

УДК 547.1+547.292

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ УКСУСНЫХ КИСЛОТ

XXXI. ТЕТРАМЕТИЛЕН- И ПЕНТАМЕТИЛЕНИМИНОПРОПИЛОВЫЕ ЭФИРЫ α-АЛКОКСИДИФЕНИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ

О. Л. МНДЖОЯН, Э. Р. БАГДАСАРЯН и О. Е. ГАСПАРЯН

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

Поступило 19 VII 1972

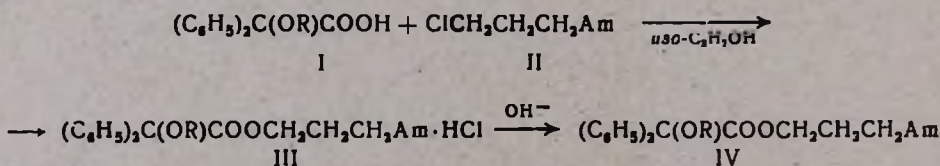
Взаимодействием тетраметилен- и пентаметилениминопропилхлоридов с α-алкоксидифенилукусными кислотами осуществлен синтез соответствующих аминокэфиров.

Табл. 2, библи. ссылок 2.

Проведенные ранее исследования [1,2] показали, что гидрохлориды γ-диэтиламинопропиловых эфиров α-алкоксидифенил- и α-алкоксидифенилциклогексилуксусных кислот обладают выраженными холинолитическими свойствами. По сравнению с гидрохлоридами β-диэтиламиноэтиловых эфиров α-алкоксидифенилукусных кислот вышеуказанные соединения отличаются сильно выраженными никотинолитическими свойствами, а также высокой активностью на центральную нервную систему.

Настоящая работа—синтез тетраметилен- и пентаметилениминопропиловых эфиров α-алкоксидифенилукусных кислот IV, была проведена с целью установления влияния более жесткой конформации на избирательное действие на отдельные холинорецепторы.

Получение аминокэфиров осуществлено взаимодействием α-алкоксидифенилукусных кислот с тетраметилен- и пентаметилениминопропилхлоридами в среде абс. изопропилового спирта.



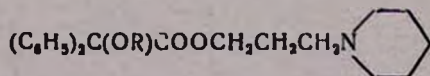
R=CH₃—C₃H₁₁; iso-C₃H₇—iso-C₃H₁₁; Ам=пиперидил, пирролидил

Исходные α-алкоксидифенилукусные кислоты получены ранее описанным способом [1]. Тетраметилен- и пентаметилениминопропилхлориды были получены взаимодействием триметиленхлорбромидов 1,3 с пир-

R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	n_D^{20}
CH ₃	75	203—205/0,5	1,5438
C ₂ H ₅	90,9	212—215/0,5	1,5388
C ₃ H ₇	65,6	210—215/0,5	1,5342
C ₄ H ₉	68,3	218—220/1	1,5500
C ₅ H ₁₁	65,6	220—223/1	1,5274
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	81,5	212—216/2	1,5464
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	71,9	210—215/2	1,5392
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁	82,4	212—214/0,5	1,5481

* Гидрохлорид — вязкая жидкость.

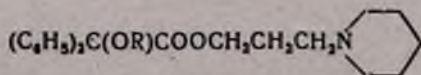
Таблица 1



d_4^{20}	Молекулярная формула	А н а л и з, %								Т. пл. гидрохлоридов, °C
		C		H		N		Cl		
		вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
1,0978	$C_{22}H_{21}O_3N$	74,78	74,73	7,64	7,62	3,99	4,11	9,11	9,34	140—142
1,0797	$C_{22}H_{20}O_3N$	75,70	75,51	7,90	7,56	3,81	3,57	8,79	8,57	118—120
1,0588	$C_{24}H_{31}O_3N$	75,59	76,04	8,13	8,16	3,67	3,50	8,50	8,68	92—94
1,0760	$C_{25}H_{33}O_3N$	75,94	76,01	8,35	8,13	3,54	3,50	8,22	7,76	102—104
1,0479	$C_{26}H_{35}O_3N$	76,28	75,86	8,55	8,75	3,42	3,79	7,96	8,21	100—102
1,0864	$C_{24}H_{31}O_3N$	75,59	75,77	8,13	8,28	3,67	4,06	8,50	8,67	132—134
1,0668	$C_{23}H_{33}O_3N$	75,94	76,04	8,35	8,70	3,54	4,01	8,22	8,43	110—112
1,0739	$C_{26}H_{35}O_3N$	76,28	76,61	8,55	8,52	3,42	3,21	7,96	—	*

R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	n_D^{20}
CH ₃	74,7	235—240/8	1,5452
C ₂ H ₅	80,4	225—228/3	1,5308
C ₃ H ₇	83,2	228—230/3	1,5361
C ₄ H ₉	73,5	220—230/0,5	1,5332
C ₅ H ₁₁	84,1	233—237/0,5	1,5288
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	82,0	240—245/5	1,5494
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	80,7	207—210/0,5	1,5332
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁	85,2	218—220/0,5	1,52981

Таблица 2



d_4^{20}	Молекулярная формула	А н а л и з, %								Т. пл. гидрохлорида, °C
		C		H		N		Cl		
		вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
1,0827	$C_{23}H_{39}O_3N$	75,20	75,50	7,90	7,80	3,81	4,00	8,79	9,07	135—137
1,0628	$C_{24}H_{41}O_3N$	75,59	75,84	8,13	8,40	3,67	3,45	8,50	8,24	142—144
1,0484	$C_{25}H_{43}O_3N$	75,94	76,34	8,35	8,80	3,54	3,84	8,22	8,36	88—90
1,0409	$C_{26}H_{45}O_3N$	76,28	76,01	8,55	8,10	3,42	3,09	7,96	8,08	145—147
1,0379	$C_{27}H_{47}O_3N$	76,59	76,45	8,74	8,43	3,36	3,36	7,72	7,74	122—124
1,0735	$C_{25}H_{43}O_3N$	75,94	75,80	8,35	8,00	3,54	3,54	8,22	8,07	146—148
1,0409	$C_{26}H_{45}O_3N$	76,28	76,01	8,55	8,10	3,42	3,80	7,96	7,64	130—132
1,0401	$C_{27}H_{47}O_3N$	76,59	76,90	8,74	8,90	3,36	3,70	7,72	8,09	134—136

ролидином и пиперидином. Реакция проводилась в среде абс. эфира по описанной ранее методике получения диэтиламинопропилхлорида [1].

По сравнению с диэтиламинопропилхлоридом тетра- и пентаметилениминопропилхлориды получались со значительно низкими выходами, особенно в случае пирролидина (35—37%).

Часть гидрохлоридов легко кристаллизуется (табл. 1, 2).

Данные предварительных фармакологических исследований говорят о том, что замена диэтиламиногруппы пиперидином приводит к снижению мускариноподобной активности с сохранением никотиноподобного действия.

Экспериментальная часть

Пентаметилениминопропилхлорид. Смесь 315,0 г (2 моля) триметилхлорброма-1,3, 250 мл абс. эфира и 340,0 г (4 моля) пиперидина кипятят 12—15 час., добавляют 200 мл воды, подкисляют разбавленной соляной кислотой; эфирный слой отделяют, водный подщелачивают насыщенным раствором карбоната калия и тщательно экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над сульфатом натрия, эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. $80—82^\circ/13$ мм, выход 160,0 г (48,9%), Найдено %: Cl 21,73. $C_8H_{16}Cl$. Вычислено %: Cl 21,98.

Аналогично получается тетраметилениминопропилхлорид с выходом 35—37%, т. кип. $75—77^\circ/15$ мм. Найдено %: Cl 23,08. $C_7H_{14}Cl$. Вычислено %: Cl 24,07.

γ -Тetra- и пентаметилениминопропиловые эфиры α -алкоксидифенилуксусных кислот. Смесь 0,04 моля α -алкоксидифенилуксусной кислоты, 30 мл абс. изопропанола и (0,04 моля) тетра- или пентаметилениминопропилхлорида кипятят 18—20 час., отгоняют изопропанол, прибавляют 30 мл воды, подщелачивают раствором карбоната калия и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над сульфатом натрия, отгоняют эфир, остаток перегоняют в вакууме (табл. 1,2).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ՔԱՅԱԽԱԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ԱՍՆԱՅՑԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXXI. α -ԱԼԿՕԲՍԻԴԻՆՆԻԼՔԱՑԱԽԱԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ՏԵՏՐԱ- ԵՎ ՊԵՆՏԱՄԵՆԻԼԵՆ- ԻՄԻՆԱՊՐՈՊԻԼԱՅԻՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐ

Հ. Լ. ՄԵԶՈՅԱՆ, Է. Ռ. ԲԱՂԴԱՍԱՐՅԱՆ և Օ. Ե. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

Առաջնորդում կատարված աշխատանքների տվյալների համաձայն α -ալկոբսիդիֆենիլքացախաթթուների դիէթիլամինապրոպիլէսթերների հիդրոլիտ-րիդները նույն թթուների դիէթիլամինաէթիլային էսթերների հիդրոլիտիդներ-րի համեմատությամբ ունեն ավելի բարձր նիկոտինախիտիկ ակտիվություն:

Նկատի ունենալով այս հանգամանքը և նպատակ ունենալով ստուգել մո-լեկուլի ամինային մասում ավելի կոշտ կոնֆորմացիայի առկայության նշա-

նապտթյունը խոլինախտիկ հատկությունների տեսակետից, սինթեզված են α -ալկօքսիդիֆենիլքացախաթթուների տետրա- և պենտամեթիլենիմինալրոպիլային էսթերներ համապատասխան թթուների և ամինապրոպիլբրոմիդների փոխադրմամբ:

Նախնական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների տվյալներով այս դեպքում նիկոտինախտիկ ակտիվություն աննշան փոփոխությանը զուգընթաց խիստ նվազում է մուսկարինախտիկ ակտիվությունը:

STUDIES IN THE FIELD OF SUBSTITUTED ACETIC ACID DERIVATIVES

XXXI. TETRA- AND PENTAMETHYLENEIMINOPROPYL α -ALKOXYDIPHENYLACETATES

IH. L. MNJOYAN, E. R. BAGHDASSARIAN and O. Ye. GASPARIAN

Since the hydrochlorides of diethylaminopropyl α -alkoxydiphenylacetates exhibit higher nicotinolytic activity as compared with those of diethylaminoethyl esters of the same acids, tetra- and pentamethyleneiminopropyl α -alkoxydiphenylacetates have been synthesised.

According to preliminary pharmacological tests significant decrease in muscarinolytic activity is detected along with minute changes in nicotinolytic activity.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Օ. Լ. Մնջոյան, Յ. Ր. Բաղդասարյան, *Արմ. քիմ. ժ.*, 19, 716 (1966).
2. Օ. Լ. Մնջոյան, Յ. Ր. Բաղդասարյան, *Արմ. քիմ. ժ.*, 23, 617 (1970).