

УДК 541.69 + 547.435 + 547.587.21

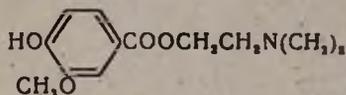
А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян, Г. А. Хоренян, Р. А. Алексанян и Н. О. Степанян

Исследования в области производных *n*-алкоксибензойных кислот

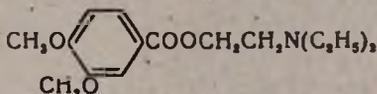
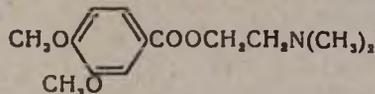
XXIII. Синтез аминоэфиров 3-метокси-4-алкоксибензойных кислот

По данным Фурно, Матти и других [1], некоторые аминоэфиры ванилиновой кислоты обладают выраженными фармакологическими свойствами.

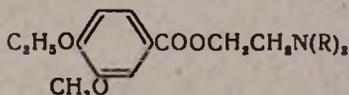
Диметиламиноэтиловый эфир этой кислоты



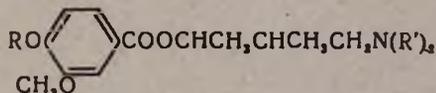
проявляет папавериноподобную активность, расслабляя гладкую мускулатуру внутренних органов. Его диэтильный аналог является местноанестезирующим веществом. Введение в пара-положение кислотного остатка второй метильной группы расширяет диапазон действия; диметил- и диэтиламиноэтиловые эфиры этой кислоты, согласно Крайеру [2], Палаццо [3] и другим, снимают судороги, вызванные стрихнином и ко-



разолом. Роман и Эккерт [4] описали *l*-этоксипроизводное, обладающее местноанестезирующим действием:



Многообразие фармакологических свойств производных ванилиновой и вератровой кислот побудило нас начать исследования в области синтеза аминоэфиров 4-алкилванилиновой кислоты с целью изучения их биологической активности. Были получены вещества с общей формулой:



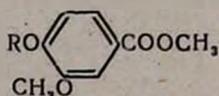
$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_2\text{H}_7, \text{изо-C}_2\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{изо-C}_4\text{H}_9,$

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

Ванилиновая кислота была получена методом Пирла [5] окислением ванилина окисью серебра. Кислота обычным способом в присутствии небольших количеств серной кислоты переводилась в метиловый эфир и затем алкилировалась алкилгалогенидом в присутствии этилата натрия. 4-Алкилпроизводные ванилиновой кислоты были получены с

удовлетворительными выходами (порядка 80—86%), за исключением веществ с радикалами изостроения, в частности, изобутоксипроизводного, выход которого не превышал 30%. Однако непрореагировавший метиловый эфир ванилиновой кислоты выделялся из реакционной среды и после вторичной перегонки снова использовался в той же реакции. Из алкиловых эфиров ванилиновой кислоты в литературе описаны метокси- и этоксипроизводные, как и соответствующие им кислоты, которые нами также были получены для пополнения небольшого гомологического ряда с целью выяснения зависимости биологических свойств от строения (см. табл. 1).

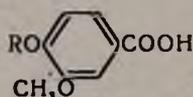
Таблица 1



R	Выход в %	Т. кип. в ° С/мм	Т. пл. в °С	Молекулярные формулы	Анализ в %			
					С		Н	
					вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено
CH ₃ *	86,9	152—154/4	59—60	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	61,21	61,39	6,17	5,98
C ₂ H ₅	82,9	154—156/4	71—73	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	62,85	63,05	6,71	6,76
C ₃ H ₇	85,5	156—158/4	82—84	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	64,29	64,02	7,19	7,14
изо-C ₃ H ₇	53,6	150—153/4	36—38	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	64,29	64,40	7,19	7,01
C ₄ H ₉	84,5	166—167/4	46—48	C ₁₃ H ₁₈ O ₄	65,52	65,32	7,61	7,62
изо-C ₄ H ₉	30,3	148—150/4	—	C ₁₃ H ₁₈ O ₄	65,52	65,30	7,61	7,65

* В литературе [8] т. пл. 59—60°.

Таблица 2

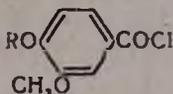


R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярные формулы	Анализ в %			
				С		Н	
				вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено
CH ₃ *	92,4	182—183	C ₉ H ₁₀ O ₄	59,33	59,10	5,54	5,77
C ₂ H ₅ **	93,3	196—197	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	61,21	61,16	6,16	6,09
C ₃ H ₇	95,7	179—181	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	62,85	62,67	6,71	6,96
изо-C ₃ H ₇	92,5	146—148	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	62,85	62,91	6,71	6,81
C ₄ H ₉	94,6	156—158	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	64,29	64,49	7,19	7,28
изо-C ₄ H ₉	93,3	140—142	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	64,29	64,51	7,19	7,48

* В литературе [9] т. пл. 181—182°.

** В литературе [10] т. пл. 193—194°.

Таблица 3



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярные формулы	А н а л и з в %					
				С		Н		Cl	
				вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но
CH ₃ *	91,6	141—143/4	C ₉ H ₉ O ₂ Cl	53,88	53,99	4,52	4,47	17,67	17,56
C ₂ H ₅ **	90,4	151—153/4	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ Cl	55,94	56,10	5,16	4,93	16,51	16,49
C ₃ H ₇	90,7	162—164/4	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ Cl	57,76	57,90	5,72	5,79	15,50	15,41
изо-C ₃ H ₇	89,6	152—154/4	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ Cl	57,76	57,62	5,72	5,80	15,50	15,63
C ₄ H ₉	93,5	168—170/4	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ Cl	59,39	59,60	6,23	6,40	14,61	14,38
изо-C ₄ H ₉	92,3	150—151/4	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ Cl	59,39	59,50	6,23	6,37	14,61	14,40

* Кристаллизуется и плавится при 70° [11].

** Кристаллизуется и плавится при 73° [12].

Омыление эфиров дает с хорошими выходами соответствующие 3-метокси-4-алкоксибензойные кислоты (см. табл. 2) и взаимодействием с хлористым тионилем их хлорангидриды (см. табл. 3), которые конденсировались в среде бензола с α,β -диметил- γ -диалкиламинопропанолами [6]. Выбор аминоспиртов такого строения определялся ганглиолитической активностью их производных в ряду *n*-алкоксибензойных кислот [7]. Для фармакологических исследований были получены растворимые в воде соли аминоэфиров, хлоргидраты и йодалкаты (см. табл. 4).

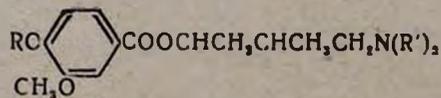
В экспериментальной части описывается получение метилового эфира 3-метокси-4-этоксibenзойной кислоты и все последующие реакции, по примеру которых получены остальные соединения этого ряда.

Фармакологические исследования, проведенные в отделе фармакологии нашего института Р. А. Александяном, показали, что все соединения наделены разнообразной высокоэффективной биологической активностью. Большинство из них обладает гипотензивным действием, понижая кровяное давление в дозе 1 мг/кг веса животного на 40—70 мм рт. ст. в течение 5—20 минут. Некоторые из них в дозе 1—3 мг/кг расширяют коронарные сосуды и увеличивают объем тока крови, оттекающей из коронарного синуса. Хлоргидраты проявляют местноанестезирующее действие. Все вещества в той или иной степени снимают спазм бронхов у обездвиженных дитилином кошек, вызванный прозергином. Исследование влияния соединений этого ряда как на целом организме, так и на изолированных органах выявило их заметные никотинолитические свойства.

Экспериментальная часть

Ванилиновая кислота получена методом Пирла [5] (выход 75,3—83,2%, т. пл. 209—211°), а ее *метилловый эфир* — обычным способом в присутствии небольших количеств серной кислоты. Выход 71,2—75,8%, т. кип. 151—153°/4 мм. Отгон кристаллизуется и плавится при 64—65°.

Таблица 4



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекуляр- ные формулы	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		А н а л и з в %						Т. пл. солей в °С		
							вычислено	найдено	С		Н		N		хлор- гидратов	подмети- латов	подэти- латов
									вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено			
CH ₃	CH ₃	89,1	188 - 180/2	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄	1,0646	1,5172	81,36	83,96	65,06	65,17	8,53	8,29	4,74	4,64	170—172	198—200	120—122
CH ₃	C ₂ H ₅	74,5	202—204/2	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	1,0465	1,5130	90,60	91,69	66,85	66,57	9,03	9,24	4,33	4,08	135—137	130—132	—
C ₂ H ₅	CH ₃	84,7	191—193/2	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	1,0685	1,5155	85,98	87,42	65,99	65,72	8,79	8,87	4,52	4,70	160—162	170—172	155—157
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	73,2	195—197/2	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄	1,0329	1,5090	95,22	97,55	67,62	67,7	9,25	9,26	4,15	4,05	110—112	123—125	125—127
C ₃ H ₇	CH ₃	82,9	208—210/2	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	1,0386	1,5118	90,60	93,41	66,85	67,12	9,03	9,20	4,33	4,16	125—127	168—170	140—142
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	75,7	211—213/2	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄	1,0198	1,5072	99,84	102,60	68,34	68,60	9,46	9,49	3,98	3,90	116—118	120—122	109—111
изо-C ₃ H ₇	CH ₃	89,3	184—186/2	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	1,0415	1,5100	90,60	92,88	66,85	66,87	9,03	9,06	4,33	4,34	99—101	146—148	120—122
изо-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	74,4	198—200/2	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄	1,0305	1,5061	100,94	101,64	68,34	68,40	9,46	9,51	3,98	3,70	—	100—102	106—108
C ₄ H ₉	CH ₃	88,3	204—206/2	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄	1,0332	1,5100	96,32	97,98	67,61	67,70	9,25	9,27	4,15	4,36	135—137	183—185	153—155
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	72,4	215—217/2	C ₂₁ H ₃₅ NO ₄	1,0231	1,5060	104,46	106,14	69,01	69,25	9,65	9,92	3,83	3,55	—	115—117	118—120
изо-C ₄ H ₉	CH ₃	87,2	200—202/2	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄	1,0233	1,5030	95,32	98,30	67,61	67,77	9,25	9,51	4,15	4,41	162—164	142—144	128—130
изо-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	71,5	210—212/2	C ₂₁ H ₃₅ NO ₄	1,0083	1,5043	104,46	107,34	69,01	69,06	9,65	9,76	3,83	4,13	—	113—115	105—107

Метилловый эфир 3-метокси-4-этоксibenзойной кислоты. В круглодонную колбу с мешалкой и обратным холодильником помещают 100 мл абсолютного этанола и вносят 2,4 г натрия. Пустив в ход мешалку, прибавляют 0,1 моля метилового эфира ванилиновой кислоты и затем 0,14 моля бромистого этила. Реакционную смесь при перемешивании нагревают на водяной бане 16—18 часов и досуха отгоняют спирт. К остатку приливают воду, отделяют верхний маслянистый слой, водный экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные экстракты промывают 1%-ным раствором едкого натра, высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

3-Метокси-4-этоксibenзойная кислота. Смесь 0,1 моля метилового эфира 3-метокси-4-этоксibenзойной кислоты и 25 мл 20%-ного раствора едкого натра нагревают при перемешивании на водяной бане 3—4 часа. Охлажденный щелочной раствор промывают эфиром и обрабатывают соляной кислотой до кислой реакции на конго. Выделившуюся кислоту отсасывают и перекристаллизовывают из 50%-ной уксусной кислоты.

Хлорангидрид. К смеси 0,1 моля кислоты в 100 мл абсолютного бензола приливают 0,12 моля хлористого тионила в 50 мл того же растворителя. Смесь кипятят на водяной бане в течение 3—4 часов, отгоняют избыток хлористого тионила, бензол и остаток перегоняют в вакууме.

Аминоэфиры. К раствору 0,1 моля хлорангидрида 3-метокси-4-этоксibenзойной кислоты в 100 мл абсолютного бензола приливают 0,11 моля α,β -диметил- γ -диалкиламинопропанола в 50 мл абсолютного бензола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 4 часов, по охлаждении обрабатывают 10%-ным раствором соляной кислоты, отделяют водный слой, насыщают его карбонатом натрия и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Соли аминоэфиров. К раствору аминоэфира в абсолютном эфире при охлаждении приливают раствор хлористого водорода в том же растворителе до слабо кислой реакции на лакмус. Выпавший хлоргидрат отсасывают и хорошо промывают на фильтре абсолютным эфиром.

Йодалкилаты получают действием эфирного раствора йодистого метила или йодистого этила, взятых с избытком, на эфирный раствор аминоэфира. Выпавшие при стоянии соли отсасывают и тщательно промывают абсолютным эфиром.

В ы в о д ы

С целью исследования биологических свойств синтезированы α,β -диметил- γ -диметил- и -диэтиламинопропиловые эфиры 3-метокси-4-алкоксибензойных кислот, не описанные в литературе.

Из промежуточных алкиловых эфиров 3-метокси-4-алкоксибензойных кислот, соответствующих им кислот и хлорангидридов в литературе описаны 4-метокси- и 4-этоксипроизводные.

Все аминоэфиры обладают высокой биологической активностью: гипотензивной, коронарорасширяющей, местноанестезирующей, а некоторые из них и противосудорожным действием.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 18 IV 1964

Ս. Լ. Մեջոյան, Վ. Գ. Աֆրիկյան, Գ. Ա. Խորենյան,
Ռ. Ս. Ալեքսանյան և Ն. Հ. Սեփանյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՎԱԿՕԲՍԻԲԵՆԶՈՅԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXIII. 3-Մեթօքսի-4-ալկօքսիբենզօյական բրուներլի ամինատարերի սինթեզ

Ա մ փ ո փ ո ռ մ

Ճուրնդի, Մատիի և այլ հեղինակների տվյալներով վանիլինաթթվի ամինաէսթերներն օժտված են ֆարմակոլոգիական որոշակի ակտիվությամբ: Գրականության մեջ եղած տվյալները հիմք հանդիսացան սկսելու հետազոտություններ 4-ալկօքսի-3-մեթօքսիբենզոյական թթուների ամինաէսթերների բնագավառում՝ նրանց բիոլոգիական հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով:

Վանիլինաթթվի մեթիլէսթերը նատրիումի էթիլատի ներկայությամբ ալկիլհալոգենների ազդեցությամբ ենթարկվում են ալկիլման: 4-Ալկօքսի-ածանցյալներն ստացվում են լավ ելքերով (80—86%), բացառությամբ իզոկառուցվածք ունեցող ռադիկալով միացություններից, որոնց դեպքում ելքերը 30%-ից բարձր չեն: Սակայն այս դեպքում սեպտիկալի մեջ չմտած մեթիլէսթերը հեշտությամբ անջատվում է և նորից օգտագործվում նույն սեպտիկալի մեջ:

4-Ալկօքսի-3-մեթօքսիբենզոյական թթուների մեթիլալին էսթերները ենթարկվում են օճառացման և լավ ելքերով առաջացած թթուները թիոնիլի քլորիդի ազդեցությամբ վեր են ածվում համապատասխան քլորանհիդրիդների: Վերջիններս բացարձակ բենզոլի միջավայրում սեպտիկալի մեջ մտնելով α,β-դիմեթիլ-γ-դիալիլումինապրոպանոլների հետ, առաջացնում են համապատասխան էսթերներ (աղյուսակ 4):

Ֆարմակոլոգիական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ սինթեզված միացությունները չորրորդալին աղերի ձևով օժտված են բազմակողմանի բիոլոգիական ակտիվությամբ: Նրանց մեծ մասն ունի հիպոթենզիվ ազդեցություն, 1 մգ/կգ դոզաներով՝ արյան ճնշումը իջեցնելով 40—70 մմ 5—20 րոպե տևողությամբ: Մի քանիսը 1—3 մգ/կգ դոզաներով լայնացնում են սրտի պսակաձև անոթները: Բոլոր միացություններն այս կամ այն չափով հանում են դիտիլինով անշարժացրած կատուների բրոնխների պրոզերինով առաջացած սպազմը: Քլորհիդրատներն օժտված են տեղական թմրեցում առաջացնելու հատկությամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. E. Fourneau, J. Matti, J. Pharm. Chim. 18, 247 (1933) [C. A. 27, 5893 (1933)], A. Bonati, C. Clerici, Farmaco (Pavia) Ed. Sci. 14, 81 (1959) [C. A. 54, 394 (1960)].
2. F. C. Uhle, O. Kraye, Pharmaco Exptl. Therap. 116, 444 (1956) [C. A. 50, 10262 (1956)].
3. G. Palazzo, L. Bizzi, Ann. Chim. (Rome) 49, 853 (1959) [C. A. 54, 24510 (1960)].
4. C. Rohmann, Th. Eckert, Arch. Pharm. 291, 450 (1958) [C. A. 53, 6139 (1959)].
5. A. Pearl, J. Am. Chem. Soc. 68, 2180, 429 (1946).
6. А. Л. Мнджоян, ЖОХ 16, 751 (1946),
7. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. Н. Оганесян, А. А. Дохикян, ДАН АрмССР 24, 105 (1957); 33, 21 (1961).
8. K. U. Matsumoto, Ber. 11, 126 (1878).
9. F. Tiesmann, K. U. Matsumoto, Ber. 9, 937 (1876).
10. F. Tiesmann, Ber. 8, 1130 (1875); Graebe, Borgmann, Lieb. Ann. 158, 284 (1871).
11. St. Kostaneski, I. Tambor, Ber. 39, 4023 (1906).
12. B. Z. Vanzetti, P. Dreyfuss, Gazz. chim. 64, 381 (1934).