

КОНСТАНТЫ АССОЦИАЦИИ НЕКОТОРЫХ АМИНОКЕТОНОВ С ФЕНОЛОМ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Л. В. ХАЖАКЯН, Н. Л. ЛУКЬЯНЕНКО, Р. К. АЛИЕВ и Г. А. ГЕВОРКЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 25 VIII 1971

Методом ИК спектроскопии изучены константы ассоциации (К) некоторых биологически активных аминокетонс с фенолом. Полученные данные сравнены с более утолющимися свойствами изучаемых соединений. Установлено, что с увеличением алкокси- радикала в пара положении к кетонной группе растет значение «К». Такое взаимодействие имеет место также при изменении алкокси- радикала у второго бензольного ядра, соединенного с кетонной группой без сопряжения.

Табл. 1, библи. ссылки 1.

С целью изучения способности к ассоциациям с электродонорными группами некоторых биологически активных препаратов нами исследованы константы ассоциации ряда алкоксифениламинокетонс с фенолом. Фенол взят в качестве протонодонора по следующим соображениям. В процессе работы необходимо было исключить самоассоциации в растворе с помощью разбавления; фенол же, по сравнению с другими спиртами, в виде мономера появляется при более высоких концентрациях, что уменьшает относительную ошибку опытов. Кроме того, группа ОН входит в состав многих рецепторов биосистем.

Константы ассоциации рассчитаны по формуле

$$K = \frac{A_0 - A}{A} \cdot \frac{1}{B}$$

В нашем случае A_0 —интенсивность поглощения 0,005 М раствора фенола в CCl_4 с толщиной слоя 10,15 мм в области 3695 см^{-1} , A —интенсивность поглощения 0,005 мол. фенола + 0,05 мол. вещества в CCl_4 с той же толщиной кюветы в области 3605 см^{-1} .

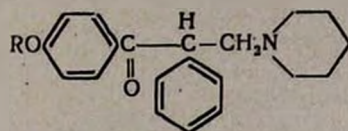
Эта приближенная формула расчета имеет то преимущество, что здесь нет необходимости измерять интенсивность пика ассоциированного фенола.

Системы, которые мы изучаем, образуют несколько видов ассоциаций (возможны ассоциации с >N- , C=O , C-O-C бензольным ядром). Эта формула учитывает количество фенола, ушедшего на образование всех ассоциаций.

Известно, что кетоны образуют с фенолом более прочные ассоциации, чем эфирный кислород или ароматическое ядро, поэтому и константы приписаны в основном $C=O$ и третичному азоту. Отдельно измерена константа ассоциации N-метилпирролидина с фенолом для выяснения доли третичного азота в общем количестве ассоциированного фенола. Если константа ассоциации «К» измеряемой молекулы близка к «К» N-метилпирролидина, то предполагается, что фенол расходуется, в основном, на образование комплекса с третичным азотом, а кетонная группа по каким-либо причинам не участвует в межмолекулярных взаимодействиях.

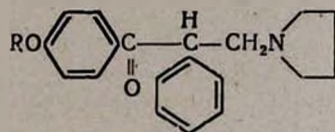
Результаты измерений приведены в таблице.

Исследованы четыре группы соединений. В первой группе с общей формулой (в-ва № 1—5) биологическая активность растет от соедине-



ния с $R=CH_3$, достигает максимума при $R=C_4H_9$ и при C_6H_{11} снова падает. Это точно совпадает с константами ассоциации изучаемых веществ с фенолом.

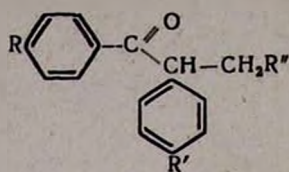
Во второй группе (№ 6—10)



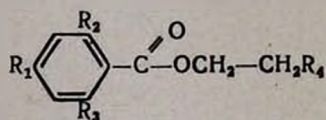
самую большую константу ассоциации имеет вещество с бутокси-радикалом, анестезирующее действие которого также самое большое. Такое же явление наблюдается и у α -алкоксифенил- β -пирролидинопропиофенонов, причем соединению с бутокси-радикалом соответствует самая большая биологическая активность этой группы.

Если считать правильным, что для изучаемых нами систем анестезирующая способность является функцией от константы ассоциаций, то при введении новых радикалов, образующих пространственные затруднения, надо было ожидать уменьшения значения «К» и биологической активности. Для этой цели была изучена IV группа соединений (№ 15—17), которые вместо кетонной имеют сложноэфирную группу. Из табличных данных видно, что в ряду веществ 15 и 16 с увеличением радикалов в *о*-положении к эфирной группе уменьшается значение «К». Если даже в *п*-положении к эфирной группе находится алкокси-радикал (№ 17), то значение «К» вместо того, чтобы увеличиться (как это было для 1—14, получается заниженным. Таким образом, значение пространственных эффектов здесь очевидно.

Таблица

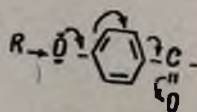


№ соединения	R	R'	R''	.K*	Биологическая активность
1	CH ₃ O	H	N(CH ₂) ₅	20,0	60,0
2	C ₂ H ₅ O	H	N(CH ₂) ₅	21,3	60,0
3	C ₃ H ₇ O	H	N(CH ₂) ₅	23,2	—
4	C ₄ H ₉ O	H	N(CH ₂) ₅	24,6	150,0
5	C ₅ H ₁₁ O	H	N(CH ₂) ₅	19,0	70,0
6	H	H	N(CH ₂) ₄	20,0	—
7	CH ₃ O	H	N(CH ₂) ₄	30,0	90,0
8	C ₂ H ₅ O	H	N(CH ₂) ₄	40,0	150,0
9	C ₄ H ₉ O	H	N(CH ₂) ₄	42,4	150,0
10	C ₅ H ₁₁ O	H	N(CH ₂) ₄	37,6	75,0
11	H	CH ₃ O	N(CH ₂) ₄	18,2	2,6
12	H	C ₂ H ₅ O	N(CH ₂) ₄	19,4	3,2
13	H	C ₄ H ₉ O	N(CH ₂) ₄	31,1	9,8
14	H	C ₅ H ₁₁ O	N(CH ₂) ₄	24,0	2,2



№ соединения	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	.K*	Биологическая активность
15	H	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₂) ₄	21,8	—
16	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	N(CH ₂) ₄	17,1	—
17	C ₂ H ₅ O	H	OC ₂ H ₅	N(CH ₂) ₄	19,4	—
18	C ₂ H ₅ O	H	OC ₂ H ₅	N(CH ₂) ₅	20,6	—

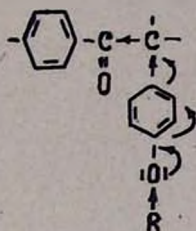
Для веществ 1—3 электронное смещение происходит по следующей схеме:



Положительный индуктивный эффект группы CH₃ направляет электроны через эфирный кислород к бензольному кольцу и по сопряженной системе к карбонилу. Смещение электронной плотности к фенильному

ядру в алкоксифенильной группе настолько большое, что обычно такое состояние считается сенсibilизированным.

Для веществ 10—14 наблюдается такое же соответствие между увеличением констант ассоциации и биологической активностью, с одной стороны, и увеличением алкокси-радикала—с другой, только в этом случае электронная плотность от бензольного ядра передается карбонилу не через сопряженную систему, как в предыдущем случае, а путем индуктивного эффекта.

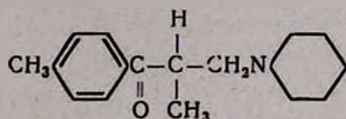


Ясно, что такая передача электронов менее эффективна, чем в веществах 1—9, поэтому и соответствующие соединения (CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 и т. д.) в первом случае имеют большую константу ассоциации, чем соединения III группы.

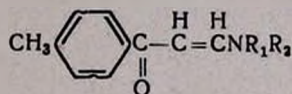
Как видно из таблицы, увеличение «К» и биологической активности растет в ряду $\text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5 < \text{C}_3\text{H}_7 < \text{C}_4\text{H}_9 < \text{C}_5\text{H}_{11}$.

Это значит, что с увеличением алкокси-группы растет и индуктивный эффект, но начиная с амилокси-радикала пространственные затруднения становятся помехой для образования ассоциатов.

Биологически активные аминокетоны со строением, близким к веществам, исследованным нами, известны давно. Так, мидокалм

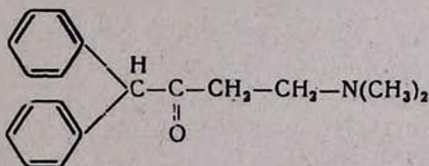


блокирует полисинаптические спинномозговые рефлексы. Аминокетоны типа



охарактеризованы как вещества, обладающие спазмолитической активностью.

Соединение



—активный анестезирующий препарат. Можно привести очень много примеров аминокетонов с разным расположением радикалов, являющихся биологически активными веществами с большим спектром действия.

Таким образом, если место радикала у аминокетонов определяет характер действия препарата, то надо предполагать, что сила действия болеутоляющих свойств изучаемых нами соединений зависит от электронной плотности карбонильной группы, что в свою очередь зависит от радикалов, снабжающих эту группу избытком электронов.

Измерения констант ассоциаций проводились на спектрофотометре UR-10 с самодельными термостатированными кюветами.

Получение и очистка веществ описаны в [1]. Для веществ 1—9 мерой биологической активности принята минимальная доза препарата, полностью онемеляющая смертельный прозеритиновый бронхоспазм, для 10—14—разница между ответом и проверкой в секундах при концентрации 20 мг/л.

Биологические измерения проводились в лаборатории анальгетиков и спазмолитиков под руководством С. Н. Асратяна, за что мы и благодарны ему.

ՅԵՆՈՒ ԶԵՏ ՄԻ ՇԱՐՔ ԱՄԻՆԱԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ԱՍՈՑԻԱՆ ՀԱՍՏԱՏՈՒՆԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Լ. Վ. ԿԱԺԱԿՅԱՆ, Ն. Լ. ԼՈՒԿՅԱՆԵՆԿՈ, Ռ. Կ. ԱԼԻԵՎ Ե Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ինֆրակարմիր սպեկտրային անալիզի միջոցով չափված է կենսաբանորեն ակտիվ մի շարք ալկոքսիֆենիլամինակետոնների և ֆենոլի միջև ասոցիացիայի հաստատումը, որը համեմատված է ուսումնասիրվող նյութերի ցավազրկիչ հատկությունների հետ:

Ցույց է տրված, որ կախված ալկոքսի ռադիկալից, փոխվում է ասոցիացիայի հաստատումը, որը ռադիկալի մեծացման հետ աճում է և ամենամեծ արժեքի է հասնում բուտոքսի ռադիկալի դեպքում, որից հետո ռադիկալի մեծացումը նվազեցնում է «K»-ի արժեքը: Այդ բացատրվում է նրանով, որ ռադիկալի աճման հետ աճում է նաև կետոնային թթվածնի բացասական լիցքը: Երբ ռադիկալն այնքան մեծ է, որ տարածական գործոնները խանգարում են ասոցիատիվների առաջացմանը, «K»-ն զգալիորեն նվազում է: Տարածական գործոնների ազդեցությունը երևում է նաև ընտրովի նյութերի «K»-ի արժեքից: Այդ նյութերի կետոնային թթվածինը շրջապատված է ալկոքսի խմբերով, որոնք խանգարում են մոլեկուլների միմյանց մոտենալուն, որի պատճառով էլ այդ նյութերի «K»-ի արժեքն ավելի ցածր է ստացվում:

Պարզված է, որ ուսումնասիրվող նյութերի ցավազրկիչ հատկությունները փոխվում են «K»-ի արժեքին համընթաց, ռադիկալի աճման հետ միասին ուժեղանում է նաև նյութի կենսաբանական ակտիվությունը: Ամենաուժեղ ցավազրկիչ հատկություն ունի բուտոքսի ռադիկալ պարունակող նյութը, ռադիկալի հետագա մեծացման հետևանքով նվազում են ցավազրկիչ հատկությունները:

Այն նյութերը, որոնց տարածական գործոնները խանգարում են ասոցիատիվների առաջացմանը և «K»-ն փոքր է ստացվում, ցավազրկիչ հատկություններ ընդհանրապես չունեն:

Ենթադրվում է, որ ցավազրկիչ հատկությունների ուժը կախված է կեն-
տոնային թթվածնի բացասական լիցքի մեծությունից:

ASSOCIATION CONSTANTS OF SOME AMINOKETONES WITH PHENOL AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

L. V. KHAZHAKIAN, N. L. LUKYANENKO, R. K. ALIEV and
G. A. GEVORKIAN

Association constants (K) of some biologically active aminoketones with phenol have been studied by IR spectroscopy method. The results are compared with analgesic properties of these aminoketones. It has been established that the value of K increases with the increasing of the alkoxy radical in para position to ketonic group. The same relation is found when the alkoxy radical is in the second benzene nucleus, which is not conjugated with keton group.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Г. А. Геворгян, М. З. Пахлеванян, С. Н. Асратян, О. Л. Мнджоян, Арм. хим. ж., 24, 32 (1971); там же, 24, 333 (1971);