ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

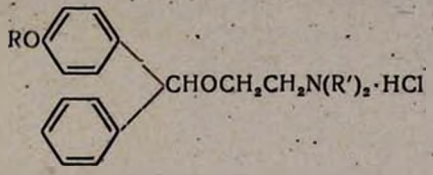
Քիմիական գիտություններ XVI, № 3, 1963 Химические науки

О. Л. Минджоян и Н. М. Морозова

Исследования в области синтеза производных простых аминоэфиров

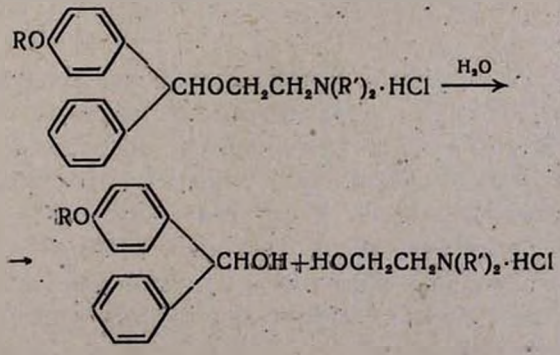
Сообщение IV. Диалкиламиноэтиловые эфиры некоторых *о*-,*м*-алкоксибензгидролов

В предыдущем сообщении [1] описаны некоторые аминоэфиры *п*-алкоксибензгидролов. Фармакологические исследования хлоргидратов этих аминоэфиров показали, что с удлинением алкильного

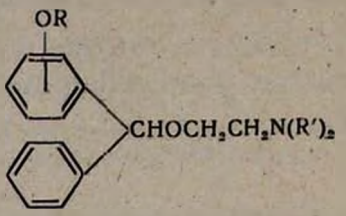


радикала (R) алкоксильной группы, как уже было отмечено, происходит постепенное снижение антигистаминной активности. Однако эта закономерность нарушается при переходе от диметиламиноэтиловых ($R'=CH_3$) к диэтиламиноэтиловым эфирам ($R'=C_2H_5$); в этом ряду активность постепенно увеличивается с удлинением и разветвлением алкильного радикала (R), достигая максимума в случае диэтиламиноэтилового эфира *п*-изобутоксибензгидрола. С увеличением алкильного радикала алкоксильной группы отмечается слабое увеличение мускаринолитической и резкое повышение анестетической активности как диметил-, так и диэтиламиноэтиловых эфиров.

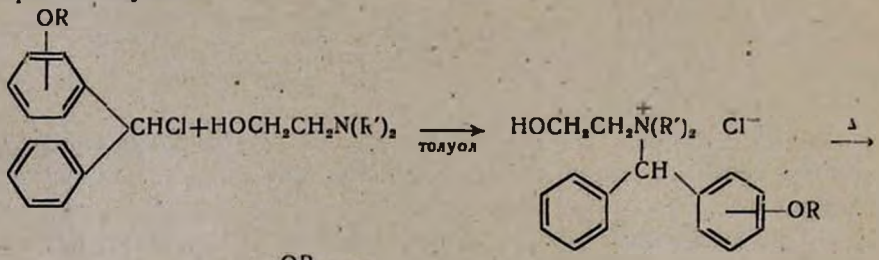
Таким образом, создается возможность регулировать спазмолитическую или анестетическую активность с помощью изменения алкоксильной группы, сохраняя при этом все остальные части молекулы. Однако нужно отметить, что в водных растворах хлоргидраты этих аминоэфиров гидролизуются с образованием соответствующих *п*-алкоксибензгидролов, причем с удлинением и разветвлением алкильного радикала скорость гидролиза увеличивается:

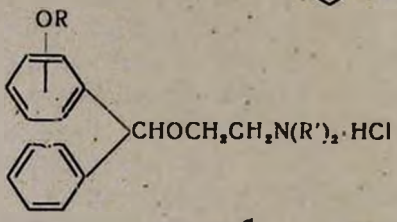


С целью более подробного исследования возможности получения избирательно-действующих препаратов в зависимости от местонахождения алкоксильной группы в бензольном кольце были получены диметиламиноэтиловые эфиры *о*-, *м*-алкоксибензгидролов:

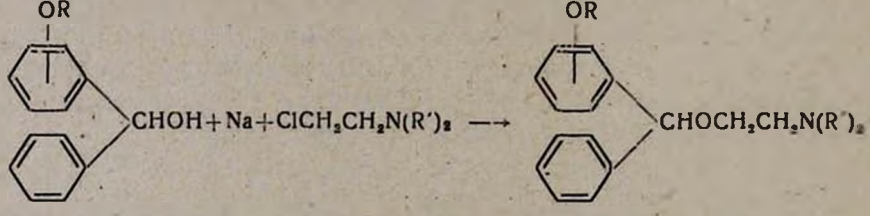


Синтез этих соединений осуществлен двумя способами: 1) перегруппировкой четвертичных аммониевых солей, полученных взаимодействием *о*-,*м*-алкоксибензгидрилхлоридов с диметиламиноэтанолом в среде толуола:



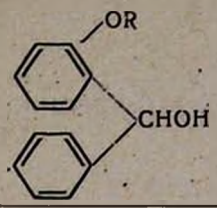


2) взаимодействием *о*-,*м*-алкоксибензгидролов с диметиламиноэтилхлоридом в присутствии металлического натрия:

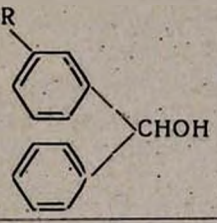


Все полученные таким образом аминоэфиры представляют маслообразные жидкости, легко образующие хлоргидраты и четвертичные аммониевые соли. При этом установлено, что выходы аминоэфиров гораздо ниже, чем в случае производных *п*-алкоксибензгидролов. Некоторые физико-химические константы полученных аминоэфиров и промежуточных *о*-,*м*-алкоксибензгидролов приведены в таблицах 1 и 2. Элементарные анализы полученных соединений проведены Тонаканян и Мегроян. Данные фармакологических исследований будут опубликованы отдельно.

Таблица 1



R	Выход в %	Т. кип. в °С/*мм*	Т. пл. в °С	Анализ в %: С вычислено	С найдено	Н вычислено	Н найдено
CH_3	79,6	176—8/8		78,50	78,38	6,54	6,43
C_2H_5	70	—	77—79	78,94	79,26	7,02	7,11
C_3H_7	86,5	—	69—71	79,34	79,19	7,44	7,62
изо-C_3H_7	78	—	55	79,34	79,60	7,44	7,16
C_4H_9	71,1	—	56—7	79,69	79,39	7,81	7,80
изо-C_4H_9	86,5	172—3/1		79,69	79,48	7,81	7,69
C_5H_{11}	73	170—1/1		80,00	80,20	8,15	8,33
изо-C_5H_{11}	96,6	164—5/1		80,00	80,27	8,15	8,21



CH_3	70	170—1/1		78,50	78,68	6,54	6,37
C_4H_9	60	182—4/1		79,69	79,85	7,81	7,69

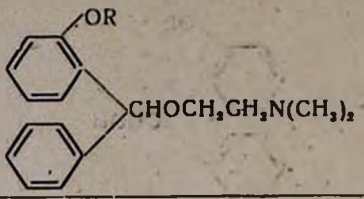
Экспериментальная часть

о-Алкоксибензальдегиды получены взаимодействием салицилового альдегида и алкилгалогенидов в присутствии едкого натра в водной среде [2].

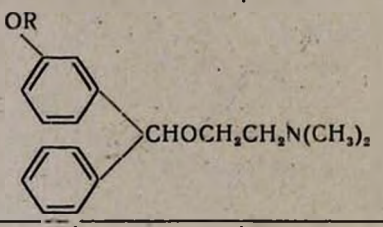
о-Алкоксибензгидролы получены взаимодействием *о*-алкоксибензальдегидов с фенилмагнийбромидом.

К реактиву Гриньяра из стружек магния и бромбензола в абсолютном эфире добавлялся раствор эквимолекулярного количества *о*-алкоксибензальдегида в абсолютном эфире с такой скоростью, чтобы смесь непрерывно слабо кипела. Далее реакционная смесь нагревалась в течение получаса для завершения реакции, и затем при охлаждении производилось разложение комплекса насыщенным раствором хлористого аммония. Отделенный эфирный слой промывался водой, высуши-

Таблица 2



R	Выход в %	Т. кип. в °С/*мм*	Анализ в %: C вычислено	C найдено	H вычислено	H найдено	N вычислено	N найдено	Т. пл. хлористоводородных солей в °С
CH_3	15	164—6/1	75,78	75,89	8,07	8,19	4,91	4,95	142—3
C_2H_5	24,4	174—6/2	76,22	76,39	8,36	8,24	4,59	4,62	132—5
C_3H_7	25,6	181—3/1	76,67	76,75	8,62	8,83	4,47	4,43	68—70
изо-C_3H_7	14	182—4/3	76,67	76,58	8,62	8,49	4,47	4,61	122—5
C_4H_9	70,2	199—202/2	77,30	77,56	8,87	8,56	4,28	3,93	82—4
изо-C_4H_9	17,3	195—7/4	77,30	76,97	8,87	8,64	4,28	4,34	78—80
C_5H_{11}	51,4	189—191/0,5	77,42	—	9,09	4,11	4,11	—	105—6
изо-C_5H_{11}	20,5	197—9/2	77,42	77,16	9,09	8,92	4,11	4,10	107—9



CH_3	29,4	178—80/1	75,78	75,97	8,07	8,36	4,91	3,16	147—8
C_4H_9	31,2	190—97/1	77,30	76,95	8,87	8,62	4,28	4,26	

вался над сульфатом натрия, и после отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме.

м-Алкоксибензгидролы получались таким же способом.

Диалкиламиноэтиловые эфиры о-алкоксибензгидролов. 1. Смешивались эквимолекулярные количества *о*-алкоксибензгидрилхлоридов и диалкиламиноэтанола в абсолютном толуоле. Образовавшаяся четвертичная соль нагревалась в течение 3—4 часов на масляной бане при 150—160°. Остаток после отгонки толуола обрабатывался насыщенным раствором поташа, экстрагировался эфиром, эфирный раствор промывался водой и высушивался сульфатом натрия. После отгонки эфира аминоэфир перегонялся в вакууме.

2. В среде абсолютного толуола кипячением в течение 12—15 часов из распыленного металлического натрия и *о*-алкоксибензгидрола получался алкоголят. К нему же добавлялся свежеперегнанный диал-

киламиноэтилхлорид с 20%-ным избытком. Для завершения реакции кипячение продолжалось в течение 15—20 часов. После обычной обработки вещества перегонялись в вакууме.

Вывод

Осуществлен синтез 10 новых β-диалкиламиноэтиловых эфиров *о*-,*м*-алкоксибензгидролов.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 9 III 1963

Հ. Լ. Մնջոյան և Ն· Մ. Մորոզովա

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՊԱՐԶ ԱՄԻՆԱԵԹԵՐՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում IV: Մի քանի օ-,մ-ալկօքսիբենզհիդրոլների դիալկիլամինաեթերները

Ամփոփում

Ի նկատի ունենալով այն հանգամանքը, որ պ-ալկօքսիբենզհիդրոլների դիալկիլամինոէթիլ եթերների ալկօքսի խմբի ալկիլալին շղթայի երկարացման ու ճյուղավորման հետ զուգընթաց տեղի է ունենում ֆարմակոլոգիական ազդեցության փոփոխություն, և նպատակ ունենալով այս հարցի ավելի մանրամասն ուսումնասիրությունը, կախված բենզոլի օղակում ալկօքսի խմբերի զանազան տեղադասավորումից, սինթեզվել են մի քանի օ-,մ-ալկօքսիբենզհիդրոլների դիալկիլամինոէթիլեթերները։

Վերոհիշյալ ամինաեթերների քլորհիդրատների և չորրորդական ամոնիումական աղերի ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների տվյալները հրաղորդվեն առանձին։

ЛИТЕРАТУРА

1. *О. Л. Мнджоян, Н. М. Морозова*, Изв. АН АрмССР, ХН **15**, 553 (1962).
2. *О. Л. Мнджоян, Г. М. Погосян*, Изв. АН АрмССР, ХН **13**, 357 (1960).