

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

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

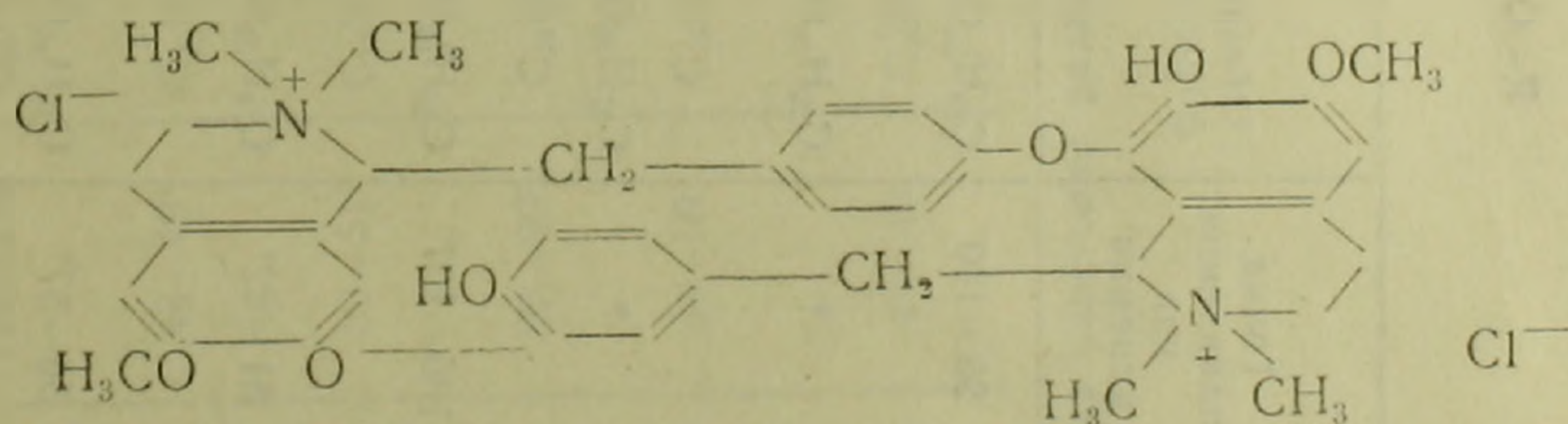
Исследование в области синтеза производных
 п-алкоксибензойных кислот

Сообщение IV. Некоторые производные α, ω -алкилен-бис-
 п-оксибензойных кислот

(Представлено 24 VIII 1953)

Специфическое физиологическое действие алкалоидов кураре, проявляющееся в способности расслаблять поперечно-полосатую мускулатуру животных, еще с XVI века привлекало внимание исследователей.

Первые сравнительно серьезные химические исследования были начаты в 1895 году ⁽¹⁾, и только через 40 лет было выделено активное начало кураре ⁽²⁾ в виде чистого кристаллического продукта, известного под названием d-тубокурарин-хлорида

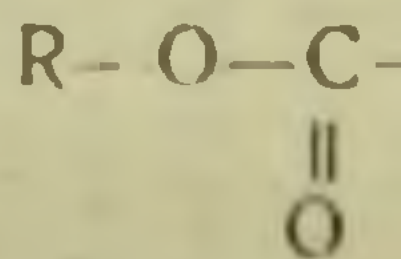


По своему химическому строению этот алкалоид рассматривается как эфир с бис-тетрагидро-изохинолиновой группировкой. Определение строения тубокурарина послужило основой для синтеза новых, более доступных соединений с курареподобным действием.

Отдельные группировки, входящие в молекулу d-тубокурарина, послужили основой для синтеза и изучения свойств большого числа разнообразных четвертичных аммонийных соединений и простых фенолоэфиров.

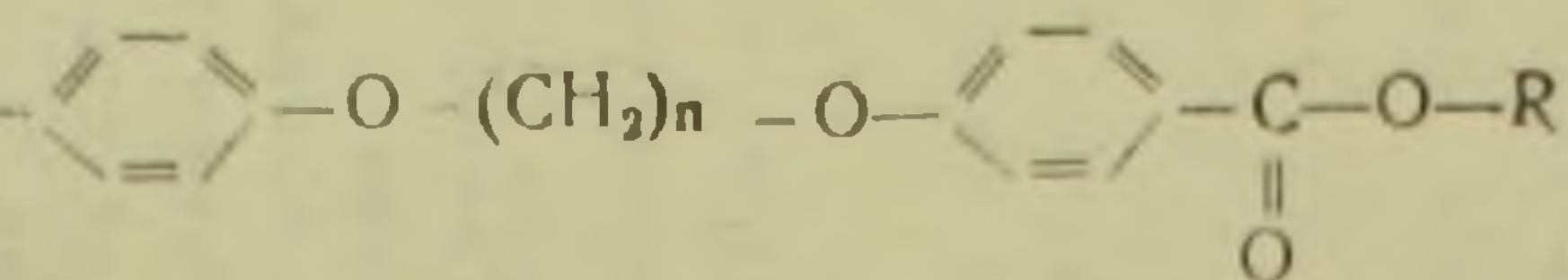
В результате этих исследований были предложены для применения в медицинской практике:

декаметилен- α, ω -бис-триметиламмоний бромид—синкурин ⁽³⁾



R	n	Выход в %	Точка плавления или кипения	Общая формула
CH_3-CH_2-	1	50,7	98 – 100°	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1	50,0	*	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 \end{array}$	1	43,0	*	$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_2$
CH_3-CH_2-	2	25,0	106 – 107°	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2	60,0	81 – 82°	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{N}_2$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 \end{array}$	2	50,0	56 – 57°	$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{N}_2$

Таблица

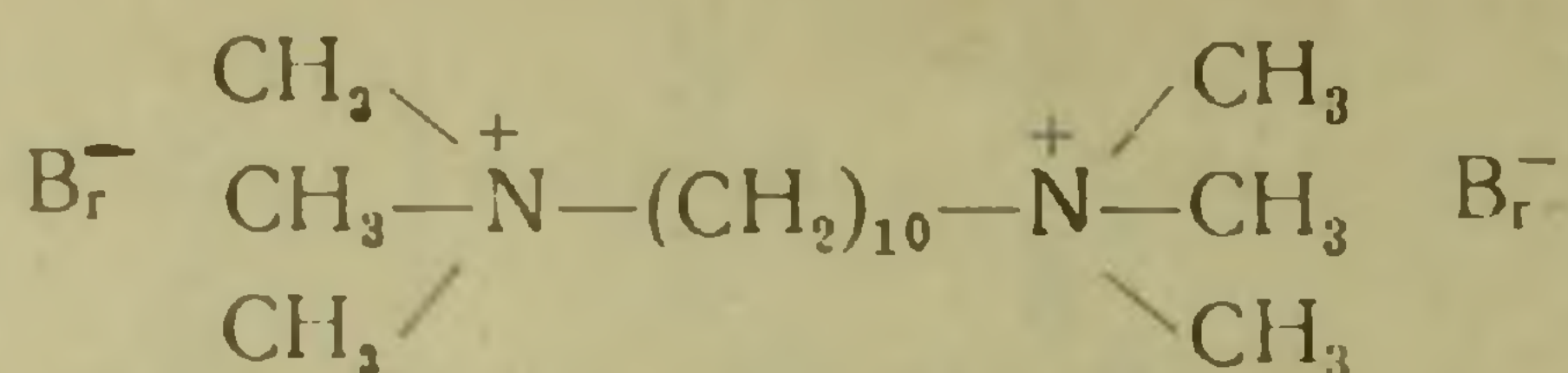


Анализ в %				Точки плавления солей			
С		Н		хлоргидрат	оксалаг	иодмети- лат	иодэтилат
вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено				
66,27	66,68	5,81	6,18	212°	194—195°	72—76°	132—136°
					153—156°	125—128°	84—85°
67,03	66,83	6,14	6,38				
64,89	65,41	7,20	7,35	237—238°	233—234°	247—249°	230—231°
66,93	67,46	8,37	8,26	216—220°	177—179°	139—140°	213—215°

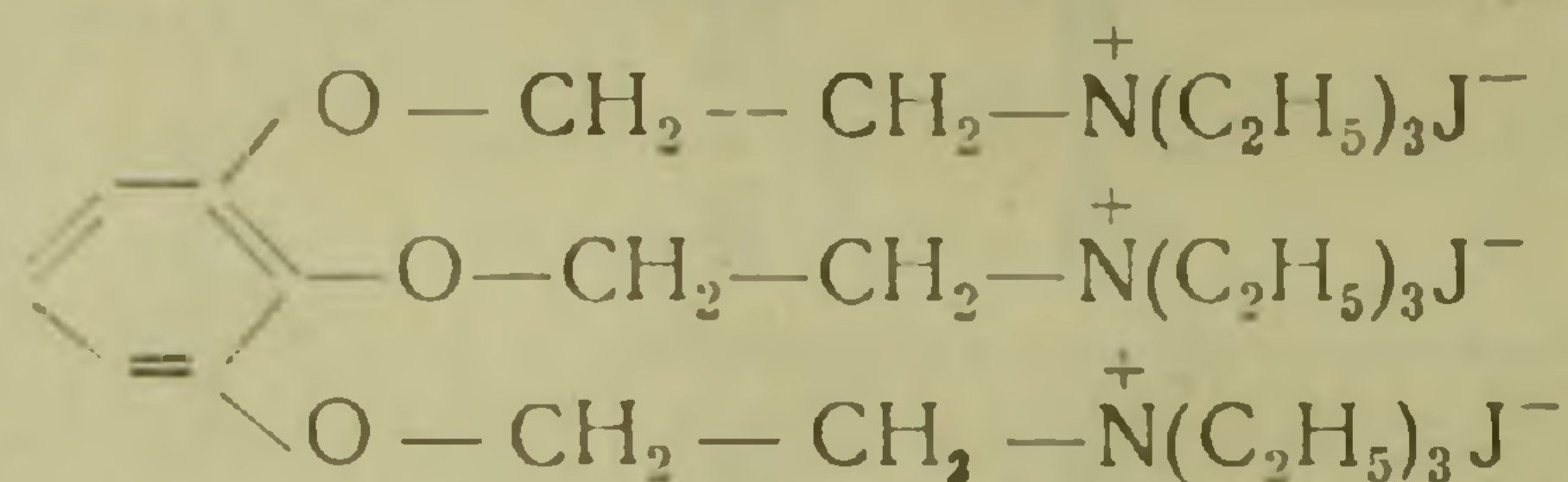
CH_3-CH_2-	3	52,2	109—110°	$\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O}_6$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3	50,0	48—49°	$\text{C}_{25}\text{H}_{54}\text{O}_6\text{N}_2$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3	50,0	50—51°	$\text{C}_{29}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{N}_2$
CH_3-CH_2-	4	56,0	97—99°	$\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_6$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4	45,0	58—59°	$\text{C}_{26}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{N}_2$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	4	40,0	45—46°	$\text{C}_{30}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{N}_2$

* Маслообразная жидкость при перегонке разлагается.

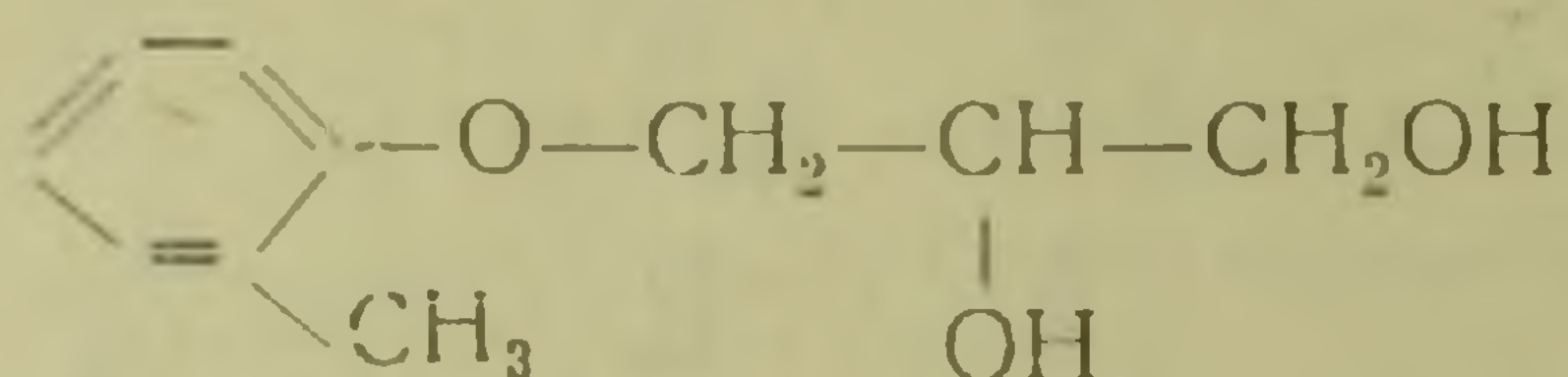
67,73	67,12	6,45	6,86				
65,50	65,11	7,42	7,96	168—171°	189—192°	217—218°	177—182°
67,06	67,31	8,33	8,14		139—141°	149—152°	105—107°
68,39	68,63	6,73	6,71				
66,11	66,38	7,62	7,90	202—203°	234—236°	236—238°	204—206°
68,18	68,42	8,35	8,03	209—212°	234—238°	181—182°	174—179°



триэтилхолинпирогалловый триэфир—пиrolаксон (4)



3-(о-толилокси)-1, 2-пропандиол—мианезин (5) и др.

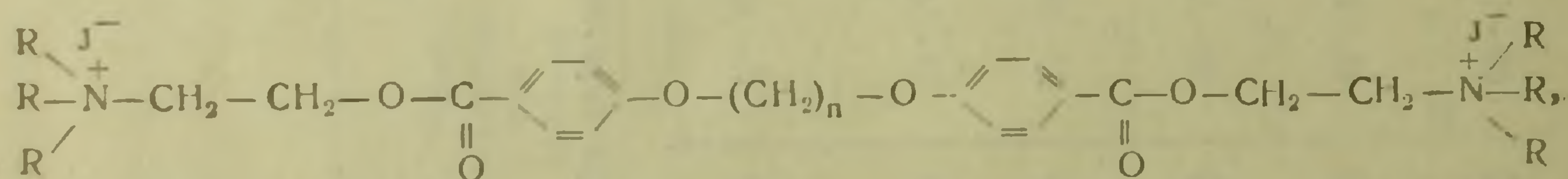


Проведенные нами за последние годы исследования в области синтеза производных двухосновных карбоновых кислот (6, 7, 8) также привели к получению активных соединений с курареподобными свойствами.

Отдельные препараты этого ряда, как, например, дихолиновый эфир янтарной кислоты—дитилин (6) и др., проявляя примерно такую же активность, как d-тубокураринхлорид, обладали более кратковременным действием, однако, в отличие от d-тубокурарина, синкурина, пиrolаксона и мианезина, имели большую терапевтическую широту (9).

Указанные данные побудили нас к осуществлению синтеза и изучению курареподобных свойств амино-эфиров, сочетающих в своей структуре, как сложноэфирную, так и фенолоэфирную группировки.

В результате нами были синтезированы аминоэфиры и четвертичные аммонийные производные α , ω -алкилен-бис-п-оксибензойных кислот следующего строения:



где R = метилу, этилу; n — 1, 2, 3, 4.

В таблице приведены некоторые физико-химические данные полученных соединений.

Подробные данные по синтезу, а также обсуждение материала фармакологических исследований, проведенных с целью изучения зависимости строения полученных соединений от их действия, будут опубликованы отдельно.

Элементарный анализ проведен сотрудниками аналитического отдела нашей лаборатории С. Н. Тонаканян и А. Г. Алоян.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Հետազոտությունը p-ալկոքսիբենզոական քրուների սինթեզային սինթեզի բնագավառում

Հաղորդում IV: α, ω-ալկիլեն-բիս-ρ-օքսիբենզոական քրուների մի Բանի ածանցյալներ

Ալկալոիդ կուրարեի ֆիզիոլոգիական հատկությունը, կապված կենդանիների միջա-
նից միանների թուլացման հետ, հայտնի է 16-րդ դարից:

Կուրարե ալկալոիդների բնագավառում առաջին, համեմատաբար լուրջ քիմիական
հետազոտություններն սկսվել են 1895 թ., սակայն միայն քառասուն տարուց հետո է
հաջողվել ստանալ մաքուր ազդող նյութը, որը հայտնի է Վ-տուրոկուրարինբյուրիդ ան-
վան տակ:

Իր քիմիական կառուցվածքով Վ-տուրոկուրարինբյուրիդը ներկայացնում է կրկնակի
տետրահիդրոբիսինոլինային խմբավորումներ պարունակող էթեր:

Այդ ալկալոիդի ստրուկտուրայի պարզաբանումը խթան հանդիսացավ նոր կուրա-
րենման հատկություններով օժտված սինթետիկ միացությունների ստացման համար:

Նշելով Վ-տուրոկուրարինբյուրիդի ստրուկտուրայում տետրահիդրոբիսինոլային և
էթերային խմբավորումների առկայությունը, իր ժամանակին ստացված են մեծ թվով
բաղմազան հինգարժեք ազոտ պարունակող միացություններ և ֆենոլէթերներ: Այս հե-
տազոտությունների հետևանքով կիրառություն են գտել սինկուրինը, սլիրոլակսոնը, միա-
նեդինը և մի շարք այլ պրեպարատներ:

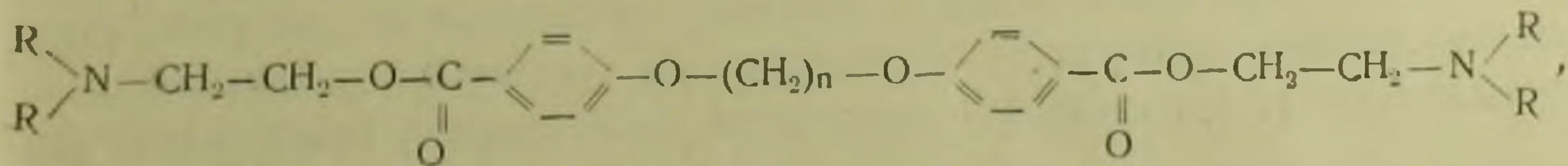
Սակայն թվարկված պրեպարատների մեծ մասը Վ-տուրոկուրարինբյուրիդի նման
տոքսիկ են:

Երկհիմքանի թթուների բնագավառում վերջին տարիների բնթուցքում մեր կա-
տարած հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ այս շարքի որոշ ստրուկտուրաներ ու-
նեցող միացություններ նույնպես ցուցաբերում են կուրարենման հատկություններ:

Սինթեզված միացություններից մի քանիսը, Վ-տուրոկուրարինբյուրիդին հավասար
ակտիվություն ցուցաբերելու հետ մեկտեղ, քիչ տոքսիկ են, սակայն կարճատև ազդեցու-
թյուն ունեն:

Երկհիմքանի կտրրոնաթթուների ածանցյալների կուրարենման դրական հատկու-
թյունները պատճառ հանդիսացան ձեռնարկելու միացությունների մի նոր շարքի սինթե-
զին, որոնք իրենց մոլեկուլում ֆենոլէթերային խմբերը զուգակցում են կարրոնա-
թթվական էսթերների հետ:

Այդ նպատակով նախատեսված էր սինթեզել α, ω-ալկիլեն-բիս (ρ-օքսիբենզոական
թթուների) դիալկիլամինոակտիլ էսթերներ՝



որտեղ R = մեթիլի, էթիլի, n = 1, 2, 3, 4 և ուսումնասիրել նրանց զանազան ազդերի բիո-
լոգիական հատկությունները:

Աղյուսակ 1-ում բերված են ստացված միացությունների ֆիզիկո-քիմիական հատ-
կությունները բնորոշող մի քանի տվյալներ:

Այս միացությունների ստացման եղանակներին վերաբերող մանրամասն տվյալները,
ինչպես նաև նրանց բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունների արդյունք-
ները հաղորդվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ Бом, Arch. Pharm. 235, 660, 1897. ² Кинг, J. Chem. Soc. 1381, 1935. ³ Иннак, Е. Пеликан и др., J. Pharm. Exp. therap., 98, 318, 1950; Е. Пеликан, там же, 99, 215, 1950; Иннак, Е. Пеликан, там же, 100, 201, 1950. ⁴ Бове и др., Compt. rend. Acad. sci. 225, 956, 1947. [С. А. 42, 2353, 1948], Армстронг, Lancet, 258, 1131, 1950. ⁵ Вал. Прибил, Брекер и др., J. Am. Chem. Soc. 72, 3710, 1950. ⁶ А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, О. Е. Гаспарян, ДАН Арм. ССР, XVIII, 1, 1954. ⁷ А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиян, ДАН Арм. ССР, XVIII, 2, 1954. ⁸ А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, О. Е. Гаспарян, ДАН Арм. ССР, XVIII, 3, 1954.