

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Миджоян, действ. чл. АН Армянской ССР.

В. Г. Африкян и Г. Л. Папаян

Исследование в области синтеза производных
 п-алкоксибензойных кислот

Сообщение VIII. β , β -диметил- γ -диалкиламинопропиловые эфиры п-(β -алкоксиэтилокси)-бензойных кислот и их четвертичные соли

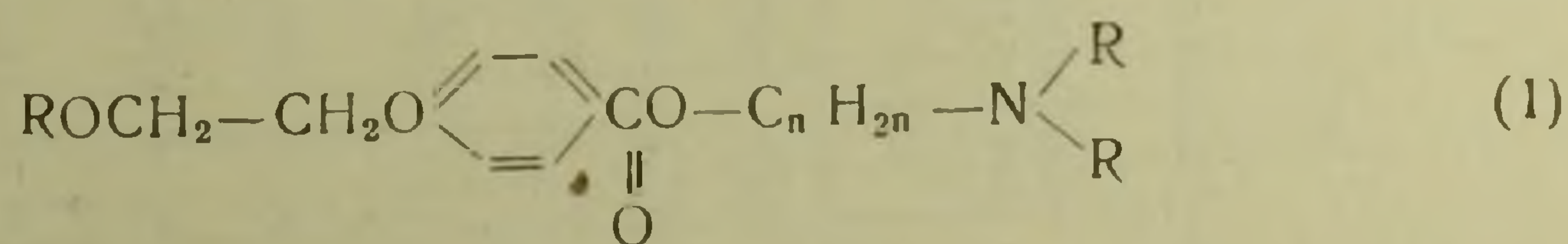
(Представлено 24 VIII 1953)

Исследование биологических свойств алкаминоэфиров п-(β -метоксиэтилокси)-бензойных кислот ⁽¹⁾ показало, что введение метокси-группы в строение производных п-этоксibenзойной кислоты оказывает положительное влияние на биологическую активность полученных соединений.

Как известно, метоксигруппировка в ряде органических соединений играет определенную роль в вопросе выявления некоторой специфичности в биологических свойствах.

В связи с этим нам представлялось интересным выяснить, являются ли обнаруженные у алкаминоэфиров п-(β -метоксиэтилокси) бензойной кислоты новые свойства результатом введения метокси группы или же наличия второго эфиробразующего кислорода, который, независимо от характера алкильного радикала также мог бы способствовать как выявлению биологической активности, так и углублению таковой при удачном построении структуры данного соединения.

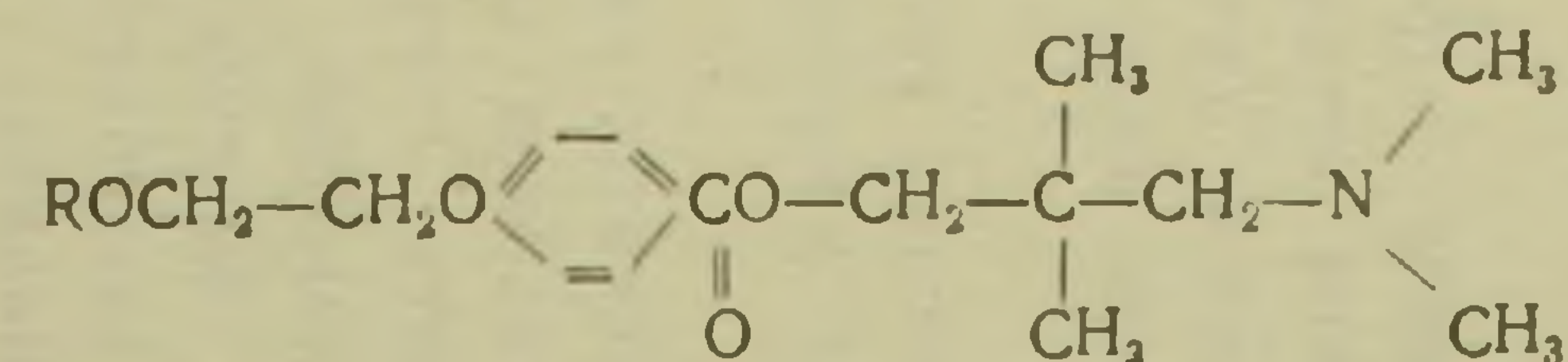
Это обстоятельство послужило основанием для синтеза аминокэфиров, соответствующих нижеприведенной общей формуле.



В настоящей работе приведены данные по синтезу таких производных п-(β -алкоксиэтилокси) бензойных кислот, в которых использованы β , β -диметил- γ -диалкиламинопропанола, с успехом применяемых в известных физиологически активных соединениях как синтропан, ларокаин и др.

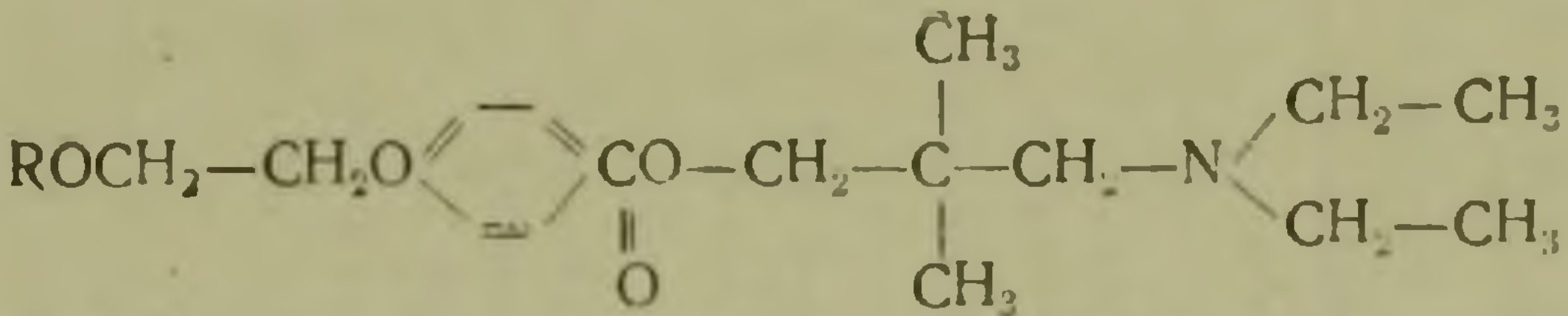
Строение и некоторые физикохимические данные полученных соединений приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1



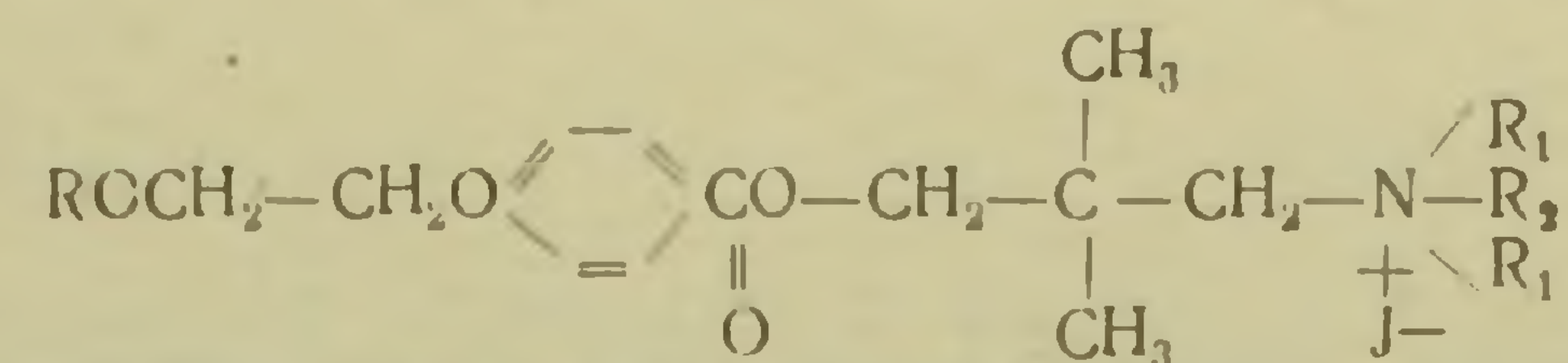
R	Выход в %	Темпера- тура ки- пения	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		Эмпиричес- кая формула	А н а л и з в %						Температура плавления	
							вы- чис- лено	най- дено		C		H		N		хлорид- ратов	пикратов
										вычи- слено	найде- но	вычи- слено	найде- но	вычи- слено	найде- но		
CH ₃ —	74,2	201—202°	13 309	1,0402	1,5045	85,99	88,17	C ₁₇ H ₂₇ O ₄ N	66,02	65,98	8,73	8,64	4,53	4,56	77°	141°	
CH ₃ —CH ₂ —	77,5	195—196°	13 323	1,0264	1,5011	90,61	92,63	C ₁₈ H ₂₉ O ₄ N	66,87	66,63	8,98	9,29	4,33	4,50	87°	127,5—128°	
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	77,8	203—204°	13 337	1,0134	1,4975	95,23	97,51	C ₁₉ H ₃₁ O ₄ N	67,65	67,62	9,19	8,87	4,15	4,33	52—53°	120—121°	
CH₃ \ CH— CH₃ /	55,6	199—200°	14 337	1,0116	1,4952	95,23	97,32	C ₁₉ H ₃₁ O ₄ N	67,65	67,61	9,19	8,97	4,15	4,45	—	—	
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	82,1	220—221°	13 351	1,0101	1,4965	99,85	101,77	C ₂₀ H ₃₃ O ₄ N	68,37	68,36	9,40	9,13	3,99	4,00	46—47°	127—128°	
CH₃ \ CH—CH₂— CH₃ /	77,2	210—211°	14 351	1,0025	1,4929	99,85	101,90	C ₂₁ H ₃₃ O ₄ N	68,37	68,37	9,40	9,18	3,99	3,89	49—50°	—	
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	75,6	189—190°	13 355	1,0035	1,4978	104,47	106,70	C ₂₁ H ₃₅ O ₄ N	69,04	69,34	9,59	9,61	3,84	4,18	74—75	142—143	
CH₃ \ CH—CH₂—CH₂— CH₃ /	73,4	206—207°	13 365	1,0002	1,4917	104,47	106,51	C ₂₁ H ₃₅ O ₄ N	69,04	69,03	9,59	9,21	3,84	4,04	—	—	

Таблица 2



R	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		Эмпирическая формула	А н а л и з в %						Температура плавления	
							вычислено	найденно		C		H		N		хлоргидратов	пикратов
										вычислено	найденно	вычислено	найденно	вычислено	найденно		
CH ₃ —	71,8	212 - 2 3°	13 337	1,0212	1,5023	95,23	97,37	C ₁₉ H ₃₁ O ₄ N	67,65	67,60	9,19	9,21	4,15	4,08	82°	131°	
CH ₃ —CH ₂ —	65,3	206—207°	13 351	1,0145	1,4995	99,85	101,79	C ₂₀ H ₃₃ O ₄ N	68,38	68,32	9,40	9,14	3,99	3,70	46—47°	86—87°	
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	70,4	213—214°	13 365	1,0022	1,4959	104,47	106,49	C ₂₁ H ₃₅ O ₄ N	69,04	68,90	9,58	9,87	3,84	3,81	45—46°	69—70°	
CH₂ CH₂CH—	54,3	228—229°	14 365	0,9965	1,4932	104,47	106,60	C ₂₁ H ₃₃ O ₄ N	69,04	68,77	9,58	9,05	3,84	3,95	—	—	
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	78,7	233—234°	13 379	0,9944	1,4942	109,09	111,16	C ₂₂ H ₃₇ O ₄ N	69,65	69,41	9,76	9,52	3,69	3,86	—	95—96°	
CH₂ CH₂CH—CH₂—	70,8	220 221°	14 379	0,9865	1,4901	109,09	111,12	C ₂₂ H ₃₇ O ₄ N	69,65	69,49	9,76	9,63	3,69	4,00	59—60°	—	
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	71,2	200—201°	13 393	0,9933	0,4954	113,71	115,59	C ₂₃ H ₃₉ O ₄ N	70,23	70,46	9,92	9,75	3,56	3,79	120—121°	129°—130°	
CH₃ CH₂CH—CH₂—CH₂—	70,7	222—223°	13 393	0,9837	1,4915	113,71	115,98	C ₂₃ H ₃₉ O ₄ N	72,23	70,16	9,92	9,77	3,56	3,63	—	—	

Таблица 3



R	R ₁	R ₂	Выход в %	Температура плавления	M	Эмпирическая формула	А н а л и з в %	
							J	
							вычислено	найдено
CH ₃ —	CH ₃ —	CH ₃ —	97,9	119—120°	451	C ₁₃ H ₂₀ O ₄ NJ	28,15	28,06
CH ₃ —	CH ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	96,5	82—83°	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₄ NJ	27,31	27,19
CH ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —	92,2	115—116°	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,51	26,38
CH ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	CH ₂ —CH ₂ —	91,1	137—138°	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	25,81
CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —	CH ₃ —	95,2	116—117°	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₄ NJ	27,31	27,45
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —	CH ₃ —	94,5	89—90°	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,51	26,49
CH ₃ —CH—	CH ₃ —	CH ₃ —	90,9	98—100°	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,51	26,62
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —	CH ₃ —	92,7	105—106°	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	25,98
CH ₃ —CH—CH ₂ —	CH ₃ —	CH ₃ —	93,1	124—125°	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	26,01
CH ₃ —CH—CH ₂ —	CH ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	88,5	86—87°	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	25,91
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —	CH ₃ —	91,3	144—145°	507	C ₂₂ H ₃₈ O ₄ NJ	25,05	25,18
CH ₃ —CH—CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —	CH ₃ —	91,8	89—90°	507	C ₂₂ H ₃₈ O ₄ NJ	25,05	25,11

Для изучения биологических свойств полученных соединений приготовлены их воднорастворимые соли как хлоргидраты, иодметилаты, иодэтилаты.

В табл. 3 приведены данные тех четвертичных аммонийных оснований, которые удалось выкристаллизовать.

Подробное описание синтезов и материалы биологических исследований будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՖՐԻԿՅԱՆ ԵՎ Ն. Լ. ԴԱՄԱՅԱՆ

Հետազոտությունը ρ -ալկոքսիբենզոական բրուների ածանցյալների սինթեզի բնագավառում

Հաղորդում VIII. ρ -(β -ալկոֆսիէթիլօֆսի)-բենզոական բրուների γ -դիալկիլամինո β, β -դիմեթիլ պրոպիլ էսթերները եւ նրանց չուրուղային աղերը

Նախորդ աշխատության մեջ նկարագրված ρ -(β -մեթօքսիէթիլօֆսի)-բենզոական թթվի ամինոէսթերների բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունից ստացված արդյունքները ցույց տվեցին, որ մեթօքսի խմբի մուտքը ρ -էթօքսիբենզոական թթվի ածանցյալների մեջ՝ որոշակիորեն անդրադառնում է միացությունների բիոլոգիական հատկությունների վրա: Ինչպես հայտնի է, բազմաթիվ օրգանական միացությունների մեջ մեթօքսի խմբավորումը վճռական դեր է խաղում բիոլոգիական մի շարք հատկությունների ապահովման գործում:

Այս կապակցությամբ անհրաժեշտ էր պարզել, թե ρ -էթօքսիբենզոական թթվի ամինոէսթերի մեջ մեթօքսի խմբի ներմուծումից հետո ստացված նոր բիոլոգիական հատկություններն արդյունք են մեթօքսի խմբավորման յուրահատկության, թե՞ միայն էթերային նոր թթվածնի առկայության, որը ալկիլ ռադիկալների բնույթից անկախ, կարող է լսպահովել բացահայտված բիոլոգիական հատկությունները և նույնիսկ խորացնել դրանք, նայած ալկիլ ռադիկալների մեծությանն ու կառուցվածքի հաջող ընտրությանը:

Նշված հանգամանքը պատճառ հանդիսացավ զբաղվելու մի նոր խումբ ամինոէսթերների սինթեզով, որոնք կարելի է դիտել որպես (1) բանաձևից ածանցված միացություններ:

Այս աշխատության մեջ հակիրճ տեղեկություններ են բերված ρ -(β -ալկօքսիէթիլօֆսի)-բենզոական թթուների ամինոէսթերների մասին, որոնցում օգտագործված են բազմաթիվ ֆիզիոլոգիական ակտիվ միացություններում հաջողությամբ կիրառված γ -դիմեթիլամինո և γ -դիէթիլամինո- β, β -դիմեթիլպրոպիլ ալկոհոլները:

Սինթեզված միացությունների բանաձևերը և նրանց ֆիզիկական ու բիմիական մի քանի հատկությունների բնորոշ տվյալները բերված են աղյուսակներ 1-ում և 2-ում:

Նկարագրված ամինոէսթերների բիոլոգիական հատկություններն ուսումնասիրելու համար պատրաստված են մի քանի տեսակի աղեր, որոնց մեծ մասը չի հաջողվել անջատել բյուրեղային վիճակում:

Բյուրեղային վիճակում անջատված աղերի հալման կետերը և էլեմենտար անալիզի արդյունքները բերված են աղյուսակ 3-ում:

Աշխատանքի մանրամասն նկարագրությունը և բիոլոգիական ուսումնասիրությունների արդյունքները կհրապարակվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА—ԴՐԱՎԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян и А. А. Дохикян, ДАН АрмССР, XIX, 3, 1954.