

КОНСТАНТЫ АССОЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ АМИНОЭФИРОВ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАН-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Л. В. ХАЖАКЯН, Р. С. АВОЯН и М. Т. ГРИГОРЯН

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

Поступило 3 IV 1972

Методом ИКС изучены константы ассоциации между биологически активными аминозфирми и фенолом. Установлено, что спазмолитическая активность зависит от отрицательного заряда карбонилла.

Табл. 1, библ. ссылок 3.

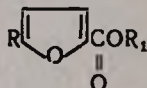
Некоторые эфиры фуранкарбонновых кислот известны как биологически активные вещества. Для изучения фармакологических свойств производных фурана [1] был синтезирован ряд производных 5-замещенных фуран-2-карбонновых кислот. По данным лаборатории коронарного кровообращения нашего института изучаемые соединения обладают спазмолитическими свойствами.

В настоящей статье приведены значения констант ассоциаций «К» аминозфирми 5-замещенных фуран-2-карбонновых кислот с фенолом, измеренные методом ИКС в растворе четыреххлористого углерода.

Методика определения «К» и учет возможных ассоциаций описаны в [2], методика получения и очистки препаратов—в [1].

Результаты измерений и биологическая активность изучаемых соединений приведены в таблице.

Изучаемые вещества имеют общую формулу.

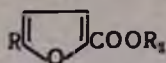


$\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3, \text{Br}; \text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{R}_2)_2, (\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{R}_2)_2,$

$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{R}_2)_2, \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_2)_2; \text{R}_2=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5.$

Их можно разделить на 3 группы: производные 5-метилфуран-2-карбонновой кислоты (1—8), фуран-2-карбонновой кислоты (9—16), 5-бромфуран-2-карбонновой кислоты (17—24).

Таблица



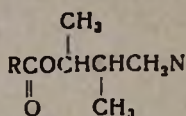
R	R ₁	K [*] 308°K	Биологическая актив- ность*
CH ₃	(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	14,6	15,0
CH ₃	(CH ₃) ₃ N(CH ₃) ₂	16,8	10,0
CH ₃	CH(CH ₃)(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	20,5	0,5
CH ₃	CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂	13,5	1,5
CH ₃	(CH ₃) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	11,3	8,0
CH ₃	(CH ₃) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	16,2	6,0
CH ₃	CH(CH ₃)(CH ₃) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	15,0	1,5
CH ₃	CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	10,3	3,0
H	(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	11,1	8,0
H	(CH ₃) ₃ N(CH ₃) ₂	15,5	10,0
H	CH(CH ₃)(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	15,8	5,0
H	CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂	17,6	5,0
H	(CH ₃) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	11,4	20,0
H	(CH ₃) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	16,2	30,0
H	CH(CH ₃)(CH ₃) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	15,0	2,0
H	CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	9,5	0**
Br	(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	9,7	20,0
Br	(CH ₃) ₃ N(CH ₃) ₂	12,5	3,0
Br	CH(CH ₃)(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	12,7	0,05
Br	CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	10,8	1,0
Br	(CH ₃) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	8,4	2,0
Br	(CH ₃) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	9,5	—
Br	CH(CH ₃)(CH ₃) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	12,4	0,05
Br	CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	6,5	1,2

* Минимальное количество в мг/кг веса животного, необходимое для полного снятия смертельного прозеринового бронхоспазма у кошек. (Данные взяты из [3]).

** Больше 50 мг.

Как видно из таблицы, значения констант ассоциации «K» в каждой группе растут в ряду $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} < \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} < \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, при введении же еще одной группы CH_3 в молекулу $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\cdot\text{CH}_2\text{N}$ «K» снижается. Постепенное увеличение «K» с увеличением алкильного радикала обычно приписывается положительному индуктивному эффекту этого радикала, что, по всей вероятности, имеет место и здесь. Снижение «K» α,β -диметилпропилового производного, возможно, происходит следующим образом: α -метильная группа находится в *транс*-положении к карбонилу, ее электронная плотность смещается к кислороду, увеличивая его отрицательный заряд, и при образовании ас-

социаций не вызывает пространственных затруднений. Вторая группа CH_3 в β -положении становится в *цис*-положение к карбонилу.



Для систем с двумя асимметричными углеродными атомами существуют 4 стереоформы, из коих приведенная нами форма является, наверно, более приемлемой. В этом случае CH_3 в β -положении затруднит приближение рецептора (в данном случае фенола) к карбонилу, что и уменьшит значение «К».

Минимальная доза препарата, снимающая смертельный прозериновый бронхоспазм, в каждой группе от препарата к препарату меняется также, как и константа ассоциаций, что указывает на роль величины отрицательного заряда кислорода на биологическую активность. Но если «К» растет от γ -диалкиламиноэтиловых до γ -диалкиламино- α метилпропиловых эфиров всего на 5—6 единиц, то у этих препаратов биологическая активность растет до двух порядков.

Одним из объяснений может быть то, что «К» измерен между исследуемым соединением и фенолом. Фенол же по своим размерам сравнительно мал, и пространственные затруднения метильной группы в β -положении мало влияют на «К», а при взаимодействии вещества с биологическим рецептором пространственные затруднения будут намного больше.

На изменение «К» влияет не только изменение радикала R_1 . При замещении Н в положении 5 фуранового ядра группами CH_3 или Вг меняются также и константы ассоциации преимущественно в порядке $\text{H} > \text{CH}_3 > \text{Вг}$.

Низкое значение «К» у бромпроизводных можно объяснить тем, что бром сильнее притягивает дополнительный электрон (3,54 эв), чем Н (0,75 эв) или CH_3 (1,08 эв). Поэтому электронная плотность смещается к бром. У метилпроизводных, благодаря положительному индуктивному эффекту метильной группы, отрицательный заряд кетонного кислорода должен был быть больше, чем у производных фуран-2-карбоновых кислот (при одинаковых радикалах R) также как и «К» при $R = \text{CH}_3$ тоже должна была быть больше, чем при $R = \text{H}$. Этого в данном случае не наблюдается.

При одном и том же радикале R_1 , но при разных R максимальное значение биологической активности в большинстве случаев имеют те препараты, в которых $R = \text{Вг}$, что не согласуется с константами ассоциаций. Поэтому роль брома в исследованных соединениях невозможно объяснить изучением только констант ассоциаций между карбонилем и фенолом. Здесь, по всей вероятности, аминоксифир 2-бромфуран-5-карбоновой кислоты соединяется с рецептором минимум двумя активными группами— $\text{C}=\text{O}$ и Вг. Поэтому из всех соединений с радикалом $R = \text{Вг}$ самое

Большое значение «K» и биоактивности имеет тот препарат, который в молекуле содержит группу $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, т. е. имеет максимальный индуктивный эффект и минимальные пространственные затруднения при ассоциации эфирного карбонила с фенолом.

Исключение составляет препарат 12, требующий особого исследования.

5-ՏԵՂԱԿԱԿԱՎԱԾ 2-ՖՈՒՐԱՆԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՐԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԻՆԱԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ԱՍՈՑՄԱՆ ՀԱՍՏԱՏՈՒՆՆԵՐԸ

Լ. Վ. ԽԱԶԿԻԱՆ, Ռ. Ս. ԱՎՈՅԱՆ և Մ. Տ. ԳՐԻԳՈՐԻԱՆ

Իկ սպեկտրային անալիզի միջոցով CCl_4 -ի լուծույթում չափված են ֆենոլի հետ 5-տեղակալված ֆուրան-2-կարբոնաթթուների ամինաէսթերների ասոցման հաստատունները (K):

Ցույց է տրված, որ ամինաէսթերների շղթայի աճման հետ «K»-աճում է հետևյալ հաջորդականությամբ՝ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} < \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} < \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$: «K»-ի արժեքի այսպիսի փոփոխությունը բացատրվում է CH_2 խմբի դրական ինդուկտիվ ազդեցությամբ: Մոլեկուլի մեջ ևս մեկ CH_2 խումբ ավելացնելիս ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}$) K-ի արժեքը նվազում է, այդ բացատրվում է նրանով, որ թթվածնի մոտ α դիրքում գտնվող CH_2 խումբը $\text{C}=\text{O}$ -ի նկատմամբ գտնվում է տրանս, իսկ β դիրքում գտնվող CH_2 խումբը՝ ցիս դիրքում, որն առաջացնում է տարածական դժվարություններ:

«K»-ի արժեքը փոխվում է նաև ֆուրանի օղակի 5 դիրքում գտնվող ջրածինը բրոմով կամ մեթիլ խմբով փոխարինելիս:

Ուսումնասիրված նյութերի կենսաբանական ակտիվությունը կախված է ամինաէսթերների շղթայի երկարությունից և փոխվում է «K»-ի արժեքին համընթաց:

ASSOCIATION CONSTANTS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SOME AMINOESTERS OF 5-SUBSTITUTED FURAN-2-CARBOXYLIC ACIDS

L. V. KHAZHAKIAN, R. S. AVOYAN and M. T. GRIGORIAN

The association constants of biologically active aminoesters and phenol have been studied.

These compounds may be divided into three groups: derivatives of 1) furan carboxylic acid, 2) 5-bromofuran carboxylic acid and 3) 5-methylfuran carboxylic acid. In each group the value of „K“ increases in the series $\text{CH}_2\text{CH}_2 < \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 < \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$. It decreases when one more CH_2 group [$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$] is introduced.

Studies of the biological activity of the compounds show that the association constants, which are a function of the charge of oxygen, influence the biological activity.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян, ДАН Арм. ССР, 24, 5, 207 (1957);
А. Л. Мнджоян, М. Т. Григорян, ДАН Арм. ССР 27, 4, 107 (1953).
2. Л. В. Хажакян, Н. Л. Лукъяненко, Р. К. Алиев, Г. А. Геворкян, Арм. хим. ж., 25, 6, 476 (1972).
3. Р. А. Алексанян, Канд. дисс., Ереван, 1962, стр. 23.