

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

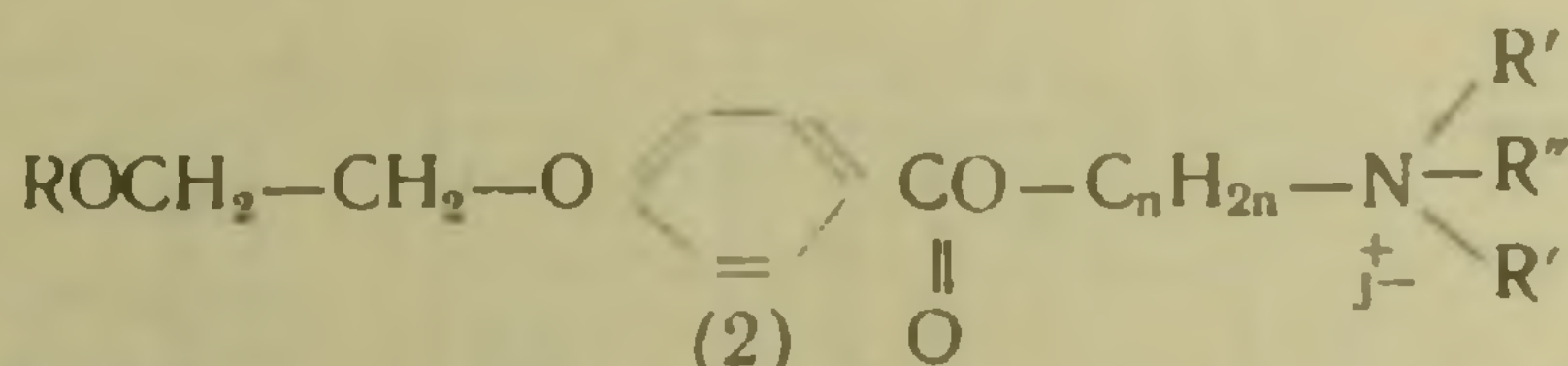
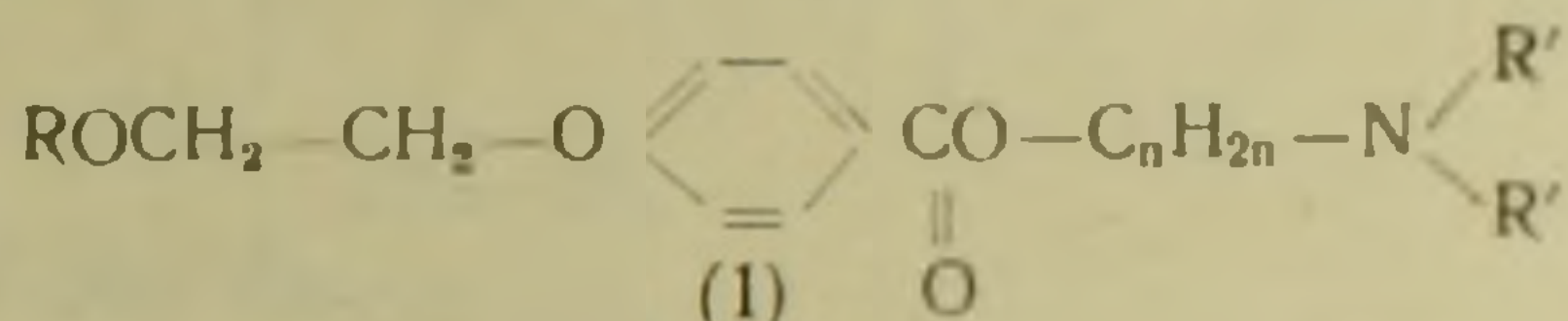
А. Л. Маджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, и А. А. Дохикян

Исследование в области производных
 п-алкоксибензойных кислот

Сообщение XIII. α-метил-γ-диалкиламинопропиловые эфиры
 п-(β-алкоксиэтилокси) бензойных кислот и их четвертичные соли

(Представлено 24. VIII. 1953)

Многосторонние исследования фармакологических свойств некоторых аминоэфиров п-алкоксиэтилоксибензойных кислот (1) и их четвертичных аммонийных солей⁽¹⁾ (2)



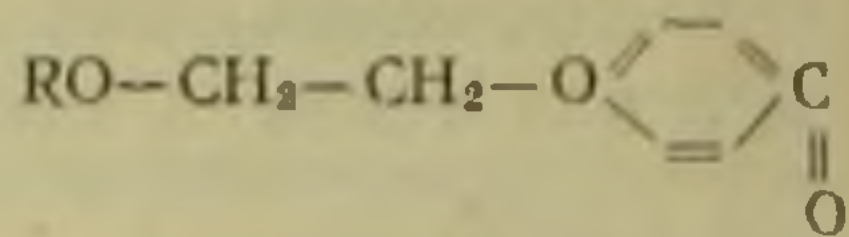
наряду с другими биологическими свойствами показали также их способность действовать на холинореактивные структуры нервной системы.

Следует отметить, что наиболее распространенным строением для холинолитических соединений является аминоэфирная структура.

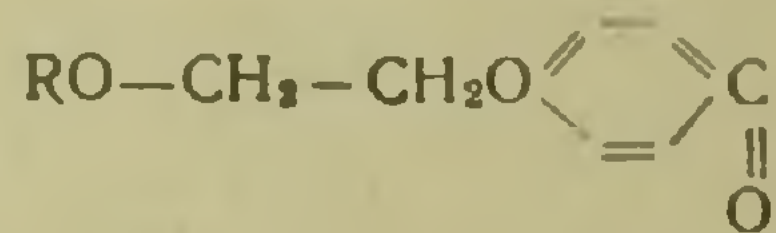
В эфирах, в частности холинолитического действия, в качестве аминокислотного остатка чаще всего используются производные β-аминоэтанола.

Опыт работ нашей лаборатории показывает, что использование γ-амино-α-метилпропилового спирта, с точки зрения обеспечения холинолитических свойств, не менее эффективно.

В связи с этим нам представлялся интересным синтез и изучение α-метил-γ-диалкиламинопропиловых эфиров п-β-алкоксиэтилоксибензойных кислот (3).



R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	M	d_4^{20}	n_D^{20}
CH_3-CH_2-	85,6	200—201	12	309	1,0320	1,5025
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	87,3	195—196	12	323	1,0188	1,4991
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}-$	77,2	157—158	13	323	1,0115	1,5009
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	81,9	211—212	10	337	0,9966	1,4958
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}-\text{CH}_2-$	86,7	204—205	12	337	0,9958	1,4944
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	80,2	185—186	12	351	0,9978	1,4980
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	89,2	194—195	10	351	0,9924	1,4952



R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	M	d_4^{20}	n_D^{20}
CH_3-CH_2-	70,4	211—212	12	337	1,0158	1,4997
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	91,0	208—209	12	351	1,0025	1,4963
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}-$	70,9	195—196	13	351	0,9971	1,4973
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	76,3	223—224	10	365	0,9874	1,4962
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}-\text{CH}_2-$	84,3	216—217	12	365	0,9819	1,4927
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	80,2	199—200	12	379	0,9829	1,4957
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	86,0	203—204	10	379	0,9804	1,4938

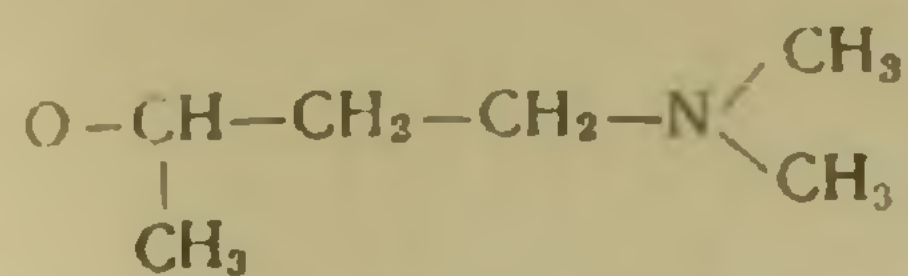


Таблица 1

MRD		Эмпириче- ская фор- мула	А н а л и з в %						Температура плавления пикратов в °C
вычислено	найдено		C		H		N		
			вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
85,99	88,56	$C_{17}H_{27}NO_4$	66,02	65,75	8,73	8,45	4,53	4,37	108—109
90,61	93,22	$C_{18}H_{29}NO_4$	66,89	67,18	8,98	8,85	4,33	4,40	102—103
90,61	94,18	$C_{18}H_{29}NO_4$	66,89	66,56	8,98	8,89	4,33	4,97	99—100
95,23	98,86	$C_{19}H_{31}NO_4$	67,65	67,40	9,19	8,96	4,16	4,40	89— 90
95,23	98,71	$C_{19}H_{31}NO_4$	67,65	67,73	9,19	9,08	4,15	4,12	100—101
99,85	103,23	$C_{20}H_{33}NO_4$	68,38	68,42	9,40	9,15	3,99	4,00	104—105
99,85	103,20	$C_{20}H_{33}NO_4$	68,38	68,56	9,40	9,33	3,99	4,30	—

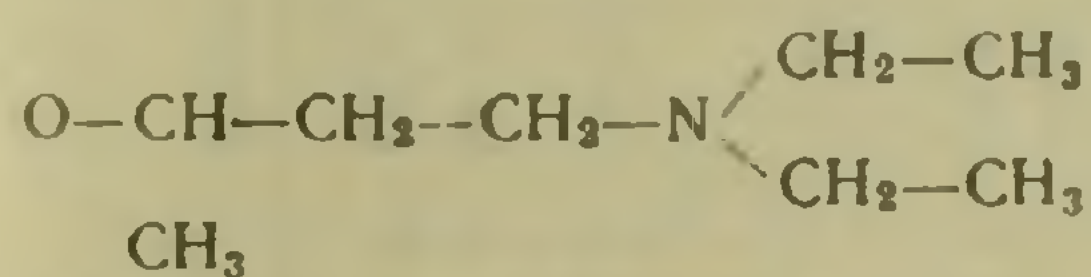


Таблица 2

MRD		Эмпириче- ская фор- мула	А н а л и з в %						Температура плавления пикратов в °С
вычислено	найдено		С		Н		N		
			вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
95,23	97,64	$C_{19}H_{31}NO_4$	67,65	67,35	9,19	8,96	4,15	4,37	68— 69
99,85	102,45	$C_{20}H_{33}NO_4$	68,38	68,77	9,40	9,33	3,99	4,02	—
99,85	103,18	$C_{20}H_{33}NO_4$	68,38	68,76	9,40	9,24	3,99	4,27	105—106
104,47	108,14	$C_{21}H_{35}NO_4$	69,04	69,00	9,58	9,48	3,84	4,00	94— 95
104,47	108,09	$C_{21}H_{35}NO_4$	69,04	69,11	9,58	9,50	3,83	4,06	82— 83
109,09	112,72	$C_{22}H_{37}NO_4$	69,66	69,54	9,76	9,73	3,70	4,00	89— 90
109,09	112,62	$C_{22}H_{37}NO_4$	69,66	70,05	9,76	9,75	3,70	4,00	—

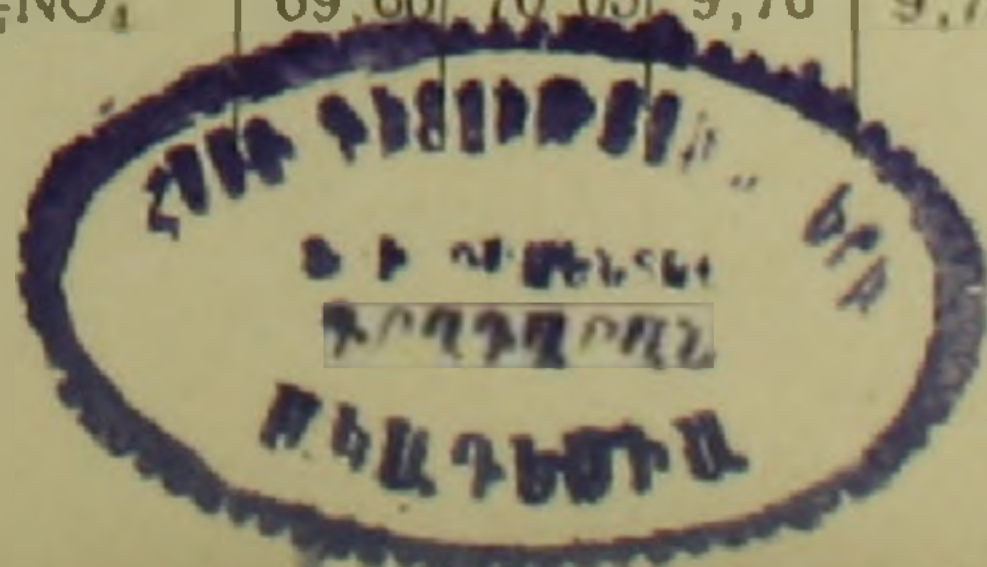
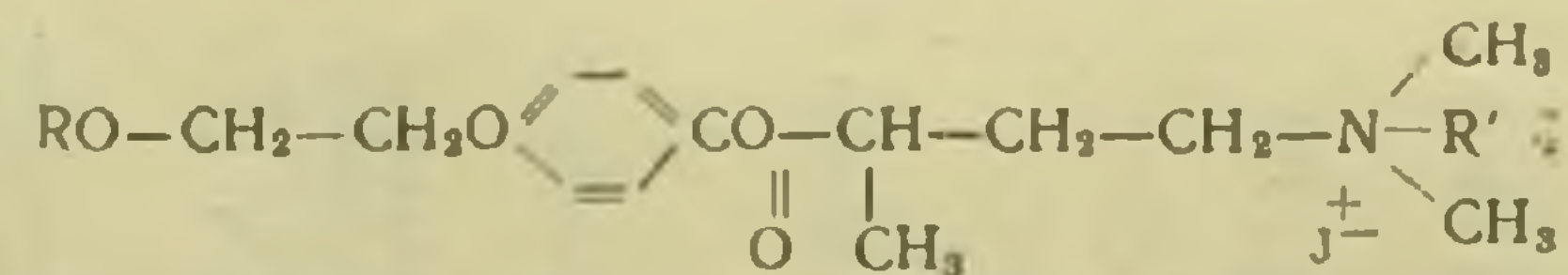
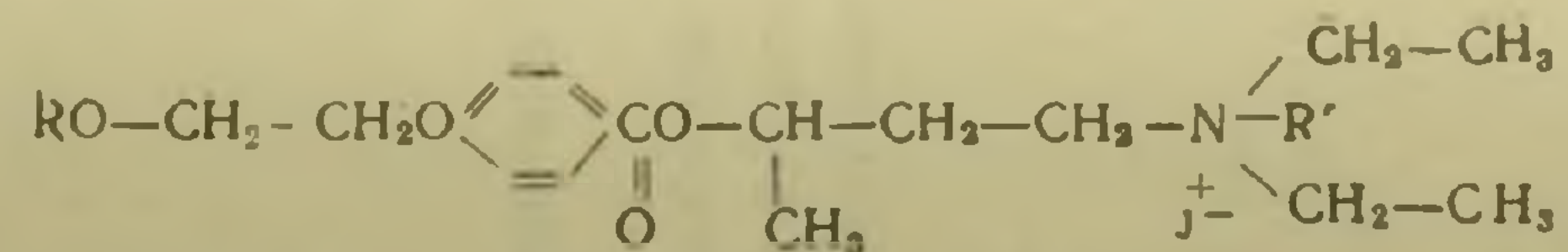


Таблица 3

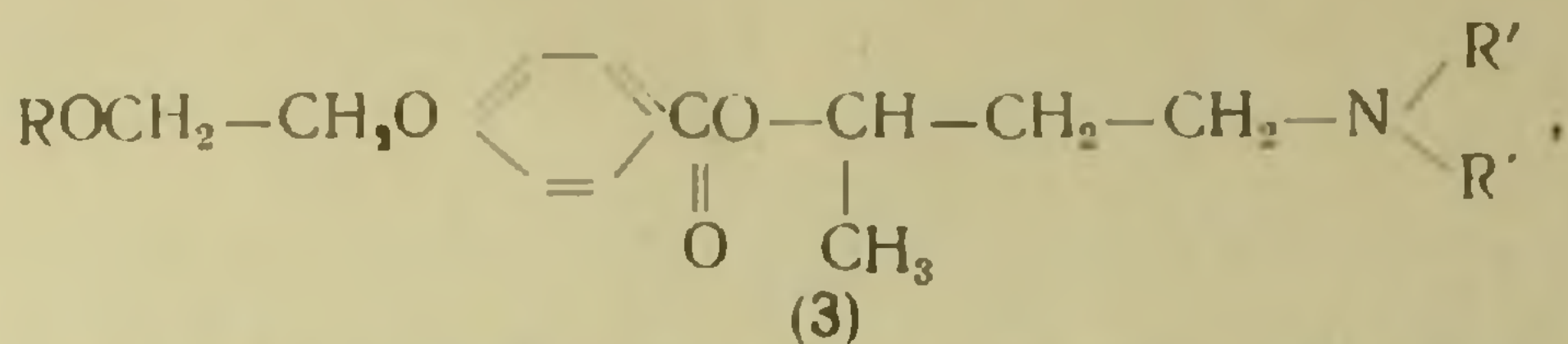


R	R'	Выход в %	Температура плавления в °C	M	Эмпирическая формула	Анализ в %	
						J	
						вычислено	найдено
CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -	98,2	94—95	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₄ NJ	28,15	27,87
CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	98,5	121—122	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₄ NJ	27,31	27,63
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	96,4	120—121	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₄ NJ	27,31	27,50
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	95,9	128—129	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,47	26,68
CH ₃ \ CH— CH ₃	CH ₃ -	93,1	168—169	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₄ NJ	27,31	27,71
CH ₃ \ CH— CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -	92,3	134—135	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,47	27,01
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	91,6	127—128	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,47	27,01
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	90,8	124—125	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	26,29
CH ₃ \ CH—CH ₂ - CH ₃	CH ₃ -	91,0	132—133	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,47	26,23
CH ₃ \ CH—CH ₂ - CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -	90,2	106—107	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	25,96
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	88,8	132—133	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	27,22
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	87,6	111—112	507	C ₂₂ H ₃₈ O ₄ NJ	25,05	25,40
CH ₃ \ CH—CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	CH ₃ -	89,1	125—126	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	25,87
CH ₃ \ CH—CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -	88,5	95—96	507	C ₂₂ H ₃₈ O ₄ NJ	25,05	25,25

Таблица 4

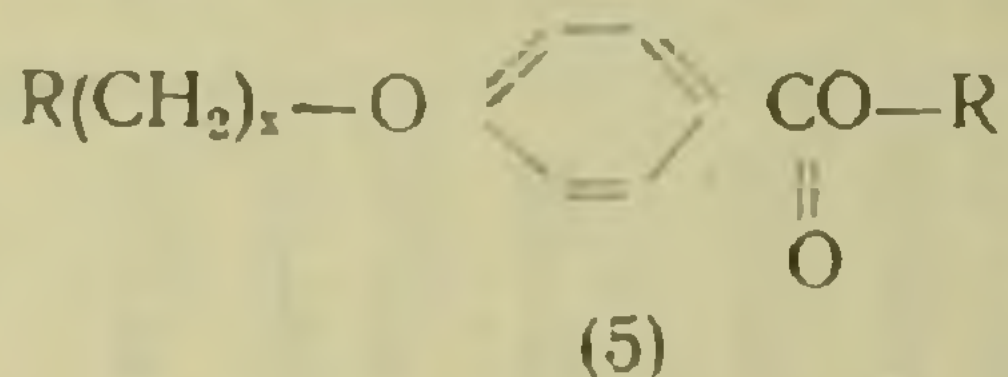
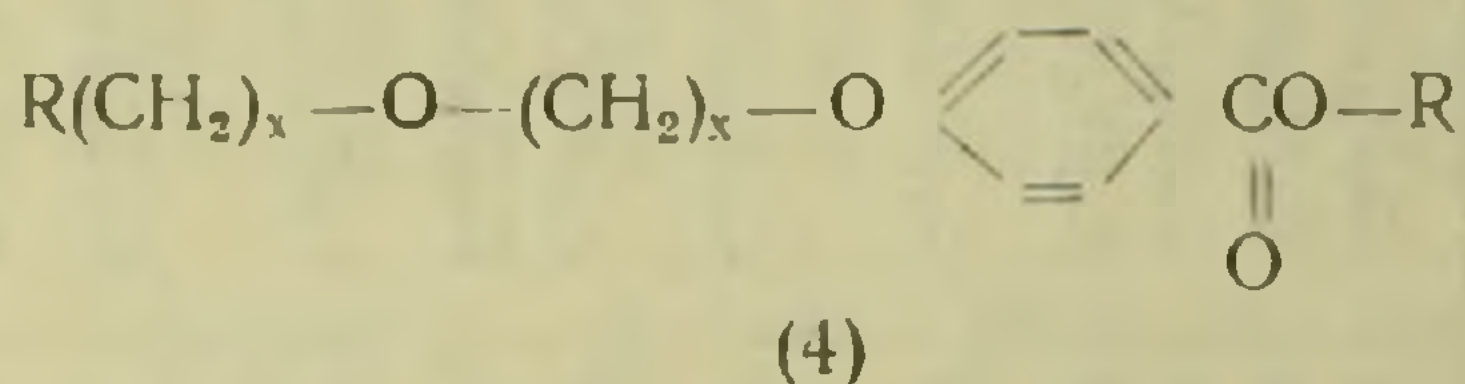


R	R'	Выход в %	Температура плавления в °C	M	Эмпирическая формула	Анализ в %	
						J	
						вычислено	найдено
CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -	98,0	85—86	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,47	26,45
CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	98,2	99—100	493	C ₂₁ H ₃₀ O ₄ NJ	25,76	25,68
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	95,2	83—84	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	25,63
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	94,3	101—102	507	C ₂₂ H ₃₅ O ₄ NJ	25,05	25,47
CH ₃ \ CH—	CH ₃ -	93,7	103—104	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	26,01
CH ₃ \ CH—	CH ₃ -CH ₂ -	92,9	131—132	507	C ₂₂ H ₃₅ O ₄ NJ	25,05	24,79
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	91,4	93—94	507	C ₂₂ H ₃₆ O ₄ NJ	25,05	24,98
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₃ -	91,7	116—117	521	C ₂₃ H ₄₀ O ₄ NJ	24,36	24,72
CH ₃ \ CH-CH ₂ -	CH ₃ -	90,1	88—89	507	C ₂₂ H ₃₅ O ₄ NJ	25,05	24,76
CH ₃ \ CH-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	88,6	83—84	521	C ₂₃ H ₄₀ O ₄ NJ	24,36	24,54
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	87,7	92—93	521	C ₂₃ H ₄₀ O ₄ NJ	24,36	24,88
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	85,4	99—100	515	C ₂₄ H ₄₂ O ₄ NJ	23,92	23,72
CH ₃ \ CH-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	86,9	65—66	521	C ₂₃ H ₄₀ O ₄ NJ	24,36	25,01
CH ₃ \ CH-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₃ -	85,8	89—90	535	C ₂₄ H ₄₂ O ₄ NJ	23,92	24,10



где R = от метила до н-амила, включая и радикалы изостроения.
R' = метилу, этилу.

На примере этой новой группы соединений мы имели бы возможность при синтезах холинолитических соединений выяснить вопрос преимущества γ-амино-α-метилпропиловой группировки по сравнению с β-аминоэтиловой. Попутно нас интересовало также установление роли и значения второго эфиробразующего кислорода (4) в деле обеспечения биологических свойств по сравнению с однозначными производными п-алкоксибензойных кислот⁽²⁾ (5).



В табл. 1, 2, 3 и 4 приведены краткие данные физико-химических свойств полученных α-метил-γ-диалкиламинопропиловых эфиров п-алкоксиэтилоксибензойных кислот и их солей: нодметилатов, нодэтилатов, хлоргидратов.

Подробные описания методов получения и результаты биологических испытаний будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՃՈՅԱՆ ԵՎ Ա. Զ. ԴՈՒԽԿՅԱՆ

Հետազոտությունը p-ալկոքսիբենզոական քրուցների ածանցյալների սինթեզի բնագավառում

Հաղորդում XIII. p-[β-ալկոքսիէթիլօքսի]-բենզոական քրուցների
γ-դիալկիլամինո-α-մերիլ պրոպիլ էսթերները և նրանց չոբոբոբային աղերը

Մեր նախորդ աշխատանքներում նկարագրված p-ալկոքսիէթիլօքսիբենզոական
թթուների ամինոէսթերների (1) և նրանց չոբոբոբական ամոնիակային աղերի⁽²⁾ բիո-
լոգիական հատկությունների մանրամասն ուսումնասիրությունների քննարկում պարզ-
ված էր, որ այս միացությունները այլ հատկությունների հետ մեկտեղ, ընդունակ են
ներգործելու ներվային հյուսվածքի խոլինոբերականիվ ստրուկտուրաների վրա:

Հայտնի է, որ ինչպես խոլինոմիմետիկ, այնպես էլ խոլինոլիտիկ հատկությունները,
մեծ մասամբ բնորոշ են դանդաղ օրգանական թթուների ամինոէսթերների համար:

Հատկապես խոլինոլիտիկ հատկություններ ունեցող ամինոէսթերների ստացման համար, ամինոսպիրտներից օդտադործվում են β -ամինոէթանոլի մի քանի ալկիլ ածանցյալները, սակայն մեր կողմից կատարված մի շարք այլ աշխատանքներ ասում են այն մասին, որ ոչ պակաս էֆեկտիվ են նաև γ -ամինո- α -մեթիլպրոպանոլի ածանցյալները:

Այս կապակցութեամբ մեզ հատկապես հետաքրքրում էր α -մեթիլ- γ -դիալկիլամինոպրոպանոլների ρ -ալկոքսիէթիլօքսի բենզոական թթուների էսթերները: Այս նոր խումբ միացությունների օրինակի վրա մենք նպատակ ունեինք պարզել γ -ամինո- α -մեթիլպրոպիլ խմբավորման առավելությունները, β -ամինոէթիլային խմբավորման նկատմամբ:

Միաժամանակ մեզ հետաքրքրում էր նաև, թե էսթերի թթվային Ֆացորդում երկրորդ էթերային թթվածնի մուտքը ինչպիսի ազդեցութիւն (4) կունենա բիոլոգիական հատկությունների ապահովման տեսակետից, սովորական ρ -ալկոքսիբենզոական թթուների համապատասխան ածանցյալների համեմատ² (5):

Ստացված էսթերների և նրանց աղերի մի քանի ֆիզիկոքիմիական հատկություններ և էլեմենտայ անալիզի տվյալները բերված են 1, 2, 3 և 4 աղյուսակներում:

Առանձին միացությունների սինթեզին վերաբերող մանրամասն տեղեկությունները, ինչպես նաև ստրուկտուրայի ու բիոլոգիական հատկությունների միջև եղած կապի վերլուծման տվյալները, կհրապարակվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ ДАН АрмССР, т. XIX, 3 (1954); ДАН АрмССР, т. XIX, 4 (1954); ДАН АрмССР, т. XIX, 5 (1954); ДАН АрмССР, т. XXI, 2 (1956). ² ДАН АрмССР, т. XVIII, 1 (1954); ДАН АрмССР, т. XVIII, 2 (1954); ДАН АрмССР, т. XVIII, 3 (1954).