

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

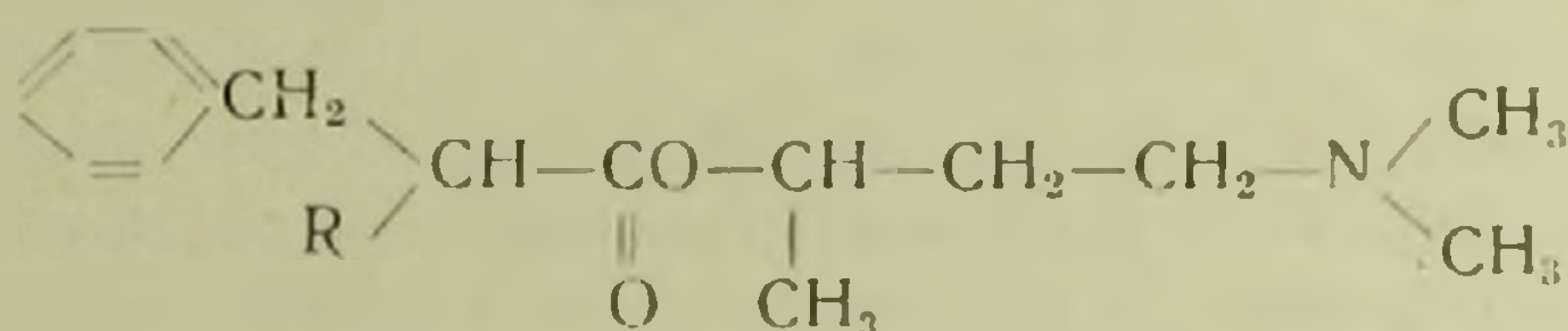
А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, и Г. Л. Папаян

Исследование в области производных замещенных  
 уксусных кислот

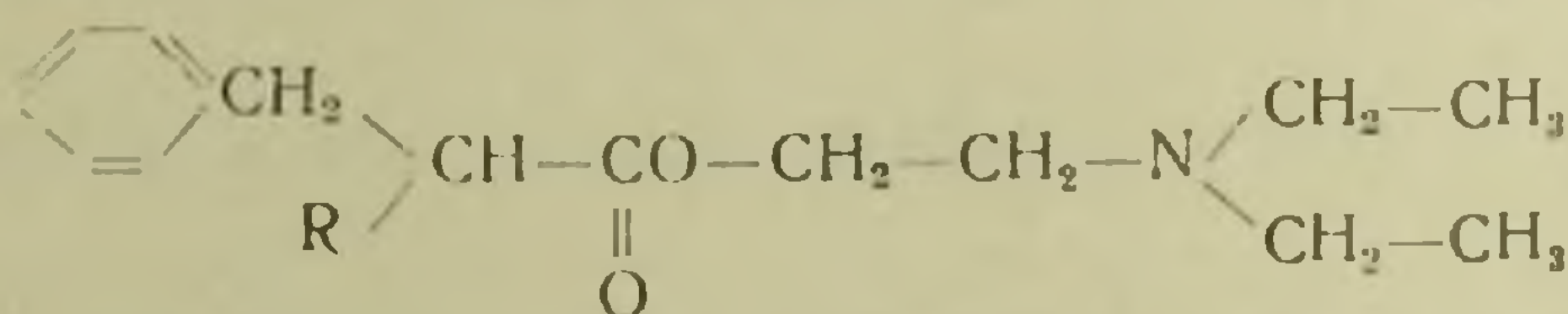
Сообщение III.  $\alpha$ -метил- $\gamma$ -диалкиламинопропиловые эфиры бензил,  
 алкилуксусных кислот и их некоторые соли

(Представлено 24 VIII 1953)

Изучение холинолитических свойств  $\alpha$ -метил- $\gamma$ -диметиламинопро-  
 пиловых эфиров, бензил, алкил уксусных кислот (<sup>1</sup>)



являющихся изологами известных диэтиламиноэтиловых эфиров тех  
 же кислот

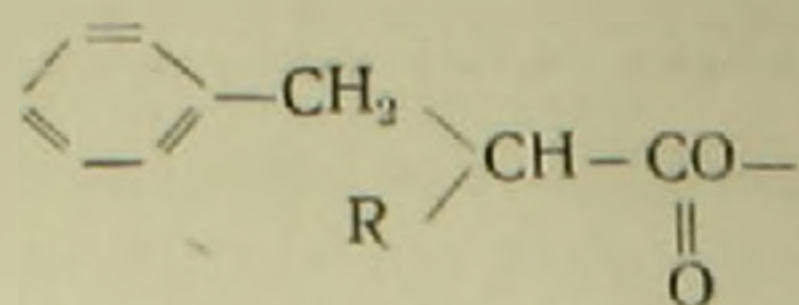


показало, что изменение аминоспиртовой части молекулы, при условии  
 сохранения типа и количества химических элементов без изменения,  
 в значительной мере отражается, как на характере, так и на силе  
 холинолитического действия.

Одновременно становится очевидным, что, вопреки утверждению  
 многих исследователей (<sup>2</sup>), диэтиламиноэтанол не является специфиче-  
 ским аминоспиртом, необходимым для построения молекул холи-  
 нонегативных веществ, а наоборот, в приведенных соединениях может  
 быть с успехом заменен  $\alpha$ -метил- $\gamma$ -диметиламинопропиловым спиртом.

Это обстоятельство дает основание полагать, что при замене  
 метильных радикалов у азота аминоспирта другими алкильными остат-  
 ками можно будет добиться корригирования их за счет компонентов  
 кислотной части и таким образом создать в изучаемой структуре

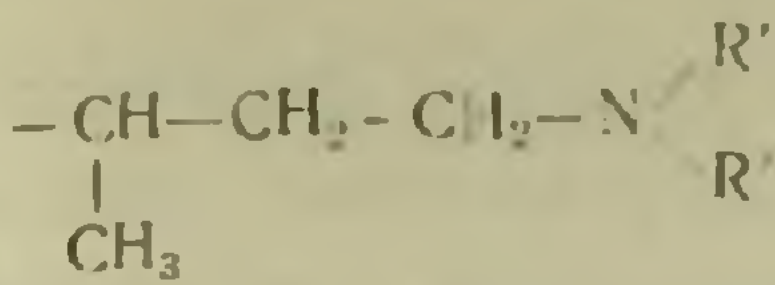




| R                                                                                     | R'                                                                   | Выход в % | Температура кипения | Давление в мм | M   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|---------------|-----|
| CH <sub>3</sub> —                                                                     | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | 74,0      | 155—156°            | 3             | 291 |
| CH <sub>3</sub> —                                                                     | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | 70,0      | 184—185°            | 3             | 319 |
| CH <sub>3</sub> —                                                                     | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | 70,0      | 197—198°            | 3             | 347 |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                                    | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | 75,6      | 158—159°            | 3             | 305 |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                                    | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | 70,0      | 189—190°            | 3             | 333 |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                                    | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | 66,4      | 201—202°            | 3             | 361 |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | 80,5      | 160—161°            | 3             | 319 |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | 71,0      | 189—190°            | 4             | 347 |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | 70,0      | 198—199°            | 3             | 375 |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | 75,2      | 172—173°            | 4             | 333 |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | 71,0      | 195—196°            | 4             | 361 |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | 67,5      | 215—216°            | 4             | 389 |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | 70,0      | 214—215°            | 4             | 347 |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | 70,0      | 226—227°            | 4             | 375 |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | 65,5      | 232—233°            | 3             | 403 |
| CH <sub>3</sub> —CH—                                                                  | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | 69,0      | 195—196°            | 4             | 319 |
| CH <sub>3</sub> —CH—                                                                  | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | 60,0      | 203—205°            | 4             | 347 |
| CH <sub>3</sub> —CH—                                                                  | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | 70,2      | 168—169°            | 4             | 333 |
| CH <sub>3</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —                                                 | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | 66,7      | 205—207°            | 4             | 361 |
| CH <sub>3</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —                                                 | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | 65,5      | 223—225°            | 4             | 389 |
| CH <sub>3</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —                                                 | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | 70,5      | 172—174°            | 3             | 347 |
| CH <sub>3</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                                | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | 73,8      | 203—205°            | 3             | 375 |
| CH <sub>3</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                                | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | 76,6      | 213—214°            | 3             | 403 |



Таблица 1

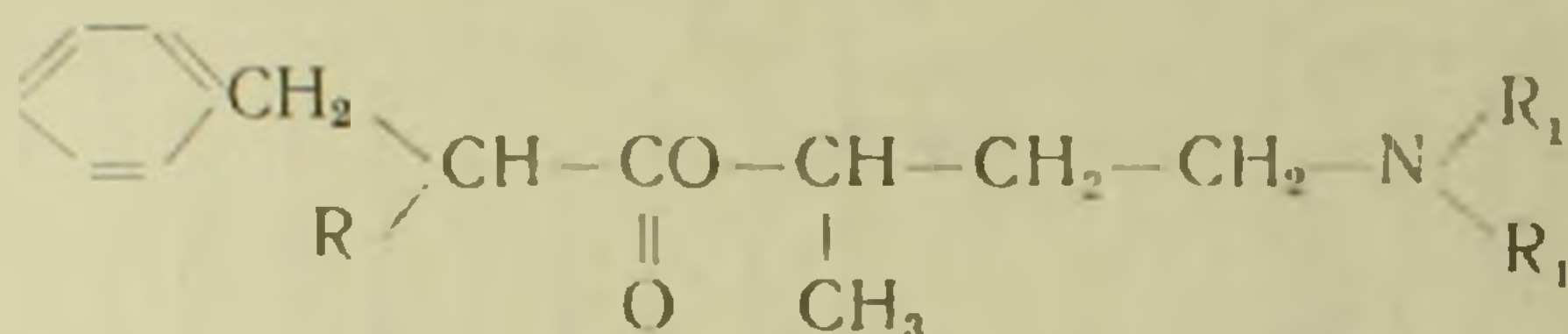


| d <sub>4</sub> <sup>20</sup> | n <sub>D</sub> <sup>20</sup> | MRD       |         | Эмпириче-<br>ская фор-<br>мула                   | А н а л и з ь % |         |           |         | Температ. плав-<br>ления солей |
|------------------------------|------------------------------|-----------|---------|--------------------------------------------------|-----------------|---------|-----------|---------|--------------------------------|
|                              |                              | C         |         |                                                  | H               |         |           |         |                                |
|                              |                              | вычислено | найдено |                                                  | вычислено       | найдено | вычислено | найдено | оксалат                        |
| 0,9539                       | 1,4806                       | 87,32     | 86,88   | C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N | 74,22           | 73,94   | 9,96      | 10,24   | 68—69°                         |
| 0,9404                       | 1,4777                       | 96,55     | 96,12   | C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N | 75,23           | 75,39   | 10,34     | 10,53   | 76—77°                         |
| 0,9283                       | 1,4782                       | 105,79    | 105,99  | C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N | 76,07           | 76,32   | 10,66     | 10,92   | 78—79°                         |
| 0,9356                       | 1,4810                       | 91,94     | 92,90   | C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N | 74,75           | 75,02   | 10,16     | 10,44   | 84—85°                         |
| 0,9368                       | 1,4770                       | 101,17    | 100,60  | C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N | 75,67           | 75,38   | 10,51     | 10,78   | 101—102°                       |
| 0,9197                       | 1,4798                       | 110,41    | 111,64  | C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> N | 76,45           | 76,61   | 10,80     | 10,40   | 78°                            |
| 0,9414                       | 1,4792                       | 96,55     | 96,27   | C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N | 75,23           | 74,96   | 10,34     | 10,61   | 85—86°                         |
| 0,9304                       | 1,4753                       | 105,79    | 105,21  | C <sub>22</sub> H <sub>37</sub> O <sub>2</sub> N | 76,07           | 75,94   | 10,66     | 10,74   | 62—63°                         |
| 0,9394                       | 1,4835                       | 115,03    | 114,27  | C <sub>24</sub> H <sub>41</sub> O <sub>2</sub> N | 76,80           | 77,06   | 10,93     | 10,65   | 97°                            |
| 0,9357                       | 1,4783                       | 101,17    | 100,94  | C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> N | 75,68           | 75,91   | 10,51     | 10,21   | 93—94°                         |
| 0,9278                       | 1,4758                       | 110,41    | 109,89  | C <sub>23</sub> H <sub>39</sub> O <sub>2</sub> N | 76,45           | 76,26   | 10,80     | 10,58   | 90°                            |
| 0,9167                       | 1,4733                       | 119,65    | 119,29  | C <sub>25</sub> H <sub>43</sub> O <sub>2</sub> N | 77,12           | 77,03   | 11,05     | 11,00   | 82°                            |
| 0,9294                       | 1,4779                       | 105,79    | 105,80  | C <sub>22</sub> H <sub>37</sub> O <sub>2</sub> N | 76,07           | 76,31   | 10,66     | 10,93   | 67—68°                         |
| 0,9260                       | 1,4760                       | 115,03    | 114,43  | C <sub>24</sub> H <sub>41</sub> O <sub>2</sub> N | 76,8            | 76,93   | 10,93     | 10,98   | 97—98°                         |
| 0,9072                       | 1,4745                       | 124,27    | 125,13  | C <sub>26</sub> H <sub>45</sub> O <sub>2</sub> N | 77,42           | 77,70   | 11,16     | 10,90   | 75—76°                         |
| 0,9428                       | 1,4770                       | 96,55     | 95,78   | C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N | 75,23           | 74,92   | 10,34     | 10,58   | 78°                            |
| 0,9296                       | 1,4758                       | 105,79    | 105,40  | C <sub>22</sub> H <sub>37</sub> O <sub>2</sub> N | 76,07           | 75,82   | 10,66     | 10,74   | 62—63°                         |
| 0,9202                       | 1,4751                       | 101,17    | 102,06  | C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> N | 75,68           | 75,42   | 10,51     | 10,40   | 74°                            |
| 0,9326                       | 1,4769                       | 110,41    | 109,52  | C <sub>23</sub> H <sub>39</sub> O <sub>2</sub> N | 76,45           | 76,26   | 10,80     | 10,58   | 90°                            |
| 0,9219                       | 1,4799                       | 119,65    | 119,82  | C <sub>25</sub> H <sub>43</sub> O <sub>2</sub> N | 77,12           | 77,40   | 11,05     | 11,31   | 110°                           |
| 0,9235                       | 1,4768                       | 105,79    | 106,25  | C <sub>22</sub> H <sub>37</sub> O <sub>2</sub> N | 76,07           | 75,82   | 10,66     | 10,92   | 70—71°                         |
| 0,9247                       | 1,4756                       | 115,03    | 115,15  | C <sub>24</sub> H <sub>41</sub> O <sub>2</sub> N | 76,80           | 77,01   | 10,93     | 10,77   | 113—114°                       |
| 0,9124                       | 1,4746                       | 124,27    | 124,42  | C <sub>26</sub> H <sub>45</sub> O <sub>2</sub> N | 77,61           | 77,37   | 11,16     | 11,32   | 94—95°                         |



аминоэфиров благоприятное сочетание алкильных радикалов, обеспечивающее высокий холинолитический эффект.

В связи с этим особый интерес представит изучение физических и биологических свойств  $\alpha$ -метил- $\gamma$ -диалкиламинопропиловых эфиров двузамещенных уксусных кислот—



Как видно из приведенной формулы, изменение величины алкильных радикалов  $\text{R}_1$  создаст возможность так называемого утяжеления аминоэфиров не за счет кислотной части, как это рекомендует-ся исследователями (<sup>3</sup>), а за счет аминоспиртовых остатков. С этой целью алкильные радикалы у азота варьировались нами от этила до бутила включительно.

Физико-химические константы полученных аминоэфиров приве-дены в табл. 1

Для изучения биологических свойств приготовлены воднораст-воримые соли хлоргидраты, иодметилаты и иодэтилаты.

Подробное описание проведенных синтезов и результаты био-логических испытаний будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической химии  
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ ԵՎ Ն. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ

## Հետազոտությունն փոխարկված բացախաքրուների ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում III. Բենզիլ-ալիլի բացախաքրուների  $\alpha$ -մեթիլ- $\gamma$ -դիալկիլամինոպրոպիլ էսթերները և նրանց մի և՛ մի և՛ մի աղերը

Բենզիլ-ալիլի բացախաքրուների  $\alpha$ -մեթիլ- $\gamma$ -դիմեթիլամինոպրոպիլ էսթերների խորին ուսումնասիրությունների ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ այս կարգի միացությունների մեջ մտնող ամինոսպիրտների կառուցվածքը որոշակի առավելություն ունի նույն թթուների  $\beta$ -դիէթիլամինոէթիլ էսթերների նկատմամբ, չնայած այն բանին, որ նշված երկու խումբ էսթերների մեջ օդադորոված ամինոսպիրտներն ունեն էլեմենտար նույն բաղադրությունը:

Այս հանդամանքն իրավունք է տալիս եզրակացնելու, որ դիէթիլամինոէթիլանոլը միակ ամինոսպիրտը չէ, որի էսթերներն օժտված են խորին ուսումնասիրության արժանիքով, ինչպես այդ մասին նշում են մի շարք հետազոտողներ, այլ որ նման հատկություններով, բայց ավելի բարձր ակտիվությամբ միացություններ ունենալու գործում որոշակի դեր է խաղում նաև ամինոսպիրտների բաղադրությունն ու կառուցվածքը:

Այս եզրակացությունը հիմնավորելու համար անհրաժեշտ էր սինթեզել և ուսումնասիրել նախորդ աշխատանքում օդադորոված թթուների  $\alpha$ -մեթիլ- $\gamma$ -դիալկիլամինոպրոպիլ էսթերները, որոնց մեջ փոխելով ազոտի մոտ կանգնած ալիլի ռադիկալները:



Տեժությունը, հնարավոր կլինե՞ր ձանրացնելով էսթերների ամինոսպիրտային հատվածը, փոփոխել ստացվող միացությունների ֆիզիկո-քիմիական հատկությունները, որոնք իրենց հերթին չէին կարող չանդրադառնալ խոլինոլիթիկ հատկությունների վրա:

Այս կապակցութեամբ սինթեզվել են բենզիլ-ալկիլ քաղախաթթուների  $\alpha$ -մեթիլ- $\gamma$ -դիէթիլ,  $\alpha$ -մեթիլ- $\gamma$ -դիպրոպիլ,  $\alpha$ -մեթիլ- $\gamma$ -դիբութիլամինոսպիրտի էսթերները, որոնց ֆորմուլաները և ֆիզիկո-քիմիական որոշ հատկությունները բնորոշող տվյալները բերված են աղյուսակ 1-ում:

Ստացված էսթերների բիոլոգիական հատկություններն ուսումնասիրելու համար պատրաստվել են նրանց մի քանի տեսակի լուծելի աղերը:

Առանձին միացությունների սինթեզին լինարե՞րող մանրամասն անդեկությունները, ինչպես նաև բիոլոգիական ուսումնասիրություններից ստացված արդյունքները կհրատարակվեն առանձին:

#### ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

<sup>1</sup> А. Л. Мнѳжоян и Г. Л. Папаян, ДАН АрмССР, XX, 2, 1955. <sup>2</sup> М. А. Ланц-І. Pharm. Exper. Therap, 102, 219 (1951). <sup>3</sup> К. С. Шван и Н. С. Уайт, J. Pharm. Exper. Therap. 80. 285 (1944).