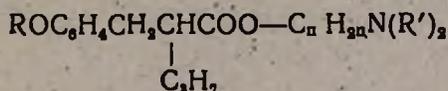


О. Л. Мвджоян, Э. Р. Багдасарян

Исследования в области производных замещенных уксусных кислот

Сообщение XXIII. Некоторые диалкиламиноалкиловые эфиры
n-алкоксибензилпропилуксусных кислот

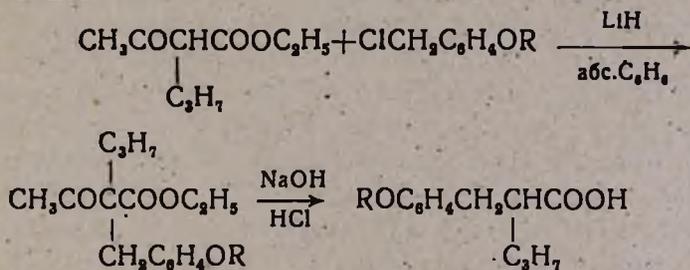
Настоящая работа является продолжением исследований в области синтеза и биологического изучения аминокэфиров двузамещенных уксусных кислот. С целью выяснения влияния введения алкоксильных групп на спазмолитическую активность диалквляминоалкиловых эфиров бензилалкилуksусных кислот [1] нами синтезированы аминокэфиры следующего строения:



R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, изо-C₃H₇, изо-C₄H₉, изо-C₅H₁₁;

R' = CH₃, C₂H₅; n = 2, 3

Синтез аминокэфиров осуществлен взаимодействием а) хлорангидридов кислот с диалкиламиноэтанолами и б) диэтиламинопропилхлорида с соответствующими кислотами в изопропиловом спирте. Получение *n*-алкоксибензилалкилуksусных кислот осуществлено по следующей схеме:



Пропилацетоуксусный эфир получен по описанному для бутилацетоуксусного эфира способу [2].

Учитывая, что *n*-алкоксибензилхлориды в присутствии алкоголята натрия реагируют также с этиловым спиртом, образуя *n*-алкоксибензилэтиловые эфиры [3], взаимодействие этиловых эфиров пропил-ацетоуксусных кислот с алкоксибензилхлоридами проводилось в среде сухого бензола в присутствии гидрида лития в токе сухого азота. Применение гидрида лития в качестве конденсирующего средства было осуществлено впервые [4] при алкилировании цианистого бензила. Попытка тех же авторов использовать в качестве щелочного конден-

сирующего агента гидрид лития при получении дифенилалкилукусных кислот из дифенилукусных кислот не привела к положительным результатам; поэтому введение второго заместителя, т. е. *n*-алкоксибензильного радикала, мы пытались осуществить непосредственно алкилированием пропилацетоукусного эфира. Опыты показали, что при этом удается получить пропил-*n*-алкоксибензилацетоукусные эфиры с выходами порядка 67—70%. *n*-Алкоксибензилхлориды были получены хлорметилированием алкоксибензолов по описанному в литературе методу [5]. Синтезированные замещенные ацетоукусные эфиры подвергались кислотному расщеплению едким натром с образованием *n*-алкоксибензилпропилукусных кислот с хорошими выходами. Действием хлористого тионила в среде сухого хлороформа кислоты переводились в хлорангидриды, которые затем вводились в реакцию с аминоспиртами. Полученные аминоэфиры являются маслообразными веществами, хорошо растворимыми в органических растворителях. Выходы и некоторые физико-химические константы синтезированных этиловых эфиров дизамещенных ацетоукусных кислот, *n*-алкоксибензилпропилукусных кислот, а также их хлорангидридов и аминоэфиров приведены в таблицах 1—6*.

В экспериментальной части приводится получение *n*-метоксипроизводного. Аналогично были синтезированы все описанные соединения.

Результаты фармакологических исследований будут опубликованы отдельно.

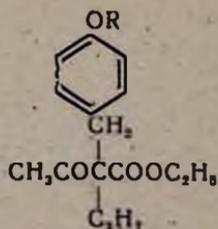
Экспериментальная часть

Этиловый эфир n-метоксибензилпропилацетоукусной кислоты. В литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, газоотводной трубкой и капельной воронкой, помещалось 200 мл абсолютного бензола и 2,2 г измельченного гидрида лития. К содержимому в токе сухого азота из капельной воронки при непрерывном перемешивании прибавлялось в течение одного часа 43 г (0,25 моля) свежеперегнанного этилового эфира пропилацетоукусной кислоты. Затем реакционная смесь нагревалась до слабого кипения, и к ней при перемешивании по каплям добавлялось 39 г (0,25 моля) свежеперегнанного *n*-метоксибензилхлорида. После кипячения в течение 18—20 часов при температуре масляной бани 120—130° реакционная смесь охлаждалась и к ней добавлялось 50 мл воды. Бензольный слой отделялся, а водный экстрагировался бензолом. Бензольные экстракты, соединенные вместе, высушивались над обезвоженным сульфатом натрия и после оггонки растворителя остаток перегонялся в вакууме. Т. кип. 165—170°/5 мм, выход 45,3 г или 62% от теории.

* Элементарный анализ произведен сотрудниками отдела органического анализа института С. Н. Тонакяня и Р. А. Мегроян.

R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_4^{20}
CH_4	62,0	165—170	5	1,0512
C_2H_6	74,5	175—178	1	1,0585
C_3H_8	57,7	178—181	0,5	1,0369
C_4H_{10}	77,4	196—198	2,5	1,0253
C_5H_{12}	59,8	205—210	0,5	1,0156
изо- C_3H_8	63,1	178—181	2	1,0354
изо- C_4H_{10}	66,8	205—210	6	1,0160
изо- C_5H_{12}	68,1	205—208	3	1,0076

Таблица 1



л ²⁰ _D	MRD		А н а л и з в %			
	вычислено	найдено	С		Н	
			вычислено	найдено	вычислено	найдено
1,4960	80,41	80,93	69,86	70,05	8,21	8,50
1,4960	85,03	84,54	70,58	70,39	8,49	8,82
1,4939	89,65	89,91	71,12	70,94	8,75	8,46
1,4906	94,27	94,38	71,85	71,56	8,98	9,04
1,4892	98,88	99,43	72,41	72,52	9,19	9,32
1,4920	89,65	90,49	71,12	71,18	8,75	8,47
1,4904	94,27	95,22	71,85	71,78	8,98	9,20
1,4883	98,88	99,67	72,41	72,20	9,01	8,66

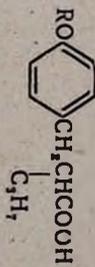
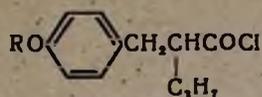


Таблица 2

R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	Т. пл. в °С	d_4^{20}	n_D^{20}	MRD		Анал. из в %			
							вычислено	найдено	С	Н		
CH_3	86,6	182—184		3	1,0686	1,5090	61,81	62,17	70,27	70,76	8,10	8,25
C_2H_5	73,7		80—82	—	—	—	—	—	71,18	71,35	8,47	8,64
C_3H_7	62,7		57—59	—	—	—	—	—	72,00	72,09	8,80	9,20
C_4H_9	70,0		53—55	—	—	—	—	—	72,72	72,41	9,09	9,26
C_6H_{11}	73,4	208—213		1	1,0065	1,4955	80,28	80,51	73,38	73,32	9,35	9,57
изо- C_3H_7	89,3		43—45	—	—	—	—	—	72,00	71,73	8,80	8,55
изо- C_4H_9	82,8	185—188		0,5	1,0123	1,4950	75,67	76,40	72,72	72,62	9,09	9,28
изо- C_5H_{11}	65,0	215—220		1	1,0133	1,4938	80,28	79,95	73,41	73,38	9,35	9,08

Таблица 3



R	Выход в %.	Т. кип. в °С	Давление в мм
CH ₃	97,8	160—162	10
C ₂ H ₅	90,9	151—153	3
C ₃ H ₇	90,1	155—157	3
C ₄ H ₉	89,2	171—173	3
C ₅ H ₁₁	85,9	188—191	4
изо-C ₅ H ₁₁	86,4	162—164	3
изо-C ₆ H ₁₃	92,4	170—173	6
изо-C ₇ H ₁₅	89,2	178—181	3

n-Метоксибензилпропилуксусная кислота. Смесь 38 г (0,13 моля) *n*-метоксибензилпропилацетоуксусного эфира, 24 мл 96%-ного этилового спирта, 23 мл воды и 14,2 г (0,355 моля) едкого натра кипятится при непрерывном перемешивании в течение 10—12 часов. После отгонки спирта к остатку прибавлялось 50 мл воды. Водно-щелочной слой промывался эфиром, а затем подкислялся разбавленной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Продукт реакции экстрагировался эфиром, высушивался над сульфатом натрия и после отгонки растворителя перегонялся в вакууме. Т. кип. 182—184°/3 мм, выход 24,7 г или 86,6% от теории. Кристаллические *n*-алкоксибензилпропилуксусные кислоты перекристаллизовывались из лигрина.

Хлорангидрид n-метоксибензилпропилуксусной кислоты. Смесь 12,8 г (0,057 моля) *n*-метоксибензилпропилуксусной кислоты, 50 мл сухого хлороформа и 9 г (0,075 моля) хлористого тионила кипятится на водяной бане в течение 8—10 часов. Хлороформ и избыток хлористого тионила отгонялись под уменьшенным давлением, остаток перегонялся в вакууме. Т. кип. 160—162°/10 мм, выход 13,5 г или 97,8% от теории.

Диметиламиноэтиловый эфир n-метоксибензилпропилуксусной кислоты. К раствору 7 г (0,031 моля) хлорангидрида *n*-метоксибензилпропилуксусной кислоты в 50 мл абсолютного бензола при охлаждении смесью льда и соли прибавлялось 5 г (0,055 моля) диметиламиноэтанола. Реакционная смесь кипятится в течение 10 часов на масляной бане, температура которой поддерживалась в пределах 100—110°, и после охлаждения обрабатывалась насыщенным раствором углекислого калия. Бензольный слой отделялся, водный экстрагировался бензолом. Соединенные экстракты высушивались над сернокислым нат-

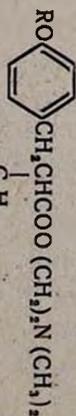


Таблица 4

R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_{4}^{20}	n_D^{20}	МКД		А н а л и з в %					
						вычислено	найдено	С		Н		N	
								вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH_3	87,0	175—178	3	1,0092	1,4904	84,342	84,09	69,62	69,89	9,21	9,36	4,77	5,01
C_2H_5	95,0	197—200	10	0,9935	1,4870	88,960	88,97	70,35	70,54	9,44	9,46	4,62	4,75
C_2H_5	90,0	200—202	3	0,9866	1,4870	93,588	93,70	71,02	71,28	9,65	9,34	4,36	4,17
C_2H_5	91,1	201—203	5	0,9749	1,4865	98,196	98,86	71,64	71,92	9,85	9,70	4,17	3,98
C_2H_{11}	87,9	223—225	4	0,9762	1,4850	102,814	102,58	72,20	72,45	10,02	10,03	4,01	3,85
изо- C_2H_7	98,1	191—193	4	0,9816	1,4860	93,588	93,99	71,02	70,78	9,65	9,41	4,36	4,19
изо- C_2H_7	89,8	200—203	5	0,9784	1,4837	98,196	98,03	71,64	71,70	9,85	10,13	4,17	4,32
изо- C_2H_{11}	80,8	205—207	5	0,9604	1,4830	102,814	103,91	72,20	72,26	10,02	9,99	4,01	3,75

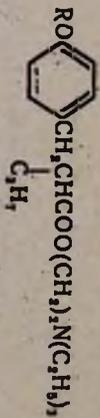
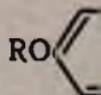


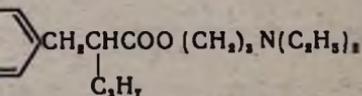
Таблица 5

R	Выход в %	T, кип. в °C	Давление в мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MFD		Анал. в %						
						вычислено	найдено	C		H		вычислено	N %	найдено
								вычислено	найдено	вычислено	найдено			
C ₆ H ₅	91,9	183—185	3	0,9961	1,4876	93,57	92,90	71,02	70,82	9,65	10,00	4,36	4,33	
C ₆ H ₅	90,0	213—215	10	0,9861	1,4860	98,19	97,76	71,64	71,77	9,85	9,67	4,17	4,34	
C ₆ H ₅	85,8	206—208	3	0,9742	1,4850	102,81	102,68	72,20	72,41	10,02	9,84	4,01	4,00	
C ₆ H ₅	98,3	208—210	3	0,9668	1,4850	107,43	107,53	72,72	72,55	10,19	9,96	3,85	4,02	
C ₆ H ₅	95,0	230—233	5	0,9615	1,4833	112,05	112,17	73,20	73,13	10,34	10,58	3,71	3,65	
н-но-C ₆ H ₁₁	86,5	203—205	5	0,9728	1,4840	102,81	102,76	72,20	72,29	10,02	9,88	4,01	3,84	
н-но-C ₆ H ₁₁	84,6	215—218	4	0,9618	1,4830	107,43	107,93	72,20	72,52	10,19	10,23	3,85	3,97	
н-но-C ₆ H ₁₁	88,2	215—218	5	0,9573	1,4810	112,05	112,21	73,20	73,40	10,34	10,55	3,71	3,89	



R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_4^{20}
CH ₃	66,6	175—176	1	0,9902
C ₂ H ₅	91,5	214—216	4	0,9799
C ₃ H ₇	87,5	220—222	4	0,9733
C ₄ H ₉	90,1	227—229	4	0,9664
C ₅ H ₁₁	73,5	230—233	5	0,9708
изо-C ₃ H ₇	72,4	235—238	5	0,9793
изо-C ₄ H ₉	72,8	230—233	3	0,9719
изо-C ₅ H ₁₁	65,0	234—237	4	0,9654

Таблица 6



п ²⁰ _D	MR _D		А н а л и з в %					
	вычислено	найдено	С		Н		N	
			вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
1,4879	98,19	97,59	71,64	71,77	9,85	9,51	4,17	3,90
1,4850	102,81	102,20	72,20	72,13	10,02	10,28	4,01	3,99
1,4830	107,43	106,66	72,72	72,97	10,19	10,18	3,85	3,99
1,4820	112,05	111,38	73,20	72,85	10,34	10,17	3,71	3,81
1,4850	116,66	115,60	73,65	74,02	10,48	10,29	3,58	3,78
1,4883	107,43	106,99	72,72	72,82	10,19	9,77	3,85	4,04
1,4835	112,05	111,04	73,20	73,15	10,34	10,08	3,71	3,89
1,4844	116,66	116,10	73,65	73,91	10,48	10,28	3,58	3,68

рвем и после отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме; т. кип. 175—178°/3 мм, выход 7,4 г или 87% теорией.

Диэтиламинопропиловый эфир п-метоксибензилпропилуксусной кислоты. Смесь 10 г (0,045 моля) п-метоксибензилпропилуксусной кислоты, 9,0 г (0,06 моля) свежеперегнанного диэтиламинопропилхлорида и 40 мл абсолютного изопропилового спирта кипятилась в течение 15 часов. Изопропиловый спирт отгонялся, остаток обрабатывался насыщенным раствором углекислого калия и продукт реакции экстрагировался эфиром. Эфирный экстракт высушивался над сернокислым натрием, эфир отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме. Т. кип. 175—176°/11 мм, выход 10,0 г или 66,6% теорией.

В ы в о д ы

1. Впервые для алкилирования этиловых эфиров пропилацетоуксусных кислот п-алкоксибензилхлоридами в качестве конденсирующего агента применен гидрид лития в абсолютном бензоле. В результате получено 8 не описанных в литературе дизамещенных ацетоуксусных эфиров, омылением которых едкой щелочью получены соответствующие дизамещенные уксусные кислоты.

2. Взаимодействием хлорангидридов алкоксибензилпропилуксусных кислот с диалкиламиноэтанолами и соответствующих кислот с диэтиламинопропилхлоридом в изопропиловом спирте получено 26 не описанных аминоэфиров.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 29 III 1962

Հ. Լ. Մեջոյան և Է. Ռ. Բաղդասարյան

ՆԵՏԱԶՈՏՈՒՅՅՈՒՆՆԵՐ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՔԱՑԱԽԱՅՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XXIII: պ-Ալկոքսիբենզիլպրոպիլաքսուսայինների մի քանի դիալիլամինալիլի էսթերներ

Ա մ ֆ ո ֆ ո լ մ

Ներկա աշխատանքը հանդիսանում է երկտեղակալված քացախաթթուների ամինաէսթերների սինթեզի և բիոլոգիական ուսումնասիրությունների բնագավառում կատարված հետազոտությունների շարունակությունը և նպատակ ունի պարզել պլոքսի խմբի դերը բենզիլքացախաթթվի դիալիլամինալիլալիլի էսթերների բիոլոգիական ակտիվության վրա:

Իբրև նլանյութ սինթեզվել են պ-ալկոքսիբենզիլլեյլոբիլները և պրոպիլաքսետաքացախաթթվի էթիլէսթերը: Վերջին միացության մեջ երկրորդ ջրածինը անջուր բենզոլի միջավայրում և ազոտի մթնոլորտում լիթիումի հիդրիդի միջոցով փոխարինվել է պ-ալկոքսիբենզիլ ռադիկալով: Այս եղանակով

սինթեզել ենք նոր պ-ալիօքսիբենզիլպրոպիլացետաքսաթթվի էսթերներ, որոնց հիդրոլիզով ստացել ենք 8 նոր պ-ալիօքսիբենզիլպրոպիլքացախաթթուներ:

Ամինաէսթերները սինթեզել ենք երկու ճանապարհով՝ անշուր բենզոլմիջավայրում, պ-ալիօքսիբենզիլպրոպիլքացախաթթուների քլորանհիդրիդների և դիալկիլամինապլանոնների փոխազդեցությամբ անշուր իզոպրոպանոլի միջավայրում, և պ-ալիօքսիբենզիլպրոպիլքացախաթթուների դիալկիլամինապլիլքլորիդի փոխազդեցությամբ:

Այսպիսով սինթեզել ենք պ-ալիօքսիբենզիլպրոպիլքացախաթթուների 24 նոր ամինաէսթերներ:

Էլեմենտար անալիզի արդյունքները և ֆիզիկա-քիմիական մի քանի հատատուները բերված են աղյուսակներում:

Փարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների արդյունքները կհաղորդվեն առանձին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ա. Լ. Միճոյան, Գ. Լ. Սաթյան, ԴԱՆ ԱրմՍՍՐ 20, 17, 55, 87 (1955).
2. Синтезы органических препаратов 1. ИЛ, Москва, 1949, 546.
3. Ա. Լ. Միճոյան, Վ. Վ. Դովաթյան, Իզվ. АН АрмССР, ФМЕТ 8, 37 (1955).
4. Ա. Լ. Միճոյան, Գ. Կ. Կաթուղյան, Ս. Գ. Աղբալյան, Ք. Խ. Բոստանձյան, ԴԱՆ ԱրմՍՍՐ 28, 11 (1959).
5. М. Sommelet, С. г. 197, 256 (1933); М. Sommelet, I. Marsak, С. г. 198, 2256 (1934); Ա. Լ. Միճոյան, Ա. Ա. Արոյան, Научные труды ЕГУ (серия хим.) 30, 21 (1952).