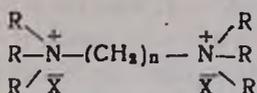


А. Л. Мнджоян и М. А. Калдрикия

Исследования в области аминов и их производных

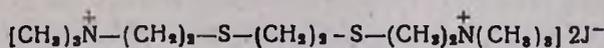
Сообщение VIII. Синтез некоторых симметричных и несимметричных тиоалкан-би-, три- и тетрааммониевых соединений

Биологические исследования полиметиленовых бис-четвертичных аммониевых солей со следующей общей формулой

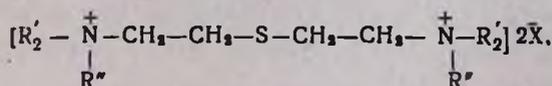


показали, что большая часть из них, действуя на вегетативную нервную систему, понижает кровяное давление, другая—проявляет курарезирующие свойства. Максимум курареподобной активности наблюдается у декаметилен-бис-триметиламмоний бромида—„Декаметония“, а гексаметилен-бис-триметиламмоний бромид известен как препарат, применяемый для понижения кровяного давления.

Есть указание [1] на то, что активность октаметилен-1,8-бис-триметиламмоний йодида сохраняется при замещении двух метиленовых групп серой:

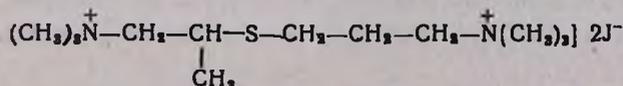


Синтезированы и исследованы также некоторые диалкиламиноалкилсульфиды и их четвертичные аммониевые соли [2]



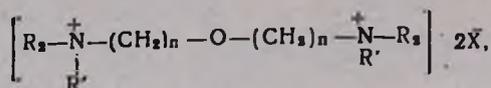
которые проявляют депрессорное действие.

Рассматривая эти сульфиды как производные холина, некоторые авторы пытались заменить холиновую группу метилхолиновой и исследовали фармакологическую активность этих сульфидов. Фармакологические исследования некоторых тио-и дитиоалкан-бис-аммониевых соединений с разветвленной цепью углеродных атомов в положениях α и β к азоту показали, что введение метильной группы в β -положение значительно повышает активность соединения. Так, 2-метил-3-тиопентан-1,5-бис-(триметиламмоний)йодид (RO-30484)



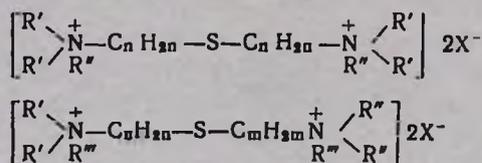
действует вдвое сильнее, чем „Гексаметоний“ [3].

Интересно отметить, что фармакологические исследования четвертичных солей простых аминоэфиров, имеющих строение



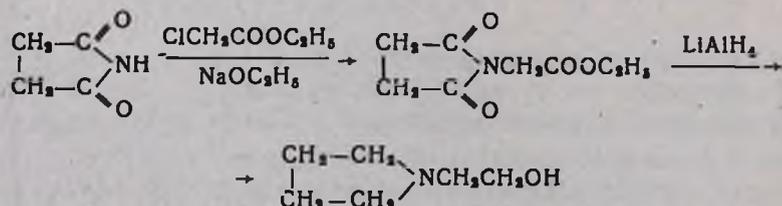
синтезированных как в нашем институте, так и другими авторами [4], показали, что они блокируют автономные нервные узлы, причем смешанные эфиры обладают большей физиологической активностью, чем симметричные производные.

Число работ в области синтеза вышеупомянутых серусодержащих соединений, однако, ограничено, и пока, пользуясь полученными данными, трудно сделать какие-либо выводы. Поэтому представлялось интересным синтезировать и исследовать фармакологическую активность симметричных и несимметричных тиоалкан-би-, три- и тетрааммониевых солей с разветвленной цепью углеродных атомов общего строения



Для синтеза тиоалкан-би-, три- и тетрааммониевых соединений были использованы α -метил- γ -диалкиламинопропанола, β,β -диметил- γ -диалкиламинопропанола, α,β -диметил- γ -диалкиламинопропанола, 2-пирролидиноэтанол и тетраалкилдиаминоизопропиловые спирты.

Получение 2-(N-пирролидил)этанола мы осуществили восстановлением этилового эфира сукцинимидоуксусной кислоты алюмогидридом лития, проводя реакцию с достаточно хорошими результатами по схеме:

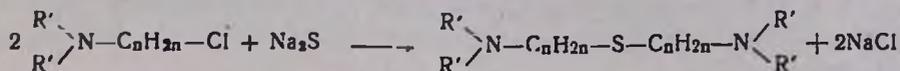


Первая стадия—получение этилового эфира сукцинимидоуксусной кислоты—осуществлена с 58,2—60⁰/₁₀₀-ным, вторая—с 60—62,1⁰/₁₀₀-ным выходами.

Полученные данные дают возможность предложить этот метод для препаративного получения 2-(N-пирролидил)этанола.

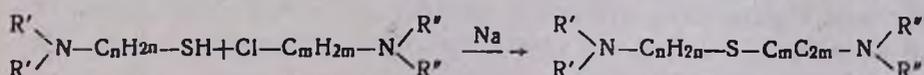
Остальные аминоспирты были получены описанными в литературе способами.

Симметричные тиоалкан-би- и тетрааммониевые соединения нами синтезированы взаимодействием аминоклоридов, полученных из соответствующих аминоспиртов, с сульфидом натрия в среде метанола:



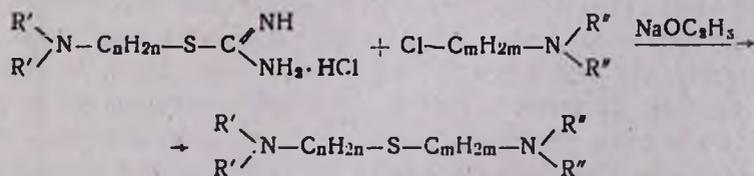
Учитывая, что 2-(N-пирролидил)этилхлорид в свободном состоянии быстро переходит в циклический димер [5], хлоргидрат хлорида 2-(N-пирролидил)этанола мы вводили в реакцию с сульфидом натрия с добавкой для разложения хлоргидрата хлорида вычисленного количества едкого натра.

Согласно литературным данным [2,6], несимметричные тиоалкан-бис-аммониевые соединения синтезировались, исходя из аминомеркаптана через меркаптит, действием хлорида аминоспирта, по следующей схеме:



Возможности этого метода, однако, ограничены, так как диалкиламиноалкилмеркаптаны получаются с низкими выходами и в отдельных случаях, например, при получении диметиламиноэтилмеркаптана, выделить его из реакционной смеси, вследствие хорошей растворимости в воде, не представляется возможным.

Мы разработали более короткий и в препаративном отношении более удобный способ синтеза с использованием тиомочевины. По этому методу хлоргидрат аминоклорида вводился в реакцию с тиомочевинной и на полученный продукт, в присутствии водно-спиртового раствора этилата натрия, снова добавлялся диалкиламиноалкилхлорид:



Оказалось, что этим способом можно с успехом получить несимметричные тиоалкан-би-, три- и тетрааммониевые соединения с достаточно высокими выходами—порядка 69,5—89,1% (считая на хлоргидрат диалкиламиноалкилизотиомочевины). Не исключена возможность применения в данной стадии не только диалкиламиноалкилхлоридов, но и их хлоргидратов.

С целью сравнительной оценки способов получения несимметрич-

ных сульфидов β -диэтиламиноэтил- α' , β' -диметил- γ' -диэтиламинопропилсульфид нами получен двумя указанными способами. Определение точки плавления смешанной пробы кристаллических йодметилатов β -диэтиламиноэтил- α' , β' -диметил- γ' -диэтиламинопропилсульфида показало, что в обоих случаях было получено одно и то же вещество.

В результате синтезировано 9 симметричных и 8 несимметричных диалкаминоалкилсульфидов, которые описываются в литературе впервые.

Для испытания фармакологических свойств полученных соединений приготовлены их растворимые в воде соли — хлоргидраты, йодметилаты и йодэтиллаты.

Экспериментальная часть

Этиловый эфир сукцинимидоуксусной кислоты. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 400 мл абсолютного этилового спирта, 12,7 г (0,55 моля) металлического натрия и 50 г (0,5 моля) сукцинимида. При перемешивании и нагревании к смеси прибавляют 74 г (0,6 моля) этилового эфира монохлоруксусной кислоты, после чего нагревание на водяной бане продолжают еще 12 часов. Отфильтровав образовавшийся хлористый натрий, промывают его два раза абсолютным этиловым спиртом, отгоняют спирт, остаток экстрагируют эфиром и высушивают безводным сернокислым натрием. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Выход 55 г или 60% теории; т. кип. 160—161°/2 мм.

Найдено %: С 51,89; Н 5,94; N 7,56

$C_8H_{11}NO_4$. Вычислено %: С 51,76; Н 5,98; N 7,80.

2-(N-Пирролидил)этанол. В литровую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают раствор 16 г алюмогидрида лития в 650 мл эфира. При перемешивании из капельной воронки в течение $\frac{1}{2}$ —1 часа приливают раствор 19,4 г (0,1 моля) этилового эфира сукцинимидоуксусной кислоты в 200 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь оставляют на ночь и при охлаждении колбы водой и перемешивании по каплям прибавляют 50 г воды до прекращения экзотермичной реакции. Содержимое колбы отфильтровывают, осадок промывают тремя порциями абсолютного эфира, по 75 мл каждая. Соединенные фильтраты высушивают безводным сернокислым натрием, полностью отгоняют растворитель и перегоняют оставшееся вещество. Выход 7,4 г или 62,1% теории; т. кип. 180—182°; d_4^{20} 0,9785; n_D^{20} 1,4688.

Найдено %: С 62,60; Н 11,30; N 12,17

$C_8H_{13}NO$. Вычислено %: С 62,49; Н 11,34; N 12,41.

Структурная формула	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	MRD		Анализ в %				Т. пла. солей в				
						вычислено	найдено	N	C	H	S	НСI	CH ₂ J			
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH ₂ CH ₂	65,3	132-3	4	1,4750 0,9022	73,63	72,53	12,05	11,95	62,06	61,96	12,05	12,00	13,79	13,98	—	215-6
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH ₂ CH ₂	58,2	160-1	1	1,4738 0,8867	92,10	91,41	9,72	9,58	67,01	66,97	12,50	12,55	11,11	11,40	—	—
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	64,8	117-8	1	1,4730 0,8882	82,86	82,27	10,76	10,48	64,61	64,53	12,30	12,46	12,30	12,47	228-9	250
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	65,2	170-1	3	1,4740 0,8939	101,33	99,53	8,86	8,68	68,35	68,41	12,65	12,67	10,12	10,06	—	—
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	62,1	132-3	3	1,4740 0,8888	82,82	82,36	10,76	10,71	64,61	64,82	12,30	12,50	12,30	12,03	228-7	229
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	66,8	155-6	4	1,4745 0,8863	101,29	100,44	8,86	8,92	68,35	68,80	12,65	12,90	10,12	10,34	—	172 3
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH-S-CH	57,6	152-3	3	1,4845 0,9290	90,70	89,54	19,31	19,50	57,93	57,72	11,72	11,86	11,03	11,39	213-4	211-2
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH-S-CH	62,2	186-7	2	1,4775 0,9074	127,64	125,82	13,93	14,13	65,67	65,59	12,43	12,41	7,96	8,07	—	—
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH-S-CH	40	160-2	3	1,5060 0,9913	69,18	68,45	12,27	12,32	63,15	62,90	10,52	10,74	14,03	13,78	—	247-8
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH-S-CH	73,4	130-2	2	1,4740 0,8966	73,58	72,42	12,06	12,30	62,06	61,92	12,06	12,23	13,79	13,51	165	178-9
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH-S-CH	89,1	150-2	7	1,4740 0,9001	82,82	82,89	10,76	11,02	64,61	64,91	12,30	12,49	12,30	12,60	144-5	205-6
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH-S-CH	60,5	129-30	2	1,4780 0,9062	78,20	76,98	11,38	11,36	63,41	63,30	12,19	12,12	13,00	12,88	—	215
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH-S-CH	69,5	164-5	7	1,4770 0,8937	87,44	86,79	10,21	10,23	65,69	66,00	12,40	12,48	11,67	11,60	—	170-1
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH-S-CH	70,0	127-8	3	1,4720 0,8971	78,20	76,90	11,38	11,22	63,41	63,51	12,19	11,20	13,09	12,89	—	200
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH-S-CH	78,5	160-2	9	1,4720 0,8935	87,44	86,34	10,21	10,48	65,69	65,81	12,40	12,64	11,67	11,92	—	—
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH-S-CH	78,4	153-4	7	1,4820 0,9165	82,14	81,33	16,09	16,37	59,77	59,74	11,49	11,70	12,26	12,26	—	185-6
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{SCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH-S-CH	81,6	160-2	4	1,4770 0,9035	100,62	99,31	13,24	13,54	64,35	64,23	12,30	12,31	10,09	10,28	208-9	135-6

Диалкиламиноалкилхлориды. В круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 0,16 моля диалкиламиноалкилового спирта и 50 мл сухого бензола. При перемешивании и охлаждении льдом из капельной воронки прибавляют 0,2 моля хлористого тионила в 50 мл бензола, затем смесь нагревают на водяной бане 2 часа, отгоняют бензол и избыток хлористого тионила, остаток обрабатывают вычисленным количеством едкого натра и экстрагируют эфиром. После высушивания над Na_2SO_4 удаляют эфир, а остаток перегоняют в вакууме.

Хлоргидрат диэтиламиноэтилизотиомочевины. Смесь 15,6 г (0,2 моля) тиомочевины, 150 мл этилового спирта и 35,2 г (0,2 моля) хлоргидрата хлорида диэтиламиноэтанола нагревают на водяной бане 6 часов, образовавшийся хлоргидрат диэтиламиноэтилизотиомочевины фильтруют и высушивают на воздухе. Выход 44,4 г (94,5%); т. пл. 190—193°.

Симметричные диалкиламиноалкилсульфиды. К смеси 0,14 моля диалкиламиноалкилхлорида и 50 мл метанола при перемешивании прибавляют 0,07 моля сульфида натрия, растворенного в 30 мл воды. Реакционную массу нагревают на водяной бане 8 часов, отгоняют метанол, оставшееся вещество экстрагируют эфиром, высушивают над безводным серноокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме.

Симметричный 2-(N-пирролидил)этилсульфид. К смеси 13 г 2-(N-пирролидил)этанола и 40 мл сухого бензола при охлаждении льдом и перемешивании из капельной воронки прибавляют 13,2 г хлористого тионила в 50 мл сухого бензола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 2 часов, затем отгоняют бензол и к остатку при нагревании и перемешивании прибавляют 50 мл метанола и смесь 5,52 г едкого натра, 13,7 г сульфида натрия и 30 мл воды. Нагревание на водяной бане продолжают 12 часов, отгоняют метанол, остаток экстрагируют эфиром, высушивают над Na_2SO_4 . После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход 5,1 г (40% теории); т. кип. 160—163°/9 мм.

Несимметричные диалкиламиноалкилсульфиды. К 0,1 моля хлоргидрата диэтиламиноэтилизотиомочевины в 80 мл спирта при нагревании на водяной бане прибавляют раствор этилата натрия, полученный из 0,3 г.-ат. металлического натрия, 80 мл спирта и 8 мл воды. После этого, продолжая перемешивание и нагревание, из капельной воронки прибавляют 0,12 моля диалкиламиноалкилхлорида, продолжают нагревание и перемешивание 12 часов, отгоняют спирт, экстрагируют эфиром, эфирные экстракты высушивают над сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме.

Результаты элементарного анализа полученных симметричных и несимметричных сульфидов, некоторые физико-химические константы, выходы и температуры плавления их четвертичных аммониевых солей сведены в таблице.

В ы в о д ы

1. Описан новый метод препаративного получения 2-(N-пирролидил)этанол востановлением алюмогидридом лития этилового эфира сукцинимидоуксусной кислоты.

2. Предложен более короткий и в препаративном отношении более удобный, чем описанный ранее, способ получения несимметричных тиоалкан-би-, три- и тетрааммониевых соединений.

3. Синтезировано 9 симметричных и 8 несимметричных не описанных в литературе тиоалкан-би-, три- и тетрааммониевых соединений.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 10 XII 1958

Ա. Լ. ՄԵՇԵՅԱՆ Մ. Ա. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ

ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում VIII. Սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ որոշ բիտակաց-բի-, արի-

և տետրաամոնիումակաճ միացությունների սինթեզ

Ա մ փ ո փ ու մ

Պոլիմեթիլենային բիս-չորրորդային ամոնիումական աղերի բիտակացիական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ նրանց մի մասը հանդես է բերում կուրարենման հատկություններ (զդեկամեթոնիում), իսկ մյուս մասն իջեցնում է արյան ճնշումը (սեկսամեթոնիում)։

Գրականության մեջ նշված է, որ օկտամեթիլեն - 1,8-բիստրիմեթիլամոնիումլողիղի ակտիվությունը պահպանվում է նաև երկու մեթիլենային խմբերը ծծմբով փոխարինելիս։ Մյուս կողմից, ազոտի նկատմամբ α և β դիրքերում ճյուղավորված ածխածնային շղթայով թիո- և դիթիոական-բիս-ամոնիումական որոշ միացությունների մեջ մեթիլ խմբի ներմուծումը բարձրացնում է միացության ակտիվությունը։ Մյուս տեսակետից հետաքրքիր էր սինթեզել ածխածրնի ճյուղավորված շղթայով սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ թիոականբիս-, արի- և տետրաամոնիումական միացություններ և ուսումնասիրել նրանց ֆարմակոլոգիական ակտիվությունը։

Սիմետրիկ թիոականբի- և տետրաամոնիումական միացությունները սինթեզված են համապատասխան ամինասպիրտներից ստացված ամինաքլորիդները նատրիումի սուլֆիդի հետ փոխազդեցության մեջ դնելով։ Օգտագործված ամինասպիրտներից 2-(N-պիրրոլիդիլ) էթանոլի ստացումը մենք որոշեցինք իրականացնել կամ սուկցինիմիդը լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնելով մինչև պիրրոլիդին և հետո վերջինս էթիլենքլորհիդրին հետ փոխազդեցության մեջ դնելով, կամ թե սուկցինիմիդաքաջալսամեթիլ էթիլէսթերը լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնելով։ Բայց սուկցինիմիդի վերականգնման անբավարար արդյունքները մեզ ստիպեցին դիմել երկրորդ սխեմային։

Մշակել ենք 2-(N-պիրրոլիդիլ)էթանոլի ստացման նոր մեթոդ, ելնելով սուկցինիմիդաքայալաթթվի էթիլէսթերի վերականգնումից՝ լիթիումի ալլումահիդրիդով: Մյուս ամենասպիրտներն ստացել ենք գրականության մեջ հայտնի եղանակներով:

Ըստ գրականության տվյալների ոչ սիմետրիկ թիոալկան-բիս-ամոնիումական միացութիւնները սինթիզված են ամինամերկապտիդների վրա ամինաքլորիդներ ազդելով: Սակայն այս մեթոդի հնարավորութիւնները սահմանափակ են, քանի որ դիալիլամինաալիլիմերկապտաններն ստացվում են ցածր ելքերով և առանձին դեպքերում էլ (օր. դիմեթիլամինաէթիլմերկապտանի դեպքում) հնարավոր չէ նրանց բաժանել՝ ջրում լավ լուծվելու պատճառով: Հաշվի առնելով այս հանգամանքը, մենք մշակեցինք ավելի կարճ և պրկասրտիվ սոսակետից ավելի հարմար մեթոդ, ըստ որի ամինաքլորիդի քլորհիդրատը սեպիցիալի մեջ ենք դրել թիոմիդանյութի հետ և ստացված պրոդուկտի վրա նատրիումի էթիլատի ջրա-սպիրտային լուծույթի ներկայութեամբ ալիլացրել դիալիլամինաալիլքլորիդ:

Երկու մեթոդների համեմատութեան համար β -դիէթիլամինաէթիլ, α' , β' -դիմեթիլ- γ' -դիէթիլամինապրոպիլսուլֆիդն ստացել ենք նշված երկու եղանակներով էլ:

Սինթեզված և նկարագրված են նոր 9 սիմետրիկ և 8 ոչ սիմետրիկ թիոալկան-բի-, տրի- և տետրամոնիումական միացութիւններ, որոնց ֆուրմուլաները և որոշ ֆիզիկա-քիմիական հաստատունները բերված են աղյուսակում:

Բիոլոգիական հատկութիւններն ուսումնասիրելու նպատակով ստացված են նրանց քլորհիդրատները, լողմեթիլատները և լողէթիլատները:

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Fusco, V. Rosnati, F. Bovet-Nitti, D. Bovet, Rend. ist. Super sanita 14, 695 (1951) [C. A. 47, 68551 (1953)].
2. J. Fakstorp, J. Christiansen, Acta chem. Scand. 8, 346 (1954).
3. K. J. M. Andrews, F. Bergel, A. L. Morrison, J. Chem. Soc. 1948, 3483.
4. J. Fakstorp, J. Christiansen, Acta Chem. Scand. 7, 134 (1953); 8, 350 (1954).
5. B. Wright, H. G. Kolloff, J. H. Hunter, J. Am. Chem. Soc. 70, 3013 (1948).
6. K. J. M. Andrews, F. Bergel, A. L. Morrison, J. Chem. Soc. 1953, 2998.