ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ԶԵԿՈՒՅՆԵՐ
ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
XXV 1957 2

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

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

Исследование в области производных двухосновных карбоновых кислот

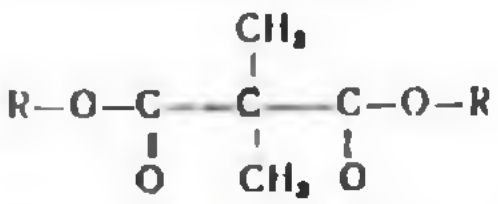
Сообщение XVII. Диалкиламиноалкиловые эфиры диметилмалоновой кислоты

(Представлено 2. III. 1957)

Аминоэфиры замещенных малоновых кислот привлекли внимание исследователей еще около 50 лет тому назад, когда впервые был синтезирован диэтиламиноэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты [1]. Однако синтезы производных замещенных малоновых кислот и в частности аминоэфиров, с целью изучения их биологической активности, были начаты только в последнее время.

Проведенные работы показали, что как диалкиламиноалкиловые эфиры, так и смешанные алкил-диалкиламиноэтиловые эфиры некоторых диалкилмалоновых кислот обладают значительной спазмолитической активностью [2]. Некоторые аминоэфиры и аминоамиды этих кислот проявляют анальгезирующее действие [3]. Эти данные являются предварительными указаниями для более широких исследований фармакологической активности аминоэфиров и аминоамидов замещенных кислот и не исключают возможности выявления, при более разносторонних и систематических исследованиях, новых биологических свойств соединений этих рядов.

Учитывая вышеизложенное, а также имея целью изучение связи между химическим строением и холинолитической активностью аминоэфиров замещенных малоновых кислот, мы синтезировали группу аминоэфиров диметилмалоновой кислоты.



Значение аминоспиртового остатка R приведено в таблице.

Синтез этих соединений осуществлялся взаимодействием соответствующих аминоспиртов с хлорангидридом диметилмалоновой кислоты в среде абсолютного бензола.

$R-O-C(=O)-C(CH_3)_2-C(=O)-CH_3$

№ п/п	R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	M	Плотность и коэффициент преломления d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D вычислено	MR_D найдено
1	$(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-$	44,5	115—116	1	274,4	0,9987	1,4412	73,42	72,7
2	$(C_2H_5)_2N-CH_2-CH_2-$	70,1	162—163	3	330,5	0,9614	1,4310	91,81	89,6
3	$(CH_3)_2N-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$	44,7	150—152	2	358,5	0,9516	1,4450	101,13	100,2
4	$(C_2H_5)_2N-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$	56,2	187—189	2	414,0	0,9201	1,4380	119,60	116,9
5	$(CH_3)_2N-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$	78,5	188—191	7	358,5	0,9546	1,4435	101,13	99,6
6	$(C_2H_5)_2N-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$	34,0	173—175	2	414,0	0,9444	1,4508	119,60	118,1
7	$(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$	46,6	141—145	2	330,0	0,9481	1,4300	91,89	90,0
8	$(C_2H_5)_2N-CH_2-CH_2-CH(CH)-$	50,0	181—182	2	386,5	0,9407	1,4470	110,36	109,7
9	$(CH_3)_2N-CH_2-CH(CH_3)-$	49,2	112—113	1	302,5	0,9633	1,4371	82,65	82,2
10	$(C_2H_5)_2N-CH_2-CH(CH_3)-$	30,9	161—162	1	358,5	0,9438	1,4425	100,51	100,13
11	$((CH_3)_2N-CH_2)_2CH-$	24,0	168—171	2	388,5	0,9657	1,4500	108,99	108,11

$-C(=O)-R$

O

Общая формула	Анализ в %						Температура плавления солей в °С			
	C		H		N					
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	хлорид-гидрат	оксалат	пикрат	иодметилат
$C_{13}H_{20}O_4N_2$	56,52	55,98	9,48	9,42	10,21	10,24	129—130	150—151	205—206	165—166
$C_{17}H_{34}O_4N_2$	61,81	61,99	10,19	10,49	8,48	8,68	120—121	110—111	181—182	190—191
$C_{19}H_{38}O_4N_2$	63,68	63,17	10,61	10,35	7,82	7,70	152—153	121—123	228—229	225—226
$C_{23}H_{46}O_4N_2$	66,66	66,	11,11	11,39	6,76	7,05	—	—	—	—

$C_{18}H_{32}O_4N_2$	63,68	63,65	10,61	10,64	7,82	7,60	—	118—119	185—186	—
$C_{22}H_{40}O_4N_2$	66,66	66,57	11,11	10,99	6,76	6,31	—	90—91	—	—
$C_{17}H_{34}O_4N_2$	81,81	62,15	10,22	10,08	8,48	8,49	150—152	143—144	175—176	140—141
$C_{21}H_{42}O_4N_2$	65,28	65,48	10,62	11,09	7,25	7,50	—	126—127	—	189—190
$C_{19}H_{36}O_4N_2$	59,59	59,31	9,90	10,10	9,23	8,95	150—151	145—146	215—216	—
$C_{19}H_{32}O_4N_2$	63,68	63,72	10,61	10,83	7,82	7,96	—	115—116	—	—
$C_{19}H_{40}O_4N_2$	58,76	58,85	10,32	10,34	14,43	13,89	124—125	130—131	111—112	95—96

№ пп	R	Выход в %	Температура кипения в °С	Давление в мм	M	Плотность и коэффициент преломления		MR$_D$	
						d_4^{20}	n_D^{20}	вычислено	найдено
12	$\left(\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\right)$N—$CH_2$$\Big)_2$CH—	56,5	185—187	1	500,1	0,9742	1,4575	145,95	140,1
13	$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$N—$CH_2$—$CH_2$—$CH_2$—	23,3	141—143	2	302,0	0,9607	1,4440	82,55	81,8
14	$\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}$N—$CH_2$—$CH_2$—$CH_2$—	18,9	158—160	1	358,0	0,9576	1,4510	101,13	100,7

В экспериментальной части описан способ получения β,β-диметил-γ-диметиламинопропилового эфира диметилмалоновой кислоты. Остальные аминоэфиры получены аналогично.

Полученные аминоэфиры представляют собой маслообразные жидкости, хорошо растворимые в органических растворителях. Легко образуют соли. Некоторые физико-химические константы и данные элементарного анализа приведены в таблице.

Для фармакологических испытаний были получены хлоргидраты, оксалаты, иодметилаты и иодэтилаты.

Образование кристаллических солей, как и у аминоэфиров дикарбоновых кислот, с прямой цепью углеродных атомов затрудняется при разветвлении алканольной цепи.

При наличии метильных радикалов у азота легко образуются кристаллические иодметилаты, иодэтилаты легко кристаллизуются в случае диэтиламинопроизводных.

Экспериментальная часть. Диметилмалоновая кислота была получена омылением ее диэтилового эфира едким натром по методу, описанному в литературе ([4]). Выход 85,8%, т. пл. 186°.

Хлорангидрид диметилмалоновой кислоты. Смесь 20 *г* диметилмалоновой кислоты и 40 *г* (20% избытка) хлористого тионила оставляют стоять на ночь, затем нагревают на кипящей водяной бане в течение 8 часов. Отгоняют избыток хлористого тионила, остаток перегоняется при 145—147°/680 *мм*. Получается 19 *г* хлорангидрида диметилмалоновой кислоты, что составляет 74,2% теории.

β,β-диметил-γ-диметиламинопропиловый эфир диметилмалоновой кислоты. К охлажденному льдом и солью раствору 10 *г* хлорангидри-

—C—O—R
‖
O

Общая формула	Анализ в %						Температура плавления солей в °C			
	C		H		N					
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	хлоргидрат	оксалат	йодметилат	пикрат
$C_{17}H_{34}O_4N_2$	61,80	61,60	11,20	10,68	11,20	10,19	—	111—112	—	—
$C_{15}H_{30}O_4N_2$	59,60	59,78	9,93	9,85	9,27	9,37	—	115—116	—	—
$C_{19}H_{38}O_4N_2$	63,68	63,89	10,61	10,40	7,82	8,10	154—156	129—130	—	—

да диметилмалоновой кислоты в 50 *мл* абсолютного бензола прибавляют по каплям в течение двух часов 16 *г* β,β-диметил-γ-диметиламинопропанола, растворенного в 50 *мл* абсолютного бензола. Затем смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 8 часов. После охлаждения реакционную смесь обрабатывают насыщенным водным раствором карбоната калия, отделяют верхний слой и остаток экстрагируют бензолом, Соединенные бензольные вытяжки высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют бензол и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 188—191°/7 *мм*. Выход 16,5 *г* или 78,5% теории.

Данные анализов

3,472 *мг* вещ.; 8,098 *мг* CO_2; 3,301 *мг* H_2O
Найдено % C 63,65; H 10,64
Вычислено % C 63,68; H 10,61
9,510 *мг* вещ.; 5,16 *мл* 0,01 Н·H_2SO_4
Найдено % N 7,60
Вычислено % N 7,82

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Общая формула	Анализ в %						Температура плавления солей в °С			
	C		H		N					
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	хлоргидрат	оксалат	йодметилат	пикрат
$C_{21}H_{36}O_4N_2$	61,80	61,60	11,20	10,68	11,20	10,19	—	111—112	—	—
$C_{19}H_{37}O_4N_3$	59,60	59,78	9,93	9,85	9,27	9,37	—	115—116	—	—
$C_{15}H_{29}O_4N_2$	63,68	63,89	10,61	10,40	7,82	8,10	154—156	129—130	—	—

да диметилмалоновой кислоты в 50 *мл* абсолютного бензола прибавляют по каплям в течение двух часов 16 *г* β,β-диметил-γ-диметиламинопропанола, растворенного в 50 *мл* абсолютного бензола. Затем смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 8 часов. После охлаждения реакционную смесь обрабатывают насыщенным водным раствором карбоната калия, отделяют верхний слой и остаток экстрагируют бензолом. Соединенные бензольные вытяжки высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют бензол и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 188—191°/7 *мм*. Выход 16,5 *г* или 78,5% теории.

Данные анализов

3,472 *мг* вещ.; 8,098 *мг* CO_2; 3,30[illegible] *мг* H_2O
Найдено % C 63,65; H 10,64
Вычислено % C 63,68; H 10,61
9,510 *мг* вещ.; 5,16 *мл* 0,01 $H \cdot H_2SO_4$
Найдено % N 7,60
Вычислено % N 7,82

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

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

Հետազոտություն երկհիմնային կարբոնաթթուների ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում XVIII. Դիմեթիլմալոնաթթվի դիալկիլամինոալկիլ էսթերներ

Երկտեղակալված մալոնաթթուների ածանցյալների բիոլոգիական ազդեցության նախնական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ նրանց երկդիալկիլամինոէսթեր-ներն ու ալկիլ-դիալկիլամինոէսթերներն ունեն սպազմոլիտիկ ակտիվություն (1, 2), իսկ որոշ ամինոէսթերներ և ամինոամիդներ հանդես են բերում անալգետիկ ազդեցություն(3)։ Հաշվի առնելով այդ տվյալները, ինչպես նաև նպատակ ունենալով ուսումնասիրել երկտեղակալված մալոնաթթուների ամինոէսթերների քիմիական կառուցվածքի և բոլորովին նոր ակտիվության միջև եղած կապը, մենք սինթեզել ենք դիմեթիլմալոնաթթվի մի քանի էսթերներ։

Նրանց սինթեզն իրականացրել ենք փոխէսթերացման մեջ դնելով դիմեթիլմալոնաթթվի դիէթիլէսթերը համապատասխան ամինոսպիրտների հետ նատրիումի միջավայրում։

Այդ ամինոէսթերները սովորական պայմաններում ճնշումով լուծվող յուղանման հեղուկներ են և ճնշումով առանց քայքայման թորվում են։ Նրանց ֆիզիկո-քիմիական հաստատունները և էլեմենտար անալիզի տվյալները բերված են աղյուսակում։

Ֆարմակոլոգիական հետազոտության նպատակով ստացված են նրանց քլորհիդրատները, օքսալատները, յոդմեթիլատները և յոդէթիլատները։ Հետազոտության տվյալները կհաղորդվեն առանձին։

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

[1] *Айнгорн* и др., Ann., 359, 185 (1908). [2] *Мак Бен, Дженкинс, Дата*, J. Am. Pharm. Assoc. 39, 138 (1950). [3] *И. Бюхи, Г. Енециан, Г. Айхенбергер, Р. Либергерр*, Helv. chim. Acta, 35, 75 (1952). [4] *Конрад*, Ann. 204, 138 (1880).