

А. Л. Мнджоян и Н. А. Бабян

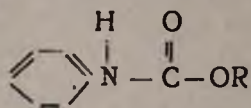
Исследования в области аминов и их производных

Сообщение III. Синтез метиловых эфиров некоторых алкил- *n*-алкоксибензилкарбаминовых кислот

Уретаны относятся к числу давно известных физиологически активных соединений.

Исследователи [1] склонны думать, что фармакологические свойства соединений этой группы связаны с их способностью действовать на энзиматические системы животных, чем, по-видимому, следует объяснить антагонизирующее действие [2] многих уретанов с холин-эстеразой, специфичными эстеразами плазмы, кровянных телец, мозговой ткани и др.

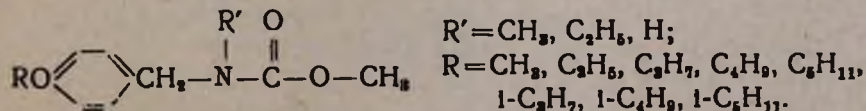
Опыт применения этилового (I) и изопропилового (II) эфиров фенилкарбаминовой кислоты при изучении роста раковых клеток у



R, I = C₂H₅; II = изо-C₃H₇

мышей показывают отчетливое замедление [3]. Данные клинических испытаний [4] этилового эфира фенилкарбаминовой кислоты при неоперируемых формах рака легких показывают улучшение состояния больных.

Приведенные литературные данные вместе с имеющимися в нашем распоряжении результатами исследования *n*-алкоксибензил-, фенил-фенэтилбензимидазолов [5] побудили нас заняться синтезом и изучением биологических свойств метиловых эфиров *n*-алкоксибензилалкилкарбаминовых кислот,



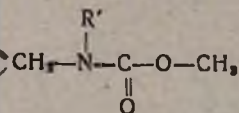
в которых изменение R и R' радикалов должно было обеспечить установление закономерностей в аспекте зависимости действия от строения препаратов.

Из способов получения уретанов нами была выбрана реакция взаимодействия метилового эфира хлоругольной кислоты с алкокси-



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	n_D^{20}
CH ₃	CH ₃	67	159—160	6	1,5252
C ₂ H ₅	CH ₃	84	140—141	1	1,5150
C ₃ H ₇	CH ₃	69	180—181	9	1,5100
C ₄ H ₉	CH ₃	60	192—193	7	1,5090
C ₅ H ₁₁	CH ₃	70	168—169	3	1,5045
ИЗО-C ₅ H ₁₁	CH ₃	74	131—132	1	1,5160
ИЗО-C ₆ H ₁₃	CH ₃	55	182—183	4	1,5050
ИЗО-C ₈ H ₁₇	CH ₃	63	189—190	6	1,5025
CH ₃	C ₂ H ₅	80	160—161	4	1,5130
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	88	162—163	3	1,5090
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	72	179—180	1,5	1,5075
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	87	165—166	2	1,5035
C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	73	187—188	6	1,5005
ИЗО-C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	50	143—144	2	1,5072
ИЗО-C ₆ H ₁₃	C ₂ H ₅	75	139—140	5	1,5038
ИЗО-C ₈ H ₁₇	C ₂ H ₅	68	203—204	6,5	1,5000

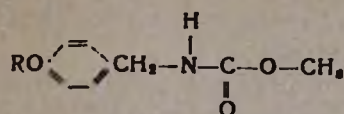
Таблица 1



d ₄ ²⁰	MR _D		Анализ в %					
	вычис- лено	найде- но	C		H		N	
			вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но
1,1219	56,634	57,174	63,10	62,88	7,22	7,43	6,68	7,02
1,0927	61,252	61,613	64,50	64,33	7,67	7,99	6,27	6,48
1,0689	65,870	66,393	65,82	65,94	8,01	8,21	5,90	5,89
1,0600	70,792	70,488	66,98	66,56	8,42	8,49	5,57	5,70
1,0394	75,106	75,655	67,86	67,68	8,74	8,54	5,27	5,47
1,0634	65,870	66,736	65,82	65,72	8,01	8,26	5,90	5,62
1,0476	70,488	71,153	66,98	66,82	8,42	8,45	5,57	5,80
1,0400	75,106	75,355	67,86	68,07	8,74	8,51	5,27	5,54
1,0948	61,252	61,293	64,50	64,75	7,67	7,68	6,27	6,51
1,0655	65,870	66,483	65,82	65,81	8,01	8,13	5,90	6,00
1,0547	70,488	70,941	66,98	67,21	8,42	8,08	5,57	5,69
1,0430	75,196	75,224	67,86	67,85	8,74	8,51	5,27	5,00
1,0287	79,724	79,942	68,76	68,98	9,02	9,24	5,01	4,96
1,0468	70,488	70,771	66,98	67,11	8,42	8,11	5,57	5,78
1,0392	75,196	75,580	67,86	67,54	8,74	8,70	5,27	5,61
1,0280	79,724	79,929	68,76	68,78	9,02	8,94	5,01	4,89

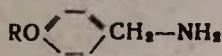
бензиалкиламины, которая проводилась в эфирном растворе, в присутствии щелочи.

Таблица 2



R	Выход в %	Т. пл. в °C	Анализ в %					
			C		H		N	
			вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено
CH ₃	56	79—80	61,53	61,59	6,66	6,82	7,02	7,22
C ₂ H ₅	60	68—69	63,15	63,42	7,17	7,13	6,69	6,58
C ₃ H ₇	62	73—74	64,57	64,38	7,62	7,50	6,27	6,50
C ₄ H ₉	63	77—78	65,82	65,64	8,01	8,19	5,90	6,11
изо-C ₄ H ₉	50	64—65	66,97	66,69	8,36	8,66	5,57	5,81

Таблица 3



R	Т. кип. в °C	Давление в мм	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	MR _D		Т. пл. хлоргидра- тов в °C	Анализ в %	
								Cl	
								вы- числе- но	найде- но
CH ₃	110—111	10	1,5357	1,0405	40,608	41,089	227—228	20,42	20,46
C ₂ H ₅	129—130	18	1,5320	0,9500	45,444	45,317	134—136	18,85	18,93
C ₃ H ₇	141—142	18	1,5230	1,0028	49,844	50,332	198—199	17,29	17,52
C ₄ H ₉	113—114	1	1,5160	0,9858	55,659	54,927	202—203	16,38	16,47
изо-C ₄ H ₉	150—153	30	1,5190	0,9970	49,844	50,300	256—257	17,38	17,52
изо-C ₅ H ₁₁	152—153	7	—	—	—	—	135—136	15,00	15,46

Алкоксибензиалкиламины получались восстановлением соответствующих алкиламидов *n*-алкоксибензойных кислот алюмогидридом лития [6], первичные же *n*-алкоксибензиламины — взаимодействием *n*-алкоксибензилхлоридов с аммиаком в спиртовой среде в автоклаве, при температуре 50—100°. Этим способом было получено шесть алкоксибензиламинов, которые были охарактеризованы также температурами плавления своих хлоргидратов (см. табл. 3).

Экспериментальная часть

n-Алкоксибензиламины были получены взаимодействием *n*-алкоксибензилхлоридов с аммиаком, взятом в 5—6-кратном избытке, в этиловом спирте, в автоклаве при 50—100°. Для этого автоклав загружался и после ночи стояния при комнатной температуре, нагревался в течение 6—8 часов при указанной температуре. По охлаждении содержимое сливалось в стакан, к нему добавлялся абсолютный эфир-

Выпавший хлористый аммоний отфильтровывался, от фильтрата почти полностью отгонялся растворитель, а к остатку добавлялся водный раствор соляной кислоты (1:1). Воднокислый слой дважды промывался эфиром и затем обрабатывался щелочью до расслоения. Эфирный экстракт высушивался над едким натром; после отгонки эфира остаток перегонялся в вакууме.

Разделение перегонкой первичных *п*-алкоксибензиламинов от смеси вторичных и третичных аминов трудности не представляет ввиду значительной разницы в их температурах кипения. Выходы аминов не превышают 30%, считая на взятый *п*-алкоксибензилхлорид.

п-Алкоксибензиламины, обладая выраженными щелочными свойствами, легко поглощают из воздуха CO_2 , превращаясь в кристаллические карбонаты.

Метилловые эфиры *п*-алкоксибензилалкилкарбаминовых кислот

При механическом перемешивании к эфирному раствору алкоксибензилалкиламина (0,1 моля в 100 мл) одновременно по каплям прибавлялось 0,1 моля метилового эфира хлоругольной кислоты в 50 мл абсолютного эфира и через обратный холодильник—25—30%-ный раствор (0,1—0,15 моля) едкого натра. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре до исчезновения кристаллического хлоргидрата амина. Эфирный слой отделялся, водный дважды промывался эфиром по 50—75 мл. Эфирный экстракт высушивался над сульфатом натрия, эфир отгонялся, остаток перегонялся в вакууме.

Результаты анализов и некоторые физико-химические константы сведены в таблицу 1. Выходы уретанов колеблются в пределах 50—88%.

Получение метиловых эфиров *п*-алкоксибензилкарбаминовых кислот осуществлялось аналогично, с той лишь разницей, что после отгонки эфира остаток выливался в кристаллизатор и когда вещество закристаллизовывалось, уретан очищался перекристаллизацией из водного спирта или легкого бензина (т. кип. 75—85°). Соединения с изоалкоксирадикалами кристаллизуются и очищаются труднее; для их очистки следует использовать указанный бензин.

Метилловые эфиры *п*-алкоксибензилалкилкарбаминовых кислот являются густыми жидкостями; как они, так и кристаллические метиловые эфиры *п*-алкоксибензилкарбаминовых кислот (таблица 2) плохо растворяются в воде, хорошо—в эфире, спирте, ацетоне.

В ы в о д ы

1. Получен и охарактеризован 21 неописанный метиловый эфир *п*-алкоксибензил- и *п*-алкоксибензилалкилкарбаминовых кислот.
2. В качестве исходных продуктов получено взаимодействием *п*-алкоксибензилхлоридов с аммиаком в спиртовом растворе, шесть

л-алкоксибензиламинов, которые охарактеризованы также температурами плавления своих хлоргидратов. Пропокси-, изопропокси-, и изоамилоксибензиламины описываются впервые.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 17 VI 1958

Ս. Լ. ՄՅԶՈՂԱՆԵ և Ն. Ա. Բաբիյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում III: Մի քստի ալկիլ պ-ալկոքսիբենզիլկարբամինաթթուների
մերիլթերների սինթեզը

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Ուրեթանները պատկանում են վաղուց հայտնի ֆիզիոլոգիապես ակտիվ
միացությունների թվին: Որոշ հետազոտողներ ենթադրում են, որ ալդ շար-
քի միացությունների ֆարմակոլոգիական ակտիվությունը պայմանավորված
է կենդանիների էնզիմատիկ սխտեմների վրա նրանց ունեցած ազդեցությամբ:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ֆենիլկարբամինաթթվի
էթիլ-և իզոպրոպիլէսթերների ներկայությամբ նկատելիորեն դանդաղում է
մկենրի քաղցկեղի բջիջների աճը: Դրականության ալդ տվյալները, ինչպես
նաև պ-ալկոքսիբենզիլ-, ֆենիլ-, ֆենէթիլբենզիլմիդազոլների մեր հետազո-
տություն արդյունքները պատճառ դարձան սինթեզելու մի շարք պ-ալկոքսի
բենզիլ-ալկիլկարբամինաթթուների մեթիլէսթերներ և ուսումնասիրելու նրանց
բիոլոգիական հատկությունները: Այդ ուրեթանները սինթեզել ենք հիմնալին
միջավայրում փոխազդեցության մեջ դնելով քլորածխաթթվի մեթիլէսթերը
ալկոքսիբենզիլալկիլ ամինների հետ: Վերջիններս իրենց հերթին ստացել ենք
համապատասխան ամիդների վերականգնումից՝ լիթիումի ալյումահիդրիդի
միջոցով: Ալկոքսի-բենզիլամինները սինթեզել ենք համապատասխան բենզիլ-
քլորիդները ամոնիակի հետ փոխազդեցության մեջ դնելով:

Այսպիսով սինթեզել ենք 21 նոր պ-ալկոքսիբենզիլ- և պ-ալկոքսիբեն-
զիլալկիլ-կարբամինաթթուների մեթիլէսթերներ և 6 պ-ալկոքսիբենզիլամին-
ներ, որոնցից 3-ը նկարագրվում են առաջին անգամ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. H. E. Skipper, Cancer Research 13, 545 (1953).
2. F. A. Alschullmann, A. Stempel, Американский пат. 2,493,710 (1950) [C. A. 45, 655 (1951)].
3. H. Euler, Arkiv for Kemi 6, 18, 231 (1953).
4. J. R. Sarnes, J. Pharmacy 128, 7, 242 (1956).
5. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африян, А. Н. Оганесян, Н. М. Диванян, ДАН АрмССР 18, 111 (1954).
6. А. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиан, А. А. Дөхийян, Изв. АН АрмССР, ХН 11, 273 (1958).