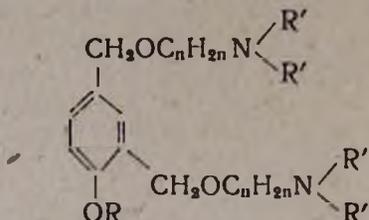


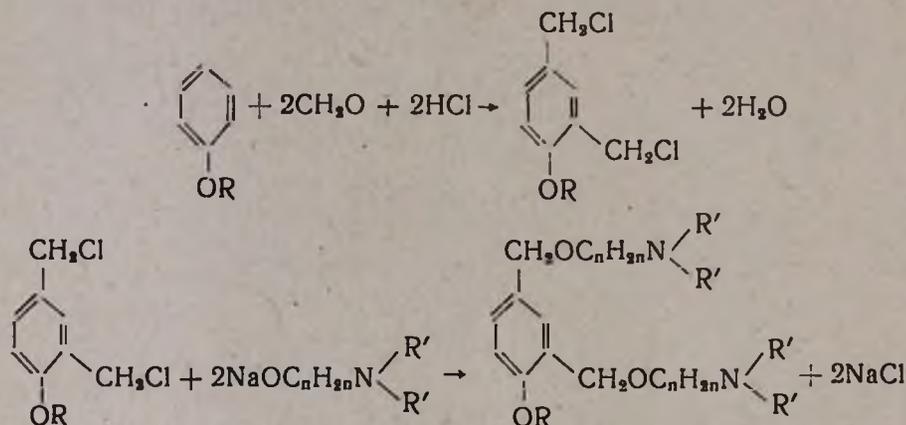
1,2,3-Три(триэтиламиноэтокси)бензолтрийодид(III) вошел в медицинскую практику под названием „флакседил“ [5].

Исследование реакции бисхлорметилирования эфиров фенола и разработка простых методов синтеза 1,3-бисхлорметил-4-алкоксибензолов[6] сделали возможным получение ряда веществ с общей формулой:



которые имеют некоторое структурное сходство с вышеуказанными соединениями и поэтому могли бы представить определенный интерес в качестве объектов исследования их курареподобных свойств. Ряд работ свидетельствует о том, что некоторые соединения этого типа проявляют также высокую антигистаминную и спазмолитическую активность [7].

Синтез этих веществ осуществлялся по следующей схеме:



где $R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{изо-C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{изо-C}_4\text{H}_9$;
 $R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $n = 2$ и 5 .

Реакция проводилась в избытке аминспирта или в толуоле, причем более целесообразно использовать последний. Для уменьшения возможности протекания побочных реакций за счет взаимодействия весьма активных хлорметильных групп с третичным азотом аминспиртов или продуктов основной реакции аминоалкоголяты натрия брались в количестве вдвое большем, чем это необходимо по уравнению реакции.

В качестве аминспиртовых компонентов нами взяты диметил-, диэтиламиноэтанола и β, β -диметил- γ -диметил-, диэтиламинопропанола. Все полученные аминоэфиры являются бесцветными или светложелтыми густыми жидкостями, хорошо растворимыми в органических растворителях.

R	R'	Выход в %	Точка кипения в °С	Давление в мм	d_4^{20}
CH ₃	CH ₃	56,3	180—183	2,5	1,0156
C ₂ H ₅	CH ₃	57,2	185—188	2,5	1,0090
C ₃ H ₇	CH ₃	56,8	190—193	2,5	0,9962
н-изо-C ₃ H ₇	CH ₃	59,3	180—183	2	0,9913
C ₄ H ₉	CH ₃	58,4	208—211	3	1,0038
н-изо-C ₄ H ₉	CH ₃	58,6	185—187	2	0,9798
CH ₃	C ₂ H ₅	59,5	215—220	3	0,9988
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	60,2	220—223	3	0,9875
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	61,3	223—227	3	0,9742
н-изо-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	60,4	220—222	2,5	0,9775
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	62,5	233—237	2,5	0,9801
н-изо-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	60,3	227—230	2,5	0,9695

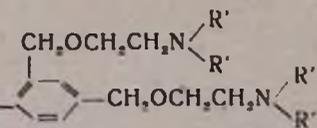


Таблица 1

п ³⁰	MR _D		А н а л и з в ‰					
	вычислено	найдено	С		Н		N	
			вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
1,5130	89,91	91,84	65,78	66,03	9,74	9,40	9,02	9,11
1,5073	94,53	95,23	66,64	66,81	9,94	10,09	8,63	8,54
1,5060	99,15	100,94	67,42	67,75	10,12	10,20	8,27	8,04
1,5028	99,15	100,89	67,42	67,54	10,12	10,12	8,27	8,12
1,5073	103,77	104,54	68,14	68,10	10,29	10,26	7,94	8,05
1,5005	103,77	105,90	68,14	68,25	10,29	10,29	7,94	8,06
1,5018	108,39	108,25	68,81	69,02	10,44	10,20	7,63	7,63
1,4999	113,00	113,31	69,44	69,47	10,59	10,56	7,35	7,30
1,4958	117,62	118,26	70,01	69,86	10,74	10,40	7,09	6,90
1,4958	117,62	117,86	70,01	69,95	10,74	10,56	7,09	7,27
1,5000	122,24	122,60	70,54	70,68	10,85	10,69	6,85	6,76
1,4945	122,24	122,76	70,54	70,54	10,85	10,81	6,85	6,82

R	R'	Выход в %	Точка кипения в °С.	Давление в мм	d_4^{20}
CH_3	CH_3	56,7	221—225	4	0,9638
C_2H_5	CH_3	58,3	205—208	1,5	0,9625
C_3H_7	CH_3	57,9	210—213	1,5	0,9661
н-изо- C_3H_7	CH_3	59,5	208—212	1,5	0,9735
C_4H_9	CH_3	57,8	215—218	1,5	0,9687
н-изо- C_4H_9	CH_3	56,5	212—214	1,5	0,9636
CH_3	C_2H_5	60,3	192—195	1	—
C_2H_5	C_2H_5	61,2	200—203	1	0,9674
C_3H_7	C_2H_5	60,7	207—211	1,5	0,9554
н-изо- C_3H_7	C_2H_5	61,5	210—214	2	0,9677
C_4H_9	C_2H_5	59,5	209—213	1	0,9462
н-изо- C_4H_9	C_2H_5	60,8	206—210	1	0,9470

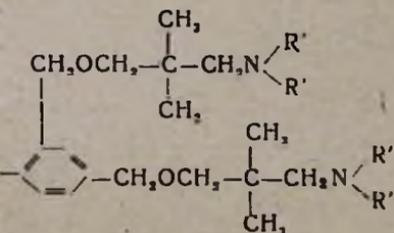


Таблица 2

n_D^{20}	MRD		Анализ в %					
	вычислено	найдено	C		H		N	
			вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
1,4895	117,62	118,26	70,01	70,30	10,74	10,59	7,09	6,97
1,4720	122,24	121,78	70,54	70,45	10,85	11,01	6,85	6,72
1,4865	126,86	125,71	71,04	71,15	10,97	11,11	6,62	6,42
1,4930	126,86	126,17	71,04	71,12	10,97	11,05	6,62	6,54
1,4947	131,47	131,35	71,51	71,46	11,08	11,19	6,41	6,21
1,4938	131,47	131,86	71,51	71,40	11,09	10,93	6,41	6,22
—	—	—	71,95	71,88	11,18	11,15	6,21	6,37
1,4915	140,71	139,24	72,36	72,26	11,27	11,22	6,02	6,25
1,4900	145,33	144,86	72,74	72,79	11,34	11,27	5,84	5,61
1,4932	145,33	143,81	72,74	72,74	11,34	11,30	5,84	5,78
1,4885	149,95	150,14	73,12	72,95	11,45	11,38	5,68	5,78
1,4875	149,95	149,75	73,12	73,28	11,45	11,48	5,68	5,87

С целью проведения биологических испытаний полученные аминоэфиры превращены в хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты, большинство которых представляют собой гигроскопические кристаллические соединения.

Экспериментальная часть

1,3-Бис(диалкиламиноалкоксиметил)-4-алкоксибензолы. А. В 250 мл колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 0,35 моля соответствующего аминспирта, небольшими кусочками вносят 0,2 г-ат. металлического натрия и нагревают до растворения последнего. Затем реакционной смеси дают охладиться до 70—80°, небольшими порциями приливают 0,075 моля 1,3-бисхлорметил-4-алкоксибензола и нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов. Содержимое колбы охлаждают ледяной водой, приливают 50 мл бензола и затем 10%-ной соляной кислоты до кислой реакции на конго.

Отделив бензольный слой, водный охлаждают ледяной водой и при помешивании приливают 20%-ный раствор едкого натра до щелочной реакции. После многократной экстракции соединенные эфирные экстракты высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Сначала перегоняется непрореагировавший аминспирт, а затем, после небольшой промежуточной фракции, отгоняется соответствующий 1,3-бис(диалкиламиноалкоксиметил)-4-алкоксибензол.

Б. В 250 мл трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 0,25—0,3 моля соответствующего аминспирта, 50 мл абсолютного толуола и в течение 10—15 минут небольшими кусочками вносят 0,2 г-ат. металлического натрия. Энергично перемешивая реакционную смесь, нагревают ее до растворения натрия. Затем содержимое колбы охлаждают до 70—80° и из капельной воронки в течение 30 минут приливают 0,075 моля 1,3-бисхлорметил-4-алкоксибензола, нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов. Дальнейшая обработка—как описано выше.

Физико-химические данные, характеризующие синтезированные соединения, приведены в таблицах 1 и 2.

В ы в о д ы

Взаимодействием 1,3-бисхлорметил-4-алкоксибензолов с некоторыми диалкиламиноалкоголями получено 24 1,3-бис(диалкиламиноалкоксиметил)-4-алкоксибензола.

Ս. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ. 2. Ա. Ա. ԱՐՈՅԱՆ. Ե. Մ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ

ՄԻ ՔԱՆԻ 1,3-ԲԻՍ(ԳԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱԼԿՕՔՍԻՄԵԹԻԼ)-4-ԱԼԿՕՔՍԻ-
ԲԵՆԶՈԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա մ փ օ փ օ ւ մ

Կուրարեանման հատկութիւններով օժտված միացութիւնների թվում, պոլիմեթիլեն- α , ω -բիստրիպիլիամոնիում հալոգենիդներից և երկհիմն թթուների խոլինային էսթերների ազդեցից բացի, հատուկ տեղ են զբաղում նաև ֆենոլի և պոլիֆինոլների ամինաէթերները: Այդ շարքի մի քանի դիխոլինային էթերներ հալտնի են իբրև էֆեկտիվ կուրարեանման պրակարատներ (եղիէթամին» IV, «դիպրոպամին» V, «ֆլակսիդիլ» III):

Ֆենոլի էթերների բիսքլորմեթիլման ռևալցիայի ռուսումնասիրութիւնը և 1,3-բիսքլորմեթիլ-4-ալիօքսիբենզոլների սինթեզի պարզ մեթոդի մշակումը հնարավորութիւն տվեց սինթեզել մի շարք 1,3-բիս(դիպիլիպիլիօքսիմեթիլ)-4-ալիօքսիբենզոլներ, որոնց կառուցվածքը մասամբ նման է վերոհիշյալ միացութիւններին: Այդ պատճառով նրանք հետաքրքրութիւն են ներկայացնում կուրարեանման հատկութիւնների ռուսումնասիրութիւն տեսակետից: Այդ տիպի մի շարք միացութիւններ, ըստ գրական որոշ ավլալների, հանդես են բերում նաև հակահիստամինային և սպազմալիտիկ բարձր ակտիվութիւն:

Ֆենոլի էթերների բիսքլորմեթիլման ռևալցիայի մեր ռուսումնասիրութիւնը և 1,3-բիսքլորմեթիլ-4-ալիօքսիբենզոլներ սինթեզելու պարզ մեթոդներ մշակելը հնարավոր դարձրին ստանալ մի շարք 1,3-բիս(դիպիլիպիլիօքսիմեթիլ)-4-ալիօքսիբենզոլներ:

Այդ միացութիւնների սինթեզն իրականացրել ենք հիմնական տեքստում բերված սխեմայի համաձայն: Իբրև ամինասպիրտային կոմպոնենտներ օգտագործել ենք դիմեթիլ- և դիէթիլամինաէթանոլներ և β , β -դիմեթիլ- γ -դիմեթիլ- ու դիէթիլամինապրոպանոլներ: Ընդամենը սինթեզել ենք 24 1,3-բիս(դիպիլիպիլիօքսիմեթիլ)-4-ալիօքսիբենզոլներ, որոնց ֆիզիկա-քիմիական հատկութիւնները և էլեմենտար անալիզի տվյալները բերված են 1 և 2 աղյուսակներում: Բիոլոգիական հատկութիւններն ռուսումնասիրելու նպատակով ստացել ենք նրանց քլորհիդրատները, լողմեթիլատները և լողէթիլատները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. W. D. Poton, E. J. Zaimis, Nature 161, 718 (1948).
2. Ա. Լ. Մնջոյան, Օ. Լ. Մնջոյան, Օ. Ե. Կասարյան, ԴԱՆ ԱրմՍՍՐ 18, 1, 11 (1954):
3. F. Deplere, Compt. rend. 225, 956 (1947).
4. C. A. Winter, J. T. Lehman, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 100, 489 (1950).
5. D. Bovet, F. Deplere, Y. Lestrang, Compt. rend. 225, 74 (1947).
6. Ա. Լ. Մնջոյան, Ա. Ա. Արոյան, ԻՅՎ.ԱՄ ԱրմՍՍՐ, ՇՄՈ 10, 203 (1957).
7. D. Bovet, A. Staub, Compt. rend. Soc. Biol. 124, 547 (1937); M. Protiva, J. Jilek, J. Kolinsky, V. Raricha, Collec. Czechosl. Chem. Commun. 13, 326 (1948).