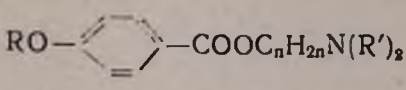
ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Բիմիական գիտություններ XIII, № 4, 1960 Химические науки

А. Л. Миджоян, А. А. Ароян и Т. Р. Овсепян

Синтез некоторых аминосоединений на базе 4-алкоксибензилхлоридов

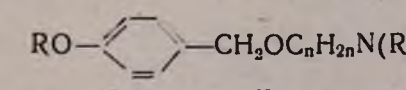
Исследования, проведенные по синтезу соединений холинолитического действия, показали, что эти свойства характерны не только для аминоэфиров двузамещенных уксусных кислот [1], но и для ряда других типов органических соединений, отличающихся по своему химическому строению от ацетилхолина. Одной из таких групп веществ являются аминоэфиры пара-алкоксибензойных кислот (I):



I

Испытание холинолитических свойств многочисленных соединений этого ряда свидетельствуют о том, что использование взамен холина аминоспиртов другого состава и строения часто приводит к усилению и удлинению продолжительности действия. Вероятно, это результат того, что производные холина и его этилового аналога подвергаются гидролизу под действием холинэстеразы быстрее, чем аминоэфиры, содержащие остатки чуждых организму аминоспиртов. Изучение степени гидролиза указанных эфиров под действием ложной и истинной холиноэстераз подтверждает такое предположение [2].

Исходя из этих данных, было интересно синтезировать соединения со структурой (II)

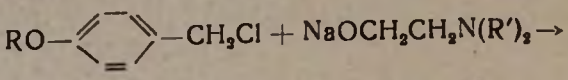


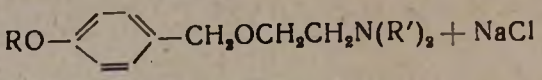
II

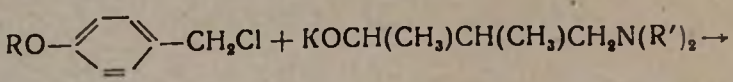
которые, сохраняя в основном все группировки соединений типа I, отличаются от них только тем, что вместо легко гидролизуемой сложноэфирной группы содержат гораздо труднее гидролизируемую группировку простого эфира.

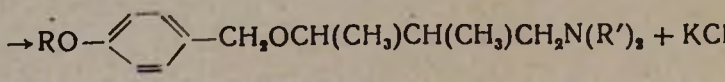
В качестве аминоспиртов были применены диметиламиноэтанол, остаток которого входит в состав ацетилхолина, его диэтиланалог и α, β-диметил-γ-диалкиламинопропанолы, производным которых является ганглерон—хлоргидрат α, β-диметил-γ-диэтиламинопропилового эфира пара-изобутоксибензойной кислоты – препарат, обладающий выраженным действием на холинореактивные системы центральной и вегетативной нервной системы.

Синтез был произведен по следующей схеме:



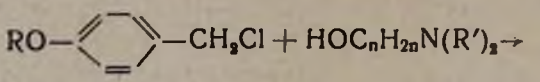


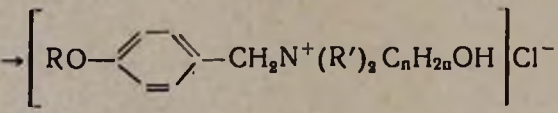




$R=CH_3$, C_2H_5, C_3H_7, изо-C_3H_7, C_4H_9, изо-C_4H_9; $R'=CH_3$, C_2H_5

Однако при этом наряду с основной реакцией, вероятно, происходит и присоединение аклоксибензилхлорида к третичному азоту аминоспирта с образованием соответствующих солей:



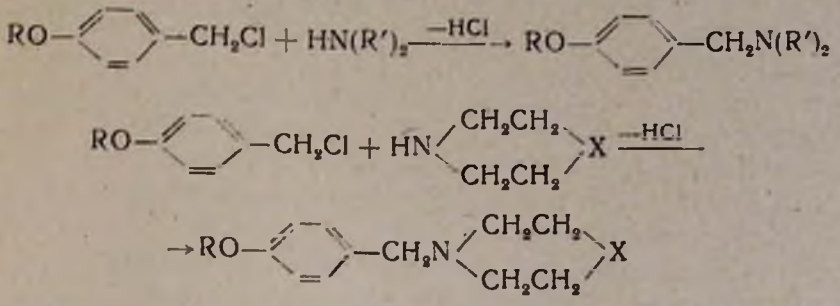


Эта побочная реакция, как и при других алкилгалогенидах, протекает значительно легче с диметиламинопроизводными. Этим и нужно объяснить небольшие выходы 4-алкоксибензилдиметиламиноалкиловых эфиров.

По-видимому, повышение температуры способствует протеканию этой реакции. Так, если взаимодействие 4-алкоксибензилхлоридов с аминоалкоголятами проводить при температуре кипения соответствующего аминоспирта, то выходы основных продуктов значительно снижаются. Поэтому для подавления указанной побочной реакции мы использовали двойное количество аминоалкоголята и взаимодействие проводили при умеренных температурах (70—80°).

Необходимые для получения аминоэфиров 4-алкоксибензилхлориды синтезировали хлорметилированием алкоксибензолов в основном по описанному ранее нами методу [3] с небольшими изменениями в деталях, позволяющими проводить синтез с большими количествами фениловых эфиров с сохранением тех же выходов конечных алкоксибензилхлоридов.

С целью испытания курареподобных и анестетических свойств взаимодействием 4-алкоксибензилхлоридов с некоторыми вторичными аминами, в том числе с пиперидином и морфолином, нами были синтезированы также N-4-алкоксибензилпроизводные этих аминов*:



$R = CH_3$, C_2H_5, C_3H_7, изо-C_3H_7, C_4H_9, изо-C_4H_9;

$R' = CH_3$, C_2H_5; $X = CH_2$, O

Согласно литературным данным, соединения аналогичной структуры представляют интерес также и в отношении их возможной утеротонической активности [5].

Все синтезированные нами соединения представляют собой бесцветные легкорастворимые в обычных органических растворителях жидкости. С целью фармакологических испытаний получены их растворимые в воде соли—хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты (таблицы 1—4).

Экспериментальная часть

4-Метоксибензилхлорид. В 750 *мл* колбу помещают 108 *г* (1 моль) анизола, 300 *мл* соляной кислоты и 100 *мл* бензола. Смесь при энергичном перемешивании охлаждают льдом и солью до 0—2° и при этой температуре пропускают ток хлористого водорода до насыщения. Затем приливают 110 *г* (1,5 моля) формалина (предварительно охлажденного), продолжая охлаждение, пропускают ток хлористого водорода еще 10—15 минут и перемешивают при комнатной температуре в течение 2-х часов. Отделяют водный слой, бензольный 3—4 раза взбалтывают с ледяной водой и сушат над прокаленным сернокислым натрием. После отгонки растворителя (лучше в вакууме водоструйного насоса) остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 94—97° (1 *мм*). Выход 67—72% теоретического количества; d_4^{20} 1,1844; n^{20}_D 1,5510.

4-Этоксибензилхлорид получен аналогично из 122 *г* (1 моль) фенетола, 300 *мл* соляной кислоты, 100 *мл* бензола и 110 *г* формалина. Реакционная смесь перемешивается при комнатной температуре

* О некоторых третичных аминах приведенной структуры упоминается в одном из американских патентов [4], однако не приводятся формулы и свойства.

в течение 2,5—3-х часов. Продукт реакции перегоняется при 102—105°/1 *мм*. Выход 67—70% теоретического количества; d_4^{20} 1,1080; n_D^{20} 1,5382.

4-Пропоксибензилхлорид. Смесь 136 *г* (1 моль) пропоксибензола, 200 *мл* соляной кислоты и 125 *мл* бензола, энергично перемешивая и охлаждая льдом и солью при 0—2°, насыщают хлористым водородом, затем приливают 110 *г* (1,5 моля) формалина, пропускают ток хлористого водорода еще 30—35 минут и перемешивают при комнатной температуре в течение 3-х часов. Дальнейшая обработка реакционной смеси—как описано выше. Продукт реакции перегоняется при 112—115°/1 *мм*. Выход 67—70% теоретического количества; d_4^{20} 1,0877; n_D^{20} 1,5300.

4-Изопропоксибензилхлорид получен аналогичным образом из тех же количеств исходных продуктов. Продукт реакции перегоняется при 110—113°/1 *мм*. Выход 68—71% теоретического количества; d_4^{20} 1,0666; n_D^{20} 1,5240.

4-Бутоксибензилхлорид. Смесь 108,8 *г* (0,8 моля) бутоксибензола, 150 *мл* соляной кислоты, 100 *мл* бензола и 120 *г* (1,6 моля) формалина при энергичном перемешивании и охлаждении льдом и солью насыщают хлористым водородом при температуре 0—2° (2—3 часа). Затем перемешивают при комнатной температуре в течение 4—5 часов и оставляют на ночь. Дальнейшую обработку реакционной смеси проводят как описано выше. 4-Бутоксибензилхлорид перегоняется при 120—123°/1 *мм*. Выход 63—66% теоретического количества; d_4^{20} 1,0572; n_D^{20} 1,5210.

4-Изобутоксибензилхлорид получен аналогичным образом из тех же количеств исходных продуктов. 4-Изобутоксибензилхлорид перегоняется при 118—122°/1 *мм*. Выход 65—67% теоретического количества; d_4^{20} 1,0577; n_D^{20} 1,5160.

4-Алкоксибензилдиалкиламиноалкиловые эфиры. В 250 *мл* трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 0,2 моля соответствующего аминоспирта, небольшими кусками вносят 0,1 *г*-ат. металлического натрия (в случае α, β-диметил-γ-диалкиламинопропанола соответствующее количество металлического калия) и нагревают до растворения последнего. Затем реакционной смеси дают охладиться до 70—80°, через капельную воронку в течение 5 минут приливают 0,05 моля 4-алкоксибензилхлорида и нагревают на водяной бане в течение 3—4-х часов. К содержимому колбы при охлаждении ледяной водой приливают 10%-ной соляной кислоты до кислой реакции на конго и экстрагируют бензолом. К водному слою при перемешивании и охлаждении приливают концентрированный раствор едкого натра до щелочной реакции и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Сначала перегоняется непрореагировавший амино-

RO—

R	R'	Выход в %	Т. кип. в °C	Давление в м.м	d_4^{20}	n_D^{20}
CH_3	CH_3	48,9	118—121	1	1,0421	1,5240
C_2H_5	CH_3	52,3	127—130	1	0,9879	1,5020
C_3H_7	CH_3	53,5	136—139	1	0,9668	1,4960
изо-C_3H_7	CH_3	52,8	132—134	1	0,9672	1,4960
C_4H_9	CH_3	54,5	147—149	1	0,9606	1,4945
изо-C_4H_9	CH_3	54,8	145—148	1	0,9554	1,4900
CH_3	C_2H_5	61,5	135—138	1	0,9818	1,4945
C_2H_5	C_2H_5	63,2	147—149	1,5	0,9677	1,4940
C_3H_7	C_2H_5	62,2	165—168	2	0,9612	1,4885
изо-C_3H_7	C_2H_5	63,7	159—162	2	0,9643	1,4900
C_4H_9	C_2H_5	66,5	172—175	2	0,9555	1,4910
изо-C_4H_9	C_2H_5	66,9	175—177	2	0,9539	1,4860

$CH_2OCH_2CH_2N(R')_2$

Таблица 1

MR_D		Анализ в %					
		C		H		N	
найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
61.45	61.24	69.02	68.86	9.00	9.15	6,56	6.69
66.70	65.86	–	69.92	–	9.48	–	6.27
71.70	70.48	70,70	70.85	9,59	9.77	6.17	5,90
71.68	70.48	70.68	70,85	10,00	9.77	6,02	5,90
76.24	75.09	71,92	71,67	10,10	10.02	5,70	5,57
76.06	75,09	71.86	71.67	10,20	10,02	5,83	5,57
70,42	70,48	70,62	70,85	9,88	9,77	6,11	5,90
75.62	75.09	72,00	71.67	9.77	10.02	5,78	5,57
79.30	79,71	72,09	72,41	9,99	10,25	5,45	5,28
79,56	79,71	72,46	72,41	10,12	10,25	5,38	5,28
84,69	84,33	73,37	73,07	10,57	10,46	5,06	5,01
84,08	84,33	72.95	73,07	10,44	10,46	4,72	5,01

RO–

R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в *м.м*	d_4^{20}
CH_3	CH_3	35,8	144—148	1	0,9803
C_2H_5	CH_3	37,4	152—156	1	0,9615
изо-C_3H_7	CH_3	39,8	158—163	1	0,9678
CH_3	C_2H_5	44,2	159—163	1	0,9677
C_2H_5	C_2H_5	44,3	162—165	1	0,9499
C_3H_7	C_2H_5	46,5	167—170	1	0,9466
изо-C_3H_7	C_2H_5	45,5	164—168	1	0,9638
C_4H_9	C_2H_5	48,1	172—176	1	0,9512
изо-C_4H_9	C_2H_5	51,2	171—175	1	0,9544

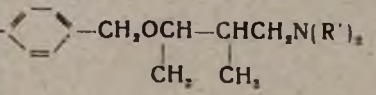
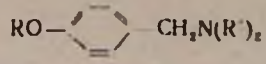


Таблица 2

n_D^{20}	MR_D		Анализ в %					
			C		H		N	
	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
1,4967	74,98	75,09	71,76	71,67	10,25	10,02	5,85	5,57
1,4900	80,07	79,71	72,52	72,41	10,14	10,25	5,39	5,28
1,4910	83,60	84,33	73,33	73,07	10,09	10,46	4,98	5,01
1,4930	83,91	84,33	73,13	73,07	10,35	10,46	4,71	5,01
1,4860	88,68	88,95	73,41	73,67	10,90	10,65	4,63	4,77
1,4860	93,26	93,57	74,23	74,22	10,64	10,82	4,86	4,55
1,4894	92,12	93,57	74,42	74,22	10,84	10,82	4,36	4,55
1,4880	97,35	98,19	74,49	74,71	11,18	10,97	4,61	4,36
1,4885	97,13	98,19	74,48	74,71	11,25	10,97	4,11	4,36



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D найдено	MR_D вычислено
CH_3	CH_3	75,7	87—89	1	0,9762	1,5100	50,612	50,362
C_2H_5	CH_3	76,3	93—94	1	0,9557	1,5020	55,339	54,980
C_3H_7	CH_3	76,8	101—103	1	0,9454	1,4983	59,959	59,598
изо-C_3H_7	CH_3	77,5	99—102	1	0,9388	1,4953	60,075	54,599
C_4H_9	CH_3	76,4	108—110	1	0,9357	1,4953	64,642	64,216
изо-C_4H_9	CH_3	78,5	120—121	1,5	0,9312	1,4920	64,579	64,216
CH_3	C_2H_5	81,2	102—103	1	0,9573	1,5020	59,572	59,598
C_2H_5	C_2H_5	82,2	107—109	1	0,9354	1,4966	64,807	64,216
C_3H_7	C_2H_5	84,5	113—115	1	0,9351	1,4936	68,860	68,834
изо-C_3H_7	C_2H_5	84,3	110—112	1	0,9198	1,4875	69,259	68,834
C_4H_9	C_2H_5	84,8	118—120	1	0,9320	1,4920	73,248	73,452
изо-C_4H_9	C_2H_5	85,9	143—144	4	0,9218	1,4880	73,554	73,452

Таблица 3

Анализ в %						Т. пл. хлоргидрата в °С
C		H		N		
найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
72,46	72,70	8,90	9,15	8,19	8,48	127—129
73,95	73,72	9,57	9,56	7,63	7,81	128—131
74,35	74,56	9,89	9,91	7,17	7,24	143—145
74,32	74,56	9,88	9,91	7,33	7,24	173—175
75,21	75,32	10,27	10,21	7,05	6,75	157—166
75,48	75,32	10,07	10,21	6,52	6,75	
74,80	74,56	10,10	9,91	7,36	7,24	126—128
75,10	75,32	10,14	10,21	6,93	6,75	—
76,23	75,98	10,31	10,47	6,52	6,33	148—149
76,24	75,98	10,39	10,47	6,48	6,33	154—156
76,36	76,56	10,48	10,71	5,99	5,95	138—140
76,26	76,56	11,01	10,71	5,80	5,95	165—168

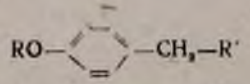
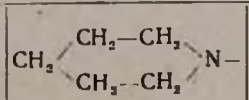
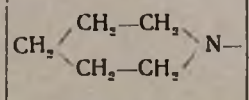
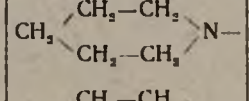
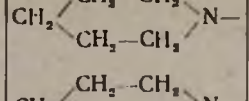
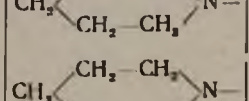
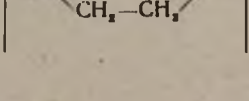
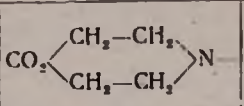
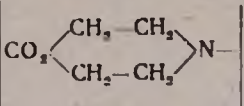
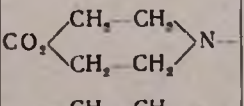
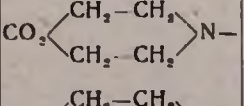
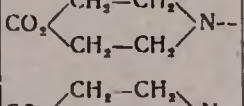
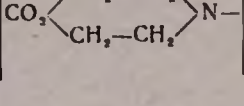


Таблица 4

R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_2^{20}	n_D^{20}	MR_D найдено	MR_D вычислено	Анализ в %: C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено	Т. пл. хлоргидрата в °С
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
CH_3		82,5	137—139	1	1,0154	1,5275	62,206	61,812	76,34	76,05	9,26	9,34	6,87	6,82	167—168
C_2H_5		84,3	143—145	1	0,9969	1,5200	66,872	66,430	76,89	76,67	9,56	9,65	6,21	6,38	137—139
C_3H_7		85,2	151—154	1	0,9837	1,5143	71,430	71,048	76,99	77,20	9,71	9,93	5,97	6,00	143—145
изо-C_3H_7		82,3	148—150	1	0,9839	1,5160	71,617	71,048	77,19	77,20	10,12	9,93	5,99	6,00	—
C_4H_9		84,4	160—163	1	0,9711	1,5124	76,491	75,666	77,88	77,68	10,17	10,19	5,80	5,66	163—169
изо-C_4H_9		81,5	160—162	1	0,9697	1,5100	76,293	75,666	77,58	77,68	10,50	10,19	5,48	5,66	129—130

1	2	3	4	5
CH_3		83,4	136—139	1
C_2H_5		85,5	141 - 143	1
C_3H_7		82,4	147 – 149	1
изо-C_3H_7		83,6	146 – 148	1
C_4H_9		84,8	152 – 155	1
изо-C_4H_9		83,3	151—154	1

6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1,0836	1,5307	59.135	59,141	69,60	69,52	7,95	8,26	6,64	6,75	208—212
1,0581	1,5222	63,803	63,812	70,66	70,55	8,84	8,65	6,58	6,33	165—167
1,0389	1,5160	68,410	68,377	71,29	71,46	9,13	8,98	6,21	5,95	145—147
1,0415	1,5184	68,504	68,377	71,30	71,46	9,20	8,98	6,21	5,95	208—210
1,0246	1,5150	73,385	72,995	72,06	72,26	9,20	9,30	5,69	5,61	174—176
1,0224	1,5110	73,061	72,995	71,98	72,26	9,45	9,30	5,54	5,61	218—219

спирт, а затем после небольшой промежуточной фракции отгоняется соответствующий 4-алкоксибензилдиалкиламиноалкиловый эфир.

Некоторые физико-химические данные, характеризующие синтезированные соединения, приведены в таблицах 1, 2.

4-Алкоксибензилдиалкиламины. В колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 0,1 моля 4-алкоксибензилхлорида, 30 *мл* бензола и при охлаждении приливают 0,25 моля вторичного амина (в случае диметиламинопроизводных применяют соответствующее количество бензольного раствора диметиламина). Смесь оставляют на ночь, затем нагревают на водяной бане в течение 3—4-х часов, после чего обрабатывают 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции на конго и отделяют бензольный слой. К водному слою при перемешивании и охлаждении приливают концентрированный раствор едкого натра до щелочной реакции и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Аналогичным образом были получены 1-(пара-алкоксибензил)-пиперидины и 4-(пара-алкоксибензил)морфолины.

Некоторые физико-химические данные, характеризующие синтезированные соединения, приведены в таблицах 3,4.

Выводы

1. Взаимодействием 4-алкоксибензилхлоридов с алкоголятами некоторых аминоспиртов синтезирован 21 4-алкоксибензилдиалкиламиноалкиловый эфир.

2. Взаимодействием 4-алкоксибензилхлоридов с диметил- и диэтиламинами, а также с пиперидином и морфолином синтезировано 24 третичных амина.

3. С целью фармакологического изучения и характеристики синтезированных соединений получены их хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 15 V 1960

Ա. Լ. Մինջոյան, Հ. Ա. Հարոյան և Թ. Ռ. Հովսեփյան

ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԻՆԱՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ 4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼՔԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ՀԻՄՔԻ ՎՐԱ

Ամփոփում

Թոլինալիտիկ ազդեցություն ունեցող միացությունների սինթեզի հետազոտությունները ցույց են տվել, որ այդ հատկությունները բնորոշ են ոչ միայն երկտեղակալված քացախաթթուների ամինաէսթերների համար, այլև օրգանական մի շարք ուրիշ միացությունների համար, որոնք իրենց քիմիական կառուցված քով տարբերվում են ացետիլխոլինից։ Այդ տիպի միա-

ցությունների խմբին են պատկանում պարաալկօքսիբենզոլական թթվի ամինաէսթերները։ Այդ շարքի միացությունների խոլինալիտիկ ազդեցության փորձարկումները վկայում են այն մասին, որ խոլինի փոխարեն ուրիշ բաղադրության և կառուցվածքի ամինոսպիրտների օգտագործումը հաճախ հանգեցնում է ազդեցության ուժեղացման և տևողության երկարացման։

Ելնելով այս տվյալներից հետաքրքիր էր սինթեզել պարա-ալկօքսիբենզիլդիալկիլամինաալկիլեթերներ։ Իբրև ամինասպիրտային բաղադրիչներ օգտագործել ենք դիմեթիլամինաէթանոլը, որի մնացորդը մտնում է ացետիլխոլինի բաղադրության մեջ, նրա դիէթիլ անալոգը և α,β-դիմեթիլ-γ-դիալկիլամինապրոպանոլները, որոնց ածանցյալն է հանդիսանում գանգլերոնը։

Կուրարեանման և անէսթեզիալի հատկությունների փորձարկման նպատակով 4-ալկօքսիբենզիլքլորիդների և մի քանի երկրորդային ամինների՝ այդ թվում նաև պիպերիդինի ու մորֆոլինի փոխազդեցությունից, ստացել ենք մի շարք 4-ալկօքսիբենզիլամիններ։ Ընդամենը սինթեզել ենք 21 4-ալկօքսիբենզիլդիալկիլամինաալկիլեթերներ և 24 երրորդային ամիններ, ինչպես նաև նրանց քլորհիդրատները, յոդմեթիլատները և յոդէթիլատները։

Սինթեզված միացությունների որոշ ֆիզիկա-քիմիական հաստատունները բերված են 1—4 աղյուսակներում։

ЛИТЕРАТУРА

1. *А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, О. Е. Гаспарян*, ДАН АрмССР 18, 11 (1954); *А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиян, О. Е. Гаспарян, Э. Р. Багдасарян*, там же, 18, 79, 129 (1954); 19, 19, 93 (1954); 19, 143 (1955).
2. *А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян*, Ганглерон и опыт его клинического применения. Ереван, АН АрмССР, 1959, 13; *А. Л. Мнджоян, Л. В. Гюльбудагян*, Изв. АН АрмССР, ФМЕТ 9, 37 (1956).
3. *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян*, Научные труды ЕГУ 36, 21 (1952).
4. *R. Hiltmann*, пат. США, 2, 783, 277 (1957) [C. A. 51, 10571g (1957)].
5. *Z. Arnold, K. Hejno*, Collection Czechosl. Chem. C. 20, 567 (1955); *Z. Votava, J. Podvolova*, Physiol. Bohemoslov. 3, 426 (1954) [C. A. 51, 18344a (1957)].