

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

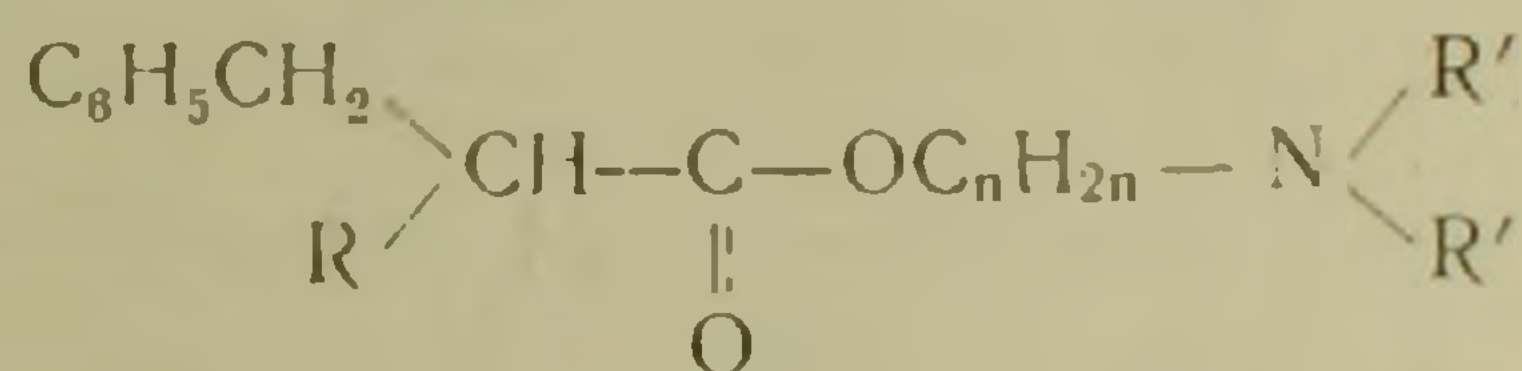
А. Л. Мнджоян, академик АН Армянской ССР, О. Л. Мнджоян и А. Н. Григорян

Исследование в области производных замещенных
 уксусных кислот

Сообщение XXII. Некоторые диалкиламиноалкиловые эфиры бензил-алкил
 и дибензилуксусных кислот

Настоящая работа является частью программы ^(1,2) исследований в области аминоэфиров замещенных уксусных кислот, предусматривающей изучение влияния на спазмолитическую активность изменения состава и строения аминоспиртовой части молекулы аминоэфиров бензил-алкил и дибензилуксусных кислот.

С этой целью синтезированы соединения следующей общей формулы:



Замещенные уксусные кислоты получались из соответствующих малоновых и ацетоуксусных эфиров. β,β и α,β -диметил- γ -диалкиламинопропанола синтезировались реакцией Манниха из метилэтилкетона и соответственно изобутилового альдегида. α,α -Диметил- γ -диалкиламинопропанола получены взаимодействием метил, β -диалкиламиноэтил-кетонов с метилмагнийбромидом ⁽³⁾. Реакцией хлорангидридов указанных кислот и аминоспиртов в среде абс. бензола получены аминоэфиры, которые вместе с их основными физико-химическими константами и выходами сведены в табл. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

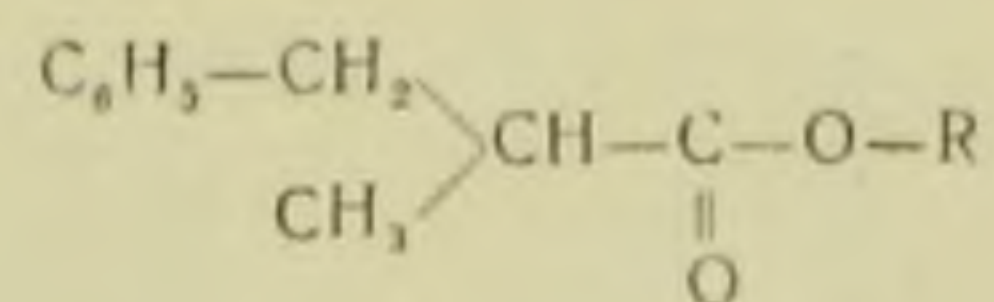
Предварительные фармакологические исследования хлоргидратов синтезированных соединений свидетельствуют о спазмолитическом и сосудорасширяющем действии этих соединений.

Экспериментальный анализ произведен сотрудниками аналитического отдела ИТОХ С. Н. Тонаканян и Р. А. Мегроян.

Экспериментальная часть. В качестве примера приводится получение α,β -диметил- γ -диэтиламинопропилового эфира этилбензилуксусной кислоты.

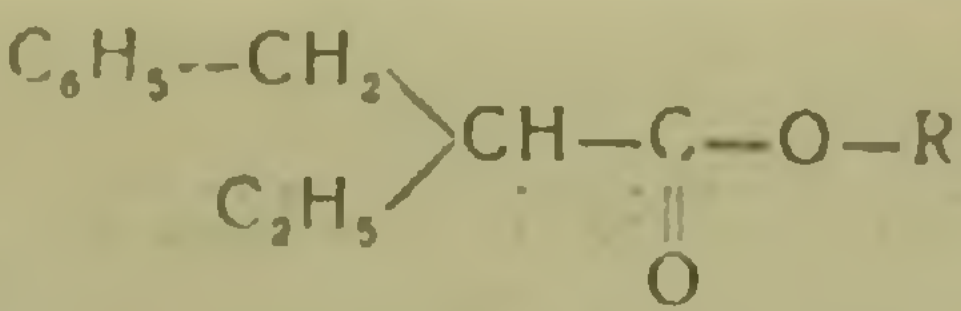
К раствору 12 г хлорангидрида этил-бензилуксусной кислоты в 25 мл абсолютного бензола при охлаждении льдом и солью добавлялся

Таблица 1

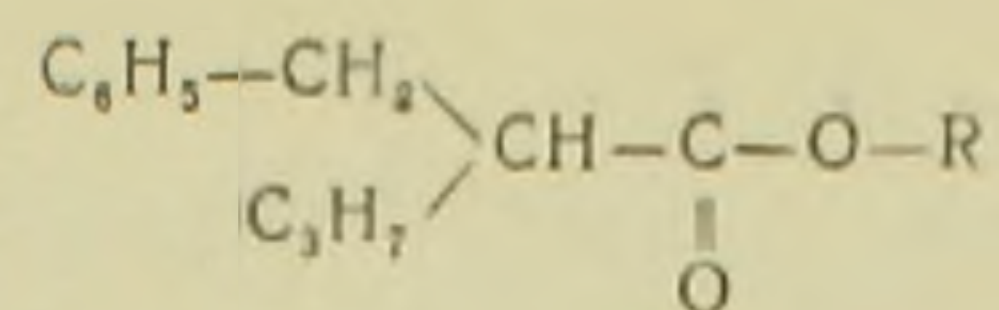


R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з в %					
						вычислено	найдено	С		Н		N	
								вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	74,0	130—132	1	0,9681	1,4820	82,69	81,68	73,64	73,45	9,74	9,46	5,01	4,94
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	70,0	133—135	1	0,9586	1,4850	91,93	91,32	74,75	74,93	10,13	10,08	4,59	4,80
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	80,0	130—132	1	0,9582	1,4810	82,69	82,35	73,64	73,43	9,74	9,90	5,01	5,00
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	78,0	124—125	0,5	0,9506	1,4800	91,93	91,28	74,75	74,47	10,13	10,04	4,59	4,51
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}-\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}-$	75,0	125—127	0,5	0,9586	1,4810	82,69	82,35	73,64	73,49	9,74	9,89	5,01	4,82
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}-\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}-$	65,0	120—130	0,5	0,9879	1,5110	91,93	92,62	74,75	74,56	10,13	9,73	4,59	4,92

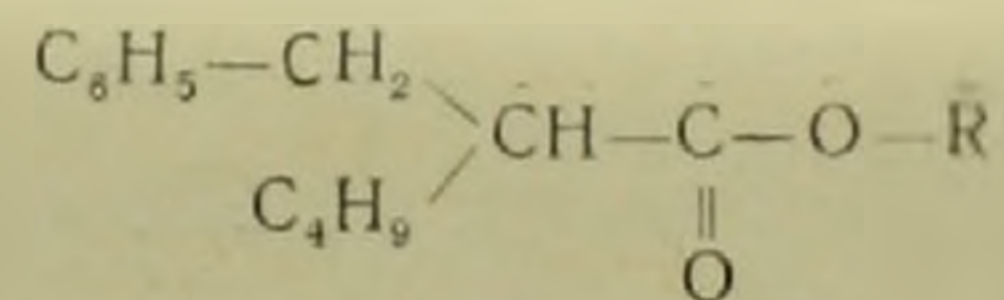
Таблица 2



R	Выход в %	Т. кип. в °C	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з в %					
						вычислено	найдено	C		H		N	
								вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{ > N---CH}_2\text{---CH}_2\text{---C---} \\ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	70.0	136—138	1	0.9635	1.4895	87.317	87.371	74.23	74.30	9.96	9.73	4.85	4.81
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{ > N---CH}_2\text{---CH}_2\text{---C---} \\ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	70.0	134—136	0.5	0.9733	1.4990	96.553	96.383	75.23	74.93	10.34	9.74	4.32	4.38
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{ > N---CH}_2\text{---C---CH}_2\text{---} \\ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	84.2	125—126	0.5	0.9671	1.4860	87.317	86.515	74.23	74.93	9.96	10.01	4.91	4.81
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{ > N---CH}_2\text{---C---CH}_2\text{---} \\ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	75.0	138—140	0.5	0.9618	1.4880	96.553	95.698	75.23	75.37	10.34	10.24	4.58	4.33
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{ > N---CH}_2\text{---CH---CH---} \\ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	85.0	125—126	0.5	0.9636	1.4865	87.317	88.420	74.23	74.48	9.96	10.20	4.92	4.81
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{ > N---CH}_2\text{---CH---CH---} \\ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	85.0	141—142	0.5	0.9512	1.4840	96.553	96.090	75.23	75.34	10.34	10.44	4.24	4.33

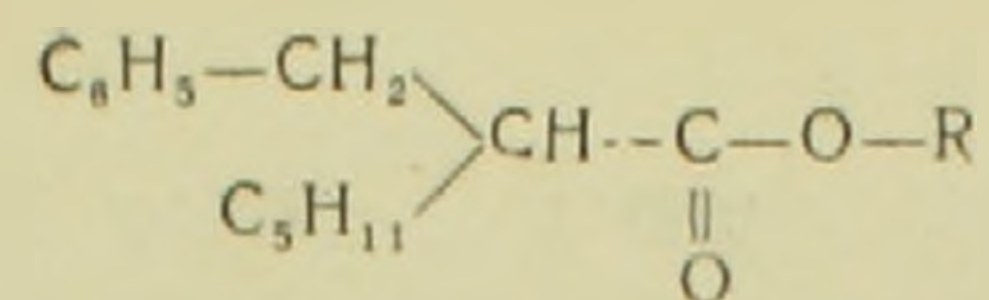


R	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з в %					
						вычислено	найдено	С		Н		N	
								вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$	62,0	140—143	2	0,9622	1,4710	91,834	88,72	74,75	74,45	10,16	9,97	4,59	4,82
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$	65,8	131—134	0,5	0,9683	1,4815	101,07	98,00	75,07	76,42	10,51	10,04	4,50	4,48
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	75,0	150—153	1	0,9570	1,4670	91,834	88,56	74,75	74,68	10,16	10,49	4,59	5,02
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	81,8	158—160	1	0,9519	1,4660	101,07	97,022	75,07	74,78	10,51	10,42	4,50	4,32
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	84,3	138—140	1	0,9562	1,4670	91,834	88,63	74,75	74,45	10,16	10,01	4,59	4,54
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	83,7	133—135	0,5	0,9528	1,4650	101,070	96,76	75,07	75,62	10,51	10,65	4,50	4,60

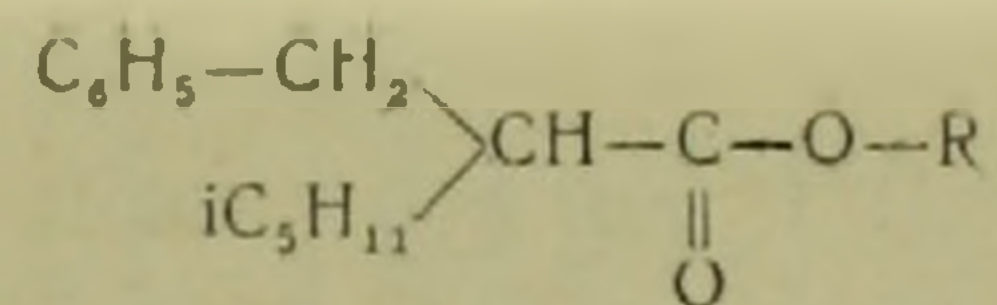


R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MRD		А н а л и з в %					
						вычислено	найдено	C		H		N	
								вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$	77,0	139—141	2	0,9870	1,4870	105,78	102,06	75,23	76,09	10,34	9,95	4,38	4,08
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$	78,0	166—168	2	0,9738	1,4780	105,78	102,06	76,05	76,29	10,66	10,89	4,03	4,18
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	79,0	162—163	2	0,9545	1,4660	96,55	92,69	75,23	75,65	10,34	10,57	4,38	4,42
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	81,0	166—167	2	0,9474	1,4662	105,78	101,63	76,05	75,94	10,66	10,80	4,03	4,13
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	78,0	152—153	2	0,9630	1,4820	96,55	94,57	75,23	75,09	10,34	10,30	4,38	4,17
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	84,0	156—157	2	0,9529	1,4670	105,78	101,19	76,05	75,99	10,66	10,67	4,03	4,36

Таблица 5

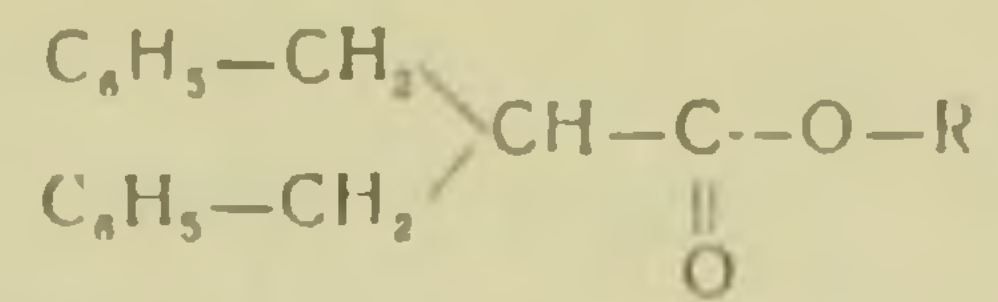


R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з в %					
						вычислено	найдено	C		H		N	
								вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}$	78.0	164—166	2	0.9414	1.4815	101.17	100.90	75.97	75.79	10.51	10.38	4.20	4.07
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}$	69.0	155—157	1	0.9451	1.4868	110.30	109.98	76.45	76.23	10.80	10.44	3.87	3.98
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	80.0	162—163	2	0.9335	1.4782	101.17	101.16	75.97	75.76	10.51	10.37	4.20	4.03
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	76.0	163	1	0.9282	1.4782	110.30	110.21	76.45	76.50	10.80	10.74	3.87	4.06
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-$	78.0	167—168	1—2	0.9348	1.4800	101.17	101.34	75.97	75.35	10.51	10.50	4.20	4.20
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-$	74.0	164—165	1	0.9287	1.4780	110.30	110.20	76.45	76.34	10.80	10.50	4.20	4.11



R	Выход %	Температура кипения в °C	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MRD		А н а л и з в %					
						вычислено	найдено	С		Н		N	
								вычис-лено	найдено	вычис-лено	найдено	вычис-лено	найдено
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$	78,0	155—157	2	0,9423	1,4730	101,17	99,28	75,97	75,90	10,51	10,23	4,20	4,32
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$	76,0	153—155	1	0,9566	1,4770	110,40	106,79	76,45	76,39	10,80	10,49	3,87	4,11
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	79,5	180—182	2	0,9390	1,4640	101,17	98,36	75,97	75,90	10,51	10,66	4,20	3,98
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	78,0	184—185	2	0,9319	1,4650	110,40	107,25	76,45	76,60	10,80	11,16	3,87	4,06
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	75,0	174—176	2	0,9412	1,4672	101,17	98,35	75,97	75,49	10,51	10,42	4,20	4,25
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	77,4	178—180	2	0,9249	1,4670	110,40	108,46	76,45	76,24	10,80	10,44	3,87	3,99

Таблица 7



R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з в %					
						вычислено	найдено	C		H		N	
								вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right. - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	70,0	188—180	1	1,037	1,5150	106,80	102,81	78,21	78,16	8,78	8,64	3,96	4,25
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right. - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	72,0	190—192	1	1,0421	1,5280	113,04	112,84	78,71	78,70	9,18	8,96	3,67	3,23
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right. - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \text{CH}_3 \end{array} - \text{CH}_2 -$	74,3	194—195	1	1,0104	1,5000	106,80	104,06	78,21	78,37	8,78	9,02	3,96	3,89
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right. - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \text{CH}_3 \end{array} - \text{CH}_2 -$	75,6	198—200	1	1,007	1,5010	113,04	111,76	78,74	78,72	9,18	9,11	3,67	3,49
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right. - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH} \\ \text{CH} \end{array} - \begin{array}{c} \text{CH} \\ \text{CH} \end{array} -$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	77,2	196—197	1	1,0005	1,5090	106,80	105,57	78,21	78,04	8,78	8,98	3,96	4,28
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right. - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH} \\ \text{CH} \end{array} - \begin{array}{c} \text{CH} \\ \text{CH} \end{array} -$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	74,0	198—199	1	1,009	1,5055	113,04	112,06	78,74	78,76	9,18	8,88	3,67	3,71

раствор 15 г α,β -диметил- γ -диэтиламинопропанола в 25 мл абсолютного бензола. Реакционная смесь кипятилась в течение 6 часов, затем обрабатывалась насыщенным раствором углекислого калия и экстрагировалась бензолом. Бензольный экстракт высушивался над обезвоженным сульфатом натрия. Растворитель отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме. Т. кипения $141-142^\circ/0,5$ мм.

Выход 16 г 85% от теоретического количества.

В ы в о д ы. С целью изучения фармакологической активности, получено и охарактеризовано 42 неописанных в литературе α,β , α,α и β,β -диметил- γ -диалкиламинопровиловых эфира, дибензил- и алкил, бензилуксусных кислот.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Զ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ ԵՎ Ս. Ն. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Հետազոտությունն փոխարկված բացախաթթուների ամանցյալների բնագավառում

Հաղորդում XXII. Բենզիլ-ալկիլ և դիբենզիլբացախաթթուների մի քանի
դիալկիլամինոալկիլ էսթերները

Տվյալ աշխատանքը, որը ներկայացնում է մի քանի փոխարկված բացախաթթուների $\alpha\alpha$, α , β և $\beta\beta$ - դիմեթիլ- γ -դիալկիլամինոպրոպիլ էսթերների սինթեզի արդյունքները, պատկանում է ուսումնասիրությունների այն բնդհանուր կոմպլեքսին, որի նպատակն է պարզել փոխարկված բացախաթթուների ամինոէսթերների ամինոսպիրտային մասի բաղադրության ու կառուցվածքի ազդեցությունը՝ նրանց սպազմոլիտիկ ազդեցության փոփոխությունների տեսակետից:

Ստացված 42 ամինոէսթերները, որոնց մի քանի ֆիզիկա-քիմիական կոնստանտները բերված են աղյուսակում, սինթեզվել են համապատասխան թթուների ժլորանհիդրիդների ու ամինոսպիրտների փոխազդեցության ճանապարհով:

Ֆարմակոլոգիական նախնական ուսումնասիրությունների տվյալներն ասում են այն մասին, որ ստացված ամինոէսթերներն ուժոված են հատկապես արյունատար անոթները լայնացնող հատկությամբ:

Մանրամասն ուսումնասիրություններն տվյալները կհաղորդվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, ДАН АрмССР, XX, 1, 17 (1955). ² А. Л. Мнджоян, Г. Л. Папаян, ДАН АрмССР, XX, 2, 55 (1955). ³ А. Л. Мнджоян, В. Т. Африкян, А. Н. Оганесян, ДАН АрмССР, XXIV, 3, 105 (1957).