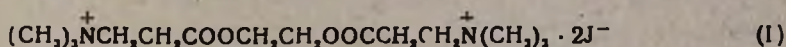


А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян и О. Е. Гаспарян

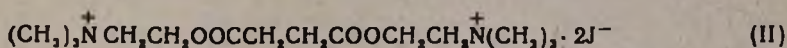
## Некоторые гликолевые эфиры диалкиламиноуксусной и пропионовой кислот

Итальянские исследователи Фуско, Полаццо, Чиварелли и Бове [1], углубляя свои исследования в области мышечных релаксантов, на основе структуры диацетилхолинов синтезировали четвертичные аммониевые соли этилен- и бутиленгликолевых эфиров диалкиламиноуксусных и пропионовых кислот.

Подробные исследования фармакологических свойств этих соединений показали, что дийодметилат этиленгликолевого эфира диметиламинопропионовой кислоты (I), являющийся изомером дийодметилата диметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты (II, дитилина),



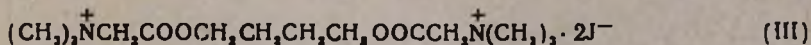
обладает гораздо более сильными курарными свойствами, чем дитилин



и природный алкалоид d-тубокурарин:

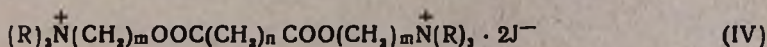
Эти данные, на первый взгляд, подкрепляют старое представление о расстоянии между двумя четвертичными аммониевыми группами, необходимом для обеспечения курарного действия (13—15 Å).

Однако если с этих позиций рассмотреть структуру абсолютно неактивного соединения—дийодметилата бутиленгликолевого эфира диметиламиноуксусной кислоты (III), который является не только

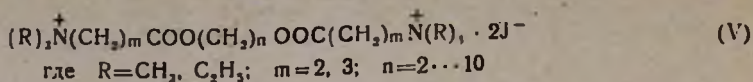


изомером первых двух структур, но и равным по числу звеньев между двумя четвертичными азотами,—то положение вещей сразу изменится. Становится очевидным, что дело здесь не в расстоянии между двумя четвертичными азотами, а в общем удачном сочетании отдельных групп в конечной структуре.

С целью более подробного изучения вопроса и установления зависимости свойств от перестановки сложноэфирных групп у производных двусосновных карбоновых кислот (IV)—гомологов дитилина—из кислотной части к аминоалкиловым остаткам



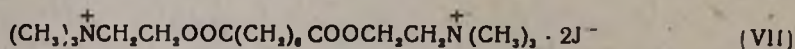
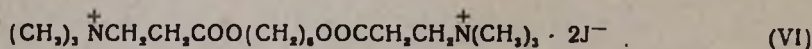
мы предприняли синтез гликолевых эфиров диалкиламиноалкилкарбоновых кислот следующего строения:



Синтез этих соединений нами осуществлен известным способом [1]—конденсацией соответствующих диалкиламинов с гликолевыми эфирами монохлоруксусной и  $\beta$ -хлор- или  $\beta$ -бромпропионовых кислот, которые в свою очередь получались взаимодействием соответствующих гликолей и хлорангидридов хлоруксусной и хлорпропионовой или бромпропионовой кислот. Необходимые для синтеза гликоли в большинстве своем были получены восстановлением этиловых эфиров соответствующих дикарбоновых кислот алюмогидридом лития или с помощью металлического натрия в абсолютном спирте.

Все полученные эфиры аминокислот маслообразные жидкости, хорошо растворимые в органических растворителях. Для фармакологических исследований были получены четвертичные аммониевые соли—йодметилаты и йодэтилаты, большинство которых хорошо кристаллизуется и хорошо растворяется в воде.

Данные предварительных фармакологических исследований\* показали, что наиболее активным соединением в ряду йодметилатов алкиленгликолевых эфиров диметиламинопропионовой кислоты является дийодметилат гександиолового эфира диметиламинопропионовой кислоты (VI), который в дозе 0,01 мг/кг вызывает полное сокращение икроножной мышцы кошки в течение 30—40 минут при сохранении естественного дыхания. Это обстоятельство говорит о том, что существующее мнение об оптимальном расстоянии между двумя четвертичными азотами (13—15 Å) не является постоянно действующим фактором в данном ряду соединений. Очевидно, большое значение имеет также расстояние между четвертичными аммониевыми группами и карбонилами эфиробразующих групп. В данном случае соединение VI—изомер коркония (VII)—превышает все известные препараты этого ряда как активностью, так и длительностью курареподобного действия:



Элементарный анализ полученных соединений произведен в аналитическом отделе нашего института Тонакян и Мегроян. Некоторые физико-химические константы полученных соединений приведены в таблицах.

### Экспериментальная часть

$\beta$ -Хлорпропионат гексаметиленгликоля-1,6. К 27 г хлорангидрида  $\beta$ -хлорпропионовой кислоты было прибавлено постепенно 11 г

\* Исследования проведены в фармакологическом отделе нашего института Г. А. Медниконом.

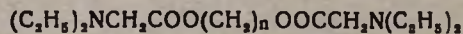


Таблица 1



n	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MRD		А н а л и з в %						Т. пл. йодметилатов в °С
						вычислено	найдено	С		Н		N		
								вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
3	50,0	140—142	1	1,0381	1,4460	64,186	63,262	53,65	53,53	8,94	8,99	11,38	11,06	195—197
4*	56,6	135—137	0,5	0,9983	1,4315	68,804	67,568	55,55	55,54	9,23	9,48	10,97	10,76	135—137
5	58,4	142—143	1	1,0107	1,4510	73,42	73,09	56,93	57,21	9,48	9,60	10,21	9,94	171—172
6	57,1	175—177	2	1,0017	1,4505	78,040	77,442	58,33	58,43	9,72	10,00	9,69	9,72	197—198
7	71,4	200—201	5	0,9898	1,4480	82,648	81,788	59,60	59,90	9,93	10,20	9,27	9,28	—
8	76,1	181—182	1	0,9809	1,4490	87,276	86,525	60,75	60,93	10,12	10,44	8,86	8,87	151—152
9	76,1	193—194	2	0,9415	1,4350	91,894	91,587	61,81	61,61	10,30	10,60	8,46	8,55	—
10	85,7	205—206	2	0,9758	1,4355	94,512	92,810	62,79	62,79	10,46	10,60	8,28	8,14	—

\* Получены для сравнительной фармакологической оценки (см. [1]).



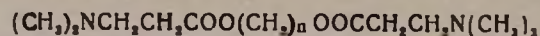
n	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MRD		C
						вычислено	найдено	
2*	33,8	143—145	1	1,0091	1,4492	78,04	76,68	58,33
3	30,7	145—146	1	0,9949	1,4498	81,65	82,65	59,23
4*	54,0	185—187	3	0,9955	1,4520	87,276	85,422	60,72
5	70,6	165—167	1	0,9845	1,4550	91,99	91,07	61,81
6	79,3	205—207	3	0,9778	1,4498	96,512	94,639	62,79
7	60,0	214—215	4	0,9660	1,4510	101,130	99,929	63,68
8	61,2	198—200	1	0,9558	1,4522	105,748	105,185	64,51
9	62,2	205—207	2	0,9700	1,4400	105,029	110,366	65,31
10	32,7	196—198	1	0,9574	1,4400	110,984	110,272	66,00

\* Получены для сравнительной фармакологической оценки (см. [1]).

Таблица 2

А н а л и з в %				
		Н		Н
найдеНО	вычис- лено	найдеНО	вычис- лено	найдеНО
58,32	9,86	10,09	10,00	9,86
59,68	9,93	9,99	9,27	8,68
60,62	10,12	9,78	8,36	8,86
61,62	10,30	10,37	8,48	8,68
62,85	10,46	10,56	8,43	8,13
63,82	10,61	10,84	7,82	7,63
64,19	10,75	10,44	7,52	7,27
65,22	10,88	10,82	7,25	7,20
66,19	11,00	11,08	7,00	7,28

Таблица 3

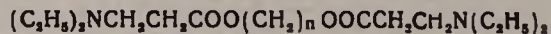


n	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MRD		А н а л и з и %						Т. пл. водметилатов в °С
								С		Н		N		
						вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
2*	56,6	138—140	2	1,0081	1,4320	68,804	66,978	55,38	55,05	9,23	9,82	10,76	10,85	—
3	64,8	155—157	1	1,0018	1,4480	73,422	73,317	56,93	56,64	9,42	9,48	10,00	10,36	164—165
4*	80,1	165—167	2	0,9955	1,4350	78,040	76,357	58,33	58,38	9,72	9,92	9,72	9,94	169—170
5	68,5	165—167	1	0,9850	1,4522	82,65	82,85	59,60	59,29	9,93	9,93	9,26	9,29	125—126
6	63,1	165—167	0,5	0,9802	1,4370	87,276	84,576	61,07	61,04	10,12	9,89	8,85	8,91	165—166
7	70,4	183—185	1	0,9725	1,4505	91,894	91,406	61,81	62,07	10,30	10,22	8,48	8,29	121—122
8	52,6	185—186	1	0,9517	1,4532	96,512	95,274	62,79	63,01	10,46	10,04	8,13	7,86	—
9	38,4	183—184	0,5	0,9534	1,4400	101,130	98,907	63,68	63,45	10,61	10,37	7,82	6,96	—
10	33,6	190—191	0,5	0,9589	1,4562	105,748	105,649	64,51	64,60	10,75	10,68	7,52	7,46	—

\* Получены для сравнительной фармакологической оценки (см. [1]).



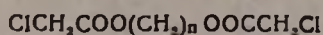
Таблица 4



п	Выход в %	Т. кпп. в °С	Давление в мм	d <sub>20</sub> <sup>4</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MRD		А н а л и з в %						Т. пл. подметилатов в °С
						вычислено	найдено	С		Н		N		
								вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
2*	43,9	165—167	2	0,9847	1,4492	87,27	86,22	60,75	60,51	10,12	10,36	8,86	8,95	108—109
3	49,0	165—167	1	0,9802	1,4502	91,89	90,63	61,81	61,91	10,30	10,33	8,48	8,61	132—134
4*	47,6	168—170	1	0,9779	1,4380	96,51	92,47	62,79	62,58	10,46	10,26	8,13	8,40	—
5	52,0	169—172	1	0,9656	1,4520	101,13	100,16	63,69	63,88	10,61	10,36	7,82	7,54	—
6	54,0	195—197	3	0,9639	1,4400	105,74	101,85	64,51	64,41	10,77	10,74	7,79	7,36	—
7	63,2	185—187	1	0,9667	1,4540	110,366	109,418	65,28	65,05	10,88	10,73	7,21	7,36	121—122
8	68,8	215—216	3	0,9524	1,4528	114,984	113,63	66,00	66,20	11,00	11,20	7,00	7,11	—
9	41,6	198—200	1	0,9640	1,4546	119,60	116,603	66,66	66,76	11,11	10,40	6,76	6,45	—
10	33,3	203—205	1	0,9507	1,4550	124,22	122,30	67,28	67,32	11,21	11,44	6,54	6,79	—

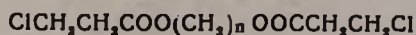
\* Получены для сравнительной фармакологической оценки (см. [1]).

Таблица 5



п	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	Анализ Cl в %	
				вычислено	найдено
2	55,0	153—155	6	33,04	33,03
3	54,0	145—148	1	31,00	31,11
4	61,0	Темп. пл. 76—77	—	—	—
5	85,0	186—187	5	27,62	27,64
6	58,1	195—196	6	26,20	26,31
7	83,6	145—148	1	24,90	25,36
8	68,6	180—181	1	23,74	23,22
9	89,4	190—193	2	22,65	22,68
10	78,3	208—210	2	21,40	21,63

Таблица 6



п	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	Анализ Cl в %	
				вычислено	найдено
2	34,0	160—162	10	29,21	29,24
3	44,2	174—176	0,5	27,62	28,03
4	79,6	174—176	2	26,19	26,14
5	65,6	175—177	1	24,98	25,02
6	73,7	180—181	2	23,74	23,85
7	67,5	188—190	2	22,78	22,34
8	61	192—194	1	21,71	22,01
9	76,3	193—195	0,5	20,82	20,35
10	81,9	218—219	2	20,00	20,01

гександиола-1,6. Смесь оставлялась на ночь, нагревалась при 80—100° в течение 6 часов и затем подвергалась фракционированию; температура кипения β-хлорпропионата гексаметиленгликоля 180—181°/1 мм, выход 20,5 г или 73,7% от теории.

β-Диметиламинопропионат гександиола-1,6. Смесь 10 г β-хлорпропионата гександиола-1,6 и 100 мл 15%-ного бензольного раствора диметиламина после оставления на ночь нагревалась при 80—90° в течение 12 часов. Продукт реакции обрабатывался водным раствором карбоната калия, экстрагировался бензолом. Бензольный экстракт высушивался сульфатом натрия, и после отгонки растворителя остаток



перегонялся в вакууме. Температура кипения  $165-167^{\circ}/1$  мм, выход 6,5 г или 63,1% от теории.

$\beta$ -Диэтиламиноацетат гександиола-1,6. Смесь 10 г монохлор-ацетата гександиола-1,6 и 20 г диэтиламина нагревалась при  $80-100^{\circ}$  в течение 18 часов. После обработки, высушивания и отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме; температура кипения  $185-187^{\circ}/3$  мм, выход 7 г или 54% от теории.

### В ы в о д ы

1. Взаимодействием диметил- и диэтиламинов с гликолевыми эфирами монохлоруксусной и  $\beta$ -хлор- или  $\beta$ -бромпропионовых кислот были получены 28 неописанных в литературе гликолевых эфиров диалкиламиноуксусной и пропионовой кислот.

2. С целью сравнительной фармакологической оценки были получены известные в литературе этилен- и бутиленгликолевые эфиры диалкиламиноуксусной и пропионовой кислот.

3. Данные предварительных фармакологических исследований говорят о том, что среди полученных аминоксусных соединений курареподобного действия является дийодметилат гександиолового эфира диметиламинопропионовой кислоты.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 16 VIII 1959

Ա. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Ն. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ և Օ. Ե. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

## ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱԲԱՑԱԽԱԹԹՎԻ ԵՎ $\beta$ -ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱՊՐՈՊԻՈՆԱԹԹՎԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԳԼԻԿՈԼԱՅԻՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐԸ

### Ա մ փ ն փ ու մ

Իտալական գիտնականներ Ֆուսկոն, Պուլցցոն, Ջիավարելլին ու Բոլեն սինթեզել են դիալկիլամինաքացախաթթվի և  $\beta$ -դիալկիլամինապրոպիոնաթթվի էթիլեն- ու բուտիլենգլիկոլների էսթերները և ուսումնասիրել են նրանց չորրորդային ամոնիումային աղերի ֆարմակոլոգիական ազդեցությունը: Նրանց ստացած տվյալների համաձայն դիալկիլենի իզոմեր  $\beta$ -դիմեթիլամինապրոպիոնաթթվի և էթիլենգլիկոլի էսթերի դիլոգմեթիլատը իր կուրարենման հատկությամբ գերազանցում է ինչպես դիտիլինին, այնպես էլ բնական ալկալոիդ տոբոլուրարինին, իսկ առավելագույն կուրարենման ազդեցության անհրաժեշտ պարաման է հանդիսանում երկու չորրորդային ամոնիակային խմբերի որոշակի հեռավորությունը ( $13-15 \text{ \AA}$ ):

Սակայն դիմեթիլամինաքացախաթթվի բուտիլենգլիկոլի էսթերի դիլոգմեթիլատը, որն առաջին երկու կառուցվածքն (I, II) ունեցող միացությունների իզոմերն է, բոլորովին զուրկ է այդ հատկություններից:

Նպատակ ունենալով այս հարցի ավելի մանրամասն ուսումնասիրութիւնը, ինչպես նաև կառուցվածքի և ազդեցութեան կապը՝ կախված դիտելիների անալոգ ամինաէսթերների էսթերային խմբի տեղադասավորումից, մենք սինթեզել ենք ամինաէսթրոնների (V) ընդհանուր ֆորմուլային համապատասխանող գլիկոլային էսթերները գրականութեան մեջ հայտնի մեթոդներով [1]:

Նախնական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրութիւնների տվյալներով ամենաակտիվ կուրարենման միացութիւնն այս շարքում 3-դիմեթիլամինապրոպիոնաէսթրի և 1,6-հեքսամեթիլենգլիկոլի էսթերի դիլոգմեթիլաան է:

Մանրամասն ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրութիւնների տվյալները կհաղորդվեն առանձին:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. R. Fusco, G. Polazzo, S. Chiavarelli, D. Boust, *Gazz.* 78, 836 (1949) [C.A. 44, 1031c].