

ПРОИЗВОДНЫЕ ДВУХОСНОВНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

XXXVIII. МОРФОЛИНОЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ДВУХОСНОВНЫХ
 КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

О. Л. МНДЖОЯН и О. Е. ГАСПАРЯН

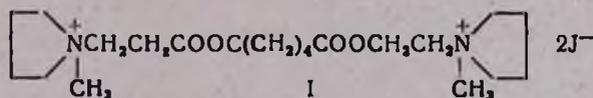
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 3 IV 1972

Взаимодействием N-(β-оксиэтил)морфолина с хлорангидридами дикарбоновых кислот осуществлен синтез соответствующих аминокэфиров. Установлено, что образование аминокэфиров происходит через промежуточное образование четвертичных аммониевых соединений, подвергающиеся перегруппировке при нагревании.

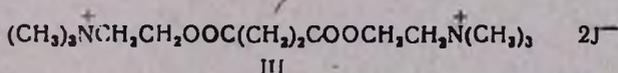
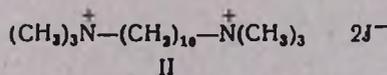
Табл. 1, библиограф. ссылок 9.

Фармакологические исследования четвертичных аммониевых солей тетраметиленаминоэтиловых эфиров дикарбоновых кислот показали их высокую курареподобную активность [1]. Из них наиболее эффективным мышечным релаксантом оказался дийодметилат β-тетраметиленаминоэтилового эфира адипиновой кислоты I, который в дозе 0,04 мг/кг вызывал полную кураризацию в течение 5 мин.



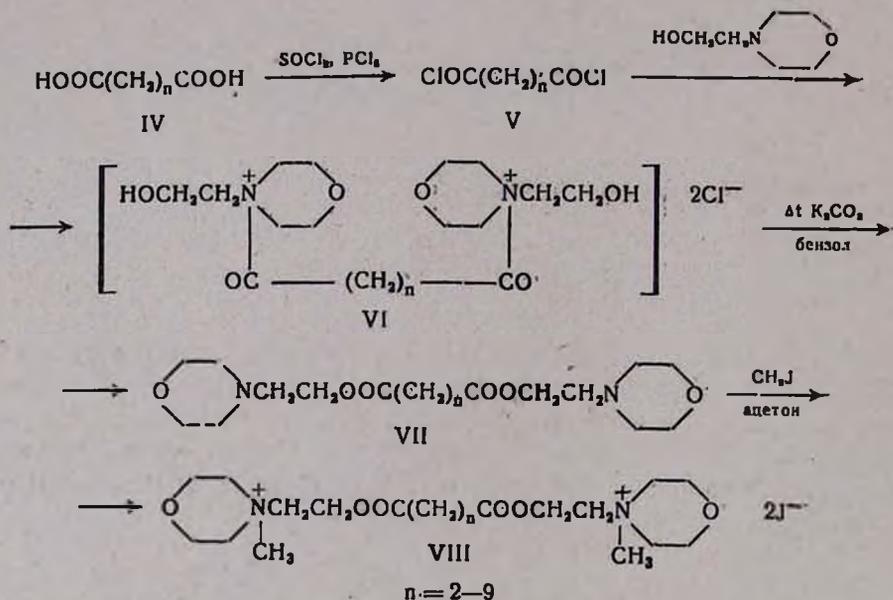
Это свидетельствует о том, что количество углеродных или других атомов, разделяющих две четвертичные аммониевые группы, не является постоянной величиной, обеспечивающей оптимальную, выраженную курареподобную активность, а зависит от строения молекулы.

Это обстоятельство подтверждается и тем фактом, что действительное расстояние двух четвертичных аммониевых групп у декаметония II (14—15 Å) [2] и у дитилина III (10 и 7,5 Å) [3,4] совершенно отличается друг от друга.



Если сравнить активность дийодметилатов тетраметиленаминоэтиловых эфиров с таковой гомологического ряда дийодметилатов β -диметиламиноэтиловых эфиров дикарбоновых кислот, где наиболее активным соединением является производное янтарной кислоты III, то закономерно четкое повышение курареподобной активности у соединений с четным числом углеродных атомов в полиметиленовой цепи кислот, по-видимому, связано с более жесткой конформацией тетраметиленаминного (пирролидинового) кольца.

Учитывая это, нами был осуществлен синтез β -морфолиноэтиловых эфиров дикарбоновых кислот и их дийодметилатов по схеме:



Дикарбоновые кислоты IV, от янтарной до 1,9-нонан-дикарбоновой, получены описанным ранее способом [5,6]. Действием двукратного избытка хлористого тионила кислоты переведены в дихлорангидриды V. В случае янтарной кислоты реакция протекает очень медленно, поэтому вместо хлористого тионила применяется пятихлористый фосфор.

Как и в случае других аминоспиртов, реакция N-(β -оксиэтил)морфолина с хлорангидридами указанных кислот идет через промежуточное образование четвертичных аммониевых соединений VI с последующей перегруппировкой их в соответствующие аминоэфиры VII. Это подтверждено данными хроматографического анализа. Так, при добавлении аминоспирта к бензольному раствору хлорангидрида кислоты, охлажденного ледяной водой, образуется белый осадок. Хроматографическое исследование реакционной смеси обнаруживает наличие хлорангидрида кислоты, аминоспирта и четвертичного аммониевого соединения VI, количество которого постепенно уменьшается при нагревании и почти исчезает в конце реакции.

Предположение об аналогичном течении реакции было сделано в работе [7] при получении γ -диэтиламинопропилового эфира дифенилуксусной кислоты, нашедшее подтверждение также в кинетических исследованиях [8] реакции аминоспиртов с хлористым бензоилом.

Полученные аминоэфиры—маслообразные вещества,—соединения, кристаллизующиеся при стоянии с четным числом углеродных атомов цепи кислот. С йодистым метилом в ацетоне они образуют кристаллические дийодметилаты.

Данные предварительных фармакологических испытаний свидетельствуют о снижении курареподобной активности синтезированных соединений в сравнении с дийодметилатами β -тетраметилениминоэтиловых эфиров. Подробные фармакологические исследования будут опубликованы позже.

Экспериментальная часть

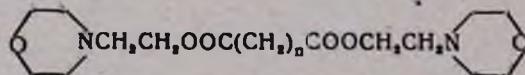
N-(β -Оксиэтил)морфолин получен с 79%-ным выходом взаимодействием морфолина с этиленхлорангидрином. Т. кип. $103-5^{\circ}/3$ мм, что соответствует лит. данным [9].

Хлорангидриды дикарбоновых кислот. Смесь 0,11 моля дикарбоновой кислоты и 26,2 г (0,22 моля) хлористого тионила оставлялась в течение ночи при комнатной температуре, затем нагревалась при $30-40^{\circ}$ в течение 6 час. После удаления избытка хлористого тионила остаток перегонялся в вакууме.

Морфолиноэтиловые эфиры. К раствору 0,05 моля хлорангидрида дикарбоновой кислоты в 20 мл абс. бензола при охлаждении ледяной водой прибавлялся раствор 13,1 г (0,1 моля) *N*-(β -оксиэтил)морфолина в 25 мл абс. бензола. Образовавшийся белый осадок подвергался хроматографированию в тонком слое силикагеля-гипса в подвижной фазе бутанол: этанол: уксусная кислота: вода (8:2:1:3), проявитель—пары йода. В случае адипиновой кислоты обнаружены хлорангидрид адипиновой кислоты V $R_f = 0,59$, аминоспирт $R_f = 0,43$ и образовавшийся кристаллический продукт VI $R_f = 0,28$. Смесь кипятилась в течение 10—12 час. при $100-110^{\circ}$, причем через каждые 2 часа проба из реакционной смеси подвергалась хроматографированию. $R_f = 0,60$ —V; $R_f = 0,51$ —гидрохлорид аминоэфира и $R_f = 0,29$ —VI. По окончании реакции содержимое колбы обрабатывалось поташом и экстрагировалось бензолом. Бензольный экстракт высушивался сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток перегонялся в вакууме (табл.).

Дийодметилаты. К охлажденному ледяной водой раствору 0,01 моля аминоэфиров в 25 мл сухого ацетона прибавлялось 2,84 г (0,02 моля) йодистого метила. Смесь кипятилась в течение 30 мин. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывались и перекристаллизовывались из этанола (табл.). Выходы 70—80%, считая на взятый аминоэфир.

Таблица



№	Т. кип., °C/1 мм	Т. пл., °C	Выход, %	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		Анализ, %						Йодметилаты		
							найдено	вычислено	С		Н		N		Т. пл., °C	J, %	
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено		найдено	вычислено
2	207—208	46—48	54,7	C ₁₆ H ₂₈ O ₆ N ₂	—	—	—	—	55,74	55,81	8,43	8,11	8,08	8,11	208—210	40,32	40,44
3	208—209	—	74,0	C ₁₇ H ₃₀ O ₆ N ₂	1,1305	1,4853	90,92	90,78	57,30	56,90	7,91	8,37	7,91	7,82	162—163	39,72	39,50
4	223—224	50—52	65,6	C ₁₈ H ₃₂ O ₆ N ₂	—	—	—	—	59,00	58,07	8,60	8,59	7,79	7,52	145—147	38,10	38,72
5	227—229	—	39,2	C ₁₉ H ₃₄ O ₆ N ₂	1,1082	1,4838	99,75	100,02	59,10	59,06	9,10	8,80	7,02	7,22	124—125	37,81	37,91
6	240—245	40—42	52,1	C ₂₀ H ₃₆ O ₆ N ₂	—	—	—	—	60,70	60,00	9,40	9,00	6,72	7,00	127—128	38,88	37,13
7	245—247	—	65,6	C ₂₁ H ₃₈ O ₆ N ₂	1,0762	1,4821	109,84	109,25	60,61	60,86	9,41	9,15	6,94	6,76	168—170	36,64	36,30
8	240—241	52—54	63,0	C ₂₂ H ₄₀ O ₆ N ₂	—	—	—	—	61,42	61,68	9,68	9,34	6,60	6,54	137—140	36,53	36,62
9	255—258	—	52,6	C ₂₃ H ₄₂ O ₆ N ₂	1,0547	1,4790	119,00	118,49	63,58	62,44	9,55	9,50	6,80	6,33	184—186	35,55	34,98

ԵՐԿՅԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXXVIII. ԵՐԿՅԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՄՈՐՖՈԼԻՆԱԷԹԻԼԱՅԻՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐ

2. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ և Օ. Ե. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

Երկհիմն կարբոնաթթուների ընդհանրագրությունների և N-(β-օքսիէթիլ) մորֆոլինի փոխազդմամբ սինթեզվել են համապատասխան ամինաէսթերներ:

Ուսումնասիրությունների տվյալներն ասում են այն մասին, որ ամինաէսթերները զոյանում են ռեակցիայի ընթացքում առաջացող միջանկյալ շրջանորդային ամոնիումային միացությունների վերախմբավորման հետևանքով:

Ստացված ամինաէսթերների շրջանորդային ամոնիումային աղերի ֆարմակոլոգիական ստուգումների արդյունքների տվյալների համաձայն ամինասպիրտային շղթայում պիրոլիդինը մորֆոլինով փոխարինելու հետևանքով նվազում է միացության կուրսրեանման ներգործողությունը:

DERIVATIVES OF DICARBOXYLIC ACIDS

XXXVIII. MORPHOLINEETHYL ESTERS OF DICARBOXYLIC ACIDS

H. L. MNJOYAN and O. E. GASPARIAN

The synthesis of aminoesters has been realised by the interaction between dicarboxylic acid chlorides and N-(β-hydroxyethyl)morpholine.

It has been shown that the aminoesters are formed through the rearrangement of intermediate quaternary ammonium compounds obtained in the course of the reaction.

The results of the pharmacological tests of the quaternary ammonium salts of the aminoesters indicate that their curarolike effect is decreased when pyrrolidine in the aminoalcohol chain is replaced with morpholine.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Գ. Ա. Մեդնիկյան, Գ. Գեւորջյան, Биолог. ж. Армении 19, 36—46 (1966).
2. R. V. Barlow, H. R. Ing, Brit. J. pharmacol, 3, 298—304 (1948); W. D. M. Paton, E. J. Zaimis, Brit. J. pharmacol., 4, 381—400 (1949).
3. B. Jensen. Acta chem. Scand, 24, 2517 (1970).
4. Ա. Լ. Մնճոյան, Բ. Լ. Աջոյան, Ա. Ա. Աւետիսյան, Յ. Գ. Արսլոյան, Арм. хим. ж., в печати.
5. Օ. Լ. Մնճոյան, Ա. Ա. Գամբարյան, Շ. Ն. Ասրատյան. Арм. хим. ж., 23, 246 (1970).
6. Օ. Լ. Մնճոյան, Օ. Ե. Գասպարյան, Изв. АН Арм. ССР, 15, 131 (1962).
7. Օ. Լ. Մնճոյան, Арпенал—опыт его клинического применения, ИТОХ АН Арм. ССР, Ереван, 1964, стр. 54.
8. С. В. Богатков, Е. М. Черкасова, ЖОХ. 39, 1861 (1969).
9. P. S. Wadla, T. S. Asthana, N. Anand, M. L. Dhar, J. Sci. Ind. Research, 17B, 11. (1958); C. A. 52, 15547f (1958).