

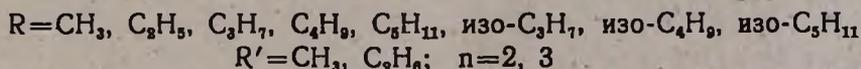
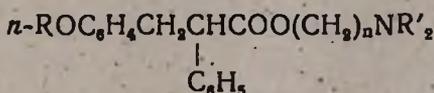
Օ. Լ. Միճոյան և Յ. Ր. Բագճարյան

## Исследования в области производных замещенных уксусных кислот

Сообщение XXIV. Диалкиламиноалкиловые эфиры *n*-алкоксибензилфенил-  
уксусных кислот

Исследование спазмолитической активности диалкиламиноалкило-  
вых эфиров *n*-алкоксибензойных кислот и аминоэфиров различных  
замещенных уксусных кислот выявило ряд таких активных препаратов,  
как ганглерон [1], арпенал [2], ципенам [3], квателерон [4], а также  
показало, что ряд диалкиламиноалкиловых эфиров ди- и тризамещен-  
ных уксусных кислот, в частности содержащих бензильный и фениль-  
ный радикалы, обладает выраженным мускаринолитическим и ган-  
глиоблокирующим действием [5].

Исходя из этих данных, нами синтезирован гомологический ряд  
диалкиламиноалкиловых эфиров *n*-алкоксибензилфенилуксусных кис-  
лот со следующей общей формулой:



Для получения *n*-алкоксибензилфенилуксусных кислот мы исхо-  
дили из фенилмалонового эфира [6], введение второго заместителя в  
который осуществлялось через литиевое производное в абсолютном  
бензоле или толуоле. Литийфенилмалоновый эфир получен действием  
гидрида лития на фенилмалоновый эфир в указанных растворителях.

Опыты показали, что алкилирование фенилмалонового эфира в  
этом случае идет гладко с выходами порядка 60—79%.

В противоположность аналогично проведенной реакции пропила-  
цетоуксусного эфира с *n*-алкоксибензилхлоридами, где в качестве  
щелочного конденсирующего средства применен также гидрид ли-  
тия [7], здесь реакция протекает медленнее, поэтому ее можно про-  
водить в отсутствие азота и при нагревании реакционной смеси. При-  
менение толуола в качестве растворителя повышает выход продуктов  
реакции. Так, диэтиловые эфиры *n*-алкоксибензилфенилмалоновых  
кислот в абсолютном бензоле получают с выходами 60—69%, а в  
абсолютном толуоле 72—79%, соответственно.

В результате синтезировано восемь диэтиловых эфиров *п*-алкоксибензилфенилмалоновых кислот, которые гидролизом 50% ной спиртовой щелочью и последующим декарбоксилированием переведены в *п*-алкоксибензилфенилуксусные кислоты с выходами порядка 81—91% от теоретического. Из восьми *п*-алкоксибензилфенилуксусных кислот только *п*-метоксибензилфенилуксусная кислота была получена по методу Перкина [8] конденсацией *п*-метоксибензальдегида с натриевой солью фенилуксусной кислоты и дальнейшим восстановлением  $\alpha$ -фенил- $\beta$ -(*п*-метоксифенил)-акриловой кислоты амальгамой натрия в 50%-ной уксусной кислоте или каталитически над никелем Ренея при 90—100° при 60 атм.

Взаимодействием *п*-алкоксибензилфенилуксусных кислот с диэтиламинопропилхлоридом в среде изопропилового спирта получены диэтиламинопропиловые эфиры; остальные аминоэфиры получены из соответствующих хлорангидридов и аминоспиртов в среде абсолютного бензола. Хлорангидриды *п*-алкоксибензилфенилуксусных кислот с хорошими выходами получены с помощью хлористого тионила в хлороформе\*.

Предварительные фармакологические исследования хлоргидратов аминоэфиров *п*-алкоксибензилфенилуксусных кислот свидетельствуют о том, что они обладают выраженным спазмолитическим, а также противосудорожным действием.

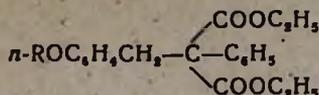
### Экспериментальная часть

*Диэтиловые эфиры п-алкоксибензилфенилмалоновых кислот.* К 2,5 г (0,31 моля) гидрида лития в 100 мл абсолютного бензола при перемешивании приливают при комнатной температуре в течение 1—1,5 часов 64,0 г (0,27 моля) свежеперегнанного диэтилового эфира фенилмалоновой кислоты (т. кип. 163—165°/12 мм) в 50 мл абсолютного бензола. Смесь кипятят, продолжая перемешивание до тех пор, пока весь гидрид лития не прореагирует. Затем прибавляют в течение 40—50 минут 0,25 моля свежеперегнанного *п*-алкоксибензилхлорида в 50 мл абсолютного бензола и реакционную смесь кипятят в течение 18 часов (температура бани 115—120°). По охлаждении по каплям прибавляют 100 мл воды, отделяют бензольный слой, водный—экстрагируют 300 мл эфира. Соединенный эфир-бензольный экстракт сушат над обезвоженным сульфатом натрия. Отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Выходы и некоторые физико-химические константы диэтиловых эфиров *п*-алкоксибензилфенилмалоновых кислот сведены в таблицу 1.

\* Элементарный анализ всех описанных соединений произведен в аналитической лаборатории ИТОХ АН АССР С. Н. Тонакяна и Р. А. Мергоян.

Таблица 1



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MRD		Анализ в %			
					найдено	вычислено	С		Н	
							найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	62,1	204—206/1	1,1353	1,5342	97,59	96,93	71,00	70,78	6,71	6,74
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	69,7	222—227/5	1,1189	1,5285	102,02	101,55	71,33	71,35	7,02	7,02
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60,0	232—238/5	1,1080	1,5250	106,31	106,20	71,90	71,87	7,21	7,31
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	63,8	240—245/3	1,0935	1,5214	111,02	110,80	72,12	72,36	7,25	7,53
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	60,0	242—246/2	1,0802	1,5196	116,00	115,40	72,90	72,81	8,07	7,76
изо-C <sub>5</sub> H <sub>7</sub>	72,9	230—235/5	1,1039	1,5240	106,54	106,20	72,10	71,87	7,36	7,31
изо-C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	75,3	240—245/5	1,0913	1,5210	111,18	110,80	72,38	72,36	7,23	7,53
изо-C <sub>7</sub> H <sub>11</sub>	79,6	245—250/5	1,0742	1,5180	116,41	115,40	72,57	72,81	7,79	7,76

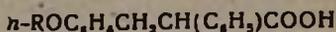
*p*-Алкоксибензилфенилуксусные кислоты. 0,16 моля этилового эфира *p*-алкоксибензилфенилмалоновой кислоты и 0,5 моля едкого натра, растворенного в 100 мл 50%-ного этилового спирта, при перемешивании кипятят в течение 10—12 часов. Спирт отгоняют и по охлаждении к остатку приливают 100 мл воды, экстрагируют эфиром, а водный остаток подкисляют 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции. Выделившееся кристаллическое вещество экстрагируют 300 мл эфира и эфирный экстракт высушивают над обезвоженным сернокислым натрием. Отгоняют растворитель, кристаллический остаток нагревают (температура масляной бани 160°) до полного удаления остатков углекислого газа. По охлаждении полученный продукт перекристаллизовывают из смеси бензола с петролевым эфиром. Температуры плавления и выходы *p*-алкоксибензилфенилуксусных кислот сведены в таблицу 2.

*Хлорангидриды p*-алкоксибензилфенилуксусных кислот. Смесь 0,08 моля *p*-алкоксибензилфенилуксусной кислоты в 50 мл сухого хлороформа и 12,4 г (0,10 моля) хлористого тионила кипятят в течение 6—8 часов. Хлороформ отгоняют. Для удаления остатка хлористого тионила добавляют 50 мл хлороформа и снова отгоняют. Остаток в колбе закристаллизовывается.

Выходы и температуры плавления полученных хлорангидридов приведены в таблице 3.

*Диалкиламиноэтиловые эфиры p*-алкоксибензилфенилуксусных кислот. К 0,04 моля хлорангидрида *p*-алкоксибензилфенилуксусной кислоты в 30 мл абсолютного бензола добавляют 0,08 моля диалкиламиноэтанола в 20 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь кипятят в течение 4—6 часов (температура масляной бани 105—110°),

Таблица 2



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Анализ в %			
			С		Н	
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH <sub>3</sub>	81,0	120—121	75,23	75,00	6,35	6,25
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	89,7	145—146	75,73	75,55	6,94	6,66
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	73,4	106—108	76,18	76,05	7,32	7,04
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	91,8	92—93	76,21	76,51	7,53	7,38
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	81,2	67—69	77,15	76,92	7,51	7,69
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	90,4	101—103	76,45	76,05	6,72	7,04
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	82,4	83—85	76,08	76,51	7,56	7,38
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	87,5	73—75	76,57	76,92	7,67	7,69

по охлаждении обрабатывают насыщенным раствором поташа, бензольный слой отделяют, водный экстрагируют бензолом. Соединенные

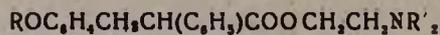
Таблица 3  
 $n\text{-ROC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{COCl}$

R	Выход в %	Т. пл. в °С	Т. кип. в °С/мм
CH <sub>3</sub>	93,4	63—64	205—207/5
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	93,8		
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	93,8	50—52	
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	90,0	41—42	210—213/3
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	90,9		
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	89,1		205—207/8
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	91,1		190—192/2
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	94,6		210—212/2

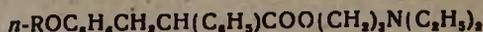
бензольные экстракты высушивают над сернокислым натрием, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выходы и некоторые физико-химические константы полученных аминоэфиров сведены в таблицу 4.

*Диэтиламинопропиловые эфиры п-алкоксибензилфенилуксусных кислот.* Смесь 0,04 моля п-алкоксибензилфенилуксусной кислоты в 50 мл абсолютного изопропилового спирта и 0,05 моля свежеперегнанного γ-диэтиламинопропилхлорида кипятят (температура масляной бани 100—

110°) в течение 12—15 часов. После отгонки изопропилового спирта остаток обрабатывают 40%-ным раствором карбоната калия. Продукт реакции экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Выходы и некоторые физико-химические константы кислот сведены в таблицу 5. Для характеристики и проведения биологических испытаний полученные аминоэфиры (см. таблицы 4, 5) переведены в хлоргидраты.



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °C/мм	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MRD		А н а л и з и %					
						найдено	вычислено	C		H		N	
								найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	97,6	223—226/5	1,0794	1,5370	94,72	94,59	72,95	73,39	7,25	7,64	4,55	4,28
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	82,2	215—218/1	1,0648	1,5315	99,26	99,21	74,19	73,90	7,84	7,91	4,37	4,10
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	72,6	220—224/1	1,0511	1,5280	104,12	103,83	74,31	74,36	8,30	8,16	4,09	3,94
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	94,8	230—233/2	1,0403	1,5256	108,93	108,45	74,85	74,79	8,27	8,40	3,99	3,79
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	97,3	240—242/4	1,0313	1,5230	113,60	113,07	75,01	75,19	8,29	8,61	3,55	3,65
изо-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	94,8	220—222/4	1,0484	1,5260	104,05	103,83	74,40	74,36	8,38	8,16	4,20	3,94
изо-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	88,7	215—217/1	1,0404	1,5250	108,82	108,45	74,80	74,79	8,40	8,40	3,32	3,79
изо-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	88,6	240—242/5	1,0319	1,5230	113,64	113,07	75,20	75,19	8,61	8,46	3,88	3,65
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82,4	213—216/0,5	1,0661	1,5335	103,83	103,55	74,36	74,34	8,17	7,83	3,94	4,09
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	98,3	228—230/3	1,0450	1,5260	108,45	108,52	74,79	74,54	8,40	7,78	3,79	3,94
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	89,6	238—240/4	1,0369	1,5224	113,07	112,91	75,19	75,10	8,61	8,61	3,65	3,43
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	96,0	240—245/4	1,0319	1,5230	117,68	117,68	75,56	75,66	8,81	8,58	3,52	3,78
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	89,5	245—247/4	1,0283	1,5194	122,30	121,54	75,91	75,58	9,00	9,09	3,40	3,59
изо-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	92,0	245—250/10	1,0314	1,5230	113,07	113,56	75,19	75,46	8,61	7,96	3,65	3,88
изо-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	95,6	237—240/5	1,0247	1,5200	117,68	117,92	75,56	75,28	8,81	9,00	3,52	3,33
изо-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	88,7	244—246/6	1,0191	1,5176	122,30	122,82	75,91	75,89	9,00	9,01	3,40	3,61



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MRD		Анализ в %					
					найдено	вычислено	С		Н		N	
							найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	88,8	225—228/3	1,0508	1,5270	108,08	108,45	74,69	74,79	8,63	8,40	3,93	3,79
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	87,9	230—233/3	1,0411	1,5223	112,49	113,07	75,30	75,19	9,00	8,61	3,43	3,65
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	92,3	238—241/3	1,0308	1,5200	117,46	117,68	75,81	75,56	8,49	8,81	3,55	3,52
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	91,2	244—247/2	1,0197	1,5170	122,08	122,30	76,21	75,91	9,22	9,00	3,54	3,40
C <sub>5</sub> C <sub>11</sub>	88,2	255—258/3	1,0111	1,5150	126,92	126,92	76,47	76,23	9,15	9,17	3,68	3,29
изо-C <sub>5</sub> H <sub>7</sub>	79,1	230—233/3	1,0231	1,5190	117,92	117,68	75,65	75,56	8,92	8,81	3,68	3,52
изо-C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	93,0	245—247/4	0,0160	1,5174	122,61	122,30	75,99	75,91	8,92	9,00	3,66	3,40
изо-C <sub>7</sub> H <sub>11</sub>	89,0	265—268/10	1,0122	1,5150	126,79	126,92	76,49	76,23	9,26	9,17	3,48	3,29

### Выводы

1. Синтезировано 24 диалкиламиноалкиловых эфира *n*-алкоксибензилфенилуксусных кислот, из коих 22 описываются впервые.

2. Алкилирование фенилмалонового эфира *n*-алкоксибензилхлоридами впервые проведено в присутствии гидрида лития в качестве щелочного конденсирующего средства. Всего получено 8 *n*-алкоксибензилфенилуксусных кислот, из коих 7 неописанных.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 4 VIII 1962

### Հ. Լ. Մճջոյան և Է. Ռ. Բաղդասարյան

## ՇԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՏԵՂԱԿԱՎՎԱԾ ՔԱՅԱԽԱԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XXIV: պ-Ալկոքսիբենզիլֆենիլքացախաբբուցների մի քանի դիալկիլամինալիլէսթերներ

### Ա մ փ ո փ ո լ ո

պ-Ալկոքսիբենզոատթվի և տեղակալված քացախաթթուների մի շարք դիալկիլամինալիլէսթերների սպազմալիտիկ հատկությունների ուսումնասիրությունների շնորհիվ հայտնարեվել են մի շարք ակտիվ պրեպարատներ՝ գանգլիոն, արպինալ, ցիպենամ, կվատելերոն ինչպես նաև պարզվել է, որ դիֆենիլ- և դիբենզիլքացախաթթուների ամինաէսթերներն ունեն մուսկաբինալիտիկ և գանգլիաները բլոկադալի ենթարկող հատկություններ:

Ելնելով այս տվյալներից մենք սինթեզեցինք պ-ալկոքսիբենզիլֆենիլքացախաթթուների մի շարք ամինաէսթերներ, իրեն ելանյութ օգտագործել

ենք ֆենիլմալոնաթթվի էսթերը, որի մեջ ալկոքսիբենզիլ ռադիկալը մտցրել ենք այն փոխադրեցուցության մեջ ղնելով պ-ալկոքսիբենզիլ քլորիդների հետ, լիթիումի հիդրիդի ներկալությանը, բենզոլի կամ առլուոլի միջավայրում: Այդ ձևով սինթեզել ենք 8 պ-ալկոքսիբենզիլֆենիլմալոնաթթվական էթիլէսթերներ:

Այդ էսթերների սառոնացման և հետագա դեկարբոքսիման միջոցով ստացել ենք համապատասխան պ-ալկոքսիբենզիլֆենիլքացախաթթուներ, որոնք թրոնիլի քլորիդի ազդեցությամբ փոխարկված են քլորանհիդրիդների: Վերջիններս և դիալկիլամինաէթանոլների փոխադրեցուցության միջոցով ստացել ենք համապատասխան դիալկիլամինաէթիլէսթերներ:

պ-Ալկոքսիբենզիլֆենիլքացախաթթուների դիէթիլամինապրոպիլէսթերները սինթեզել ենք համապատասխան թթուները փոխադրեցուցության մեջ ղնելով դիէթիլամինապրոպիլ քլորիդի հետ: Ընդամենը սինթեզված են 24 ամինաէսթերներ, որոնցից 22-ը նկարագրվում են առաջին անգամ: Այդ ամինաէսթերների քլորջրածնական աղերի նախնական ստուգումները ցույց են տվել, որ նրանք ունեն որոշակիորեն արտահայտված սպազմալիտիկ, ինչպես նաև հակացնցումալին ազդեցություն:

Սինթեզված միացությունների ելքերը և որոշ ֆիզիկա-քիմիական հատատուները բերված են աղյուսակներում:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, ДАН АрмССР 18, 75 (1954); Ганглерон и опыт его клинического применения. АН АрмССР, Ереван, 1959.
2. А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, ДАН АрмССР 21, 129 (1955); 25, 161, 180, 219 (1957); К. Г. Цирк, Т. Н. Корчинская, Е. П. Успенская, Труды 1 Ленинградского медицинского института имени И. П. Павлова (1957).
3. В. М. Авакян. Изв. АН АрмССР (биолог. науки) 14, 73 (1961); А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татевосян, С. Г. Азбалаян, ДАН АрмССР 27, 93 (1958).
4. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. Н. Оганесян, ДАН АрмССР 24, 105 (1957); Н. Е. Акопян, Р. А. Александрян, Фармакология и токсикология 4, 316 (1960).
5. Wagner-Young, *Ar. Gel*, Ber. 72, 1551 (1939).
6. Синтезы органических препаратов 2, 599 (1949).
7. О. Л. Мнджоян, Э. Р. Багдасарян, Изв. АН АрмССР, ХН 15, 357 (1962).
8. В. М. Федосова, О. Ю. Магидсон, ЖОХ 24, 692 (1954); 28, 3475 (1956).