

Исследования в области производных замещенных уксусных кислот

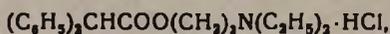
XXV. Диалкиламинопропиловые эфиры α -алкоксидифенилуксусных кислот

О. Л. Мяджоян и Э. Р. Багдасарян

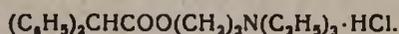
Взаимодействием диалкиламинопропилхлоридов и α -алкоксидифенилуксусных кислот в среде абсолютного изопропилового спирта синтезировано 16 неописанных γ -диалкиламинопропиловых эфиров α -алкоксидифенилуксусных кислот.

Фармакологическими исследованиями установлено, что введение алкоксильной группы в молекулу арпенала приводит к снижению активности, однако при увеличении алкильного радикала алкокси группы, мускаринолитическое действие постепенно возрастает и в случае изопропоксипроизводного достигает максимума, равного активности γ -диэтиламинопропилового эфира бензиловой кислоты т. е. создается возможность повторения активности за счет изменений радикала алкоксильной группы. Болеутоляющее действие, свойственное производным β -диалкиламиноэтиловых эфиров α -алкоксидифенилуксусных кислот, снижается с переходом к производным γ -диалкиламинопропиловых эфиров.

Многосторонние фармакологические исследования [1], проведенные с препаратом арпенал — хлористоводородной солью γ -диэтиламинопропилового эфира дифенилуксусной кислоты (I), показали, что это соединение по своему избирательному никотинолитическому действию выгодно отличается от других холинолитиков — производных замещенных уксусных кислот:



I

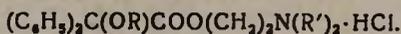


II

Так например, по сравнению с арпеналом, для снятия прозеринового бронхоспазма требуется в 10—12 раз больше спазмолитина (II).

Это обстоятельство послужило основой для дальнейших исследований по выяснению влияния изменения расстояния между эфиробразующим кислородом и третичным азотом на биологические свойства аминоэфиров других замещенных уксусных кислот. В число синтезированных соединений вошли также производные α -алкоксидифенилуксусных кислот, аминоэфиры которых описаны в данном сообщении.

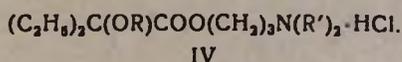
В литературе опубликован ряд работ по синтезу диалкиламиноэтиловых эфиров трехзамещенных уксусных кислот (III), в которых одним из заместителей является алкокси- или арилоксигруппа [2]:



III

Некоторые из этих соединений обладают интересными фармакологическими свойствами, в частности сильным болеутоляющим действием, сравнимым с действием лидола. Но эти соединения выгодно отличаются от лидола отсутствием угнетающего влияния на дыхательный центр. Однако холинолитическая активность соединений (III) невелика. В этом отношении они сильно отличаются от неалкилированных производных [3], когда (III, R=H).

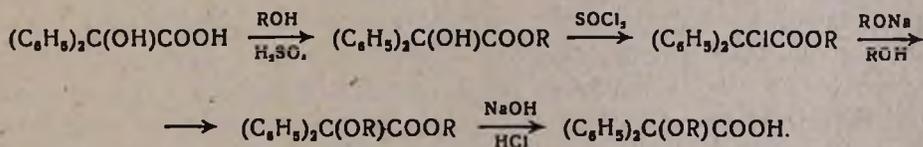
Закономерно ли такое понижение холинолитической активности и появление или усиление анальгетических свойств при переходе от производных бензиловой кислоты к производным α -алкоксидифенилуксусных кислот, в частности γ -диалкиламинопропиловым эфирам? Для выяснения этого вопроса нами были получены γ -диметил- и γ -диэтиламинопропиловые эфиры α -алкоксидифенилуксусных кислот следующего строения (IV):



Синтез амиозэфиров осуществлен взаимодействием γ -диалкиламинопропилхлоридов с α -алкоксидифенилуксусными кислотами в среде абсолютного изопропилового спирта. γ -Диэтиламинопропилхлорид получен взаимодействием диэтиламина с хлорбромтриметиленом [4], а γ -диметиламинопропилхлорид — взаимодействием диметиламинопропанола с хлористым тиоилом. Синтез диметиламинопропанола осуществлен восстановлением этилового эфира диметиламинопропионовой кислоты алюмогидридом лития [5].

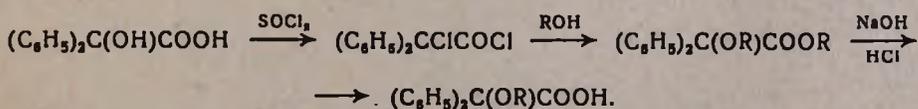
Для получения α -алкоксидифенилуксусных кислот были использованы описанные ранее [2а, 2б] два пути синтеза:

1. Взаимодействие алкиловых эфиров α -хлордифенилуксусной кислоты с алкоголями соответствующих спиртов [2а]:



При этом было выяснено, что вместе с образованием соответствующих алкиловых эфиров α -алкоксидифенилуксусных кислот идет также частичное омыление с образованием натриевой соли α -алкоксидифенилуксусной кислоты.

2. Взаимодействие хлорангидрида α -хлордифенилуксусной кислоты с соответствующими спиртами [2б].



В этом случае промежуточные и конечные продукты получают не в чистом виде и требуют дополнительной очистки, что значительно снижает выход.

Фармакологические исследования, проведенные Самвелян, показали, что по холинолитическому действию хлоргидраты полученных аминоэфиров отличаются от арпенала тем, что наряду с никотинолитическим действием они обладают также сильно выраженной мускаринолитической активностью.

Алкилирование α -окси группы γ -диэтиламинопропилового эфира бензиловой кислоты (IV, R=H) вначале приводит к снижению мускаринолитической активности, которая, однако, с увеличением и разветвлением алкильного радикала увеличивается, у изопророкси радикала достигает значения неалкилированного производного, а при дальнейшем увеличении алкокси радикала снова падает. Аналогичная закономерность наблюдалась также и в других группах соединений [6]. В данном случае это обстоятельство можно, по-видимому, объяснить тем, что в зависимости от строения алкильного радикала алкоксильной группы может меняться степень гидролиза этой группы и образование γ -диэтиламинопропилового эфира бензиловой кислоты, что, естественно, может изменить картину биологического действия.

Предварительные данные показывают, что болеутоляющее действие производных β -диалкиламиноэтиловых эфиров (III) выражено значительно сильнее, чем γ -диэтиламинопропиловых (IV).

Элементарный анализ полученных соединений произведен Тонакян и Мегроян.

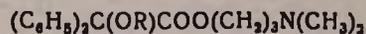
Экспериментальная часть

γ -Диэтиламинопропиловый эфир α -изопророксидифенилуксусной кислоты. Смесь 10 г (0,04 моля) α -изопророксидифенилуксусной кислоты, 6,63 г (0,046 моля) свежеперегнанного γ -диэтиламинопропилхлорида и 50 мл абсолютного изопроропилового спирта кипятится в течение 15—16 часов. Затем отгонялся изопроропиловый спирт, остаток обрабатывался раствором поташа, экстрагировался эфиром, экстракт сушился над содой. После отгонки эфира оставшийся продукт перегонялся в вакууме; т. кип. 205—208°/0,5 мм, выход 13,7 г (97,1%).

Хлористоводородная соль аминоэфира, полученная действием эфирного раствора хлористого водорода, после перекристаллизации из ацетона плавилась при 144—146°.

Остальные аминоэфиры и их хлоргидраты были получены аналогично (см. таблицы 1, 2).

Таблица 1

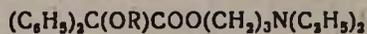


R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		А н а л и з в %						Т. пл. хлор- гидратов в °С
						вычис- лено	найде- но	С		Н		N		
								вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	
CH ₃	75,0	183—185/0,5	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N	1,0775	1,5370	94,449	94,888	73,39	73,43	7,64	7,31	4,28	4,46	129—131
C ₂ H ₅	71,4	195—198/0,5	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N	1,0681	1,5360	99,113	99,670	73,90	74,09	7,91	7,91	4,10	4,28	126—128
C ₃ H ₇	66,4	200—205/2 ^a	C ₂₂ H ₂₉ O ₃ N	—	—	—	—	74,36	74,57	8,16	8,25	3,94	4,08	132—134
C ₄ H ₉	52,3	205—210/2	C ₂₃ H ₃₁ O ₃ N	1,0500	1,5400	108,349	110,409	74,79	74,46	8,40	8,37	3,79	3,90	124—125
C ₅ H ₁₁	50,7	183—186/0,5	C ₂₄ H ₃₃ O ₃ N	1,0478	1,5380	113,067	114,489	75,19	75,09	8,61	8,26	3,65	3,47	120—122
изо-C ₃ H ₇	40,0	175—180/4 ^b	C ₂₂ H ₂₉ O ₃ N	—	—	—	—	74,36	74,32	8,16	8,16	3,94	4,30	128—130
изо-C ₄ H ₉	90,6	185—188/1	C ₂₃ H ₃₁ O ₃ N	1,0563	1,5218	108,449	106,655	74,79	75,09	8,40	8,40	3,79	3,28	120—122
изо-C ₅ H ₁₁	81,2	202—205/5	C ₂₄ H ₃₃ O ₃ N	1,0667	1,5381	113,067	112,480	75,19	75,06	8,61	8,53	3,65	4,04	128—130

а) После перегонки тягучая полукристаллическая масса.

б) После перегонки закристаллизовывается, т. пл. 88—90°.

Таблица 2



R	Выход в %	Т. кип. в °C/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		Анализ в %						Т. пл. хлор- гидратов в °C
						вычис- лено	найдено	C		H		N		
								вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	
CH ₃	92,4	200—202/1	C ₂₂ H ₂₉ O ₃ N	1,0576	1,5250	103,595	102,983	74,36	74,20	8,18	8,54	3,94	4,29	160—162
C ₂ H ₅	90,2	202—204/0,5	C ₂₃ H ₃₁ O ₃ N	1,0459	1,5235	108,213	108,007	74,79	74,82	8,40	8,41	3,79	3,99	141—142
C ₃ H ₇	92,2	204—206/0,5	C ₂₄ H ₃₃ O ₃ N	1,0346	1,5205	112,831	112,759	75,19	74,86	8,61	8,58	3,65	4,17	125—127
C ₄ H ₉	92,0	198—200/0,5	C ₂₅ H ₃₅ O ₃ N	1,0380	1,5295	117,449	118,195	75,56	75,57	8,81	9,01	3,52	3,88	126—128
C ₅ H ₁₁	96,3	193—195/1	C ₂₆ H ₃₇ O ₃ N	1,0369	1,5270	122,067	121,995	75,91	76,21	9,00	9,09	3,40	3,26	130—132
изо-C ₃ H ₇	97,1	205—208/0,5	C ₂₄ H ₃₃ O ₃ N	1,0905	1,5384	112,831	110,074	75,19	75,06	8,61	8,93	3,65	3,98	144—146
изо-C ₄ H ₉	90,6	201—203/0,5	C ₂₅ H ₃₅ O ₃ N	1,0271	1,5177	117,449	117,201	75,56	75,51	8,81	8,56	3,52	3,86	121—123
изо-C ₅ H ₁₁	97,0	195—197/0,5	C ₂₆ H ₃₇ O ₃ N	1,0309	1,5240	122,067	122,118	75,91	76,22	9,00	8,73	3,40	3,61	81—86

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՔԱՑԱԽԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXV. α -Ալկոքսիդիֆենիլբացոխարուհների դիալկիլամինապրոպիլային էսթերներ

Հ. Լ. ՄԵՉՈՒՄԵ և Է. Ռ. ԲՊՊՊՈՍՏՐՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

α -Ալկոքսիդիֆենիլբացախաթթուների և γ -դիալկիլամինապրոպիլբուրիդների փոխադրեցում թլամբ սինթեզել ենք 16 նոր ամինաէսթերներ և նրանց քլորաջրածնական աղերն ու լողմեթիլատները:

Ֆարմակալոգիական ուսումնասիրությունների տվյալներն ասում են այն մասին, որ ալկոքսի խումբն իր մեթոքսի ձևով առջացանում է խոլինալիտիկ ակտիվության մեծ անկում, սակայն շղթայի կրկարացմանը զուգընթաց ակտիվությունն աստիճանաբար վերականգնվում է և արդեն իզոպրոպոքսի անալոգի դեպքում հասնում է իր առավելագույն նշանակությանը, հավասարվելով բենզիլաթթվի γ -դիէթիլամինապրոպիլային էսթերի քլորհիդրատի ակտիվությանը:

Այսպիսով հնարավորություն է ստեղծվում ալկոքսի խմբի ալկիլային շղթայի փոփոխության միջոցով հասնել ակտիվության նախնական արժեքին:

Միաժամանակ պարզվել է, որ ստացված միացությունների ցավազրկող հատկությունը, համեմատած նույն թթուների β -դիալկիլամինաէթիլային էսթերների հետ, շատ ավելի թույլ է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. Я. Михельсон, В. С. Артемьев, Э. А. Дроздова, Э. В. Зейман, Т. Н. Корчинская, Н. Я. Лукомская, Л. Г. Магацик, Р. С. Рыболовлев, Н. В. Сагатеев, И. В. Семенов, В. Е. Смирнов, Е. П. Успенская, Н. К. Фруктов, К. Г. Цирк, Фармакологическая характеристика арпенала, в книге Арпенал — опыт его клинического применения, Ереван, 1964 г., ИТОХ АН АрмССР, стр. 76.
2. а) J. Vüchi, H. Lauenner, R. Meyer, R. Lieberherr, Helv. chim. Acta, 34, 373 (1951).
б) J. Kloss, Arch. pharm., 288/60, 1, 42 (1955); 2,75 (1955); Брит. патент, 641, 571 [С. А., 49, 2506 (1951)]; патент США, 2, 598, 542 [С. А., 1953, 3882]; Австр. патент 178, 903 [РЖХим. 1955, 27579]; Патент ФРГ, 894846 [РЖХим., 1956, 37380].
3. С. С. Либерман, Фармакол. и токсикол., 19, 6, 10 (1956).
4. О. Л. Мнджоян, Синтез арпенала и некоторых его аналогов в кн. Арпенал — опыт его клинического применения, ИТОХ АН АрмССР, Ереван, 1964 г., стр. 54.
5. О. Л. Мнджоян, Арпенал — опыт его клинического применения, ИТОХ АН АрмССР, Ереван, 1964 г., стр. 51.
6. О. Л. Мнджоян, Г. М. Погосян, Изв. АН АрмССР, ХН, 16, 265 (1963); 13, 357 (1960).