

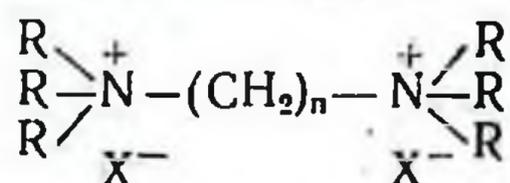
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Миджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, и Н. А. Бабиан

Исследования в области производных фурана

Сообщение V. Некоторые полиметилена α, ω- бис-диалкил-фурфуриламмониевые соли
 (Представлено 5.III.1953)

За последние годы исследователей—химиков и биологов—привлекает группа соединений—полиметиленовых бис-четвертичных аммониевых солей со следующей общей формулой:



В течение этого периода было синтезировано большое число соединений этого типа и исследованы их биологические свойства.

Проведенные испытания показали, что они обладают способностью действовать на вегетативную нервную систему. Эти соединения проявили себя, в основном, как курареподобные вещества и соединения, понижающие кровяное давление.

В структурно-химическом отношении они отличаются длиной и характером мостика, соединяющего четвертичные атомы азота, и заместителями у азота.

Соединения с полиметиленовой цепью, начиная от семи до тринадцати метиленовых групп, действуют как курареподобные вещества, соединения от четырех до семи метиленовых групп проявляют себя как вещества депрессорного действия.

Максимум курарной активности падает на препараты с десятью метиленовыми группами (C₁₀), а депрессорной активности на (C_n). Поэтому не случайно, что декаметилена-бис-триметиламмоний бромид—„Декаметоний“ или „Синкурин“ и гексаметилен-бис-триметиламмоний бромид—„гексаметоний“, „Вазолиген“ вошли в медицинскую практику—первый как заместитель кураре, второй—как препарат, понижающий кровяное давление.

Исходя из этих свойств, препараты типа декаметония в практической медицине используются в психиатрии, хирургии, при лечении столбняка и ранних стадий малярии. Ганглиоблокирующие вещества—при лечении гипертонии, пептической язвы, для предупреждения пос-

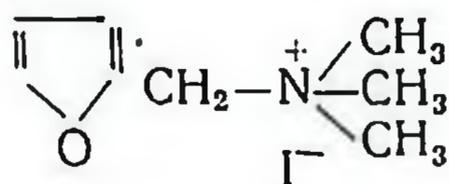
леонарных кровотоков, при заболеваниях периферических кровеносных сосудов и т. д.

Ныне применяемые препараты, как тетраэтиламмоний, пентаметоний, гексаметоний, декаметоний и др. не лишены серьезных недостатков. Их применение осложняется нежелательными побочными явлениями, кратковременностью действия, привыканием организма к ним и др. Поэтому каждая попытка получения новых соединений из этой интересной группы биологически активных веществ должна представить определенный, как теоретический, так и практический, интерес.

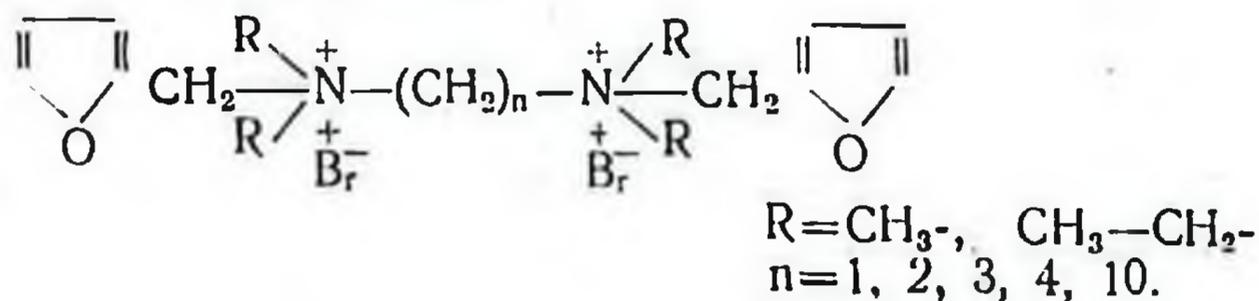
Как показали исследования, на биологическую активность этих соединений влияет не только длина полиметиленовой цепи, но и строение боковых групп, связанных с азотом. Было, например, показано, что при сохранении длины полиметиленовой цепи и изменении строения групп, связанных с азотом, получают соединения, имеющие различную активность.

В результате этих работ был получен курареподобный препарат „Лауданозин“⁽¹⁾.

Наличие фуранового кольца в ныне применяемом заместителе пилокарпина, „фурамоне“, „фурметиде“—



дало основание использовать фурфурильный остаток в качестве одной из боковых групп полиметилен- α , ω -бис-четвертичных аммониевых солей следующего строения:



Эти соединения нами получались взаимодействием диметил- и диэтилфурфуриламинов с дигалоидалкилами в среде сухого ацетона или абс. этилового спирта кипячением реакционной смеси от 6 до 8 часов.

Все соли, кроме метилен-бис-диметил- и -диэтилфурфуриламмоний бромидов и этилен-диэтилфурфуриламмоний бромида получены в кристаллическом состоянии. Очистка их производится промыванием эфиром, а затем кипячением в ацетоне.

Метильные производные кристаллизуются лучше и выход полученных продуктов выше. Что касается этильных производных, то с увеличением полиметиленовой цепи дигалоидных алкилов образование кристаллической соли облегчается.

Во избежание получения моночетвертичных солей диалкилфур-

фурфуриламины брались с избытком. Последние были получены по реакции Лейкарта⁽²⁾.

В примерном опыте получения тетраметилен-бис-диметилфурфуриламмоний бромида бралось 4 г (0,032 моля) диметилфурфурил-амин, 2,2 г (0,01 моля) дибромбутана в растворе 20 мл сухого ацетона.

Реакционная смесь кипятилась с обратным холодильником на водяной бане в течение 6 часов. По охлаждении кристаллический продукт отфильтровывался, промывался эфиром, а затем кипятился в горячем ацетоне и на фильтрате промывался также горячим ацетоном.

Получено 4,5 г соли, плавящейся при 203—204°, что составляет 88% теоретич. выхода.

Всего получено 10 соединений, из которых 7 в кристаллическом состоянии. Физико-химические константы их сведены в табл. 1.

Полученные аммониевые соли переданы на фармакологические испытания. Результаты испытаний будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ ԵՎ Ն. Ա. ԲՍԲԻՅԱՆ

Հետազոտությունը նուրբացի ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում V: Մի Խոնի պոլիմերիկ 2, օ-բիսպիպիլի ֆուրֆուրիլ ամոնիումի աղերի սինթեզը

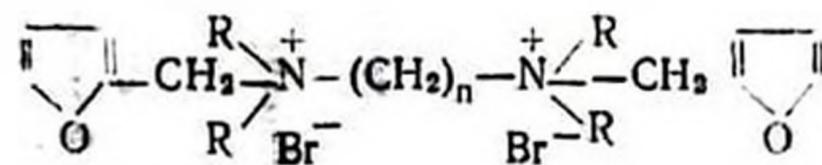
Վերջին տարիների ընթացքում իրենց բիոլոգիական հատկությունների շնորհիվ ուշադրություն են արժանացել ալիֆատիկ շարքի երկամոնիակային աղերը:

Համեմատարար կարճ ժամանակի ընթացքում սինթեզված են այս շարքի (1) բազմաթիվ միացություններ, որոնց ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ նրանցից մեծ մասն ադդեկտիվ վեգետատիվ ներվային սխտեմի վրա, մի կողմից իջեցնում են արյան ճնշումը, իսկ մյուս կողմից՝ կուրարեյի ափսոս, թուլացնում են կոմաբային մկանները:

Իերված ընդհանուր ֆորմուլայից երևում է, որ այս շարքի միացությունների մոտ փոփոխման են ենթարկված ոչ միայն պոլիմերիկային շղթայի մեջ մտնող մեթիլեն խմբերի քանակը, այլև շորթորդական ադոտների մոտ կանոնադաշտիկայինները: Գրականության մեջ եղած տվյալները ասում են այն մասին, որ յոթից տասներեք մեթիլեն խմբեր ունեցող միացությունների մոտ, իբրև ընդհանուր կանոն, նկատվում են կուրարենման հատկություններ, իսկ շորթից մինչև յոթը մեթիլեն խմբեր ունեցող միացությունները ցուցաբերում են արյան ճնշումը իջեցնող հատկություններ:

Կուրարենման ակտիվության մաքսիմալ ադդեկտյուն հայտնաբերված է զեկամեթիլեն ամոնիումբրոմիդի մոտ, որը հայտնի է Դեկամետոնիում կամ Սինկուրին անունների տակ: Արյան ճնշումը իջեցնելու տեսակետից հայտնի է դարձել հեքսամեթիլեն-բիստրիմեթիլ ամոնիումբրոմիդը՝ հեքսամեթոնիումբրոմ, որը պրակտիկ բժշկության մեջ կիրառություն է գտել վազոլիզեն անվան տակ:

Սինկուրինը, վազոլիզենը, ինչպես և այս շարքի հայտնի այլ պրեպարատները զերծ չեն տոկոսիկ ու անցանկալի մի շարք հատկություններից, որոնք սահմանափակում են նրանց լայն կիրառումը սրտկաթիկ բժշկության մեջ:



R	n	Выход в %	Температура плавления	M	Общая формула	Анализ в %							
						C		H		N		Br	
						вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH ₃ —	2	40	220—221°	438,40	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₂ Br ₂	43,79	43,93	5,97	6,23	6,38	6,00	36,49	36,03
CH ₃ —	3	55	207—208°	452,42	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ Br ₂	45,09	45,10	6,23	6,25	6,21	6,08	35,24	34,80
CH ₃ —	4	88	203—204°	466,00	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₂ Br ₂	46,35	46,19	6,65	6,31	6,00	5,83	34,33	34,01
CH ₃ —	10	80	165—167°	550,61	C ₂₄ H ₄₂ N ₂ O ₂ Br ₂	52,35	51,64	7,68	7,58	5,88	5,05	28,85	27,99
CH ₃ —CH ₂ —	10	40	168—170°	606,40	C ₂₈ H ₅₀ N ₂ O ₂ Br ₂	55,40	55,26	8,25	8,20	4,61	4,26	26,35	26,97
CH ₃ —CH ₂ —	4	50	194—196°	522,30	C ₂₂ H ₃₈ N ₂ O ₂ Br ₂	50,57	49,75	7,27	7,48	5,36	4,65	30,63	29,97
CH ₃ —CH ₂ —	3	30	139—140°	508,53	C ₂₁ H ₃₆ N ₂ O ₂ Br ₂	49,40	48,92	7,13	7,19	5,50	5,78	31,47	32,00

Գարգ է, որ Սինկուրինի ու Վադայիզենի փորձակալության հատկություններն ունեցող ամեն մի նոր պրեպարատի սինթեզը պետք է գիտել իբրև դրական ժամանակահատվածի ոչ միայն պրակտիկ նշանակությունը հաշվի առնելով, այլև թեորևտիկ ուսումնասիրությունները խորացնելու ակտիվությամբ ինչպես արդեն նշված էր, բիոլոգիական ազդեցության ինչպես ուղղություն, նույնպես և խորության վրա ներդրածում են սլոյթ-էնթիլենային շղթայի կրկարության հետ մեկտեղ նաև ադոտի մոտ կանդնած ռադիկալների բազալությունն ու բնույթը վերջին հանգամանքի պայտուն ասպացույց կարող են լինել Լաուդանոզինի⁽¹⁾ ուսումնասիրությունների արդյունքները:

Այլալուրից պիլոկարպինին փոխարինող հիմնական պրեպարատներից մեկը ֆուրամոն-ֆուրամեդիտը, ինչպես հայտնի է, հանդիսանում է ֆուրանի ածանցյալ և սլատիանում է պարասիմպատիկոտրոպիկ նյութերի շարքին:

Այս հանգամանքը պատճառ հանդիսացավ նախաձեռնելու երկչորրորդական ածու-նիակային սկզբի սինթեզի աշխատանքներին, որոնց համար բերված ընդհանուր ֆորմու-լայի մեջ⁽²⁾ սլոյլիմեթիլենային շղթայում մեթիլեն խմբի բանակական փոփոխման հետ մեկտեղ փոփոխման են ենթարկված և չորրորդային ադոտի մոտ կանդնած այլիլ ռադի-կալները:

Ասացված միացությունների ֆորմուլաները, ինչպես և նրանց ֆիզիկական ու բի-ոլոգիական հատկությունները բնորոշող մի քանի տվյալներ բերված են աղյուսակում:

Նկարագրված միացությունների ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնա-սիրությունների արդյունքները կհրատարակվեն առանձին:

Л И Т Е Р А Т У Р А — Դ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

¹ H. O. Колиер, Brit. J. Pharmacol, 7, 398 (1952), ² E. A. Вейлмунстер и Г. Н. Тордан, J. Am. chem. Soc.—67, 415 (1945).

