

УДК 541.69+542.91+547.587.12

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМЕТИЛЕНИМИНОАЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ 3-МЕТОКСИ-4-БУТОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

М. П. УНАНЯН, Н. М. ГЕВОРКЯН, Р. А. АЛЕКСАНЯН и А. Л. МНДЖОЯН

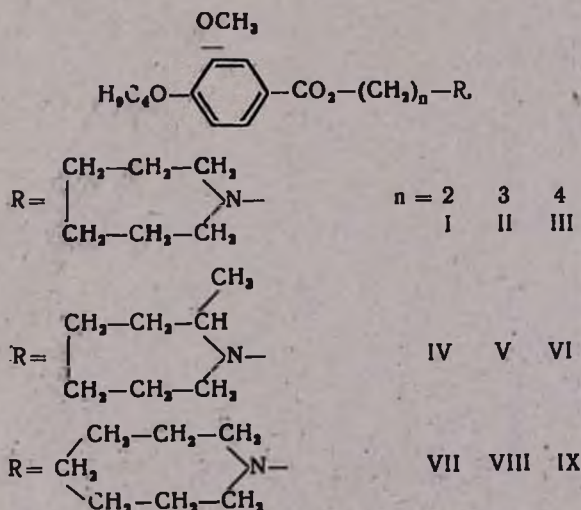
Институт тонкой органической химии им. А. Л. МНДЖОЯНА
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 20 V 1971

С целью изучения фармакологических свойств синтезированы некоторые полиметилениминоалкиловые эфиры 3-метокси-4-бутоксibenзойной кислоты; приведены результаты предварительного фармакологического испытания тартратов и цитратов промежуточных аминоспиртов.

Табл. 2, библиограф. ссылок 5.

В литературе имеются сведения о биологической активности аминоэфиров 3-метокси-4-бутоксibenзойных кислот [1]. С целью изучения их влияния на сердечно-сосудистую систему нами синтезированы вещества с общей формулой:



Гексаметиленимин получен восстановлением ϵ -капролактама алюмогидридом лития по методу Блайка и Доренбоса [2] в смеси эфир—те-трагидрофуран, так как по прописи нужно было работать с большим ко-личеством растворителя.

Таблица 1

Ф о р м у л а	Т. кип., °C/мм	Выход, %	Молекулярная формула	n_D^{15}	d_4^{20}	А н а л и з, %					
						вычислено			найдено		
						С	Н	Н	С	Н	Н
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \quad \text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH} \end{array}$	98—101/12 ^a	73,4	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}$	1,4832	0,9934	67,08	11,96	9,78	67,07	12,2	10,08
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \quad \text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{OH} \end{array}$	112—114/9 ^b	72,8	$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}$	1,4828	0,9772	68,78	12,10	8,91	69,07	12,10	8,59
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \quad \text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{OH} \end{array}$	110—112/4 ^c	72,6	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}$	1,4810	0,9591	70,17	12,08	8,18	70,61	12,56	7,96
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3) \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \quad \text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH} \end{array}$	74—77/1 ^d	74,6	$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}$	1,4860	0,9890	68,78	12,10	8,91	68,60	12,40	8,96
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2) \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \quad \text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{OH} \end{array}$	88—101/1 ^e	73,8	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}$	1,4850	0,9800	70,17	12,08	8,18	70,43	12,11	8,56
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2) \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \quad \text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{OH} \end{array}$	110—114/2	73,5	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}$	1,4830	0,9596	71,35	12,43	7,56	71,81	11,90	7,49

а. В лит. [3], 113°/23 мм; б. в лит. [3], 112—114°/9 мм; с. в лит. [4], 110—112°/4 мм; д. в лит. [3], 123°/32 мм; е. в лит. [3], 134—135°/16 мм;

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \qquad \text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	74—76/2 ^f	74,2	C ₉ H ₁₉ NO	1,4830	0,9705	68,78	12,10	8,91	68,86	12,58	9,08
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \qquad \text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	96—99/1 ^g	73,6	C ₁₀ H ₂₁ NO	1,4852	0,9487	80,17	12,08	8,18	70,42	12,48	8,26
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \qquad \text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	132—134/2	73,1	C ₁₁ H ₂₃ NO	1,4820	0,9269	71,35	12,43	7,56	71,04	12,80	7,81

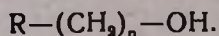
f. в лит. [3] 109—112°/14 мм; g. в лит. [3], 121—124°/9 мм.

α -Метилгексаметиленимин (а) и гептаметиленимин (б) синтезированы по следующим схемам:

(а) Циклогексанон $\rightarrow$ α -хлорциклогексанон $\rightarrow$ α -метилциклогексанон [3] $\rightarrow$ оксим α -метилциклогексанона $\rightarrow$ изооксим $\rightarrow$ α -метилгексаметиленимин.

(б) Циклогексанон $\rightarrow$ циклогептанон $\rightarrow$ оксим циклогептанона $\rightarrow$ изооксим $\rightarrow$ гептаметиленимин.

Конденсацией иминов с этиленхлоргидрином, триметиленхлоргидрином и δ -бромбутилацетатом синтезированы следующие аминоспирты (табл. 1):



Аминоспирты введены в реакцию с хлорангидридом 3-метокси-4-бутоксibenзойной кислоты [1] (табл. 2). Для исследования биологических свойств аминоксифры переведены в растворимые соли—тидохлориды, йодметилаты и йодэтилаты (табл. 2).

Проведено фармакологическое исследование тартратов и цитратов аминоспиртов, представляющих собой тягучие некристаллизующиеся масла.

Влияние этих солей изучалось на наркотизированных (уретаном с хлоралозой) кошках. Изменение объемной скорости коронарного кровотока измерялось методом Моравица и Цана в модификации Кавериной. Установлено, что тартраты гексаметиленаминоспиртов в дозах 0,5 мг/кг при внутривенном введении приводят к увеличению коронарного кровотока на 40—60% в течение 1 часа и более. Однако цитраты этих же аминоспиртов в дозах даже 3—5 мг/кг не обладают коронарорасширяющим действием.

При введении метильной группы в α -положение цикла (α -метилгексаметиленаминоспирты) тартраты в больших дозах незначительно увеличивают коронарный кровоток, а цитраты не оказывают заметного влияния. При увеличении же цикла на метиленовую группу (гептаметиленаминоспирты) тартраты ее оказывают заметного влияния на коронарный кровоток, а цитраты, наоборот, заметно уменьшают объемную скорость коронарного тока.

Результаты фармакологического исследования аминоксифров будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

β -Аминоэтанола и γ -аминопропанола [4]. К 0,1 моля имина при нагревании на водяной бане по каплям добавляют 0,1 моля этиленхлоргидрина или триметиленхлоргидрина, после чего нагревают 16 часов при 100°. Обрабатывают 40%-ным раствором едкого натра, экстрагируют бензолом, сушат над сульфатом магния и после отгонки растворителя перегоняют в вакууме (табл. 1).

δ -Аминобутанола [5]. К кипящему раствору 0,1 моля δ -бромбутилацетата в 50 мл абсолютного бензола по каплям добавляют раствор 0,1 моля имина в 50 мл бензола. Кипятят смесь 8 часов. Отфильтровывают и отгоняют бензол. Прибавляют к остатку приблизительно 50 мл воды и бромистоводородную кислоту до слабокислой реакции и кипятят 30 ми-

Вещества	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	n_D^{20}
I	72,4	230—232/2	$C_{20}H_{31}NO_4$	1,5256
II	71,5	237—239/2	$C_{21}H_{33}NO_4$	1,5218
III	71,6	247—249/2	$C_{22}H_{35}NO_4$	—
IV	71,4	214—216/1	$C_{21}H_{33}NO_4$	1,5245
V	70,8	218—220/1	$C_{22}H_{35}NO_4$	1,5220
VI	69,9	232—234/1	$C_{23}H_{37}NO_4$	—
VII	70,8	216—218/1	$C_{21}H_{33}NO_4$	1,5230
VIII	69,8	223—225/1	$C_{22}H_{35}NO_4$	1,5210
IX	69,3	236—238/1	$C_{23}H_{37}NO_4$	—

Таблица 2

d_4^{20}	R_f	А н а л и з, %						Т. пл. солей, °С		
		вычислено			най д е н о			гидро-хлориды	йод-метилаты	йод-этилаты
		С	Н	N	С	Н	N			
1,0496	0,65	68,76	8,88	4,00	69,01	8,50	4,24	124—126	142—144	139—141
1,0637	0,60	69,42	9,31	3,85	69,67	8,9	3,44	129—131	146—148	134—136
—	0,55	70,02	9,28	3,81	69,76	9,6	3,73	89—91	105—107	95—96
1,0546	0,70	69,42	9,09	3,85	69,69	9,18	3,64	127—129	147—148	137—139
1,0607	0,67	70,02	9,28	3,71	69,73	9,37	3,84	132—134	152—153	129—131
—	0,64	70,58	9,46	3,58	70,32	9,28	3,31	94—95	111—113	93—95
1,0588	0,75	69,42	9,09	3,85	69,19	8,97	4,00	129—130	144—145	124—125
1,0614	0,70	70,02	9,28	3,71	70,48	9,48	3,92	139—141	141—142	129—131
—	0,66	70,58	9,46	3,58	70,78	9,68	3,72	96—98	99—101	91—92

нут с добавкой активированного угля и горячим фильтруют. По охлаждении подщелачивают концентрированным раствором аммиака, экстрагируют эфиром и сушат над сульфатом магния (табл. 1).

Полиметилениминоалкиловые эфиры 3-метокси-4-бутоксibenзойной кислоты. К раствору 0,05 моля хлорангидрида 3-метокси-4-бутоксibenзойной кислоты в 100 мл абсолютного бензола приливают раствор 0,05 моля аминспирта в 50 мл того же растворителя. Кипятят смесь в течение 12 часов, по охлаждении обрабатывают 10%-ным раствором соляной кислоты до кислой реакции на конго, подщелачивают водно-кислый слой и многократно экстрагируют эфиром. Сушат сульфатом магния (табл. 2).

Соединения хроматографированы на окиси алюминия II степени активности, в системе ацетон—гептан (2:3); проявление—парами йода.

3-ՄԵԹՕՔՍԻ-4- ԲՈՒՏՕՔՍԻԲԵՆԶՈՒԿԱՆ ԹԹՎԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ՊՈԼԻՄԵԹԻԼԵՆԻՄԻՆԱԱԼԿԻԼԷՍԹԵՐՆԵՐ

Մ. Պ. ՀՈՒՆԱՆՅԱՆ, Ն. Մ. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Բ. Ա. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ և Ա. Լ. ՄԻՆԺՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրման նպատակով սինթեզվել են 3-մեթօքսի-4-բուտօքսիբենզոական թթվի հեքսամեթիլենիմինա-նա-α-մեթիլ-հեքսամեթիլենիմինա- և հեպտամեթիլենիմինաալկիլեթերներ: Միջանկյալ ամինապիրտների տարտրատները և ցիտրատները հանձնված են ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրման:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Минджоян, Г. А. Хоренян, Изв. АН Арм. ССР, 18, 1195 (1965).
2. F. F. Blicke, N. J. Doorenbos, J. Am. Chem. Soc., 76, 2317 (1954).
3. P. D. Bartlett, R. H. Rosenwald, J. Am. Chem. Soc., 56, 1991 (1934).
4. F. F. Blicke, US pat 2,748,113 (1957). С. А., 51, P 8815 (1957).
5. В. М. Соловьев, А. П. Арендарук, А. П. Сколдинов, ЖОХ, 29, 631 (1959).