

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, академик АН Армянской ССР, В. Г. Африкян,
 В. Е. Бадалян и Ю. О. Мартиросян

Исследование в области производных
 п-алкоксибензойных кислот

Сообщение XVI. Синтез и изучение холинолитических свойств некоторых
 γ -пиперидинопропиловых эфиров п-алкоксибензойных кислот

(Представлено 4. VI. 1958)

В проведенных ранее исследованиях (¹) по синтезу аминоэфиров п-алкоксибензойных кислот установлено, что наряду с местноанестезирующими свойствами вещества обладают выраженной холинолитической активностью. Установлено также, что направленность действия, степень активности и токсичность, в значительной мере зависят от состава и строения применяемых аминоспиртов. Из аминоспиртов нами ранее были использованы диалкиламиноэтанола, диалкиламинопропанола, диалкиламино разветвленные бутанола и пентанола, содержащие в своем строении алифатический азот.

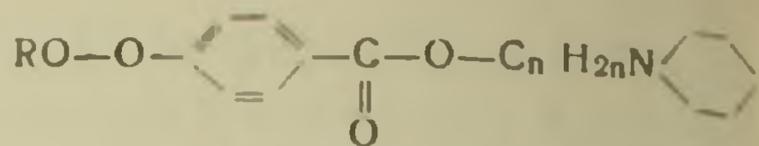
Представляло интерес выяснить влияние циклически связанного азота на холинолитическую активность аминоэфиров п-алкоксибензойных кислот. С этой целью синтезированы α -метил, α , α -диметил, α , β -диметил и β , β -диметил γ -(N-пиперидино)-пропиловые эфиры п-метокси, п-этокси, п-пропокси, п-изопропокси, п-норамилокси и п-изоамидоксибензойных кислот.

Исходные п-алкоксибензойные кислоты и γ -(-N-пиперидино) пропанола получены ранее описанными методами. Конденсацией хлорангидридов кислот с аминоспиртами, в среде абсолютного бензола, синтезированы конечные аминоэфиры, не описанные в литературе. Для испытания холинолитических свойств приготовлены их растворимые в воде соли—хлоргидраты, подметилаты, подэтиллаты.

Формулы и некоторые физико-химические свойства полученных соединений сведены в таблицу.

В экспериментальной части описан общий для всех веществ способ синтеза.

Элементарный анализ произведен сотрудниками аналитического отдела нашего института С. Н. Тонакяном и Р. А. Мегрояном.



R	C _n H _{2n}	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	Плотность и коэффициент преломления	
					d ₄ ²⁰	n _D ²⁰
1	2	3	4	5	6	7
CH ₃ —	—CH—CH ₂ —CH ₂ — CH ₃	82,3	185—186	1	1,0507	1,5215
CH ₃ —	—C—CH ₂ —CH ₂ — CH ₃	81,2	189—190	1	1,0885	1,5353
CH ₃ —	—CH—CH—CH ₂ — CH ₃ CH ₂	78,6	183—184	1	1,0531	1,5210
CH ₃ —	—CH ₃ —C—CH ₂ — CH ₃	80,0	179—180	1	1,0402	1,5155
C ₂ H ₅ —	—CH—CH ₂ —CH ₂ — CH ₃	83,5	190—191	1	1,0477	1,5230
C ₂ H ₅ —	—C—CH ₂ —CH ₂ — CH ₃	73,5	171—172	1	кристалл.	т. п. 58—60°
C ₂ H ₅ —	—CH—CH—CH ₂ — CH ₂ CH ₃	83,5	213—214	1	1,0266	1,5180
C ₂ H ₅ —	—CH ₂ —C—CH ₂ — CH ₃	80,3	184—185	1	1,0311	1,5160
C ₃ H ₇ —	—CH—CH ₂ —CH ₂ — CH ₃	88,2	194—195	1	1,0274	1,5145
C ₃ H ₇ —	—C—CH ₂ —CH ₂ — CH ₃	73,4	196—197*	1	1,0550	1,5410
C ₃ H ₇ —	—CH—CH—CH ₂ — CH ₃ CH ₂	81,7	197—198	1	1,0216	1,5130

* Застывает в воскообразную массу.

Таблица

MR _D		Анализ в %						Температура плавления солей в °С		
		С		Н		N		иодметилатов	иодэтилатов	хлоргидратов
вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено			
8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
82,13	84,50	70,07	69,90	8,65	8,78	4,81	4,97	146—148	158—159	127—128
86,76	87,39	70,79	70,83	8,91	8,87	4,58	4,42	125—127	170	168—169
86,76	88,30	70,79	71,00	8,91	9,09	4,58	4,39	166—167	132—134	145—147
86,76	88,60	70,79	70,76	8,91	9,12	4,58	4,63	151—153	—	155—157

86,76	89,01	70,79	70,63	8,91	9,09	4,58	4,73	165—167	159—160	144—145
		71,45	70,80	9,15	9,07	4,38	4,33	153—155	169—170	181—182
91,37	94,28	71,45	71,28	9,15	9,21	4,38	4,24	149—151	101—103	140—142
91,37	93,57	71,45	71,50	9,15	9,45	4,38	4,12	163—165	—	157—158
91,37	93,67	71,45	71,45	9,15	9,23	4,38	4,29	116—117	176—177	162
95,99	98,38	72,05	71,89	9,37	9,35	4,20	4,46	163—164	172—174	166—168
95,99	98,10	72,05	72,31	9,37	9,46	4,20	4,02	126—127	110—111	151—152

1	2	3	5	5	6	7
C_3H_7-	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -CH_2-C-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	81,6	195—196	1	1,0171	1,5110
iC_3H_7-	$\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	71,4	207—208	1	1,0248	1,5135
iC_3H_7-	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	69,2	182—183	1	1,0763	1,5400
iC_3H_7-	$\begin{array}{c} -CH-CH-CH_2- \\ \quad \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$	74,5	183—184	1	1,0164	1,5110
iC_3H_7-	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -CH_2-C-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	72,7	187—188	1	1,0159	1,5100
$C_5H_{11}-$	$\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	84,3	195—196	1	1,0101	1,5135
$C_5H_{11}-$	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	69,8	205—206	1	кристалл.	т. п. 116—118
$C_5H_{11}-$	$\begin{array}{c} -CH-CH-CH_2- \\ \quad \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$	84,9	202—203	1	1,0057	1,5120
$C_5H_{11}-$	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -CH_2-C-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	80,0	212—213	1	1,0048	1,5105
$iC_5H_{11}-$	$\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	82,3	230—231	1	1,0106	1,5115
$iC_5H_{11}-$	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	69,2	208—209	1	1,0395	1,5280
$iC_5H_{11}-$	$\begin{array}{c} -CH-CH-CH_2- \\ \quad \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$	80,0	213—214	1	1,0068	1,5115
$iC_5H_{11}-$	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -CH_2-C-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	81,1	206—207	1	1,0021	1,5100

Продолжение таблицы

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
95,99	98,21	72,05	71,97	9,37	9,39	4,20	4,09	128—130	—	149—150
91,37	93,76	71,45	71,74	9,15	9,24	4,38	4,54	143—144	138—140	156—158
95,39	97,20	72,05	71,84	9,37	9,41	4,20	4,28	159—161	170—172	178—179
95,39	98,29	72,05	72,23	9,37	9,16	4,20	4,02	145—147	—	159—160
95,39	98,18	72,05	71,67	9,37	9,34	4,20	4,18	—	—	138—139
100,60	103,36	72,58	72,20	9,57	9,36	4,03	3,78	116—117	141—142	149—150
116—118		73,07	73,28	9,76	9,66	3,88	3,65	122—124	164—166	166—168
105,23	107,87	73,07	72,85	9,76	9,77	3,88	3,97	98—100	—	139—140
105,23	107,70	73,07	72,75	9,79	9,87	3,88	3,87	108—110	—	157—158
100,60	103,10	72,58	72,83	9,57	9,58	4,03	4,03	130—132	127—128	171—172
105,23	107,08	73,07	73,21	9,76	9,95	3,88	4,07	170—172	145—147	183—184
105,23	107,66	73,07	73,36	9,76	9,69	3,88	4,18	121—123	—	161—162
105,23	107,90	73,07	73,39	9,76	9,85	3,88	3,98	—	—	162—163

Данные фармакологических исследований будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть. α -метил, α , β -диметил, β , β -диметил- γ -(N-пиперидино) пропиловые эфиры п-алкоксибензойных кислот. К раствору 0,1 моля хлорангидрида п-алкоксибензойной кислоты в 80—100 мл абсолютного бензола приливают эфирный раствор 0,13 моля соответствующего аминоспирта и кипятят на водяной бане в продолжение 3—4 часов. После охлаждения обрабатывают 10% раствором соляной кислоты до кислой реакции на конго, отделяют водный слой, и, промыв бензольный 10 мл воды, присоединяют его к основному продукту. Водный слой насыщают карбонатом натрия, приливают 2—3 мл концентрированного раствора едкого натра и 3—4 раза экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные экстракты высушивают над прокаленным сернистым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

α , α -диметил- γ -(N-пиперидино) пропиловые эфиры п-алкоксибензойных кислот. К раствору 0,1 моля хлорангидрида п-алкоксибензойной кислоты в 80—100 мл абсолютного бензола приливают эфирный раствор 0,13 моля α , α -диметил- γ -(N-пиперидино) пропанола. Смесь кипятят на водяной бане в продолжение 3—4 часов, после охлаждения обрабатывают насыщенным раствором карбоната натрия, отделяют бензольный слой, высушивают его над сернистым натрием и, отогнав растворитель, остаток перегоняют в вакууме.

Четвертичные соли аминоэфиров. К эфирному раствору аминоэфира приливают алкилиодид (с избытком). При стоянии выпадает осадок, который отсасывают и тщательно промывают эфиром.

Хлоргидраты аминоэфиров. К эфирному раствору аминоэфира приливают эфирный раствор хлористого водорода до слабокислой реакции на лакмус. Выпавший осадок отсасывают и промывают эфиром.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄԱՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՅԻԻԿՅԱՆ, Վ. Ե. ԲՍԴԱԼՅԱՆ ԵՎ Յ. Ն. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ

Հետազոտությունը p -ալկոքսիբենզոական քրուների ածանցյալների սինթեզի բնագավառում

Հաղորդում XVI: p -ալկոքսիբենզոական քրուների մի քանի γ -պիպերիդինոպրոպիլ էսթերների սինթեզը և խոլինոլիտիկ հատկությունների ուսումնասիրությունը:

p -ալկոքսիբենզոական թթուների ածինոէսթերների սինթեզի ուղղութամբ կատարված աշխատանքները ցույց տվեցին, որ այդ միացությունները տեղական անզգայացնող հատկությունների հետ մեկտեղ ունեն նաև սրտչակի խոլինոլիտիկ ակտիվություն: Ծույց է տրված նաև, որ ազդեցության ուղղությունը, ակտիվության աստիճանը և առարկականությունը նշանակալից չափով պայմանավորված են օգտագործված ածինոպիրտների բաղադրությունից և կառուցվածքից:

Հետաքրքիր էր ուսումնասիրել ցիկլի բաղադրության մեջ մտնող ազոտի ազդեցությունը p -ալկոքսիբենզոական թթուների խոլինոլիտիկ ազդեցության վրա: Այդ նպատա-

կով սինթեզել ենք *p*-մեթոքսի, *p*-էթոքսի, *p*-պրոպոքսի, *p*-իզոպրոպոքսի, *p*-իզոամի-
լոքսի և *p*-նորամիլոքսի բենզոական թթուների *α*-մեթիլ, *α*, *α*-դիմեթիլ, *α*,*β*-դիմեթիլ և *β*,
β-դիմեթիլ-*γ*-(N-սիպերիդինո) պրոպիլ էսթերները: Նրանց խոլինոյիտիկ հատկություն-
ները փորձարկելու համար ստացված են նաև այդ ամինոէսթերների ջրում լուծելի աղերը՝
բորհիդրատները, յոդմեթիլատները և յոդէթիլատները:

Սինթեզված միացությունների ֆորմուլաները և ֆիզիկո-քիմիական մի քանի հաս-
տույթներ բերված են աղյուսակում:

Ֆարմակոլոգիական հետազոտությունների արդյունքները կհրատարակվեն առան-
ձին:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян, А. Н. Оганесян, М. Т. Гри-
горян, ДАН АрмССР, т. XVIII, 1, 7 (1954), т. XVIII, 2, 39 (1954); т. XVIII, 3, 75
(1954); т. XVIII, 4, 105 (1954); т. XXIV, 3, 105 (1957).