

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Арм. ССР, и Э. Р. Багдасарян

Исследование в области синтеза производных *p*-алкоксибензойных кислот

Сообщение VI.  $\gamma$ -диалкиламинопропиловые эфиры *p*-алкокситиобензойных кислот и их некоторые соли  
 (Представлено 15 IX 1953)

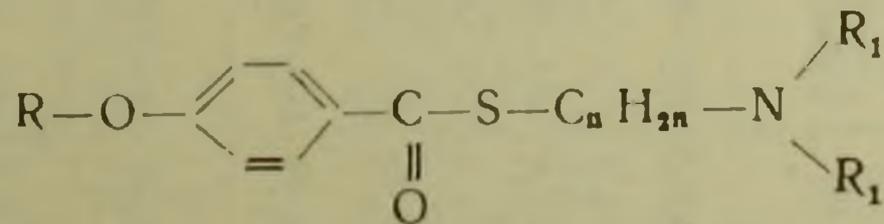
Как указано в предыдущих сообщениях <sup>(1)</sup>, включение двухвалентной серы в виде метилмеркаптогруппировки в строение аминокэфиров *p*-этоксibenзойной кислоты и их солей преследовало цель изучения зависимости биологических свойств от строения аминокислотных остатков. В частности, нас интересовало влияние метилмеркаптоэтоксibenзойных эфиров на синтез и гидролиз ацетилхолина.

В то время, как основой для синтеза указанных аминокэфиров послужило наличие метилмеркаптогруппировки в строении важного биохимического фактора—метионина, основой для описываемых тиоэфиров послужило наличие двухвалентной серы в виде эфиробразующего мостика в тиокаине <sup>(2)</sup>, тифене <sup>(3)</sup> и многих других аналогично построенных соединениях.

Как известно, большинство из них не только в эксперименте, но и в практической медицине оправдали себя больше, чем их кислородные аналоги.

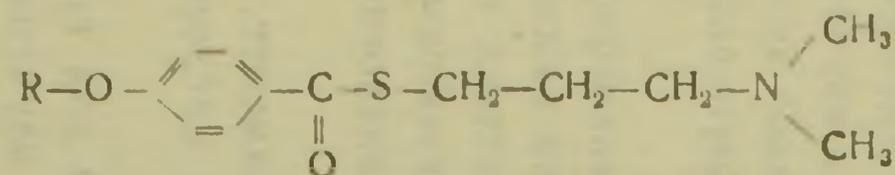
Таким образом, мы предприняли данное исследование для сравнения биологических свойств ранее синтезированных и изученных аминокэфиров *p*-алкоксибензойных кислот с их серосодержащими аналогами.

Полученные тиоэфиры соответствуют следующей общей формуле.



В этих соединениях подвергались изменению не только алкильные радикалы у кислорода и азота, но также и алкиленовые остатки между азотом и серой. Это обстоятельство представило возможность как установить зависимость биологических свойств от строения молекул по отдельным гомологическим рядам, так и проследить за изменением таковых между родственными гомологическими рядами.

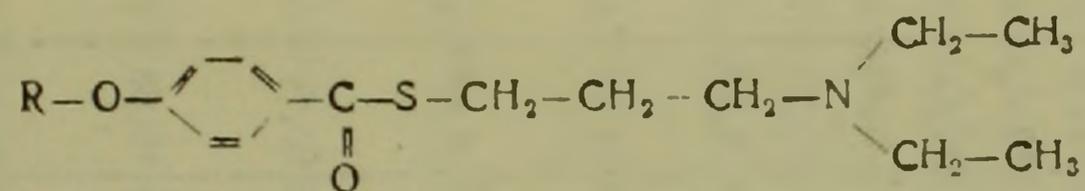
Таблица 1



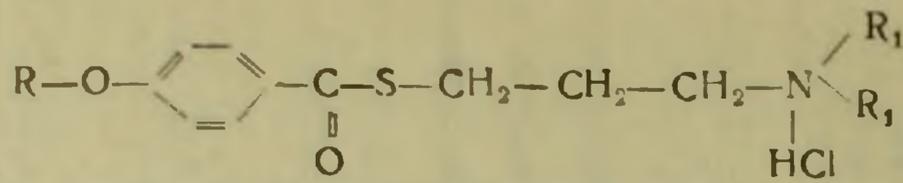
R	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MR		Эмпирическая формула	Анализ в %								Температура плавления пикратов
							вычислено	найдено		C		H		S		N		
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
CH <sub>3</sub> —	86,5	182—185°	0,5	253	1,0982	1,5618	72,31	74,77	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> SN	61,66	61,51	7,50	7,37	12,77	12,64	5,95	5,95	138—139°
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	85,3	195—198°	5	267	1,0703	1,5522	76,93	79,21	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> SN	62,92	62,75	7,86	7,76	11,98	11,78	5,24	5,52	122—123°
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	75,0	200—203°	0,5	281	1,0623	2,390	81,65	83,88	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> SN	64,05	64,40	8,14	8,25	11,38	11,06	4,98	4,98	126—128°
CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	70,2	205—210°	5	295	—	—	—	—	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> SN	65,08	65,21	8,47	8,57	9,65 <sup>*</sup>	9,54 <sup>*</sup>	4,22	4,30	129—130°
CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	86,06	203—206°	0,5	309	1,0346	1,5395	90,38	93,82	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> SN	66,01	66,20	8,73	8,69	10,35	10,36	4,53	4,42	123—124°
CH <sub>3</sub> —CH— CH <sub>3</sub>	83,25	188—190°	1	281	1,0334	1,5441	74,01	76,93	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> SN	64,05	64,33	8,18	8,36	11,38	11,55	4,98	4,87	116—118°
CH <sub>3</sub> —CH—CH <sub>2</sub> — CH <sub>3</sub>	79,91	216—218°	1	295	1,0415	1,5395	86,17	88,92	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> SN	65,08	65,31	8,47	8,53	10,99	11,34	—	—	123—124°
CH <sub>3</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — CH <sub>3</sub>	87,7	202—204°	1	309	1,0398	1,5418	90,78	93,53	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> SN	66,01	65,75	8,73	9,08	10,35	10,32	4,53	4,57	107—109°

\* Определены в хлоридате.

Таблица 2



R	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MR		Эмпирическая формула	Анализ в %								Температура плавления пикратов
							вычислено	найдено		C		H		S		N		
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
CH <sub>3</sub> —	77,0	196—198°	0,5	281,4	1,0527	1,5464	81,55	84,68	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> SN	64,01	64,57	8,18	8,32	11,37	11,55	5,00	5,12	115—116°
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	87,5	198—200°	0,5	295,4	1,0246	1,5413	86,17	90,66	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> SN	65,08	65,47	8,47	8,46	10,83	11,15	4,74	4,72	110—111°
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	80,0	205—208°	0,5	309,5	1,008	1,5188	90,79	93,85	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> SN	66,01	66,32	8,73	8,95	10,38	10,41	4,56	4,54	105—106°
CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	81,1	258—263°	0,5	323,5	1,0114	1,5316	95,41	99,06	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> SN	66,87	67,11	8,97	8,77	9,89	9,93	4,33	4,28	82—83°
CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	80,0	215—220°	0,5	337,5	1,0031	1,5268	100,03	103,40	C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> SN	67,65	67,84	9,19	9,45	9,49	9,71	4,15	4,13	95—96°
$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \text{—CH—}$	83,4	186—188°	0,5	309,5	1,0214	1,5355	90,79	94,42	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> SN	66,01	66,20	8,73	9,19	—	—	4,56	5,09	103—104°
$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \text{—CH—CH}_2\text{—}$	80,1	193—196°	0,5	323,5	1,0095	1,5278	95,41	98,73	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> SN	66,87	67,05	8,97	9,24	9,89	9,95	4,33	4,68	73—74°
$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \text{—CH—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$	70,1	199—204°	0,5	337,5	0,9935	1,5221	100,03	103,64	C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> SN	67,65	68,28	9,19	9,13	—	—	4,15	4,56	87—88°



R	R <sub>1</sub>	Выход в %	Температура плавления	M	Эмпирическая формула	Анализ в %	
						вычислено	найденно
CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —	98,9	156—157°	289,5	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> SNCl	12,26	12,30
CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	97,6	127—128°	317,5	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> SNCl	11,18	11,56
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	98,2	138—139°	303,5	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> SNCl	11,69	11,46
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	97,4	143—144°	331,5	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> SNCl	10,70	10,34
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	99,1	115—116°	317,5	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> SNCl	11,18	11,14
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	96,4	99—100°	345,5	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> SNCl	10,27	10,60
CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	97,2	141—142°	331,5	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> SNCl	10,70	10,67
CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	94,2	92—93°	359,5	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> SNCl	9,88	10,22
CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>3</sub> —	96,8	123—124°	345,5	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> SNCl	10,27	10,28
CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	92,5	80—81°	373,5	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> SNCl	9,50	9,78
$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH \\   \\ CH_2 \end{matrix}$ —	CH <sub>3</sub> —	93,6	93—94°	317,5	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> SNCl	11,18	11,12
$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH \\   \\ CH_3 \end{matrix}$ —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	94,2	101—102°	345,5	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> SNCl	10,27	10,48
$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH-CH_2 \\   \\ CH_3 \end{matrix}$ —	CH <sub>3</sub> —	96,4	140—141°	331,5	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> SNCl	10,70	10,48
$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH-CH_2 \\   \\ CH_2 \end{matrix}$ —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	93,8	85—86°	359,5	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> SNCl	9,88	10,16
$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH-CH_2-CH_2 \\   \\ CH_2 \end{matrix}$ —	CH <sub>3</sub> —	90,5	105—106°	345,5	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> SNCl	10,27	10,22
$\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH-CH_2-CH_2 \\   \\ CH_2 \end{matrix}$ —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	91,7	86—87°	373,5	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> SNCl	9,50	9,77

В этом сообщении мы приводим данные небольшого количества аминоэфиров п-алкокситиобензойных кислот приведенного ниже строения

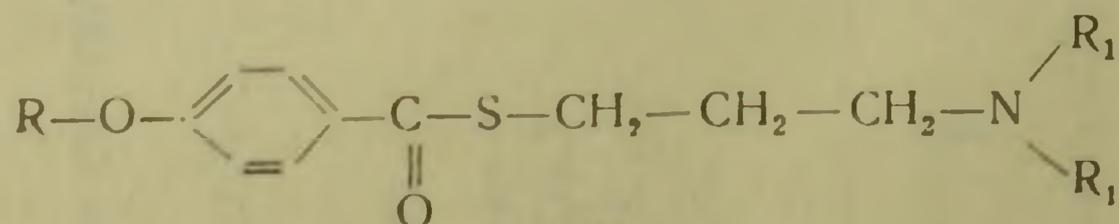
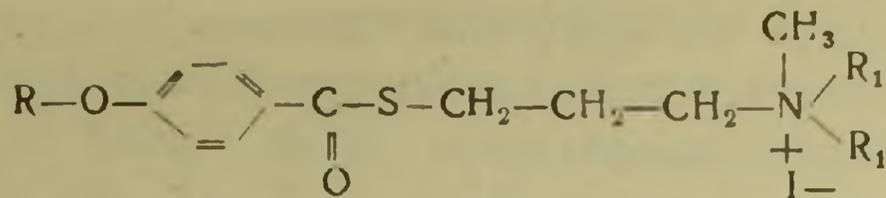


Таблица 4



R	R <sub>1</sub>	Выход в %	Температура плавления	M	Эмпирическая формула	Анализ в %	
						J	
						вычислено	найденно
CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —	95,6	180—181°	395	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> SNJ	32,15	31,96
CH <sub>3</sub> —	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	89,2	123—124°	423	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> SNJ	30,23	30,18
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	96,2	176—177°	409	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> SNJ	31,05	31,30
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	89,2	93—94°	437	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> SNJ	29,06	29,18
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	94,6	175—176°	423	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> SNJ	30,23	30,20
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	86,8	91—92°	451	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> SNJ	28,15	28,35
CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —	92,3	163—164°	437	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> SNJ	29,06	29,64
CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	80,5	76—77°	465	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> SNJ	27,31	27,58
CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>2</sub> —	93,1	142—143°	451	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> SNJ	28,15	28,31
CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	82,4	80—81°	479	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> SNJ	26,50	26,73
CH <sub>3</sub> \ CH— CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> —	98,5	127—128°	423	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> SNJ	30,23	30,27
CH <sub>3</sub> \ CH— CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	83,2	111—112°	451	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> SNJ	28,15	28,40
CH <sub>3</sub> \ CH—CH <sub>2</sub> — CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> —	94,6	177—178°	437	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> SNJ	29,06	
CH <sub>3</sub> \ CH—CH <sub>2</sub> — CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	81,3		465	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> SNJ	27,31	
CH <sub>3</sub> \ CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> —	87,6	134—135°	451	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> SNJ	28,15	27,93
CH <sub>3</sub> \ CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	79,4		479	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> SNJ	26,50	

где R варьировался от метила до норамила, включая и радикалы изо- строения, а R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>—, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—

Формулы синтезированных аминоэфиров, а также некоторые физические и химические данные, характеризующие их свойства, приведены в табл. 1 и 2.

Для изучения биологических свойств были приготовлены водно-растворимые кристаллические соли, как, например, хлоргидраты, иодметилаты. Данные о них приведены в табл. 3 и 4.

Подробное описание синтезов, а также результаты биологических исследований, будут опубликованы отдельно.

Элементарный анализ и определение физических констант выполнены сотрудниками нашей лаборатории А. А. Алоян и Л. Е. Тер-Минасяном.

Лаборатория фармацевтической химии  
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՁՈՅԱՆ, Է. Ռ. ԲԱՂԴԱՍՍՐՅԱՆ

**Հետազոտությունը p-ալկոբսի բենզոական բթուների  
ածանցյալների բնագավառում**

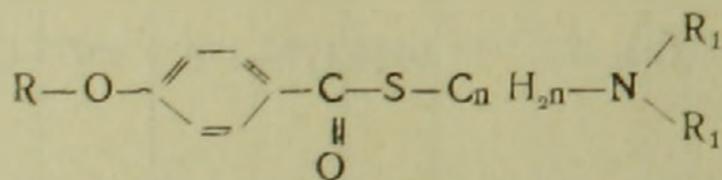
Հաղորդում VI. p-ալկոբսի բիոբենզոական բթուների γ-դիալկիլ-ամինուպրոպիլ էսթերները  
և նրանց աղերը

Նախորդ հաղորդման մեջ (1), խոսելով երկարժեք ծծումբի ֆիզիոլոգիական ակտիվ միացությունների մասին, մենք նպատակ էինք դրել ստանալ p-ալկոբսիբենզոական թթվի ծծումբ պարունակող ածանցյալներ և նրանց բիոլոգիական հատկությունները համեմատել համապատասխան թթվածնավոր միացությունների(2) հատկությունների հետ:

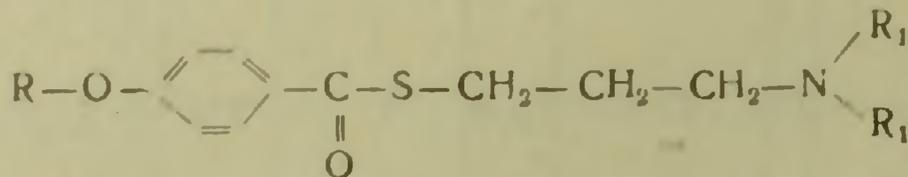
Այս կապակցությամբ սինթեզված էին թիոէթոբսի բենզոական թթվի ամինոէսթերները (1), որոնք հնարավորություն տվեցին ուսումնասիրելու ծծմբի այս կարգի միացությունների ազդեցությունը հատկապես ացետիլիոլինի սինթեզի և հիդրոլիզի վրա:

Հայտնի է, որ թիոկայինը(2), թիֆենը(3) նոփոկայինի և սպազմոլիտինի ծծումբ սպարունակող անալոգներ լինելով, իրենց ազդեցությամբ դերադանցել են վերջիններիս:

Այս տեսակետից հետաքրքրական էր ուսումնասիրել նաև p-ալկոբսիթիոբենզոական թթուների ամինոէսթերները, որոնց մեջ նույն երկարժեք ծծումբը հանդես էր գալիս հետևյալ դասավորությամբ՝



Այս հաղորդման մեջ բերված են նշված կառուցվածք ունեցող թիոէսթերներից p-ալկոբսիթիոբենզոական թթուների դիալկիլամինուպրոպիլ էսթերները



որտեղ R-ը փոփոխված է մեթիլից մինչև ամիլ ներառյալ նաև իդո ուղիկալները, իսկ R<sub>1</sub>=մեթիլի և էթիլի:

Ստացված էսթերների կառուցվածքները, ինչպես և նրանց քիմիական ու ֆիզիկական հատկությունները բերված են աղյուսակներ 1-ում, 2-ում:

Բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունների համար ստացված են ջրի մեջ լուծելի աղեր՝ բլորհիդրատներ, իոդմեթիլատներ: Աղերի հատկությունները բնորոշող տվյալները բերված են աղյուսակներ 3-ում և 4-ում:

Այս միացությունների սինթեզի մանրամասն նկարագրությունը, ինչպես և բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունների արդյունքները կհրատարակվեն առանձին: