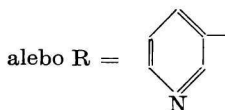
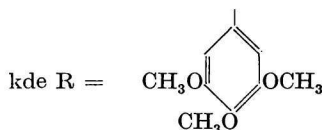
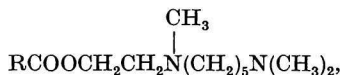


ESTERY N-DISUBSTITUOVANÉHO AMINOETANOLU

L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEFČOVIČ, Z. VOTICKÝ

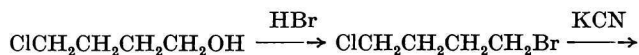
Oddelenie farmaceutickej chémie a biochémie Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied v Bratislave

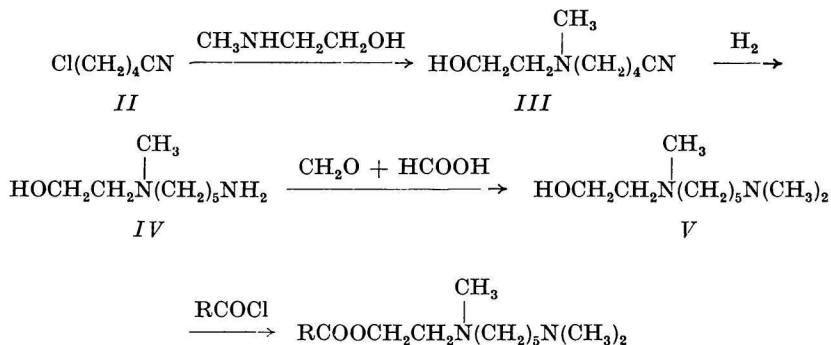
Pokračujúc vo výskume látok s konfiguráciou N—C—C—OH [1, 2, 3, 4], z ktorých niektoré vykazujú charakteristickú hypotenzívnu aktivitu, uskutočnili sme syntézu nového typu zlúčenín s uvedenou konfiguráciou, a to látok zloženia:



O látkach tohto typu sme predpokladali, že budú mať výraznejšie hypotenzívne posôbenie, pričom sme vychádzali z pozorovania, že 3,4,5-trimetoxybenzoylcholín [5] je čo do poklesu a doby trvania zníženia krvného tlaku podstatne účinnejší než cholín, resp. acetylcholín, a ďalej z predpokladu, že nikotinoyl-ester uvedenej látky bude mať pravdepodobne všetky farmakodynamické vlastnosti jednotlivých komponentov. Tieto predpoklady sa zatiaľ nepodarilo farmakodynamickou analýzou overiť do tej miery, aby sa mohlo o nich definitívne referovať. Tu uvádzame iba toľko, že hydrochloridy oboch esterov, aplikované intravenózne na králikoch alebo psoch, javia len veľmi slabú hypotenzívnu aktivitu, kým kvartérne soli nemožno intravenózne aplikovať pre ich nepatrnú rozpustnosť vo vode.

Uvedené látky boli pripravené týmto reakčným postupom: Zahrievaním 4-chlórbutanolu s koncentrovanou kyselinou bromovodíkovou vzniká 1-chlór-4-brómbután, ktorý zahrievaním s vodno-alkoholickým KCN poskytnú ω-chlórvaleronitril. Tento po reakcii s metylaminoetanolom tvorí ω-N-(hydroxyetyl)-methylaminovaleronitril a ďalej po katalytickej hydrogenizácii za použitia Raneyovho niklu a nasledujúcej metylácie podľa Clarke—Eschweilera N-hydroxyetyl-N,N',N'-trimetylkadaverín. Získaný produkt sa obvyklým spôsobom previedol na príslušný ester:





Experimentálna časť

Všetky body varu a body topenia sú nekorigované.

1-Chlór-4-brómbután (I)

K zmesi 500 g 48 % kyseliny bromovodíkovej a 300 g koncentrovanej kyseliny sírovej sa pridá 217 g (2 móly) 4-chlórbutanolu [6] a reakčná zmes sa 4 hodiny zahrieva na vodnom kúpeli. Po skončení reakcie sa vylúčený produkt vyextrahuje chloroformom, extrakt sa pretrepe roztokom sódy a vodou a po vysušení chloridom vápenatým sa vákuove frakciuje.

Výťažok je 226 g, t. j. 66 % produktu s b. v.₁₂ = 56—58 °C. Literatúra [7] udáva b. v.₁₀ = 50—52 °C, literatúra [8] b. v.₃₀ = 80—82 °C.

ω-Chlórvaleronitril (II)

Do teplého roztoku 82 g KCN v 100 ml vody sa pridá 350 ml etanolu a potom 171,5 g (1 mól) I. Reakčná zmes sa 1 ½ hodiny varí pod spätným chladičom. Po ochladiení sa zriedi 450 ml vody. Vylúčený produkt sa vyextrahuje chloroformom, premyje roztokom CaCl₂, vodou a potom vysuší bezvodým CaCl₂. Po oddestilovaní rozpúšťadla sa destilačný zvyšok podrobí vákuovej frakčnej destilácii, pričom hlavný podiel sa trikrát redistiluje.

Výťažok je 68,2 g, t. j. 58 % produktu s b. v.₁₁ = 96—98 °C; $n_D^{21} = 1,4474$. Literatúra [7] udáva b. v.₁₀ = 91—92 °C.

ω-N-(hydroxyetyl)-metylaminovaleronitril (III)

Zmes 23,5 g (0,2 mólu) II a 33 g (0,44 mólu) metylaminoetanolu sa 20 hodín zahrieva na vriacom vodnom kúpeli a potom 8 hodín pri 120 °C. Po skončení reakcie sa k reakčnej zmesi pridá 200 ml vody, slabo sa zalkalizuje 50 % roztokom KOH a potom sa vysolí pridaním nadbytku tuhej potaše. Vylúčený produkt sa vyextrahuje chloroformom a po vysušení extraktu tuhým potašom sa podrobí vákuovej frakčnej destilácii.

Výťažok je 16 g, t. j. 51 % produktu s b. v.₁₁ = 159—161 °C. Získaný produkt nedáva kryštalický pikrát ani chloroplatinát.

Pre C₈H₁₆ON₂ (M = 156,22)

teoreticky	N = 17,93 %
zistené	N = 18,07 %

N-hydroxyetyl-N-metylkadaverín (IV)

60 g (0,385 mólu) *III* sa rozpustí v 440 ml absolútneho etanolu, nasýteného pri 0 °C plynným amoniakom. Potom po pridaní 10 g Raneyovho niklu sa hydrogenizuje pri teplote 150 °C a počiatočnom tlaku 130 atm. Po skončení hydrogenizácie sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa podrobí vákuovej frakčnej destilácii.

Výťažok je 53 g, t. j. 86 % produktu s b. v.₁₁ = 139—140 °C; $n_D^{22} = 1,4735$. Získaný produkt nedáva kryštalický pikrát ani chloroplatinát.

Pre C₈H₂₀ON₂ (*M* = 160,25)

teoreticky	N = 17,47 %
zistené	N = 17,50 %

N-hydroxyetyl-N,N',N'-trimetylkadaverín (V)

K 52 g (0,325 mólu) *IV* sa za chladenia pridá 165,8 g 90 % kyseliny mravčej a potom pomaly 61 g 35 % formalínu. Reakčná zmes sa 10 hodín zahrieva na vodnom kúpeli, načo sa po pridaní 55 ml koncentrovanej kyseliny soľnej vákuove odparí do sucha. Odparok sa rozpustí v malom množstve vody, zalkalizuje 50 % roztokom KOH a požadovaný produkt sa vysolí tuhou potašou. Vylúčený produkt sa vyextrahuje chloroformom, extrakt sa vysuší tuhou potašou a vákuove sa frakciuje.

Výťažok je 45 g, t. j. 74 % produktu s b. v.₁₂ = 131—132 °C; $n_D^{23} = 1,4589$, b. t.₂ pikrát = 110—111 °C (etanol), b. t.₂ C₆H₅J = 245—247 °C (etanol).

Pre C₁₀H₂₄ON₂ (*M* = 188,31)

teoreticky	N = 14,87 %
zistené	N = 14,92 %

3,4,5-Trimetoxibenzoylester (V)

Pre túto látku sa namerali tieto hodnoty: b. v.₁ = 210—212 °C, b. t.₂ HCl = 175—179 °C (r) (etanol + éter), b. t.₂ pikrát = 156—157 °C (etanol), b. t.₂ C₆H₅J = 210—211 °C (etanol).

Pre C₂₀H₃₄O₅N₂ (*M* = 382,49)

teoreticky	N = 7,15 %
zistené	N = 7,24 %

Nikotinoylester (V)

Pre túto látku sa namerali tieto hodnoty: b. v.₁₁ = 153—156 °C, b. t.₃ HCl = 170—171 °C (etanol + éter), b. t.₃ pikrát = 234 °C (r) (etanol), b. t.₃ C₆H₅J = 187—188 °C (r) (etanol).

Pre C₁₆H₂₇O₂N₃ (*M* = 293,40)

teoreticky	N = 19,09
zistené	N = 19,18 %

Ďakujeme inž. J. Beichtovi za analýzy skúmaných látok, MUDr. F. Seleckému za farmakologické zhodnotenie konečných produktov a inž. dr. J. Tamchynovi za tematický návrh.

Súhrn

Opísali sme syntézu 3,4,5-trimetoxybenzoylesteru a nikotinoylesteru N-hydroxyetyl-N,N',N'-trimetylkadaverínu z 4-chlórbutanolu cez 1-chlór-4-bróm-bután, ω -chlórvaleronitril, ω -N-(hydroxyetyl)-metylaminovaleronitril, N-hydroxyetyl-N-metylkadaverín a N-hydroxyetyl-N,N',N'-trimetylkadaverín.

ЭФИРЫ N-ДИСУБСТИТИРОВАННОГО АМИНОЭТАНОЛА

Л. ДУБРАВКОВА, И. ЕЖО, П. ШЕФЧОВИЧ, З. ВОТИЦКИЙ

Отделение фармацевтической химии и биохимии Химического института Словацкой Академии Наук в Братиславе

Выводы

Описан синтез 3,4,5-триметоксibenzoил- и никотиноил эфира N-гидроксиэтил-N,N',N'-триметилкадаверина из 4-хлорбутанола через 1-хлор-4-бромбутан, ω -хлорвалеронитрил, ω -N-(гидроксиэтил)-метил-аминовалеронитрил, N-гидроксиэтил-N-метилкадаверин и N-гидроксиэтил-N,N',N'-триметилкадаверин.

Поступило в редакцию 12. 9. 1957 г.

ESTER N-DISUBSTITUIERTEN AMINOÄTHANOLS

L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEFČOVIČ, Z. VOTICKÝ

Abteilung für pharmazeutische Chemie und Biochemie des Chemischen Instituts an der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Die Autoren beschreiben die Synthese des 3,4,5-Trimethoxybenzoyl- und des Nicotinoyl-Esters des N-Hydroxyäthyl-N,N',N'-trimethyl-cadaverins aus 4-Chlorbutanol über 1-Chlor-4-brombutan, ω -Chlorvaleronitril, ω -N-(Hydroxyäthyl)-methyl-aminovaleronitril, N-Hydroxyäthyl-N-methyl-cadaverin und N-Hydroxyäthyl-N,N',N'-trimethylcadaverin.

In die Redaktion eingelangt den 12. 9. 1957

LITERATÚRA

1. Dúbravková L., Ježo I., Šefčovič P., Votický Z., Chem. zvesti 10, 421 (1956).
2. Dúbravková L., Ježo I., Šefčovič P., Votický Z., Chem. zvesti 11, 150 (1957).
3. Dúbravková L., Ježo I., Šefčovič P., Votický Z., Chem. zvesti 11, 281 (1957).
4. Dúbravková L., Ježo I., Šefčovič P., Votický Z., Chem. zvesti 11, 351 (1957).
5. Selecký F., nepublikované pozorovanie.
6. Starr D., Hixon R. M., *Org. Syntheses*, Coll. Vol. II, New York 1948, 571.
7. Ott E., Piller G., Schmidt H. J., *Helv. Chim. Acta* 39, 683 (1956).
8. Newman M. S., Wotiz J. H., *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1294 (1949).

Došlo do redakcie 12. 9. 1957