ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXXII, № 4, 1979

УДК 542.91+547.435+547.587.12

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОЛОКИСЛОТ

XXX. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АМИНОЭФИРОВ *n*-ОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

С. А. МИНАСЯН, Е. А. АРАКЕЛЯН, Э. А. МАРАШЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

Поступило 18 I 1979

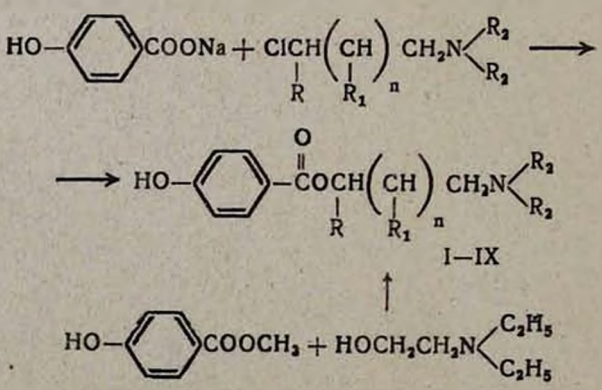
Взаимодействием натриевой соли *n*-оксибензойной кислоты с диалкиламиноалкилхлоридами получены аминоэфиры *n*-оксибензойной кислоты. Изучена их коронарорасширяющая активность.

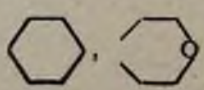
Табл. 1, библ. ссылок 8.

В продолжение исследований производных фенолокислот, действующих на сердечно-сосудистую систему, нами предпринят синтез аминоэфиров *n*-оксибензойной кислоты.

Аминоэфиры фенолокислот [1, 2] из-за сложности синтеза и очень низких выходов конечных продуктов сравнительно мало изучены.

Разработанный нами метод синтеза отличается простотой и дает возможность получать аминоэфиры *n*-оксибензойной кислоты с хорошими выходами. Сущность этого метода заключается в конденсации диалкиламинохлоридов с натриевой солью *n*-оксибензойной кислоты в среде диметилформамида при 100—120°. Натриевая соль получается медленным добавлением эквимольного количества спиртового раствора этилата натрия к эфирному раствору *n*-оксибензойной кислоты при 10—15°.



n=0, 1; R, R_1=H или CH_3; R_2=$(CH_3)_2$, $(C_2H_5)_2$, 

На примере диэтиламиноэтилового эфира *п*-оксибензойной кислоты было показано, что этот аминоэфир можно получить и переэтерификацией метилового эфира *п*-оксибензойной кислоты диэтиламиноэтанолом. Физико-химические константы аминоэфира, полученного обоими способами, оказались идентичными и совпали с литературными [1, 2].

Диалкиламиноалкилхлориды синтезированы по известной в литературе методике [4] из соответствующих аминоспиртов. 3-Метил-4-N-диэтиламино-2-бутанол получен по методу [5], исключающему образование структурного изомера этого аминоспирта [6].

Индивидуальность аминоэфиров проверена ТСХ. Для IX обнаружить диастереоизомеры не удалось.

Масс-спектрометрическое изучение синтезированных аминоэфиров показало, что основные пики во всех спектрах обусловлены аммониевыми ионами $H_2C{=}\overset{+}{N}\begin{smallmatrix}\diagup R_2\\ \diagdown R_2\end{smallmatrix}$ [m/e 86 при $R_2{=}C_2H_5$; m/e 98 при $(R_2)_2{=}$ $=-(CH_2)_5-$; m/e 100 при $(R_2)_2{=}-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$], которые образуются при разрыве α-C—C связи по отношению к азоту. Во всех спектрах прослеживается также довольно интенсивный пик HO— —$C{\equiv}\overset{+}{O}$ иона с m/e 121. Пики молекулярных ионов составляют 30—50% от интенсивности максимального пика, что говорит о сравнительно с аминоэфирами другого класса [7] высокой устойчивости молекул под действием электронного удара.

В ИК спектрах I—IX наблюдается очень широкая полоса поглощения (3050—3600 $см^{-1}$) фенольного гидроксила с небольшим плечом около 3400—3440 $см^{-1}$, карбонильная же группа обнаруживает интенсивное поглощение с максимумом в области 1710—1720 $см^{-1}$.

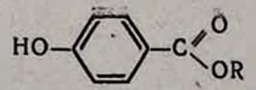
Изучалось действие синтезированных аминоэфиров на коронарное кровообращение у наркотизированных уретаном с хлоралозой кошках [8]. Исследования показали, что цитраты IV, VII в дозе 0,1 *мг/кг* веса животного при внутривенном введении увеличивают отток крови из коронарного синуса на 28%, а в дозе 1 *мг/кг*—на 33%. Со стороны артериального давления прессорного и депрессорного действия не наблюдалось. Остальные представители этого ряда в дозах 0,1 и 1 *мг/кг* веса не оказывают коронарорасширяющего действия.

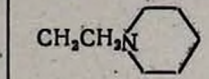
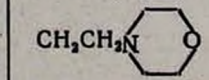
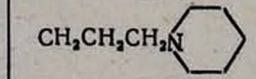
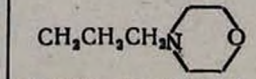
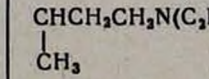
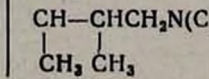
Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20, масс-спектры—на приборе МХ-1303. ТСХ проводилась на силуфоле UV-254 в системе бутанол—уксусная кислота—вода, 5 : 2 :3. Проявление парами йода.

Натриевая соль п-оксибензойной кислоты. К 13,8 *г* (0,1 моля) *п*-оксибензойной кислоты, растворенной в 200 *мл* абс. эфира, при 10—15° и интенсивном перемешивании медленно прикапывают раствор, приго-

Таблица



Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С (т. кип., °С/*мм*)	R_f	Анализ, %						Т. пл. солей, °С	
					C		H		N		гидрохлорид	цитрат
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено		
I	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	50	136—137	0,54	63,50	63,10	7,47	7,22	6,60	6,69	146—148*	65—67
II	$CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	50	82—83 (170—175/0,3)	0,56	65,64	65,78	8,22	8,07	5,90	5,90	179—181**	137—138
III	$CH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	75	108—110	0,50	66,58	66,90	8,55	8,42	5,82	5,57	133—135	—
IV		56	165—167	0,51	67,37	67,44	7,86	7,52	5,36	5,61	198—199	78—79
V		48	135—137	0,58	62,43	62,13	6,66	6,82	5,91	5,57	190—191	83—85
VI		51	153—155	0,57	68,61	68,41	8,22	8,04	5,08	5,32	188—190	50—51
VII		40	163—165	0,52	63,58	63,38	7,00	7,22	5,32	5,28	204—205	64—65
VIII		54	(177—179/1)	0,55	68,34	68,08	8,53	8,73	5,32	5,24	53—56	54—56
IX		66	(190—192/1)	0,53	69,49	69,78	9,08	9,07	5,27	5,01	149—151	—

* Т. пл. 140—142°С [2]. ** Т. пл. 183°С [1].

товленный из 2,3 *г* (0,1 *г-ат*) натрия в 50 *мл* абс. этилового спирта. После добавления алкоголята реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2—3 час. Затем образовавшуюся натриевую соль отфильтровывают, промывают на фильтре абс. эфиром 3×20 *мл* и сушат. Выход 14,6 *г* (91,2%). Найдено %: Na 14,11. $C_7H_5O_3Na$. Вычислено %: Na 14,36.

Аминоэфиры п-оксибензойной кислоты (I—IX). К 0,03 моля натриевой соли *п*-оксибензойной кислоты, растворенной в 50 *мл* диметилформамида, прибавляют 0,033 моля соответствующего аминоалкилхлорида и перемешивают 4—5 час. при 100—120°. Затем отфильтровывают образовавшийся хлорид натрия. Из фильтрата в вакууме водоструйного насоса отгоняют диметилформамид. К остатку добавляют 100 *мл* холодной воды. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают из ацетона или спирта. Некристаллические аминоэфиры экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом магния, отгоняют эфир и остаток перегоняют в вакууме (табл.).

Диэтиламиноэтиловый эфир п-оксибензойной кислоты II. В колбе, соединенной с нисходящим холодильником, смешивают 7,60 *г* (0,05 моля) метилового эфира *п*-оксибензойной кислоты с 23,4 *г* (0,2 моля) диэтиламиноэтанола и в вакууме 50—60 *мм* нагревают при 100—120°. В течение часа отгоняется почти весь образовавшийся метиловый спирт. Нагревание продолжают еще 3 часа, затем избыток диэтиламиноэтанола отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме. Выход 2,4 *г* (20,2%), т. кип. 130—135°/0,3 *мм*, R_f 0,56. Найдено %: C 66,07; H 8,24; N 5,63. $C_{13}H_{19}NO_3$. Вычислено %: C 65,78; H 8,07; N 5,90.

ՖԵՆՈԼԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXX. պ-ՕՔՍԻԲԵՆԶՈՅԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ԱՄԻՆԱԷԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ՆՎ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ս. Ա. ՄԻՆԱՍՅԱՆ, Ե. Ա. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԱՇՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

պ-Օքսիբենզոյական թթվի նատրիումական աղի և դիալկիլամինոալկիլքլորիդների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են պ-օքսիբենզոյական թթվի ամինաէսթերներ։ Ուսումնասիրված է վերջիններիս ազդեցությունը սիրտ-անոթային համակարգի վրա։

PHENOLIC ACIDS DERIVATIVES

XXX. SOME AMINOESTERS OF *p*-HYDROXYBENZOIC ACID

S. A. MINASSIAN, E. A. ARAKELIAN, E. A. MARASHIAN and E. A. MARKARIAN

Several aminoesters of hydroxybenzoic acid have been prepared by the interaction of the sodium salts of *p*-hydroxybenzoic acid with various dialkylaminoalkyl chlorides with the purpose of studying their influence upon the cardio-vascular system.

ЛИТЕРАТУРА

1. *C. Rohmann, B. Scheurle*, Arch. Pharm., 274, 110 (1936).
2. *H. Vanderhaeghe*. J. Pharm. and Pharmacol., 6, 55 (1954).
3. Англ. пат., 487, 824, 1938; [C. A., 33, p 1733].
4. *Francisco Giral, Maria Luisa Cascajares*. Ciencia (Mex.), 5, 105 (1944); [C. A., 41, 4891 (1947)].
5. *Э. А. Маркарян, М. Т. Григорян, В. М. Назарян*. Авт. свид. СССР № 522175, Бюлл. изобр. № 27 (1976).
6. *Э. А. Маркарян М. Т. Григорян, Р. А. Алексанян, Э. М. Оганесян*, Арм. хим. ж., 24, 213 (1972).
7. *Р. Т. Григорян, В. Т. Заикин, К. А. Татевосян, Р. А. Куроян*, Арм. хим. ж., 30, 788 (1977).
8. *А. В. Каверина*, Фармакол. и токсикол., 21, 38 (1958).