	9,65	4,00	3,70	—	—	—	104	
67,65	67,59	9,20	9,42	4,15	4,26	—	79	—	65	
69,04	69,12	9,59	9,77	3,83	3,91	—	—	—	93	
67,65	67,43	9,20	8,90	4,15	4,52	—	—	—	80	
69,04	69,13	9,59	9,62	3,83	3,84	—	—	—	95	

перегоняют в вакууме. Физические и химические данные приведены в таблице 2.

Хлорангидриды β-алкилмеркаптоэтилбензилуксусных кислот. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 0,1 моля β-алкилмеркаптоэтилбензилуксусной кислоты и 14,3 г (0,12 моля) раствора хлористого тионила в 200 мл сухого бензола. Смесь кипятят на водяной бане в течение 18—20 часов, после чего отгоняют избыток хлористого тионила и бензол. Остаток перегоняют в вакууме. Физико-химические данные, характеризующие синтезированные хлорангидриды приведены в таблице 3.

Аминоэфиры β-алкилмеркаптоэтилбензилуксусных кислот. К раствору 0,09 моля хлорангидрида β-алкилмеркаптоэтилбензилуксусной кислоты в 100 мл абсолютного бензола приливают 0,18 моля соответствующего аминспирта и кипятят на водяной бане в течение 6—8 часов. После охлаждения обрабатывают карбонатом натрия, приливают 2—3 мл концентрированного раствора едкого натра и многократно экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в глубоком вакууме.

Хлоргидраты аминоэфиров. К эфирному раствору аминоэфира медленно, при перемешивании, прибавляют эфирный раствор хлористого водорода до слабокислой реакции на лакмус. Выделяется масло, которое в некоторых случаях при стоянии кристаллизовалось. Кристаллические хлоргидраты отфильтровывают и промывают абсолютным эфиром.

Иодалкилаты аминоэфиров. К эфирному раствору аминоэфира прибавляют иодистый алкил, взятый с избытком. При стоянии выпадает осадок, который отфильтровывают и промывают эфиром. При необходимости перекристаллизовывают из абсолютного ацетона. Иодалкилаты некоторых аминоэфиров оказались маслами.

Цитраты аминоэфиров. К эфирному раствору аминоэфира приливают эфирный раствор лимонной кислоты. Выпавший белый осадок отфильтровывают и несколько раз промывают абсолютным эфиром.

Формулы и физико-химические данные, характеризующие аминоэфиры и их соли, приведены в таблице 4. Результаты биологических исследований будут опубликованы позднее. Элементарные анализы выполнены сотрудниками аналитической лаборатории нашего Института.

В ы в о д ы

1. Впервые описываются диэтиловые эфиры β-алкилмеркаптоэтилбензилмалоновых эфиров, соответствующие двузамещенные уксусные кислоты и их хлорангидриды, полученные в качестве промежуточных продуктов синтеза.

2. Осуществлен синтез 12 не описанных в литературе диалкиламиноэтиловых эфиров β -алкилмеркаптоэтилбензилуксусных кислот.

3. С целью фармакологического изучения и характеристики синтезированных аминоэфиров получены их хлоргидраты, цитраты, иодметилаты и иодэтилаты.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 25 VIII 1957

Ս. Լ. Մեջոյան, Գ. Յ. Թադևոսյան և Ն. Մ. Դիվանյան

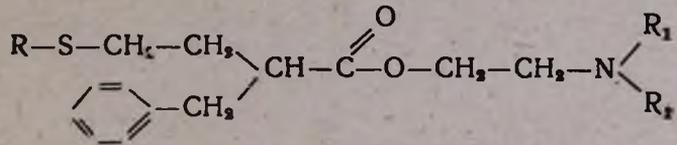
ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՔԱՑԱԻԱԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում X: β -Ալկիլմերկապտոէթիլքացախաթթուների դիալկիլամինաէթիլէսթերները

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Ծրկտեղակալված քացախական և α -ալկոքսիբենզոական թթուների ածանցյալների ուսումնասիրության բնագավառում կատարած աշխատանքները ցույց տվեցին, որ երկվալենտ ծծմբի առկայությունը ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութի մոլեկուլում շատ դեպքերում ոչ միայն փոփոխում է ակտիվությունը և ուժեղացնում ազդեցության ընտրողական բնույթը, այլև իջեցնում է պրեպարատների թունականությունը:

Մոլեկուլի թթվային մասի ածխածնային շղթայում ծծմբի ատոմ պարունակող երկտեղակալված քացախաթթուների ուսումնասիրության նպատակով մենք սինթեզել ենք β -ալկիլմերկապտոէթիլբենզիլքացախաթթուների դիալկիլամինաէթիլէսթերներն, որոնք ունեն հետևյալ ընդհանուր կառուցվածքը



որտեղ R-ը փոփոխվել է մեթիլից մինչև բուտիլը, ներառյալ և իզոկառուցվածք ունեցող ռադիկալները:

Ելանյութ հանդիսացող β -ալկիլմերկապտոէթանոլներն ստացվել են էթիլենքլորհիդրինի հետ համապատասխան մերկապտիդների փոխադարձ ներգործությամբ: Ստացված սպիրտները փոխարկել ենք քլորիդների, վերջիններս կոնդենսել բենզիլմալոնատթվի հետ և ստացել α -ալկիլմերկապտոէթիլբենզիլմալոնատթվի դիէթիլէսթերներ, որոնց սապոնացումով և ապա դեկարբոքսիլացումով ստացել β -ալկիլմերկապտոէթիլբենզիլքացախական թթուներ: β -Դիմեթիլ և β -դիէթիլամինաէթիլ ալկոհոլների հետ չոր բենզոլի միջավայրում ալդ թթուների քլորանհիդրիդների փոխադարձ ներգործությամբ ստացել ենք β -ալկիլմերկապտոէթիլբենզիլքացախական թթուների β -դիալկիլամինաէթիլէսթերներ: Սինթեզված միջանկյալ միացությունները, ամինաէսթերները և նրանց աղերը նկարագրվում են առաջին անգամ: Այդ միացությունները բնորոշող մի շարք ֆիզիկա-քիմիական տվյալներ բերված են 1, 2, 3 և 4 աղյուսակներում:

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, ДАН АрмССР, 20, 17 (1955); А. Л. Мнджоян, Г. Л. Папаян, ДАН АрмССР, 20, 55 (1955); А. Л. Мнджоян, Г. Л. Папаян, ДАН АрмССР, 20, 87 (1955); А. Л. Мнджоян, ДАН АрмССР, 20, 127 (1955).
2. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. Н. Оганесян, ДАН АрмССР, 21, 121 (1955).
А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохилян, ДАН АрмССР, 21, 1 (1955).
А. Л. Мнджоян, Э. Р. Багдасарян, ДАН АрмССР, 19, 2 (1954).
3. А. Л. Мнджоян, М. Т. Григорян, ДАН АрмССР, 18, 135 (1954).