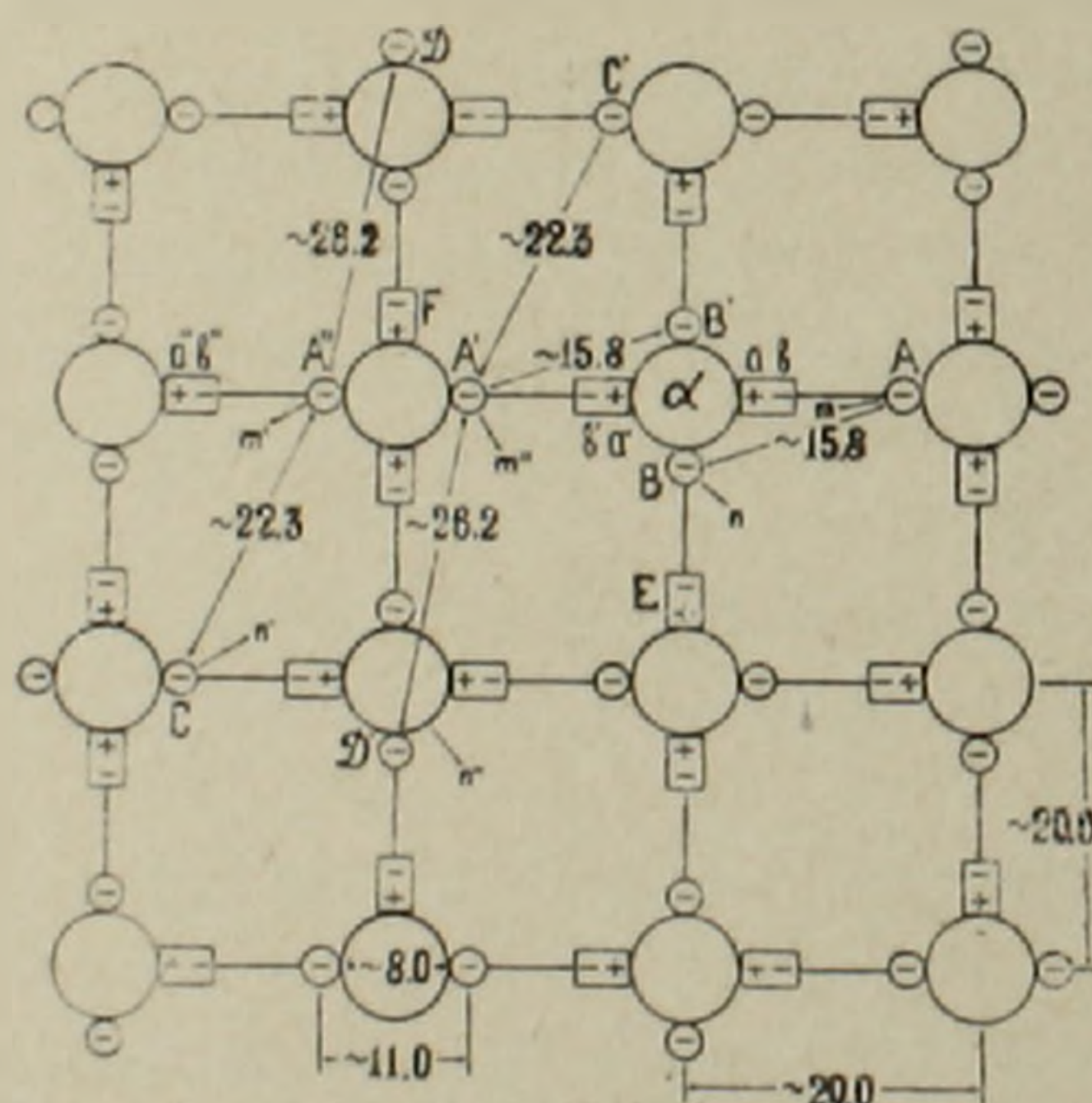


Р. Л. АВОЯН

КОНФОРМАЦИЯ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЛЕКУЛ

V. НИКОТИНОВЫЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ И бис-АММОНИЕВЫЕ
МИОРЕЛАКСАНТЫ СО СТРУКТУРОЙ «С-10»

Величина физиологической активности по новой схеме холинорецепторов (ХР) определяется общим количеством комплексов молекул с рецептивной поверхностью, а характер ее—степенью конформационно-зарядных изменений функциональных групп ХР после образования комплексов, точнее степенью проходимости ионов Na^+ , K^+ через поры (рис.). Большие молекулы обычно проявляют литическую активность. Из миметиков «заряженные» аналоги (скажем, соединения с кватернизованным азотом) являются несравненно более активными.



В данном сообщении делается попытка связать характер физиологической активности бис-аммониевых соединений со структурой «С-10» с конформацией и типом контакта молекул с ХР. Эти молекулы взаимодействуют с анионными группами ХР своими катионными головками преимущественно по А...В (рис.). В результате анионные группы вместе с катионными головками молекул сдвигаются по направлениям m и n . Величина и направление этих сдвигов зависят от длины молекул и размеров катионных головок. Для эффективного расширения пор лучше, чтобы молекулы имели длину несколько меньшую расстояния А...В, а

при атомах $\overset{+}{N}$ были только метильные группы. Последние оптимальны для отклонений эстерофильных групп в сторону расширения пор, в то же время достаточно малы, чтобы не экранировать их.

Дитилин обладает характерными общими свойствами деполяризующих миорелаксантов структуры «С-10». Вероятно, сохранив синклинальное строение кристаллической молекулы в растворе, он вначале взаимодействует с одной рецептивной единицей своей половиной ($A...ba$) и вызывает эффект аналогично действию AX , а затем, когда и вторая катионная головка прикрывается ко второй анионной группе XP ($A...ba...B$), образуется стойкая деполяризация с блоком нервно-мышечной передачи. Различный характер физиологической активности сукцинил- α - и сукцинил- β -метилхолинов объясняется принципиально неодинаковыми реальными конформациями ацетил- α - и ацетил- β -метилхолинов, а поэтому и различными способами взаимодействия молекул с XP .

6-Триметил-аммонийкапроилхолин-дидодид ($\overset{+}{N}...\overset{+}{N}=11,6A$), гексаметилен-бис-пиперидиниевая соль ($\overset{++}{N}...N = \sim 14,0A$), декаметоний ($\overset{+}{N}...N = 14,0A$) и т. д. проявляют деполяризующую активность. С утяжелением радикалов катионных головок эти соединения через смешанную активность переходят к недеполяризующей. Смешанную активность проявляют бис-пирролидиниевое соединение, соли нобутан и мебутан и т. д.

Итак, схема XP дает возможность установить принципиальные различия между холинолитиками и холиномиметиками, трактовать деполяризующий и недеполяризующий блок бис-триметиламмониевых соединений со структурой «С-10» ($\overset{+}{N}...\overset{+}{N} = \sim 10,0-15,0A$), изменение характера блока в сторону недеполяризации при «утяжелении» катионных головок молекул. По схеме можно предсказать соединения с заданным характером курареподобной активности.

Иллюстраций 2. Библиографий 33.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна АН АрмССР

Поступило 26.12 1972 г.

Полный текст статьи депонирован
в ВИНТИ