

А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, А. С. Азарян и М. А. Ирадян

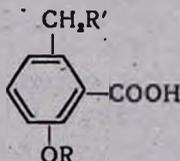
### Синтез некоторых аминоэфиров 4-алкокси-3-метилбензойных кислот

В области производных 4-алкоксибензойных кислот синтезирован ряд аминоэфиров с высокой местно-анестетической и холинолитической активностью [1, 2]. Самыми интересными среди них оказались хлоргидрат  $\alpha, \beta$ -диметил- $\gamma$ -диэтиламинопропилового эфира 4-изобутоксibenзойной кислоты (ганглерон) и йодэтилат  $\alpha, \beta$ -диметил- $\gamma$ -диэтиламинопропилового эфира 4-бутоксibenзойной кислоты (кватерон), широко применяемые в медицинской практике [3].

С целью изыскания новых, более активных соединений этого ряда синтезированы многочисленные аналоги ганглерона и кватерона, в структуре которых изменения производились в основном за счет величины и строения алкокси-радикала, алкиленового остатка, лежащего между азотом и эфиробразующим кислородом, а также алкильных радикалов, стоящих у азота аминспиртовой части.

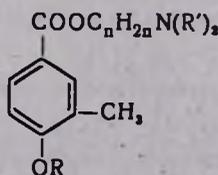
Значительно менее исследованы аналоги ганглерона, в структуре которых изменения проведены за счет водородных атомов ароматического ядра [4,5].

Разработка методов хлорметилирования эфиров 2- и 4-алкоксибензойных кислот [6, 7] создала возможность синтеза различных кислот с общей формулой:



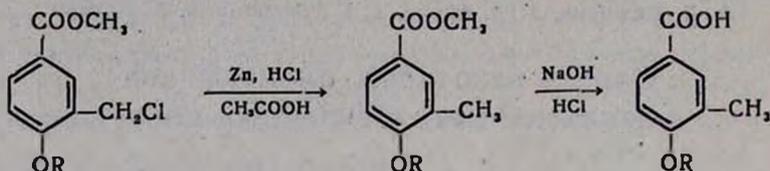
которые являются подходящими исходными продуктами для синтеза аналогов ганглерона и кватерона.

В данном сообщении описывается получение ряда аминоэфиров с общей формулой:

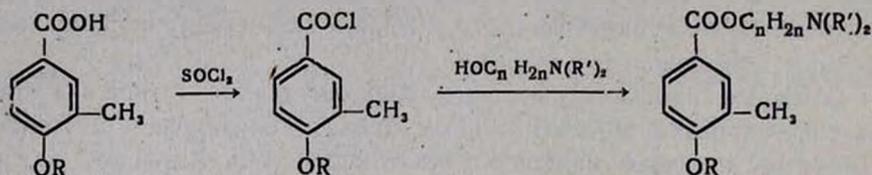


$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7;$      $\text{R}' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

Исходные 4-алкокси-3-метилбензойные кислоты получены омылением метиловых эфиров этих кислот, синтезированных в свою очередь из соответствующих хлорметилпроизводных восстановлением цинковой пылью и хлористым водородом:



Нагреванием этих кислот в среде абсолютного бензола с небольшим избытком хлористого тионила получены хлорангидриды, переведенные действием различных аминоспиртов в соответствующие аминокэфирсы:



В качестве аминоспиртового компонента использованы диметил- и диэтиламиноэтанола,  $\alpha$ -метил- $\gamma$ -диметил- и диэтиламинопропанола,  $\alpha,\beta$ -диметил- и  $\beta,\beta$ -диметил- $\gamma$ -диметил- и диэтиламинопропанола.

Все синтезированные аминокэфирсы светло-желтые жидкости, хорошо растворимые в обычных органических растворителях.

С целью фармакологических испытаний получены их воднорастворимые соли: хлоридаты, йодметилаты, йодэтиллаты.

### Экспериментальная часть

*Метиловые эфиры 4-алкокси-3-метилбензойных кислот.* В 250 мл колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с газоотводной трубкой, помещают 0,1 моля метилового эфира 4-алкокси-3-хлорметилбензойной кислоты и 100 мл ледяной уксусной кислоты. При энергичном перемешивании порциями вносят 0,3 моля цинковой пыли и пропускают ток сухого хлористого водорода с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 55—65°. После растворения цинковой пыли содержимое колбы вливают в смесь воды со льдом. Полученные кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из метанола.

*Метиловый эфир 4-метокси-3-метилбензойной кислоты.* Выход 90,0%; т. пл. 67—68° [7, 8].

*Метиловый эфир 4-этокси-3-метилбензойной кислоты.* Выход 90,1%; т. пл. 60—61°.

Найдено %: С 68,33; Н 7,43

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ . Вычислено %: С 68,01; Н 7,26.

*Метилвый эфир 4-пропокси-3-метилбензойной кислоты.* Выход 95,6%; т. пл. 49—51°.

Найдено %: С 68,93; Н 7,48  
 $C_{11}H_{10}O_3$ . Вычислено %: С 69,20; Н 7,79.

*4-Алкокси-3-метилбензойные кислоты.* В круглодонную колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 0,1 моля метилового эфира 4-алкокси-3-метилбензойной кислоты и 8,4 г (0,15 моля) едкого кали, растворенного в 75 мл воды. Реакционную смесь при перемешивании нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов. По охлаждении фильтруют и к фильтрату приливают 20%-ной соляной кислоты до кислой реакции на конго. Полученные кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты.

*4-Метокси-3-метилбензойная кислота.* Выход 95,2%; т. пл. 196—197°. Константы совпадают с литературными данными [7,8].

*4-Этокси-3-метилбензойная кислота.* Выход 90,0%; т. пл. 198—200°. По литературным данным, 197—198° [9], 200—201° [10].

Найдено %: С 66,26; Н 6,36  
 $C_{10}H_{12}O_3$ . Вычислено %: С 66,57; Н 6,70.

*4-Пропокси-3-метилбензойная кислота.* Выход 93,4%; т. пл. 149—151°.

Найдено %: С 67,75; Н 7,52  
 $C_{11}H_{14}O_3$ . Вычислено %: С 68,03; Н 7,26.

*Хлорангидриды 4-алкокси-3-метилбензойных кислот.* В 250 мл колбу, снабженную обратным холодильником с газоотводной и хлоркальциевой трубками, помещают 0,2 моля 4-алкокси-3-метилбензойной кислоты, 0,26 моля хлористого тионила и 100 мл абсолютного бензола. Смесь кипятят на водяной бане в течение 5—6 часов, затем отгоняют бензол и избыток хлористого тионила. Остаток перегоняют в вакууме.

*Хлорангидрид 4-метокси-3-метилбензойной кислоты.* Выход 74,2%; т. кип. 122—124°/3 мм; т. пл. 50—51°.

Найдено %: Cl 19,22  
 $C_9H_9ClO_2$ . Вычислено %: Cl 19,22.

*Хлорангидрид 4-этокси-3-метилбензойной кислоты.* Выход 82,9%; т. кип. 125—128°/3 мм; т. пл. 59—60°. По литературным данным, т. кип. 147—152°/6 мм [4].

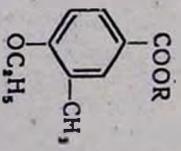
Найдено %: Cl 17,58  
 $C_{10}H_{11}ClO_2$ . Вычислено %: Cl 17,86.

*Хлорангидрид 4-пропокси-3-метилбензойной кислоты.* Выход 75,6%; т. кип. 149—150°/5 мм; т. пл. 63—64°.

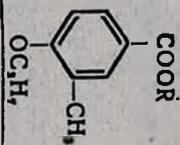
Найдено %: Cl 17,01  
 $C_{11}H_{13}ClO_2$ . Вычислено %: Cl 16,68.



Таблица 2



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MRD		Анализ				Т. пла. солей в °С				
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	хлор-гидратов	подме-гидратов	под-гидратов
(С <sub>8</sub> Н <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> NСН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub>	73,1	170—172/3	1,0428	1,5160	72,79	70,49	66,73	66,92	8,54	8,42	5,55	5,57	—	149—152	139—140
(С <sub>8</sub> Н <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> NСН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub>	87,0	175—177/3	1,0239	1,5122	81,90	79,72	68,90	68,78	8,75	9,02	5,34	5,01	136—138	123—125	108—110
(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NСН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub>	77,2	166—168/3	1,0156	1,5074	81,95	79,72	69,05	68,78	9,24	9,02	5,29	5,01	106—108	152—154	136—137
(С <sub>8</sub> Н <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> NСН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub>	72,8	189—190/5	1,9987	1,5050	91,30	88,96	70,05	70,32	9,58	9,50	4,82	4,55	114—115	—	119—121
(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NСН <sub>2</sub> С(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> СН <sub>2</sub>	74,9	193—194/6	1,0023	1,5050	86,83	84,34	69,44	69,59	9,52	9,27	4,52	4,77	—	104—106	—
(С <sub>8</sub> Н <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> NСН <sub>2</sub> С(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> СН <sub>2</sub>	77,1	191—192/5	1,0087	1,5050	94,52	93,58	70,95	70,99	9,62	9,72	4,62	4,35	79—81	144—145	79—80
(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NСН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub>	73,8	195—196/6	1,0211	1,5041	85,10	84,34	69,35	69,59	9,50	9,27	4,45	4,77	—	—	—
(С <sub>8</sub> Н <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> NСН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub> СН <sub>2</sub>	70,0	185—186/4	1,9907	1,5030	95,95	93,58	71,10	70,99	10,04	9,72	4,46	4,35	—	—	—



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	d <sub>20</sub> <sup>4</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MRD						А н а л и з в %				Т. пл. солей в °С		
					найдено		вычислено		С		Н		N		Хлор-гидратов	Йодид-гидратов	Йод-гидратов
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено					
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	82,7	184—186/6	1,0267	1,5721	77,57	75,11	68,08	67,89	8,74	8,73	5,39	5,28	122—124	182—184	—		
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	82,8	194—196/4	1,0219	1,5080	85,60	84,34	69,48	69,59	9,63	9,27	4,57	4,77	—	129—131	117—119		
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	89,0	183—185/3	1,0050	1,5040	85,82	84,34	69,47	69,59	9,26	9,27	4,64	4,77	81—82	172—174	118—120		
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	80,2	192—193/4	1,0257	1,5044	92,86	93,58	70,76	70,99	9,65	9,72	4,47	4,35	—	125—127	96—98		
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	80,0	198—200/6	0,9957	1,5050	91,58	88,96	70,12	70,32	9,35	9,50	4,65	4,55	105—107	139—141	—		
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	73,1	200—202/5	0,9990	1,5060	99,75	98,19	71,92	71,60	9,65	9,91	4,52	4,17	—	105—106	—		
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	80,0	190—191/3	0,9890	1,5030	91,83	88,96	70,01	70,32	9,60	9,50	4,47	4,55	—	—	—		
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	72,4	202—203/3	0,9940	1,5029	99,73	98,19	71,80	71,60	9,83	9,91	3,91	4,17	—	—	—		

**Аминоэфиры 4-алкокси-3-метилбензойных кислот.** В 100 мл колбу, снабженную обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, помещают 0,05 моля хлорангидрида 4-алкокси-3-метилбензойной кислоты, 50 мл абсолютного бензола и при перемешивании и охлаждении медленно, по каплям, приливают 0,1 моля соответствующего аминок спирта. Смесь нагревают на водяной бане в течение 5—6 часов. По охлаждении обрабатывают насыщенным раствором поташа, отделяют бензолный слой, к водному приливают несколько мл концентрированного раствора едкого натра и экстрагируют эфиром. Соединенный бензолный слой и эфирные экстракты высушивают над сернокислым натрием, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме. Некоторые физико-химические константы и данные элементарного анализа синтезированных аминоэфиров приведены в таблицах 1—3.

### В ы в о д

Разработан новый метод синтеза 4-алкокси-3-метилбензойных кислот и с целью испытания фармакологических свойств синтезировано 24 их аминоэфира.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 3 IV 1963

Ս. Լ. Մեջոյան, Հ. Ս. Հառոյան, Հ. Ս. Ազարյան և Մ. Ս. Իրազյան

## 4-ԱԼԿՕՔՍԻ-3-ՄԵԹԻԼԲԵՆԶՈՅԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԻՆԱԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

### Ա մ փ ն փ ն ւ մ

4-Ալկօքսիբենզոյաթթուների բնագավառում կատարվող հետազոտությունների շնորհիվ սինթեզվեցին մի շարք ամինաէսթերներ, որոնք օժտված են տեղական անեստետիկ և խոլինալիտիկ բարձր ակտիվությամբ: Նրանցից 4-իզոբուտօքսիբենզոյաթթվի  $\alpha, \beta$ -դիմեթիլ- $\gamma$ -դիէթիլամինապրոպիլէսթերի քլորիդը (գանգլերոն) և 4-բուտօքսիբենզոյաթթվի  $\alpha, \beta$ -դիմեթիլ- $\gamma$ -դիէթիլամինապրոպիլէսթերի լողէթիլատը (քվատերոն) այժմ կիրառվում են բժշկական պրակտիկայում:

Այս շարքի ավելի ակտիվ միացություններ հայտնաբերելու նպատակով սինթեզված են նրանց այնպիսի համանմանները, որոնց մոլեկուլի մեջ կառուցվածքային փոփոխություններ են կատարված հիմնականում ալկօքսի ռադիկալի մեծության և կառուցի, ազոտի և էսթերային թթվածնի միջև եղած ակտիվացիան խմբի ու ազոտի մոտ կանգնած ռադիկալների հաշվին:

Անհամեմատ ավելի քիչ են սինթեզված գանգլերոնի այնպիսի համանմանները, որոնց մեջ փոփոխությունները կատարված են արոմատիկ ռադիկալի շրտծիների հաշվին: 2- և 4-Ալկօքսիբենզոյաթթուների էսթերների քլորմեթիլման ռեակցիայի ուսումնասիրությունը հնարավորություն տվեց

մշակել բենզոլաթթվի այնպիսի ածանցյալների սինթեզը, որոնք իրենց կառուցվածքում, բացի ալիօքսի խմբերից, ունեն մեթիլ և տեղակալված մեթիլ ռադիկալներ: Այդ թթուները լավ կլանյուլթեր են տարբեր ամինաէսթերների սինթեզի համար:

Ներկա աշխատանքում նկարագրվում է 4-ալիօքսի-3-մեթիլբենզոլաթթուների մի քանի ամինաէսթերների սինթեզը: Ելանյութ 4-ալիօքսի-3-մեթիլբենզոլաթթուներն ստացել ենք նրանց մեթիլէսթերների սապոնացմամբ: Վերջիններս սինթեզել ենք համապատասխան քլորմեթիլ ածանցյալները ցինկի փոշու և քլորաջրածնի միջոցով վերականգնելով: Այդ թթուներից, թիոնիլի քլորիդի ազդմամբ, ստացել ենք նրանց քլորանհիդրիդները, որոնց ռեակցիայի մեջ ենք մտցրել տարբեր ամինասպիրտների հետ:

Այս ձևով սինթեզել ենք 4-ալիօքսի-3-մեթիլբենզոլաթթուների 24 ամինաէսթերներ (աղյուսակներ 1—3), որոնցից ֆարմակոլոգիական փորձարկումներ կատարելու նպատակով ստացել ենք քլորհիդրատներ, լողմեթիլատներ և լողէթիլատներ:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, ДАН АрмССР 10, 75 (1954).
2. А. Л. Мнджоян, Л. В. Гюльбудагян, Изв. АН АрмССР, ФМЕТ 9, 37 (1956).
3. Ганглерон и опыт его клинического применения. АН АрмССР, Ереван, 1959.
4. Патент США 2,404,691 (1946) [С. А. 41, 155 (1947)].
5. E. Honkanen, Acta Chem. Scand. 13, 1189 (1959) [С. А. 55, 25839b (1961)].
6. А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН 15, 157 (1962).
7. А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН 10, 373 (1963).
8. M. S. Carpenter, W. M. Easter, J. Org. Chem. 20, 401 (1955).
9. Gattermann, Lieb. Ann. 357, 355 (1907).
10. Auwers, Lieb. Ann. 415, 157 (1918):