

УДК 541.69+542.91

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ
n-АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

XXVIII. НЕКОТОРЫЕ АМИНОЭФИРЫ 2,4- И
 2,6-ДИАЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

А. Л. МНДЖОЯН, В. Г. АФРИКЯН, Г. А. ХОРЕНЯН,
 Р. А. АЛЕКСАНИЯН и Э. С. МАРАШЯН

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

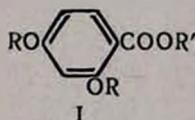
Поступило 15 VII 1970

С целью изучения действия на сердечно-сосудистую систему синтезированы некоторые аминоэфиры 2,4- и 2,6-диалкоксибензойных кислот взаимодействием их хлорангидридов с различными ω -аминоалканолами. Фармакологические исследования показали, что эти соединения не проявляют выраженных сердечно-сосудистых свойств.

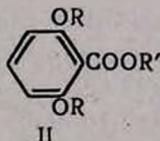
Табл. 4, библиограф. ссылок 5.

В ряду ранее полученных аминоэфиров 3,4-диалкоксибензойных кислот (I) были выявлены соединения, обладающие сердечно-сосудистым действием. Некоторые из них в настоящее время детально изучаются как вещества, снимающие коронарный спазм и аритмию сердца.

С целью исследования влияния положения алкоксигрупп в бензольном кольце на указанные свойства получены небольшие гомологические ряды аминоэфиров 2,4- и 2,6-диалкоксибензойных кислот (I, II).



$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$



$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$

Исходным продуктом для синтеза 2,4-диалкоксибензойных кислот служил резорцин [3], алкилированием которого алкилйодидами получены диалкоксиацетофеноны, а окислением последних бромом в воднощелочной среде [4] соответствующие 2,4-диалкоксибензойные кислоты.

2,4- и 2,6-Диалкоксибензойные кислоты переведены в хлорангидриды, образующие с соответствующими аминок спиртами аминоэфиры, чистота и идентичность которых проверены бумажной хроматографией в системе бутанол—уксусная кислота—вода (1:2:3); проявление—парами йода (табл. 1, 2, 3, 4).

ИК спектр, снятый на спектрофотометре UR-10 в среде хлороформа, показал полосы поглощения в области 1715—1720 (СО), 1590—1610, (аромат. кольцо), 1250—1260 см^{-1} (эфирная связь).

Для исследования влияния на сердечно-сосудистую систему получены растворимые в воде соли—гидрохлориды, йодалкилаты, большинство из них—кристаллические вещества.

Фармакологическое исследование растворимых солей проводилось на наркотизированных уретаном и хлоролазой кошках. Вещества вводились внутривенно в дозах 0,5—1—3 мг/кг веса животного.

Было установлено, что большинство соединений не обладает коронарорасширяющим действием. Отдельные представители несколько (на 10—15%) увеличивают коронарный кровоток в течение 10—25 минут. Гидрохлориды обладают кратковременным гипотензивным действием—понижают артериальное давление на 15—20 см ртутного столба в течение 3—5 минут.

Таким образом, в ряду аминоэфиров диалкоксибензойных кислот коронарорасширяющие свойства и способность снимать аритмию сердца зависят от положения алкоксильных групп. Даже в случае одинакового строения алкоксильных групп и аминокислотного остатка аминоэфиры 3,4-диалкоксибензойных кислот, в отличие от соответствующих 2,4- и 2,6-производных, проявляют выраженное действие на сердечно-сосудистую систему.

Экспериментальная часть

2,6-Диоксибензойная кислота, ее метиловый эфир, а также 2,6-диалкоксибензойные кислоты и их хлорангидриды получены описанным в литературе методом [2].

2,4-Диметокси-, диэтоксиацетофеноны. Получены алкилированием 2,4-диоксиацетофенона [3] по аналогии с метиловым эфиром 2,6-диоксибензойной кислоты. Выход диметоксиацетофенона 60—62%, т. кип. 147—149°/3 мм , т. пл. 40—41°; выход диэтоксиацетофенона 50—53%, т. кип. 153—155°/3 мм , т. пл. 71—72°.

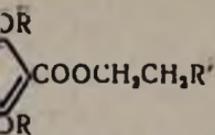
2,4-Диалкоксибензойные кислоты. Получены окислением 2,4-диалкоксиацетофенонов гипобромидом натрия по аналогии с методом окисления метилкетонов [4]. К раствору 1 моля едкого натра в 200 мл воды при интенсивном перемешивании и охлаждении ледяной водой при температуре 0—8° приливают по каплям 0,3 моля брома. По окончании раствор охлаждают до 0° и приливают раствор 0,1 моля соответствующего кетона в 100 мл диоксиана, поддерживая температуру смеси не выше 8°, смесь перемешивают 10 минут при комнатной температуре, переносят ее в делительную воронку и отделяют нижний слой. Оставшийся щелочной раствор взбалтывают с 10 г пиросульфита натрия в 150 мл воды, подкисляют концентрированной соляной кислотой и отфильтровывают осадок. Выход 2,4-диметоксибензойной кислоты 80—83%, т. пл. 107—108°, выход 2,4-диэтоксibenзойной кислоты 82—84%, т. пл. 98—100°.

Хлорангидриды 2,4-диалкоксибензойных кислот. Получены обычным способом. Выходы 93—95%. Хлорангидрид 2,4-диметоксибензойной кислоты описан в литературе [5].

R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	найдено
CH ₃	N(CH ₃) ₂	79,2	165—167/2	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄	1,1084	1,5182	69,1
CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	78,4	181—183/2	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄	1,0759	1,5111	78,1
CH ₃	C ₄ H ₉ N	78,6	195—197/2	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	1,1300	1,5288	76,1
CH ₃	C ₅ H ₁₀ N*	80,5	198—201/2	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	—	—	—
CH ₃	C ₄ H ₉ NO	79,7	219—221/2	C ₁₅ H ₂₁ NO ₅	1,1691	1,5013	74,1
C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	78,1	172—174/2	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄	1,0557	1,5028	78,1
C ₂ H ₅	N(C ₂ H ₅) ₂	80,3	185—187/2	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	1,0391	1,4980	87,1
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ N	78,2	199—201/2	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	1,0732	1,5138	86,1
C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₀ N	81,3	203—205/2	C ₁₈ H ₂₇ NO ₄	1,0658	1,5140	90,1
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ NO**	80,4	198—200/2	C ₁₇ H ₂₅ NO ₅	—	—	—
C ₃ H ₇	N(CH ₃) ₂	77,9	175—177/2	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	1,0217	1,4980	88,1
C ₃ H ₇	N(C ₂ H ₅) ₂	77,4	190—192/2	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄	1,0100	1,4948	97,1
C ₃ H ₇	C ₄ H ₉ N	76,5	197—199/2	C ₁₉ H ₂₉ NO ₄	1,0517	1,5092	95,1
C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₀ N	79,6	216—218/2	C ₂₀ H ₃₁ NO ₄	1,0450	1,5097	99,1
C ₃ H ₇	C ₄ H ₉ NO	78,3	223—225/2	C ₁₉ H ₂₉ NO ₅	1,0861	1,5078	96,1

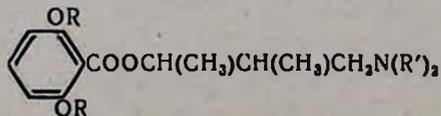
* Кристаллическое вещество с т. пл. 50—51°.

** Кристаллическое вещество с т. пл. 63—64°.

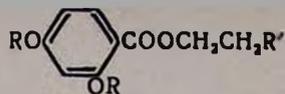


MR _D	А н а л и з, %						Т. пл. солей, °С			R ₁	
	С		Н		N		гидро-хлорид	подме-тилат	под-этилат		
	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено					
27	67,51	61,60	61,64	7,81	7,56	5,35	5,53	145—146	194—195	97—99	0,82
36	76,78	64,04	64,03	8,00	8,23	5,17	4,98	186—187	142—143	163—165	0,81
20	74,55	64,63	64,50	7,35	7,57	5,20	5,01	143—144	133—135	167—168	0,74
-	—	65,60	65,50	8,00	7,90	4,92	4,78	168—169	138—139	153—155	0,76
47	76,19	61,17	61,01	7,32	7,16	5,02	4,74	195—196	161—162	183—184	0,75
76	76,75	64,24	64,03	8,40	8,23	4,76	4,98	146—147	140—141	131—132	0,83
28	85,99	66,21	66,00	8,63	8,80	4,72	4,53	116—117	126—127	151—152	0,84
20	83,79	66,67	66,42	8,31	8,20	4,73	4,56	137—138	149—150	115—116	0,77
79	88,40	67,31	67,27	8,33	8,46	4,52	4,35	153—154	135—136	147—149	0,73
-	—	62,85	63,13	7,92	7,79	4,52	4,33	155—157	149—151	—	0,78
75	85,99	65,83	66,00	8,70	8,80	4,78	4,53	129—130	134—135	—	0,76
40	95,22	67,45	67,62	9,38	9,26	4,34	4,15	108—109	70—72	106—107	0,80
26	93,02	68,17	68,02	8,94	8,71	4,40	3,16	78—79	75—76	—	0,76
37	97,64	68,78	68,73	8,82	8,96	4,06	4,00	89—90	102—103	—	0,79
43	94,64	65,00	64,92	8,43	8,32	3,85	3,98	113—114	144—146	—	0,83

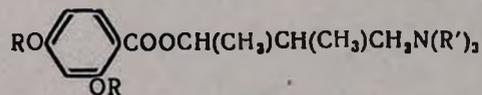
Таблица 2



R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з, %						Т. пл. солей, °С			R _f
							найдено	вычислено	С		Н		N		гидро-хлорид	йодметилат	йодэтилат	
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено				
CH ₃	CH ₃	80,1	165—167/2	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄	1,0543	1,5052	83,13	81,37	64,79	65,06	8,67	8,53	4,92	4,74	186—188	147—149	163—165	0,76
CH ₃	C ₂ H ₅	79,4	170—172/2	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	1,0346	1,5021	92,27	90,60	67,12	66,85	8,90	9,04	4,07	4,32	155—156	150—152	121—122	0,79
C ₂ H ₅	CH ₃	78,6	173—175/2	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	1,0217	1,4962	92,19	90,60	66,93	66,85	8,87	9,04	4,53	4,32	159—160	145—147	119—121	0,82
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	80,7	178—180/2	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄	1,0039	1,4918	98,04	99,84	68,39	68,34	9,30	9,46	4,15	3,98	165—166	130—131	150—151	0,80
C ₂ H ₇	CH ₃	77,2	195—197/2	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄	1,0006	1,4942	102,30	99,84	68,60	68,34	9,58	9,46	3,71	3,98	—	117—119	—	0,84
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	78,2	206—208/2	C ₂₂ H ₃₇ NO ₄	1,9905	1,4913	111,04	109,08	69,80	69,63	9,94	9,83	3,55	3,70	110—112	98—99	—	0,86



R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм.	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з, %						Т. пл. солей, °С			R _f
							найдено	вычислено	С		Н		N		гидрохлоридов	йодметилатов	йодэтилатов	
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено				
CH ₃	N(CH ₃) ₂	81,2	180—182/2	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄	1,1183	1,5311	70,08	67,51	61,76	61,64	7,70	7,56	5,36	5,53	165—166	157—158	144—145	0,76
CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	80,6	185—187/2	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄	1,0734	1,5283	78,71	76,75	64,30	64,03	8,45	8,23	4,96	4,98	137—138	143—144	195—196	0,82
CH ₃	C ₄ H ₉ N	81,4	191—193/2	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	1,1419	1,5428	77,08	74,55	64,72	64,50	7,80	7,57	4,95	5,01	115—116	125—126	123—124	0,78
CH ₃	C ₅ H ₁₀ N	79,5	207—209/2	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	1,1454	1,5402	80,38	79,17	65,73	65,50	8,15	7,90	4,90	4,78	161—162	141—142	117—118	0,76
CH ₃	C ₄ H ₉ NO	78,5	225—227/2	C ₁₅ H ₂₁ NO ₅	1,1857	1,5438	78,61	76,19	61,26	61,01	7,25	7,16	4,57	4,74	171—172	146—147	148—149	0,74
C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	80,2	190—192/2	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄	1,0894	1,5198	78,49	75,75	64,00	64,03	8,30	8,23	4,73	4,98	141—142	127—128	107—108	0,83
C ₂ H ₅	N(C ₂ H ₅) ₂	78,4	195—197/2	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	1,0577	1,5142	88,10	85,99	65,96	66,00	8,76	8,80	4,75	4,53	132—134	95—97	104—106	0,85
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ N	79,3	210—212/2	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	1,1061	1,5123	83,43	83,78	66,69	66,42	8,32	8,20	4,32	4,56	122—123	101—102	96—97	0,80
C ₂ H ₅	C ₃ H ₁₀ N	78,5	217—219/2	C ₁₈ H ₂₇ NO ₄	1,0950	1,5292	90,48	88,40	67,19	67,27	8,75	8,46	4,52	4,35	138—139	136—137	—	0,81
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ NO	80,6	250—252/2	C ₁₇ H ₂₅ NO ₅	1,1531	1,5340	87,17	85,43	63,29	63,13	7,57	7,79	4,12	4,33	144—145	133—135	—	0,79



CH ₃	CH ₃	79,3	180—182/2	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄	1,0572	1,5131	83,99	81,37	65,34	65,06	8,33	8,53	4,81	4,74	190—191	137—138	125—126	0,82
CH ₃	C ₂ H ₅	80,2	185—187/2	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	1,0351	1,5085	93,22	90,60	66,62	66,85	9,31	9,04	4,17	4,32	—	129—130	99—100	0,74
C ₂ H ₅	CH ₃	79,6	193—195/2	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	1,0475	1,5113	92,55	90,60	67,03	66,85	8,86	9,04	4,15	4,32	—	127—128	124—125	0,86
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	80,4	215—217/2	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄	1,0312	1,5028	100,73	99,84	68,49	68,34	9,69	9,46	4,08	3,98	—	101—102	110—111	0,89

Хлорангидрид 2,4-диэтоксibenзойной кислоты получен аналогично; перегоняется при 165—167°/2 мм, т. пл. 69—71°. Найдено %: Cl 15,27. Вычислено %: Cl 15,50.

Аминоэфирь 2,6-, 2,4-диалкоксibenзойных кислот. К раствору 0,05 моля хлорангидрида диалкоксibenзойной кислоты в 100 мл абсолютно-го бензола при перемешивании приливают 0,055 моля аминоспирта в 50 мл того же растворителя. Нагревают 6 часов, по охлаждении приливают 10%-ный раствор соляной кислоты до кислой реакции на конго, отделяют водный слой, насыщают его карбонатом натрия, приливают несколько капель раствора едкого натра и экстрагируют эфиром. Экстракт высушивают сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 1—4).

Гидрохлориды и йодалкилаты аминоэфиров получают в абсолютном эфире. Подавляющее большинство их—кристаллические вещества (табл. 1—4).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ պ-ԱԼԿՕՔՍԻՐԵՆԶՈԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXVIII. 2,4- և 2,6-ԴԻԱԿՕՔՍԻ-ՐԵՆԶՈԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԽԱՒՍԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Ա. ՄԵՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՖՐԻԿՅԱՆ, Գ. Զ. ԽՈՐԵՆՅԱՆ, Բ. Ա. ԱՆՔՍԱՆՅԱՆ և Է. Ս. ՄԱՐԱՇՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ցանկանալով պարզել բենզոլի օդակում ալկօքսի խմբերի դիրքի փոփոխման ազդեցությունը սրտանոթային համակարգի վրա, որպես շարունակություն նախկինում մեր սինթեզած 3-մեթօքսի-4-ալկօքսիբենզոական թթուների դիալկիլամինաէթանոլային և դիալկիլամինապրոպանոլային էսթերների որոշ ներկայացուցիչների կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրության, համապատասխան թթուների և ամինաակոհոլների փոխազդամբ սինթեզել ենք 2,6- և 2,4-դիալկօքսիբենզոական թթուների դիալկիլամինաէթանոլային, ֆ-հետերոցիկլիկ տեղակալված էթանոլային և α,β-դիմեթիլ-γ-դիալկիլամինապրոպանոլային էսթերները:

Ցարմակոլոգիական ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ սինթեզված միացությունների մեծ մասը սրտանոթային համակարգի վրա որոշակի ազդեցություն չի ցուցաբերում: Նշանակում է բենզոլի օդակում 3,4-դիրքից ալկօքսիլոմբերի տեղափոխությունը 2,6- և 2,4 դիրքերը հանգեցնում է ակտիվության նվազման:

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 Арм. ССР, 18, 193 (1955); Арм. хим., ж., 22, 812 (1969).
2. F. P. Doyle, K. Hardy, J. H. C. Nayler, M. J. Souler, E. R. Stove, H. R. J. Waddington, J. Chem. Soc. 1962, 1453.
3. С. Купер, Синтезы орг. препаратов, 3, ИЛ, Москва, 1952, стр. 384.
4. А. Н. Кост, Общий практикум по орг. химии, Изд. «Мир», Москва, 1965, стр. 356.
5. R. S. Long, D. W. Hein, Пат. США, 2,671,790, 1954, [С. А., 49, 4024 (1955)].