

УДК 542.91+547.466.3

ПРОИЗВОДНЫЕ γ -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

I. СИНТЕЗ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ N-ЗАМЕЩЕННЫХ- α -ФЕНИЛАМИНОУКСУСНЫХ КИСЛОТ И ПРОДУКТОВ ИХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

С. М. ДАВТЯН, Г. Л. ПАПАЯН и С. Н. АСРАТЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 1 VIII 1969

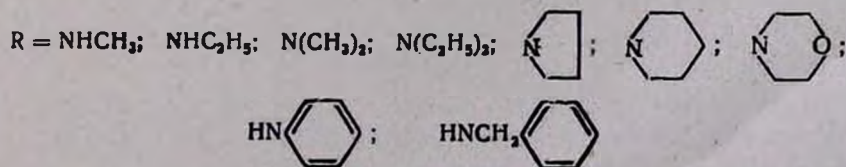
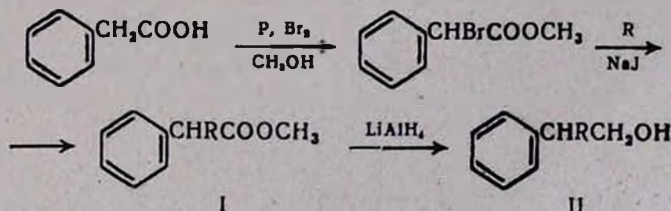
Для синтеза производных γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) получены промежуточные метиловые эфиры α -фенил-N-алкил-, диалкил-, арил- и арилалкиламиноуксусных кислот и α -фенил-, α -1-пирролидил- и -пиперидилуксусные эфиры. Восстановлением алюмогидридом лития перечисленные эфиры переведены в соответствующие β -аминоэтанола.

Рис. 1, табл. 2, библиографические ссылки 9.

γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) и ряд ее производных обладают высокой биологической активностью. В основном они действуют на центральную нервную систему и успешно применяются против некоторых форм нервно-психических расстройств. ГАМК оказывает также гипотензивное действие, замедляет сердечную деятельность и возбуждает дыхание.

Для изучения влияния заместителей в углеродной цепи и при атоме азота на биологическую активность ГАМК нами синтезируются соединения с фенильной группой в γ -положении и заменой одного или обоих атомов водорода аминогруппы разными заместителями.

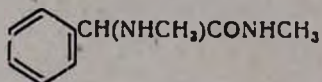
В настоящем сообщении описывается синтез промежуточных соединений I, II и III.



Фенилуксусную кислоту бромировали в присутствии красного фосфора. Аналогичная реакция с дибромдиоксаном [2] дает менее удовлетворительные выходы. Полученный таким образом α -бромфенилуксусный эфир конденсировали с аминами.

Полученные эфиры N-замещенных- α -фениламиноуксусных кислот (табл. 1), за исключением метилового эфира α -фенил-фениламиноуксусной кислоты, представляют собой жидкости и образуют хорошо кристаллизующиеся гидрохлориды.

При взаимодействии метиламина с метиловым эфиром α -бромфенилуксусной кислоты, в зависимости от взятого количества метиламина и продолжительности нагревания, наблюдалось образование амида аминокислоты.



III

Три соединения этого ряда — эфиры α -диметиламино-, α -пиперидил- и α -бензиламиноуксусных кислот описаны в литературе [1, 3, 4, 5].

Восстановлением эфиров алюмогидридом лития с 75—95% выходами получены соответствующие аминоксаноламы II (бензиламиноксаноламы кристаллический).

Из них β -диметиламино-, β -пиперидил- и β -бензиламинопроизводные, полученные другими способами, описаны в литературе [4, 9].

Все спирты образуют хорошо кристаллизующиеся гидрохлориды (табл. 2). Высокие выходы аминоксаноламов и их структурные особенности позволяют использовать их, помимо намеченной цели, и в разных синтезах.

Чистота синтезированных веществ проверена хроматографически. Хроматография проводилась в тонком слое окиси алюминия II степени активности. Система растворителей и значения R_f приведены в таблицах 1 и 2.

Биологические свойства гидрохлоридов эфиров N-замещенных- α -фениламиноуксусных кислот и соответствующих аминоксаноламов проверялись на шести биотестах. Опыты проводились на наркотизированных кошках при внутривенном введении. На кровяное давление пресорный эффект (10—15 мм) в дозах 1—2 мг/кг показали метиловые эфиры α -фенил-, метил- и этиламиноуксусных кислот (10661 и 10658). Соответствующие аминоксаноламы (10472 и 10475) были неактивными. Более заметно они влияли на изменение характера дыхания. Так, метиловый эфир α -фенил-N-пирролидилуксусной кислоты (10662) возбуждал дыхание в дозе 0,5 мг/кг на 50%, а в дозах 1 и 2 мг/кг — на 60—70%. В тех же дозах α -фенил-N-пирролидилэтанол (10663) немного уступает действию соединения (10662).

Возбуждающее действие усиливается при переходе от эфира α -фенилэтиламиноуксусной кислоты (10658) (2 мг/кг — 30%) к соответствующему аминоксаноламу (10659) (0,5 мг/кг — 20%).

Метилловые эфиры α -фенил- γ -диметиламино- (10471), α -фенил- γ -этиламиноуксусных кислот (10658), а также β -фенил- β -диметиламино- (10472)* и β -фенил- β -диэтиламиноэтанола (10475) в дозах 1 и 2 мг/кг на 10–15 мм усиливали эффект адреналина. В этом отношении особый интерес представляли метиловый эфир α -фенил-N-пирролидилуксусной кислоты (10662) и соответствующий ему аминоксирт (10663), в тех же дозах усиливающие эффект адреналина почти в 2 раза (см. рис.). На остальные биотесты — спазмолитический, анестетический (проводниковый) и периферические М-холинореактивные структуры — соединения были не эффективными.

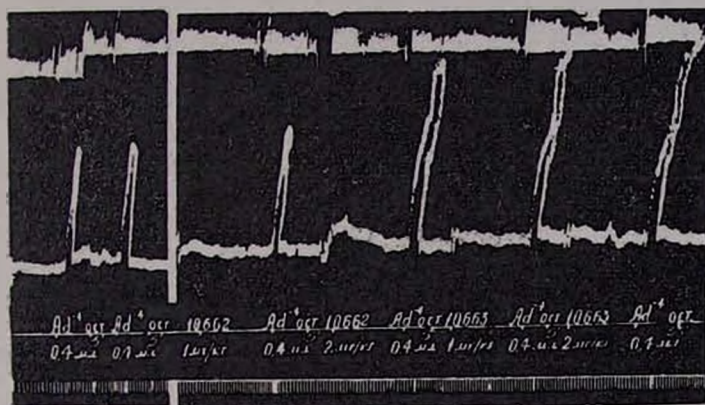


Рис. Увеличение прессорного эффекта адреналина на фоне действия препаратов 10662 и 10663 (по 1–2 мг/кг) при внутривенном введении наркотизированной кошке.

Опыты с соединениями 10662 и 10663 как с наиболее активными представителями этого ряда продолжаются.

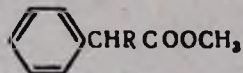
Экспериментальная часть

Метиловый эфир α -бромфенилуксусной кислоты получен по прописи [1].

Метиловый эфир α -диэтиламинофенилуксусной кислоты (I, $R=N(C_2H_5)_2$). К раствору 22,9 г (0,1 моля) метилового эфира α -бромфенилуксусной кислоты и каталитического количества йодистого натрия в 100 мл безводного бензола при перемешивании и охлаждении водой прикапали 14,6 г (0,2 моля) диэтиламина. Смесь оставили на ночь, затем нагревали на водяной бане в течение 2 дней. После охлаждения отфильтровали выделившийся гидробромид диэтиламина, фильтрат несколько раз промыли водой, подкислили разбавленной соляной кислотой, водный слой нейтрализовали карбонатом натрия. Выделившееся маслянистое вещество экстрагировали эфиром, высушили над сернокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегнали в вакууме.

* Этот аминоксирт в виде йодметилата понижает артериальное давление и повышает перистальтику [6].

Таблица 1



R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		R _f		Молекулярная формула	Анализ гидрохлоридов, %								Т. пл. гидро- хлорида, °C
					най- дено	вычис- лено	зна- чение	система раствори- телей		C		H		N		Cl		
										най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	
NHCH ₃	42,64	132—34/2	1,0718	1,5152	50,43	50,04	0,85	хл : ац 14 : 1	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ ·HCl	55,60	55,94	6,30	6,06	6,60	6,52	16,52	16,55	114—115
NHC ₂ H ₅	59,1	128—30/2	1,0544	1,5119	55,00	54,69	0,84	хл : ац 22 : 1	C ₁₁ H ₁₆ NO ₂ ·HCl	57,09	57,51	7,10	6,97	5,59	6,10	14,90	15,47	198—199
N(CH ₃) ₂	80,22	122—24/1	1,0439	1,5108	55,46	54,99	0,79	хл : ац 14 : 1	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ ·HCl	57,60	57,51	6,96	6,97	5,72	6,10	15,27	15,47	202—203
	72,82	183—84/4	1,0743	1,5220	62,25	62,57	0,70	хл : ац 9 : 1	C ₁₃ H ₁₈ NO ₂ ·HCl	61,13	61,05	7,39	7,05	5,26	5,48	13,39	13,89	182—183
	93,8	154—55/7	1,0674	1,5279	67,30	67,19	—	—	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ ·HCl	62,11	62,34	7,74	7,42	5,15	5,20	13,53	13,17	184—185
	80,3	150—53/4	1,1099	1,5310	65,84	65,32	0,83	хл : ац 14 : 1	C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ ·HCl	57,60	57,42	6,08	6,63	5,30	5,15	13,23	13,07	199—200
NHC ₆ H ₅	57,1*	—	—	—	—	—	0,30	пет. эфир : бенз. 1 : 1	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ ·HCl	64,79	64,86	5,80	5,76	5,08	5,05	12,72	12,80	182—183
NHCH ₂ C ₆ H ₅	70,2	208—12/5	1,0990	1,5630	75,65	74,14	0,85	хл : ац 9 : 1	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ ·HCl	65,90	65,86	6,10	6,17	4,34	4,80	12,52	12,17	178—179

* Основание — кристаллическое вещество с т. пл. 72—73°.

Примечание: хл — хлороформ, сп — спирт, пет. эфир — петролейный эфир, ац — ацетон.

R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		значение
					найдено	вычислено	
NHCH ₃	64,65	115—20/4	1,0193	1,5319	45,96	45,29	0,61
NHC ₂ H ₅	75,8	125—130/2	1,0062	1,5236	50,21	49,91	0,47
N(CH ₃) ₂	85,2	130—35/2	1,0394	1,5381	49,73	50,24	0,63
	89,35	170—74/7	1,0681	1,5502	57,05	57,28	0,38
	90,4	163—66/5	1,0556	1,5486	61,86	61,89	—
	88,4	163—64/2	1,1061	1,5486	59,41	58,92	0,60
NHC ₆ H ₅	79,7	209—210/4	—	—	—	—	0,59
NHCH ₂ C ₆ H ₅	82,3	213—15/7*	—	—	—	—	0,46

* Т. пл. 69—70°.

Таблица 2



R _f	Молекулярная формула	Анализ гидрохлоридов, %								Т. пл. гидрохлорида, °С
		C		H		N		Cl		
		найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
хл : сп 14 : 1	C ₉ H ₁₃ NO	71,25	71,52	8,34	8,61	9,49	9,27	—	—	—
хл : сп 14 : 1	C ₁₀ H ₁₅ NO · HCl	59,50	59,55	8,50	7,94	7,61	6,94	17,12	17,62	139—140
аф : сп 29 : 1	C ₁₀ H ₁₅ NO · HCl	59,70	59,55	7,57	7,94	6,80	6,94	17,61	17,62	113—114
хл : ац 1 : 1	C ₁₂ H ₁₇ NO · HCl	62,45	63,29	7,20	7,91	6,31	6,11	15,45	15,64	186—187
—	C ₁₂ H ₁₉ NO · HCl	64,81	64,67	7,95	8,32	5,83	5,79	14,97	14,78	153—154
хл : сп 11 : 1	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂ · HCl	59,38	59,13	7,04	7,39	5,57	5,75	14,96	14,58	158—159
хл : ац 2 : 1	C ₁₄ H ₁₉ NO · HCl	67,40	67,34	6,54	6,41	5,62	5,61	14,45	14,22	143—144
хл : ац 2 : 1	C ₁₅ H ₁₇ NO · HCl	67,81	68,31	6,90	6,83	6,06	5,31	13,14	13,47	229—230

Т. кип. $123-129^{\circ}/3$ мм, выход 18,9 г (85,6%); d_4^{20} 1,0135; n_D^{20} 1,5040 M_{RD} найдено 64,65, вычислено 64,22. Гидрохлорид — т. пл. $153-154^{\circ}$. Найдено %: С 60,14; Н 7,83; N 5,72; Cl 13,68. $C_{13}H_{20}Cl$. Вычислено %: С 60,58; Н 7,76; N 5,44; Cl 13,78. $R_f = 0,80$ (хлороформ:эфир, 29:1).

Остальные аминоэфиры получены аналогично. Выходы и физико-химические константы приведены в таблице 1.

N-Метиламид α -метиламино- α -фенилуксусной кислоты (III). В бензольный раствор 50 г (0,22 моля) метилового эфира α -бромфенилуксусной кислоты и каталитического количества NaI при охлаждении пропускали высушенный газообразный метиламин в большом избытке. Насыщенный амином раствор нагревали в автоклаве в течение 4 дней при 120° . Отфильтровали образовавшийся бромгидрат метиламина. После удаления растворителя остаток закристаллизовался. Вещество очищали перегонкой в вакууме. Выход 17,5 г (51,62%), т. кип. $185-189^{\circ}/5$ мм, т. пл. $83-84^{\circ}$. Найдено %: С 67,54; Н 8,24; N 15,73. Вычислено %: С 67,46, Н 7,86; N 15,72. В ИК спектре вещества обнаружены амидный карбонил (1650 см^{-1}) и NH амидной группы (3320 см^{-1}).

β -Диэтиламино- β -фенилэтанол. К перемешиваемому раствору 7,6 г (0,2 моля) алюмогидрида лития в 250 мл эфира небольшими порциями прибавляли 22,1 г (0,1 моля) I ($R=(C_2H_5)_2N$) в 100 мл эфира с такой скоростью, чтобы эфир равномерно кипел. После прибавления смесь кипятили с обратным холодильником 14 часов, затем охладили и разложили водой. Эфирный раствор отделили, а осадок тщательно промыли эфиром. Экстракты высушили над серноокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегнали в вакууме. Выход аминспирта с температурой кипения $137-140^{\circ}/5$ мм — 17,35 г (89,9%); d_4^{20} 1,0394; n_D^{20} 1,5381. M_{RD} найдено 49,72; вычислено 50,24. Т. пл. гидрохлорида $135-136^{\circ}$. Найдено %: С 63,01; Н 8,10; N 6,51; Cl 15,52. $C_{13}H_{20}ClO$. Вычислено %: С 62,74; Н 8,71; N 6,10; Cl 15,47. $R_f = 0,81$ (хлороформ:спирт, 9:2).

Остальные β -амино- β -фенилэтанола получены аналогично (табл. 2).

Դ-ԱՄԻՆԱԿԱՐԱԳԱԹՔՎԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

I. N-ՏԵՂԱԿԱԿԱՐԱ-Ա-ՅԵՆՈԱՄԻՆԱԹԱՑԱԹԱԹՈՒՆԵՐԻ ՄԵԹԻԼՍԵՐԵՐՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՎԵՐԱԿԱՆԳԵՄԱՆ ՊՐՈԴՈՒԿՏԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ս. Մ. ԴԱՎԻՑԱՆ, Հ. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ Ե Ս. Ն. ՀԱՍՐԱՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Դ-Ամինակարգաթթվի ածանցյալներ ստանալու նպատակով սինթեզել ենք α -ամինա- α -ֆենիլքացախաթթուների մեթիլէսթերներ, որոնց լիթիումալլումահիդրիդով վերականգնելով ստացել ենք համապատասխան β -ամինա- β -ֆենիլլէթանոլներ: Ստացված միացութիւնները ենթարկվել են նախնական կենսաքանական փորձարկումների:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. J. Klosa, Arch. Pharm., 285, 332 (1952).
2. А. Е. Фаворский, ЖРХО, 38, 741 (1906); Л. А. Яновская, ДАН СССР, 71, № 4, 693 (1950).
3. Пат. США 2,527,574 (1950); [С. А., 45, 2022e (1951)].
4. M. Teffeneau, E. Fourman, Bull. Soc. Chim. France, 13, 971 (1870).
5. C. L. Browne, R. E. Lotz, J. Org. Chem., 17, 1187 (1952).
6. J. De Lestrance, J. Hevy, Bull. Sci. Pharmacol., 36, 353 (1929).
7. H. J. Roth, A. Brandau, Arch. Pharm., 292, 761 (1959).
8. J. H. Hunt, D. McHale, J. Chem. Soc., (1957) 2073.
9. H. S. Isaacs, R. E. Parker, J. Chem. Soc., (1960) 3497,