

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ
n-АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

XXVII. НЕКОТОРЫЕ АМИНОЭФИРЫ 3,4-ДИАЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

А. Л. МНДЖОЯН, В. Г. АФРИКЯН и Г. А. ХОРЕНЯН

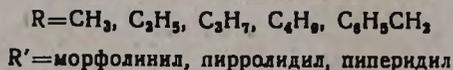
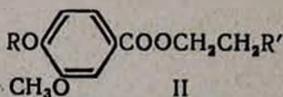
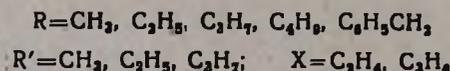
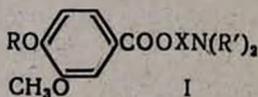
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 22 III 1968

Взаимодействием хлорангидридов 3-метокси-4-алкоксибензойных кислот с диалкиламиновтанолами и диалкиламинопропанолами получены соответствующие аминоэфиры. Аналогичным образом получены β-морфолино-, пиперидино-, пирролидино-этаноловые эфиры тех же кислот. Предварительные данные фармакологических исследований свидетельствуют о выраженных антиаритмических и коронарорасширяющих свойствах некоторых соединений этих рядов.

Табл. 2, библиографических ссылок 7.

Ранее [1] нами были получены α,β-диметил-γ-диалкиламинопропиловые эфиры 3-метокси-4-алкоксибензойных кислот. Выраженные гипотензивные и коронарорасширяющие свойства некоторых производных этого ряда побудили нас продолжить исследования в этой области. Для синтеза аминоэфиров использованы аминоспирты различного строения как с алкильными остатками у азота (I), так и с циклически связанным азотом в аминоспиртовой части молекулы (II).



3-Метокси-4-алкоксибензойные кислоты получены методом Шепарда [2] и Бонати [3], использованном нами и в предыдущем сообщении [4]. Из аминоспиртов диалкиламиноэтаноламы получены взаимо-

действием этиленхлоргидрина с соответствующими диалкиламинами [5] или с морфолином, пиперидином и пирролидином [6]. Диалкиламинопропанола получены взаимодействием метилового эфира β -хлорпропионовой кислоты с диалкиламинами и последующим восстановлением промежуточных эфиров диалкиламинопропионовых кислот алюмогидридом лития методом Эдвардса [7]. Действием на хлорангидриды [1] 3-метокси-4-алкоксибензойных кислот аминспиртами получены соответствующие аминоэфиры (табл. 1, 2). Для исследования сердечно-сосудистых свойств получены растворимые соли—гидрохлориды и йодалкилаты, из которых не удалось закристаллизовать лишь несколько солей (табл. 1, 2).

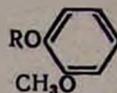
Сердечно-сосудистые свойства всех этих веществ изучены в отделе фармакологии института Р. А. Александяном. Предварительные данные свидетельствуют о том, что некоторые вещества на экспериментальной модели аритмии сердца, вызванной у интактных крыс аконитином и электрическим раздражением правого ушка сердца наркотизированных гексеналом кошек, обладают антиаритмическими свойствами. Отмечается также выраженное коронарорасширяющее действие некоторых соединений этих рядов. Наиболее активные препараты отобраны для дальнейших подробных исследований их свойств.

Экспериментальная часть

Аминоэфиры 3-метокси-4-алкоксибензойных кислот. К раствору 0,05 моля хлорангидрида 3-метокси-4-алкоксибензойной кислоты в 100 мл абсолютного бензола при перемешивании и охлаждении приливают раствор 0,06 моля аминспирта в 50 мл абсолютного бензола. Нагревают на водяной бане 4 часа, по охлаждении обрабатывают разбавленной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Водный слой подщелачивают до сильно щелочной реакции и экстрагируют эфиром (в случае морфолинопроизводного — бензолом). Экстракт высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 1, 2).

Гидрохлориды аминоэфиров. К эфирному раствору аминоэфира при охлаждении приливают эфирный раствор хлористого водорода до значения $\text{pH}=4,5-5$. Выделившийся осадок фильтруют и тщательно промывают эфиром (табл. 1, 2).

Йодалкилаты аминоэфиров. К эфирному раствору аминоэфира приливают алкилйодид, взятый с избытком (1:1,4). При стоянии выделяется осадок, который отфильтровывают и тщательно промывают эфиром (табл. 1, 2).



R	R'	X	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰
CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₄	90,6	183—184/3	—	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄	1,1219	1,5328
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₄	86,5	187—188/3	—	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄	1,0956	1,5252
CH ₃	C ₂ H ₇	C ₃ H ₄	82,4	189—190/3	—	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	1,0560	1,5178
CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₆	83,5	186—188/3	—	C ₁₄ H ₂₁ NO ₄	1,1044	1,5258
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₆	91,5	192—194/3	—	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄	1,0722	1,5211
CH ₃	C ₂ H ₇	C ₃ H ₆	84,4	196—197/3	—	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	1,0451	1,5157
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₄	91,2	184—186/3	—	C ₁₄ H ₂₁ NO ₄	1,0986	1,5282
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₄	83,4	188—189/3	54—55	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄	—	—
C ₂ H ₅	C ₂ H ₇	C ₂ H ₄	83,5	190—192/3	35—36	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	—	—
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃ H ₆	86,6	194—195/3	—	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄	1,0802	1,5235
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃ H ₆	90,5	198—199/3	—	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	1,0532	1,5175
C ₂ H ₅	C ₂ H ₇	C ₃ H ₆	83,2	201—202/3	—	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄	1,0344	1,5118
C ₂ H ₇	CH ₃	C ₂ H ₄	91,7	186—187/3	—	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄	1,0843	1,5225
C ₂ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₄	83,4	190—191/3	51—52	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	—	—
C ₂ H ₇	C ₂ H ₇	C ₂ H ₄	82,7	195—197/3	32—33	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄	—	—
C ₂ H ₇	CH ₃	C ₃ H ₆	88,7	194—195/3	—	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄	1,0632	1,5191
C ₂ H ₇	C ₂ H ₅	C ₃ H ₆	87,2	202—204/3	—	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	1,0576	1,5140
C ₂ H ₇	C ₂ H ₇	C ₃ H ₆	83,6	208—210/3	—	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄	1,0195	1,5082
C ₄ H ₉	CH ₃	C ₂ H ₄	84,9	190—191/3	—	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄	1,0669	1,5180
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₂ H ₄	82,3	199—200/3	41—42	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	—	—
C ₄ H ₉	C ₂ H ₇	C ₂ H ₄	81,4	215—217/3	—	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄	1,0204	1,5080
C ₄ H ₉	CH ₃	C ₃ H ₆	85,2	198—199/3	—	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	1,0641	1,5152
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₃ H ₆	86,7	207—208/3	—	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄	1,0259	1,5118
C ₄ H ₉	C ₂ H ₇	C ₃ H ₆	81,7	228—230/3	—	C ₂₁ H ₃₅ NO ₄	1,0112	1,5064
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	C ₂ H ₄	85,6	233—235/3	—	C ₁₉ H ₂₉ NO ₄	1,1394	1,5640
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₄	83,3	238—239/3	—	C ₂₁ H ₃₃ NO ₄	1,1212	1,5568
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₇	C ₂ H ₄	80,5	247—249/3	—	C ₂₃ H ₃₇ NO ₄	1,0832	1,5477
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	C ₃ H ₆	85,2	256—258/3	—	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄	1,1318	1,5560
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₅	C ₃ H ₆	90,6	263—264/3	—	C ₂₂ H ₃₅ NO ₄	1,0927	1,5524
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₇	C ₃ H ₆	83,7	270—272/3	—	C ₂₄ H ₃₉ NO ₄	1,0659	1,5415

Таблица 1

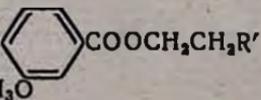
COOXN(R')₂

M _R D		А н а л и з, %						Т. пл. солей, °С		
вычислено	найдено	С		Н		N		гидро-хлорид	Йодмет-тилат	Йодэти-лат
		вычис-лено	найдено	вычис-лено	найдено	вычис-лено	найдено			
67,49	67,06	61,64	61,45	7,56	7,34	5,53	5,73	162—163	182—183	143—144
76,73	77,01	64,02	64,22	8,24	8,46	4,98	5,00	163—164	147—148	145—146
85,98	88,57	65,99	65,90	8,79	8,63	4,53	4,69	152—153	157—158	—
71,78	74,03	62,90	63,20	7,92	7,68	5,24	5,12	174—175	223—224	153—154
81,35	83,90	65,06	64,83	8,53	8,60	4,74	4,85	166—167	131—132	171—172
90,60	92,93	66,85	66,70	9,03	9,21	4,33	4,53	126—127	135—136	110—112
71,78	74,23	62,90	63,00	7,92	7,64	5,24	5,02	156—157	214—215	114—115
—	—	65,06	65,28	8,53	8,47	4,74	5,01	165—166	90—92	169—170
—	—	66,85	66,60	9,03	9,30	4,33	4,60	134—135	114—115	139—140
76,39	78,63	64,02	63,74	8,24	8,46	4,98	5,03	125—126	162—163	166—167
85,63	88,05	65,99	65,91	8,79	8,87	4,53	4,71	166—167	152—153	154—155
95,21	97,76	67,62	67,52	9,26	9,15	4,15	4,37	140—141	122—123	107—108
76,29	79,20	64,02	64,17	8,24	8,22	4,98	4,76	116—117	187—188	128—129
—	—	65,99	66,12	8,79	9,04	4,53	4,50	140—141	121—122	119—120
—	—	67,62	67,90	9,26	9,23	4,15	4,30	109—110	105—106	117—118
81,01	83,30	65,06	65,29	8,53	8,26	4,74	4,60	125—126	180—181	171—172
90,25	92,07	66,85	66,87	9,03	9,00	4,33	4,50	153—154	135—136	169—170
99,74	101,98	68,34	68,60	9,45	9,31	3,98	4,20	121—122	105—106	111—112
81,24	83,29	65,06	65,24	8,53	8,41	4,74	4,70	115—116	176—178	124—125
—	—	66,85	66,84	9,03	9,31	4,33	4,08	128—129	125—126	100—101
99,74	102,19	68,34	68,54	9,45	9,27	3,98	4,18	125—126	110—111	120—121
85,86	87,71	65,99	65,95	8,79	8,77	4,53	4,72	133—134	185—186	167—168
95,30	97,37	67,62	67,84	9,26	9,29	4,15	4,42	140—141	144—145	136—137
104,36	107,15	69,00	68,91	9,65	9,48	3,83	4,01	110—111	79—80	100—101
91,38	92,22	69,28	69,04	7,03	7,21	4,25	4,53	121—122	180—181	171—172
100,62	101,41	70,55	70,59	7,61	7,76	3,92	4,05	155—156	118—119	130—131
110,09	112,39	71,66	71,38	8,10	8,21	3,63	3,43	138—139	115—116	113—114
96,86	96,00	69,95	70,19	7,33	7,42	4,08	3,90	137—138	152—153	110—111
105,23	106,12	71,12	71,10	7,89	7,60	3,77	3,52	155—156	114—115	165—166
114,71	117,11	72,16	72,36	8,32	8,50	3,51	3,67	106—107	105—106	125—126

RO
CH

R	R'	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула	d_4^{20}
CH ₃	C ₄ H ₈ N	84,7	190—192/3	—	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	1,1500
CH ₃	C ₅ H ₁₀ N	83,5	194—196/3	—	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	1,1279
CH ₃	C ₄ H ₈ NO	82,3	202—204/3	—	C ₁₅ H ₂₁ NO ₅	1,1878
C ₂ H ₅	C ₄ H ₈ N	85,8	195—196/3	48—49	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	—
C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₀ N	82,8	199—200/3	52—53	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	—
C ₂ H ₅	C ₄ H ₈ NO	81,6	210—212/3	65—66	C ₁₆ H ₂₃ NO ₅	—
C ₃ H ₇	C ₄ H ₈ N	85,1	198—199/3	—	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	1,1037
C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₀ N	83,5	205—207/3	—	C ₁₈ H ₂₇ NO ₄	1,0868
C ₃ H ₇	C ₄ H ₈ NO	80,4	215—217/3	—	C ₁₇ H ₂₅ NO ₅	1,1481
C ₄ H ₉	C ₄ H ₈ N	83,4	209—210/3	35—36	C ₁₈ H ₂₇ NO ₄	—
C ₄ H ₉	C ₅ H ₁₀ N	81,2	217—219/3	41—42	C ₁₉ H ₂₉ NO ₄	—
C ₄ H ₉	C ₄ H ₈ NO	80,6	224—226/3	74—75	C ₁₈ H ₂₇ NO ₅	—
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₄ H ₈ N	84,1	240—242/4	67—68	C ₂₁ H ₃₅ NO ₄	—
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₅ H ₁₀ N	82,2	252—254/3	70—71	C ₂₂ H ₃₇ NO ₄	—
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₄ H ₈ NO	79,5	269—271/3	90—91	C ₂₁ H ₃₅ NO ₅	—

Таблица 2



D_{20}^{20}	MR_{11}		А н а л и з, %						Т. пл. солей, °С		
	вычислено	найдено	С		Н		N		гидро-хлорид	Йодмет-тилат	Йодэти-лат
			вычис-лено	найдено	вычис-лено	найдено	вычис-лено	найдено			
1,5432	74,43	76,58	64,50	64,25	7,58	7,86	5,01	4,98	160—161	177—178	159—160
1,5415	79,04	81,49	65,49	65,59	7,90	8,16	4,77	4,70	164—165	168—169	156—157
1,5440	76,07	78,49	62,02	62,10	7,16	7,34	4,74	5,00	185—186	195—196	184—185
—	—	—	65,49	65,68	7,90	7,70	4,77	4,96	120—121	104—105	127—128
—	—	—	66,42	66,29	8,19	7,94	4,55	4,53	143—144	133—134	161—162
—	—	—	62,11	61,97	7,49	7,76	4,52	4,26	177—178	155—156	—
1,5348	85,31	86,68	66,42	66,21	8,19	8,25	4,55	4,82	130—137	115—116	126—127
1,5334	89,92	91,85	67,26	67,09	8,46	8,30	4,35	4,63	138—139	113—114	107—108
1,5362	86,95	87,85	63,13	63,28	7,79	7,99	4,33	4,30	141—142	110—112	—
—	—	—	67,20	67,37	8,46	8,27	4,35	4,66	121—122	131—132	91—92
—	—	—	68,02	68,32	8,71	8,86	4,17	4,40	151—152	133—134	82—83
—	—	—	64,07	64,23	8,06	7,87	4,15	4,43	135—136	113—114	—
—	—	—	70,97	71,11	7,09	7,19	3,93	3,82	141—142	136—137	94—95
—	—	—	71,51	71,46	7,36	7,62	3,79	3,92	146—147	159—160	138—139
—	—	—	67,91	67,70	6,78	6,87	3,77	3,59	183—184	159—160	—

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ պ-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆՉՈԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXVII. 3.4-ԴԻԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆՉՈԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԻՆԱԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա. Լ. ՄԵՋՈՑԱՆ, Վ. Գ. ԱՅՐԻԿՍԱՆ և Գ. Զ. ԽՈՐԵՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ս ի

Նախկինում մեր սինթեզված 3-մեթօքսի-4-ալկօքսիբենզոական թթուների α, β -գիմեթիլ- γ -դիալկիլամինապրոպանոլալին էսթերներին մի շարք ներկայացուցիչների կենսաբանական ակտիվությունը հիմք հանդիսացավ այդ բնագավառում հետազոտությունները շարունակելու համար:

Սրտանոթային համակարգի վրա ներգործող հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով համապատասխան թթուների քլորանհիդրիդների և ամինաալկոհոլների փոխազդամբ սինթեզել ենք 3-մեթօքսի-4-ալկօքսիբենզոական թթուների դիալկիլամինաէթանոլալին, β -հետերոցիկլիկ տեղակալված էթանոլալին և դիալկիլամինապրոպանոլալին էսթերներ:

Նախնական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ սինթեզված շարքերից որոշ միացություններ ցուցաբերում են որոշակի հակաարիթմիկ ազդեցություն և լայնացնում են սրտի պսակաձև անոթները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Г. А. Хоренян, Р. А. Алексанян, Изв. АН АрмССР, ХН, 18, 193 (1965).
2. E. R. Shepard, H. D. Porter, J. Org. Chem., 17, 568 (1952).
3. A. Bonati, C. Clerlet, J. Farmaco (Pavia) Ed. Sci., 14, 81 (1959); [C. A., 54, 397 (1961)].
4. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Л. Э. Казарян, Р. А. Алексанян, С. С. Василян, Арм. хим. ж., 22, 809 (1969).
5. W. B. Burnett, R. L. Jenkins, C. H. Peet, E. E. Dreger, R. Adams, J. Am. Chem. Soc., 59, 2248 (1937).
6. P. S. Wadia, T. S. Asthana, N. Anand, M. L. Dhar, J. Sci Ind. Research, 17B, 11 (1958); [C. A., 52, 15547f (1958)].
7. D. Edwards, D. Hamer, J. Pharm. and Pharmacol., 16 (9), 618 (1964).