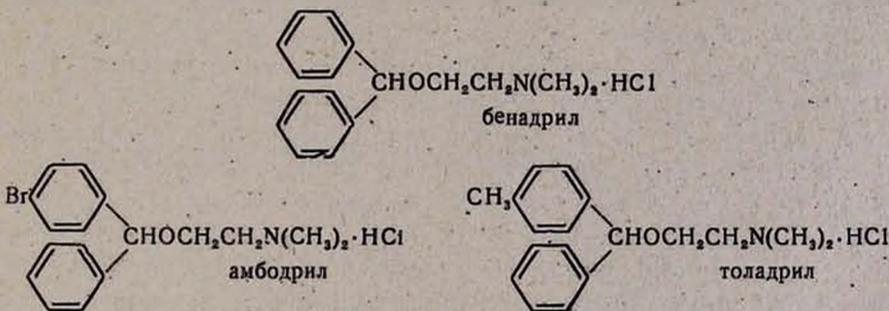


О. Л. Мнджоян и Н. М. Морозова

Исследования в области простых аминоэфиров

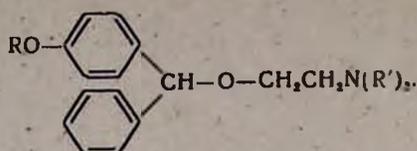
Сообщение III. Некоторые диалкиламиноэтиловые эфиры *п*-алкоксибензгидролов

Исследования по изучению активности различных классов органических соединений с антигистаминными свойствами показывают, что они в большинстве являются производными этаноламина или этилендиамина. Эти соединения проявляют также в различной степени местноанестетическое, симпатолитическое, антиспазмодическое, симпатомиметическое, анальгезирующее и антиацетилхолиновое действие [1]. В некоторых случаях отмечается незначительное отличие между их антигистаминной активностью и эффективностью как фунгистатических агентов [2]. В серии этаноламинов самой эффективной группой соединений являются производные бензгидрола. Имеются указания и на то, что при определенных изменениях в бензгидрильной части молекулы активность повышается. Например, аналоги бенадрила—амбодрил и толадрил отличаются от него наличием атома брома (амбодрил) или метильной группы (толадрил) в *п*-положении в одном из бензольных ядер:



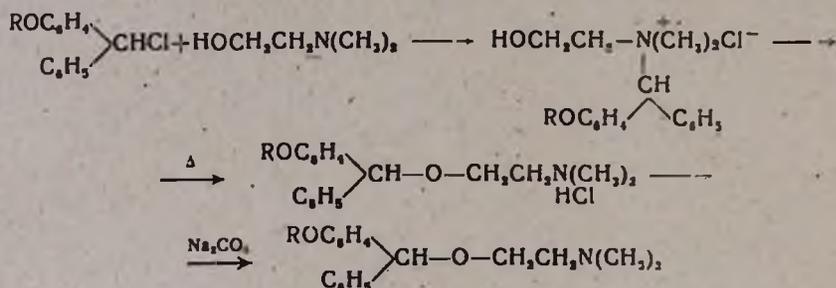
По антигистаминной активности амбодрил и толадрил равнозначны, но они дважды активнее бенадрила [4]. Приблизительно такое же повышение активности отмечается и при введении метоксильной группы [5]. Таким образом, в ряду производных бензгидрола проведены достаточно широкие исследования, однако большинство полученных соединений сохраняет многогранность действия, вызывая, следовательно, побочные нежелательные явления.

Основываясь на вышеизложенном, с целью изучения влияния изменения алкильного радикала алкоксильной группы (в частности выяснения возможности получения избирательно-действующих препаратов), нами были проведены синтезы диалкиламиноалкиловых эфиров *п*-алкоксибензгидролов, а также их четвертичных аммониевых солей нижеследующего общего строения:



где $R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{изо-C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{изо-C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{изо-C}_5\text{H}_{11},$
 $R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

Эти соединения нами были получены с помощью реакции перегруппировки соответствующих четвертичных аммониевых солей [6], полученных взаимодействием диалкиламиноэтанола и соответствующих *p*-алкоксибензилхлоридов по нижеследующей схеме:



Реакция перегруппировки нами производилась как без растворителя, так и в среде абсолютного толуола. При этом было обнаружено, что с увеличением алкильного радикала алкоксильной группы выход продуктов реакции, т. е. диалкиламиноэтиловых эфиров *p*-алкоксибензгидролов, снижается.

Водные растворы хлористоводородных солей аминоэфиров подвергаются гидролизу с образованием *p*-алкоксибензгидролов и хлоргидратов диалкиламиноэтанола, причем с удлинением алкильного остатка алкоксильного радикала степень гидролиза увеличивается. Например, в случае хлоргидрата диметиламиноэтилового эфира *n*-бутоксibenзгидрола гидролиз начинается тотчас же после растворения вещества в воде при комнатной температуре. Кроме *n*-изопропоксибензгидрола, остальные *p*-алкоксибензгидролы были получены нами восстановлением 4-алкоксибензофенонов цинковой пылью и едким натром в спиртовой среде.

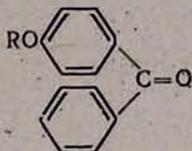
В случае *n*-изопропоксибензофенона конечным продуктом восстановления как цинком в щелочной среде, так и амальгамой натрия, был *n*-оксибензгидрол, поэтому нам не удалось этим способом получить вышеуказанное вещество. Для его получения мы воспользовались реакцией Гриньяра между *n*-изопропоксибромбензолом и бензальдегидом, а соответствующий *n*-изопропоксибромбензол получен алкилированием *n*-бромфенола изопропилбромидом.

Для получения *p*-алкоксибензофенонов мы воспользовались реакцией бензоилхлорида с соответствующими алкоксибензолами в присутствии каталитического количества фосфорной кислоты по методу [7], описанному для получения *p*-метоксибензофенона. При одинако-

вых условиях реакции было отмечено незначительное повышение выхода с удлинением алкильного радикала алкоксильной группы. Некоторые физико-химические константы как полученных аминоэфиров, так и соответствующих бензгидролов, бензгидрилхлоридов и бензофенонов приведены в таблицах 1—5.

Фармакологические исследования этих соединений, проведенные в фармакологическом отделе нашего института Медникияном и Ге-

Таблица 1



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Т. пл. °С	Литературные данные
CH ₃	52,4	164—165/2	65—66 (из эфира)	т. к. 175—9°/1 мм т. пл. 61—62,5° из 90% метанола [8]
C ₂ H ₅	53,0	174—176/2	47—48 (из этанола)	т. к. 215—25°/15 мм 245—50°/25 мм т. пл. 47—8° [9]
C ₃ H ₇	60,0	202—207/2	77—79 (из изопропанола)	т. пл. 65—6° [9]
изо-C ₃ H ₇	41,7	135—160/2	65—66 (из ацетона)	
C ₄ H ₉	64,6	180—184/1	37—39 (из изопропанола)	т. к. 235—45° т. пл. 38—9° [9]
изо-C ₄ H ₉	61,5	160—190/3	38 (из изопропанола)	
C ₅ H ₁₁	65,0	197—200/4	35	т. к. 210—11°/2 мм т. пл. 34,5—36° [10]
изо-C ₅ H ₁₁	43,3	170—190/4		т. к. 209—10°/2 мм [10]

воркьяном, показали, что с удлинением алкильного радикала алкоксильной группы антигистаминная активность снижается. Данные подробных исследований будут опубликованы отдельно.

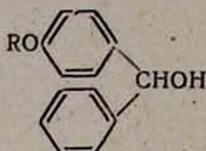
Экспериментальная часть

Получение *p*-алкоксибензофенонов. Смесь 1 моля алкоксибензола, 140,5 г (1 моль) хлористого бензоила и 20 г ортофосфорной кислоты нагревалась в течение 4—5 часов при температуре масляной бани 140—150° до прекращения выделения хлористого водорода. После охлаждения добавлялось 200 мл воды и экстрагировалось тремя порциями хлороформа по 100 мл. Соединенные экстракты промывались водой, 10%-ным раствором карбоната натрия и снова водой. После удаления хлороформа при пониженном давлении, остаток перегонялся

в вакууме. Выходы и некоторые физические константы полученных бензофенонов приведены в таблице 1. Все *n*-алкоксибензофеноны, за исключением *n*-изоамилоксипроизводного, кристаллические вещества. Попытки проведения этой реакции в низкикипящей фракции бензина (до 90°) не дали положительного результата, а в случае лигроина выход *n*-изопропоксibenзофенона составлял всего 13%.

Получение *n*-алкоксибензгидролов. Смесь 40 г *n*-алкоксибензофенона, 40 г цинковой пыли и 40 г едкого натра в 400 мл 95%-ного

Таблица 2



R	Выход в %	Т. кип. в °С	Т. пл. в °С	Анализ в %			
				С		Н	
				вычислено	найдено	вычислено	найдено
СН ₃	90,0	—	67—69 (из эфира. лит. данные 66—68 [11])	78,50	78,84	6,54	6,75
С ₂ Н ₅	94,3	—	39—40 (из <i>n</i> -гексана)	78,94	78,81	7,02	7,04
С ₃ Н ₇	90,2	—	39—41 (из петролейного эфира)	79,33	79,00	7,44	7,76
изо-С ₃ Н ₇	53,5	160—161		79,33	79,28	7,44	7,38
С ₄ Н ₉	97,8	—	42—45 (из петролейного эфира)	79,69	79,60	7,81	7,64
изо-С ₄ Н ₉	87,5	—	63—64 (из петролейного эфира)	79,69	29,40	7,81	8,10
С ₅ Н ₁₁	99,5	196—197		80,00	80,03	8,15	8,19
изо-С ₅ Н ₁₁	93,3	193—194		80,00	80,21	8,15	8,13

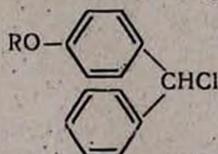
этилового спирта нагревалась до 70° при непрерывном перемешивании в течение 2—3 часов. Горячий раствор отфильтровывался с отсасыванием, остаток на фильтре промывался горячим спиртом. Затем охлажденный спиртовый раствор вливался в пятикратный объем ледяной воды, подкисленной 85 мл конц. соляной кислоты. При этом алкоксибензгидролы выпадали в виде белых хлопьев, которые отфильтровывались, промывались на фильтре холодной водой, высушивались на воздухе и подвергались перекристаллизации из различных растворителей. Эти данные приведены в таблице 2. Таким способом были получены все алкоксибензгидролы за исключением *n*-изопропоксibenзофенона.

Восстановление *n*-изопропоксibenзофенона цинковой пылью. При смешивании 10 г *n*-изопропоксibenзофенона, 10 г цинковой пыли

и 10 г едкого натра в 100 мл 95%-ного этилового спирта образовалась густая масса, которую нагревали на водяной бане в течение трех часов. После фильтрования и промывания остатка на фильтре спиртом соединенные спиртовые фильтраты влиты в пятикратный объем холодной воды и выпавшее масло экстрагировано эфиром. После отгонки эфира остаток закристаллизовался. После двукратной перекристаллизации из дибутилового эфира получены иглы с температурой плавления 129—131° (температура плавления *p*-оксибензгидрола).

Получение *p*-изопропоксибензгидрола. В литровую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещено 5 г металлического натрия, промытого абсолютным спиртом и сухим эфиром. К нему прилита примерно 1/4 часть раствора 48 г *p*-изопропоксибромбензола, полученного взаимодействием *p*-бромфенола и изопропилбромиды в присутствии металлического натрия в 100 мл абсолютного эфира. После добавления кристаллика иода, смесь при перемешивании нагревалась теплой водой до начала реакции. В дальнейшем эфирный раствор изопропоксибромбензола добавлялся с такой скоростью, чтобы эфир все время слабо кипел. После окончания прибавления всего эфирного раствора смесь кипятилась на водяной бане в течение 2—3 часов и после охлаждения из капельной воронки добавлено 22 г бензальдегида в 40 мл абсолютного эфира. Комплекс разложен прибавлением 50 г насыщенного водного раствора хлористого аммония. После промывания эфирного слоя водой и сушки над сернокислым натрием эфир отогнан, а остаток перегнан в вакууме. Выход 30 г или 53,5% от теории. Температура кипения *p*-изопропоксибензгидрола 160—161°/1 мм.

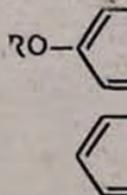
Таблица 3



R	Выход в %	Т. кип. °С/мм
CH ₃	92,2	140—142/1
C ₂ H ₅	83,3	163/4
C ₃ H ₇	64,4	164—166/1
изо-C ₃ H ₇	42	158/1
C ₄ H ₉	61,5	182—184/3
изо-C ₄ H ₉	35,1	171—173/3
C ₅ H ₁₁	54,5	185—186/3
изо-C ₅ H ₁₁	47,2	183—185/4

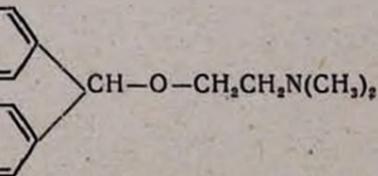
Получение алкоксибензгидрилхлоридов. К бензолному раствору соответствующего алкоксибензгидрола прибавлялся хлористый тионил, взятый с 20%-ным избытком. Смесь кипятилась на водяной бане в течение 4—5 часов, после чего растворитель отгонялся, а остаток подвергался перегонке в вакууме.

Получение диалкиламиноэтиловых эфиров *p*-алкоксибензгидролов. Смешивались эквимолярные количества алкоксибензгидрилхлорида и соответствующего диалкиламиноэтанола, растворенные в двойном объеме абсолютного толуола. Смесь выделившейся через некоторое время белой кристаллической четвертичной соли и толуола кипятилась на масляной бане в течение 3—4 часов. После охлаждения

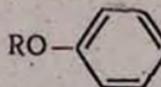


R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	МР
					вычислено
СН ₃	58,3	181—183/3	1,0690	1,5535	85,35
С ₂ Н ₅	56,4	174—176/0,5	1,0324	1,5407	89,97
С ₃ Н ₇	50,0	218/7	1,0216	1,5375	94,58
изо-С ₄ Н ₉	40,3	190—191/6	1,0580	1,5525	94,58
С ₄ Н ₉	50,3	195—196/2	1,0201	1,5300	99,20
изо-С ₄ Н ₉	48,4	190—191/2	1,0120	1,5285	99,20
С ₅ Н ₁₁	45,5	204—205/2	1,0116	1,5280	103,82
изо-С ₅ Н ₁₁	40,5	203—204/3	1,0101	1,5290	103,82

Таблица 4

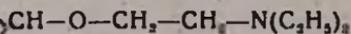


РД	А н а л и з в %						Т. пл. солей в °С	
	С		Н		N		хлоргидратов	йодметилатов
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		
84,79	75,78	75,58	8,07	7,79	4,91	4,65	137	144—45
90,08	76,22	76,52	8,36	8,57	4,59	4,43	107	164—65
95,88	76,67	76,73	8,62	8,71	4,47	4,60	111—12	162
94,73	76,67	76,75	8,62	8,85	4,47	4,39	—	156—57
99,16	77,30	77,04	8,87	9,15	4,28	4,01	89	152—53
99,71	77,30	77,21	8,87	9,16	4,28	4,61	116—17	148—49
103,92	77,42	77,64	9,09	9,11	4,11	4,22	85	145—46
104,26	77,42	77,74	9,09	9,45	4,11	4,37	86—88	114—15



R	Выход в %	Т. кип. в °С	d_4^{20}	n_D^{20}	MR
					вычислено
CH_3	85,3	172—173/1	1,0336	1,5367	94,35
C_2H_5	83,0	189—190/3	1,0213	1,5325	99,20
C_3H_7	60,2	200—202/3	1,0131	1,5305	103,82
изо- C_3H_7	50,5	177—178/1	1,0337	1,5392	103,820
C_4H_9	71,5	211—212/2	0,9956	1,5240	107,34
изо- C_4H_9	69,4	193—195/1	1,0006		108,44
C_5H_{11}	70,5	215—218/5	0,9945	1,5220	113,06
изо- C_5H_{11}	53,1	202—204/3	0,9928	1,5205	113,06

Таблица 5



D	А н а л и з в %						Т. пл. солей в °С	
	С		H		N		хлорид- ратов	йодмети- латов
	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено		
94,99	76,68	76,85	8,62	8,92	4,47	4,37	113—14	84—85
99,42	77,06	77,27	8,87	8,85	4,28	4,46	120—22	95—96
104,12	77,42	77,35	9,40	9,09	4,11	3,99	115—16	105—106
103,525	77,42	77,53	9,40	9,83	4,11	4,17	—	167
108,94	77,75	77,96	9,29	9,23	3,95	3,67	92—93.	91—92
108,86	77,75	78,36	9,29	9,28	3,95	3,85	120—121	86—87
113,30	78,05	77,77	9,48	9,63	3,79	3,57	109—10	99—100
113,23	78,05	78,23	9,48	9,31	3,79	3,67	100—101	94—95

толуол отгонялся при уменьшенном давлении. Оставшаяся вязкая масса обрабатывалась насыщенным раствором углекислого калия, затем экстрагировалась эфиром. Эфирный экстракт промывался водой, высушивался поташом и после отгонки растворителя аминоэфир перегонялся в вакууме. Данные о некоторых физико-химических свойствах полученных аминоэфиров приведены в таблицах 4 и 5.

В ы в о д ы

1. Осуществлено получение восьми *n*-алкоксибензофенонов взаимодействием бензоилхлорида и соответствующих *n*-алкоксибензолов в присутствии ортофосфорной кислоты; изопропокси- и изобутоксиналоги получены впервые.

2. Проведено восстановление этих замещенных бензофенонов до соответствующих бензгидролов цинковой пылью в спиртовом растворе едкого натра; кроме *n*-метокси- и *n*-этоксibenзгидролов остальные бензгидролы до настоящего времени не были описаны в литературе.

3. Установлено, что при восстановлении изопропоксибензофенона как цинковой пылью в спиртово-щелочной среде, так и амальгамой натрия, наряду с другими продуктами образуется *n*-оксibenзгидрол, т. е. происходит гидролиз изопропокси-группы. Получение *n*-изопропоксибензгидрола было осуществлено взаимодействием магниевого производного *n*-изопропоксибромбензола с бензальдегидом.

4. Установлена возможность перегруппировки четвертичных аммониевых солей, полученных из соответствующих бензгидрилхлоридов и диалкиламиноэтанола при удлинении алкильного радикала *n*-алкоксибензгидрилхлоридов от метила до амила, с получением соответствующих диалкиламиноэтиловых эфиров *n*-алкоксибензгидролов; получено четырнадцать новых аминоэфиров.

5. Установлено, что хлористоводородные соли полученных аминоэфиров в водных растворах подвергаются гидролизу с образованием соответствующих *n*-алкоксибензгидролов и хлоргидратов диалкиламиноэтанола, причем с удлинением алкильного радикала алкоксильной группы степень гидролиза увеличивается.

6. Фармакологические исследования показали, что с удлинением алкильного радикала алкоксильной группы отмечается понижение антигистаминной активности.

Հ. Լ. Մ'նոցյան և Ն. Մ. Մորոզովա

**ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆԱԵԹԵՐՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ
ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ**

Հաղորդում III: պ-Ալկոբսիբենզհիդրոլներից և դիալկիլամփնաէրաբոլներից ստացված մի բանի երեքեր

Ա մ փ ո փ ու մ

պ-Միթօքսիբենզհիդրոլի դիալկիլամփնաէթանոլային էթերների շարքում ալկոքսի խմբի ալկիլային մասի փոփոխութիւնների նշանակութիւնը նրանց անտիհիստամփնային կամ ալլ տիպի ազդեցութիւնների փոփոխութիւն տեսակետից ստուգելու նպատակով սինթեզվել են երկու հոմոլոգիական շարքեր և կոնտրոլային ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրութիւնները:

Վերոհիշյալ հոմոլոգիական շարքերի թվով 14 անդամների ստացման համար մենք օգտվել ենք համապատասխան պ-ալկոքսիբենզհիդրոլիքլորիդներից և դիալկիլամփնաէթանոլներից ստացված չորրորդային ամոնիումական աղերի վերախմբավորման ուսուցիչությամբ:

պ-Ալկոքսիբենզհիդրոլիքլորիդների ստացման ելակետ են հանդիսացել համապատասխան բենզհիդրոլները: Նրանք իրենց հերթին, բացի իզոպրոպիլ ռադիկալ պարունակողից, ստացվել են հիմնային միջավայրում ցինկի փոշու օգնութեամբ պ-ալկոքսի բենզոլֆենոնների վերականգնման ճանապարհով: Պարզվել է, որ իզոպրոպիլային ռադիկալի առկայութեան դեպքում վերականգնման ուսուցիչի ժամանակ առաջանում է պ-օքսի-բենզհիդրոլ:

Պարզվել է, որ դիալկիլամփնաէթանոլներից ու պ-ալկոքսի-բենզհիդրոլիքլորիդներից ստացված ամփնաէթերների քլորհիդրատները ջրի մեջ լուծելիս բալական հեշտութեամբ ենթարկվում են հիդրոլիզի, առաջացնելով համապատասխան բենզհիդրոլներ և դիալկիլամփնաէթանոլների քլորհիդրատներ, ըստ որում ալկոքսի խմբի ալկիլային շղթայի երկարացման հետ մեկտեղ հիդրոլիզի արագութիւնը մեծանում է:

Ֆարմակոլոգիական նախնական ուսումնասիրութիւնների տվյալներն ասում են ալլ մասին, որ ալկիլային շղթայի երկարացմանը գուրջնթաց նվազում է անտիհիստամփնային ակտիվութիւնը:

Л И Т Е Р А Т У Р А .

1. D. Bovet, Bovet-Nitti, Medicaments du systeme nerveux vegetatif, 741, Basel, Kerger, 1948.
2. R. B. Mitchell, A. C. Arnold, H. J. Chinn, J. Am. pharm. Assoc. (Sci. Ed.), 41, 472 (1952).
3. S. M. Feinburg, J. A. M. A., 132, 702 (1946).
4. T. N. McGavack, J. Allergy 22, 31 (1951).
5. N. W. Morren, Брит. патент, 685,523 (1953) [C. A. 49, 1807a (1955)].
6. N. V. Koninklige, Брит. патент 722,009 (1955) [C. A. 50, 2674i (1956)].
7. H. D. Hartough, A. J. Kosak, Амер. патент 2,475,564 (1949) [C. A. 43, 7966g (1949)].

8. *S. Chodroff, H. C. Klein*, J. Am. Chem. Soc. **70**, 1647 (1948).
9. *C. Torres*, Anales Soc. espan. fis. quim. **24**, 82, (1926).
10. *R. B. Zellinski, M. Jurstch*, J. Am. Chem. Soc. **78**, 1015 (1956).
11. *K. E. Hamlin, A. W. Weston, F. E. Fischer, R. J. Michaels*, J. Am. Chem. Soc. **71**, 2731 (1949).