

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, академик АН Армянской ССР, О. Л. Мнджоян и
 О. Е. Гаспарян

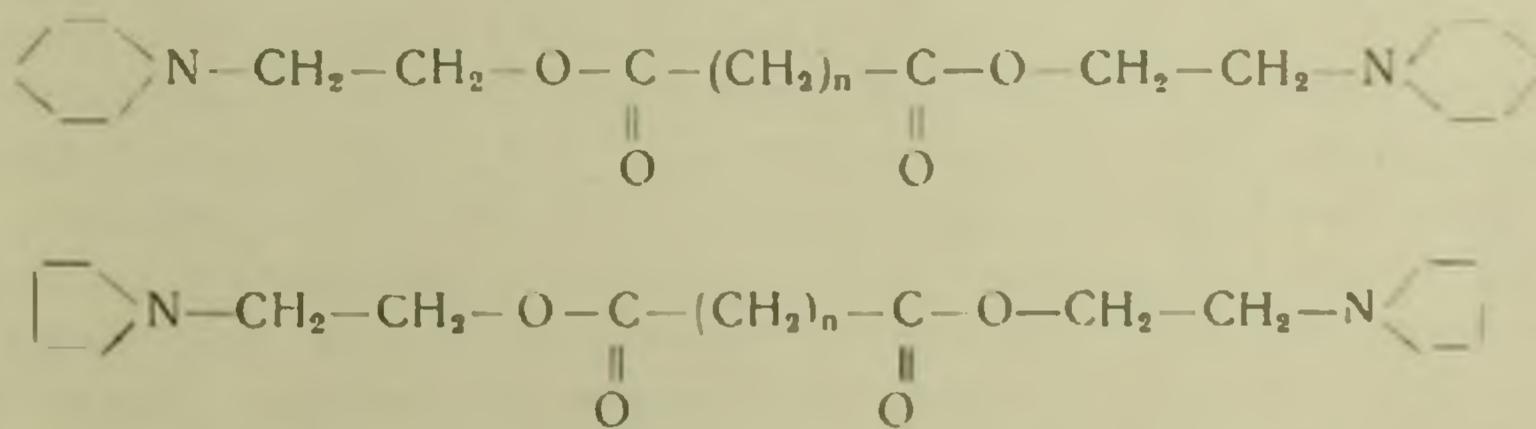
Исследование в области производных двухосновных
 карбоновых кислот

Сообщение XX. Пиперидил- и пирролидилэтиловые эфиры некоторых
 двухосновных карбоновых кислот

(Представлено 9. VII. 1958)

Как ранее сообщалось нами ⁽¹⁾, рассмотрение материалов по вопросу связи между строением и фармакологическими свойствами аминоэфиров—производных двухосновных карбоновых кислот, показывает, что величина, состав и строение алкильных радикалов, стоящих у азотов, отчетливо влияет на активность соединений. Наблюдаются случаи, когда в зависимости от небольших изменений алкильных радикалов как, например, переход от метила к этилу, меняется не только сила действия, но и его направление. Это обстоятельство служило основой для исследования влияния замены третичных аминов с алкильными радикалами на амины гетероциклического ряда.

В настоящем сообщении приводятся данные по синтезу некоторых пиперидил- и пирролидилэтиловых эфиров двухосновных карбоновых кислот:



Как известно, подобное замещение третичных аминов на гетероциклические в ряду других аминоэфиров часто приводит к более глубоким изменениям, чем это имеет место при замене у третичного азота одних алифатических радикалов на другие.

Синтез аминоэфиров осуществлен взаимодействием пиперидил-в-пирролидилэтанолов с хлорангидами соответствующих дикарбоновых кислот в среде абсолютного бензола.

Действием пиперидина на этиленхлоргидрин был получен пиперидилэтанол по методу Вассалиадеса (2). Получение пирролидилэтанола осуществлено взаимодействием дибромбутана и моноэтаноламина в присутствии едкого кали в среде этилового спирта с выходами от 40 до 48%.

Полученные аминоэфиры, некоторые физико-химические константы которых приведены в таблице, представляют собой высококипящие маслообразные жидкости, хорошо растворимые в органических растворителях.

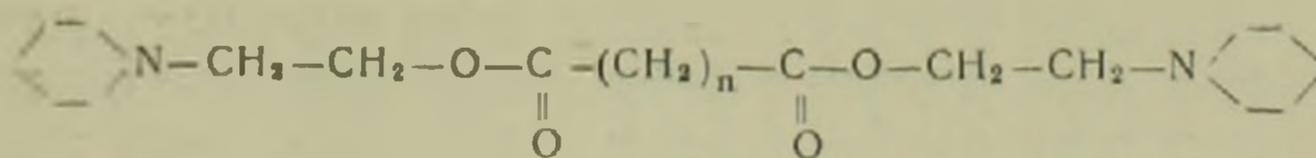
Для фармакологических исследований были приготовлены воднорастворимые соли—хлоргидраты, оксалаты, иодметилаты и иодэтилаты. Данные предварительных фармакологических испытаний четвертичных солей этих аминоэфиров показывают высокую курареподобную активность некоторых представителей этого ряда соединений. Данные подробных биологических исследований будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть. Пирролидилэтанол. В 0,5-литровую колбу, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой и капельной воронкой, помещалось 10 г (0,46 моля) дибромбутана, растворенного в 200 мл абсолютного этилового спирта. К нему же прибавлялось 58 г свежеперегнанного моноэтаноламина. Смесь при перемешивании кипятилась на масляной бане (температура бани 110—120°) в течение 2—3 часов, после чего было прибавлено 56 г (1 моль) порошкообразного едкого кали и кипячение продолжалось еще 6—8 часов. После охлаждения образовавшийся бромистый калий отфильтровывался. Фильтрат подвергался фракционировке из колбы Клайзена с дефлегматором (высотой 30 см). При этом была отобрана фракция, кипящая при 156—180°/680 мм. После повторной перегонки температура кипения 175—180°/680 мм. Выход 15 г или 48% теоретического количества.

Пиперидил- и пирролидилэтиловые эфиры двухосновных карбоновых кислот. К охлажденному льдом с солью раствору 10 г хлорангида кислоты в абсолютном бензоле прибавлялся из капельной воронки бензольный раствор аминспирта (20%-ный избыток). Смесь оставлялась на ночь и затем нагревалась при 100—110° в течение 8—12 часов. После охлаждения продукт реакции обрабатывался насыщенным раствором карбоната калия и выделившийся при этом бензольный слой отделялся, а остаток экстрагировался бензолом. После высушивания и отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме. Выходы аминоэфиров составляют от 40 до 70% теоретического количества.

Выводы. 1. Взаимодействием дибромбутана и моноэтаноламина в среде абсолютного этилового спирта и при присутствии едкого кали получен пирролидилэтанол с выходом от 40 до 48%.

Таблица 1



n	Выход в %	Температура кипения в °С	Давление в мм	M	d_4^{20}	n_D^{20}	MRЭ		Общая формула	Анализ в %						Температура плавления солей в °С	
							вычислено	найдено		С		Н		N		Оксалатов	Подметилатов
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		
2	27,3	192—193	1	340,4	1,0682	1,4870	92,11	91,66	$\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{N}_2$	63,52	63,33	9,41	9,47	8,02	8,21	183—184	181—182
3	56,5	205—206	2	354,4	1,0479	1,4835	96,73	96,69	$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2$	64,40	64,67	10,11	9,51	7,91	7,79	158—160	125—127
4	56,2	214—215	3	368,5	1,0097	1,4800	101,34	103,67	$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2$	65,21	65,52	9,78	9,59	7,60	7,32	111—112	151—152
5	80	201—203	1	382,5	1,0268	1,4848	105,96	106,72	$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2$	65,96	66,05	9,94	9,83	7,32	7,29	125—126	—
6	60	204—205	1	396,5	1,0128	1,4852	110,50	112,22	$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{N}_2$	66,66	66,78	10,10	9,84	7,07	6,83	135—136	—
7	50	239—240	2	410,4	1,0018	1,4800	115,20	116,54	$\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_2$	67,31	67,49	10,24	10,19	6,82	7,02	103—104	—
8	70	235—236	1	424,6	1,0063	1,4805	119,82	119,97	$\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_2$	67,92	68,02	10,37	10,09	6,60	6,48	160—161	—

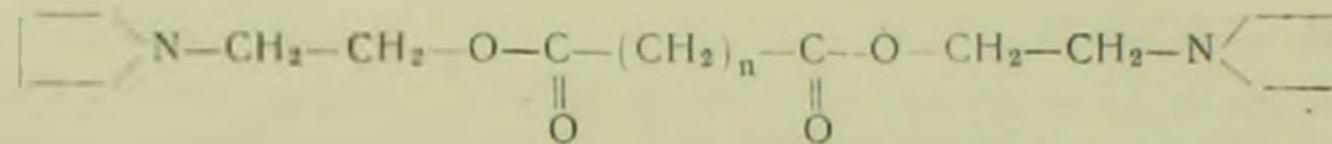


Таблица 2

№	Выход в %	Температура кипения в °С	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		Общая формула	А н а л и з в %						Температура плавления оксалатов °С
							вычислено	найдено		С		Н		N		
										найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
2	28,5	198—200	3	312,4	1,1015	1,4870	82,87	81,56	C ₁₆ H ₂₈ O ₄ N ₂	61,53	61,22	8,94	8,76	8,97	8,95	155—156
3	53	195—196	2	326,4	1,0607	1,4775	87,49	87,03	C ₁₇ H ₃₀ O ₄ N ₂	62,56	62,72	9,20	9,60	8,70	8,58	155—156
4	57,1	194—195	1	340,4	1,0479	1,4815	92,11	92,40	C ₁₈ H ₃₂ O ₄ N ₂	63,52	63,24	9,41	9,72	8,39	8,23	169—170
5	45,6	215—217	5	354,4	1,0428	1,4795	96,79	96,50	C ₁₉ H ₃₄ O ₄ N ₂	64,40	64,60	9,60	9,37	8,00	7,93	151—152
6	48	198—200	1	368,4	1,0347	1,4795	101,34	101,64	C ₂₀ H ₃₆ O ₄ N ₂	65,21	65,40	9,78	9,51	7,38	7,61	154—155
7	59,3	218—220	2	382,5	1,0220	1,4760	105,96	105,56	C ₂₁ H ₃₈ O ₄ N ₂	65,70	65,52	9,94	9,59	7,53	7,32	145—146
8	42,4	225—227	2	396,5	1,0148	1,4770	110,58	110,41	C ₂₂ H ₄₀ O ₄ N ₂	65,96	65,83	9,94	9,64	7,03	7,07	147—148

2. Действием пиперидил- и пирролидиламиноэтанола на хлоран- тидриды семи двухосновных карбоновых кислот были получены соот- ветствующие аминоэфирь.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Օ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ ԵՎ Օ. Ե. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

Հետազոտություններ կերկնիմբուսի կարբոնաթթուների սածանցյալների բնագույնում

Հաղորդում XX: Մի քանի կերկնիմբուսի կարբոնաթթուների պլայերիդիլ ու
պիրրոլիդիլէթիլ էսթերները

Ինչպես արդեն նշված է եղել նախորդ հաղորդումներից մեկում մի քանի կերկ- նիմբուսի կարբոնաթթուների ամինոէսթերների բիմիական կառուցվածքի և նրանց ֆարմակոլոգիական ազդեցության կապին վերաբերող տվյալներն ասում են այն մասին, որ ազոտի ատոմների մոտ կանգնած ռադիկալների բաղադրությունն ու կառուցվածքը հանդիսանում են կարևոր մոմենտներից մեկը, նրանց ակտիվության բարձրացման կամ նվազեցման համար:

Այսպես օրինակ՝ ազոտի ատոմների մոտ կանգնած ալիլիլ ռադիկալների մեծացումը մեթիլից մինչև էթիլը կախված մոլեկուլի մնացած մասի բաղադրությունից, երբեմն տանում է զեպի միացության ակտիվության բարձրացումը, իսկ երբեմն էլ ընդհակառակը հանգեցնում է ակտիվության իջեցման:

Ի նկատի ունենալով այս հանդամանքը և նստակ ունենալով պարզելու ֆարմա- կոլոգիական ազդեցության փոփոխությունները, կերկնիմբուսի կարբոնաթթուների դիալ- իլիլամինոալիլ էսթերների դիալիլ ամինային խմբերը ցիկլիկ ամինների փոխարինելիս, սինթեզված են եղել պլայերիդիլ ու պիրրոլիդիլէթիլ էսթերներ կերկնիմբուսի կարբոնա- թթուների (սկսած սսթաթթվից մինչև սերացինաթթու):

Ամինոէսթերների սինթեզն իրականացվել է պլայերիդիլ ու պիրրոլիդիլէթանոլների և համապատասխան թթուների բյուրանիդրիդների փոխազդեցության ճանապարհով: Նրանք իրենցից ներկայացնում են բարձր եռման աստիճան ունեցող յուղանման ճեղուկ- ներ և լավ լուծվում են օրգանական լուծիչներում:

Նրանց մի քանի ֆիզիկա-բիմիական հաստատունները բերվում են աղյուսակում:

Ըստ նախնական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների տվյալների այս ամինոէսթերների չորրորդային ամինիակային ազերից մի քանիսը ցուցաբերում են բարձր կուրարենման ակտիվություն:

Բիոլոգիական ազդեցության մանրամասն ուսումնասիրությունների արդյունքները հաղորդվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА — ԿՐԻԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Синтез дитилина и некоторых его анало- гов, Ереван, 1957, стр. 20. ² К. Вассалиадес, Bull. Soc. Chem. (France), 6, 4, 5, 1131 (1937).