

УДК 541.69 + 547.435

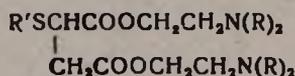
А. Л. Миджоян, Г. А. Медникян, Н. А. Бабиян, А. А. Гамбурия,
 Ж. А. Шакарян

Исследования в области двуосновных карбоновых кислот

XXVII. Некоторые диалкиламиноэтиловые эфиры алкилтиоянтарных кислот и их курареподобная активность

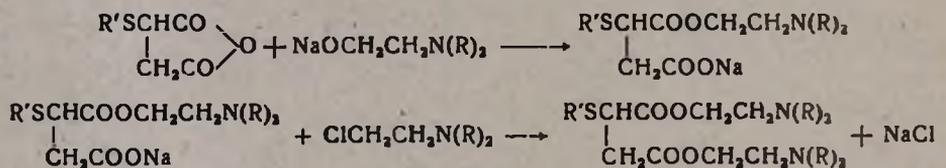
Курареподобная активность аминоэфиров янтарной кислоты и ряда ее производных побуждает к синтезу новых структурных аналогов широко известного мышечного релаксанта дитилина.

В данном сообщении описан гомологический ряд диалкиламиноэтиловых эфиров алкилтиоянтарных кислот:



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5; \quad \text{R}' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{изо-C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{изо-C}_5\text{H}_{11}$

Указанные соединения синтезировались из ангидридов кислот действием на них натриевым алкоголятом аминспирта, а затем диалкиламиноэтилхлоридом в среде абсолютного толуола [1]:

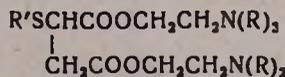


Исходные алкилтиоянтарные кислоты получены из бромистоводородных солей алкилизотиомочевины и малеинового ангидрида или малеиновой кислоты в одну стадию с хорошими выходами [2]. Исключение составила изопропилтиоянтарная кислота, выход которой не превышал 25—30%.

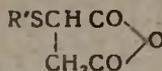
Перевод кислот в ангидриды осуществлялся действием как хлористого ацетила (1:3), так и уксусного ангидрида, взятого в количестве 2 молей на 1 моль кислоты.

Кристаллические йодметилаты и йодэтилаты аминоэфиров получены в растворе абсолютного ацетона действием йодистого алкила, взятого с избытком. Константы и выходы аминоэфиров и их солей приведены в таблице 1.

Таблица 1



R'	R	Выход в %	Молекулярные формулы	Т. кип. в °C/мм	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	MR _D		А н а л и з в %								Т. пл. солей в °C	
							найдено	вычислено	C		H		N		S		йодметилатов	йодэтилатов
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено		
	CH ₃	44	C ₁₃ H ₂₈ N ₂ O ₄ S	181—182/2	1,4751	1,0573	81,62	81,39	51,53	50,94	8,04	8,55	9,01	9,13	10,37	10,43	150	121
	C ₂ H ₅	56	C ₁₄ H ₂₈ H ₂ O ₄ S	197—198/2	1,4780	1,0504	83,36	83,01	52,15	52,50	8,49	8,75	9,99	8,75	10,36	10,01	139	—
	C ₃ H ₇	57	C ₁₅ H ₃₀ N ₂ O ₄ S	199—201/3	1,4750	1,0395	90,59	90,63	53,57	53,84	8,91	9,02	8,86	8,57	9,20	9,56	127	—
	C ₄ H ₉	58	C ₁₆ H ₃₂ N ₂ O ₄ S	188—189/1	1,4719	1,0261	95,09	95,25	54,87	55,08	8,86	9,25	7,96	8,03	9,33	9,18	136	—
изо-C ₄ H ₉	CH ₃	53	C ₁₆ H ₃₂ N ₂ O ₄ S	179—181/1	1,4774	0,9867	95,14	95,25	55,30	55,08	9,16	9,25	7,74	8,03	9,09	9,18	130	—
	C ₅ H ₁₁	54	C ₁₇ H ₃₄ N ₂ O ₄ S	196—198/1	1,4741	1,0254	19,38	99,86	56,43	56,32	9,62	9,45	7,50	7,72	8,93	8,84	153	—
изо-C ₅ H ₁₁	CH ₃	50	C ₁₇ H ₃₄ N ₂ O ₄ S	188—191/1	1,4725	1,0180	99,81	99,86	55,97	56,32	9,23	9,45	7,91	7,72	8,98	8,84	142	—
	CH ₃	56	C ₁₇ H ₃₄ N ₂ O ₄ S	201—203/2	1,4760	1,0207	100,18	99,86	56,41	56,32	9,25	9,45	8,34	7,72	8,67	8,84	—	—
	C ₂ H ₅	64	C ₁₈ H ₃₆ N ₂ O ₄ S	190—191/1	1,4740	1,0111	104,67	104,48	57,85	57,44	9,60	9,57	7,60	7,44	8,22	8,52	131	154
	C ₃ H ₇	69	C ₁₉ H ₃₈ N ₂ O ₄ S	195—197/1	1,4750	1,0035	109,58	109,10	58,77	58,46	10,14	9,74	7,21	8,19	8,20	8,20	135	133
	C ₄ H ₉	62	C ₂₀ H ₄₀ N ₂ O ₄ S	203—204/1	1,4749	0,9989	113,99	113,72	59,84	59,40	10,08	9,90	6,81	6,93	7,83	7,92	—	138
изо-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	50	C ₂₀ H ₄₀ N ₂ O ₄ S	200—202/1	1,4734	1,0021	113,35	113,72	59,30	59,40	9,85	9,90	6,71	6,93	7,71	7,92	—	—
	C ₅ H ₁₁	56	C ₂₁ H ₄₂ N ₂ O ₄ S	238—240/4	1,4730	0,9931	118,24	118,34	60,21	60,24	10,37	10,10	6,65	6,68	7,48	7,64	—	—
изо-C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	52	C ₂₁ H ₄₂ N ₂ O ₄ S	205—207/1	1,4710	0,9907	118,10	118,34	60,15	60,24	9,98	10,10	6,84	6,68	7,51	7,64	—	—



R	Выход в %	Молекулярные формулы	Т. кип. в °С/мм	Анализ в %			
				С		Н	
				найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
CH ₃	93	C ₇ H ₁₀ O ₃ S	128—130/3*	40,98	41,09	4,06	4,10
C ₂ H ₅	95	C ₈ H ₁₂ O ₃ S	132—133/1	45,31	45,00	4,88	5,00
C ₃ H ₇	87	C ₉ H ₁₄ O ₃ S	138—140/1	48,72	48,51	5,20	5,17
изо-C ₃ H ₇	51	C ₉ H ₁₆ O ₃ S	142—145/5	48,75	48,51	5,11	5,17
C ₄ H ₉	90	C ₁₀ H ₁₆ O ₃ S	145—146/1**	51,36	51,06	6,26	6,38
изо-C ₄ H ₉	89	C ₁₀ H ₁₈ O ₃ S	140—142/1	50,98	51,06	6,40	6,38
C ₅ H ₁₁	92	C ₁₁ H ₁₈ O ₃ S	176—178/6	53,41	53,46	6,81	6,93
изо-C ₅ H ₁₁	90	C ₁₁ H ₂₀ O ₃ S	154—155/1	53,23	53,46	6,54	6,93

* В литературе 142°/2 мм [3].

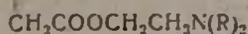
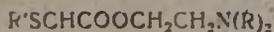
** В литературе 122—124°/0,3 мм [3].

Изучено кураризирующее действие водных растворов четвертичных солей аминокэфиров. Опыты производились на наркотизированных кошках; регистрировались сокращения икроножной мышцы при ритмическом раздражении периферического конца седалищного нерва электрическим током. Одновременно регистрировались дыхание и артериальное давление. Отмечалось время наступления, степень и продолжительность кураризации. Вещества вводились внутривенно.

Введение алкилтиорадикала в кислотную часть молекулы дитилина приводит к значительному понижению кураризирующей активности соединений. Так, например, самый активный препарат этой группы — дийодметилат диметиламиноэтилового эфира амилтиоантарной кислоты вызывает обездвижение в дозе 0,1—0,25 мг/кг продолжительностью 5—7 минут, в то время как дитилин производит такую же полную кураризацию в дозе 0,05 мг/кг продолжительностью 2 минуты. Кураризирующее действие исследованных соединений проявляется в дозах, колеблющихся в пределах 0,1—5 мг/кг, причем заметных изменений со стороны дыхания и артериального давления не наблюдается.

Определялась также предельно переносимая доза для препаратов 5 и 9 в условиях естественного дыхания экспериментального животного (кошка), которая соответствует трехкратной дозе, вызывающей минимальное курареподобное действие. Наиболее выраженным кураризирующим действием обладают йодметилаты аминокэфиров; дийодметилаты диметиламиноэтилового эфира пропилитиоантарной кислоты и амилтиоантарных кислот вызывают полную кураризацию в дозах соответственно 0,25—0,5 и 0,1—0,25 мг/кг. В ряду йодметилатов кураризирующая активность повышается с увеличением алкильного радикала тиоалкильной группы (см. табл. 3). Исключение составляет препарат 7, который вызывает полную кураризацию в дозе 3 мг/кг. Алкильные радикалы азота играют незначительную роль: так, дийодалкилаты диметиламиноэтиловых эфиров активнее таковых диэтиламиноэтиловых эфиров (см. табл. 3). Йодалкилаты изоалкилтиоантарных кислот значительно слабее соединений с радикалами нормального строения.

Таблица 3



№ п/п	R'	R	Йодметилаты		Йодэтилаты	
			дозы препаратов и степень кураризации	продолжительность в минутах	дозы препаратов и степень кураризации	продолжительность в минутах
1	CH ₃	CH ₃	3 мг/кг, полная	гибель животного	5 мг/кг, 40—45%	5,5
2	CH ₃	CH ₃				
3	C ₂ H ₅	CH ₃	2 мг/кг, полная	6	5 мг/кг, не оказ. действия	—
4	C ₂ H ₅	CH ₃				
5	C ₃ H ₇	CH ₃	0,25—0,5 мг/кг, полная	3—5	3 мг/кг, полная	3
6	C ₃ H ₇	CH ₃				
7	C ₄ H ₉	CH ₃	3 мг/кг, полная	8	5 мг/кг, не оказ. действия	—
8	C ₄ H ₉	CH ₃				
9	C ₅ H ₁₁	CH ₃	0,1—0,25 мг/кг, полная	5—7	5 мг/кг, 20%	8,5
10	C ₅ H ₁₁	CH ₃				
11	CH ₃	C ₂ H ₅	5 мг/кг, 50%	4,5	3,5 мг/кг, полная	6,5
12	CH ₃	C ₂ H ₅				
13	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	5 мг/кг, полная	2	5 мг/кг, 50%	9
14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅				
15	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	5 мг/кг, 20%	2	5 мг/кг, 30—35%	5
16	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅				
17	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	5 мг/кг, полная	2—2,5	5 мг/кг, 40%	4
18	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅				
19	C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	5 мг/кг, 20%	6,5	5 мг/кг, полная	29
20	C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅				

Экспериментальная часть

Бромистоводородные соли S-алкилизотиомочевин. 0,75 моля тиомочевин, 150 мл абсолютного метилового спирта и 0,75 моля бромистого алкила кипятятся с обратным холодильником в течение 6—8 часов. После отгонки 100 мл метанола и охлаждения к остатку добавлялось 150 мл абсолютного эфира. Закристаллизовавшийся продукт отфильтровывался и на фильтре промывался эфиром. Выход 70—75%. Если кристаллизация затрудняется, прибавленный эфир декантируется и вещество перетирается со свежей порцией абсолютного эфира. Бромгидраты изоалкилтиомочевин обычно закристаллизовываются труднее.

Алкилтиоантарные кислоты. Гомологический ряд алкилтиоантарных кислот получен по способу Миджояна и Арояна [3]. Выходы кислот за исключением изопропилтиоантарной кислоты (25—35%) колеблются в пределах 75—80%. Эту кислоту, как и метил- и этилтиоантарные кислоты, вследствие высокой растворимости в воде целесообразно выделять из кислых водных растворов экстракцией эфиром,

Ангидриды. Смесь 0,2 моля алкилтиоантарной кислоты и 0,6 моля хлористого ацетила или 0,4 моля уксусного ангидрида оставялась на ночь. Затем смесь нагревалась с обратным холодильником на водяной бане в течение 2—4 часов. Избыток хлористого ацетила или уксусного ангидрида отгонялся в вакууме водоструйного насоса, а остаток перегонялся в вакууме. Выходы 87—94% (см. табл. 1).

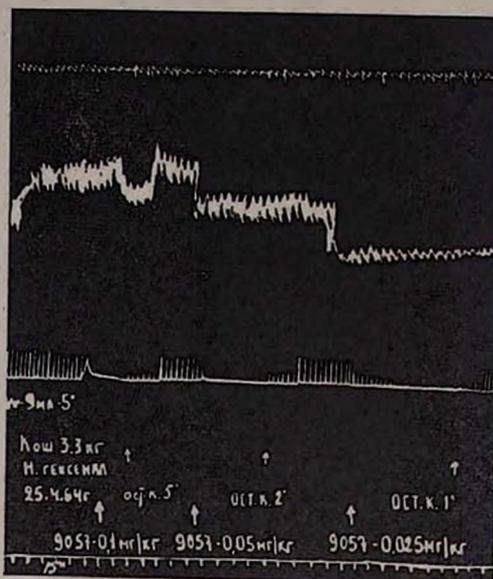


Рис. 1. Кураризирующее действие препаратов А—9 в дозе 0,1 мг/кг и Б—5 в дозе 0,25 мг/кг на кошке, наркотизированной гексеналом. Верхняя кривая—дыхание, средняя—кровяное давление, нижняя—сокращение икроножной мышцы при ритмическом раздражении периферического конца седалищного нерва через каждые 5 сек электрическим током от сети; трансформатор 4 в, расстояние катушек свинного аппарата 10 см. Отметка времени 15 сек. Продолжительность кураризации от препарата 9 5 минут, от препарата 5 3 минуты.

Диалкиламиноэтиловые эфиры. В колбе, снабженной мешалкой с затвором, обратным холодильником и капельной воронкой, готовился натриевый алкоголь из 0,35 моля аминок спирта и 0,15 г-ат. натрия в 150 мл абсолютного толуола. По охлаждении к нему добавлялось 0,15 моля ангидрида алкилтиоантарной кислоты в 50 мл абсолютного толуола. Смесь оставялась на ночь, затем кипятилась 2 часа; к теплой реакционной смеси добавлялось 0,2 моля диалкиламиноэтилхлорида. После кипячения в течение 6—10 часов к охлажденной смеси добавлялось около 75 мл воды. По растворении хлористого натрия толуоль-

ный слой отделялся, водный промывался эфиром. Соединенный эфиротолуольный экстракт высушивался над сульфатом натрия. Растворитель отгонялся, остаток перегонялся в вакууме (см. табл. 2).

Для получения йодалклатов в реакцию вводились 0,01 моля аминоэфира в 5 мл абсолютного ацетона и 0,03 моля алкилйодида в 10—15 мл того же растворителя. Реакционная смесь оставлялась на два дня, затем 2 часа кипятилась с обратным холодильником. Образовавшийся кристаллический продукт отфильтровывался, промывался на фильтре 5 мл абсолютного ацетона и сушился в вакуум-эксикаторе.

В ы в о д ы

Взаимодействием ангидридов алкилтиоантарных кислот с натриевыми алкоголятами аминокспиртов и диалкиламиноэтилхлоридами в среде абсолютного толуола получен ряд диалкиламиноэтиловых эфиров алкилтиоантарных кислот; синтезированные аминоэфиры и ангидриды алкилтиоантарных кислот, за исключением метил- и бутилтиогомологов, описываются впервые.

Фармакологическое изучение четвертичных солей аминоэфиров показало, что введение алкилтиогруппировки в кислотную часть молекулы дитилина значительно снижает кураризирующее действие дитилина. Наиболее активны дийодметилаты диметиламиноэтиловых эфиров пропил- и амилтиоантарных кислот, которые при полной кураризации минимально активными дозами не вызывают изменений в дыхании и кровяном давлении.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 9 IV 1964

Ս. Լ. Մեջոյան, Գ. Ս. Մեզգիկյան, Ն. Ս. Բաբիյան,
Հ. Հ. Գամբուրյան և Ժ. Ս. Շաբադյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՐԿՀԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXVII. Ալկիլթիոսարբուրների մի բանի դիալկիլամինաէթիլէսթերները և նրանց կուրարեանման ազդեցութիւնը

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ներկա հաղորդման մեջ նկարագրված է դիտլիլինի կառուցվածքային նոր համանմաններ ստանալու նպատակով ալկիլթիոսարբուրների դիալկիլամինաէթիլէսթերների համանմանների սինթեզը, որն իրականացված է համապատասխան թթուների անհիդրիդների վրա սկզբում ամինասպիրտի նատրիումական ալկոհոլատ, իսկ հետո բացարձակ տոլուոլի միջավայրում դիալկիլամինաէթիլէթրոնի ազդելով: Ալկիլթիոսարբուրներն ստացված են գրա-

կանութեան մեջ հայտնի եղանակով՝ արկիլթիումիդանութի բրոմաշրտածնական աղի և մալինաթթվի անհիդրիդի փոխազդեցութեամբ:

Ամինաէսթերները յոգմեթիլատները և յոգէթիլատները ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրութեանները ցույց են տվել, որ դիտիլինի մոլեկուլի թթվային մասում արկիլթիոլիմիդի ներմուծումը զգալիորեն փոքրացնում է դիտիլինի կուրարեանման ազդեցութեանը: Այլիլի ալաիլ և պրոպիլ- և ամիլթիոսաթաթթուների դիմեթիլամինաէթիլէսթերները դիլոգմեթիլատները, որոնք նվազագույն ալաիլի շոգաներով լրիվ կուրարացման ժամայնակ շնչառութեան և արյան ճնշման մեջ փոփոխութեաններ չեն առաջադնում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ա. Լ. Միճոյան, Օ. Լ. Միճոյան, Ն. Ա. Բաբիյան, ԴԱՆ ԱրմՍՍՐ 27, 239 (1958).
2. Փատեն ՏՄՁ 2 581 514 [Տ. Ա. 47, 4363 (1953)]; *P. Fitger*, *Ber.* 54, 2945 (1921); *M. Mantel*, *Arkiv. Kemi* 3, 192 (1951).
3. Ա. Լ. Միճոյան, Ա. Ա. Արոյան, *Իշվ. ԱՄ ԱրմՍՍՐ*, XH 15, 247 (1962).
4. *F. B. Lienty*, *B. D. Vineyard*, *A. A. Schleppink*, *J. Org. Chem.* 27, 3140 (1962).