

СИНТЕЗ И АНТИВИРУСНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

А. Х. ГЮЛЬНАЗАРЯН, Т. А. СААКЯН, А. Н. ЕВСТРОПОВ,
В. Е. ЯВОРОВСКАЯ и А. Т. БАБАЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван
Новосибирский медицинский институт

Поступило 1 VII 1987

На базе четвертичных аммониевых солей (ЧАС), содержащих 4-бром-2-алкенильную группу, синтезировали ряд непредельных ЧАС, обладающих антивирусной активностью.

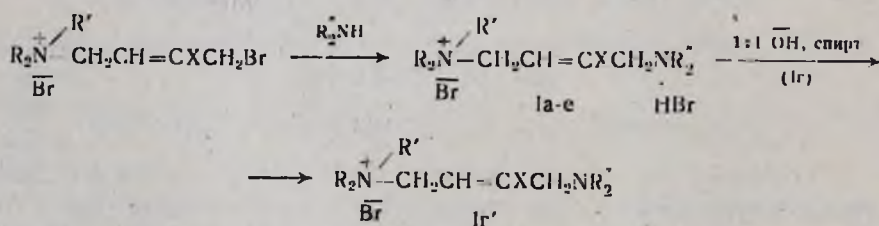
Табл. 1, библиографические ссылки 8.

Аммониевые соли, содержащие 4-бром-2-алкенильную группу [1, 2], при взаимодействии с третичными аминами, тиомочевинкой, роданидом и фталимидом калия образуют продукты нуклеофильного замещения аллильного брома—смешанные 1,4-бис-четвертичные и 4-функционально замещенные ЧАС [3]. Согласно работе [4], ряд моноаммониевых солей, содержащих 4-бром-2-алкенильную группу, обладают антивирусной активностью в отношении вируса гриппа А₂.

Настоящее сообщение посвящено синтезу ряда ЧАС, содержащих 2-алкенильную группу, на основе ЧАС с 4-бром-2-алкенильной группой и определению их антивирусной активности.

Взаимодействие эквимольных количеств ЧАС, содержащих 4-бром-2-бутенильную или 4-бром-3-метил-2-бутенильную группу, и вторичных аминов (диэтил, дибутил, дибензиламины, морфолин, N-метиланилин) привело к 1,4-бис-третично-четвертичным аммониевым солям Ia-e, содержащим общую 2-алкенильную группу (табл.). Дегидробромированием этих солей эквимольным количеством спиртовой щелочи можно получить соответствующие аминоквaternарные соли.

Так, из соли I г была получена аминоквaternарная соль I г (табл.).



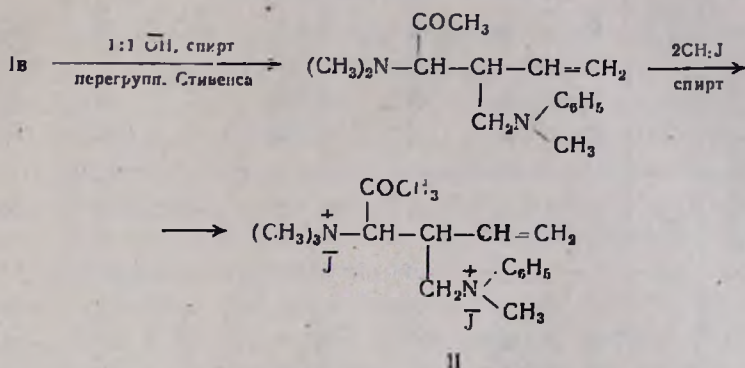
Ia. R=R'=R''=C₂H₅; X=CH₃; Ib. R=R'=C₂H₅; R₂N=N(CH₂)₄O; X=H;

Iв. R=CH₃; R'=CH₂COCH₃; R₂N=CH₃NC₆H₅; X=H; Ir, Ir'. R=CH₃, R'=CH₂COCH₃; R''=C₂H₅; X=H; Id. R=R'=C₂H₅; R''=C₄H₉; X=H;

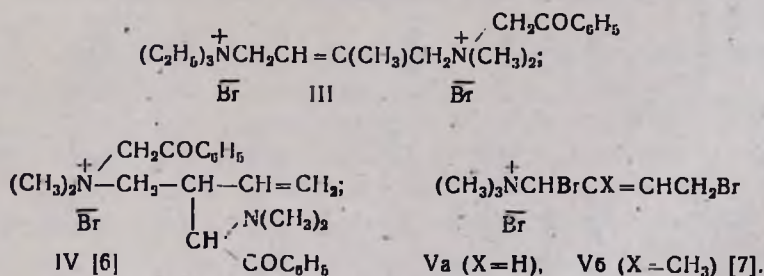
Ie. R=R'=C₂H₅; R''=CH₂C₆H₅; X=H.

Нужно отметить, что сочетание в 1,4-бис-третично-четвертичных солях 2,3-непредельной общей группы и трудноотщепляемой в основной сре-

де аминсгруппы в положении 4 открывает широкие возможности для синтеза функционально замещенных непредельных аминсоединений с помощью реакций перегруппировки-расщепления [5], перегруппировки Стивенса, β -отщепления и т. д. Сказанное подтверждается синтезом 2-(N-метил-N-фениламинометил)-1-диметиламино-1-ацетил-3-бутена стивенсовской перегруппировкой соли Iв. Взаимодействием указанного диамина с двойным мольным количеством йодистого метила получена бис-аммониевая соль II.



В ходе биологических исследований были определены также антивирусные свойства 1-триэтиламмоний-4-диметилфенашиламмоний-2-метил-2-бутендибромида III (табл.), а также полученных нами ранее солей IV—Va, б [6, 7]. Синтез всех этих соединений основан на превращениях ЧАС, содержащих замещенную 2-алкенильную группу.



Определение антивирусной активности исследуемых соединений проводилось по методу [8] с определением химиотерапевтического индекса (ХТИ), являющегося отношением максимальной переносимой дозы вещества к минимальной его концентрации, обладающей антивирусной активностью. Согласно данным испытаний, соли Ia, Iг' II, Va, б обладают антивирусной активностью в отношении вируса простого герпеса первого типа (Л-2) с ХТИ=4, 2, 2, 2, соответственно, соли IIб и IV—вируса ЕСНО II (Upsala) с ХТИ=2, соль Va—вируса везикулярного стоматита (Indiana) с ХТИ=2, соль III—вируса Коксаки А13 (Flores) с ХТИ=2, соли Id, е—вируса гриппа А Аichi (H3N2) с ХТИ=2. Два последних соединения исследованы также на модели триппозной пневмонии мышей. Выживаемость животных составляла 33,3 и 40%, соответственно, при 13,3% в контрольной группе.

Физико-химические характеристики соединений Ia-e, Iг', II, III

№	Выход, %	Т. пл., °C	ИК спектр, см ⁻¹	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		М _a		R _f
				N	NaI		N	NaI	най- дено	вычис- лено	
Ia	83	вязк.	840, 1663, 3015	7,08	39,08	C ₁₅ H ₃₄ N ₂ Br ₂	6,96	39,73	406	402	0,47
Iб	93	170—171	960, 1665, 3020	6,80	39,14	C ₁₄ H ₃₀ N ₂ Br ₂ O	6,96	39,73	406	402	0,54
Iв	83	165—166	690, 745, 960, 1500, 1525, 1575, 1600, 1665, 1710, 3015, 3060	6,96	37,39	C ₁₆ H ₃₀ N ₂ Br ₂ O	6,63	37,91	426	424	0,74
Iг	83	101—102	690, 745, 960, 1525, 1575, 1600, 1660, 1690, 3015, 3060	6,28	35,30	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ Br ₂ O	6,20	35,50	452	450	0,47
Iд	83	вязк.	840, 1665, 3015	6,13	35,08	C ₁₉ H ₄₂ N ₂ Br ₂	6,11	34,86	456	458	0,44
Ie	95	вязк.	680, 745, 960, 1525, 1575, 1600, 1660, 3015, 3060	5,50	31,27	C ₂₄ H ₃₈ N ₂ Br ₂	5,47	31,19	511	512	0,40
Iг'	81	79—80	690, 745, 960, 1575, 1600, 1660, 1690, 3015, 3060	7,43	21,40	C ₁₈ H ₂₉ N ₂ BrO	7,59	21,68	371	369	0,61
II	93	вязк.	700, 770, 920, 995, 1525, 1575, 1605, 1640, 1710, 3030, 3080	5,00	46,10	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ I ₂ O	5,14	46,69	540	544	0,75
III	91	70—71	700, 770, 840, 1525, 1575, 1600, 1665, 1685, 3030, 3080	5,29	32,00	C ₂₁ H ₃₈ N ₂ Br ₂ O	5,69	32,46	492	490	0,59

Примечание: а. Определено титрометрически.

Как видно из приведенных данных, антивирусными свойствами обладают различные типы ненасыщенных ЧАС. Несмотря на то, что по активности описываемые соединения уступают ныне известным и находящим применение антивирусным препаратам, полученные результаты подтверждают оправданность широкого скрининга антивирусных средств как среди известных, так и вновь синтезированных аммониевых солей.

Экспериментальная часть

ИК спектры снимались на спектрометрах UR-20 и «Specord 75 IR» в вазелиновом масле или в виде брикетов с КВг. ТСХ осуществлена на пластинках «Silufol UV-254» в системе растворителей *n*-бутанол:этанол:вода:уксусная кислота—10:7:1:4. Проявитель—пары йода. Исходные моноаммониевые соли, содержащие 4-бром-2-алкенильную группу, синтезированы согласно [1]. 1,4-бис-Аммониевая соль III синтезирована взаимодействием 1-триэтиламмоний-4-бром-3-метил-2-октена с диметилфенациламином согласно [3].

Общее описание синтеза смешанных 1,4-бис-третично-четвертичных солей Ia-e. К раствору 0,05 моля исходной моноаммониевой соли в 50 мл спирта при 25° добавляли эквимольное количество соответствующего вторичного амина в 25 мл спирта. После 24-часового стояния при комнатной температуре спирт отгоняли под умеренным вакуумом, осевшую соль промывали абс. эфиром и сушили над P_2O_5 . Данные приведены в таблице. Взаимодействием эквимольных количеств спиртовых растворов соли Iг и гидроксида калия при 25° получена аминоммониевая соль Iг'—1-диметилфениламмоний-4-диэтиламино-2-бутенбромид (табл.).

2-(*N*-диметил-*N*-фенациламмонийметил)-1-триметиламмоний-1-ацил-3-бутендийодид (II). К раствору 12,7 г (0,03 моля) соли Iв в 70 мл спирта добавляли по каплям двойное мольное количество спиртового раствора гидроксида калия. После 4-часового выдерживания фильтрованием отделяли осевший КВг. К фильтрату добавляли 8,6 г (0,06 моля) йодистого метила. После 24-часового выдерживания при комнатной температуре спирт отгоняли под умеренным вакуумом. Осевшую соль II промывали абс. эфиром и сушили (табл.).

ՄԻ ՔԱՆԻ ՉՀԱԳԵՑԱՍ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ
ԵՎ ՀԱԿԱՎԻԴՐՈՒՄԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Խ. ԳՅՈՒԼՆԱՋԱՐՅԱՆ, Տ. Ա. ՍԱՀԱԿՅԱՆ, Ա. Ն. ԵՎՍՏՐՈՊՈՎ,
Վ. Ն. ՅԱՎՈՐՈՎՍԿԱՅԱ Ե Ա. Թ. ԲԱՐԱՅԱՆ

Ելնելով 4-բրոմ-2-ալկենիլ խումբ պարունակող աղերից սինթեզվել են հակավիրուսային հատկություններով օժտված մի շարք չորրորդային ամոնիումային աղեր: Չնայած նրանք իրենց հակավիրուսային ակտիվությամբ զիջում են ց'ալժմ հայտնի և օգտագործում գտնող միացություններին, ստացված տվյալները հավաստում են ինչպես հայտնի, այնպես էլ նոր սինթեզված ամոնիումային աղերի հակավիրուսային լայն փորձարկումների արդարացիությունը:

SYNTHESIS AND ANTIVIRAL PROPERTIES OF SOME UNSATURATED QUATERNARY AMMONIUM SALTS

A. CH. GYULNAZARIAN, T. A. SAHAKIAN, A. N. YEVSTROPOV,
V. E. YAVOROVSKAYA and A. T. BABAYAN

On the basis of quaternary ammonium salts (QAS) containing 4-bromo-2-alkenyl groups the scope of unsaturated QAS showing antiviral activity has been prepared.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабалян А. Т., Мартirosян Г. Т., Гюльназарян А. Х., Аракелян Э. М., Григорян Д. В., Давтян Н. М. — Арм. хим. ж., 1972, т. 25, № 2, с. 123.
2. Бабалян А. Т., Гюльназарян А. Х., Мартirosян Г. Т. — ДАН Арм. ССР, 1972, т. 55, № 1, с. 42.
3. Гюльназарян А. Х., Мартirosян Г. Т., Григорян Д. В., Аракелян Э. М., Давтян Н. М., Бабалян А. Т. — Арм. хим. ж., 1972, т. 25, № 2, с. 222.
4. Евстропов А. Н., Яворовская В. Е., Киселева В. И., Бабалян А. Т., Саакян Т. А., Гюльназарян А. Х., Гайдукевич А. Н., Гончаренко Ю. Л., Моисеев И. К. — Вопросы вирусологии, 1985, т. 30, № 4, с. 512; Деп. ВИНТИ 02. 11. 1984 г. № 7083—84 Деп.
5. Babayan A. T., Injikyap M. H. — Tetrah., 1964, v. 20, № 11, p. 1371.
6. Бабалян А. Т., Гюльназарян А. Х., Чуркина Н. П., Саакян Т. А. — ДАН Арм. ССР, 1985, т. 81, № 3, с. 131.
7. Саакян Т. А., Гюльназарян А. Х., Бабалян А. Т. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 8, с. 519.
8. De Clerey E., Descamps J., Verhelts G., Walker R. T., Jones A. S., Torrens P. F., Shugar D. — J. of Infect. Diseases, 1980, v. 141, № 5, p. 563.

Армянский химический журнал, т. 41, № 12, стр. 756—757 (1988 г.)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.724

НОВАЯ РЕАКЦИЯ В РЯДУ Δ^3 -БУТЕНОЛИДОВ

А. А. АВETИСЯН, А. А. АХНАЗАРЯН и Г. С. МЕЛИКЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 4 XII 1987

Ранее сообщалось о подвижности атомов водорода метильной группы при неопредельной углеродной связи Δ^3 -бутенолидов в реакциях цианэтилирования [1].

В настоящей работе установлено, что 3-циан-4,5,5-триметил- Δ^3 -бутенолид в присутствии спиртового раствора гидроокиси натрия взаимодействует с ароматическими альдегидами с сохранением лактонного кольца, с образованием лактонов со стирильным заместителем в положении 4 с выходом 77—85%.