

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

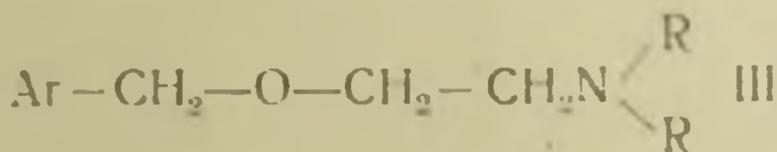
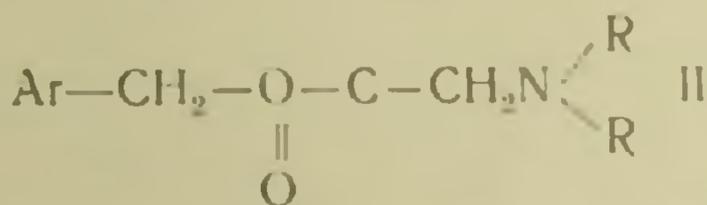
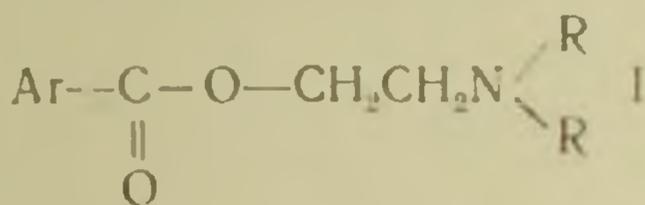
А. Л. Миджоян, академик АН Армянской ССР, Г. Т. Татевосян,
 С. Г. Агбалян и Р. Х. Бостанджян

Исследование в области простых аминоэфиров

Сообщение II. Синтез β-диалкиламиноэтиловых эфиров β,β,β-трехзамещенных
 этиловых спиртов.

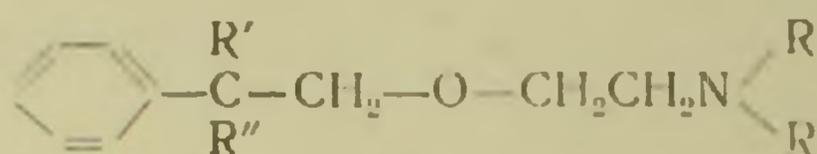
(Представлено 1. VIII. 1959)

Хорошо известна фармакологическая активность аминоэфиров различных органических кислот (I), а также некоторых изомерных им по структуре эфиров аминокислот (II). Некоторые простые аминоалкиловые эфиры (III), соответствующие по структуре активным холинотикам, например, аминоэфирам дифенилуксусной и бензиловой кислот, также обладают биологической активностью (I)

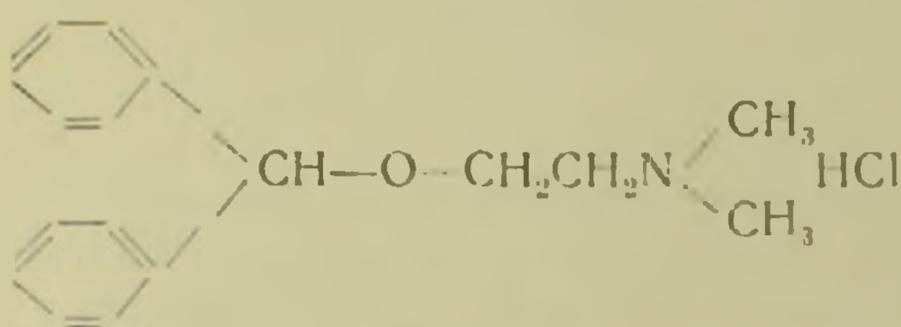


Вероятно сходством структур всех трех классов соединений (одинаковый углеродный скелет) и обусловлена их фармакологическая активность. Необходимо отметить, что аминоэфиры, простые аминоалкиловые эфиры и эфиры аминокислот синтезированы из крайне различных кислотных и спиртовых компонентов. Они содержат, несмотря на одинаковый углеродный скелет, разнообразные функциональные группы, наличием которых в молекуле определяются растворимость, основность, гидролизуемость и другие физико-химические свойства. Поэтому замена группы C=O в аминоэфирах на метиленовую (простые эфиры) может вызвать определенные изменения некоторых свойств препаратов, при сохранении их общебиологической ценности.

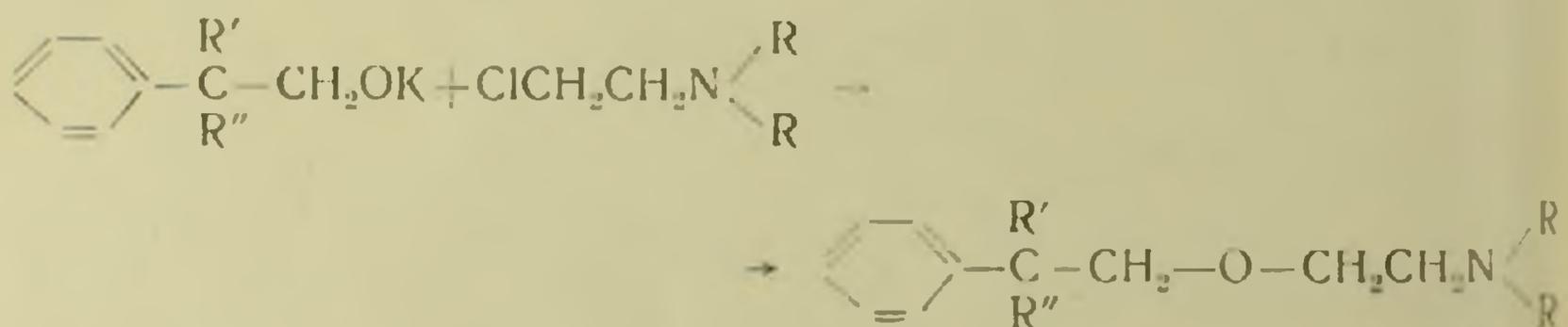
Продолжая наши исследования в области аминоэфиров трехзамещенных уксусных кислот, мы синтезировали диалкиламиноэтиловые эфиры β, β, β -трехзамещенных этиловых спиртов, представляющие собою ранее синтезированные диалкиламиноэтиловые эфиры диалкилфенил- и дифенилалкилуксусных кислот, в которых группа CO заменена метиленовой (²).



Литературные данные позволяют предполагать, что биологическая активность синтезированных соединений представит определенный интерес. В частности, заслуживает внимания структурное сходство синтезированных нами аминоэфиров с активными противогистаминными препаратами, например, бенадрилом.

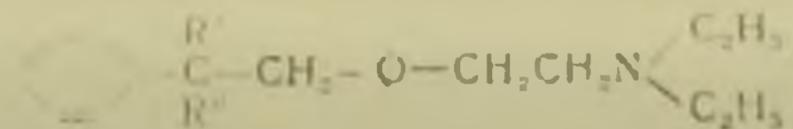


Для получения вышеприведенных соединений алкоголяты β, β, β -диалкилфенил- и β, β, β -дифенилалкилэтанола, синтезированных ранее нами, конденсировались с диалкиламиноэтилхлоридами (³).

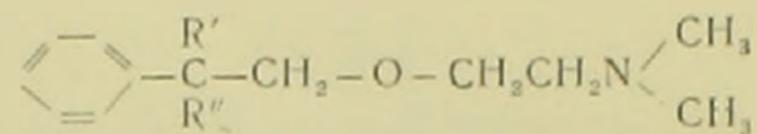


Металлический натрий реагирует с β -трехзамещенными этиловыми спиртами чрезвычайно трудно. Даже с металлическим калием в среде кипящего абсолютного бензола образование алкоголята происходит за 15—20 часов. При применении абсолютного толуола время образования алкоголята сокращается, причем замечено, что спирты с меньшими углеводородными радикалами реагируют в тех же условиях гораздо быстрее.

Синтезированные эфиры охарактеризованы в виде хлоргидратов и четвертичных аммониевых солей.



R	R''	Выход в %	Точка кипения в °С	Давление в м.м	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		Анализ в %						Температура плавления солей в °С		
							вычислено	найдено	N		C		H		хлоргидратов	йодметилатов	йодэтилатов
									вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено			
CH ₃	CH ₃	66,3	135—140	4—5	0,9282	1,4865	78,01	77,15	5,61	5,60	77,05	76,94	10,91	10,89	104	106	90
CH ₃	C ₂ H ₅	65,7	140—142	1	0,9266	1,4865	82,68	81,68	5,32	5,04	77,51	77,28	11,07	10,97	—	—	84—85
CH ₃	C ₃ H ₇	60,0	146—150	1	0,9207	1,4866	87,30	86,59	5,05	4,88	77,93	77,55	11,30	11,12	70	—	98—100
CH ₃	C ₄ H ₉	50,0	150—168	3—4	0,9147	1,4860	91,92	91,45	4,81	4,76	78,31	79,09	11,41	10,71	—	—	—
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	57,8	144—147	1	0,9105	1,4858	87,30	87,15	5,05	5,38	77,93	78,24	11,30	11,33	96—98	—	—
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	54,6	162—168	1	0,9080	1,4850	91,92	91,99	4,81	4,49	78,31	78,33	11,41	11,34	—	—	—
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	65,7	198—200	3—4	0,9181	1,4895	96,51	96,11	4,58	4,51	78,65	78,02	11,55	11,45	—	—	—
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	63,0	180—182	5	0,9148	1,4840	96,54	95,63	4,58	4,87	78,65	79,01	11,55	11,82	97—98	126—127	—
C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	72,0	151—157	1	0,9218	1,4830	101,16	98,96	4,38	4,49	78,96	79,21	11,67	10,48	—	—	—
C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	63,6	178—182	2	0,9084	1,4850	105,77	105,24	4,20	4,21	79,21	79,02	11,71	11,30	—	—	—
CH ₃	C ₆ H ₅	52,0	195—200	1	1,0309	1,5385	97,56	97,57	4,49	4,30	80,99	80,63	9,38	9,39	142	116—117	122—123
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	53,6	186—189	1	0,9934	1,5366	101,17	102,29	4,30	3,99	81,17	80,96	9,60	9,76	111	96—97	93—99
C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	50,5	202—207	4	0,9830	1,5332	106,79	107,22	4,16	3,86	81,36	81,11	9,79	9,54	64—67	133	—
C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	51,7	190—195	1	0,9887	1,5300	111,41	110,46	3,96	4,08	81,52	81,70	9,98	9,97	76	119	—



R	R'	Выход в %	Точка кипения в °C	Давление в мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		Анализ в %						Температура плавления солей в °C		
							N		C		H		хлоргидратов	йодметилатов	йодэтилатов		
							вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено				вычислено	найдено
CH ₃	CH ₃	67,8	110—113	3	0,9709	1,5065	68,36	67,77	6,33	6,15	75,98	75,60	10,47	10,54	123	134	93—95
CH ₃	C ₂ H ₅	50,5	118—125	1	0,9550	1,4930	74,45	74,62	5,95	5,80	76,56	75,59	10,70	10,56	—	92—94	—
CH ₃	C ₃ H ₇	58,3	140—143	4	0,9387	1,4890	78,07	76,67	5,61	5,34	77,05	77,21	10,91	10,79	—	—	—
CH ₃	C ₄ H ₉	65,4	129—135	1—2	0,9513	1,5020	82,69	81,74	5,32	5,67	77,51	77,22	11,09	10,71	—	—	—
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	61,7	132—135	1	0,9526	1,5060	78,07	77,79	5,61	5,43	77,05	77,27	10,91	10,69	—	—	—
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	63,1	145—146	3	0,9380	1,4908	82,69	81,30	5,32	5,27	77,51	77,79	11,09	11,18	—	—	—
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	64,5	149—153	1—2	0,9389	1,4995	86,97	86,80	5,05	5,15	77,93	77,19	11,30	11,54	—	—	—
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	60,0	160—167	5	0,9431	1,4880	86,97	84,72	5,05	4,80	77,93	77,70	11,30	10,94	—	—	—
C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	67,8	147—152	1	0,9333	1,4860	91,92	89,66	4,81	4,82	78,31	78,46	11,41	11,55	—	—	—
C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	61,1	190—193	7	0,9287	1,4960	96,54	96,25	4,58	4,21	78,65	79,85	11,55	11,30	—	—	—
CH ₃	C ₆ H ₅	50,5	160—165	1	1,0387	1,5435	88,32	86,06	4,52	4,85	80,52	80,85	8,89	9,20	144	169	104—105
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	40,9	170—175	1	1,0181	1,5505	92,94	93,13	4,71	5,03	80,64	80,86	9,15	9,04	136	142	—
C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	54,0	180—182	2	1,0004	1,5404	97,56	97,73	4,49	4,29	80,99	81,22	9,38	9,25	122	146	97
C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	41,7	208—212	6	1,0114	1,5427	101,39	93,2	4,30	4,02	81,17	81,19	9,69	9,29	127	104	97—99

Экспериментальная часть. Диалкиламиноэтиловые эфиры 3,3-диалкилфенил- и 3,3-дифенилалкилэтанола. В колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой и капельной воронкой, помещают 0,05 моля 3,3, 3-трехзамещенного этилового спирта, растворенного в 75 мл абсолютного толуола. Быстро вносят в колбу 2 г металлического калия, нарезанного мелкими кусочками. Смесь кипятят 2—8 часов, до полного растворения калия. Немного охладив колбу (толуол не должен кипеть) прибавляют через капельную воронку 0,06 моля диалкиламиноэтилхлорида. Реакция сильно экзотермична. Почти сразу же выпадает осадок хлористого калия. Для завершения реакции смесь кипятят еще 4—6 часов. Охлажденную смесь сливают на воду, экстрагируют дважды эфиром, эфирно-толуольные экстракты промывают избытком 10% соляной кислоты. Аминоэфир выделяют из солянокислых растворов содой, затем экстрагируют его в несколько приемов 250 мл эфира. Эфирные экстракты высушивают над прокаленным сульфатом натрия, остаток после отгонки эфира перегоняют в вакууме.

Полученные аминоэфиры—высококипящие жидкости, окрашенные в светло-желтые тона, иногда имеют приятный запах.

Выходы и физико-химические свойства полученных соединений приведены в таблицах.

Хлоргидраты аминоэфиров получены действием на их эфирные растворы сухого хлористого водорода, растворенного в эфире. Хлоргидраты представляют собою белые кристаллические вещества, однако многие из них сильно гигроскопичны, вследствие чего выпадают в виде масел.

Четвертичные соли получены действием йодистого метила и подистого этила на эфирные растворы аминоэфиров. Соли выкристаллизовываются из эфира, часть выпадает в виде тяжелых масел.

Выводы. Конденсацией алкоголятов 3, 3, 3-трехзамещенных этиловых спиртов с диалкиламиноэтилхлоридами синтезирован ряд новых аминоэфиров, интересных в аспекте их биологической активности.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄԱՋՈՅԱՆ, Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ, Ս. Գ. ԱՂԲԱԼՅԱՆ ԵՎ Ռ. Խ. ԲՈՍՏԱՆՋՅԱՆ

Հետազոտությունն հասարակամիջոցների բնագավառում

Հաղորդում II: 3, 3, 3-Նուտեղսկալված էրիլ սպիրտների 3-դիալիլամինների օրինակները

Որոշ ամինալիլի էթերներ, որոնք կառուցվածքով համապատասխանում են ալիլիկ օրինակներին, ինչպես օրինակ դիֆենիլ բացախաթթվի և բենզիլաթթվի ամինաէթերները, նույնպես ստացված են բիոլոգիական ալիլիկությամբ:

Եւրոպականի մեր հետազոտութիւնները հասկանալի մտայնութիւններէ ունի
հակաբերանի բնագոյնում, մեր սինթեզի ենթ. չ. նաեւ հասկանալի միջ-պիտանի
զիւզիւ միջնակի հիւրները որոնք իրենցից ներկայացնում են նախկինում մեր կողմից
միջ-սինթեզի միջնակի և զիւզիւ-պիտանի միջնակի միջնակի միջնակի
հիւրները, որոնց Ս. Օ. իւր միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի:

Ս. Օ. իւր միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի
նմանութիւնը հակաբերանի միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի
միջնակի են մեր կողմից նախորդ ստացում չ. չ. նաեւ հասկանալի միջ-պիտանի
պիտանի միջնակի և զիւզիւ-պիտանի միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի:

Ստացում միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի
միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի միջնակի:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

՝ Ս. Գ. Кузнецов, Э. И. Бобышева. ЖОХ, 28, 521 (1958). ՝ Ա. Լ. Անտոնով,
Գ. Կ. Կապուսով, Ս. Գ. Ալբալան, ДАН АрмССР, XXV, № 1-11 (1957). ՝ Ա. Լ. Անտոնով,
Գ. Կ. Կապուսով և Ս. Գ. Ալբալան, ДАН АрмССР — в печати.

