

А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян и О. Е. Гаспарян

Исследования в области производных двухосновных карбоновых кислот

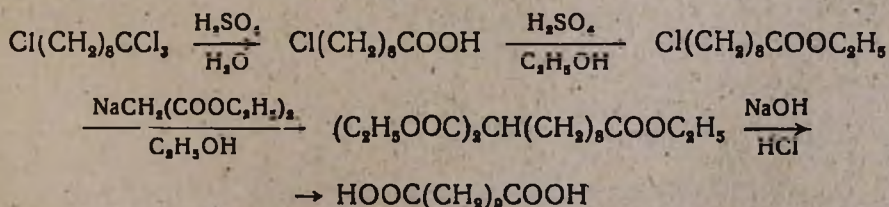
Сообщение XXIV. Некоторые диалкиламиноалкиловые эфиры 1,9-нонан- и 1,10-декандикарбоновых кислот

Согласно ранее установленным данным [1], в ряду четвертичных аммониевых солей диметиламиноэтиловых эфиров двухосновных карбоновых кислот от щавелевой до себаценовой по мере удлинения углеродной цепи в кислотной части молекулы отмечаются изменения биологической активности; в то время, как курареподобный эффект, достигая максимума в случае янтарной кислоты, постепенно убывает с удлинением углеродной цепи кислот, возбудимость дыхания возрастает и достигает максимума у производных пробковой кислоты [2]. Было показано также заметное влияние изменения состава и строения аминокислотной части молекулы. Так, часто с удлинением или разветвлением цепи аминокислотного остатка курареподобная активность снижается, однако длительность действия намного возрастает [3]. При этом создается возможность получения более избирательно действующих препаратов.

С целью дальнейшей проверки вышеизложенного и изучения влияния дальнейшего удлинения полиметиленовой цепи кислот и изменения строения аминокислотной части молекулы нами были получены некоторые диалкиламиноалкиловые эфиры 1,9-нонан- и 1,10-декандикарбоновых кислот общей формулы $\text{ROOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$ ($n=9,10$). Значение радикала R, а также некоторые физико-химические константы полученных аминокислотных эфиров приведены в таблицах 1 и 2.

Аминокислотные эфиры—маслообразные жидкости были получены взаимодействием хлорангидридов кислот и соответствующих аминокислот в среде абсолютного бензола.

Синтез 1,9-нонандикарбоновой кислоты осуществлен из 1,1,1,9-тетрахлорнонана по нижеследующей схеме:



Получение 1-хлорнонанаовой кислоты осуществлено по известному методу [4], последующие же стадии проведены аналогично синтезу азелаиновой кислоты из 1-хлоргептановой кислоты [5].

Синтез декандикарбоновой кислоты осуществлен общеизвестным методом—омылением ее динитрила соляной кислотой. α -Метил-, α,β -диметил-, β,β -диметил-, γ -диалкиламинопропанола, а также α -метил- β -диалкиламиноэтанола получены восстановлением соответствующих аминокетонов и аминокальдегидов по ранее описанным методам [6]. Синтез γ -диалкиламинопропанолов с хорошими выходами осуществлен нами восстановлением этиловых эфиров диалкиламинопропионовых кислот алюминогидридом лития в среде абсолютного эфира.

Для фармакологических испытаний были получены йодметилаты и йодэтилаты полученных аминокэфиров в среде сухого ацетона с дальнейшей перекристаллизацией из этилового спирта.

Предварительные данные фармакологических испытаний, проведенных в отделе фармакологии нашего института Медникяном и Геворкяном, показали, что курареподобная активность у аналогов дитилина с удлинением полиметиленовой цепи кислот снижается, однако при полной кураризации наблюдается также частичное подавление дыхания

Данные дальнейших исследований будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

9-Хлорнонановая кислота была получена сернокислотным гидролизом 1,1,1,9-тетрахлорнонана (т. кип. $130-140^\circ/5$ мм) по известному методу [4]. Была собрана фракция, кипящая при $155-160^\circ/5$ мм. Выход составлял 53,7% от теории, d_4^{20} 1,0804, n_D^{20} 1,4595. MR_D найдено 48,866, вычислено 50,283.

В литературе указаны [4] т. кип. $164-166/7,5$ мм, n_D^{25} 1,4588, n_D^{36} 1,4540.

Этиловый эфир 9-хлорнонановой кислоты. Смесь 100 г (0,51 моля) 9-хлорнонановой кислоты, 1 л абсолютного этилового спирта и 20 мл концентрированной серной кислоты кипятилась 12 часов, спирт отгонялся, остаток в колбе нейтрализовывался водным раствором углекислого натрия, экстрагировался эфиром, высушивался над обезвоженным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме; т. кип. $138-142^\circ/3$ мм, выход 74—80 г или 64,6% от теории; n_D^{20} 1,4420, d_4^{20} 1,0026. MR_D найдено 58,10, вычислено 59,51. Литературные данные: n_D^{20} 1,4434, d_4^{20} 0,9854.

Найдено %: С 59,66; Н 9,44

$C_{11}H_{21}ClO_2$. Вычислено %: С 59,84; Н 9,52.

Этиловый эфир α -карбэтоксинонандикарбоновой кислоты получен взаимодействием диэтилового эфира малоновой кислоты и этилового эфира 9-хлорнонановой кислоты по методу Несмеянова и Захаркина [5], описанному для получения этилового эфира α,ω -карб-

этоксигептандикарбоновой кислоты. Выход 52,5%, т. кип. 180—5°/2 мм, d_4^{20} 1,0241, n_D^{20} 1,4405. M_{R_D} найдено 88,471, вычислено 89,186.

1,9-Нонандикарбоновая кислота. Смесь 18 г этилового эфира α -карбэтоксинонандикарбоновой кислоты и 120 мл 18%-ной соляной кислоты кипятилась в течение четырех часов, затем при уменьшенном давлении производилось упаривание. Остаток нагревался при 180—190° в течение 30 минут до прекращения выделения углекислого газа. По охлаждении кислота закристаллизовывалась. После перекристаллизации из горячей воды т. пл. 110—111°. Выход 9—10 г или 81—82% от теории.

Хлорангидрид нонандикарбоновой кислоты. Смесь 10 г 1,9-нонандикарбоновой кислоты и 15 г (20%-ный избыток) хлористого тионила оставлялась на ночь, затем нагревалась на водяной бане 7 часов. После отгонки избытка хлористого тионила остаток перегонялся в вакууме, т. кип. 155—158°/3 мм, выход 10 г или 81,4% от теории.

Этиловый эфир β -диэтиламинопропионовой кислоты. В литровую круглодонную колбу помещалось 136,5 г этилового эфира β -хлорпропионовой кислоты и при охлаждении колбы ледяной водой и встряхивании постепенно приливалось 187 г (2,5 моля) диэтиламина. После прибавления 3 г йодистого натрия реакционная смесь кипятилась на водяной бане 18 часов. После охлаждения отфильтровывалась от хлоргидрата диэтиламина. Соединенные эфирные экстракты обрабатывались 2-н. соляной кислотой до кислой реакции на конго. К воднокислому слою добавлялся сухой углекислый калий до щелочной реакции. Выделившийся при этом этиловый эфир диэтиламинопропионовой кислоты экстрагировался эфиром, высушивался над углекислым натрием, эфир отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме; т. кип. 81—82°/10 мм, выход 157 г или 90,7% от теории.

Диметиламинопропиловый эфир нонандикарбоновой кислоты. Смесь 5 г хлорангидрида нонандикарбоновой кислоты, 5 г диметиламинопропанола и 75 мл абсолютного бензола кипятилась 12—16 часов (температура бани 110—115°), обрабатывалась водным раствором карбоната калия, экстрагировалась бензолом, высушивалась сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме; т. кип. 218—220°/2 мм, выход 5,7 г или 75% от теории.

Динитрил декандикарбоновой кислоты. Смесь 234 г (0,71 моля) дибромдекана-1,10, 600 мл 95%-ного этилового спирта и раствора 163 г (2,6 моля) цианистого калия в 250 мл воды кипятилась на водяной бане 10 часов. Спирт отгонялся, а выделившийся маслянистый слой экстрагировался бензолом, промывался 50 мл 10%-ного раствора едкого натра, высушивался над сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме; т. кип. 167—170°/3 мм, выход 70 г или 94,8% от теории.

Декандикарбоновая кислота. Смесь 70 г динитрила декандикарбоновой кислоты и 205 г 34%-ной соляной кислоты кипятилась в течение одного часа, затем прибавлялось 180 мл воды и кипячение

$\text{ROOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$

Таблица 1

R	Выход в %	Т. кип. в °C	Давление в мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		А н а л и з в %						Т. пл. Подмет- латов в °C
						вычислено	найдено	C		H		N		
								вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂	47,8	205—207	5	0,9744	1,4510	101,13	99,06	63,68	63,72	10,61	10,78	7,82	7,49	178—180
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂	52,6	227—230	6	0,9534	1,4540	119,60	117,76	66,66	66,98	11,11	11,40	6,76	6,99	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH CH ₃	81,8	205—207	4	0,9537	1,4477	110,37	109,44	65,28	65,06	10,88	11,09	7,25	7,10	178—179
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH CH ₃	66,8	222—224	5	0,9331	1,4490	127,84	127,23	67,87	67,96	11,31	11,39	6,33	6,58	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	75,0	218—220	2	0,9539	1,4445	110,13	108,55	65,31	65,33	11,47	10,88	7,25	7,48	166—167
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	87,3	245—247	3	0,9443	1,4510	128,60	126,21	67,87	68,22	11,08	11,33	6,10	6,26	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH CH ₃	74,0	208—210	3	0,9440	1,4550	119,60	119,17	66,66	66,92	11,11	11,12	6,78	6,86	—
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH CH ₃	47,3	215—217	3	0,9310	1,4515	138,07	136,23	68,93	68,17	11,47	11,71	5,94	5,34	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH—CH CH ₃ CH ₃	61,4	230—232	4	0,9374	1,4500	128,83	126,88	67,87	67,63	11,31	11,24	6,33	6,27	—
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH—CH CH ₃ CH ₃	42,3	239—241	3	0,9295	1,4515	147,31	144,60	69,79	70,18	11,64	11,19	5,62	5,43	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	77,7	190—191	2	0,9381	1,4500	128,84	126,79	67,87	67,91	11,31	11,19	6,33	6,37	171—172
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	50,0	221—222	3	0,9283	1,4535	147,31	145,35	69,87	69,67	11,86	11,51	5,62	5,89	—
[(CH ₃) ₂ NCH ₂] ₂ CH	46,1	239—241	3	0,9545	1,4535	137,14	133,92	63,83	63,72	11,06	11,40	11,91	11,94	224—225
[(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂] ₂ CH	37,3	260—263	3	0,9349	1,4570	174,08	169,87	68,04	67,96	11,68	11,06	9,62	9,77	—

Элементарный анализ полученных соединений проведен сотрудниками отдела органического анализа нашего института С. Н. Тонаканьян и Р. А. Мегроян

R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		Анализ в %						Т. пл. подсти- латов в °С
						вычислено	найдено	С		Н		N		
								вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂ CH ₂ CH CH ₃	63,0 53,2 61,8	212—215 238—240 210—212	4 4 2	0,9601 0,9431 0,9403	1,4524 1,4530 1,4465	104,73 124,22 114,96	105,75 122,81 113,73	64,79 67,29 66,00	64,46 67,48 65,83	10,75 11,21 10,99	10,88 11,45 10,83	7,53 6,70 7,00	7,87 6,54 6,96	168—170 — 199 201
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH CH ₃	45,5	245—247	5	0,9397	1,4510	133,44	130,85	69,07	68,70	11,40	11,62	6,14	5,87	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH CH ₃	66,7 74,5 54,3	235—237 250—252 220—222	3 2 5	0,9545 0,9419 0,9329	1,4494 1,4528 1,4520	114,75 133,22 124,22	112,65 131,49 123,76	66,00 68,42 67,04	65,70 68,61 67,28	11,00 11,40 11,21	10,71 11,11 10,92	7,00 6,35 6,54	7,35 6,12 6,38	158—160 — —
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH CH ₃	65,4	255—258	5	0,9310	1,4700	142,69	140,44	69,42	69,09	11,57	11,78	5,78	6,55	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH—CH CH ₃ CH ₃	55,0	230—232	5	0,9316	1,4510	133,46	131,99	68,42	68,50	11,40	11,27	6,14	5,93	—
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH—CH CH ₃ CH ₃	62,8	245—247	5	0,9285	1,4520	151,93	149,90	70,31	70,36	11,71	11,93	5,46	5,26	—
(CH ₃) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₃ (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₃ [(CH ₃) ₂ NCH ₂]CH [(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂]CH	61,7 65,0 49,4 40,0	245—247 246—248 225—227 245—247	3 1 2 2	0,9301 0,9321 0,9460 0,9411	1,4560 1,4570 1,4547 1,4594	133,44 151,93 141,10 178,04	132,08 149,80 138,50 174,00	68,42 70,31 64,19 68,22	68,29 70,52 64,31 68,11	11,40 11,71 11,11 11,70	11,78 12,00 10,81 11,74	6,14 5,46 11,52 9,21	5,85 5,43 11,66 9,21	205—207 — 232—233 192—193

продолжалось шесть часов. После охлаждения было прибавлено 200 мл воды. Выделившаяся кислота отфильтровывалась и промывалась холодной водой. После высушивания выход составлял 80 г или 95,5% от теории.

Хлорангидрид декандикарбоновой кислоты был получен действием на кислоту хлористого тионила; т. кип. 153—155°/3 мм; выход 81,8% от теории.

В ы в о д ы

1. Взаимодействием хлорангидридов 1,9-нонан- и 1,10-декандикарбоновых кислот с диалкиламинопропанолами получено 28 не описанных в литературе аминозфиров.

2. Данные предварительных фармакологических испытаний четвертичных аммониевых солей полученных аминозфиром свидетельствуют о снижении курарепоподобной активности соединений при удлинении полиметиленовой цепи в молекуле.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 28 X 1961

Օ. Լ. ՄԵՆԶՅԱՆ, Ն. Լ. ՄԵՆԶՅԱՆ և Օ. Ե. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՐԿՀԻՄՔԱՆԻ ԿԱՐԲՈՆԱԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XXIV: 1,9-նոնան- և 1,10-դեկաներկարբոնաթթուների մի քանի,
դիալկիլամինապոլիլային էսթերները

Ա մ փ ո փ ու մ

Ի նկատի ունենալով այն հանգամանքը, որ երկհիմքանի կարբոնաթթուների դիալկիլամինաէթիլային էսթերների չորրորդային ամոնիակային աղերի շարքում թթվային մասի ածխածնային շղթայի երկարացման հետ միասին, սկսած օքսալաթթվից մինչև սեբացիանաթթուն, նկատվում է այդ միացութունների բիոլոգիական ազդեցության օրինաչափ փոփոխություն, և այդ շղթայի հետագա երկարացման պայմաններում ստացվող միացութունների հատկութունները պարզելու նպատակով սինթեզվել են 1,9-նոնան և 1,10-դեկան դիկարբոնաթթուների մի քանի դիալկիլամինապոլիլ էսթերների չորրորդային ամոնիակային աղերը համապատասխան ամինասպիրտների ու թթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցության ճանապարհով:

Ստացված միացութունների նախնական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրութունների տվյալներն ասում են այն մասին, որ թթվային մասի շղթայի երկարացման հետ միասին նկատվում է այդ միացութունների կուրարենման ազդեցության նվազում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Синтез дитидина и некоторых его аналогов. АН АрмССР, Ереван, 1957, 8.
2. Р. С. Рыболовлев, Дитидин и опыт его клинического применения. АН АрмССР, Ереван 1957, 29.
3. А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Дитидин и опыт его клинического применения. АН АрмССР, Ереван, 1957, 16.
4. P. M. Joys, W. E. Hanford, J. Harmon, J. Am. Chem. Soc. **70**, 2529 (1948).
5. А. Н. Несмеянов, Л. И. Захаркин, Изв. АН СССР, ОХН 1955, 224.
6. А. Л. Мнджоян, Материалы к синтезу новых анестезирующих средств. АН АрмССР, Ереван, 1942, 200.