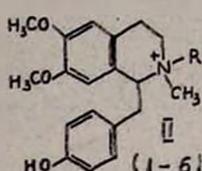
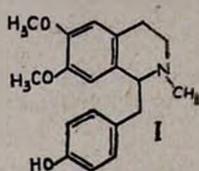


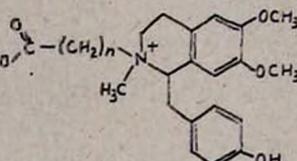
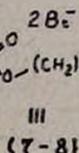
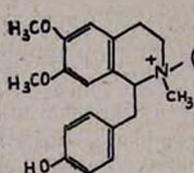
чили ряд соединений с общей формулой II и четвертичные соли армепавина с β, β' -дибромдипропионатом бутандиола-1,4 и с дибромди-ацетатом гександиола-1,6 (III).

Водород гидроксильной группы армепавина способен замещаться на алкильные радикалы. Так, при реагировании с diazometаном армепавина гладко метилируется в О-метилармепавин (IV), а при действии на алкалоид рассчитанным количеством этилата натрия и йодистым этилом образуется йодэтилат О-этилармепавина.

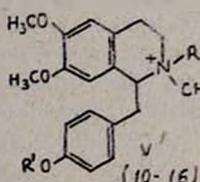
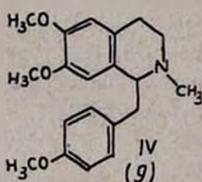
О-Метилармепавин, так же как и армепавин, легко присоединяет к азоту галоидные алкилы, что позволило нам получить ряд его четвертичных аммонийных солей с общей формулой V и VI, и четвертичные соли основания с β, β' -дийоддиэтиловым эфиром (VII) и йодэтилатом δ -диэтиламинобутилийодида (VIII).



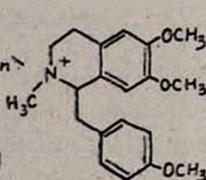
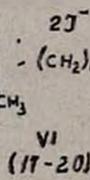
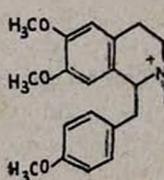
1. R = H; X = Cl.
2. R = CH₃; X = J.
3. R = C₂H₅; X = J.
4. R = C₂H₅; X = Br.
5. R = CH₂-C₆H₅; X = Br.
6. R = CH₃; X = OH.



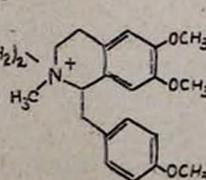
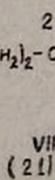
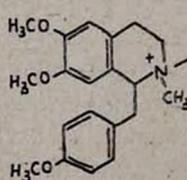
7. n = 1; n₁ = 6
8. n = 2; n₁ = 4



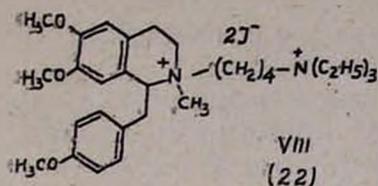
10. R = H, R' = CH₃, X = Cl
11. R = CH₃, R' = CH₃, X = J
12. R = C₂H₅, R' = CH₃, X = J
13. R = C₃H₇, R' = CH₃, X = J
14. R = C₄H₉, R' = CH₃, X = J
15. R = CH₂-C₆H₅, R' = CH₃, X = Br
16. R = C₂H₅, R' = C₂H₅, X = J



17. n = 3.
18. n = 4.
19. n = 6.
20. n = 10.



- 21



Из полученных 22 производных армепавина 17 (вещества с формулами 3—8, 12—22) описываются впервые.

Структурное сходство производных армепавина с папаверином служило основанием для изучения, первым делом, их спазмолитических свойств.

Эти свойства изучались на отрезках кишечника кошки при спазме, вызванном хлористым барием, и на сосудах изолированного (по методу Кравкова—Писемского) уха кролика. Влияние препаратов на кровяное давление и дыхание изучалось на наркотизированных гексеналом кошках, на коронарное кровообращение — по методу, описанному Кавериной [4], на спазм бронхальной мускулатуры — по методу Концет и Рёслер [5] в модификации Турпаева [6]. Действие некоторых из вышеуказанных соединений на периферические холинореактивные структуры изучалось реакцией кровяного давления при электрическом раздражении шейного участка блуждающего нерва. Общее действие и токсичность были изучены только у йодэтилата О-метилармепавина на белых мышах весом в 17 граммов.

Все производные армепавина заметным образом влияют на кровяное давление. Так, четвертичные аммониевые соли самого армепавина (формулы 3—8) проявляют ясно выраженную гипертензивную активность, в то время как четвертичные аммониевые соли О-метил- и О-этилармепавина (формулы 10—22) вызывают гипотензивный эффект. Это показывает, что такое небольшое структурное изменение молекулы армепавина, как алкилирование фенольного гидроксила, способно приводить к качественно противоположному фармакологическому свойству. Наиболее длительным гипотензивным действием обладают йодэтилат О-метилармепавина и йодэтилат О-этилармепавина, которые в дозах 1 мг/кг понижают кровяное давление на 15—20 мм ртутного столба в течение 15—20 минут.

С целью анализа типо- и гипертензивного действия производных армепавина были поставлены опыты на изолированном ухе кролика. При этом было обнаружено, что вещества, обладающие гипертензивным действием, например, четвертичная соль армепавина с дибромацетатом гександиола-1,6 и йодэтилат армепавина в концентрации 1×10^{-7} , уменьшают количество питательной жидкости, оттекающей из сосудов уха, на 25—30%, в то время как гипотензивные вещества — йодэтилат О-метилармепавина и йодэтилат О-этилармепавина в концентрациях 1×10^{-7} и 1×10^{-6} увеличивают количество питательной жидкости на 15—20%. На основании этих данных можно допустить, что гипо- и гипертензивное действие производных армепавина зависит, преимущественно, от их непосредственного влияния на мышечные элементы стенок периферических сосудов.

Из всех испытанных соединений только йодэтилат О-метилармепавина обладает коронарорасширяющим действием. При внутривенном введении в дозе 1—2 мг/кг наркотизированным уретаном кошкам он увеличивает объем крови, оттекающей из коронарного синуса, на

30—40% в течение 40—50 минут. Однако более высокая токсичность этого препарата в сравнении с папаверином (в 3,5—4 раза) ограничивает его практическое значение.

При изучении влияния производных армепавина на экспериментальный прозериновый бронхоспазм оказалось, что при внутривенном введении все они в дозах 3—5 мг/кг уменьшают спазм бронхов, вызванный прозеринном, на 30—40%.

Исследование действия полученных препаратов на отрезках кишечника кошки показало, что они в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$ и $1 \cdot 10^{-6}$ не влияют на спазм кишечника, вызванный хлористым барием.

Экспериментальная часть

О-Метилармепавин. 10 г (0,032 моля) армепавина растворялось в 20 мл абсолютного метанола, к раствору прибавлялось 200 мл эфирного раствора 3,2 г (0,076 моля) диазометана. Смесь оставлялась стоять 10 часов при 15°C, затем прибавлялось еще 300 мл эфирного раствора 4,8 г (0,114 моля) диазометана, и смесь оставлялась стоять еще 20 часов при 15—20°C. Эфир и избыток диазометана удалялись при пониженном давлении без нагревания. Остаток растворялся в 50 мл эфира. Раствор фильтровался и упаривался до объема 20 мл. После часового стояния О-метилармепавин кристаллизовался в виде белых игл. Выход 9 г.

Йодэтилат О-этилармепавина. К раствору 0,94 г (0,003 моля) армепавина в 20 мл абсолютного этанола прибавлялся раствор (0,003 моля) этилата натрия в 20 мл абсолютного этанола. Смесь кипятилась 2 часа на водяной бане, затем прибавлялось к ней 5 мл йодистого этила и кипячение продолжалось еще 2 часа. Спирт и избыток йодистого этила отгонялись при пониженном давлении. Остаток растворялся в 10 мл метанола, к раствору прибавлялось 5 мл абсолютного эфира. После 4-х часового стояния йодэтилат О-этилармепавина кристаллизовался в виде белых игл. Выход 0,91 г.

β,β'-Дибромдипропионат бутандиола-1,4. К 15,5 г (0,09 моля) хлорангидрида β-бромпропионовой кислоты прибавлялось 3,6 г (0,04 моля) бутандиола-1,4. Смесь оставлялась стоять на 16 часов, затем нагревалась 2 часа при 80—100° и фракционировалась в вакууме. Выход фракции, кипящей при 191—192°/3 мм составил 8 г или 55,5% теоретического количества. Найдено %: Вг 44,02. $C_{10}H_{18}O_4Br_2$. Вычислено %: Вг 44,38.

Дибромдиацетат гександиола-1,6. К 36,2 г (0,23 молям) хлорангидрида бромуксусной кислоты прибавлялось 10 г (0,085 моля) гександиола-1,6. Смесь нагревалась при 75—90° в течение 5 часов. Избыток хлорангидрида бромуксусной кислоты отгонялся при пониженном давлении. Остаток перегонялся в вакууме. Выход фракции, кипящей при 198—200°/4 мм, составил 24 г или 78,8% теоретического

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
11	$C_{21}H_{26}INO_3^{**}$	94	132—134	$[\alpha]_D^{20} = -126$ (C = 1,9; CH ₃ OH)	0,78	27,03	27,15							11
12	$C_{22}H_{30}INO_3$	82	183—184	$[\alpha]_D^{15} = -121$ (C = 1,76; CH ₃ OH)	0,76	26,25	26,65							12
13	$C_{23}H_{32}INO_3$	71	121*	$[\alpha]_D^{10} = -95$ (C = 1,88; CH ₃ OH)	0,79	25,49	24,85							13
14	$C_{21}H_{34}INO_3$	59	118*	$[\alpha]_D^{15} = -106$ (C = 1,59; CH ₃ OH)	0,82	24,81	24,79							14
15	$C_{27}H_{32}BrNO_3$	79	111*	$[\alpha]_D^{15} = -63$ (C = 1,85; CH ₃ OH)	0,81	16,09	15,78							15
16	$C_{23}H_{32}INO_3$	63	186—187	$[\alpha]_D^{15} = -132$ (C = 1,75; CH ₃ OH)	0,78	25,49	25,77							16
17	$C_{43}H_{56}J_2N_2O_6$	84	154*	$[\alpha]_D^{21} = -65$ (C = 1,14; CH ₃ OH)	0,73	26,69	26,77	54,32	54,46	5,93	6,15	2,94	3,21	17
18	$C_{44}H_{58}J_2N_2O_6$	83	141*	$[\alpha]_D^{21} = -88$ (C = 1,77; CH ₃ OH)	0,76	26,30	26,26	55,65	55,32	6,29	6,21	2,90	2,72	18
19	$C_{46}H_{62}J_2N_2O_6$	96	131*	$[\alpha]_D^{21} = -87$ (C = 2,98; CH ₃ OH)	0,78	25,56	25,31	55,91	56,09	6,59	6,29	2,82	2,92	19
20	$C_{30}H_{40}J_2N_2O_6$	85	115*	$[\alpha]_D^{21} = -84$ (C = 1,9; CH ₃ OH)	0,81	24,19	24,07	57,25	57,21	6,72	6,83	2,67	2,6	20
21	$C_{44}H_{58}J_2N_2O_7$	73	114*	$[\alpha]_D^{24} = -77$ (C = 0,75; CH ₃ OH)	0,78	25,87	25,85	53,88	53,96	5,96	6,15	2,85	2,77	21
22	$C_{30}H_{40}J_2N_2O_3$	70,5	128*	$[\alpha]_D^{22} = -67$ (C = 1,03; CH ₃ OH)	0,67	34,36	34,61	48,78	48,31	6,55	6,42	3,79	3,93	22

* Аморфные вещества. Дана температура начала размягчения.

** По литературным данным [1], для 1 т. пл. 151—152; для 2 т. пл. 199—200; для 9 т. пл. 63—64, $[\alpha]_D = -84,48$ (в CHCl₃), для 11 т. пл. 135—136°.

количества. На холоду дибромдиацетат гександиола кристаллизуется. Т. пл. 38°. Найдено %: Br 44,13. $C_{10}H_{18}O_4Br_2$. Вычислено %: Br 44,36.

Четвертичные соли армепавина и О-метилармепавина. К раствору основания в смеси этанол—толуол (1:5) прибавлялся пятикратный избыток галоидного алкила. В случаях получения солей армепавина с β,β'-дибромдипропионатом бутандиола и дибромдиацетатом гександиола, а также солей О-метилармепавина с дийодалканами, β,β'-дийоддиэтиловым эфиром и йодэтилатом δ-диэтиламинобутильиода основания брались в полторакратном избытке по отношению к галоидным соединениям. Смесь нагревалась 2—8 часов на водяной бане, упаривалась досуха при пониженном давлении, и соль кристаллизовалась или многократно переосаждалась из метанольного раствора прибавлением эфира.

Оксиметилат армепавина. Раствор 1,5 г (0,0032 моля) йодметилата армепавина в 20 мл дистиллированной воды взбалтывался в течение 3 часов с 0,93 г (0,004 моля) свежесажженной окиси серебра. Смесь фильтровалась. Фильтрат составлял 19,5 г 5,65% раствора оксиметилата армепавина (на нейтрализацию 1 г раствора в присутствии метилового красного расходовалось 1,64 мл 0,0985 н HCl). Реакция раствора на йод (6н HNO₃, крахмал, KNO₃) отрицательная.

Хроматографирование. Полученные соединения хроматографировались нисходящим методом на бумаге в системе бутанол—вода—уксусная кислота (10:3:1).

Все испытанные соединения проявлялись реактивом Драгендорфа в виде индивидуальных пятен.

Применялась бумага марки „Б“, плотностью 85, производства Ленинградской бумажной фабрики им. Володарского.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 26 VII 1965

ԱՎԱԼՈՒԴՆԵՐԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԻ ՁԵՎԱՓՈԽՈՒՄ

I. ԱՐՄԵՊԱՎԻՆ ՈՐՈՇ ԱԾԱՆՅԱԼՆԵՐ

Ա. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Վ. Ա. ՄՆԱՅԱԿՈՆՅԱՆ, Ռ. Ա. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ և Ե. Օ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Սույն հետազոտության նպատակն է եղել բացահայտել արմեպավինի ածանցյալների քիմիական կառուցվածքի և կենսաբանական ազդեցության միջև հղած կապը, որը հնարավորություն կտա հետագա սինթեզներն ավելի նպատակասլաց կատարել:

Այդ շարքի միացությունների ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ արմեպավինի ամոնիումային չորրորդային աղերը նկատելի

կերպով բարձրացնում են ենթափորձալին կենդանիների արյան ճնշումը, մինչդեռ նրանց Օ-մեթիլալին և Օ-էթիլալին ածանցյալներն օժտված են հիպոտենզիվ հատկությամբ:

Այսպիսով քիմիական կառուցվածքի նմանօրինակ փոփոխությունը որոշակիորեն անդրադառնում է նրանց կենսաբանական ազդեցության բնույթի վրա և թեւադրում է հետագա սինթեզների ուղղությունը:

Մեր հետազոտության արդյունքները թույլ են տալիս ասելու, որ արյան ճնշման վրա ալդ միացությունների ունեցած ազդեցության մեջ որոշակի դեր է խաղում նրանց միոտրոպ հատկությունը:

Ուսումնասիրված միացություններից մի քանիսը լայնացնում են սրտի պսակաձև անոթները: Նրանցից համեմատաբար ամենաակտիվը Օ-մեթիլալինն է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Բ. Ա. Կոնովալով, Ս. Յու. Յուսով, Ա. Ս. Օրեխով, Եղ., 68, 2158 (1935); 68, 2277 (1935); ЖОХ 10, 641 (1940).
2. Ս. Յու. Յուսով, Վ. Ա. Մաճականյան, Օ. Կ. Արաբով, ԴԱՆ ԱՀՍՍՐ, № 8, 43 (1961).
3. Մ. Մ. Շարապով, Ֆարմակոլ. և տոքսիլոգ., 13, № 4, 44 (1950).
4. Մ. Վ. Կալերին, Ֆարմակոլ. և տոքսիլոգ., 21, № 1, 39 (1958).
5. H. Konzett, R. Rössler, Arch. exp. Path. und Pharm., 195, 71 (1940).
6. Կ. Մ. Կարապետյան, Ֆիզիոլոգ. թերթիկ, 39, (6), 732 (1953).