

А. Л. Мнджоян, Н. А. Бабян и А. А. Гамбурян

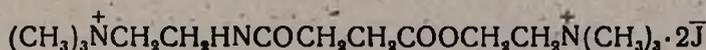
## Исследования в области производных двуосновных карбоновых кислот

Сообщение XXV. Диалкиламиноэтиловые эфиры диалкилсукцинамовых кислот

Дитилин является мышечным релаксантом короткого действия, что в ряде случаев оказывается необходимым и положительным фактором. Эта кратковременность действия объясняется быстро идущим ступенчатым гидролизом под действием холинэстеразы. В тех случаях, когда требуется длительная кураризация, создается необходимость вводить повторно дитилин или более длительно действующие кураре-подобные препараты.

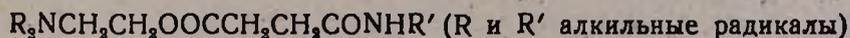
Известно, что дийодметилаты бисдиалкиламиноэтиламидов янтарной кислоты задерживают действие холинэстеразы [1], а комбинированное их применение с дитилином удлиняет действие последнего [2]. Это привело к выводу о том, что сочетание в одной молекуле аминоэфирной и аминоксидной группировок должно привести к удлинению действия дитилина.

Действительно, дийодметилат диметиламиноэтилового эфира диметиламиноэтиламида янтарной кислоты:

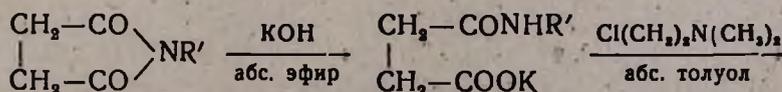


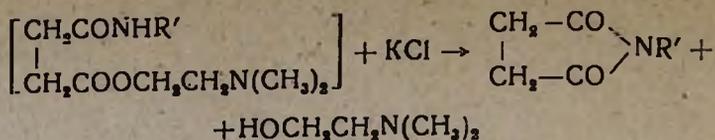
по силе и продолжительности действия оказался эффективнее дитилина [2].

В продолжение этих исследований нами осуществлена попытка синтеза диалкиламиноэтиловых эфиров алкилсукцинамовых кислот:



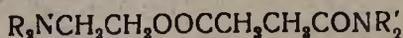
Однако в процессе образования в условиях опыта происходило отщепление элементов аминспирта и получение алкилсукцинимидов. Хотя диалкиламиноэтиловые эфиры алкилсукцинамовых кислот получались как непосредственным нагреванием алкилсукцинамовой кислоты с аминспиртом в абсолютном толуоле, так и взаимодействием калиевой соли алкилсукцинамовой кислоты с диалкиламиноэтилхлоридом в том же растворителе и реакцией хлорангидрида кислоты с диалкиламиноэтанолом в абсолютном бензоле:





во всех случаях единственным продуктом реакции являлись алкилсукцинимиды.

Пользуясь данными [3] о том, что дийодметилат диметиламиноэтилового эфира *N*-метил-*N*-диметиламиноэтиламида янтарной кислоты является эффективным мышечным релаксантом, мы предприняли синтез диалкиламиноэтиловых эфиров диалкилсукцинамовых кислот:



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$ , пиперидил

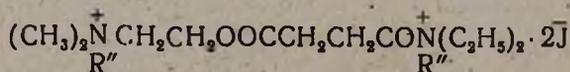
Указанные соединения синтезировались непосредственным взаимодействием аминокспирта и диалкилсукцинамовой кислоты в абсолютном толуоле.

Диалкилсукцинамовые кислоты, кроме диметилсукцинамовой [4], полученной из диметилформамида и янтарного ангидрида в присутствии каталитических количеств серной кислоты, синтезировались взаимодействием янтарного ангидрида с соответствующими аминами в среде абсолютного эфира.

На примере диэтиламиноэтилового эфира диэтилсукцинамовой кислоты осуществлено также получение соответствующего амидоэфира из хлорангидрида кислоты и аминокспирта в абсолютном бензоле.

При получении хлорангидрида действием хлористого тионила в эфире на диалкилсукцинамовые кислоты наблюдается образование хлоргидрата хлорангидрида диалкилсукцинамовой кислоты, что свидетельствует о проявлении основного характера амидного азота. Это подтверждено определением ионизированного хлора по Фольгарду.

Определение процентного содержания йода в йодалкилатах диалкиламиноэтиловых эфиров диалкилсукцинамовых кислот, полученных обычным путем в ацетоне, дает основание утверждать, что присоединение йодистых алкилов происходит также и по амидному азоту, в результате чего получается смесь моно- и дийодалкилатов. Поэтому йодалкилирование было осуществлено в запаянных трубках многочасовым нагреванием в ацетоне с избытком йодистого алкила. 30-ти часовое нагревание диметиламиноэтилового эфира диэтилсукцинамовой кислоты с избытком йодистого метила или этила приводило к образованию продукта присоединения йодистого метила или этила также по амидному азоту:



В разъяснение этого вопроса мы нашли указания на то, что первичные алифатические амиды (формаид, ацетаид, пропионаид

и валерамид) способны образовывать в безводном растворителе стойкие оксалаты, которые могут быть использованы даже в органическом анализе для идентификации указанных соединений [5].

### Экспериментальная часть

*Взаимодействие метилсукцинамовой кислоты с диметиламиноэтанолом в абсолютном толуоле.* В реакционной колбе, снабженной водоотделителем с обратным холодильником, кипятилось 10 г (0,076 моля) метилсукцинамовой кислоты и 10 г диметиламиноэтанола в 20 мл абсолютного толуола. Завершение реакции определялось по выделившемуся в водоотделителе количеству воды (рассчитанному по реакции).

Реакционная смесь по охлаждению обрабатывалась насыщенным раствором поташа, и продукт реакции экстрагировался эфиром. Эфиротолуольный экстракт высушивался над сульфатом натрия. Растворитель отгонялся, остаток перегонялся в вакууме. Оставшееся в колбе вещество закристаллизовывалось. Получено 4,1 г вещества, которое после перекристаллизации из спирта плавилось при 64–65°. По литературным данным, т. пл. N-метилсукцинимиды 66° [6].

Найдено %: N 12,27

Для N-метилсукцинимиды  $C_5H_7O_2N$ . Вычислено %: N 12,39.

*Взаимодействие калиевой соли амилсукцинамовой кислоты с диалкиламиноэтилхлоридом.* 34 г (0,2 моля) амилсукцинимиды, 12,3 г (0,22 моля) гранулированного едкого кали и 100 мл абсолютного эфира при перемешивании кипятились с обратным холодильником до тех пор, пока едкое кали не прореагировало. После отгонки эфира к остатку добавлялось 200 мл абсолютного толуола и, когда некоторое количество толуола было отогнано до получения прозрачного отгона, приливалось 25 г диметиламиноэтилхлорида. Реакционная смесь кипятилась в течение 18 часов и по охлаждению к ней добавлялась вода до растворения образовавшегося хлористого калия. Продукт реакции экстрагировался эфиром. От эфиротолуольного экстракта отгонялся растворитель, остаток перегонялся в вакууме. Получено 18,2 г N-амилсукцинимиды с т. кип. 124°/4 мм;  $n_D^{20}$  1,4700;  $d_4^{20}$  1,042. По литературным данным [7], 123°/3 мм;  $d_4^{20}$  1,032;  $n_D^{20}$  1,4710.

Найдено %: N 8,00

$C_9H_{15}O_2N$ . Вычислено %: N 8,28.

*Взаимодействие хлорангидрида бутилсукцинамовой кислоты с диэтиламиноэтанолом.* Хлорангидрид бутилсукцинамовой кислоты, полученный взаимодействием 8 г кислоты (0,046 моля) и 6,6 г хлористого тионила в 50 мл абсолютного эфира, вводился в реакцию с 12 г (0,1 моля) диэтиламиноэтанола в 50 мл абсолютного бензола. Кипя-

чением реакционной смеси в течение 4 часов и затем обработкой насыщенным раствором поташа из эфирного экстракта получено 4,4 г вещества, т. кип.  $117^{\circ}/4$  мм;  $d_4^{20}$  1,059;  $n_D^{20}$  1,4673. По литературным данным [8], т. кип.  $80-82^{\circ}/0,5$  мм;  $137-139^{\circ}/12$  мм;  $d_4^{20}$  1,056;  $n_D^{20}$  1,4720.

Найдено %: N 8,75  
 $C_8H_{13}O_2N$ . Вычислено %: N 9,03.

*Диалкиламиноэтиловые эфиры диалкилсукцинамовых кислот.*

а) В круглодонную 0,1 л колбу, снабженную водоотделителем, помещалось 0,1 моля диалкилсукцинамовой кислоты, 0,2 моля диалкиламиноэтанола и 30—35 мл абсолютного толуола. Нагревание проводилось на колбонагревателе и длилось в течение 3—4 часов (до прекращения образования капелек воды). Затем реакционная смесь обрабатывалась 15—18%-ной соляной кислотой до кислой реакции. Воднокислый слой промывался эфиром и обрабатывался насыщенным раствором поташа.

Продукт реакции экстрагировался эфиром. Эфиро-толуольный экстракт высушивался над обезвоженным сульфатом натрия. Эфир отгонялся, остаток перегонялся в вакууме. Выходы, некоторые физико-химические константы и данные элементарного анализа полученных эфиров сведены в таблицу 1.

б) Реакционная смесь, состоящая из 10,4 г (0,06 моля) диэтилсукцинамовой кислоты, 8,4 г хлористого тионила и 100 мл абсолютного эфира, оставлялась на ночь, а затем кипятилась 2 часа. Эфир отгонялся. Для удаления остатков хлористого тионила добавлялся абсолютный бензол и отгонялся в вакууме водоструйного насоса. После промывки абсолютным эфиром полученный кристаллический продукт помещался в вакуум-эксикатор.

Образование хлоргидрата хлорангидрида диэтилсукцинамовой кислоты свидетельствуется следующими данными определения ионизированного хлора по Фольгарду: навеска 7,820 мг, количество израсходованного 0,01 н.  $Hg(NO_3)_2$  3,86 мл.

Найдено %: Cl 15,40  
 $C_8H_{14}ClNO_2 \cdot HCl$ . Вычислено %: Cl 15,51.

Для получения диметиламиноэтилового эфира хлоргидрат хлорангидрида вводился в реакцию с 11 г диметиламиноэтанола (1:2) в 50 мл абсолютного бензола.

Реакционная смесь кипятилась в течение 4—5 часов, затем обрабатывалась насыщенным раствором поташа, и продукт реакции экстрагировался эфиром. После отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме. Получено 5,5 г аминоэфира, т. кип.  $160^{\circ}/2$  мм. Выход 40%, считая на взятую диэтилсукцинамовую кислоту:

R<sub>2</sub>NOSSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOOSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>

Таблица 1

R <sup>1</sup>	R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	MRD		Анал. в %				Т. пл. солей			
						найдено	вычислено	С		Н		N		Йодметиллатов	Йодэтилатов
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	61	154/3	1,4600	1,0721	55,239	57,925	55,96	55,55	9,21	9,25	12,66	12,96	240	176
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	50	161/3	1,4565	1,0358	64,163	66,431	59,72	59,05	9,58	9,83	11,47	11,25	232	190
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	44	171/3	1,4670	1,0371	74,472	76,397	61,63	61,76	10,02	10,29	9,99	10,29	228	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	48	182/2	1,4630	1,0013	82,623	84,903	64,46	64,03	10,49	10,66	9,46	9,33	225	189
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	58	191/2	1,4770	1,0906	68,849	66,394	60,84	60,93	8,98	9,30	10,74	10,93	238	279
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	156/2	1,4565	1,0211	65,092	66,431	59,20	59,01	9,95	9,83	11,20	11,40	136	160
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	46	165/2	1,4530	0,9917	74,222	75,667	61,91	61,70	10,69	10,29	10,03	10,29	142	168
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	47	192/4	1,4555	0,9770	83,494	84,903	63,78	64,00	10,94	10,66	9,60	9,33	134	159
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62	208/4,5	1,4540	0,9657	92,111	94,139	65,61	65,85	10,97	10,90	8,50	8,52	140	164
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	46,6	174/2	1,4650	1,0166	77,329	78,095	62,81	63,38	9,43	9,85	10,00	9,85	138	158

**Йодалкилаты.** В трубку из стекла „Пирекс“ помещались 0,01 моля свежеперегнанного диалкиламиноэтилового эфира диалкилсукцинамовой кислоты и 5-кратное количество от веса амидоэфира йодистого алкила в 15—20 мл абсолютного ацетона.

После прекращения самопроизвольно идущей реакции трубки запаивались и на водяной бане нагревались около 30 часов.

По истечении этого времени кристаллический йодалкилат отфильтровывался, дважды промывался на фильтре небольшим количеством холодного абсолютного ацетона и высушивался в вакуум-экстракторе над хлористым кальцием.

Определение процентного содержания углерода, водорода, а также йода по Фольгарду дает следующие результаты:

Вычислено %:	J	C	H
для моно-			
$C_{14}H_{20}O_3N_2J$	31,75	42,00	7,25
для дийодэтилата			
$C_{16}H_{24}O_3N_2J_2$	45,66	34,53	6,11
Найдено %:	45,58	34,09	6,10
Вычислено %:			
для моно-			
$C_{13}H_{17}O_3N_2J$	32,90	40,41	6,99
для дийодметилата			
$C_{14}H_{20}O_3N_2J_2$	48,10	31,62	5,68
Найдено %:	47,98	31,21	6,18

Сходные данные получены для остальных синтезируемых соединений.

### В ы в о д ы

1. Непосредственным взаимодействием диалкилсукцинамовых кислот с диалкиламиноэтанолами в среде абсолютного толуола получено 10 неописанных аминоэфиров диалкилсукцинамовых кислот.

2. Диалкиламиноэтиловые эфиры моноалкилсукцинамовых кислот в условиях проведенного эксперимента отщепляют элементы аминок спирта, переходя в соответствующие алкилсукцинимиды.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 16 III 1962

Ս. Լ. Մեջոյան, Ն. Ա. Բաբիյան և Հ. Հ. Գամբուրյան

### ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՐԿՀԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XXV: Դիալկիլամիդասարքովի դիալկիլամինատիկետերներ

Ա մ փ ո փ ու մ

Դիտվինը (սաթաթթվի դիմեթիլամինատիկետերի դիրոմեթիլատը) կարճատև ազդեցություն ունեցող մկանային ուղեղային է: Հստ գրական

որոշ տվյալների նրա և սաթաթթվի բխողիալիլամինաէթիլամիդի համատեղ օգտագործումը դիտիլինի ազդեցութիւնը դարձնում է ավելի տեւական: Ազդեցութեան տեղութեան մեծացում նկատվում է նաև սաթաթթվի նախկինում մեր սինթեզած դիալիլամինաէթիլամիդի դիալիլամինաէթիլէսթեր դիլոգ-մեթիլատների գործադրութեան զեպքում:

Ելնելով այդ տվյալներից մենք մեզ նպատակ դրեցինք զուգակցել ալիլամիդային և ամինաէսթերային խմբերը միևնույն միացութեան մեջ, արսինքն սինթեզել ակիլ- և դիալիլամիդասաթաթթուների դիալիլամինաալիլէսթերներ:

Պարզվեց, որ ալիլամիդասաթաթթուները կամ նրանց քլորանհիդրիդները ամինասպիրտների հետ տաքացնելիս, ինչպես նաև ալիլամիդասաթաթթուների կալիումական աղերը դիալիլամինաէթիլքլորիդի հետ փոխազդեցութեան մեջ դնելիս ստացվում են ոչ թե ամիդաէսթերներ, այլ սաթաթթվի N-ակիլիմիդներ:

Դիալիլամիդասաթաթթուների և ամինասպիրտների միջև ղեկցիան ընթանում է նորմալ ձևով և փոխազդեցութեան հետևանքով ստացվում են սաթաթթվի համապատասխան ամիդաէսթերներ:

Դիէթիլամիդասաթաթթվի դիէթիլամինաէթիլէսթերները սինթեզված են նաև համապատասխան քլորանհիդրիդի և ամինասպիրտի փոխազդեցութեան միջոցով, ընդ որում թիոնիլի քլորիդի փոխազդեցութեան ժամանակ ստացվում են համապատասխան քլորանհիդրիդների քլորհիդրատներ:

Սինթեզված ամինաէսթերները ացետոնի միջավայրում ալիլլոդիդների հետ փակված խողովակում տաքացնելիս՝ ստացվում են բլուրեղալին ածանցյալներ, որոնց մեջ ըստ անալիզի տվյալների, լուրաքանչլուր ամիդաէսթեր միացած է ալիլլոդիդի երկու մոլեկուլների հետ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. P. Phyllips, J. Am. Chem. Soc. 73, 5822 (1951).
2. А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Дитилин и опыт его клинического применения. АН АрмССР, Ереван, 1957.
3. H. Wunderlitch, Герм. пат. 14764 (1958) [C. A. 53, 1123a (1959)].
4. C. M. Coppinger, J. Am. Chem. Soc. 76, 1373 (1954).
5. C. A. Mackenzie, W. T. Rawles, Ind. Eng. Chem. Anal. 12, 7378 (1940) [C. A. 35, 708<sup>a</sup> (1941)].
6. J. G. Labruto, Gazz. Chim. Ital. 63, 266 (1933) [C. A. 27, 3926 (1933)].
7. L. M. Rice, E. E. Reid, C. H. Grojan, J. Org. Chem. 19, 886 (1954); B. Wojcik, H. Adkins, J. Chem. Soc. 58, 2419 (1934).
8. G. B. Hoey, C. T. Lester, J. Am. Chem. Soc. 73, 4473 (1951).