

## ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ УКСУСНЫХ КИСЛОТ

### XXVII. НЕКОТОРЫЕ АМИНОЭФИРЫ $\alpha$ -ФЕНИЛ-, $\alpha$ -ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫХ УКСУСНЫХ КИСЛОТ

А. Л. МНДЖОЯН и А. С. АДЖИБЕКЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 17 IX 1968

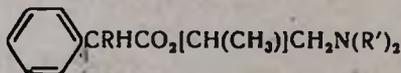
С целью исследования холинолитических свойств получено шесть  $\alpha, \beta$ -диметил- $\gamma$ -диалкиламинопропиловых эфиров  $\alpha$ -фенил-,  $\alpha$ -морфолино-, пиперидино-, пирролидиноуксусных кислот взаимодействием хлорангидрида  $\alpha$ -фенил-,  $\alpha$ -хлоруксусной кислоты с соответствующими аминоспиртами с последующей заменой хлора на гетероциклический остаток.

Табл. 1, библиограф. ссылок 6.

Одним из основных направлений исследовательских работ института является изыскание веществ холинолитического и холиномиметического действия. Алкил-, арил-, аралкилпроизводные уксусных кислот с успехом применялись многими авторами в синтезах аминоксифиров с выходом в жизнь признанных и на сегодня холинолитиков (ла-хезин, спазмолитин, пентафен и др.) [1].

В результате проводимых в институте многолетних исследований [2] в данной области достигнуты некоторые успехи. Из отобранных растворимых солей аминоксифиров арпенал и месфенал [3] нашли применение в лечебной практике как эффективные спазмолитики.

С целью изучения влияния третичного азота на холинолитическую активность аминоксифиров замещенных уксусных кислот представлялось интересным включение в кислотную часть аминоксифиров азотсодержащих гетероциклических систем.



R = морфолил, пиперидил, пирролидил, R' = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Для получения кислот такого строения были проверены два пути синтеза. Первый из них предусматривал омыление соответствующих нитрилов [4], которые однако не подверглись омылению ни щелочью, ни кислотами.

Второй путь основывался на использовании миндальной кислоты, которая с пятихлористым фосфором переходит в хлорангидрид [5]

$\alpha$ -хлорфенилуксусной кислоты. Последний легко омыляется в кислоту, но попытки заменить хлор гетероциклическим остатком не увенчались успехом. Поэтому хлорангидрид хлорфенилуксусной кислоты был введен в реакцию с  $\alpha,\beta$ -диметил- $\gamma$ -диметил- и диэтиламинопропанолами, а в промежуточных хлорсодержащих аминоэфирах сравнительно легко удалось заменить хлор на остатки гетероциклических систем. Выход конечных аминоэфиров достигает 64—68%.

В выборе аминоспиртов мы руководствовались активностью аналогичных производных в ряду *n*-алкоксибензойных кислот [6].

Формулы и некоторые характеризующие данные полученных аминоэфиров сведены в таблицу. Растворимые соли (гидрохлориды, йодалкилаты) представляют собой тягучие, некристаллизующиеся вещества.

В экспериментальной части приведен общий способ получения конечных и промежуточных продуктов.

### Экспериментальная часть

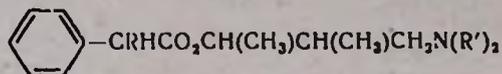
*Хлорангидрид  $\alpha$ -фенил,  $\alpha$ -хлоруксусной кислоты.* Получен взаимодействием миндальной кислоты с пятихлористым фосфором [5]. Выход 77,2%; т. кип. 113—115°/12 мм.

*$\alpha,\beta$ -Диметил- $\gamma$ -диметиламинопропиловый эфир  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -хлоруксусной кислоты.* Смесь 18,9 г (0,1 моля) хлорангидрида  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -хлоруксусной кислоты в 50 мл абсолютного бензола и растворителя 15,7 г (0,12 моля)  $\alpha,\beta$ -диметил- $\gamma$ -диметиламинопропанола в 30 мл абсолютного бензола кипятят на водяной бане 6 часов. По охлаждению обрабатывают разбавленной (1 : 1) соляной кислотой, отделяют водный слой, последний насыщают карбонатом натрия и экстрагируют бензолом. Экстракт высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 173—174°/11 мм. Выход 18,7 г или 61,0% теории. Найдено %: С 63,32; Н 7,40; N 4,85; Cl 12,12.  $C_{15}H_{22}NO_2Cl$ . Вычислено %: С 63,12; Н 7,45; N 4,93; Cl 12,30.  $d_4^{20}$  1,3005;  $n_D^{20}$  1,5493;  $M_{RD}$  найдено 63,17, вычислено 62,22.

*$\alpha,\beta$ -Диметил- $\gamma$ -диэтиламинопропиловый эфир  $\alpha$ -фенил,  $\alpha$ -хлоруксусной кислоты.* Получен аналогичным способом. Выход 21,2 г или 65% теории; т. кип. 171—172°/5 мм. Найдено %: С 65,20; Н 8,31; N 4,95; Cl 11,68.  $C_{17}H_{26}NO_2Cl$ . Вычислено %: С 65,48; Н 8,40; N 4,85, Cl 11,35;  $d_4^{20}$  1,1002;  $n_D^{20}$  1,4958,  $M_{RD}$  найдено 88,08, вычислено 87,56.

*$\alpha,\beta$ -Диметил- $\gamma$ -диалкиламинопропиловый эфир  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -морфолино-, пиперидино-, пирролидиноуксусной кислоты.* На водяной бане 6 часов кипятят растворы 0,1 моля  $\alpha,\beta$ -диметил- $\gamma$ -диалкиламинопропилового эфира  $\alpha$ -фенил- $\alpha$ -хлоруксусной кислоты в 50 мл абсолютного бензола и 0,12 моля соответствующего гетероцикла в 50 мл того же растворителя. Обрабатывают разбавленной (1 : 1) соляной кислотой,

Таблица



R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MR <sub>D</sub>		А н а л и з, %					
							найдено	вычислено	С		Н		N	
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO	CH <sub>3</sub>	65,0	180—181/3	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,0539	1,5080	94,60	95,32	68,36	68,24	9,48	9,43	8,09	8,37
C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N	CH <sub>3</sub>	68,1	201—202/5	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,0000	1,5068	98,91	98,29	72,20	72,24	9,78	9,70	8,12	8,42
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> N	CH <sub>3</sub>	65,8	182—183/3	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1,0001	1,5048	94,41	93,68	71,26	71,66	9,92	9,48	7,90	8,78
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	66,3	188—189/3	C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,0586	1,5178	103,72	104,56	72,42	72,78	9,91	9,65	7,78	7,70
C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	65,0	214—215/5	C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,9827	1,5011	108,11	107,52	73,42	73,28	10,31	10,65	7,46	7,76
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	64,9	200—201/3	C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,9875	1,5013	103,43	102,91	72,54	72,78	9,50	9,38	8,72	8,85

отделяют водный слой. Последний насыщают карбонатом натрия и экстрагируют водный слой. Экстракт высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл.).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՔԱՑԱԽԱԹՔՈՒՆԵՐԻ  
ԱՇԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԴԱՎԱՌՈՒՄ

XXVII.  $\alpha$ -Ֆենիլ-.  $\alpha$ -ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻՍ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՔԱՑԱԽԱԹՔՈՒՆԵՐԻ  
ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԻՆԱԿՍԹԵՐՆԵՐ

Ա. Լ. ՄԵԶԻՅԱՆ Ե Ա. Ս. ՉԱԶԻԲԵԿՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Խոլինալիտիկ հատկությունների ուսումնասիրման նպատակով սինթեզված են  $\alpha$ -ֆենիլ-,  $\alpha$ -մորֆոլինա-, պիպերիդինա-, պիրոլիդինա տեղակալված քացախաթթուների  $\alpha$ , $\beta$ -դիմեթիլ- $\gamma$ -դիալկիլամինապրոպիլալին էսթերներ՝  $\alpha$ -ֆենիլ- $\alpha$ -քլորքացախաթթուների քլորանհիդրիդների և համապատասխան ամինասպիրտների փոխադրմամբ:

Նախորդ աշխատանքներում ամինաէսթերների սինթեզներում օգտագործվել են տեղակալված քացախաթթուների ալկիլալին, արիլալին, արալկիլալին ածանցյալները, որոնցից շատերը (լախեզին, սպազմոլիտին և այլն) խոլինալիտիկ հատկություններ ունեն:

Տվյալ աշխատանքի նպատակն է՝ ուսումնասիրել երրորդային ազոսպարունակող հետերոցիկլիկ սիտեմների ազդեցությունը տեղակալված քացախաթթուների ամինաէսթերների խոլինալիտիկ ազդեցության վրա:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. H. Ford-Moore, H. R. Ing, J. Chem. Soc., 55 (1947); K. Miescher, K. Hoffman Helv. Chim. Acta, 24, 458 (1941); Швец. пат., 234, 452 Jan 16, 1945 (С. А., 43, 6229b (1949)); Швец. пат. 240, 169 May 1, 1946 (С. А., 43, 6656a (1949)); Швец. пат. 242, 289 Oct., 16, 1946 (С. А., 43, 7959c (1949)).
2. А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Г. Л. Папаян, А. Н. Григорян, Г. Т. Татевосян, С. Г. Азбалян, Р. Х. Бостанджян, Э. Р. Багдасарян, В. А. Мнацаканян, ДАН АрмССР, 20, 17, 55, 87, 127 (1955); 26, 245, 289 (1958); 28, 11 (1959); 30, 97 (1960); 21, 37 (1960); 31, 279 (1960); Изв. АН АрмССР, ХН, 15, 372 (1962).
3. Книга „Арпенай и опыт его клинического применения“. Ереван, Изд. АН АрмССР, 1964.
4. H. Najer, P. Chabrier, R. Gindicell, J. Sette, Bull. Soc. Chim. France, 1958, 1189—92; С. А., 52, 16345b.
5. A. Mekezie, G. W. Glough, J. Am. Chem. Soc., 816 (1908).
6. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохилян, А. Н. Оганесян, М. Т. Григорян, ДАН АрмССР, 18, 75 (1955); 24, 105 (1957).