

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР,
В. Г. Африкян и Г. Л. Папаян

Исследование в области синтеза производных
п-алкоксибензойных кислот

Сообщение IX. α,β -диметил- γ -диалкиламинопропиловые эфиры п-(β -алкоксиэтил-
окси)-бензойных кислот и их четвертичные соли

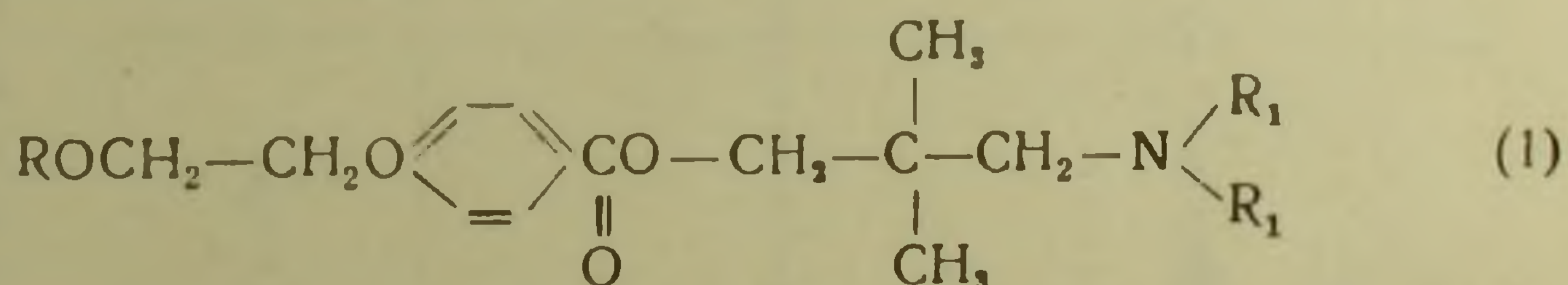
(Представлено 20 VIII 1953)

Изучение биологических свойств соединений, описанных в предыдущем сообщении (¹), показало, что таковые параллельно меняются в соответствии с величиной и строением алкильных радикалов. Следовательно, некоторая специфичность действия диалкиламино-алкильных эфиров п-(β -метоксиэтилокси)-бензойных кислот объясняется не метоксильной группировкой, а наличием в молекуле второго атома эфир-образующего кислорода.

Было также установлено, что у эфиров п-(β -метоксиэтилокси)-бензойных кислот с различными диалкиламиноалканоллами, как и у соответствующих эфиров п-алкоксибензойных кислот, токсичность и степень активности биологического действия в значительной мере зависят от состава и строения применяемых аминоспиртов.

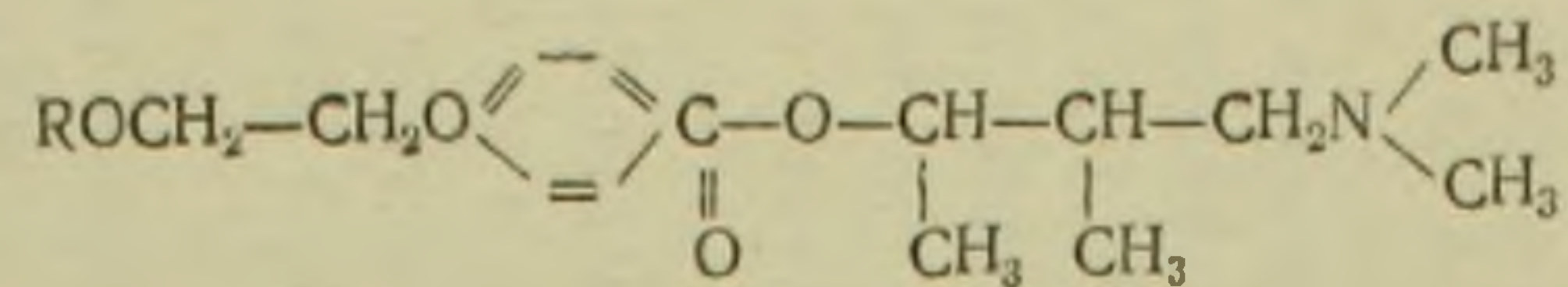
В связи с этим возник вопрос о необходимости получения таких соединений этого типа, которые, наряду с обеспечением максимального биологического действия, обладали бы наименьшей токсичностью.

В синтезе аминоэфиров, приведенных в данном сообщении, были использованы α,β -диметил- γ -диалкиламинопропиловые спирты. При этом мы хотели изменить строение диалкиламиноалканолового фрагмента β,β -диметил- γ -диалкиламинопропиловых эфиров п-(β -алкоксиэтилокси)-бензойных кислот



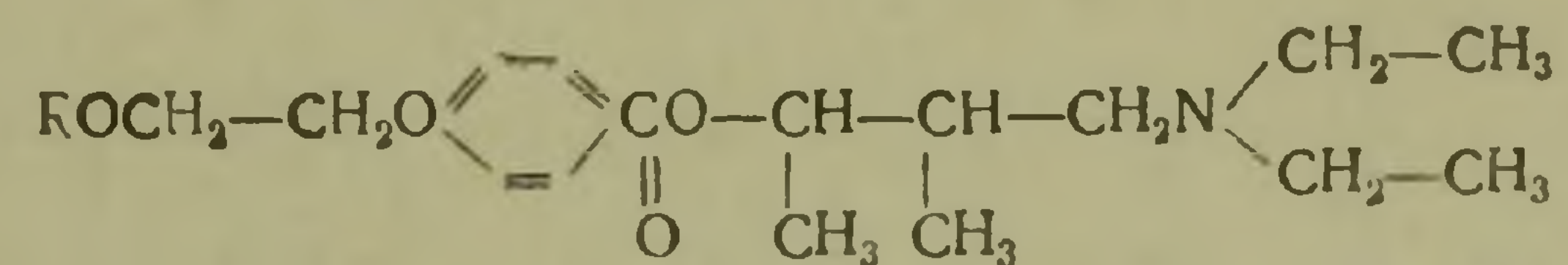
с таким расчетом, чтобы, при условии сохранения количественного и качественного соотношения элементов, за счет небольшой перестановки метильного радикала получить соединения изомерного строения.

Таблица 1



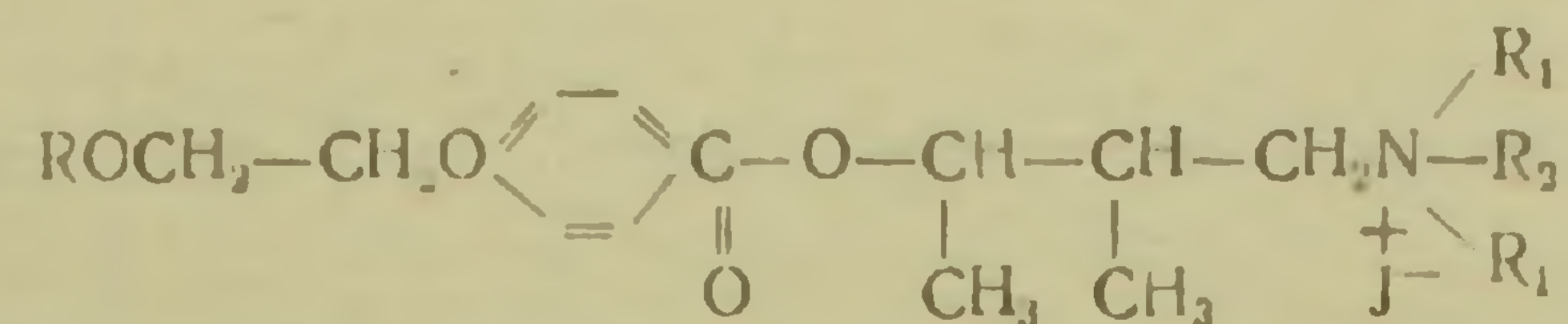
R	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		Эмпириче- ская фор- мула	А н а л и з в %					
							вычислено	найдено		C		H		N	
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH ₃ —	64,5	208—209°	13	309	1,0448	1,5059	85,99	87,98	C ₁₇ H ₂₇ O ₄ N	66,02	65,92	8,73	8,59	4,53	4,84
CH ₃ —CH ₂ —	90,0	184—185°	13	323	1,0256	1,5000	90,61	92,74	C ₁₈ H ₂₉ O ₄ N	66,87	66,42	8,98	8,78	4,33	4,60
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	64,4	201—202°	13	337	1,0161	1,4983	95,23	97,39	C ₁₉ H ₃₁ O ₄ N	67,65	67,54	9,19	8,92	4,15	4,35
CH₃ CH₃ CH—	53,6	209—210°	14	337	1,0142	1,4962	95,23	97,24	C ₁₉ H ₃₁ O ₄ N	67,65	67,41	9,19	8,90	4,15	4,33
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	81,3	218—219°	13	351	1,0084	1,4964	99,85	101,89	C ₂₀ H ₃₃ O ₄ N	68,37	68,36	9,40	9,10	3,99	3,86
CH₃ CH₃ CH—CH ₂ —	73,5	188—189°	14	351	1,0027	1,4935	99,85	102,00	C ₂₀ H ₃₃ O ₄ N	68,37	68,33	9,40	9,25	3,99	4,05
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	70,3	210—211°	12	365	1,0063	1,4979	104,47	106,46	C ₂₁ H ₃₅ O ₄ N	69,04	69,16	9,59	9,42	3,84	4,22
CH₃ CH₃ CH—CH ₂ —CH ₂ —	64,0	203—204°	13	365	0,9988	1,4949	104,47	106,72	C ₂₁ H ₃₅ O ₄ N	69,04	69,34	9,59	9,29	3,84	4,04

Таблица 2

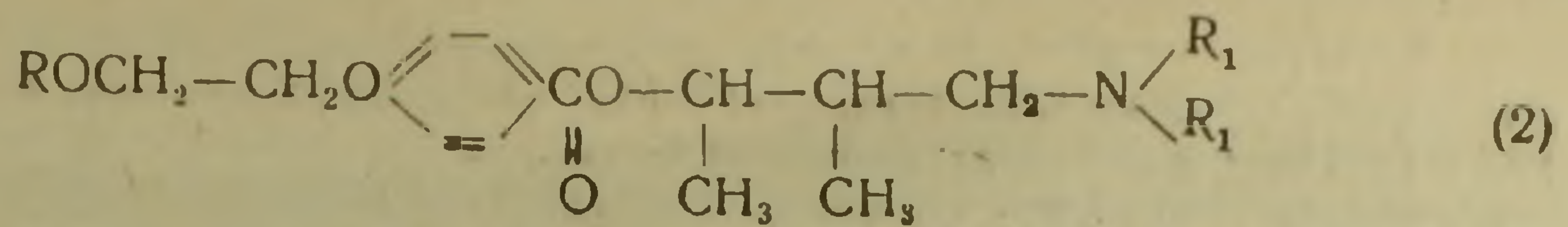


R	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		Эмпирическая формула	Анализ в %					
							вычислено	найдено		C		H		N	
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH ₃ —	70,0	217—218°	13	337	1,0221	1,5019	95,23	97,42	C ₁₉ H ₃₁ O ₄ N	67,65	67,62	9,19	9,30	4,15	4,29
CH ₃ —CH ₂ —	85,2	193—194°	13	351	1,0095	1,4968	99,85	101,82	C ₂₀ H ₃₃ O ₄ N	68,38	67,98	9,40	9,18	3,99	3,98
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	66,6	213—214°	13	365	0,9993	1,4952	104,47	106,69	C ₂₁ H ₃₅ O ₄ N	69,04	69,21	9,58	9,65	3,84	3,98
CH₃ CH₃ \ CH—	50,1	228—229°	14	365	0,9947	1,4928	104,47	106,71	C ₂₁ H ₃₅ O ₄ N	69,04	68,78	9,58	9,19	3,84	3,95
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	76,5	222—223°	13	379	0,9950	1,4936	109,09	111,07	C ₂₂ H ₃₇ O ₄ N	69,65	69,47	9,76	9,50	3,69	3,78
CH₃ CH₃ \ CH—CH₂—	75,7	199—200°	14	379	0,9882	1,4910	109,09	111,13	C ₂₂ H ₃₇ O ₄ N	69,65	68,89	9,76	9,46	3,69	3,81
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	70,3	221—222°	12	393	0,9894	1,4950	113,71	115,98	C ₂₃ H ₃₉ O ₄ N	70,23	70,59	9,92	9,83	3,56	3,72
CH₃ CH₃ \ CH—CH₂—CH₂—	66,7	212—213°	13	393	0,9862	1,4918	113,71	115,69	C ₂₃ H ₃₉ O ₄ N	70,23	70,66	9,92	9,85	3,56	3,78

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 —	89,5	114—115°	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₄ NJ	28,15	28,41
CH ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	80,9	85—86°	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	25,59
CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	82,3	79—80°	507	C ₂₂ H ₃₆ O ₄ NJ	25,05	25,36
CH ₃ —CH ₂ —CH ₃ —	CH ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	81,5	90—91°	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	25,83
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH—CH}_2\text{—} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃ —	CH ₃ —	88,7	94—95°	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	25,97
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃ —	CH ₃ —	CH ₃ —	85,8	88—89°	507	C ₂₂ H ₃₈ O ₄ NJ	25,05	25,29
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃ —	CH ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	79,4	74—75°	521	C ₂₃ H ₄₀ O ₄ NJ	24,38	24,12
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH—CH}_2\text{—CH}_2\text{—} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃ —	CH ₃ —	80,1	86—87°	507	C ₂₂ H ₃₈ O ₄ NJ	25,05	25,21



Следует отметить, что с перестановкой метильного радикала и образованием двух асимметричных углеродов открывается возможность явления стереоизомерии. Наличие же в молекуле стереоизомерных форм зачастую существенно отражается на свойствах органических препаратов в деле обеспечения биологического эффекта.

Формулы и некоторые физико-химические данные полученных соединений приведены в табл. 1 и 2.

Для изучения биологических свойств приготовлены их воднорастворимые соли. Из них в табл. 3 приведены только те, которые удалось выделить в кристаллическом виде.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄԱՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՖՐԻԿՅԱՆ ԵՎ Զ. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ

Հետազոտությունը p-ալկոբսիբենզոական քրուների ածանցյալների սինթեզի բնագավառում

Հաղորդում IX. p-(β-ալկոբսիէթիլօբսի) -բենզոական քրուների γ-դիալկիլամինո α,β-դիմէթիլ պրոպիլ էսթերները և նրանց չորրորդային աղերը

Նախորդ հաղորդման մեջ նկարագրված ամինոէսթերների բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունները հնարավորություն տվեցին եզրակացնելու, որ p-(β-ալկոբսիէթիլօբսի), բենզոական թթուների ամինոէսթերների առանձնահատկությունները կասկած են երկրորդ էթերային թթվածնի հետ և ոչ թե արդյունք են մեթօքսի խմբավորման:

Այս եզրակացությունն արդյունք է այն բանի, որ ուսումնասիրված միացությունների մոտ նշված հատկությունները փոփոխվում են ալկիլ ռադիկալների մեծության ու կառուցվածքին զուգահեռ. այս հանգամանքն արձանագրելուց հետո ինքնին պարզ է, որ մեզ պիտի հետաքրքրեն այս տիպին պատկանող այնպիսի միացությունների ստեղծումը, որոնք իրենց բիոլոգիական հատկություններով լինեն առավել էֆեկտիվ և ցուցաբերեն հնարավորին չափ փոքր տոքսիկականություն:

p-(β-մեթօքսիէթիլօբսի)-բենզոական թթվի տարբեր դիալկիլամինո ալկիլ էսթերների ուսումնասիրություններից պարզված էր, որ այս տիպի միացությունների մոտ նույնպես, ինչպես p-ալկոբսի բենզոական թթուների ամինոէսթերների մոտ, ամին և ալկոհոլների ինչպես բաղադրությունը, այնպես և կառուցվածքը մեծ նշանակություն ունեն բիոլոգիական հատկության խորության ու տոկսիկականության հարցերի տեսակետից:

Այս աշխատության մեջ նկարագրվում է ամինոէսթերների մի նոր խումբ, որոնց ստացման համար օգտագործված են եղել γ-դիմէթիլամինո և γ-դիէթիլամինո α,β-դիմէթիլ պրոպիլ ալկոհոլները. մենք նպատակ հենք ունեցել նշված ամինոսպիրտների օգտագործումով փոփոխություն մտցնել p-(β-ալկոբսիէթիլօբսի)-բենզոական թթուների γ-դիալկիլամինո-β,β-դիմէթիլ պրոպիլ էսթերների (1) ամինո ալկոհոլային հատվածի մեջ, այն հաշվով, որ փոփոխելով միայն ամինոալկանոլային խմբի կառուցվածքը, հնավավոր լինի ստանալ վերև նշված միացությունների իզոմերները և ուսումնասիրել մեզ հետաքրքրող հարցերից մեկը, այն է՝ մոլեկուլում խմբերի փոքրիկ վերադասավորումը, ինչպես է անդրադառնում բիոլոգիական հատկությունների վրա, էլեմենտների միևնույն քանակական հարաբերությունների պահպանման պայմաններում:

Այդպիսով, ստացված են մի շարք ρ -(β -ալկոբսիէթիլօբսի) բենզոական թթուների γ -դիալկիլամինո- α,β -դիմեթիլ պրոպիլ էսթերներ, որոնց մեջ ինչպես պարզ երևում է բերված (2) ընդհանուր բանաձևից՝ փոփոխված է նախորդ միացությունների հանդեպ մեթիլ ռադիկալներից մեկի դիրքը, որը փոխել է ոչ միայն ամինոալկիլ ռադիկալի տիպը, այլև այդ փոքրիկ վերադասավորման հետևանքով մեջ տեղ են եկել տարածական կառուցվածքների դոյացման հնավավորություններ, մի հանգամանք, որը շատ դեպքերում որոշիչ դեր է խաղում բիոլոգիական հատկությունների ապահովման գործում:

Սինթեզված միացությունների բանաձևերը, և նրանց բնորոշող քիմիական ու ֆիզիկական հատկությունների մի քանի տվյալներ, բերված են աղյուսակներ 1-ում և 2-ում:

Ստացված ամինոպիրտների բիոլոգիական հատկություններն ուսումնասիրելու համար պատրաստված են մի քանի տեսակ աղեր:

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

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян и Г. Л. Папаян, ДАН АрмССР, XIX, 4, 1954.