

Исследования в области производных двухосновных карбоновых кислот

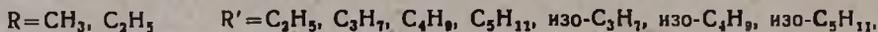
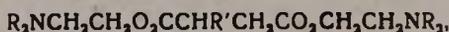
XXIX. Некоторые диалкиламиноэтиловые эфиры алкилъянтарных кислот

Н. А. Бабян, Г. А. Медникян, А. А. Гамбурян, Ж. А. Шакарян и О. Л. Мнджоян

Синтезирован новый гомологический ряд диалкиламиноэтиловых эфиров алкилъянтарных кислот. Исследована реакция алкилирования алкилмалоновых эфиров этиловым эфиром хлоруксусной кислоты с применением гидрида лития в качестве щелочного конденсирующего агента. В качестве промежуточных веществ получены и описаны эфиры алкилкарбэтоксиметилмалоновых кислот, алкилъянтарные кислоты и их ангидриды.

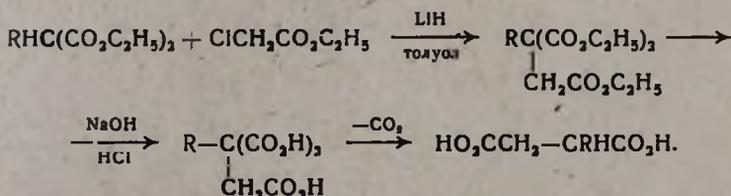
Фармакологическое изучение дийодметилатов полученных аминоэфиров показало, что по своей кураризирующей активности дийодметилат диметиламиноэтилового эфира этилъянтарной кислоты равен дитилину. Дальнейшее изменение радикала в молекуле кислоты снижает активность.

В продолжение исследований по синтезу аналогов дитилина, являющихся аминоэфирами моно-, ди-, и триметилзамещенных янтарных кислот [1], нами осуществлено получение гомологического ряда диалкиламиноэтиловых эфиров алкилъянтарных кислот



исходя из ангидридов алкилъянтарных кислот, действием на них натриевого алкоголята аминспирта, а затем диалкиламиноэтилхлорида в среде абсолютного толуола [2].

Для получения алкилъянтарных кислот разработан общий метод алкилирования алкилмалоновых эфиров этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в абсолютном толуоле в присутствии гидрида лития в качестве щелочного алкилирующего средства.



Согласно литературным данным, для получения алкилъянтарных кислот существуют в основном два способа — способ Лапворта и Мак-

рея [3], усовершенствованный Гортвицем [4], и метод Бишоффа и Кульберга [5]. Исходными продуктами для первого способа являются этиловый эфир циануксусной кислоты и соответствующий альдегид. Второй способ заключается в омылении и декарбоксилировании алкилкарбэтоксиметилмалоновых эфиров, полученных малоновым синтезом [6, 7].

Применение гидрида лития в реакции вторичного алкилирования малонового эфира было впервые осуществлено на примере фенилмалонового эфира и *п*-алкоксибензилхлоридов в среде абсолютного толуола [8]. Наши опыты показали также, что при алкилировании алкилмалоновых эфиров этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в абсолютном толуоле, с выходами 57—78%, получают алкилкарбэтоксиметилмалоновые эфиры, которые после омыления спиртовой щелочью и декарбоксилирования образуют алкилянтарные кислоты с выходами 69—80%, считая на трикарбонный эфир. При алкилировании замена абсолютного толуола абсолютным бензолом значительно снижает выход; увеличение алкильного радикала в алкилмалоновом эфире повышает выход продукта реакции. Исключение составляет изопропилный аналог; алкилирование как изопропилмалонового эфира хлоруксусным эфиром, так и карбэтоксиметилмалонового эфира изопропилбромидом в принятых условиях не привело к положительным результатам; поэтому изопропилянтарная кислота получена другим, описанным в литературе способом [9].

Ангидриды алкилянтарных кислот получены действием хлористого ацетила или уксусного ангидрида, в первом случае из расчета на 1 моль кислоты 3-х молей хлористого ацетила, во втором — на 1 моль кислоты 2-х молей уксусного ангидрида.

Синтезированные аминоэфиры (таблица 1) переведены в дийодметилаты и дийодэтилаты действием йодистого алкила в среде абсолютного ацетона.

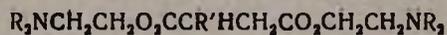
Кураризующее действие йодметилатов диалкиламиноэтиловых эфиров алкилянтарных кислот изучалось на наркотизированных гексанолом кошках.

Регистрировались сокращения икроножной мышцы при ритмическом раздражении через каждые пять секунд периферического конца седалищного нерва электрическим током от сети через трансформатор 4 *в*; расстояние катушек санного аппарата 10—15 *см*. Одновременно регистрировались дыхание и кровяное давление. Вещества вводились в бедренную вену. Регистрировались время наступления, степень и продолжительность кураризации. Исследования показали, что среди испытуемых препаратов самым активным является дийодметилат диметиламиноэтилового эфира этилянтарной кислоты, по силе действия равный дитиллину, т. е. доза 2,5—5,0 *мг/кг* вызывает полную, такой же степени и продолжительности кураризацию (см. рис. 1).

Особых изменений со стороны дыхания и кровяного давления в отношении как вышеуказанного, так и остальных препаратов не отмечено.

Кураризующая активность меняется как с изменением алкильного радикала в кислотной части молекулы, так и алкильных радикалов у азота (таблица 2).

Таблица 1



R'	R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		Анализ в %						
							найдено	вычис- лено	С		Н		N		
									найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	
	C ₂ H ₅	CH ₃	64,0	157—8/8	C ₁₄ H ₂₈ O ₄ N ₂	1,4510	1,0077	77,059	78,040	58,62	58,30	9,47	9,78	9,50	9,71
	C ₃ H ₇	•	66,0	152—4/2	C ₁₅ H ₃₀ O ₄ N ₂	1,4515	0,9900	81,744	82,658	59,81	59,57	9,81	9,99	9,49	9,26
нзо-	C ₃ H ₇	•	72,0	210/12	C ₁₅ H ₃₀ O ₄ N ₂	1,4590	0,9849	83,943	82,658	—	59,57	—	9,99	—	9,26
	C ₄ H ₉	•	76,0	170—1/2	C ₁₆ H ₃₂ O ₄ N ₂	1,4520	0,9860	85,549	87,276	60,91	60,72	9,99	10,19	9,16	8,85
нзо-	C ₄ H ₉	•	80,0	177—8/6	C ₁₆ H ₃₂ O ₄ N ₂	1,4511	0,9854	86,453	87,276	60,74	60,72	10,09	10,19	8,86	8,85
	C ₅ H ₁₁	•	83,0	192—3/3	C ₁₇ H ₃₄ O ₄ N ₂	1,4521	0,9757	91,343	91,894	61,97	61,85	10,25	10,37	8,54	8,47
нзо-	C ₅ H ₁₁	•	78,0	192—3/8	C ₁₇ H ₃₄ O ₄ N ₂	1,4523	0,9795	91,013	91,894	61,59	61,85	10,34	10,37	8,87	8,47
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	72,0	173—5/3	C ₁₈ H ₃₆ O ₄ N ₂	1,4545	0,9769	95,599	96,512	62,55	62,48	10,41	10,53	8,01	8,13
	C ₃ H ₇	•	74,0	188—9/2	C ₁₉ H ₃₈ O ₄ N ₂	1,4560	0,9630	101,213	101,130	63,44	63,65	10,33	10,68	7,69	7,81
нзо-	C ₃ H ₇	•	68,0	230—2/10	C ₁₉ H ₃₈ O ₄ N ₂	1,4591	0,9738	100,653	101,130	—	63,65	—	10,68	—	7,81
	C ₄ H ₉	•	84,0	209—10/4	C ₂₀ H ₄₀ O ₄ N ₂	1,4550	0,9585	105,433	105,748	64,16	64,47	11,31	10,82	8,00	7,51
нзо-	C ₄ H ₉	•	75,0	204—6/3	C ₂₀ H ₄₀ O ₄ N ₂	1,4552	0,9639	104,874	105,748	65,0	64,47	10,71	10,82	7,96	7,51
	C ₅ H ₁₁	•	88,0	217—8/3	C ₂₁ H ₄₂ O ₄ N ₂	1,4549	0,9577	109,519	110,366	65,14	65,30	11,09	10,88	7,34	7,22
нзо-	C ₅ H ₁₁	•	67,0	208—9/4	C ₂₁ H ₄₂ O ₄ N ₂	1,4560	0,9596	109,519	110,366	65,79	65,30	11,10	10,88	7,09	7,22

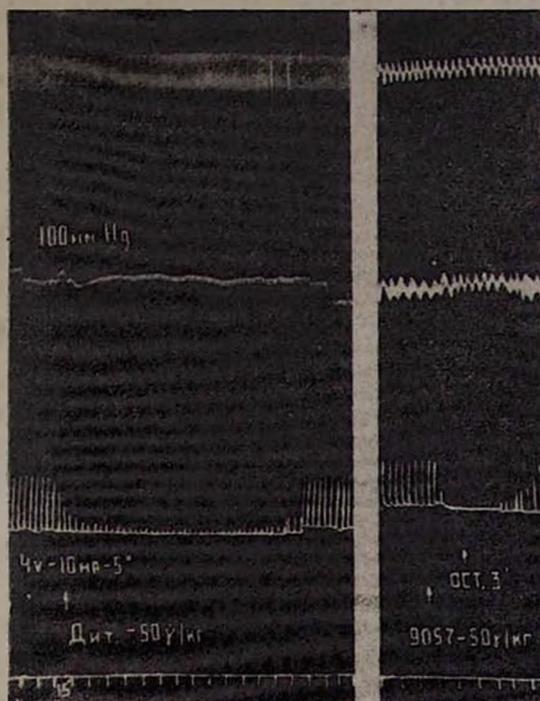
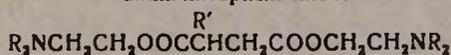


Рис. 1.

Таблица 2

Кураризующее действие дийодметилатов диалкиламиноэтиловых эфиров алкилantarных кислот



R'	R	Дийодметилаты		
		Минимальные дозы в мг/кг, вызывающие кураризацию	Степень кураризации	Продолжительность в мин.
C ₂ H ₅	CH ₃	2,5—5,0	полная	3—3,5
C ₃ H ₇	"	3	80%	5
C ₄ H ₉	"	5	60—70%	11
изо-C ₄ H ₉	"	5	не действует	—
C ₅ H ₁₁	"	5	почти полная	9
изо-C ₅ H ₁₁	"	5	50%	13,5
CH ₃	C ₂ H ₅	3	полная	12—13
C ₃ H ₇	"	3—4	"	10
C ₄ H ₉	"	5	не действует	—
изо-C ₄ H ₉	"	5	80%	6,5
C ₅ H ₁₁	"	5	50%	5,5—6,5
изо-C ₅ H ₁₁	"	5	полная	4,5

Экспериментальная часть

Алкилкарбэтоксиметилмалоновые эфиры (триэтиловые эфиры α -алкил- α, β, β -этантрикарбоновой кислоты). К 5 г (0,62 моля) порошкообразного гидрида лития в 100 мл абсолютного толуола при перемешивании, при комнатной температуре в течение 1 часа прибавлялось 0,54 моля алкилмалонового эфира в 50 мл абсолютного толуола. Реакционная смесь кипятилась на масляной бане до полного реагирования гидрида лития и образования литиевого производного алкилмалонового эфира. Затем прибавлялось в течение 30—40 минут 0,5 моля свежеперегнанного этилового эфира хлоруксусной кислоты. Смесь кипятилась 18—20 часов. По охлаждении добавлялось 100 мл воды, толуольный слой отделялся, а водный — экстрагировался 200 мл эфира. Соединенный эфир-толуольный экстракт высушивался над обезвоженным сульфатом натрия, и после отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме.

Впервые описываемый этиловый эфир изоамилкарбэтоксиметилмалоновой кислоты имеет т. кип. 165—167°/8 мм; d_4^{20} 1,0199; n_D^{20} 1,4362; M_{RD} найдено 81,14, вычислено 81,05. Найдено %: С 60,41; Н 9,07. $C_{16}H_{28}O_6$. Вычислено %: С 60,70; Н 8,92.

Получены также описанные в литературе эфиры с $R=C_2H_5$ [10], C_3H_7 [11], изо- C_3H_7 [9], C_4H_9 [12], изо- C_4H_9 [13] и C_5H_{11} [7].

Алкилянтарные кислоты. Омыление трикарбоновых эфиров (0,32 моля) осуществлялось нагреванием с 1 молем едкого натра, растворенного в 200 мл 50% этилового спирта. Реакционная смесь кипятилась 12 часов до исчезновения слоев. Спирт отгонялся, и по охлаждении к остатку прибавлялось 100 мл воды. После экстракции эфиром к водному слою добавлялась 18%-ная соляная кислота до кислой реакции. Образовавшаяся трикарбоновая кислота экстрагировалась эфиром. Эфирный экстракт высушивался обезвоженным сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток в колбе нагревался на масляной бане при температуре 140—160° до завершения выделения углекислого газа. Полученная алкилянтарная кислота сливалась в кристаллизатор, затем промывалась горячим петролейным эфиром и, в случае необходимости, перекристаллизовывалась из бензола. Получены следующие, ранее описанные в литературе алкилянтарные кислоты: $R=C_2H_5$ [14], C_3H_7 [11], изо- C_3H_7 [9], C_4H_9 [15], изо- C_4H_9 [15], C_5H_{11} [16], изо- C_5H_{11} [17].

Ангидриды алкилянтарных кислот. 0,1 моля алкилянтарной кислоты, 0,2 моля уксусного ангидрида или 0,3 моля хлористого ацетила помещалось в колбу, снабженную обратным холодильником. Смесь нагревалась 2—3 часа на кипящей водяной бане. Избыток хлористого ацетила или уксусного ангидрида отгонялся в вакууме водоструйного насоса, а остаток перегонялся в вакууме.

Впервые описываются ангидриды следующих замещенных янтарных кислот:

$R=C_2H_5$; т. кип. $106-108^\circ/5$ мм; d_4^{20} 1,1738; n_D^{20} 1,4522; MR_D найдено 29,43, вычислено 29,37. Найдено %: С 56,37; Н 5,97. $C_6H_8O_3$. Вычислено %: С 56,24; Н 6,29.

$R=C_3H_7$; т. кип. $132-135^\circ/5$ мм; d_4^{20} 1,1335; n_D^{20} 1,4530; MR_D найдено 33,89; вычислено 33,99. Найдено %: С 59,36; Н 6,95; $C_7H_{10}O_3$. Вычислено %: С 59,14; Н 7,08.

$R=$ изо- C_4H_9 ; т. кип. $135-137^\circ/9$ мм; d_4^{20} 1,0903; n_D^{20} 1,4521; MR_D найдено 38,65, вычислено 38,61. Найдено %: С 60,98; Н 7,47; $C_8H_{12}O_3$. Вычислено %: С 61,64; Н 7,69.

$R=$ изо- C_5H_{11} ; т. кип. $155-157^\circ/8$ мм; Найдено %: С 63,70; Н 8,19. $C_9H_{14}O_3$. Вычислено %: С 63,50; Н 8,29.

Получены также описанные в литературе замещенные ангидриды с $R=CH_3$ [18], изо- C_3H_7 [19], C_4H_9 [20], C_5H_{11} [21].

Диалкиламиноэтиловые эфиры алкилянтарных кислот. Готовился алкоголь натрия из 0,075 моля аминспирта и 0,05 г-ат натрия в 100 мл абсолютного толуола. К теплой суспензии натрия в толуоле добавлялся аминспирт, после чего смесь кипятилась до растворения натрия. Затем смесь охлаждалась и к ней добавлялось 0,05 моля свежеперегнанного ангидрида алкилянтарной кислоты в 50 мл абсолютного толуола. Содержимое колбы оставлялось на ночь, кипятилось в течение двух часов и после добавления 0,2 моля свежеперегнанного диалкиламиноэтилхлорида в 50 мл абсолютного толуола кипятилось в течение 8—10 часов. По охлаждении добавлялось 50—75 мл воды. Толуольный слой отделялся, водный — экстрагировался эфиром. Соединенный экстракт высушивался над обезвоженным сульфатом натрия. После отгонки растворителя в вакууме водоструйного насоса остаток перегонялся в вакууме (таблица 1).

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 8 III 1965

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՐԿՆԻՄ Ն ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXIX. Արկիլամարբուների մի բաժնի դիակիլամինեթիլէթերներ

Ն. Ս. Բարբյան, Գ. Ս. Մեզնիկյան, Հ. Հ. Գամբուրյան,
Յ. Ս. Շամարյան և Հ. Լ. Մեջոյան

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Մշակված է արկիլամինաթթուների էթիլէսթերները քլորջացախաթրթվի էթիլէսթերով արկիլիլու մեթոդ, որպես հիմնալին կոնդենսող միջոց օգտագործելով լիթիումի հիդրիդը: Ստացված արկիլկարբէթօքսիմեթիլամինաթթուների էթիլէսթերները (իզոամիլկարբէթօքսիմեթիլամինաթթվի էսթերը չի նկարագրված) սպիրտալին հիմքով օճառացնելով և այնուհետև

տրիկարբոնաթթուները մինչև 140—150° տաքացնելու միջոցով դեկարբոքսիլելով ստացված է ալկիլսաթաթթուների հոմոլոգիական շարք: Թթուները քացախաթթվական անհիդրիդի կամ ացետիլի քլորիդի միջոցով վերածված են անհիդրիդների, ընդ որում իզոամիլսաթաթթվի անհիդրիդը գրականության մեջ չի նկարագրված:

Ալկիլսաթաթթուների անհիդրիդները փոխազդեցության մեջ մտնելով ամինասպիրտի նատրիումական ալկոհոլատի, ապա՝ դիալկիլամինաէթիլքլորիդի հետ, բացարձակ տոլուոլի միջավայրում ստացված է ալկիլսաթաթթուների դիմեթիլ- և դիէթիլամինաէթիլէսթերների նոր հոմոլոգիական շարք: Մեթիլսաթաթթվի համապատասխան ամինաէսթերները հայտնի են վաղուց:

Սինթեզված ալկիլսաթաթթուների դիմեթիլ- և դիէթիլամինաէսթերների դիոդմեթիլատների ֆարմակոլոգիական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ դիտրիլինի մոլեկուլի թթվային մասում ալկիլ ռադիկալ մտցնելիս, որպես կանոն, ընկնում է միացության կուրարեանման ակտիվությունը: Վերջինս ընկնում է ալկիլ ռադիկալի մեծանալուն զուգընթաց:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиян, Изв. АН АрмССР, ХН, 5, 359 (1959).
2. А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиян, ДАН АН АрмССР, 27, 4 (1958).
3. A. Lapworth, J. A. McRae, J. Chem. Soc., 121, 2741 (1922).
4. P. A. S. Smith, J. P. Horwitz, J. Am. Chem. Soc. 71, 3418 (1949).
5. Bischoff, Kuhlberg, Ber., 23, 636 (1890).
6. A. Fredga, H. Salberg, Arkiv Kemi. Mineral. Geol., 16, 8 (1944).
7. A. Fredga, Arkiv Kemi., 6, 277 (1953).
8. О. Л. Мнджоян, Э. Р. Багдасарян, Изв. АН АрмССР, ХН, 4, 371 (1962).
9. A. Hamradze, E. Mexliua, ЖОХ, 17, 1718 (1947).
10. Polko, Lieb. Ann., 242, 115 (1887).
11. H. Scheibler, M. Schmidt, Ber., 54, 139 (1921).
12. H. Scheibler, F. Rettig, Ber., 59, 1194 (1926).
13. K. W. Bentley, Wh. Perkin, J. Chem. Soc., 73, 63 (1898).
14. E. Van-Hayningen, Пат. США, 2.621.183 (1952); [С. А. 47, 10000h (1953)].
15. K. Alder, F. Pascher, A. Schmidt, Ber., 76, 27 (1943).
16. K. Ziegler, H. Grimm, R. Willer, Lieb. Ann., 542, 90 (1940).
17. W. Wallingford, A. Homeyer, Пат. США 2.367.632 (1945); [С. А. 39, 4334 (1945)].
18. G. Weltzel, Z. Physiol. 289, 208 (1947).
19. V. Sykora, Chem. Listy, 52, 1360 (1958).
20. E. Stöcklmayer, Ph. Meinhard, Scientia Pharm., 23, 212 (1955). [С. А. 50, 113120 (1956)].
21. J. Mehta, K. Nargund, J. Univ. Bombay, III, Pt. 3, 134 (1942); [С. А. 37, 2349 (1943)].