

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Арм. ССР, О. Л. Мнджоян,
 Н. А. Бабян

Исследование в области синтеза производных
 двухосновных карбоновых кислот

Сообщение II. Производные янтарной кислоты

(Представлено 20 VIII 1953)

Фармакологические испытания бис-четвертичных солей диалкиламиноалкиловых эфиров двухосновных карбоновых кислот показали высокую биологическую активность этих соединений (¹).

Особенно интересно изменение характера биологических свойств их в зависимости от длины углеродной цепи кислот. Так, если соединения с меньшим числом углеродных атомов в цепи кислоты обладают сильно выраженными курареподобными свойствами, то соединения с большим числом таковых действуют на дыхательный центр подобно лобелину и цититону (^{2, 3}). Кроме того, хотя все испытанные соединения подвергаются гидролизу под действием холинэстеразы, однако интенсивность гидролиза их значительно зависит также от величины кислотного остатка (⁴).

Если на основании полученных биологических данных сегодня можно судить о роли кислотной части бис-четвертичных солей диалкиламиноалкиловых эфиров двухосновных карбоновых кислот, то вопрос необходимости двух аммонийных остатков пока остается не решенным.

Как известно, имеющиеся в литературе данные по этому вопросу весьма разноречивы. Так, например, большинство исследователей, исходя из строения ряда алкалоидов кураре, а также многочисленных синтетических кураризирующих соединений, считают, что кураризирующие свойства в препаратах различных химических групп и строения обуславливаются наличием двух четвертичных аммонийных групп.

Наряду с этим известно, что группа алкалоидов, так называемые калебассе кураре, несмотря на содержание одной лишь аммонийной группы, по силе действия превосходит даже алкалоид д-тубокураринхлорид (⁵).

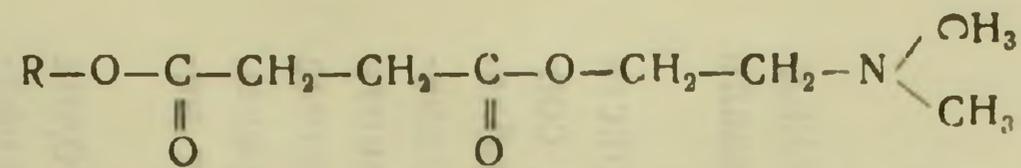
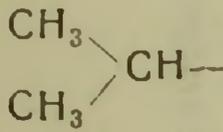
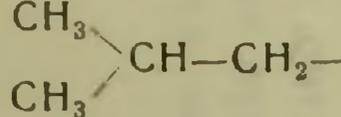
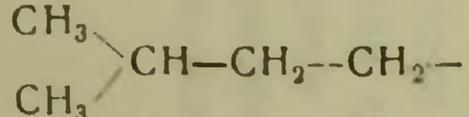
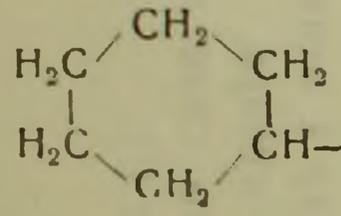
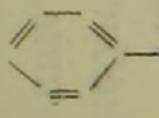
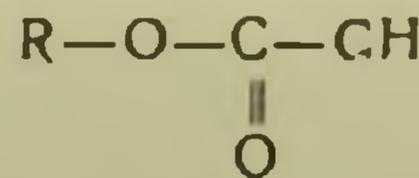
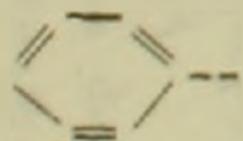


Таблица 1

R	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n ²⁰	MR		Анализ в %				Температура плавления солей	
							вычислено	найдено	C		H		хлоргидрат	иод-метилат
									вычислено	найдено	вычислено	найдено		
CH ₃ —	80,2	108°	2	203,2	1,0547	1,4350	51,01	50,22	52,84	53,20	8,73	8,37	91°	110°
CH ₃ —CH ₂ —	70,6	104—105°	1,5	217,2	1,0316	1,4345	55,63	54,90	55,30	54,95	8,75	8,96	100°	76°
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	84,6	118°	2	231,2	1,0116	1,4351	60,25	59,67	57,13	57,14	9,09	9,33	102°	105°
	77,6	141°	10	231,2	1,0077	1,4334	60,25	59,72	57,14	57,50	9,09	9,35	119°	118°
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	76,2	132°	2	245,3	0,9995	1,4370	64,87	64,30	58,77	58,48	9,37	9,54	82°	101°
	79,8	135°	4	245,3	0,9946	1,4342	64,87	64,26	58,77	58,53	9,38	9,09	120°	104°
	72,0	141°	3	259,3	0,9892	1,4370	69,49	68,68	60,23	60,49	9,65	9,85	115°	88°
	86,6	160°	4	271,3	1,0342	1,4579	71,91	71,59	61,99	61,71	9,22	9,09	128°	110°
	80,6	163°	2	265,3	1,0994	1,4947	70,50	70,32	63,39	63,58	7,17	7,55	115°	136°



R	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M
CH ₃ —	68,8	120—121°	2	231,3
CH ₃ —CH ₂ —	67,3	123°	1,5	245,3
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	86,2	135°	2	259,3
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}— \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	51,5	130°	3	259,3
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	75	171°	10	273,3
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2— \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	63,8	148°	4	273,3
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2— \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	72,4	151°	3	287,3
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C} \quad \quad \quad \text{CH}— \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{CH}_2 \end{array}$	79,3	155°	0,5	299,3
	73,0	165—166°	2	293,3

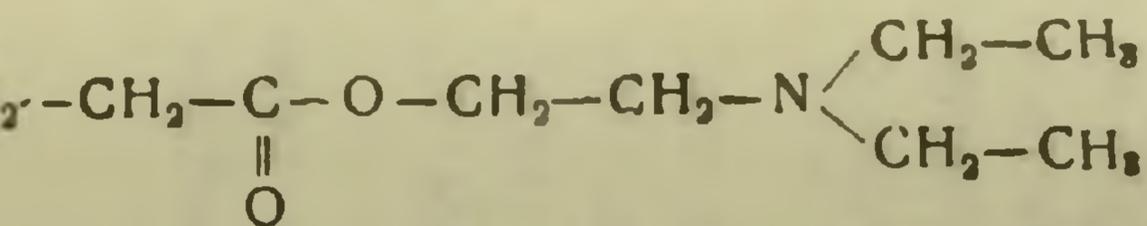
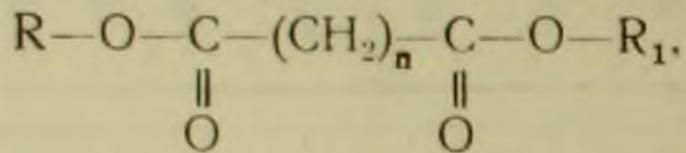


Таблица 2

d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR		Анализ в %				Температура плавления солей	
		вычислено	найдено	C		H		хлор-гидрат	нод-этилат
				вычислено	найдено	вычислено	найдено		
1,0206	1,4390	60,25	59,85	57,14	57,49	9,09	8,79	76°	63°
1,0045	1,4380	64,87	64,11	58,78	58,46	9,40	9,73	—	95°
0,9916	1,4391	69,49	68,79	60,23	60,50	9,65	9,90	—	61°
0,9822	1,4360	69,49	69,02	60,23	60,41	9,65	9,47	—	58°
0,9818	1,4400	74,11	73,38	61,58	61,29	9,89	10,18	—	56°
0,9760	1,4376	74,11	73,47	61,58	61,93	9,89	10,25	—	49°
0,9726	1,4403	78,73	77,87	62,72	63,05	10,10	9,78	—	45°
1,0131	1,4587	81,15	80,73	64,21	64,19	9,70	9,82	98°	71°
1,0021	1,4570	79,74	79,72	65,08	65,51	7,40	7,84	141°	136°

Приведенные выше данные легли в основу синтеза смешанных эфиров двухосновных карбоновых кислот с общей формулой



в которых один из спиртовых остатков представлен в виде меняющегося алкильного, арильного или арилалкильного радикала, второй же является диалкиламиноалкильным остатком, способным образовывать различные соли.

Исследование биологических свойств полученных соединений представит нам возможность изучить зависимость действия их от строения, выявить новые физиологические свойства, проследить за скоростью гидролиза под действием холинэстеразы и внести ясность в вопрос необходимости наличия двух четвертичных азотов для обеспечения курареподобного действия в препаратах типа аминоэфиров двухосновных карбоновых кислот указанного выше строения.

В данном сообщении приведены некоторые физикохимические константы полученных диалкиламиноалкиловых эфиров янтарной кислоты.

Подробные данные о способе получения этих соединений, а также результаты фармакологических испытаний будут опубликованы отдельно.

Элементарный анализ, а также определение физических констант, проведены сотрудниками нашей лаборатории С. Н. Тонакян и Л. Е. Тер-Минасяном.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Ղ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Ն. Ա. ԲՄԲԻՅԱՆ

Հետազոտություններ կրկինմրանի կարբոնարբուլների ածանցյալների սինթեզի բնագավառում

Հաղորդում II. Սարաքքվի ածանցյալները

Երկհիմքանի թթուների դիալիլիլամինոակալանոլային էսթերների և նրանց չորրորդային ամմոնիակային աղերի բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունները հանգեցնում են կառուցվածքի և ազդեցութայան միջև եղած կապի վերաբերյալ մի շարք եզրակացությունների:

Առանձնապես հետաքրքրական են թթվային շղթայի մեծությամբ և բիոլոգիական հատկությունների միջև եղած օրինաչափությունները:

Միևնույն ամինոսպիրտներից և տարբեր քանակի մեթիլենային խմբեր ունեցող թթուներից ստացված մրացութայունների բազմաթիվ օրինակների վրա ցույց է տրված, որ ցածրանդամ թթուների ածանցյալներն օժտված են ուժեղ արտահայտված կուրարենման հատկություններով:

Թթվային շղթայի մեթիլենային խմբերի շատացման հետ զուգընթաց, կուրարենման ազդեցության ուժը նվազելով, տեղի է տալիս մի նոր հատկության, այսինքն մրացութայուններն ազդում են կենդանիների շնչական կենտրոնների վրա լորելիների ու ցիտիտոնի նման:

Բացի այդ, պետք է նշել, որ այս միացությունների հիդրոլիզման ինտենսիվությունը, խոլինէստերազայի ազդեցության տակ, նույնպես կախված է թթվային մասի շղթայի մեծությունից:

Եթե այսօր որոշ չափով հնարավոր է քննարկել այս շարքի միացությունների մեջ մտնող թթվային շղթայում կատարված փոփոխությունների դերը, ապա միանգամայն անորոշ է երկու շորրորդային ամմոնիակային խմբերի առկայության անհրաժեշտությունը, ինչպես կուրարենման, այնպես էլ շնչական կենտրոնը զրգոող հատկություններն ապահովելու տեսակետից:

Նկատի ունենալով նշված հանդամանքները, մենք նպատակահարմար համարեցինք սինթեզել և ֆիզիոլոգիական ուսումնասիրության ենթարկել մի նոր խումբ երկհիմքանի թթուների ածանցյալներից, արդեն ցույց տրված ընդհանուր ֆորմուլայով:

Այս միացությունների հետագա ուսումնասիրությունները թույլ կտան ստուգելու շորրորդային ամմոնիակային խմբերի քանակի դերը կուրարենման հատկությունների առկայության համար, սլարգելու երկհիմքանի թթուների աստիճանական դիսոցման նշանակությունը բիոլոգիական ազդեցության տեսակետից: Միաժամանակ կուսումնասիրվեն նրանց քիմիական կառուցվածքի և բիոլոգիական հատկությունների միջև եղած օրինաչափությունները:

Վերը բերված ազյուսակում ցույց է տրված ստացված միացությունների և նրանց մի քանի աղերի ֆիզիկոքիմիական հատկությունները:

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

¹ С. М. Вишняков, М. Я. Михельсон, Е. К. Рожкова и Р. С. Рыболовлев, Булл. экспер. биол. и мед., 33, 3, 52, 1952. ² Р. С. Рыболовлев, Фармакол. и токсикол., 15, 3, 9, 1952. ³ Р. С. Рыболовлев, Фармакол. и токсикол., 15, 6, 30, 1952. ⁴ С. М. Вишняков, Фармакол. и токсикол., 15, 3, 14, 1952. ⁵ Н. Wieland, К. Böhr, Pistor H. J., Ann. 547, 140, 156 (1941); 527, 160 (1937); 536, 68 (1938).