

АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ

IV. β-ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ β-N,N-ДИАЛКИЛАМИНОКИСЛОТ

Ц. Е. АГАДЖАНЯН и К. Л. АМБОЯН

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

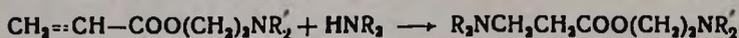
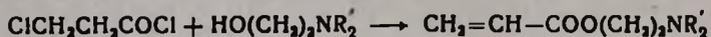
Поступило 7 X 1970

С целью испытания физиологической активности синтезированы бисчетвертичные соли β-диалкиламиноэтиловых эфиров β-N,N-диалкиламинокислот.

Табл. 2, библиограф. ссылок 3.

Известно, что бисчетвертичные соли диалкиламиноалкиловых эфиров циклических α-аминокислот обладают ганглиоблокирующей и курареподобной активностью [1], а диметиламиноэтиловые эфиры ω-N,N-диметиламинокислот—ингибиторным действием при гидролизе ацетилхолина холинэстеразой [2].

С целью испытания физиологической активности бисчетвертичных солей диалкиламиноалкиловых эфиров N,N-диалкиламинокислот с различными радикалами при азотах синтезированы эфиры R₂N(CH₂)₂COO(CH₂)₂NR'₂ (значения R и R' см. табл. 2) по схеме:



При взаимодействии хлорангидрида β-хлорпропионовой кислоты с аминоспиртом (1:3, а также 1:1, но в присутствии триэтиламина) в бензоле (20°) имеет место отщепление хлористого водорода от промежуточно образующегося эфира β-хлорпропионовой кислоты, в результате чего выделяется соответствующий эфир акриловой кислоты (ТСХ смеси до отгонки бензола выявляет пятно эфира акриловой кислоты).

Реакцию присоединения амина к эфиру акриловой кислоты проводят кипячением их смеси в абсолютном бензоле. При повышении температуры кипения растворителя (толуол, о-ксилол) скорость реакции увеличивается, но выход несколько падает. О конце реакции судят по исчезновению пятна исходного эфира при хроматографировании реакционной смеси на тонком слое окиси алюминия. Чистоту эфиров проверяют тонкослойной хроматографией. ИК спектры подтверждают их строение. Гидрохлориды осаждают из абсолютного эфира. Смесь оставляют до утра в холодильнике и фильтруют. Диметиламиноэтиловый эфир β-морфо-

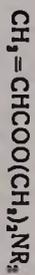


Таблица 1

R_2N	Выход, %	Т. кип., °С/мм	n_D^{20}	d_4^{20}	$\chi_{\text{C=O}}$ $\chi_{\text{C-C}}$ см ⁻¹	R_f (эф. бэ., 8,1)	Молекулярная формула	Анализ, %			Гидрохлорид		Изометилат		
								С	Н	N	Т. пл., °С	Cl, %	Т. пл., °С	И, %	
$(\text{CH}_2)_n\text{N}$	60	50/4	1,4400	0,9579	1722 1636	0,80	$\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{NO}_2$	найдено 58,26 вычислено 58,80	найдено 9,26 вычислено 9,09	найдено 10,11 вычислено 9,80	—	найдено — вычислено —	128—130 45,08 44,54	—	
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	80	98/20	1,4473	0,9337	1695 1610	0,93	$\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{NO}_2$	найдено 63,15 вычислено 62,60	найдено 10,50 вычислено 9,94	найдено 7,72 вычислено 8,18	84—86	найдено 17,22 вычислено 17,30	—	—	
	88	120/20	1,4688	0,9874	1700 1613	0,87	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	найдено 65,10 вычислено 65,56	найдено 9,50 вычислено 9,30	найдено 7,42 вычислено 7,64	136—138	найдено 15,90 вычислено 14,99	115—117 39,17 39,07	—	—
	67	138/30	1,4718	1,0533	1700 1610	0,90	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$	найдено 57,74 вычислено 58,37	найдено 8,21 вычислено 8,11	найдено 7,30 вычислено 7,56	148—150	найдено 15,62 вычислено 16,21	—	—	—

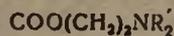
								$R_1N(CH_2)_2$
R_1N	R_2'	Выход, %	Т. кип., °C/мм	n_D^{20}	d_4^{20}	R_f	$\nu_{C=O}$ (см ⁻¹)	Молекулярная формула
$(C_2H_5)_2N$	$(CH_3)_2N$	80	120/2	1,4402	0,9220	0,70	1730	$C_{11}H_{24}N_2O_2$
	$(CH_3)_2N$	61	121/2	1,4632	0,9714	0,60	1722	$C_{11}H_{22}N_2O_2$
	$(CH_3)_2N$	80	138—140/5	1,4638	0,9627	0,55	1721	$C_{12}H_{24}N_2O_2$
	$(CH_3)_2N$	85	136/2	1,4638	1,0196	0,53	1727	$C_{12}H_{22}N_2O_2$
$(C_2H_5)_2N$	$(C_2H_5)_2N$	71	149/9	1,4492	0,9095	0,42	1730	$C_{13}H_{28}N_2O_2$
	$(C_2H_5)_2N$	81	137/2	1,4662	0,9558	0,46 ²	1714	$C_{13}H_{28}N_2O_2$
	$(C_2H_5)_2N$	94	160—162/2	1,4690	0,9543	0,50 ²	1730	$C_{14}H_{28}N_2O_2$
	$(C_2H_5)_2N$	70	155/2	1,4662	1,0007	0,54 ²	1712	$C_{13}H_{26}N_2O_2$
$(C_2H_5)_2N$		75	170/12	1,4800	0,9475	0,77	1709	$C_{14}H_{28}N_2O_2$
		75	190/12	1,4818	0,9915	0,73	1709	$C_{15}H_{28}N_2O_2$
$(C_2H_5)_2N$		75	165/8	1,4668	1,0036	0,72	1700	$C_{13}H_{26}N_2O_2$
		66	175/5	1,4830	1,0380	0,80	1700	$C_{14}H_{26}N_2O_2$

¹ Al_2O_3 , эфир — бензол (8:1); ² Al_2O_3 , бензол — спирт (15:1).

лильпропионовой кислоты образует моногидрохлорид, остальные — дигидрохлориды.

При смешивании охлажденных во льду эфирных растворов эфиров диалкиламинокислот и CH_2J (1:2,2) образуются дийодметилаты. Диметиламиноэтиловые эфиры β -пиперидил-, β -пирролидил- и β -морфолилпропионовых кислот образуют моноидометилаты. Дийодметилаты первых двух эфиров образуются при проведении реакции при комнатной температуре (24 часа). Строение моноидометилатов как $\text{>N(CH}_2\text{)}_2\text{COO(CH}_2\text{)}_2\text{N}^+(\text{CH}_2\text{)}_2$, установлено хроматографированием продуктов их гидролиза 5 н HCl на закрепленном слое силикагель — гипс

Таблица 2



А н а л и з, %						Дигидрохлорид			Диодметилат		
С		Н		N		т. пл., °С	Cl, %		т. пл., °С	J, %	
найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено		найде- но	вычис- лено		найде- но	вычис- лено
61,42	61,11	11,29	11,11	12,44	12,96	157—158	23,80	24,05	117—118	50,85	50,80
62,00	61,70	10,20	10,28	13,38	13,10	190—192	23,87	24,40	142—144 83—84*	51,13 35,70	51,00 36,05
63,40	64,00	11,03	10,52	12,22	12,28	208—210	23,33	23,33	144—146 92—93*	49,37 34,32	49,60 35,02
57,21	57,38	9,86	9,57	12,46	12,17	197—199	22,74	23,17	85—86*	34,14	35,09
65,5	63,9	11,20	11,52	11,71	11,52	230—232	22,11	21,76	106—107	47,90	48,10
65,11	64,46	10,30	10,21	12,30	11,57	220—222	23,11	23,17	140—142	47,39	48,30
65,96	65,62	11,07	11,10	10,65	11,10	215—217	21,69	21,58	109—110	48,14	47,04
60,47	60,23	11,05	10,85	10,54	10,85	190—192**	12,63	12,20	160—161	45,82	46,80
65,62	65,60	10,81	10,93	11,47	10,93	198—200	21,61	21,57			
64,70	64,20	10,60	10,44	10,16	10,44	210—211	20,86	20,82			
60,31	60,48	10,06	10,08	11,34	10,89	190—192	21,05	21,45			
61,90	62,22	10,03	9,63	11,04	10,40	204—206	20,51	20,58			

* Моноидметилат; ** Моногидрохлорид.

(*n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 4:1:1) (в контроле — гидрохлорид и йодметилат диметиламиноэтанола).

Гидрохлориды и йодметилаты переданы на фармакологическое исследование.

Экспериментальная часть

β-Диалкиламиноалкиловые эфиры акриловой кислоты. К раствору 0,2 моля *β*-диалкиламиноэтанола и 0,5 моля триэтиламина в 150 мл абсолютного бензола (—5°) при перемешивании прибавляют в течение часа охлажденный раствор 0,2 моля хлорангидрида *β*-хлорпропионовой

кислоты в 50 мл бензола. Смесь перемешивают при комнатной температуре 5 часов. Далее фильтруют (выход понижается, если вместо фильтрации промыть водой) и осадок промывают бензолом. Объединенный фильтрат после отгонки бензола подвергают перегонке в вакууме (выходы и физико-химические константы приведены в табл. 1 (ср. [3]).

β -Диалкиламиноэтиловые эфиры β -N,N-диалкиламинопропионовой кислоты. Раствор 0,05 моля диалкиламиноэтилового эфира акриловой кислоты и 0,15 моля диалкиламина в 100 мл бензола кипятят 7 часов. Продукт реакции выделяют перегонкой в вакууме (выходы и физико-химические константы приведены в табл. 2).

ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐ ԵՎ ՊԵՊՏԻՆԵՐ

IV. β -N,N-ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ β -ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆԱԷՔՐԻԼԵՍԹԵՐՆԵՐ

Յ. Ե. ԱՂԱՋԱՆՅԱՆ և Կ. Լ. ՀԱՄԲՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրության նպատակով սինթեզված են β -N, N-դիալկիլամինաթթուների β -դիալկիլամինաէթեսթերները: Վերջիններս ստացված են β -քլորպրոպիոնաթթվի քլորանհիդրիդի և ամինասպիրտների փոխազդեցության պրոդուկտ հանդիսացող ալկիլաթթվի դիալկիլամինաէթեսթերներին դիալկիլամին միացնելով:

AMINOACIDS AND PEPTIDES

IV. β -DIALKYLAMINOETHYL ESTERS OF β -N,N-DIALKYLAMINOACIDS

Ts. Ye. AGHAJANIAN and K. L. HAMBOYAN

The Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry,
Armenian Academy of Sciences (Yerevan)

bis-Quaternary salts of β -dialkylaminoethyl esters of β -N,N-dialkylaminoacids have been prepared with the of research of its physiological activity.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. С. Лебедева, А. М. Лихошерстов, А. М. Кривин, А. П. Сколдинов, Тезисы докладов конференции по проблемам направленного изыскания физиологически активных веществ, Ереван, 1968, стр. 99.
2. F. Foldes, M. Foldes, J. Pharm. Exp. Therap., 150, 220 (1965).
3. C. E. Rehberg, W. A. Faucette, J. Am. Chem. Soc., 71, 3164 (1949).