

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ
 ЗАМЕЩЕННЫХ УКСУСНЫХ КИСЛОТ

XXVI. НЕКОТОРЫЕ ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛОВЫЕ ЭФИРЫ
 α -ФЕНИЛЦИКЛОГЕКСИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

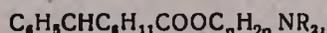
О. Л. МНДЖОЯН, Э. Р. БАГДАСАРЯН и С. Н. АСРАТЯН

Взаимодействием некоторых диалкиламиноалканолов с хлорангидридом α -фенилциклогексилуксусной кислоты осуществлен синтез 12 аминокэфиров. Фармакологические испытания хлоргидратов полученных соединений показывают возможность усиления холинолитической активности с переходом от производных диалкиламиноэтанолов к производным диалкиламинопропанолов.

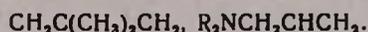
Среди аминокэфиров замещенных уксусных кислот имеется много соединений, обладающих эффективным физиологическим действием.

Большинство из них отчетливо действуют на М-холинорецепторы ацетилхолина, а влияние на Н-холинорецепторы выражено более слабо. Среди этих препаратов особое место занимает препарат арпенал — γ -диэтиламинопропиловый эфир дифенилуксусной кислоты, обладающий сильно выраженным никотинолитическим действием [1]. Это усиление, по-видимому, не случайно и связано с пространственным расположением двух гетероатомов — азота и кислорода, благоприятным для взаимодействия с определенным рецептором в организме.

С целью уточнения этого предположения нами были проведены синтезы диалкиламиноалкиловых эфиров — фенилциклогексилуксусной кислоты общего строения



где $R=CH_3, C_2H_5$; $C_nH_{2n} = (CH_2)_2, (CH_2)_3, CH(CH_3)(CH_2)_2, CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2,$



Синтез аминокэфиров осуществлен взаимодействием соответствующих аминок спиртов с хлорангидридом фенилциклогексилуксусной кислоты. В отличие от литературных данных [2], получение фенилциклогексилуксусной кислоты было осуществлено омылением ее нитрила с помощью едкого кали под давлением. Исходный нитрил был получен алкилированием бензилцианида бромистым циклогексолом в присутствии амида натрия [3].

Хлористоводородные соли полученных аминокэфиров, в большинстве своем, кристаллические вещества, при фармакологическом испытании в виде водных растворов показали слабый гипотензивный эффект; среди них наибольшей активностью обладает препарат 6 β, β -диметил- γ -диэтиламинопропиловый эфир фенилциклогексилуксусной кислоты, в дозе 5 мг/кг снижающий кровяное давление на 80% -ов.

Влияние на депрессорный эффект ацетилхолина. В ряду диметил- и диэтил-аминопроизводных удлинение аминоспиртовой цепи приводит к усилению действия; в случае γ -диэтиламинопропилового эфира в дозе 5 мг/кг происходит полное снятие эффекта ацетилхолина. Разветвление алкаминовой цепи снижает активность.

Влияние на прессорный эффект субехолина. Тут также обнаруживается увеличение активности с удлинением аминоспиртовой цепи как в случае диметиламино, так и диэтиламинопроизводных. В некоторых случаях при разветвлении активность остается на такой же высоте, а в общей сложности отмечается снижение активности. Эти данные еще раз подчеркивают важность наличия диалкиламинопропанолов для создания никотинолитической активности в ряду аминоэфиров замещенных уксусных кислот. В противоположность данным, полученным при остальных текст-объектах, где производные тетраалкилдиаминоизопропанолов лишены активности или проявляют незначительную активность, в случае прессорного эффекта субехолина они проявляют достаточно сильно выраженное действие.

Влияние на депрессорный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва. Отмечается усиление эффекта при переходе от производных этанола к производным пропанола. Особую активность проявляет γ -диэтиламинопропиловый эфир — аналог арпенала, который в дозе 2 мг/кг полностью снимает эффект ацетилхолина. С разветвлением цепи активность снижается.

Наибольшую активность имеет α, β -диметил- γ -диэтиламинопропиловый эфир фенилциклогексилуксусной кислоты, который в дозе 5 мг/кг полностью снимает эффект ацетилхолина; значительный эффект получается от тетраметилдиаминоизопропилового эфира.

Влияние на гладкую мускулатуру. Спазмолитическая активность увеличивается с переходом к производным пропанола и в случае γ -диэтиламинопропилового эфира в концентрации 1×10^{-8} эффект ацетилхолина снимается полностью; разветвление пропилового остатка приводит к снижению активности. Явное преобладание активности отмечается у разветвленных аминоэфиров при снятии спазма, вызванного хлористым барием.

Таким образом, установлено, что при переходе от производных β -диэтил- и β -диметиламиноэтиловых эфиров в γ -диэтил- и γ -диметиламинопропиловым эфирам фенилциклогексилуксусной кислоты, как и в случае спазмолитина и арпенала, холинолитическая, и особенно никотинолитическая активность, повышается, а при разветвлении пропилового радикала снова наступает понижение.

Экспериментальная часть

γ -Диэтиламинопропиловый эфир α -фенилциклогексилуксусной кислоты. Смесь 5,0 г (0,02 моля) хлорангидрида α -фенилциклогексилуксусной кислоты, 5,5 г (0,04 моля) γ -диэтиламинопропанола и 50 мл абсолютного бензола кипятят в течение 15 часов, бензол отгоняют при уменьшенном давлении. Остаток обрабатывают насыщенным раствором карбоната калия до щелочной реакции и экстрагируют эфиром. После высушивания сульфатом натрия и отгонки эфира перегоняют в вакууме; т. кип. 185—187°/0,5 мм выход 6,6 г (95,6%).

При взаимодействии полученного аминоэфира с эфирным раствором хлористого водорода выпадает хлористоводородная соль с т. пл. 139—141°.



Таблица

R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	M _D		Анализ, %				Т. пл., хлорид- ратов, °С		
						вычислено	найдено	С		Н			N	
								вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено		вычис- лено	найдено
(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	91,2	165—70,5	C ₁₀ H ₁₇ NO ₂	1,0122	1,5108	84,999	85,631	74,74	75,08	9,34	9,61	4,84	4,96	153—155
(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	90,0	176—80,5	C ₂₀ H ₃₇ NO ₂	1,0047	1,5091	94,353	94,366	75,70	75,57	9,77	9,54	4,41	4,68	140—142
(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	95,1	178—80/0,5	C ₁₈ H ₃₁ NO ₂	1,0139	1,5060	89,617	89,214	75,24	75,54	9,57	9,27	4,62	4,79	134—136
(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	95,6	185—70,5	C ₂₁ H ₃₅ NO ₂	0,2994	1,5040	98,971	99,279	76,13	76,29	9,96	9,88	4,22	3,93	139—141
(CH ₃) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	92,2	173—60,5	C ₂₁ H ₃₅ NO ₂	0,9886	1,5012	98,671	98,824	76,13	75,87	9,96	9,76	4,22	4,35	144
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	98,9	192—5/2	C ₂₃ H ₃₇ NO ₂	0,9791	1,4993	108,267	107,868	76,88	76,96	10,30	10,28	3,89	4,16	*
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CHCH ₂ N(CH ₃) ₂	94,7	195—80,5	C ₂₁ H ₃₄ N ₂ O ₂	0,9956	1,5031	102,911	102,895	72,83	72,76	9,82	10,00	8,09	8,22	210—212
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CHCH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	83,7	210—15/0,5	C ₂₉ H ₄₉ N ₂ O ₂	0,9779	1,5010	121,383	121,299	74,62	74,33	10,44	10,20	6,96	6,67	156
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)	95,5	188—91/0,5	C ₂₁ H ₃₃ NO ₂	0,9894	1,5025	98,971	98,954	76,13	76,44	9,96	10,02	4,22	3,92	*
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)	88,7	184—70,5	C ₂₃ H ₃₇ NO ₂	0,9813	1,5001	108,267	107,774	76,88	76,81	10,30	10,50	3,89	3,65	*
(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	98,7	178—80/0,5	C ₂₀ H ₃₁ NO ₂	0,2984	1,5020	94,353	94,754	75,70	75,94	9,77	9,86	4,41	4,51	158—160
(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	87,3	190—5/0,5	C ₂₂ H ₃₅ NO ₂	0,9846	1,5020	103,589	103,555	76,52	76,79	10,14	10,41	4,05	3,80	*

* Хлоридраты кашеобразные.

Так же получены остальные, указанные в таблице, аминоксифиры и их хлористоводородные соли.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 22 XI 1967

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՔԱՅԱԽԱԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ԱՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԲՆԱԴԱՎԱՌՈՒՄ

XXVI. α-Ֆենիլցիկլոզեֆուլքազանաթթվի սի քանի ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆԱԱԿԻԿ ԷՍԹԵՐՆԵՐ

Հ. Լ. ՄԵՋՈՏԱՆ, Է. Ռ. ԲԱԴԴԱՍԱՐՅԱՆ ԵՎ Ս. Ն. ՀԱՍՐԱԹՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու լ մ

Երկտեղակալված քացախաթթուների մի քանի ածանցյալների կառուցվածքի և նրանց խորինալիտիկ հատկությունների միջև եղած կապն ուսումնասիրելու նպատակով թթվի քլորանհիդրիդից և համապատասխան ամինապիրտներից սինթեզվել են՝ ֆենիլցիկլոհեքսիլքացախաթթվի 12 ամինաէսթերներ:

Ֆարմակալոգիական ուսումնասիրությունների արդյունքներն ասում են այն մասին, որ ինչպես դիֆինիլքացախաթթվի, այնպես էլ ֆենիլցիկլոհեքսիլքացախաթթվի ամինաէսթերների շղթայի երկարացումը՝ էթիլենայինից մինչև պրոպիլենայինը, հանդեցնում է խորինալիտիկ և հատկապես՝ նիկոտինալիտիկ հատկությունների ուժեղացման:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. Я. Михельсон, В. С. Артемьев, Э. А. Дроздова, Э. В. Зеймаль, Т. Н. Корчинская, Н. Я. Лукомская, Л. Г. Магазаник, Р. С. Рыбаловлев, Н. В. Саватвев, И. В. Семенов, В. Е. Смирнов, Е. П. Успенская, Н. К. Фруентов, К. Г. Цирк, Фармакологическая характеристика арпенала в книге «Арпенал» и опыт его клинического применения, Ереван, 1964, стр. 76.
2. А. W. Weston, J. Am. Chem. Soc., 68, 2345 (1946); Э. Д. Венус-Данилова, А. И. Большухин, ЖОХ, 7, 2823 (1937); Американский патент, 2, 346,027, Арг. 4 (1944) [С. А., 38р. 4758^а].
3. Синтезы органических препаратов, т. I, стр. 502, 1949 г., Москва, J. H. Blal, H. L. Friedman, H. A. Lleser, E. P. Sprengeler, J. Am. Chem. Soc., 74, 1485 (1952).