

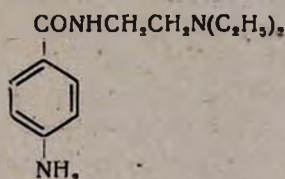
А. А. Ароян, Р. Ш. Аршакян и Т. Р. Овсепян

Синтез некоторых аминокислот *n*-алкаминобензойных кислот

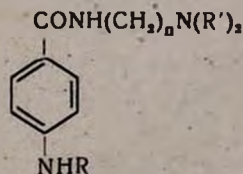
Общее охлаждение больных при операциях на сердце, легких и центральной нервной системе, а также введение в клиническую практику циклопропанового наркоза, течение которого нередко осложняется появлением аритмий, стимулировали поиски новых противоаритмических средств. Последовали сообщения о противоаритмическом действии новокаина при хлороформно-адреналиновых аритмиях. Однако использование новокаина ограничивается его способностью возбуждать центральную нервную систему и угнетать дыхательный центр.

Быстрый гидролиз новокаина в организме навел на мысль, что его антиаритмическое действие обусловлено одним из его метаболитов — *n*-аминобензойной кислотой или диэтиламиноэтанолом [1]. В дальнейшем было установлено, что последний обладает противоаритмической активностью, меньшей, однако, чем у новокаина [2].

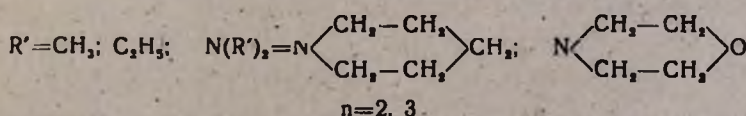
В 1950 г. Марк и другие сообщили [3], что среди изученных ими эфиров и амидов наиболее активным является диэтиламиноэтил-амид *n*-аминобензойной кислоты (новокаиnamид, прокаинамид), обладающий низкой токсичностью и устойчивостью:



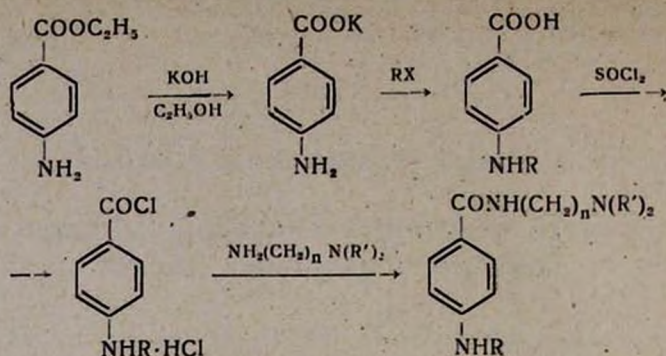
Исходя из этих данных, было интересно синтезировать аналоги новокаиnamида общей формулы:



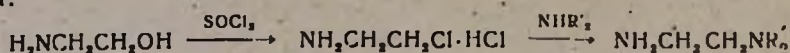
$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7; \text{изо-C}_3\text{H}_7; \text{C}_4\text{H}_9; \text{изо-C}_5\text{H}_{11}$



Синтез осуществлялся по следующей схеме:



Необходимые диалкиламиноэтиламинами получены из моноэтиламина:



β -(Пиперидил-1)- и β -(морфолил-4)-пропиламинами синтезированы восстановлением соответствующих нитрилов алюмогидридом лития. Мы исследовали также гидрирование этих нитрилов на стандартном промышленном катализаторе (никель на окиси хрома). Опыты показали, что указанным катализатором при 100–120° и давлении 60–80 атм. в среде 10 н. метанолового раствора аммиака нормально восстанавливаются только β -(морфолил-4)- и β -(пиперидил-1)-пропионитрилы. Идентичность диаминов, полученных двумя путями, нами установлена сравнением физико-химических констант, а также инфракрасных спектров поглощения* (см. рис. 1, 2).

При гидрировании β -диалкиламинопропионитрилов в указанных условиях помимо соответствующих диаминов образуется большое количество низкокипящей фракции, представляющей собой, вероятно, смесь продуктов расщепления по связи C—N.

Можно полагать, что аналогичное явление наблюдается и при восстановлении этих нитрилов никелем Ренея, так как, согласно литературным данным, восстановление этих нитрилов проводится обычно с помощью кобальта Ренея [4].

Аминоамиды *n*-алкаминобензойных кислот синтезированы взаимодействием хлоргидратов хлорангидридов этих кислот с соответствующими диаминами.

Все полученные аминоамиды *n*-алкаминобензойных кислот представляют собой густые светло-желтые жидкости, часть которых при стоянии кристаллизуется.

С целью испытаний противозаритмических свойств получены их растворимые в воде хлоргидраты.

Противоаритмические свойства препаратов изучены в отделе фармакологии и биохимии животных В. М. Авакяном и Л. А. Манукян. Полученные результаты опубликованы отдельно [5].

* Спектры сняты в отделе элементарного анализа и физических констант ИТОХ Л. В. Хажакяном и Г. Л. Григоряном. Аппарат ИКС 11, призма NaCl.

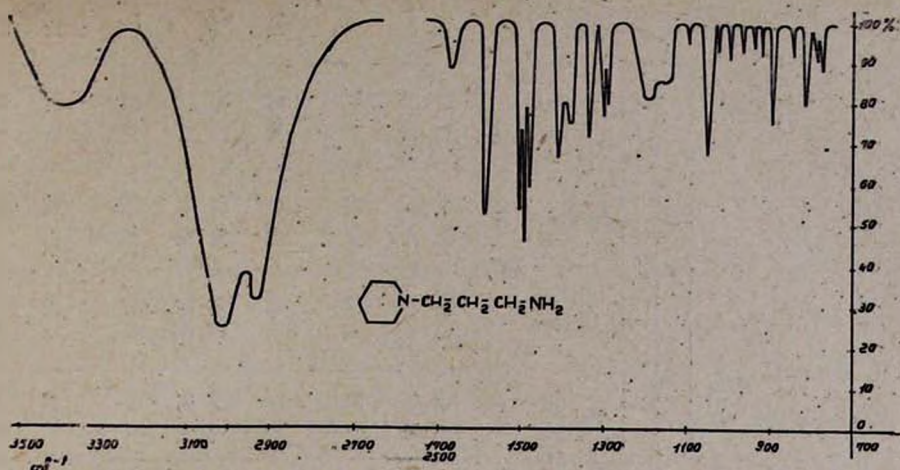


Рис. 1.

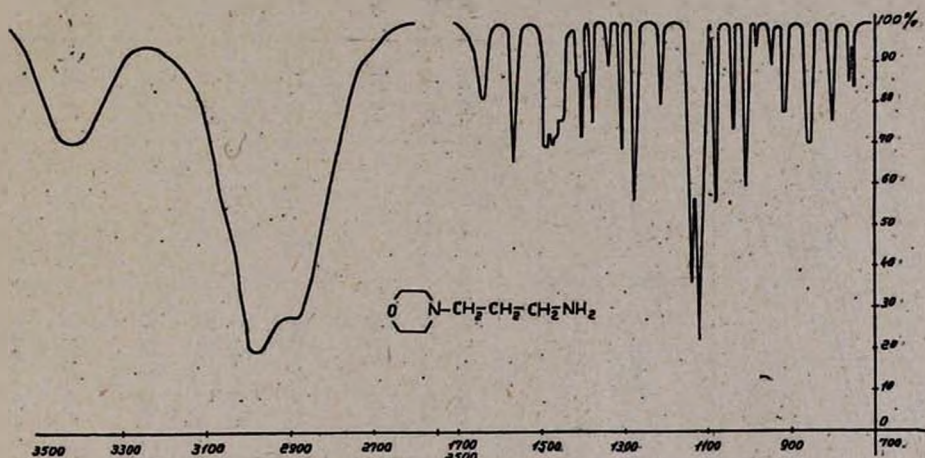


Рис. 2.

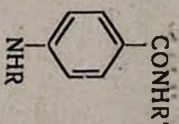
Экспериментальная часть

п-Алкаминобензойные кислоты получены нагреванием калиевой соли *п*-аминобензойной кислоты с алкилгалогенидами в водной среде [6].

Хлоргидраты хлорангидридов п-алкаминобензойных кислот получены действием хлористого тионила в среде бензола при температуре ниже 5° [6].

Диалкиламиноэтиламы получены взаимодействием в метаноловой среде вторичных аминов и хлоргидратов диалкиламиноалкилхлоридов в автоклаве при 70°.

β-(Пиперидил-1)- и β-(морфолил-4)-пропиламы. А. К 0,2 моля алюмогидрида лития, растворенного в 300 мл абсолютного эфира, при перемешивании прикапывают 0,1 моля соответствующего нитрила в 100 мл абсолютного эфира. Смесь нагревают на водяной бане в те-



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Т. пл. в °С	А н а л и з в %						Т. пл. хлоргидратов в °С
					С			Н			
					найденно	вычислено		найденно	вычислено		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	22	225—229/2	94—96	66,52	66,34	9,18	8,99	17,55	17,85	—
C ₂ H ₅	(C ¹⁴) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	27	232—237/2	—	68,17	68,40	9,44	9,56	16,18	15,95	—
C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂ N CH ₂ —CH ₂ CH ₂ —CH ₂ O	20	240—242/2	—	65,73	65,94	8,55	8,64	14,25	14,42	—
C ₄ H ₉	(CH ₃) ₂ N CH ₂ —CH ₂ CH ₂ —CH ₂ CH ₂	30	260—264/4	113—114	70,21	70,54	9,65	9,42	14,47	14,52	188—190
C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	36,8	232—235/2	78—80	67,13	67,43	9,53	9,29	16,52	16,85	192—194
C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	50	245—249/2	—	69,10	69,27	10,21	9,81	15,40	15,15	—
C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N CH ₂ —CH ₂ CH ₂ —CH ₂ O	27	260—262/3	—	67,14	66,85	8,86	8,91	13,86	13,76	175—177
C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N CH ₂ —CH ₂ CH ₂ —CH ₂ CH ₂	45,5	260—263/3	89—91	71,43	71,24	9,94	9,63	13,71	13,84	181—183
н-О-C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	29	228—232/2	—	67,22	67,43	9,29	9,29	16,66	16,85	—
н-О-C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	41,2	240—242/3	—	69,12	69,27	9,96	9,81	15,31	15,15	—

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
изо-C ₂ H ₇	$(CH_2)_2 N \begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix} O$	29	250—252/2	—	66,72	66,85	8,87	8,91	13,73	13,76	203—205
изо-C ₃ H ₇	$(CH_2)_2 N \begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix} CH_2$	40,3	257—260/2	97—99	71,07	71,24	9,71	9,63	13,57	13,84	95—98
C ₄ H ₉	$(CH_2)_3 N(CH_2)_2$	43,6	235—239/2	84—86	68,21	68,48	9,31	9,56	15,75	15,95	—
C ₄ H ₉	$(CH_2)_2 N(C_2H_5)_2$	32,1	270—272/6	—	69,81	70,06	9,75	10,03	14,87	14,42	—
C ₄ H ₉	$(CH_2)_3 N \begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix} O$	40,7	255—258/2	—	67,72	67,67	9,17	9,15	13,11	13,15	158—160
C ₄ H ₉	$(CH_2)_3 N \begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix} CH_2$	50,0	280—283/6	78—80	72,16	71,88	10,00	9,84	13,38	13,23	172—174
изо-C ₅ H ₁₁	$(CH_2)_4 N(CH_2)_2$	26	234—238/2	—	69,57	69,27	10,10	9,81	15,46	15,14	—
изо-C ₅ H ₁₁	$(CH_2)_3 N(C_2H_5)_2$	42	255—259/3	—	71,01	70,77	10,55	10,22	13,96	13,75	—
изо-C ₅ H ₁₁	$(CH_2)_3 N \begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix} O$	32,4	265—268/3	120—122	68,33	68,41	9,30	9,39	12,66	12,59	178—179
изо-C ₅ H ₁₁	$(CH_2)_3 N \begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix} CH_2$	40	287—290/5	95—97	72,36	72,46	10,03	10,03	12,90	12,67	—

чение 6—7 часов. Затем при охлаждении добавляют 25 мл воды и 25 мл 10%-ного раствора едкого натра, декантируют эфирный слой, а осадок несколько раз промывают эфиром. Соединенные эфирные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. β -(пиперидил-1)-пропиламина 66—70°/3 мм. Выход 70,0%, d_4^{20} 0,9003; n_D^{20} 1,4750. По литературным данным [7], d_4^{20} 0,9024; n_D^{20} 1,4757. Т. кип. β -(морфолил-4)-пропиламина 81—84°/4 мм. Выход 49,3%, d_4^{20} 0,9952; n_D^{20} 1,4772. По литературным данным [8], d_4^{20} 0,9991; n_D^{20} 1,4755.

Б. В качающийся автоклав помещают 0,15 моля соответствующего нитрила, 100 мл 10 н. раствора аммиака в метаноле, 6 г катализатора — никеля на окиси хрома. В автоклав подают водород до 80 атм. и при непрерывном покачивании нагревают до 120°. Необходимое количество водорода (около 6,8 л) поглощается в течение 4—5 часов.

Гидрогенизат отфильтровывают, отгоняют метанол, а остаток перегоняют в вакууме. Выход β -(пиперидил-1)-пропиламина 67,6%, d_4^{20} 0,9033; n_D^{20} 1,4751. Выход β -(морфолил-4)-пропиламина 67,7%, d_4^{20} 0,9939; n_D^{20} 1,4770.

*Аминоалкиламиды *n*-алкаминобензойных кислот.* В колбу с мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой помещают 0,065 моля хлоргидрата хлорангидрида *n*-алкаминобензойной кислоты, 100 мл абсолютного бензола, перемешивают в течение 30 минут и прибавляют 0,078 моля диамина в 20 мл бензола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 6 часов. По охлаждении приливают 30 мл воды (для растворения образовавшегося осадка) и несколько капель соляной кислоты до кислой реакции. Отделяют водный слой и подщелачивают 10%-ным раствором едкого натра. Выделившийся маслянистый слой экстрагируют эфиром и сушат над сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Выходы и некоторые физико-химические данные полученных соединений приведены в таблице.

В ы в о д ы

1. С целью испытаний противоаритмических свойств синтезировано 20 аминокамидов *n*-алкаминобензойных кислот.

2. Исследовано гидрирование некоторых β -аминозамещенных пропионитрилов на стандартном промышленном катализаторе никель на окиси хрома. Установлено, что при этом нормально гидрируются только β -(пиперидил-1)- и β -(морфолил-4)-пропионитрилы.

Հ. Ս. Հարոյան, Հ. Շ. Սթալկյան և Թ. Ռ. Հովսեփյան

ԱՎԱԿԱՄԻՆՈՒԲԵՆԶՈՅԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԻՆԱԱԼԿԻԼԱՄԻՂԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Մրտի, թոքերի և կենտրոնական ներվալին սիստեմի վիրահատումների ժամանակ ընդհանուր սառեցման, ինչպես նաև ցիկլոպրոպանալին նարկոզի կիրառումը, որը երբեմն ուղեկցվում է սրտի աշխատանքի առիթմիալով, պատճառ դարձան հակաառիթմիկ միացությունների սինթեզի բնագավառում տարվող աշխատանքների ընդլայնմանը:

Դեռևս 1950 թ. Մարկը և ուրիշները հաղորդեցին, որ իրենց ուսումնասիրած բաղաժաթիվ էսթերներից և ամիդներից ամենաակտիվը ալ-ամինա-րենզոլաթթվի դիէթիլամինոէթիլամինն է (նավոկաինամիդ, պրոկաինամիդ), Պարզվեց նաև, որ նավոկաինամիդը օրգանիզմում կալուն է և ունի ցածր տոքսիկականություն:

Ելնելով այդ տվյալներից հակառիթմիկ հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով մենք սինթեզեցինք ալ-ակիլամինոբենզոլաթթուների մի շարք դիալկիլամինո, ինչպես նաև պիպերիդիլ ու մորֆոլիլալկիլամիններ:

Սրանց սինթեզն իրականացրել ենք ալ-ակիլամինոբենզոլաթթուների քլորանհիդրիդների քլորհիդրատների և համապատասխան առաջնա-երրորդային դիամինների փոխազդեցության միջոցով: Անհրաժեշտ ալ-ակիլամինոբենզոլաթթուները, ինչպես նաև նրանց քլորանհիդրիդների քլորհիդրատները ստացել ենք գրականության մեջ նկարագրված ճանապարհներով:

Յ-(Պիպերիդիլ-1)- և Յ-(մորֆոլիլ-2)-պրոպիլամինները ստացել ենք վերականգնելով համապատասխան նիտրիլները լիթիումի ալյումահիդրիդով: Մենք ուսումնասիրել ենք նաև այդ նիտրիլները վերականգնումը կատալիտիկ ճանապարհով: Պարզվեց, որ այդ նիտրիլները նիկել-քրոմօքսիդի վրա կատալիզատորի ներկայությամբ վերականգնելիս ստացվում է վերականգնման նորմալ պրոդուկտներ, որոնց իսկությունը էլեմենտար անալիզի և ֆիզիկոքիմիական տվյալներից բացի հաստատված է նաև ինֆրակարմիր սպեկտրների համեմատության միջոցով:

Յ-Դիմեթիլ- և Յ-դիէթիլամինոպրոպիլոնիտրիլները նույն պայմաններում վերականգնելիս համապատասխան դիամիններից բացի ստացվում են զգալի քանակությամբ ցածր թորվող պրոդուկտներ, որոնք ըստ երևույթին իրենցից ներկայացնում են C—N կապի ճեղքումից ստացված միացություններ:

Ընդամենը սինթեզված են ալ-ակիլամինոբենզոլաթթուների 20 ամինոամիդներ և նրանց ջրում լուծելի քլորհիդրատները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. B. B. Brodie, P. A. Lief, R. Poet, J. Pharmacol. Exptl. Therap. **84**, 359 (1948).
2. G. B. Rosenberg, J. Pharmacol. Exptl. Therap. **85**, 18 (1949).
3. L. C. Mark, H. J. Kayden and oth., J. Pharmacol. Exptl. Therap. **102**, 5 (1951).

4. A. Lespagnol, J. Cheymol, E. Cuingnet, Congr. Sci. Pharm. 1959, 194 [C. A. 56, 5830L (1962)].
5. А. Л. Мнджоян, В. М. Авакян, Л. А. Манукян, Изв. АН АрмССР (биологические науки) 18, (1963).
6. А. Л. Мнджоян, ЖОХ 18, 1033 (1946).
7. H. V. Finch, S. A. Ballard, U. S. 2,540,928 (1951) [C. A. 46, 4563h (1952)].
8. W. P. Utermohlen, J. and C. S. Hamilton, J. Am. Chem. Soc. 63, 156 (1941).