

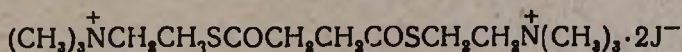
А. Л. Мнджоян, Н. А. Бабян и А. А. Гамбурян

Исследования в области производных двуосновных карбоновых кислот

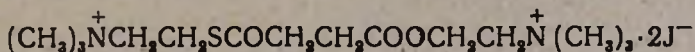
Сообщение XXIII. Алкилтиодиаalkиламиноэтиловые эфиры янтарной кислоты

Изучение фармакологических свойств большого ряда аминокислот характеризует эти соединения как избирательно действующие на Н-холинореактивные системы вегетативных ганглиев и надпочечников, сосудистых рефлексогенных зон и поперечнополосатых мышц [1]. Таким образом, указанные соединения представили возможность отбора эффективных курареподобных, стимулирующих дыхание, прессорных и других препаратов.

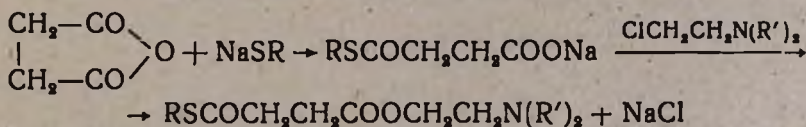
Сопоставление курареподобной активности дитилина и его серо-содержащего аналога:



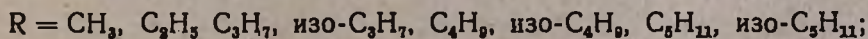
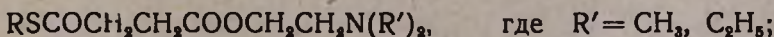
с одной стороны, и диодметилата диметиламиноэтилового эфира монотиоантарной кислоты:



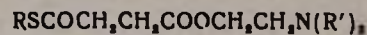
с другой, показывает, что если дитиоаналог по своей курареподобной активности намного слабее, то монотиоаналог [2] значительно сильнее дитилина. Это могло быть результатом или более медленного гидролиза тиоэфирной группировки, или временной блокады холинэстеразы. Для проверки этого, выяснения необходимости присутствия двух четвертичных аммониевых групп и возможности замены аминокислотной эфирной группировки на алкилтиоэфирную мы синтезировали алкилтиодиаalkиламиноэтиловые эфиры янтарной кислоты. Взаимодействием янтарного ангидрида с меркаптидами натрия в абсолютном толуоле и затем действием β-диаalkиламиноэтилхлоридов



без выделения промежуточных продуктов была синтезирована группа алкилтиодиаalkиламиноэтиловых эфиров янтарной кислоты со следующей общей формулой:



а также их йодметилаты. Йодэтилаты и хлоргидраты.



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °C	Давление в мм	n_D^{20}	d_4^{20}	MRD		Анализ в %								Т. пл. солей в °C		
							вычис- лено	найдено	N		C		H		S		хлор- гидратов	йодме- тилатов	йодэти- латов
									вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено			
CH ₃	CH ₃	20,5	126	4	1,4800	1,0814	57,337	57,612	6,3	6,05	49,31	48,95	7,76	7,62	14,6	14,33	—	109	183
C ₂ H ₅	.	33,1	159	5	1,4730	1,0559	61,955	61,974	6,00	6,24	51,50	51,78	8,15	7,93	13,73	13,89	108	125	—
C ₃ H ₇	.	35,8	154	4	1,4730	1,0427	66,573	66,537	5,65	5,67	53,44	53,42	8,50	8,74	12,93	12,88	104	120	—
нзо-C ₃ H ₇	.	30,6	124	2	1,4540	1,0342	66,573	64,760	5,65	5,47	53,44	53,75	8,50	8,43	12,93	12,63	—	104	—
C ₄ H ₉	.	60,2	178	2	1,4120	1,0192	71,191	71,784	5,36	5,31	55,13	55,31	8,8	9,00	12,25	12,01	110	118	—
нзо-C ₄ H ₉	.	39,0	164	5	1,4570	1,0166	71,191	70,026	5,36	5,48	55,13	54,99	8,8	8,87	12,25	12,46	—	89—90	—
C ₅ H ₁₁	.	46,6	174	4	1,4720	1,0151	75,809	75,956	5,09	4,98	56,72	56,75	9,09	9,18	11,64	11,52	—	126	—
нзо-C ₅ H ₁₁	.	44,7	157	2	1,4700	1,0100	75,809	76,070	5,09	4,84	56,72	56,95	9,09	8,85	11,64	11,37	131	125	—
CH ₃	C ₂ H ₅	25,5	154—156	5	1,4750	1,0451	66,573	66,614	5,6	5,84	53,84	53,60	8,5	8,52	12,9	12,39	—	133	75—78
C ₂ H ₅	.	34,8	163	3,5	1,4612	1,0179	71,191	71,124	5,4	5,80	55,16	55,26	8,81	8,85	13,4	13,74	74	132	154
C ₃ H ₇	.	46,6	162	3	1,4680	1,0049	75,809	76,163	5,09	5,12	56,73	56,40	9,00	9,07	11,63	12,01	—	144	—
нзо-C ₃ H ₇	.	35,5	184	6	1,4550	0,9991	75,803	74,775	5,09	5,44	56,73	57,14	9,09	9,35	11,63	11,87	—	124	171
C ₄ H ₉	.	54,6	167	2,5	1,4625	0,9919	80,427	80,286	4,87	4,95	58,12	58,19	9,34	9,46	11,06	10,93	—	169	134
нзо-C ₄ H ₉	.	50,0	162	3	1,4652	1,0032	80,427	79,859	4,87	5,00	58,12	58,25	9,34	9,43	11,06	11,25	—	128	152—154
C ₅ H ₁₁	.	58,0	161	1	1,4670	0,9935	85,045	84,287	4,61	5,00	59,65	59,16	9,55	9,58	10,54	10,19	—	112	165
нзо-C ₅ H ₁₁	.	61,2	174	2	1,4638	0,9916	85,045	84,378	4,61	4,81	59,65	59,45	9,55	9,72	10,54	10,81	—	125	—

Этим способом довольно гладко удается получить указанные соединения с выходами до 60%, считая на янтарный ангидрид. Более низкие выходы конечных продуктов, как видно из таблицы, получаются в случае низкокипящих меркаптанов.

Экспериментальная часть

Необходимые для синтеза меркаптаны, кроме метилмеркаптана, были получены из бромистоводородных алкилизотиомочевин действием 15—20%-ного раствора едкого натра. Этил- и изопропилмеркаптаны вследствие их летучести и большой растворимости в воде не экстрагировались эфиром, а отгонялись из реакционной смеси, затем высушивались над обезвоженным сульфатом натрия и повторно разгонялись. В этих случаях реакционная колба снабжалась мешалкой и насадкой с термометром. Метилмеркаптан был получен из сернокислой метилизотиомочевины [3]. В качестве примера приводится получение бутилтиодиметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты.

В круглодонной 0,25-литровой колбе, снабженной обратным холодильником и механической мешалкой, готовилась суспензия 2,3 г (0,1 г-ат.) натрия в 150 мл абсолютного толуола. К ней прибавлялось 10 г (0,11 моля) бутилмеркаптана.

По переходу натрия в меркаптид, на что в некоторых случаях требуется нагревание, к теплой реакционной смеси добавлялось 10 г (0,1 моля) янтарного ангидрида и после 1,5-часового кипячения 10 г (0,1 моля) диметиламиноэтилхлорида. Содержимое колбы кипятилось 6 часов, затем охлаждалось и к нему добавлялась вода до растворения образовавшегося хлористого натрия. Толуольный слой отделялся, водный дважды экстрагировался эфиром. Соединенные экстракты высушивались над обезвоженным сернокислым натрием. После отгонки эфира и толуола в вакууме водоструйного насоса получено 15,7 г бутилтиодиметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты с т. кип. $178^{\circ}/2$ мм. Выход 60,2% от теоретического, считая на янтарный ангидрид.

Все синтезированные соединения получались по общей методике с той разницей, что при получении метилтиопроизводных метилмеркаптан пропускался с избытком в суспензию натрия в абсолютном толуоле, после чего реакционная смесь оставлялась на ночь. Для получения диметил- и диэтиламинопроизводного собирались две реакционные колбы последовательно.

Йодметилаты и йодэтилаты соединений получены в сухом ацетоне, хлоргидраты в абсолютном эфире действием эфирного раствора хлористого водорода. Гигроскопичные соли переводились в раствор и так передавались на фармакологические испытания.

Результаты исследования курареподобной активности синтезированных соединений будут опубликованы отдельно.

Выводы

Разработан способ получения алкилтиодиалкиламиноэтиловых эфиров янтарной кислоты. В результате синтезировано 16 новых соединений этого ряда. Для химической характеристики и проведения фармакологических испытаний получены их йодметилаты, йодэтилаты и хлоргидраты.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 20 I 1960

Ս. Լ. Մինջոյան, Ն. Ա. Բաբիյան, Հ. Հ. Գամբուրյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՐԿՀԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XXIII. Սարարքվի ալկիլթիոդիալկիլամֆինատիլետսերներ

Ա մ փ ո փ ու մ

Դիտելինի և ծծումբ պարունակող նրա համանմանների կուրաբեանման հատկությունների համեմատումը ցույց է տալիս, որ ծծմբի երկու ատոմ պարունակող անալոգն իր կուրաբեանման ակտիվությամբ շատ թույլ է, իսկ մոնոթիոանալոգը շատ ավելի ուժեղ է դիտելինից: Այդ կարող է լինել կամ թիոէսթերների ավելի դանդաղ հիդրոլիզվելու, կամ խոլինէսթերազի ժամանակավոր բլոկադայի հետևանքով:

Այս ենթադրությունը, ինչպես նաև ամինալկիլթիոէսթերային խմբավորումն ալկիլթիոէսթերային խմբով փոխարինելու հնարավորությունն ստուգելու նպատակով մենք սինթեզեցինք սաթաթթվի $\text{RSCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N(R')}_2$ տիպի մի շարք ալկիլթիոդիալկիլամֆինատիլետսերներ, որտեղ $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}$, իսկ $\text{R}' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$.

Այդ էսթերներն ստացել ենք սաթաթթվի անհիդրիդը նատրիումի մերկապտիդների հետ փոխազդեցության մեջ դնելով և, չանջատելով միջանկյալ պրոդուկտը, այն սեպիցիայի մեջ ենք մտցրել β -դիալկիլամֆինատիլետսերների հետ:

Այս եղանակով համեմատաբար բարձր ելքերով սինթեզել ենք 16 ալկիլթիոդիալկիլամֆինատիլետսերներ:

Այդ միացությունների ֆարմակոլոգիական հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով ստացել ենք նրանց քլորհիդրատները, լողմեթիլատները և լողէթիլատները:

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. С. Рыболовлева, „Дитилин и опыт его клинического применения“. АН АрмССР, Ереван, 1957, 30.
2. А. Л. Минджоян, О. Л. Минджоян, „Дитилин и опыт его клинического применения“. АН АрмССР, Ереван, 1957, 25.
3. W. R. Kirner, J. Am. Chem. Soc. 50, 2451 (1928).