

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. А Арм. ССР, О. Л. Мнджоян, О. Е. Гаспарян

Исследование в области синтеза производных двухосновных
карбоновых кислот

Сообщение I. Производные янтарной кислоты

(Представлено 4 VIII 1953)

Двухосновные жирные кислоты и их производные встречаются в природе в растительном и животном мире.

Некоторые из них выделяются при белковом обмене протеинов и аминокислот.

Янтарная кислота встречается в незрелом крыжовнике, винограде ⁽¹⁾, в соке свеклы ⁽²⁾, в стеблях ревеня ⁽³⁾.

Зобная и щитовидная ⁽⁴⁾ железы некоторых животных содержат янтарную кислоту. Она образуется при бактериальных процессах разложения яблочной ⁽⁵⁾ и винной ⁽⁶⁾ кислот, а также при брожении белковых веществ (например, казеина) ⁽⁷⁾.

Двухосновные кислоты и их производные широко применяются в органическом синтезе, однако биологические свойства их мало изучены. Имеющиеся немногочисленные исследования в этой области показывают, что производные этих кислот, и особенно янтарной, могут представить определенный интерес в синтезе терапевтически активных соединений.

Так, у бензилового эфира янтарной кислоты ⁽⁸⁾ отмечено спазмолитическое действие. Холиновый эфир янтарной кислоты ^(9,10) обладает выраженным парализующим действием на поперечно-полосатые мышцы. Из многочисленных сульфаниламидных соединений производное янтарной кислоты—сукциноилсульфатиазол ⁽¹¹⁾ является высокоактивным антибактериальным препаратом без побочных явлений.

Учитывая эти данные, в течение последних лет в нашей лаборатории проводился синтез ряда производных двухосновных карбоновых кислот, с целью подробного изучения их биологических свойств.

В настоящем сообщении приведены краткие данные о синтезированных нами алкаминоалкиловых эфирах янтарной кислоты со

следующей общей формулой:
$$\text{R}-\text{O}-\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}.$$

В таблице 1 даны некоторые физико-химические константы полученных эфиров, их солей (хлоргидратов и оксалатов) и четвертичных аммонийных производных.

Предварительные фармакологические исследования отдельных соединений этого ряда проведены на кафедре токсикологии I Ленинградского медицинского института под руководством профессора М. Я. Михельсона^(12,13).

Подробные данные, касающиеся способов получения, а также обсуждение результатов зависимости биологических свойств от химической структуры этих соединений будут опубликованы отдельно.

Элементарный анализ и определение физических констант проведены сотрудниками нашей лаборатории—С. Н. Тонаканян и Л. Е. Тер-Минасяном.

Лаборатория фармацевтической химии АН Арм. ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Ն. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Օ. Ե. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

Հետազոտություններ կիրիմքանի կարբոնաթթուների ածանցյալների սինթեզի շուրջը

I Հաղորդում—Սարարքի ածանցյալները

Կիրիմքանի կարբոնաթթուների նոր ածանցյալներ ստանալու ուղղութամբ, անցած տարիների ընթացքում մեր լաբորատորիայում կատարված սիստեմատիկ հետազոտությունները նպատակ են ունեցել պարզելու այս շարքի միացությունների բիոլոգիական հատկությունները:

Տվյալ հաղորդման մեջ բերված են մեր կողմից սինթեզված սադաթթվի ալկամինո-ալկանոլային էսթերներին վերաբերող հակիրճ տվյալներ:

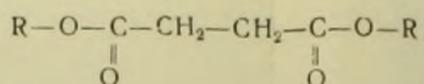
Բերված աղյուսակում ցույց են տրված ստացված միացությունների և նրանց մի քանի աղերի ֆիզիկոքիմիական հատկությունները:

Նշված միացություններից մի քանիսի ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների տվյալները հրատարակված են 1952 թվականին:

Այս միացությունների ստացման մեթոդներին վերաբերող մանրամասն տվյալները և նրանց բիոլոգիական ազդեցության կասյր, կախված քիմիական կառուցվածքի փոփոխություններից, կհաղորդվեն առանձին:

Л И Т Е Р А Т У Р А—Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Ք Յ Ո Ւ Ն

¹ Г. Бруннер и Р. Бранденбург, Ber. 9, 982 (1876). ² Е. О. Липпманн, Ber. 24, 3302 (1891). ³ Г. Бруннер и Е. Чуард, Ber. 19, 597 (1886). ⁴ Е. Ф. Горуп-Безанец, Ann. 98, 28 (1856). ⁵ Фон Дессайгнес, Ann. 70, 102 (1849). ⁶ Ф. Кениг, Ber. 14, 211 (1881). ⁷ Ф. Блументаль, Chem. Zentbl. 618, II (1894). 979, II (1896). ⁸ Д. Е. Махт, J. Pharmacol. 11, 146—49; 389—417 (1918). ⁹ Р. Гунт и Р. Тавеау, Brit. Med. J. 2, 1788 (1906). ¹⁰ Р. Фуско, Г. Палаццо, С. Чиаварелли, Д. Бове, Gazz. Chim. Ital. 78, 951 (1948). ¹¹ Л. М. Моор, Ц. С. Миллер, J. Am. Chem. Soc. 64, 1572—6 (1942). И. Ф. Сандуск и Е. Освалд, Am. J. Trop. Med. 23, 275—9 (1943). ¹² С. М. Вишняков, М. Я. Михельсон, Е. К. Рожкова, Р. С. Рыболовлев, Бюл. эксп. биол. и мед. 33, 3, 52, 1952. ¹³ Р. С. Рыболовлев, Фармакол. и токсикол. 15, 3, 9, 1952.



№№ пп.	R	Выход в %	Температура кипения, плавления	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR		Анализ в %						Температура плавления солей	
								вычислено	найдено	% C		% H		% I		хлоридратов	оксалатов
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		
1	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	64,1	135°	2	260,3	1,0241	1,4470	68,80	68,58	55,55	55,24	9,23	9,52			182-183°	184°
2	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \\ - \text{I} \end{array}$	94,2	247°		544,1									46,68	47,16		
3	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ - \text{I} \end{array}$	92,8	192°		572,1									44,2	44,56		
4	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	41,2	146°	2	288,4	0,9965	1,4498	78,04	77,75	58,40	58,63	9,73	9,90			158°	123°
5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \\ - \text{I} \end{array}$	85,1	150-151°		572,1									44,06	44,23		
6	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ - \text{I} \end{array}$	85,6	132°		600,2									42,00	42,19		
7	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	40,0	147°	2	316,4	0,9752	1,4478	87,28	86,82	60,76	60,90	10,10	9,74			150-151°	127°
8	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \\ - \text{I} \end{array}$	83,0	221-222°		600,2									42,30	42,08		
9	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ - \text{I} \end{array}$	80,1	195-196°		628,2									40,44	40,16		
10	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	60,0	161°	2	344,5	0,9643	1,4498	96,51	95,97	65,79	63,00	10,47	10,44			165-166°	140-141°
11	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \\ - \text{I} \end{array}$	72,4	223°		628,2									40,35	40,06		
12	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ - \text{I} \end{array}$	79,1	168°		656,2									38,72	38,68		
13	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{array}$	50,0	152°	2	344,5	0,9578	1,4494	96,51	96,55	62,79	62,77	10,47	10,54			135-136°	183°
14	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \\ - \text{I} \end{array}$	82,1	203°		628,2									40,35	40,22		
15	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ - \text{I} \end{array}$	74,8	165-166°		656,2									33,72	39,00		

№ № пп.	R	Выход в %	Температура кипения, плавления	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR		Анализ в %						Температура плавления солей	
								вычислено	найдено	% C		% H		% I		хлоргидратов	оксалатов
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		
16	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$	43,0	180°	2	316,4	0,9748	1,4478	78,04	78,52	60,76	60,49	10,32	10,12			128°	133°
17	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \\ -\text{I} \end{cases} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$	90,1	144°		600,3									42,27	42,50		
18	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ -\text{I} \end{cases} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$	88,3	164°		628,31									40,39	40,61		
19	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$	62,0	193°	4	372,6	0,9485	1,4518	105,74	105,93	64,51	64,41	10,75	10,62				
20	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ -\text{I} \end{cases} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$	74,8	150—151°		656,5									38,66	38,30		
21	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ -\text{I} \end{cases} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$	81,4	186°		684,5									37,07	37,27		
22	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$	65,0	178°	3	400,6	0,9480	1,4526	114,98	114,13	66,00	65,83	11,00					
23	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ -\text{I} \end{cases} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$	75,8	a*		684,5									37,07	37,44		
24	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ -\text{I} \end{cases} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$	54,9	200°		712,5									35,62	35,38		
25	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$	81,0	178°	3	400,6	0,9496	1,4530	114,98	114,03	66,00	65,99	11,00	10,93			148—144°	
26	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ -\text{I} \end{cases} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$	86,7	193—194°		684,5									37,07	37,19		
27	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ -\text{I} \end{cases} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{cases}$	84,3	a*		712,5									35,62	35,89		

a*) Неперегоняющаяся жидкость.