

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, академик АН Армянской ССР, О. Л. Мнджоян
 и А. Н. Григорян

Исследование в области производных замещенных
 уксусных кислот

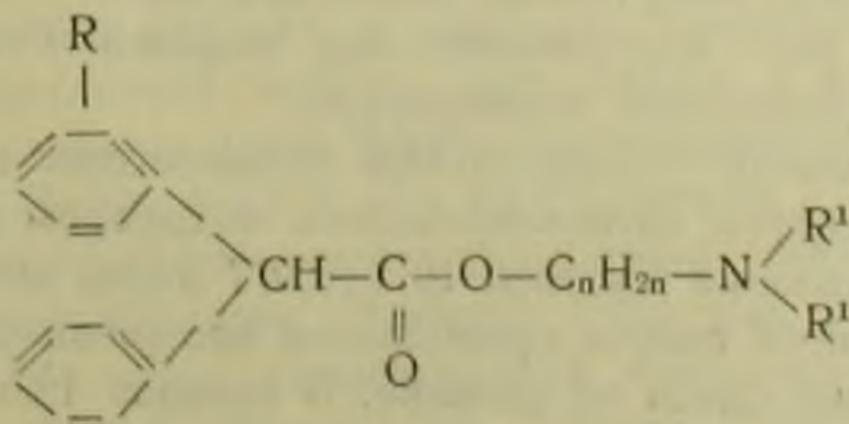
Сообщение XII. Диалкиламиноалкиловые эфиры 4-метоксифенил-
 фенилуксусной кислоты
 (Представлено 25. II. 1957)

При изучении фармакологических свойств алкаминоалкиловых эфиров бензойной и замещенных бензойных кислот на многих примерах было показано, что введением алкоксильной группы в бензольное ядро, в зависимости от величины и строения этой группы, можно добиться заметных изменений как анестетической, так и никотинолитической активности полученных соединений.

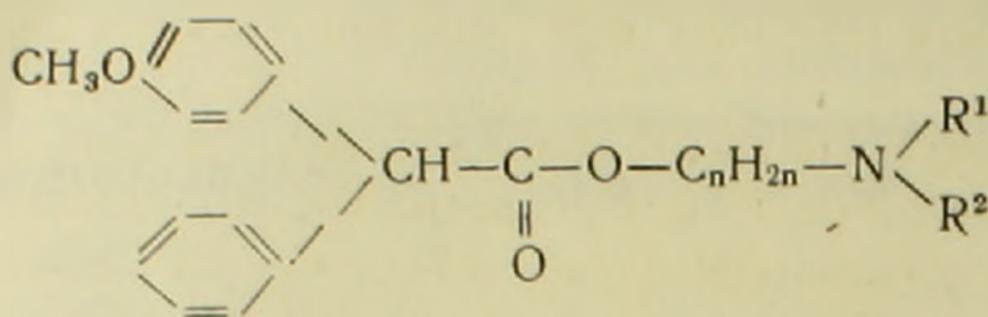
Влияние алкоксильной группы на спазмолитическую активность, в частности в ряду аминоэфиров замещенных уксусных кислот, сравнительно мало освещено в литературе. Из отдельных разрозненных работ привлекает внимание исследование Бокшталера и Райта (¹), проведенное с производными бензиловой кислоты, на примере которых показано, что введение алкоксильной группы в ароматическое кольцо эфиров бензиловой кислоты приводит к частичному ослаблению спазмолитических свойств с полной потерей мидриатических.

Известно также, что направленное действие некоторых природных спазмолитиков теснейшим образом связано с наличием и расположением алкоксильных групп в их строении.

С целью изучения влияния алкокси радикала на избирательность спазмолитического действия, представлялось интересным получение алкаминоалкиловых эфиров замещенных уксусных кислот нижеследующего строения, содержащих алкокси группы в ароматическом кольце:



В настоящем сообщении приведены данные, относящиеся к аминоэфирам 4-метоксифенилфенилуксусной кислоты.



4-метоксифенилфенилуксусная кислота была получена омылением 4-метоксидифенилацетонитрила с помощью едкого кали в водно-спиртовом растворе.

Синтез 4-метоксидифенилацетонитрила осуществлен по описанному методу (2) через α -цианбензиловый эфир *p*-толуолсульфокислоты, при получении которого вместо цианистого калия применялся цианистый натрий, причем выход кристаллического цианида в первой стадии его осаждения повысился до 70%.

Аминоэфиры 4-метоксифенилфенилуксусной кислоты были получены взаимодействием ее хлорангирида и соответствующих аминок спиртов в среде абсолютного бензола.

Синтез необходимых аминок спиртов осуществлен уже известными в литературе или частично разработанными в нашем институте способами. α -метил- γ -диалкиламинопропанола и α , β -диметил- γ -диалкиламинопропанола были получены электролитическим восстановлением соответствующих аминокетонов. Восстановление диалкиламиноацетонов проводилось с помощью никелевого катализатора Ренея при обычном давлении и при комнатной температуре.

Полученные аминоэфиры, некоторые физико-химические константы которых приведены в таблице, представляют собой густые, масляобразные жидкости, хорошо растворимые в органических растворителях. Их хлористоводородные соли в большинстве своем гигроскопичны.

Данные предварительных фармакологических испытаний показывают, что с введением метоксильной группы спазмолитическая активность снижается. Полные данные фармакологических исследований будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть. α -Метил- β -диэтиламиноэтанол. Диэтиламиноацетон, полученный взаимодействием монохлорацетона и диэтиламина (3), был восстановлен над никелем Ренея при обычном давлении и при комнатной температуре.

Суспензия одной чайной ложки катализатора в 30 мл абсолютного этилового спирта активизировалась водородом в течение 10 минут и после добавления раствора 10 г (0,077 моля) диэтиламиноацетона в 30 мл абсолютного спирта проводилось восстановление при встряхивании реакционной смеси на качалке. В течение 18 часов было израс-

ходовано 1,7 л водорода. После фильтрации катализатора и отгонки спирта остаток перегонялся в вакууме. Температура кипения 62—63°/20 мм. Выход—7,5 г, или 74% теории.

Аналогичным способом был получен также α -метил- γ -диметиламиноэтанол.

α , β -диметил- γ -диэтиламинопропанол. В электролизер помещался раствор 60 г (0,38 моля) 3-метил-4-диэтиламинобутанона-2 (полученного по реакции Маниха) в 600 мл 1N серной кислоты. В электролит погружался пористый сосуд, наполненный 1N серной кислотой, и туда же погружался никелевый анод. Катодом служила поверхность ртути, находящаяся на дне электролизера.

Восстановление проводилось при 15° в течение 12 часов.

Сила тока при этом равнялась 6А. По окончании опыта реакционная смесь нейтрализовалась едким кали и выделившийся при этом α , β -диметил- γ -диэтиламинопропанол экстрагировался эфиром и высушивался над сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегонялся в вакууме. Температура кипения 85—87°/14 мм, выход—41 г, или 67,5% теории.

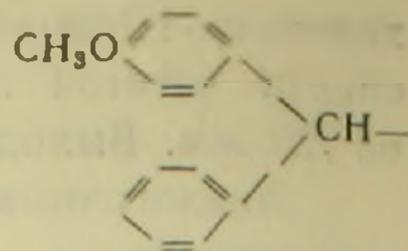
Аналогичным способом получались также α , β -диметил- γ -диметиламинопропанол и α -метил- γ -диалкиламинопропанола с выходами 63—70%. (Этот метод разработан в отделе физической химии института Э. А. Айказяном).

4-метоксифенилфенилуксусная кислота. Смесь 10 г (0,045 моля) 4-метоксифенилфенилацетонитрила в 250 мл 95%-ного этилового спирта и 52,5 г (0,93 моля) едкого кали, растворенного в 60 мл воды, кипятилась в течение 16 часов, после чего спирт отгонялся. К остатку добавлялась вода до полного растворения образовавшейся калиевой соли кислоты. После фильтрации раствор подкислялся концентрированной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Выделившееся масло через несколько дней затвердевало. После отсасывания и высушивания на воздухе температура плавления 90—91°. После перекристаллизации из гексана 4-метоксифенилфенилуксусная кислота плавится при 93—94°. Выход—9,5 г, или 74,1% теории.

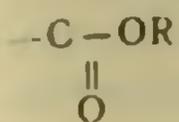
Хлорангидрид 4-метоксифенилфенилуксусной кислоты. К раствору 10 г (0,043 моля) 4-метоксифенилфенилуксусной кислоты в 50 мл абсолютного бензола прибавлялось 6,5 г (25%-ный избыток) хлористого тионила. Смесь после стояния в течение ночи кипятилась 2,5 часа.

После отгонки бензола и избытка хлористого тионила (при уменьшенном давлении) остаток перегонялся в вакууме. Температура кипения хлорангидрида 4-метоксифенилфенилуксусной кислоты 160—162°/1 мм. Выход—10 г, или 88,4% теории.

α , β -диметил- γ -диэтиламинопропиловый эфир 4-метоксифенилфенилуксусной кислоты. В колбу емкостью 150 мл помещался раствор 12 г (0,046 моля) хлорангидрида 4-метоксифенилфенилуксусной кислоты, в 35 мл абсолютного бензола. Затем при охлаждении



R	Выход в %	Температура кипения в °С	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D	
							вычислено	найдено
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	67,4	199—200	2	313,3	1,0996	1,551	89,97	90,96
$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	70,0	196—193	1	341,4	1,0731	1,543	100,24	99,22
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	65,0	197—198	2	327,4	1,1133	1,550	94,58	93,67
$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	68,0	202	1	355,4	1,0734	1,540	103,83	103,97
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-CH-} \\ \\ \text{CH}_3$	73,0	178—180	1	327,4	1,0800	1,544	94,59	95,18
$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH}_2\text{-CH-} \\ \\ \text{CH}_3$	65,2	175—177	2	355,5	1,0592	1,538	104,45	104,93
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-} \\ \\ \text{CH}_3$	79,0	198—201	1	341,5	1,0684	1,539	99,21	100,04
$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-} \\ \\ \text{CH}_3$	76,0	193—194	0,5	369,5	1,0496	1,533	108,45	109,13
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-CH-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3$	69,0	186—188	1	355,5	1,0494	1,536	103,83	105,52
$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-CH-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3$	73,0	205—208	2—3	383,5	1,0760	1,554	112,70	114,26
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-C-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{CH}_3$	71,0	208—210	1	355,5	1,0506	1,535	103,83	105,33
$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{-C-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{CH}_2$	70,0	203—205	0,5	383,5	1,0606	1,532	113,07	112,79
$\begin{matrix} (\text{CH}_3)_2\text{-N-CH}_2 \\ (\text{CH}_3)_2\text{-N-CH}_2 \end{matrix} \text{CH-}$	71,8	191—192	1	370,5	1,0655	1,538	108,39	108,71
$\begin{matrix} (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{-N-CH}_2 \\ (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{-N-CH}_2 \end{matrix} \text{CH-}$	72,0	209—211	2	426,5	1,0412	1,529	126,24	126,45



Общая формула	Анализ в %						Температура плавления оксалатов в °С
	С		Н		N		
	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	
$C_{19}H_{23}O_3N$	72,84	72,88	7,14	7,17	4,47	4,47	76-78
$C_{21}H_{27}O_3N$	73,50	73,85	7,92	8,05	4,11	4,50	111-112
$C_{25}H_{25}O_3N$	73,57	73,43	7,65	7,42	4,28	3,98	113-114
$C_{22}H_{29}O_3N$	74,36	74,58	8,16	8,35	3,91	3,92	96-97
$C_{20}H_{25}O_3N$	73,37	73,14	7,65	7,81	4,28	3,97	104-105
$C_{22}H_{29}O_3N$	74,36	73,97	8,16	8,20	3,94	4,19	135-136
$C_{21}H_{27}O_3N$	73,90	73,91	7,92	7,70	4,11	4,01	166-167
$C_{23}H_{31}O_3N$	74,77	74,59	8,40	8,48	3,80	4,07	107-108
$C_{22}H_{29}O_3N$	74,36	74,13	8,16	8,35	3,94	3,98	135-36
$C_{24}H_{33}O_3N$	75,19	75,32	8,61	8,39	3,65	3,89	—
$C_{22}H_{29}O_3N$	74,36	74,48	8,17	8,29	3,94	3,84	98
$C_{24}H_{33}O_3N$	75,19	75,07	8,61	8,45	3,65	3,43	109-110
$C_{22}H_{30}O_3N_2$	71,35	71,47	8,10	7,96	7,56	7,51	113
$C_{26}H_{37}O_3N_2$	73,47	73,28	8,92	8,80	6,57	6,58	—

смесью льда и соли постепенно приливалось 9 г (25%-ный избыток) α , β -диметил- γ -диэтиламинопропанола с температурой кипения 85—87°/14 мм, растворенного в 35 мл абсолютного бензола. После добавления смесь кипятилась в течение 5 часов. После охлаждения обрабатывалась насыщенным раствором карбоната калия. Бензольный слой отделялся, а водный экстрагировался трижды бензолом (по 50 мл). Соединенные экстракты высушивались над сульфатом натрия. Бензол отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме. Температура кипения α , β -диметил- γ -диэтиламинопропилового эфира 4-метоксифенилфенилуксусной кислоты 205—208°/2 мм. Выход—12,4 г, или 73% теории.

d_4^{20} 1,0753; n_D^{20} 1,5540; M_R найдено 114,26, вычислено 112,70, 0,1210 г вещ.; 0,2580 г CO_2 ; 0,084 г H_2O .

Найдено %: С 75,32; Н 8,62.

$C_{24}H_{34}NO_2$. Вычислено %: С 75,11; Н 8,39.

3,0000 мг вещ.; 30°; 653,9 мм; 0,121 мл N_2 .

Найдено %: N 3,99.

Вычислено %: N 3,65.

Остальные аминоэфиры были получены аналогичным способом.

Выводы. 1. Взаимодействием хлорангирида 4-метоксифенилфенилуксусной кислоты с различными аминспиртами получено 14 новых аминоэфиров этой кислоты.

2. Предварительное фармакологическое исследование хлоридратов полученных аминоэфиров показывает отрицательное влияние метоксильной группы, введенной в положение 4 бензольного ядра, на спазмолитическую активность производных дифенилуксусной кислоты.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄԱՋՈՅԱՆ, Զ. Լ. ՄԱՋՈՅԱՆ ԵՎ Ա. Ն. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Հետազոտությունն փոխարկված բացախաթթուների ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում XIII: 4-մեթօքսիֆենիլֆենիլբացախաթթվի դիալկիլամինոալկիլ էսթերները

Բենզոական և տեղակալված բենզոական թթուների ալկամինոալկիլ էսթերների ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունների արդյունքներն ասում են այն մասին, որ ալկօքսի խմբերի մուտքը բենզոլի օդակում կախված այդ խմբերի բազազրությունից ու կառուցվածքից, շատ հաճախ հանգեցնում է նրանց ինչպես անեսթետիկ, այնպես էլ նիկոտինոլիտիկ հատկությունների որոշակի փոփոխությունների:

Ալկօքսի խմբերի ազդեցությունը սպաղմոլիտիկ միացությունների ակտիվության փոփոխությունների առումով, հատկապես փոխարկված բացախաթթուների ածանցյալների բնագավառում, համեմատաբար քիչ է յուսարանված զրահանության մեջ:

Առանձնակի աշխատանքներից ուշադրություն է դրվում Բոկչտալների և Ռայտի ուսումնասիրությունը, որը կատարված է եղել բենզիլաթթվի ածանցյալների հետ:

Այս աշխատանքի արդյունքները հեղինակներին հանգեցրել են այն հետևությունը, որ ալկօքսի խմբերի մուտքը բենզիլաթթվի դիէթիլամինոէթիլ էսթերի արոմատիկ օդակ-

ներից մեկում հանդեցնում է նրա սպաղմոլիտիկ հատկութունների առանձնակի թուլացման, ըստ որում սաացված միացութունները լրիվ գուրկ են միդրիատիկ հատկութուններից: Սակայն, հայտնի է նաև, որ մի քանի բնական միացութունների սպաղմոլիտիկ հատկութունների առկայութունը սերտորեն կապված է նրանց ստրուկտուրայում գտնվող ալիօքսի խմբերի ներկայութունից և նրանց որոշակի դասավորութունից:

Ալիօքսի խմբերի ազդեցութունը սպաղմոլիտիկ հատկութունների փոփոխության մի քանի օրինաչափութուններն ուսումնասիրելու նպատակով մեր կողմից սկսված են աշխատանքներն այնպիսի փոխարկված քաղախաթթուների ալիամինոլակիլ էսթերների սինթեզի ուղղությամբ, որոնք պարունակում են ալիօքսի խմբեր արոմատիկ օղակում:

Տվյալ հաղորդման մեջ նկարագրված է 4-մեթօքսիֆենիլֆենիլքաղախաթթվի 14 ամինոէսթերների ստացումը, որոնց նախնական ֆարմակոլոգիական ստուգումների տրվյալներն ասում են այն մասին, որ մեթօքսի խմբի մուտքը հանդեցնում է սպաղմոլիտիկ հատկութունների որոշակի թուլացման:

Այս միացութունների բիոլոգիական հատկութունների մանրամասն ուսումնասիրութունների արդյունքները կհաղորդվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ E. P. Бокшталер и Д. Л. Райт, J. Am chem. Soc. 71, 3760 (1949). ² К. Суцидо, Г. Нозаки, М. Нозаки и К. Окано, J. Org. chem, 19, 1699 (1954). ³ М. Инвейн-С. М. Мак-Элвайн и К. Адамс, J. Am. Chem. Soc., 45, 2738 (1923).