

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, академик АН Армянской ССР, В. Г. Африкян,
А. А. Дохилян и А. Н. Оганесян

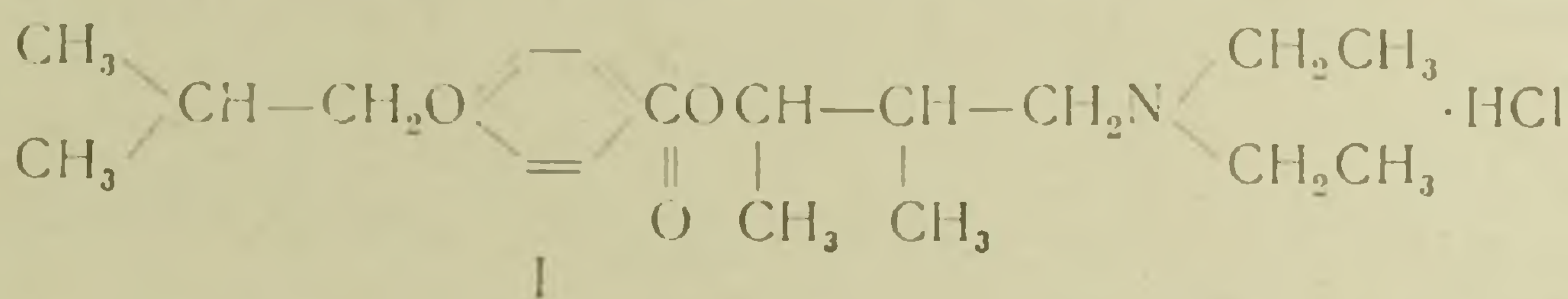
Исследование в области производных п-алкоксибензойных кисл от

Сообщение XX: Некоторые аминоэфиры п-бутоксibenзойных кислот как возможные холинолитические вещества

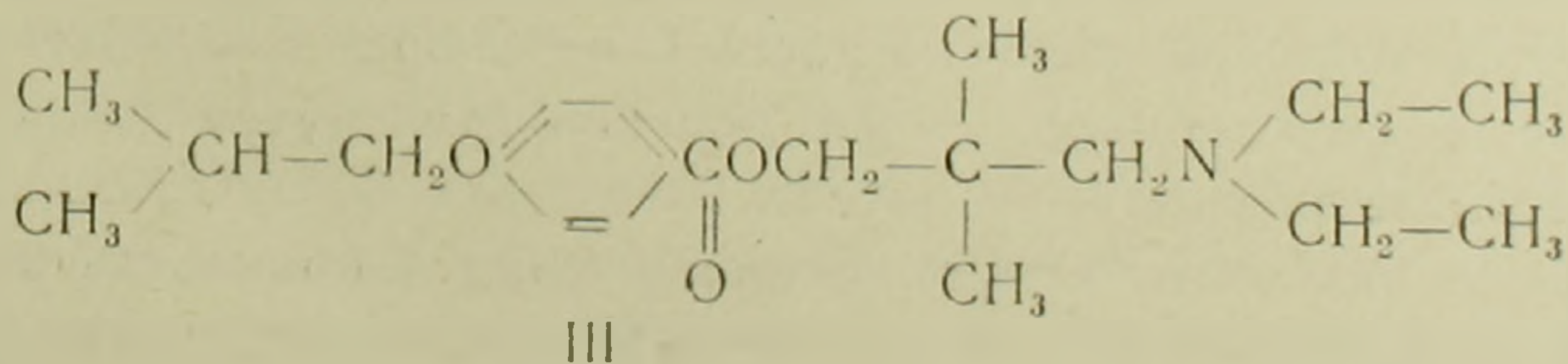
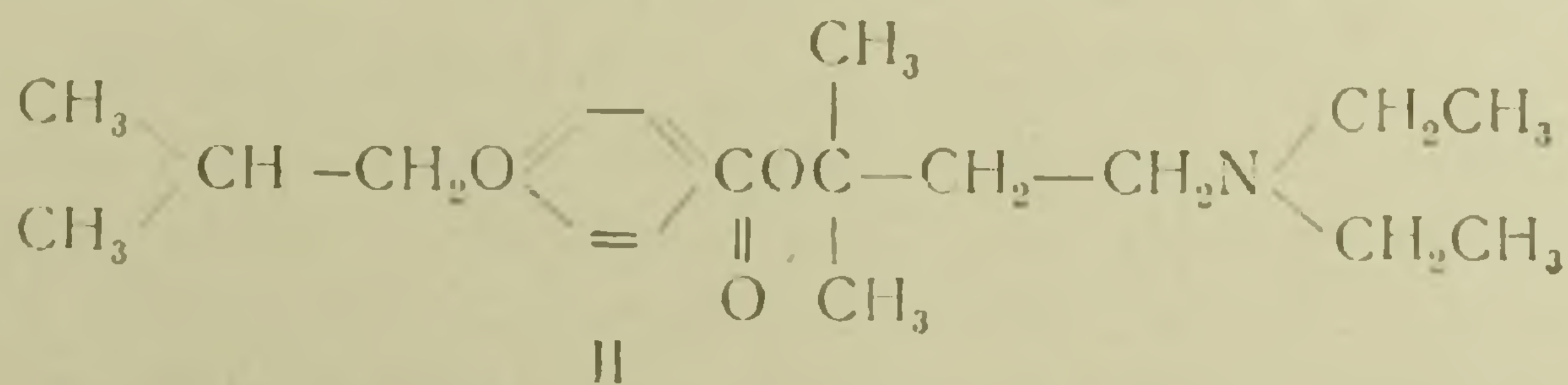
(Представлено 26/IV 1961)

Накопившийся у нас экспериментальный материал по исследованию связи между строением и холинолитическими свойствами аминоэфиров *p*-алкоксибензойных кислот свидетельствует о существенном значении состава и строения аминоспиртов для синтеза избирательно действующих холинолитиков (¹).

Отобранное из большого числа исследованных соединений наиболее активное вещество — хлоргидрат α, β -диметил- γ -диэтиламинопропилового эфира п-изобутоксibenзойной кислоты I под названием ганглерон



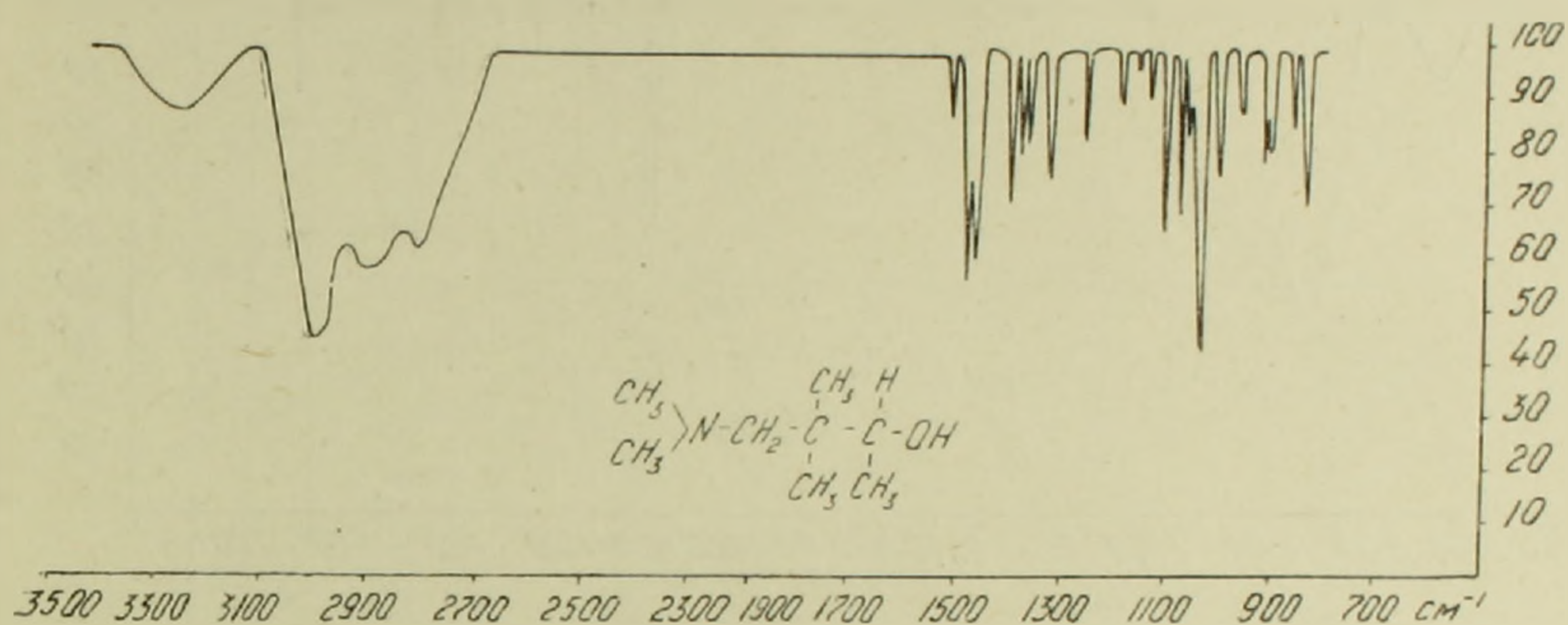
применяется в медицинской практике как лечебный препарат, снимающий спазм коронарных сосудов сердца. По-видимому наличие двух асимметричных углеродов в строении этого соединения оказывает определенное влияние на его биологическую активность. Проведенный ранее синтез (*) двух изомерных структур аминоэфиров II и III



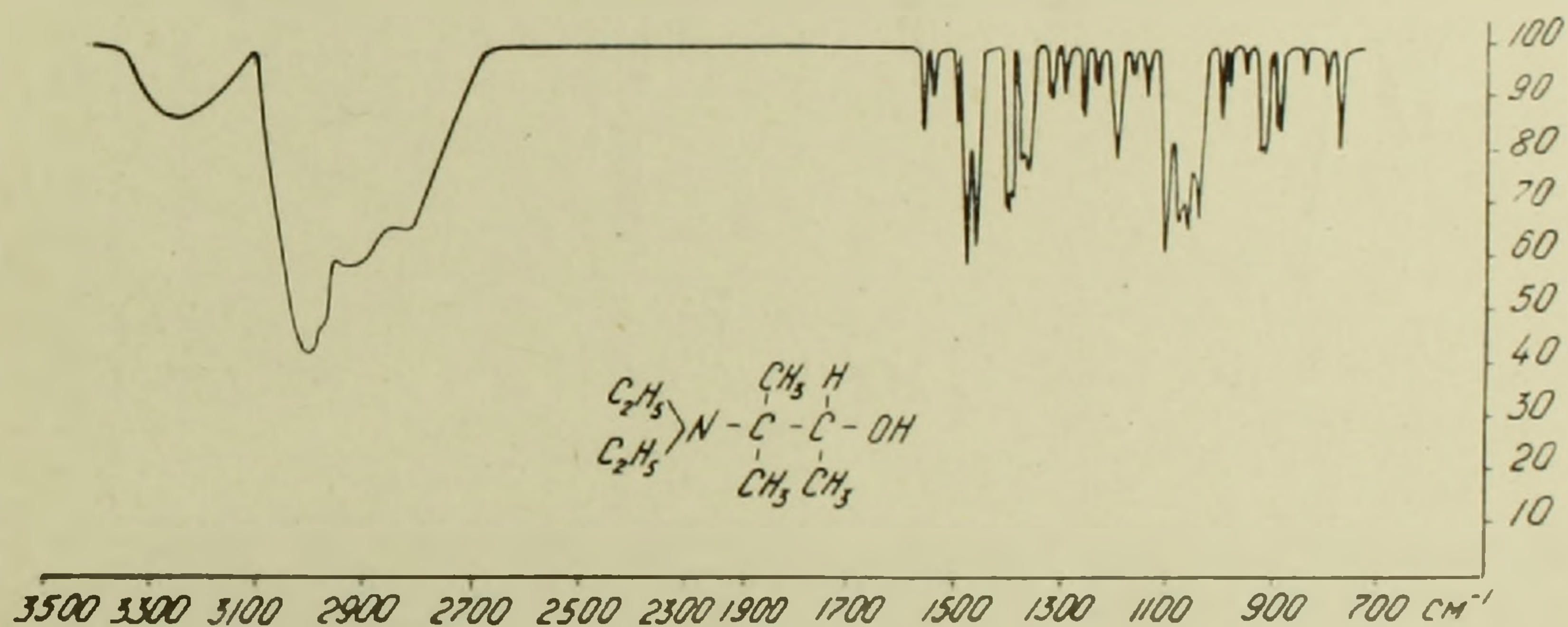
кристаллизовать только пикрат α -метил- β , β -диметил- γ -диметиламинопропанола (т. п. 115—116°). Остальные пикраты представляли собой тягучие масла. Хлоргидраты гигроскопичны.

На фиг. 1—4 приведены спектры поглощения в инфракрасной области, снятые сотрудником нашего института Л. В. Хажакяном.

Экстерификацией аминоспиртов хлорангидами п-бутоксизобутоксibenзойных кислот получено 8 аминоэфиров, формулы и физико-химические свойства которых приведены в табл. 2.



Фиг. 1.



Фиг. 2.

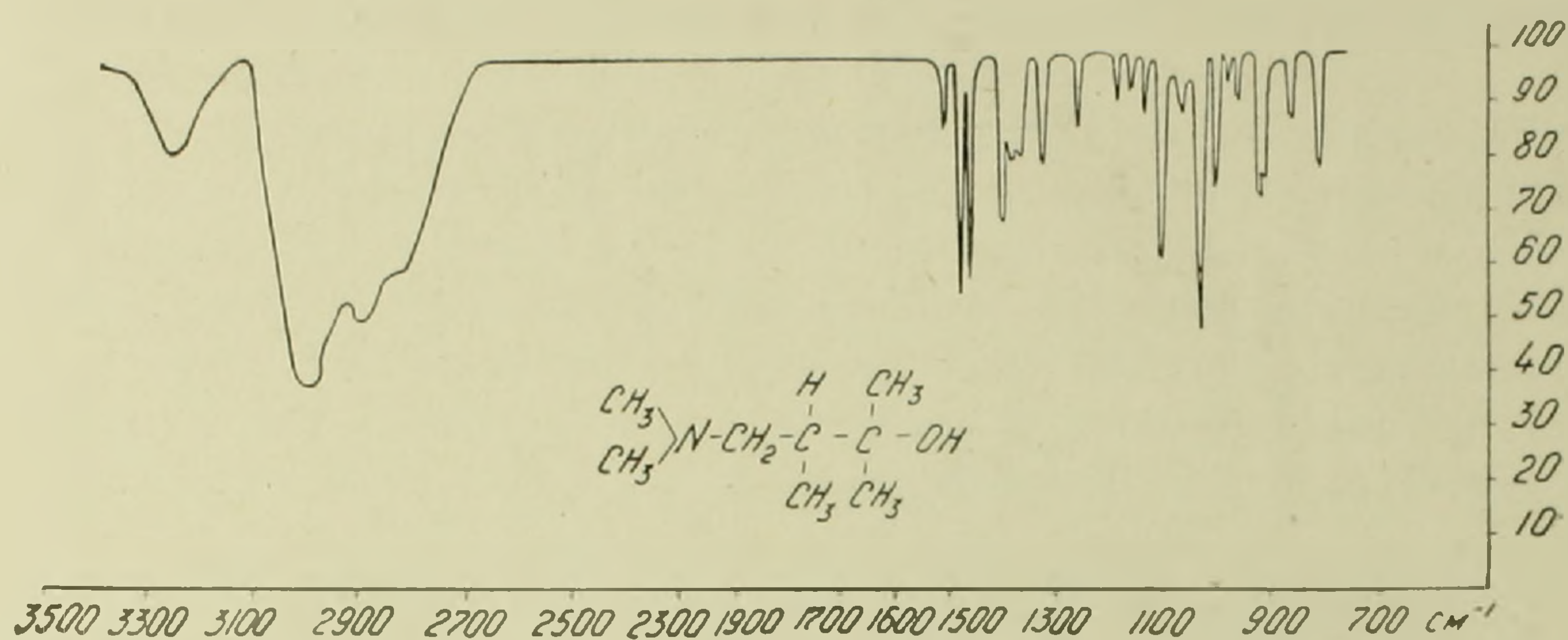
В экспериментальной части описывается способ получения α , α -диметил- β -метил- γ -диалкиламинопропанолов, по примеру которых получены α -метил- β , β -диметил- γ -диалкиламинопропанола.

Для исследования холинолитических свойств приготовлены растворимые в воде соли аминоэфиров: хлоргидраты, иодалкилаты и бромалкилаты. В подавляющем большинстве соли представляют собой плохо кристаллизующиеся вещества.

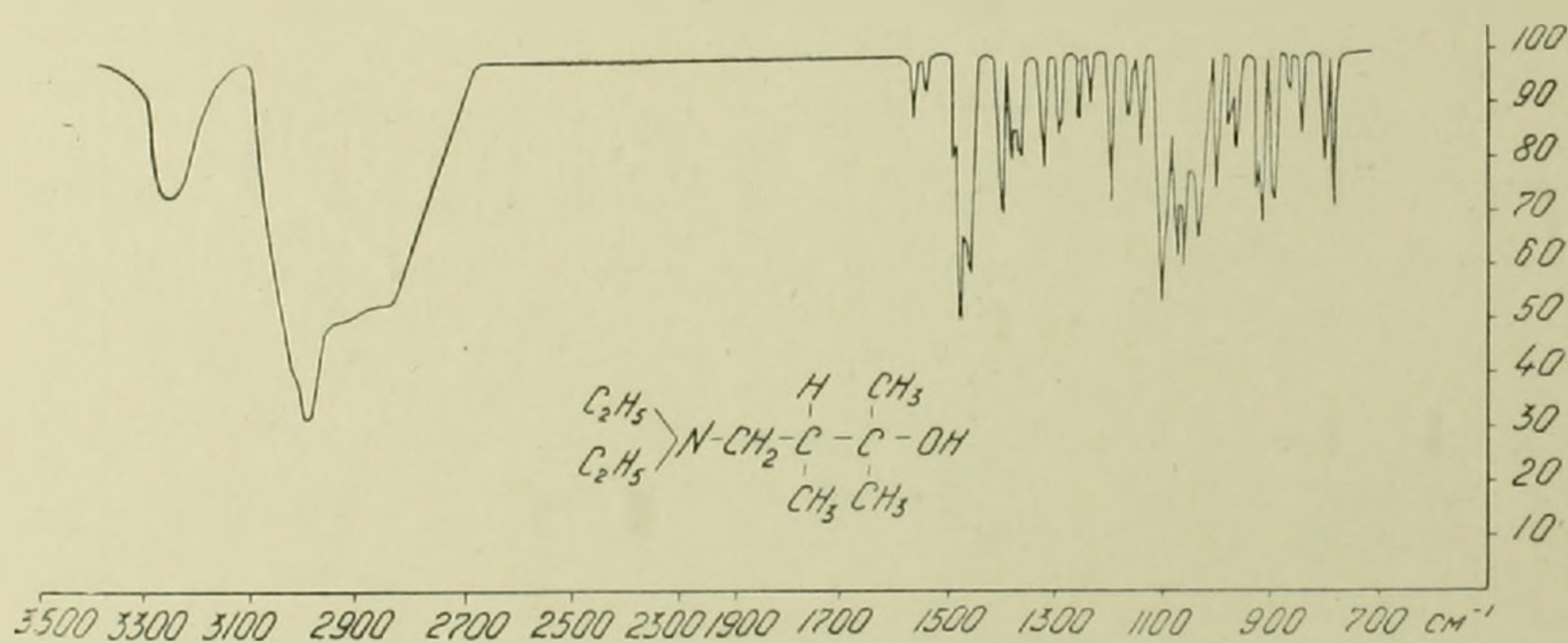
Исследование фармакологических свойств полученных соединений, проведенное в отделе фармакологии нашего института Н. Е. Акопян, выявило их выраженное никотинолитическое действие. Опыты прово-

дились на прямой мышце живота лягушки. В концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$ и $1 \cdot 10^{-6}$ эти вещества уменьшали или полностью снимали ацетилхолиновые сокращения мышцы.

По силе действия аминоэфиры с изобутильным радикалом в α -положении кислотной части превосходят соединения с бутильным радикалом нормального строения. Никотинолитическая активность



Фиг. 3.



Фиг. 4.

повышается при введении третьего метильного остатка в α -положение аминокислотной части, т. е. у аминоэфиров α, α -диметил- β -метил- γ -диалкиламинопропиловых эфиров. По сравнению с хлоргидратами галоид-алкилаты более активны.

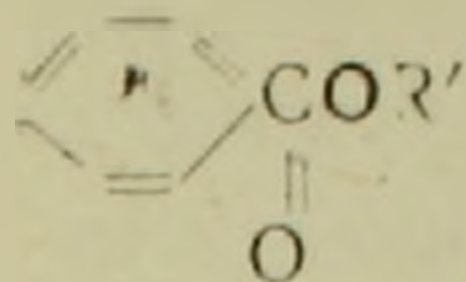
Экспериментальная часть. α, α -Диметил- β -метил- γ -диалкиламинопропанола. В круглодонную колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 36,5 г (1,5 моля) магниевой стружки, кристаллик иода и 50 мл раствора, состоящего из 1,5 моля иодистого метила и 500 мл абсолютного эфира. Как только реакция начинается, приливают 70—80 мл абсолютного эфира и медленно прикапывают оставшийся раствор иодистого метила с такой скоростью, чтобы смесь равномерно

Таблица 1

R	Выход %	Точка 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		OH	
								вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\overset{\text{CH}_3}{ }}{\underset{\underset{\text{CH}_3}{ }}{\text{C}}}-\underset{\underset{\text{CH}_3}{ }}{\text{CHOH}}$	60,2	80—85	30	1,4295	0,8725	44,60	42,95	66,15	66,50	13,25	13,03	9,62	9,48	11,71	12,85
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\overset{\text{CH}_3}{ }}{\underset{\underset{\text{CH}_3}{ }}{\text{C}}}-\underset{\underset{\text{CH}_3}{ }}{\text{CHOH}}$	30,0	110—115	30	1,4408	0,8818	53,84	51,81	69,30	69,10	12,79	12,64	8,08	8,25	9,82	12,07
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\underset{\text{CH}_3}{ }}{\text{CH}}-\overset{\overset{\text{CH}_3}{ }}{\underset{\underset{\text{CH}_3}{ }}{\text{C}}}-\text{OH}$	25,2	84—87	30	1,4277	0,8536	44,60	43,74	66,15	66,35	13,25	12,88	9,62	9,48	11,71	13,10
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\underset{\text{CH}_3}{ }}{\text{CH}}-\overset{\overset{\text{CH}_3}{ }}{\underset{\underset{\text{CH}_3}{ }}{\text{C}}}-\text{OH}$	20,5	115—118	30	1,4405	0,8825	53,84	51,78	69,30	68,82	12,79	12,48	8,08	7,85	9,82	12,08

R	R'	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{NCH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	78,1	180—182	2	0,9838	1,4995
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}-\text{CH}_2-$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{NCH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	79,3	178—180	2	0,9943	1,4970
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{NCH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	68,3	185—187	2	0,9812	1,5000
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}-\text{CH}_2-$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	62,2	182—184	2	0,9847	1,4966
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-$	75,0	181—182	2	1,0046	1,5034
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}-\text{CH}_2-$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-$	70,0	179—182	2	1,0070	1,5020
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-$	65,2	184—186	2	0,9889	1,5040
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}-\text{CH}_2-$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-$	63,8	187—189	2	1,0235	1,5100

Таблица 2



MR _D		А н а л и з в ‰						Температура плавления солей				
вычис- лено	найдено	С		Н		N		хлоргид- ратов	йодмети- латов	йодэтил- латов	броммети- латов	бромэтил- латов
		вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено					
93,57	94,89	70,99	70,89	9,72	9,87	4,35	4,23	65—66	190— 191	—	169— 170	—
93,57	94,60	70,99	70,80	9,72	9,75	4,35	4,48	138— 139	184— 185	—	—	—
102,81	104,75	72,16	72,36	10,09	10,36	4,00	3,89	125— 126	—	—	—	—

102,81	103,77	72,16	72,55	10,09	10,11	4,00	3,68	—	—	—	—	—
93,57	94,67	70,99	71,25	9,72	10,00	4,35	4,21	198— 199	179— 180	147— 148	208— 209	157— 158
93,57	94,19	70,99	70,89	9,72	9,70	4,35	4,47	204— 205	177— 178	134— 135	218— 219	168— 169
102,81	104,01	72,16	71,88	10,09	10,30	4,00	3,82	129— 130	—	—	—	—
102,81	102,92	72,16	71,93	10,09	10,00	4,00	3,93	163— 164	—	132— 133	—	—

кипела. По окончании прибавления реакционную колбу тщательно охлаждают и медленно приливают 1,5 моля аминокетона в 200 мл абсолютного эфира. К концу реакции мешалку осторожно пускают в ход и перемешивают смесь 1 час. Удалив охлаждающую баню, осторожно нагревают на водяной бане 4 часа и, снова тщательно охладив, разлагают магниевую соль 500—550 мл 50% уксусной кислоты. Насыщают раствор едким кали, отделяют эфирный слой, а водный переносят в экстрактор непрерывного действия и экстрагируют 40 часов эфиром. Соединенные эфирные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (данные см. в табл. 2).

Аминоэфиры. К раствору 0,1 моля хлорангидрида п-алкоксибензойной кислоты в 100 мл абсолютного бензола при помешивании приливают раствор 0,1 моля аминоспирта в 100 мл абсолютного бензола. Смесь нагревают на водяной бане 4—5 часов, по охлаждении обрабатывают соляной кислотой до кислой реакции на конго. Отделив водный слой, насыщают его поташом, приливают 3—5 мл раствора едкого натрия и многократно экстрагируют эфиром. Эфирный раствор высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

В ы в о д ы. 1. Синтезировано 8 неописанных в литературе аминоэфиров п-бутокси и п-изобутоксibenзойных кислот с целью исследования их никотинолитических свойств.

2. В качестве исходных продуктов получено 4 новых, впервые описываемых аминоспирта.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄԵԶՈՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՖԻԿՅԱՆ, Ա. Ա. ԴՈՒԻԿՅԱՆ ԵՎ Ա. Ն. ՇՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

Հեթազոսությունը p-ալկոքսիբենզոական քրուների ածանցյալների բնագավառում

Հազարյում XX: p-ալկոքսիբենզոական քրուների մի քանի ամինոէսթերներ որպես
հնարավոր խոլինոլիտիկներ

p-ալկոքսիբենզոական թթուների ամինոէսթերների քիմիական կառույցի և խոլինոլիտիկ հատկությունների մեջ եղած կապի ուսումնասիրությունները, մեր ինստիտուտում կուտակված փորձնական նյութի հիման վրա, վկայում են այն մասին, որ ամինոալիրտային մասի կառույցը և բաղադրությունը մեծ նշանակություն ունեն միացությունների բնորոշական ազդեցության համար:

Սինթեզված բաղադրիվ ամինոէսթերներից p-իզոբուտոքսիբենզոական թթվի α,β-դիմեթիլ-γ-դիէթիլամինոպրոպանոլային էսթերի քլորհիդրատը ներկայումս կիրառվում է բժշկության մեջ որպես կորոնար անոթների սպաղմը հանդդ գեղամիջոց:

Ըստ երևույթին այս միացության կառուցվածքի մեջ եղած 2 ասիմետրիկ ածխածինները որոշակի ազդեցություն ունեն խոլինոլիտիկ հատկությունների վրա, քանի որ նախկինում սինթեզված II և III կառուցվածքներին համապատասխանող ամինոէսթերները, որոնք չեն պարունակում ասիմետրիկ ածխածին, չափավոր թույլ ազդեցություն ունեն որպես խոլինոլիտիկներ:

Նպատակ ունենալով ստուգել լրացուցիչ մեթիլ խմբի դերը ամինոսպիրտային հատվածում, ինչպես նաև ասիմետրիկ ածխածինների քանակության ազդեցությունը խոլինոլիտիկ հատկությունների վրա, սինթեզել ենք ք-իզոբուտօքսիրենդրական թթուների IV և V կառուցվածքին համապատասխանող 8 ամինոէսթերներ:

Ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ լրացուցիչ մեթիլ խմբի մուտքը α-ածխածնի մոտ ուժեղացնում է նիկոտինոլիտիկ հատկությունները α,α-դիմեթիլ-β-մեթիլ-γ-դիալկիլամինո էսթերների մոտ, ընդ որում հալոիդալկիլատները ալկիլ ակտիվ են քան համապատասխան քլորհիդրատները:

Սինթեզի իրականացման համար ստացված են 4 չնկարագրված ամինոսպիրտներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А — Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

¹ А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян и А. Н. Оганесян, ДАН АрмССР, т. XVIII, № 1, 7 (1954); № 2, 39 (1954). ² А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян и А. Н. Оганесян, ДАН АрмССР, т. XXIV, № 3, 105 (1957). ³ Манних К., Гоф, Arch. Pharm. 265, 589 (1932); А. Л. Мнджоян, ЖОХ 16, 751 (1946); Манних К., Хайлнер, Ber. 55, 356 (1922).