

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР,  
О. Л. Мнджоян и О. Е. Гаспарян

Исследование в области синтеза производных  
двухосновных карбоновых кислот

Сообщение III. Производные глутаровой кислоты

(Представлено 20 VIII 1953)

Фармакологическое изучение производных янтарной кислоты, описанных в предыдущих сообщениях (<sup>1, 2</sup>), показало, что в случае сохранения кислотной части молекулы направление и сила действия препаратов меняются в зависимости от изменения строения аминокислотного остатка, в частности количества и типа азота.

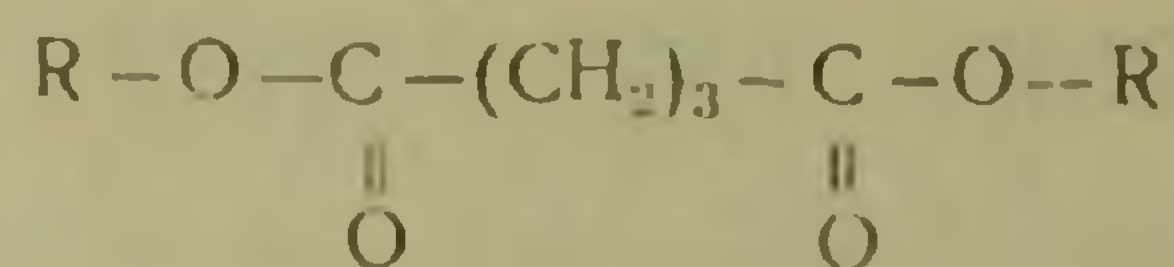
Логическим продолжением начатых работ являлось изучение зависимости биологических свойств от изменения строения кислотной части исследованных аминокислот янтарной кислоты. С этой целью были проведены синтезы аналогичных производных глутаровой кислоты.

Среди двухосновных карбоновых кислот глутаровая кислота сравнительно редко встречается в природе. В небольших количествах она находится в соке сахарной свеклы (<sup>3</sup>) и неочищенной овечьей шерсти (<sup>4</sup>). Однако  $\alpha$ -кето- и аминокислоты являются одними из основных продуктов обмена протеинов и углеводов, играя важную роль в жизнедеятельности, как макро-, так и микроорганизмов.

Установлено, что при тетанических судорогах повышается количество кетоглутаровой кислоты в крови и в спинномозговой жидкости (<sup>5</sup>). У больных шизофренией также наблюдается увеличение количества кетоглутаровой кислоты (<sup>6</sup>) в крови.

Сама глутаровая кислота почти не использована в синтезе биологически активных соединений и данные ее фармакологических свойств весьма скудны. Так, например, установлено, что наряду с другими двухосновными кислотами глутаровая кислота повышает способность поглощения кислорода эритроцитами крови (<sup>7</sup>), проявляет каталитическую активность при синтезе аминокислот тканью печени (<sup>8</sup>) задерживает выделение янтарной кислоты из организма (<sup>9</sup>) и т. д.

Учитывая своеобразие физико-химических и биологических свойств



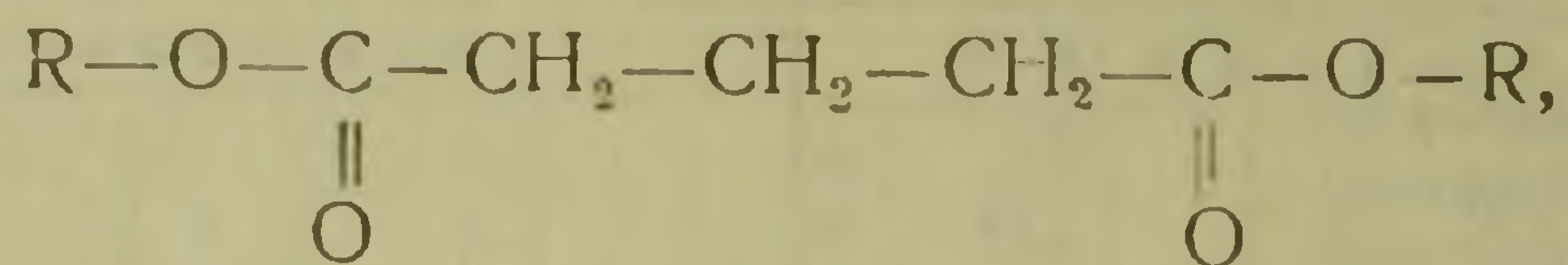
| R                                                                                                                                                                   | Выход в % | Точка кипения | Давление в мм | M     | Плотность и коэффициент преломления |            | MR        |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------|---------------|-------|-------------------------------------|------------|-----------|---------|
|                                                                                                                                                                     |           |               |               |       | $d_4^{20}$                          | $n_D^{20}$ | вычислено | найдено |
| $\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ N-CH_2-CH_2- \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$                                                                                 | 75        | 140°          | 1             | 274,4 | 1,0093                              | 1,4470     | 73,42     | 72,63   |
| $\begin{array}{c} CH_3-CH_2 \\ \diagup \\ N-CH_2-CH_2- \\ \diagdown \\ CH_3-CH_2 \end{array}$                                                                       | 54,4      | 172°          | 1             | 330,5 | 0,9773                              | 1,4513     | 91,89     | 91,11   |
| $\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ N-CH_2-CH_2-CH- \\ \diagdown \quad \quad   \\ CH_3 \quad \quad CH_3 \end{array}$                                               | 21        | 168°          | 2             | 330,4 | 0,9656                              | 1,4477     | 91,89     | 91,61   |
| $\begin{array}{c} CH_3-CH_2 \\ \diagup \\ N-CH_2-CH_2-CH- \\ \diagdown \quad \quad   \\ CH_3-CH_2 \quad CH_3 \end{array}$                                           | 87        | 191°          | 1             | 386,6 | 0,9455                              | 1,4501     | 110,37    | 109,90  |
| $\begin{array}{c} \quad \quad \quad CH_3 \\ \quad \quad \quad   \\ CH_3 \diagup N-CH_2-C-CH_2- \\ \diagdown \quad \quad   \\ \quad \quad \quad CH_3 \end{array}$    | 47        | 180°          | 1             | 358,5 | 0,9638                              | 1,4504     | 101,13    | 100,04  |
| $\begin{array}{c} \quad \quad \quad CH_3 \\ \quad \quad \quad   \\ CH_3-CH_2 \diagup N-CH_2-C-CH_2- \\ \diagdown \quad \quad   \\ CH_3-CH_2 \quad CH_3 \end{array}$ | 63,4      | 183—184°      | 1             | 414,6 | 0,9535                              | 1,4538     | 119,60    | 117,70  |
| $\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ N-CH_2-CH-CH- \\ \diagdown \quad \quad   \quad   \\ CH_3 \quad \quad CH_3 \quad CH_3 \end{array}$                              | 60        | 164°          | 1             | 358,5 | 0,9537                              | 1,4484     | 101,13    | 100,71  |
| $\begin{array}{c} CH_3-CH_2 \\ \diagup \\ N-CH_2-CH-CH- \\ \diagdown \quad \quad   \quad   \\ CH_3-CH_2 \quad CH_3 \quad CH_3 \end{array}$                          | 72        | 190—191°      | 1             | 414,6 | 0,9341                              | 1,4485     | 119,60    | 118,93  |

\* В кристаллическом состоянии выделить не удалось.

| Общая формула        | А н а л и з   в   % |         |           |         | Т о ч к и   п л а в л е н и я   с о л е й |           |              |             |
|----------------------|---------------------|---------|-----------|---------|-------------------------------------------|-----------|--------------|-------------|
|                      | С                   |         | Н         |         | хлоргидратов                              | оксалатов | иодметилатов | иодэтилатов |
|                      | вычислено           | найдено | вычислено | найдено |                                           |           |              |             |
| $C_{13}H_{26}O_4N_2$ | 56,93               | 56,68   | 9,48      | 9,70    | 152°                                      | 168°      | 217°         | 118°        |
| $C_{17}H_{34}O_4N_2$ | 61,81               | 61,55   | 10,3      | 10,06   | 85—86°                                    | 89—90°    | 126°         | 147—148°    |
| $C_{17}H_{34}O_4N_2$ | 61,81               | 62,04   | 10,3      | 10,06   | 84—85°                                    | 125—126°  | 181°         | 124—125°    |
| $C_{21}H_{42}O_4N_2$ | 65,57               | 65,39   | 10,88     | 10,91   | a*                                        | 126—127°  | 118°         | 190—191°    |
| $C_{19}H_{38}O_4N_2$ | 63,68               | 63,37   | 10,61     | 10,27   | a                                         | 139—140°  | 205°         | 135—136°    |
| $C_{23}H_{46}O_4N_2$ | 66,06               | 66,08   | 11,00     | 11,11   | a                                         | a         | a            | a           |
| $C_{19}H_{38}O_4N_2$ | 63,69               | 63,26   | 10,61     | 10,52   | a                                         | 139—140°  | 183—184°     | a           |
| $C_{23}H_{46}O_4N_2$ | 66,06               | 66,23   | 11,00     | 11,38   | a                                         | 138°      | 202—203°     | a           |



глутаровой кислоты по сравнению с янтарной, мы осуществили синтез аминокэфиров со следующей общей формулой:



надеясь, что это различие приведет к получению соединений также иного физиологического действия.

Некоторые физико-химические константы полученных соединений приведены в таблице. Подробные данные о способах получения этих веществ, а также результаты фармакологических испытаний будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической химии  
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Զ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ ԵՎ Օ. Ե. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

### Հետազոտությունը երկհիմքանի կարբոնաթթվի ածանցյալների բնագավառում

#### Հաղորդում III. Գլուտարաթթվի ածանցյալներ

Նախորդ հաղորդումներում (1,2) բերված միացությունների ֆիզիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունները պարզեցին, որ սաղաթթվի ամինոէսթերների ազդեցության ուղղությունն ու խորությունը սերտորեն կախված են ամինոսպիրտային մասի բաղադրությունից ու կառուցվածքից:

Բնական է, որ այս աշխատանքները, որոնց նպատակն է ուսումնասիրել օրգանական միացությունների քիմիական կառուցվածքի և բիոլոգիական ազդեցության միջև եղած օրինաչափությունները, պիտի ծավալվեն առաջին հերթին այն ուղղությամբ, որ հնարավորություն տեղծվեր պարզելու նաև թթվային մասի փոփոխություններից բխող հատկությունները:

Այս առնչությամբ է, որ կատարված են աղյուսակում բերված՝ գլուտարաթթվի մի շարք նոր ածանցյալների սինթեզները:

Մինչև այժմ գլուտարաթթուն շատ քիչ է ոգտադործված եղել ֆիզիոլոգիական ակտիվ քիմիական նյութերի սինթեզի մեջ: Նույնիսկ մաքուր գլուտարաթթվի մասին եղած ֆարմակոլոգիական տվյալները շատ քիչ են բնորոշում նրա հատկությունները: Այսպես, օրինակ՝ հայտնի է, որ գլուտարաթթուն, մյուս երկհիմքանի թթուների նման, ուժեղացնում է թթվածնի կլանումը արյան կարմիր գնդիկների կողմից, կատալիտիկ դեր է խաղում լյարդում սինթեզվող ամինոթթուների նկատմամբ, կասեցնում է սննդաթթվի հեռացումը օրգանիզմից և այլն:

Հաշվի առնելով գլուտարաթթվի և սաղաթթվի բիոլոգիական ու ֆիզիոլոգիական հատկությունների տարբերությունները մեզ թվում է, որ բերված ընդհանուր ֆորմուլայից ածանցված ամինոէսթերները պիտի ունենան նոր ֆիզիոլոգիական հատկություններ և հնարավորություն տան պարզելու մեր առջև դրված խնդիրները:

#### ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- <sup>1</sup> А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, О. Е. Гаспарян, ДАН Арм. ССР. XVII, 4, 1953. <sup>2</sup> А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Н. А. Бадбян, ДАН Арм. ССР. XVII, 5, 1953. <sup>3</sup> Ф. Липпманн, В. 24, 3301 (1891). <sup>4</sup> А. Буизин и Ф. Буизин, J. Th. 1888, 160, С. г. 107, 789. <sup>5</sup> С. Асакура и др., Osaka Diagaku Igaku Zasshi, 2, 395—405 (1950). (С. А. 45, 6733 g (1951)). <sup>6</sup> В. Бузакино, Ф. Виллано, Acta Neurol. 2, 61—65 (1947). (С. А. 42, 8940 d (1948)). <sup>7</sup> П. М. Носсал, Australian J. Exp. Biol. Med. Sci. 26, 123—38 (1948). (С. А. 42, 7399g (1948)). <sup>8</sup> М. Г. Крυσман, J. Biol. Chem. 167, 77—100 (1947). <sup>9</sup> В. Гюнтер, Z. Physiol. Chem. 282, 185—91 (1947). (С. А. 43, 5469 (1949)).