

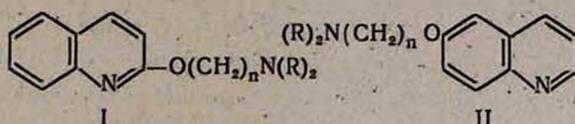
А. Л. Мнджоян, Т. Р. Овсепян и А. А. Ароян

## Исследования в области производных хинолина

Сообщение II. Синтез некоторых аминоэфиров 2-оксипипидина

Антималарийные и анестетические свойства производных хинолина известны давно, однако исследования в ряду хинолина в области биологически активных соединений не ограничиваются только синтезом противомаларийных и анестетических препаратов. За последние годы в литературе встречаются работы по синтезу производных этого гетероцикла, проявляющих симпатиколитическое и аналитическое действие.

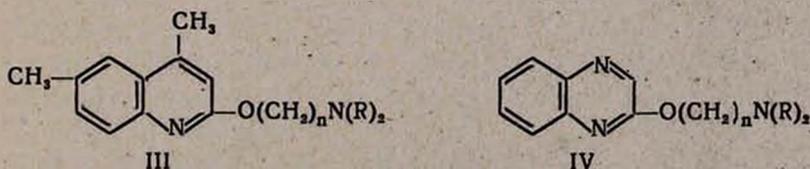
По аналогии с веществами типа  $ArO(CH_2)_nN(R)_2$  Гааном [1] были синтезированы диалкиламиноалкиловые эфиры 2- и 6-оксихинолинов:



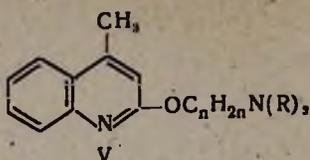
симпатиколитические свойства которых не представляют интереса. Почти все соединения этого ряда обладали аналептическими свойствами, а некоторые из них действовали раздражающе на дыхательный центр.

Исследование свойств этой группы веществ показало, что характер заместителей в аминогруппе не влияет на фармакологические, в частности аналептические свойства, но положение окси-группы является важным фактором для обеспечения максимального симпатиколитического действия.

В патентной литературе [2] сообщается о спазмолитических свойствах аминоэфиров 4,6-диметил-2-оксихинолина (III). Некоторые хиноксалиновые аналоги соединений типа IV предотвращают биосинтез холестерина в организме в концентрации  $10^{-3}$  М [3]:

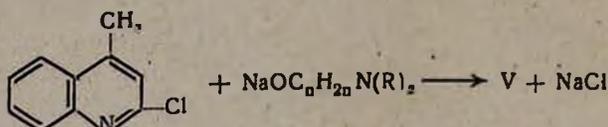


На основании этих данных представляло интерес получить соединения с общей формулой (V):



которые сохраняли бы основные группировки типа I, но являлись производными лепадина.

Синтез соединений был осуществлен по следующей схеме:



Реакция проводилась в среде толуола. При применении вторичных аминспиртов для получения аминоалкоголятов был использован металлический калий.

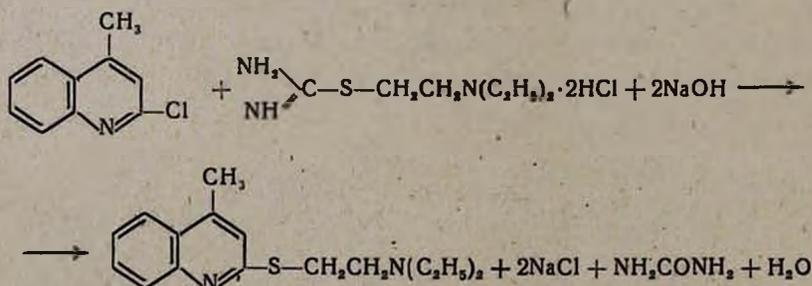
Исходный 2-хлорлепадин с 89—92% -ным выходом был синтезирован взаимодействием 2-оксилепадина с хлорокисью фосфора [5]. 2-Оксилепадин получен циклизацией ацетоацетанилида в присутствии серной кислоты [5].

В качестве аминспиртовых компонентов были применены: диалкиламиноэтанола,  $\alpha$ -метил- $\gamma$ -диалкиламинопропанола,  $\alpha, \beta$ -диметил- $\gamma$ -диалкиламинопропанола,  $\beta, \beta$ -диметил- $\gamma$ -диалкиламинопропанола, тетраалкилдиаминоизопропанола, пиперидино- и морфолиноэтанола. Аналогичным образом был синтезирован также диэтиламиноэтилмеркаптоэтиловый эфир 2-оксилепадина.

Мы попытались синтезировать аминоэфиры 2-оксилепадина взаимодействием натриевого производного последнего с диалкиламиноалкилхлоридами в среде абсолютного этанола. Однако выходы аминоэфиров оказались очень низкими.

С целью выяснения влияния серы на фармакологические свойства соединений в случае замены эфирного кислорода на серу был синтезирован сернистый аналог диэтиламиноэтилового эфира 2-оксилепадина.

Синтез проведен по следующей схеме:



Попытка синтеза 2-(диэтиламиноэтилмеркапто)-лепидина взаимодействием диэтиламиноэтилхлорида с хлористоводородной солью S-(4-метилхинолил-2)-изотиомочевинной не дала положительных результатов.

Синтезированные аминокэфиры 2-оксилепидина представляют собой светло-желтые маслообразные жидкости, хорошо растворимые в обычных органических растворителях. Некоторые из них при длительном стоянии кристаллизуются.

С целью фармакологических испытаний получены их соли—хлоридаты, йодметилаты и йодэтиллаты.

### Экспериментальная часть

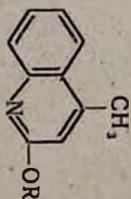
*Диалкиламиноалкиловые эфиры лепидина.* В смесь 0,2 моля соответствующего аминок спирта и 50 мл абсолютного толуола небольшими кусочками вносят 0,065 г-ат. металлического натрия (в случае вторичных аминок спиртов соответствующее количество металлического калия) и нагревают до растворения последнего. Затем к реакционной смеси добавляют 0,05 моля 2-хлорлепидина и нагревают на водяной бане в течение 5–6 часов. Содержимое колбы охлаждают ледяной водой и приливают 10%-ной соляной кислоты до кислой реакции на конго. Отделяют толуольный слой, к водному при перемешивании и охлаждении приливают 30%-ный раствор едкого натра до сильно-щелочной реакции. Выделившееся масло экстрагируют эфиром, эфирный экстракт высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме. Сначала перегоняется непрореагировавший аминок спирт, а затем соответствующий диалкиламиноалкиловый эфир 2-оксилепидина.

Данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы синтезированных соединений приведены в таблице.

*2-Диалкиламинометилмеркаптолепидин.* Смесь 18,6 г (0,075 моля) хлористоводородной соли S-(диэтиламиноэтил)-изотиомочевинны, 8,8 г (0,05 моля) 2-хлорлепидина и 50 мл спирта при перемешивании нагревают на водяной бане 10–15 минут (до растворения), затем из капельной воронки в течение 15 минут приливают 12 г едкого натра, растворенного в смеси 35 мл воды и 65 мл этанола. Нагревание на кипящей водяной бане и перемешивание продолжают в течение 10–12 часов; отгоняют этанол, а остаток экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. 2-Диэтиламиноэтилмеркаптолепидин перегоняется при 183–185°/3 мм. Выход 9,2 г или 67,1% теоретического количества.

Найдено %: С 70,29; Н 8,28; N 9,91

$C_{16}H_{22}N_2S$ . Вычислено %: С 70,03; Н 8,08; N 10,18.



R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	MRD		А н а л и з в %				Т. пл. солей в °С						
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	Хлор-гидратов	Подме-гидратов	Колдти-латов				
													С	Н	в %	Н
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	60,8	151—153	3	1,0637	1,5670	70,73	71,16	73,28	73,01	7,63	7,87	12,03	12,16	—	199—201	208—210
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	77,3	178—179	3	1,0648	1,5720	79,83	80,39	74,78	74,38	8,26	8,58	11,07	10,84	148—150	191—193	126—128
$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	89,1	164—168	2	1,0259	1,5500	80,22	80,39	74,25	74,38	8,60	8,58	10,54	10,84	—	178—180	156—160
$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	78,3	182—184	3	1,0200	1,5440	88,62	89,63	75,26	75,47	8,94	9,15	9,61	9,78	145—147	—	—
$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	88,2	172—174	2,5	1,0188	1,5430	84,15	85,01	74,69	74,95	9,05	8,86	9,93	10,28	133—135	132—134	184—186
$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	73,3	192—194	3	1,0307	1,5452	92,17	94,25	75,90	75,95	9,40	9,39	9,36	9,03	—	—	—
$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	73,5	191—193	3	Т. пл. 55—57°		75,21	74,95	8,59	8,88	10,37	8,88	10,37	10,28	148—150	159—160	152—154
$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	53,3	192—195	3	1,0260	1,5445	92,51	94,25	76,02	75,95	9,06	9,39	9,05	9,03	180—182	154—156	—
$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	75,0	171—173	1	1,0251	1,5470	88,89	88,95	71,04	71,04	8,60	8,76	14,60	14,62	194—195	214—215	179—181
$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	58,4	204—206	5	1,0038	1,5327	106,15	107,43	73,17	73,42	9,43	9,67	12,52	12,23	—	134—135	175—177
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$	80,8	201—203	0,5	1,1286	1,5782	80,09	79,84	70,40	70,56	7,31	7,07	10,21	10,29	190—191	144—147	—
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$	86,6	192—194	1	1,0755	1,5680	82,81	82,81	75,40	75,51	8,25	8,19	10,78	10,36	173—174	188—189	169—170
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	49,0	184—187	2	Т. пл. 215—216°		67,83	67,91	7,97	7,97	8,23	8,23	8,93	8,79	217—220	—	—

\* В азерб. и канском патенте [4] указывается о получении этого соединения, однако способ синтеза и физико-химические свойства не приведены

## Выводы

1. Взаимодействием диалкиламиноалкоголятов с 2-хлорлепидином синтезированы 13 аминокэфиров 2-оксилепидина.

2. Взаимодействием хлористоводородной соли S-(диэтиламиноэтил)-изотиомочевины с 2-хлорлепидином синтезирован 2-(диэтиламиноэтилмеркапто)-лепидин.

С целью испытания биологической активности синтезированные аминокэфиры переведены в водорастворимые соли—хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 12 XII 1961

Ս. Լ. ՄԱՋՐՅԱՆ, Թ. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ և Հ. Ս. ՀԱՐՈՅԱՆ

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԽԻՆՈՒԽՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում 11: 2-Օքսիլեպիդինի մի քանի ամինաթերմերի սինթեզը

### Ա մ փ ո փ ու մ

Խինուխի մի շարք ածանցյալների հակամալարիակալն և անէսթետիկ հատկությունները հայտնի են վաղուց: Սակայն բիոլոգիապես ակտիվ նյութերի սինթեզի գործում խինուխի օղակի կիրառությունը միայն դրանով չի սահմանափակվում:

Սինթեզված են 2- և 6-օքսիլեպիդինների դիալկիլ-ամինալկիլ-էթերներ, որոնք դրսևորում են սիմպատիկալիտիկ և անալգետիկ հատկություններ: Նրանցից մի քանիսը շնչառական կենտրոնի գրգռիչներ են հանդիսանում:

Ելնելով այս ուղյակներից, հետաքրքիր էր սինթեզել 2-օքսիլեպիդինի դիալկիլամինալկիլ-էթերներ: Իբրև ամինապիրտալին բաղադրիչների օդադորով ենք դիէթիլամինաէթանոլները, α-մեթիլ-, α, β-դիմեթիլ-, β, β-դիմեթիլ-γ-դիալկիլամինապիրտալինները, տետրաալկիլդիամինադոպրոպանոլները և դիէթիլամինաէթիլմերկապտաէթանոլ:

Որպեսզի հետևենք, թե ինչ ձևով են փոփոխվում այդ միացությունների ֆարմակոլոգիական հատկությունները էթերալին թթվածինը ծծումբով փոխարինելու դեպքում, մենք սինթեզել ենք 2-օքսիլեպիդինի դիէթիլամինաէթիլ-էթերի ծծմբալին անալոգը:

Ընգամենը սինթեզել ենք 14 2-լեպիդիլդիալկիլամինալկիլ-էթերներ, ինչպես նաև նրանց քլորհիդրատները, լողմեթիլատները և լողէթիլատները: Սինթեզված միացությունների որոշ ֆիզիկա-քիմիական հատկությունները բերված են աղյուսակում:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. V. Hahn, Archlv Kem. 20, 73 (1948).
2. Швейц. пат. 251,021 (1948) (Cl 116h) [C. A. 43, 7974c (1949)].
3. R. N. Castle, M. Onda, J. Org. Chem. 28, 954 (1961).
4. Амер. пат. 1,572,768 [C. A. 20, 13C4<sup>9</sup> (1926)].
5. Синтезы орг. препаратов 3. ИЛ, Москва, 1952, 4:0, 304.