ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

XXIV, № 10, 1971

УДК 541.69+542.91+547.631.4

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОСТЫХ АМИНОЭФИРОВ

V. ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛОВЫЕ ЭФИРЫ БЕНЗГИДРОЛА И *о*-, *м*- и *п*-МЕТИЛБЕНЗГИДРОЛОВ И ИХ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

А. А. ГАМБУРЯН, Н. А. БАБИЯН, Н. М. МОРОЗОВА, Н. Е. АКОПЯН, К. М. ЧАУШЯН и О. Л. МНДЖОЯН

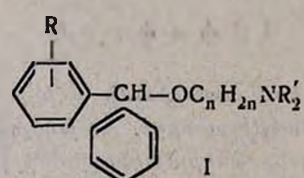
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 16 VII 1970

Получены и испытаны на противосудорожную и антигистаминную активность гидрохлориды β-, γ- и δ-диалкиламиноалкиловых эфиров бензгидрола и *о*-, *м*- и *п*-метилбензгидролов.

Табл. 5, библ. ссылок 9.

В продолжение ранее проведенных исследований [1] нами перегруппировкой четвертичных солей аминоспиртов и бензгидрилхлоридов получены аминоэфиры следующего общего строения:



I

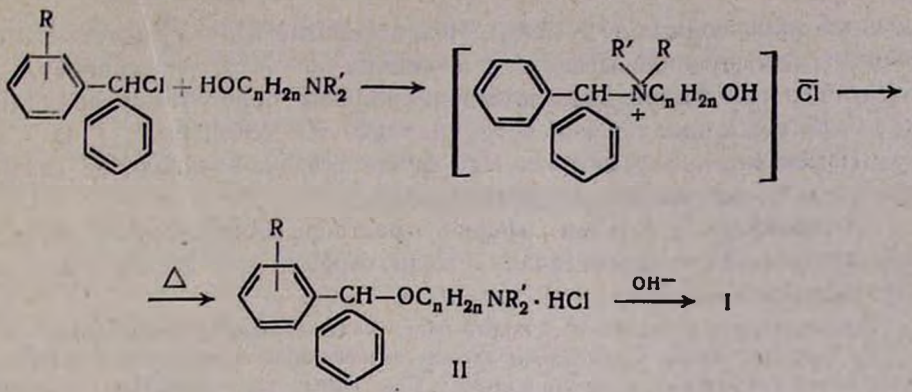
$R = H$, *о*-, *м*-, *п*-CH_3; $R' = CH_3$, C_2H_5.

$C_nH_{2n} = (CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, $CHCH_2CH_2$ (с CH_3 у CH),

$CH(CH_3)CH(CH_3)$, $CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$

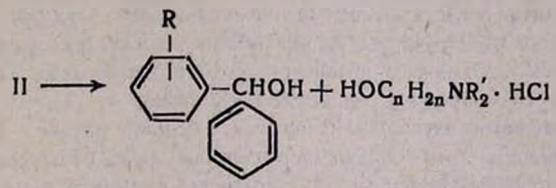
(табл. 2, 3, 4).

Указанные аминоэтиловые эфиры и аминоэфиры с разветвленной аминоалканольной цепью получены нагреванием в абсолютном толуоле эквимолекулярных количеств аминоспирта и бензгидрилхлорида.



В выбранных условиях реакции выходы этих аминоэфиров выше у соответствующих *п*-метилзамещенных производных.

Установлено также, что гидрохлориды аминоэфиров с разветвленной цепью аминоспирта при нагревании их водных растворов гидролизуются значительно легче.



Диметил- и диэтиламинопропиловые и -бутиловые аминоэфиры получены нагреванием при 160—165° γ-оксипропил- и δ-оксибутилбензгидрилдиалкиламмонийхлоридов, полученных из аминоспиртов и бензгидрилхлоридов при комнатной температуре в абсолютном эфире.

Четвертичные соли диметиламинопропанолов и -бутанолов выделены в кристаллическом виде (табл. 1). Четвертичные же соли диэтиламиноспиртов гигроскопичны. Исходный бензгидрол и *о*- и *м*-метилзамещенные его получены реакцией Гриньяра. *п*-Метилбензгидрол синтезирован через бензофенон [2]. Бензгидрилхлориды получены в абсолютном бензоле действием хлористого тионила на бензгидролы [1].

Диметиламинопропанол синтезирован с 75% выходом, алкилированием γ-аминопропанола [3]. Диэтиламинопропанол получен из β-хлорпропионовой кислоты [4], а γ-диалкиламинобутанолы—из хлорангидрида β-карбметоксипропионовой кислоты [5] с выходом 70—76%. Исходные и конечные продукты хроматографировались на пластинке силикагель—гипс в подвижных фазах для аминоспиртов [6], аминоэфиров и четвертичных солей—*н*-C_4H_9OH—C_2H_5OH—CH_3COOH—H_2O (8 : 2 : 1 : 3), для бензгидрилхлоридов—C_2H_5OH—H_2O—NH_3 (8 : 15 : 5). Проявитель—пары йода.

В ряду исследованных четвертичных солей диметиламиноалканолов перегруппировка протекает с большими выходами у *п*-метилзаме-

щенных производных (72—73%). Незамещенные и *о-* и *м-*метилзамещенные перегруппировываются с выходами 56—71%. γ-Оксипропил- и S-оксибутилбензгидрилдиэтиламмонийхлориды перегруппировываются хуже. Выходы продуктов перегруппировки 50—59% (табл. 3, 4).

Изменение числа метиленовых групп в аминоалканоле не оказывается резко на реакции перегруппировки.

Аминоэфиры действием эфирного раствора хлористого водорода в абсолютном эфире переводились в гидрохлориды для исследования их биологической активности.

Противосудорожное действие гидрохлоридов синтезированных аминоэфиров изучалось на белых мышах. Судороги вызывались химическими веществами (коразолом, никотином, ареколином) и электрическим током. Испытуемые препараты вводились внутрибрюшинно за 15 минут до введения судорожных средств в виде гидрохлоридов в дозе 50 *мг/кг*. Показателем влияния препаратов на центральные Н- и М-холинореактивные системы являлась способность уменьшать судорожное действие никотина и ареколина у белых мышей.

Результаты опытов показали, что производные γ-диалкиламинопропиловых эфиров бензгидролов, независимо от положения метильных радикалов в бензольном кольце, в сравнении с мебедролом, больше снижают интенсивность и продолжительность тремора и гиперкинез, вызванный ареколином. У δ-диалкиламинобутиловых эфиров резко понижается активность в отношении ареколиновых судорог. Все изученные соединения независимо от структуры не оказывали влияния на судороги, вызванные никотином и коразолом. Однако в отношении судорог, вызванных электрическим током, все соединения снимали фазу тонической экстензии.

Токсичность препаратов изучалась на опытах с белыми мышами. Препараты вводились внутрибрюшинно. Максимально переносимая доза большинства соединений 50 *мг/кг* веса. В дозе 100 *мг/кг* изученные соединения вызывали сильное возбуждение, а затем гибель части животных (табл 5).

Таким образом, изменение структуры в аминоспиртовой части молекулы, т. е. переход от β-диалкиламиноэтиловых эфиров [7] к пропиловым, приводит к повышению противосудорожной активности, снижающейся у соответствующих диалкиламинобутиловых эфиров. Изменений при перемещении метильного радикала из *орто-* в *мета-* и *пара-* положения не удалось проследить.

В опытах на наркотизированных кошках и изолированной кишке морской свинки изучалось также антигистаминное действие отдельных препаратов. В результате опытов установлено, что изученные соединения проявляли некоторую активность только в опытах на изолированной кишке.

В опытах на кровяном давлении кошки эти соединения не проявили антигистаминной активности, в то время как мебедрол проявляет выраженную антигистаминную активность.

Данные фармакологических исследований гидрохлоридов аминоэфиров с разветвленной аминоалканольной цепью будут опубликованы отдельно.

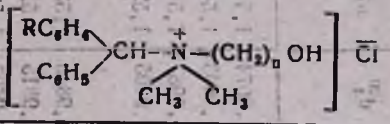
Экспериментальная часть

β- и γ-Диалкиламиноалкиловые эфиры бензгидрола и метилзамещенных бензгидролов. Смесь 0,05 моля бензгидрил- или замещенного бензгидрилхлорида, 0,05 моля β- или γ-диалкиламиноалканола и 50 *мл* абсолютного толуола кипятилась в течение 6 часов. После отгонки то-

луола остаток растворялся в 5%-ной соляной кислоте и экстрагировался эфиром. Водный слой подщелачивался карбонатом натрия и экстрагировался эфиром. Эфирный экстракт высушивался углекислым натрием, отфильтровывался. После отгонки эфира остаток перегонялся в вакууме (табл. 2). Гидрохлориды и йодметилаты полученных аминоэфиров представляют собой труднокристаллизуемые, легкорастворимые в воде вязкие продукты.

Четвертичные аммониевые соли получены смешением эквимолекулярных количеств бензгидрилхлоридов и диалкиламиноалканолов. При стоянии в течение 2—3 дней при комнатной температуре образовывались четвертичные соли диметиламиноалканолов в виде стекловидного продукта. Четвертичные соли диэтиламиноалканолов получались позже и представляли собой в большинстве случаев, густые тягучие продукты. Для очистки тех и других использовался абсолютный эфир, в котором они тщательно перетирались до получения индивидуального продукта, проверенного хроматографией (табл. 1).

Таблица 1

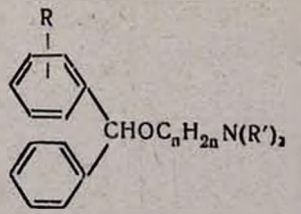


R	n	Т. пл., °С	R_f^*	% Cl	
				найдено	вычислено
H	3	134—136	0,64	11,20	11,58
H	4	138—140	0,63	11,41	11,08
o-CH_3	3	103—105	0,60	11,61	11,08
o-CH_3	4	99—100	0,63	9,98	10,61
м-CH_3	3	71—73	0,60	11,39	11,08
м-CH_3	4	93—95	0,64	10,38	10,61
п-CH_3	3	80—81	0,61	10,89	11,08
п-CH_3	4	90—91	0,62	9,89	10,61

* Хроматография на слое силикагель—гипс с. п. ф. *н*-C_4H_9OH—C_2H_5OH—CH_3COOH—H_2O (8:2:1:3), проявитель—йод.

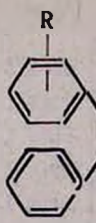
Перегруппировка четвертичных аммониевых солей осуществлялась при 160—165° в течение получаса нагреванием в колбе с обратным холодильником на металлической бане, снабженной терморегулятором. Затем добавлялся абсолютный эфир и насыщенный раствор поташа. Эфирный экстракт высушивался сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме. Выход рассчитан на взятую четвертичную соль, Полученные аминоэфиры представляли собой бесцветные жидкости с характерным запахом.

Таблица 2



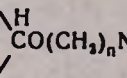
R	C_nH_{2n}	R'	Выход, %	Т. кип., °C/*мм*	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	Анализ, %: C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено	Т. пл. солей, °C: гидрохлорид	Т. пл. солей, °C: йодметилат
o-CH_3	CH_2-CH_2	CH_3	45,3	176/3	$C_{18}H_{23}NO$	1,0074	1,5452	79,05	80,28	8,21	8,55	4,96	5,20	154*	—
м-CH_3	CH_3-CH_3	CH_3	46,5	153—155/1	$C_{18}H_{23}NO$	0,9993	1,5429	80,35	80,28	8,67	8,55	4,90	5,20	133	—
п-CH_3	CH_2-CH_2	CH_3	61,2	155—156/2	$C_{18}H_{23}NO$	0,9987	1,5420	80,48	80,28	8,44	8,55	4,96	5,20	149**	—
H	$CH(CH_3)-CH_2-CH_2$	CH_3	54,2	148/0,5	$C_{19}H_{25}NO$	0,9805	1,5261	80,46	80,56	9,11	8,83	5,08	4,94	—	—
H	$CH(CH_3)-CH_2-CH_3$	C_2H_5	55,4	161—162/0,5	$C_{21}H_{29}NO$	0,9840	1,5331	80,97	80,98	9,02	9,38	4,68	4,49	—	155—157
H	$CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2$	CH_3	50,8	142—143/0,5	$C_{20}H_{27}NO$	0,9815	1,527	80,49	80,76	9,31	9,48	5,00	4,70	—	155—156
H	$CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_3$	C_2H_5	51,2	162—163/0,5	$C_{22}H_{31}NO$	0,9697	1,5272	81,45	81,49	9,78	9,60	4,60	4,30	—	—
H	$CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$	CH_3	58,5	165—166/1	$C_{20}H_{27}NO$	0,9752	1,523	80,59	80,76	9,31	9,48	4,58	4,70	180—181	—
H	$CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$	C_2H_5	60,2	174—175/1	$C_{22}H_{31}NO$	0,9756	1,5229	81,25	81,49	9,28	9,60	4,42	4,30	—	—
п-CH_3	$CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2$	CH_3	55,3	161—162/0,5	$C_{21}H_{29}NO$	0,9781	1,5285	81,24	80,98	9,09	9,38	4,50	4,49	—	166—167
п-CH_3	$CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2$	C_2H_5	56,0	181—182/0,5	$C_{23}H_{33}NO$	0,9657	1,5258	81,25	81,05	9,67	9,79	4,10	4,12	—	—
п-CH_3	$CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$	CH_3	65,2	170—172/1	$C_{21}H_{29}NO$	0,9738	1,5308	81,30	80,98	9,24	9,38	4,32	4,49	—	135—137

* 152—154° [8];
** 150—152° [9].

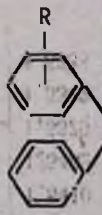


R	n	Выход, %	Т. кип., °С/*мм*	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}
H	3	60	169—170	$C_{18}H_{23}NO$	0,9989	1,5305
H	4	71	188—189	$C_{19}H_{25}NO$	0,9892	1,5368
o-CH_3	3	60	185—186	$C_{19}H_{25}NO$	0,9999	1,5438
o-CH_3	4	56	195—197	$C_{20}H_{27}NO$	0,9996	1,5410
м-CH_3	3	70	181—182	$C_{19}H_{25}NO$	1,0035	1,5462
м-CH_3	4	61,5	159—160	$C_{20}H_{27}NO$	1,0105	1,5379
п-CH_3	3	73,4	189—191	$C_{19}H_{25}NO$	0,9962	1,5382
п-CH_3	4	71,8	178—179	$C_{20}H_{27}NO$	0,9868	1,5338

Таблица 3



R_f	Анализ, %						Гидрохлорид		
	C		H		N		Т. пл., °С	% Cl	
	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено		найдено	вычислено
0,50	80,20	80,25	9,40	8,60	5,43	5,19	91—92	11,33	11,59
0,48	80,05	80,52	9,00	8,89	4,62	4,94	101—103	10,73	11,08
0,60	81,00	80,52	9,13	8,89	5,36	4,94	131—132	10,91	11,08
0,47	81,08	80,82	10,10	9,14	5,32	4,99	152—153	10,23	10,61
0,58	80,39	80,52	8,69	8,89	5,21	4,94	63—65	11,43	11,08
0,59	80,98	80,82	9,28	9,14	5,22	4,99	95—96	10,14	10,61
0,61	81,06	80,52	9,01	8,89	4,99	4,94	125—126	11,49	11,08
0,52	81,66	80,82	9,33	9,14	5,29	4,99	98—99	9,99	10,61



R'	n	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}
H	3	57	161—162/1	$C_{20}H_{27}NO$	0,9998	1,5400
H	4	59	158—159/1	$C_{21}H_{29}NO$	1,0132	1,5508
o-CH_3	3	51	176—178/1	$C_{21}H_{29}NO$	0,9978	1,5358
o-CH_3	4	53	202—204/1	$C_{22}H_{31}NO$	1,0018	1,5448
м-CH_3	3	50	196—197/2	$C_{21}H_{29}NO$	0,9988	1,5355
м-CH_3	4	56,7	173—174/1	$C_{22}H_{31}NO$	1,0118	1,5498
п-CH_3	3	51	203—205/2	$C_{21}H_{29}NO$	0,9969	1,5388
п-CH_3	4	50	190—191/1	$C_{22}H_{31}NO$	1,0065	1,5485

* Гигроскопичны.

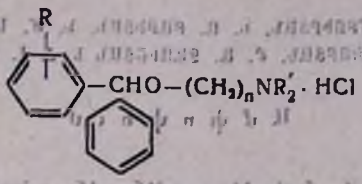
Таблица 4

$CO(CH_3)_xN(C_2H_5)_2$

R_f	Анализ, %						Гидрохлорид		
	C		H		N			% Cl	
	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	Т. пл., °С	найдено	вычислено
0,51	80,65	80,82	9,04	9,14	5,02	4,99	71—72	10,59	10,61
0,58	80,88	80,98	9,21	9,38	5,31	4,49	88—89	10,41	10,19
0,61	80,71	80,98	9,29	9,38	4,31	4,49	*	10,39	10,19
0,60	81,69	81,18	10,04	9,60	4,30	4,33	119—120	9,96	9,79
0,56	80,68	80,98	9,49	9,38	4,26	4,49	—	9,86	10,19
0,53	81,00	81,18	8,96	9,60	3,91	4,33	—	9,85	9,79
0,59	80,91	80,98	9,50	9,38	5,03	4,49	—	10,03	10,19
0,62	81,67	81,18	9,91	9,60	4,37	4,33	92—93	9,39	9,79

Действием эфирного раствора хлористого водорода получены гидрохлориды аминоэфиров, температуры плавления которых приведены в таблицах 2, 3, 4.

Таблица 5



R	n	R′	Электрошок	Коразол	Никотин	Ареколин
H	3	CH_3	0	+++ (г)	+++ (г)	0
H	4	CH_3	0	+++ (г)	+++ (г)	+++
H	3	C_2H_5	0	+++ (г)	+++ (г)	$3/2^{++}$
H	4	C_2H_5	0	+++ (г)	+++ (г)	++
o-CH_3	3	CH_3	0	++	++	0
o-CH_3	4	CH_3	0	+++ (г)	+++ (г)	+++
o-CH_3	3	C_2H_5	0	+++	+++ (г)	0
o-CH_3	4	C_2H_5	$3^+/20$	+++ (г)	+++ (г)	+++
м-CH_3	3	CH_3	0	+++ (г)	+++ (г)	$30/2^{+}$
м-CH_3	4	CH_3	$2^+/30$	+++ (г)	+++ (г)	$2^{++}/20$
м-CH_3	3	C_2H_5	$2^+/30$	+++ (г)	+++ (г)	+++
м-CH_3	4	C_2H_5	$3^+/20$	+++ (г)	+++ (г)	+++
CH_3	3	CH_3	0	+++ (г)	+++ (г)	+++
CH_3	4	CH_3	0	+++ (г)	+++ (г)	+++
CH_3	3	C_2H_5	0	+++ (г)	+++ (г)	+++
CH_3	4	C_2H_5	0	+++ (г)	+++ (г)	+++
Мебедрол			0	+++	+++	$30/2^{++}$

(г) — гибель
0 — отсутствие судорог
+++ — сильные судороги в 3 балла
++ — средние судороги в 2 балла
+ — слабые судороги в 1 балл
$^3/_5$ — опыты на пяти мышах, дробное число—показатель эффекта.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆԱԹԹԵՐՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

VI. ԲԵՆԶՀԻԴՐՈԼԻ ԵՎ o-, m-, p-ՄԵԹԻԼԲԵՆԶՀԻԴՐՈԼՆԵՐԻ ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱՊՐՈՊԻԼ ԵՎ β-ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱԲՈՒՏԻԼ ԹԹԵՐՆԵՐԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՆԵՅՐՈՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հ. Հ. ԳԱՄԲՈՒՐՅԱՆ, Ն. Ա. ԲԱԲԻՅԱՆ, Ն. Մ. ՄՈՐՈԶՈՎԱ,
Ն. Ե. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Ջ. Ա. ՉԱՈՒՇՅԱՆ և Հ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Հակացնցումալին և հակահիստամինալին ակտիվություն ուսումնասիրման նպատակով ստացել և փորձարկել ենք բենզհիդրոլի և o-, m և p-մեթիլբենզհիդրոլների β-, γ- և δ-դիալկիլամինաալկիլեթերների հիդրոքլորիդները։

Աշխատանքի նպատակն է եղել՝ պարզել ամինաալկանոլային շղթայի նշանակությունն այս տիպի պարզ եթերների ֆարմակոլոգիական հատկությունների փոփոխության հարցում։

Նշված ամինաեթերներն ստացվել են համապատասխան բենզհիդրիլքլորիդների և ամինասպիրտների չորրորդային աղերի վերախմբավորման ճանապարհով։

Դիալկիլամինաեթիլեթերները և ճյուղավորված ամինաալկանոլային շղթայով ամինաեթերներն ստացվել են անջուր տոլուոլի մեջ բենզհիդրիլքլորիդների և ամինասպիրտի էկվիմոլեկուլային քանակների տաքացման միջոցով։ Նրկարագրված դիալկիլամինապրոպիլ- և դիալկիլամինաբուտիլեթերներն ստացվել են համապատասխան γ-օքսիպրոպիլ- և δ-օքսիբուտիլբենզհիդրիլդիալկիլամոնիում քլորիդների վերախմբավորմամբ (տաքացնելիս)։

Հաստատված է, որ դիալկիլամինաէթիլեթերներից բուտիլեթերներին անցնելիս հակահիստամինային ակտիվությունն ընկնում է, դիալկիլամինապրոպիլ եթերների հակացնցումալին ակտիվությունը բարձրանում է, իսկ բուտիլեթերների ակտիվությունը համեմատած դիալկիլամինաէթիլ եթերների հետ ավելի ցածր է։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ս. Լ. Մնջոյան, Н. М. Морозова*, Изв. АН Арм. ССР, 15, 553 (1962); 16, 272 (1963).
2. *H. D. Hartough, A. J. Kosak*, Пат. США, 2,475,564 (1949) [C. A., 43, 796bg (1949)]
3. *Т. В. Гортинская, Н. В. Савитская, В. Г. Самоловова, Ю. С. Цизин, М. Н. Щукина*. Ж. мед. пром. СССР, 11, 4, 23 (1957) [C. A. 52, 7146 (1958)].
4. Арпенал и опыт его клинического применения, Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1964, стр. 51.
5. *Дж. Кейзен, У. Аллен, К. Вильсон*, Синт. орг. препаратов, том III, Изд. ИЛ, Москва, 1949, стр. 459.
6. *H. K. Limmerman, A. Casmatos*, J. Chromatogr., 7, 77 (1962) [C. A., 57, 5285. (1962)].
7. *Г. А. Меликян*, Биол. ж. Армении, 20, 53 (1967).
8. *N. V. Koninklijke*, Брит. пат., 743495 (1856), [C. A., 50, 16864d (1956)].
9. *N. V. Koninklijke*, Брит пат. 683483 (1952) [C. A., 48, 728b (1954)].