

## ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ *n*-АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

XXV. НЕКОТОРЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ  
 3,4-ДИАЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ АМИНЫ

А. Л. МНДЖОЯН, В. Г. АФРИКЯН, Л. З. КАЗАРЯН, Р. А. АЛЕКСАНЯН  
 С. С. ВАСИЛЬЯН

С целью исследования фармакологических свойств получены гетероциклически замещенные амиды 3-метокси-4-алкоксибензойных кислот и путем восстановления их алюмогидридом лития соответствующие амины.

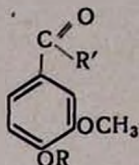
В продолжение исследований в области синтеза производных 3-метокси-4-алкоксибензойных кислот [1] и с целью изучения фармакологических свойств взаимодействием хлорангидридов этих кислот с пирролидином, морфолином и N-формилпиперазином, получены соответствующие амиды (табл. 1). Восстановлением последних алюмогидридом лития получены пирролидино-, морфолино- и N-метилпиперазинозамещенные амины и их растворимые в воде соли (табл. 2).

### Экспериментальная часть

*Пирролидил-, морфолинил- и N-формилпиперазил-амиды 3-метокси-4-алкоксибензойных кислот.* К раствору 0,1 моля хлорангидрида 3-метокси-4-алкоксибензойной кислоты в 50 мл абсолютного бензола приливают 0,15 моля соответствующего амина в 50 мл того же растворителя. Смесь нагревают в запаянной трубке в водяной бане в течение 10—12 часов, обрабатывают насыщенным раствором поташа до щелочной реакции. Отделив бензольный слой, водный экстрагируют бензолом и бензольные растворы высушивают над прокаленным сульфатом натрия. Отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

*3-Метокси-4-алкоксибензилпирролидины, -морфолины и -N-метилпиперазины.* К раствору 0,2 моля алюмогидрида лития в 300 мл абсолютного эфира при перемешивании приливают эфирный раствор соответствующего амида. По окончании нагревают на водяной бане 4—5 часов и на следующий день при охлаждении ледяной водой разливают 25—30 мл воды. Отсасывают осадок на фильтре, промывают абсолютным эфиром, высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Таблица 1



| R                                 | R'                                  | Выход, % | Т. пл., °C | Молекулярная формула                                          | Анализ, % |         |           |         |           |         |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------|------------|---------------------------------------------------------------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|                                   |                                     |          |            |                                                               | C         |         | H         |         | N         |         |
|                                   |                                     |          |            |                                                               | вычислено | найдено | вычислено | найдено | вычислено | найдено |
| CH <sub>3</sub>                   | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> N     | 92,3     | 87—88      | C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>               | 66,36     | 66,01   | 7,28      | 7,11    | 5,99      | 5,63    |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | .                                   | 87,5     | 96—97      | C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>               | 67,80     | 67,98   | 7,68      | 7,34    | 5,61      | 5,96    |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | .                                   | 85,2     | 114—115    | C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>               | 68,41     | 68,13   | 8,03      | 7,97    | 5,31      | 5,01    |
| изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | .                                   | 81,0     | *          | C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>               | 68,41     | 68,69   | 8,03      | 7,82    | 5,31      | 4,96    |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | .                                   | 89,7     | 121—123    | C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>               | 69,28     | 69,64   | 8,35      | 8,73    | 5,05      | 4,72    |
| изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | .                                   | 80,2     | *          | C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>               | 69,28     | 69,56   | 8,35      | 8,67    | 5,05      | 5,40    |
| CH <sub>3</sub>                   | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO    | 85,2     | 56—57      | C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>               | 62,13     | 61,82   | 6,81      | 6,53    | 5,57      | 5,32    |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | .                                   | 82,1     | 91—92      | C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>               | 63,47     | 63,72   | 7,14      | 7,45    | 5,28      | 5,55    |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | .                                   | 84,2     | 107—108    | C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>               | 64,49     | 64,17   | 7,61      | 7,34    | 5,02      | 5,47    |
| изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | .                                   | 96,4     | 101—102    | C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>               | 64,49     | 64,74   | 7,61      | 7,86    | 5,02      | 5,38    |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | .                                   | 86,9     | 112—113    | C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>               | 65,51     | 65,96   | 7,90      | 7,64    | 4,77      | 5,06    |
| изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | .                                   | 74,8     | 100—102    | C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>               | 65,51     | 65,07   | 7,90      | 7,61    | 4,77      | 4,38    |
| CH <sub>3</sub>                   | NC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NCHO | 85,7     | 159—160    | C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 60,41     | 60,02   | 6,51      | 6,22    | 10,06     | 9,87    |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | .                                   | 84,0     | 168—169    | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 61,96     | 61,78   | 6,89      | 6,29    | 9,58      | 9,41    |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | .                                   | 81,7     | 181—182    | C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 62,72     | 62,34   | 7,23      | 6,98    | 9,14      | 9,45    |
| изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | .                                   | 78,4     | *          | C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 62,72     | 62,65   | 7,23      | 7,64    | 9,14      | 9,01    |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | .                                   | 84,6     | 186—187    | C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 63,72     | 63,51   | 7,55      | 7,22    | 8,74      | 8,36    |
| изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | .                                   | 79,3     | *          | C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 63,72     | 63,28   | 7,55      | 7,89    | 8,74      | 9,04    |

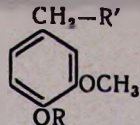
\* Некристаллизующиеся вязкие тягучие масла.

**Хлоргидраты аминов.** К эфирному раствору амина при охлаждении приливают эфирный раствор хлористого водорода. Выделившийся хлоргидрат отсасывают и тщательно промывают эфиром.

**Йодалкилаты аминов.** К эфирному раствору амина приливают йодистый алкил, взятый с избытком (1:1,4). При стоянии выпадает осадок, который отсасывают и тщательно промывают эфиром.

Исследование гипотензивных свойств соединений проводилось на наркотизированных гексеналом кошках. Артериальное давление записывалось в сонной артерии посредством ртутного манометра. Большинство веществ не оказывало заметного влияния на кровяное давление. Только отдельные представители проявляют кратковременное гипотензивное действие.

Влияние соединений на коронарное кровообращение изучалось на наркотизированных уретаном кошках по методу Моравитца и Цана [2]. По полученным данным в ряду N-метилпиперазиламинов вещества с бутильным и изобутильным радикалами в 3-ем положении бензольного кольца обладают коронарорасширяющим дей-



| R                                 | R'                                              | Выход, % | Т. кип..<br>°C/мм | Молекулярная<br>формула                                       | $d_4^{20}$ | $n_D^{20}$ | MR <sub>D</sub> |          |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|----------|-------------------|---------------------------------------------------------------|------------|------------|-----------------|----------|
|                                   |                                                 |          |                   |                                                               |            |            | вычислено       | найденно |
| CH <sub>3</sub>                   | C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N                 | 76,9     | 155—156/4         | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub>               | 1,0868     | 1,5431     | 63,66           | 63,6     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | "                                               | 84,4     | 158—160/4         | C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>               | 1,0496     | 1,5327     | 68,28           | 67,3     |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | "                                               | 79,7     | 166—168/4         | C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>               | 1,0265     | 1,5294     | 72,89           | 74,0     |
| и30-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | "                                               | 73,3     | 162—165/4         | C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>               | 1,0281     | 1,5240     | 72,89           | 74,0     |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | "                                               | 86,0     | 183—185/4         | C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>               | 1,0175     | 1,5234     | 77,51           | 79,0     |
| и30-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | "                                               | 77,2     | 171—173/4         | C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>               | 1,0079     | 1,5210     | 77,51           | 77,5     |
| CH <sub>3</sub>                   | C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO                | 78,5     | 159—160/4         | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub>               | 1,1321     | 1,5464     | 65,30           | 65,4     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | "                                               | 70,8     | 164—165/4         | C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>               | 1,1103     | 1,5393     | 69,92           | 70,8     |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | "                                               | 89,4     | 171—172/4         | C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>               | 1,0869     | 1,5333     | 74,53           | 75,0     |
| и30-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | "                                               | 77,0     | 160—163/4         | C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>               | 1,0701     | 1,5262     | 74,53           | 75,0     |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | "                                               | 80,7     | 178—180*/4        | C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>               | —          | —          | —               | —        |
| и30-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | "                                               | 85,1     | 164—166/4         | C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>               | 1,0512     | 1,5208     | 79,15           | 80,0     |
| CH <sub>3</sub>                   | NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NCH <sub>3</sub> | 72,3     | 152—153/5         | C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 1,0912     | 1,5444     | 72,21           | 72,4     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | "                                               | 72,7     | 165—166/5         | C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 1,0601     | 1,5364     | 76,83           | 77,0     |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | "                                               | 71,0     | 176—178/4         | C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 1,0584     | 1,5332     | 81,45           | 81,0     |
| и30-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | "                                               | 75,0     | 162—163/3         | C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 1,0478     | 1,5258     | 81,45           | 81,0     |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | "                                               | 72,3     | 188—190/4         | C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 1,0320     | 1,5253     | 86,07           | 86,8     |
| и30-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | "                                               | 86,3     | 172—174/4         | C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 1,0079     | 1,5191     | 86,07           | 86,8     |

Таблица 2

|    | А н а л и з, ‰ |         |                |         |                |         | Т. пл., °С      |                 |                |
|----|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|-----------------|-----------------|----------------|
|    | С              |         | Н              |         | N              |         | хлор-<br>гидрат | подме-<br>титат | под-<br>этитат |
|    | вычис-<br>лено | найдено | вычис-<br>лено | найдено | вычис-<br>лено | найдено |                 |                 |                |
| 12 | 70,98          | 71,17   | 8,65           | 8,40    | 6,32           | 6,54    | 186—187         | 166—167         | 199—220        |
| 30 | 70,61          | 70,64   | 8,99           | 9,05    | 5,95           | 5,91    | 179—180         | 155—156         | 150—151        |
| 9  | 72,25          | 72,60   | 9,29           | 9,45    | 5,61           | 6,06    | 183—184         | —               | —              |
| 05 | 72,25          | 72,30   | 9,29           | 9,38    | 5,61           | 5,99    | 174—175         | 157—158         | 133—134        |
| 12 | 72,96          | 73,40   | 9,56           | 9,41    | 5,31           | 5,17    | 192—193         | 167—168         | 139—140        |
| 55 | 72,96          | 72,64   | 9,56           | 9,33    | 5,31           | 5,01    | 170—171         | 145—146         | —              |
| 11 | 65,70          | 65,92   | 8,01           | 8,22    | 5,98           | 5,56    | 190—191         | 185—186         | —              |
| 39 | 66,92          | 66,54   | 8,40           | 8,44    | 5,57           | 5,45    | 183—184         | 155—156         | 134—135        |
| 79 | 68,27          | 68,36   | 8,73           | 9,13    | 5,27           | 5,40    | 180—181         | 152—153         | —              |
| 02 | 68,27          | 67,59   | 8,73           | 9,07    | 5,27           | 5,43    | 175—176         | 183—184         | —              |
| —  | 68,80          | 69,21   | 9,02           | 9,32    | 5,01           | 4,76    | 160—161         | —               | —              |
| 08 | 68,80          | 69,18   | 9,02           | 9,30    | 5,01           | 5,51    | 193—194         | 145—146         | —              |
| 17 | 67,17          | 67,02   | 8,85           | 8,83    | 11,19          | 10,79   | 230—240         | —               | —              |
| 18 | 68,18          | 67,91   | 9,09           | 8,93    | 10,60          | 10,22   | 225—226         | 218—219         | —              |
| 19 | 68,05          | 68,07   | 8,85           | 8,53    | 10,07          | 10,10   | 220—221         | 224—225         | —              |

ствием. Как хлоргидраты, так и йодалкилаты этих аминов в дозах 1—3 мг/кг сейчас же после внутривенного введения уменьшают объемную скорость коронарного кровотока в течение 1 часа. По истечении этого времени коронарный кровоток постепенно нарастает, превышая исходный уровень на 40—50%, и держится на этом уровне несколько часов.

Таким образом, соединения обладают двухфазным действием, сначала суживая, а затем расширяя сосуды сердца. Отобранные препараты изучались также на изолированном сердце теплокровных животных. Установлено, что они заметным образом увеличивают количество питательной жидкости, оттекающей из просвета венечных сосудов. На этом основании можно предположить, что в коронарорасширяющем действии этих препаратов в какой-то мере принимает участие их непосредственное влияние на гладкую мускулатуру венечных сосудов.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 24 VII 1967

### ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ Պ-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶՈՑԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՇԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXV. 3,4-ԴԻԱԿՕՔՍԻԲԵՆԶՈՑԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ  
ՀԵՅՏԵՐՈՑԻՎԻԿ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՄԻՆՆԵՐ ԵՎ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆ ԱՄԻՆՆԵՐ

Ա. Լ. ՄԵԶՈՑԱՆ, Վ. Գ. ԱՅՐԻԿՅԱՆ, Լ. Զ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Ռ. Հ. ԱԵՔՍԱՆՅԱՆ  
ԵՎ Ս. Ս. ՎԱՍԻՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Սույն աշխատանքն իրենից ներկայացնում է 3-մեթօքսի-4-ալկօքսիբենզոլական թթուների ածանցյալների սինթեզի բնագավառում կատարված ուսումնասիրությունների շարունակությունը: Ֆարմակալոգիական հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են 3-մեթօքսի-4-ալկօքսիբենզոլական թթուների պիրոլիդիլ, մորֆոլինիլ և N-ֆարմիլպիպերազիլ ամիդները՝ համապատասխան թթուների քլորանհիդրիդների և ամինների փոխազդեցության ճանապարհով (աղ. 1): Ամիդների վերականգնումից լիթիումալյումոհիդրիդի միջոցով ստացվում են այս շարքի պիրոլիդիլ, մորֆոլինիլ և N-մեթիլպիպերազիլ ամիդները (աղ. 2) և նրանց շրոմ լուծելի աղերը:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Г. А. Хоренян, Р. А. Алексанян, Н. О. Степанян, Изв. АН АрмССР, ХН, 18, 193 (1965).
2. P. Morawitz, A. Zahn, J. Deutsches, Archiv für klinische Medizin, 116, 364 (1914).