

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР,  
 М. Т. Григорян

Исследование в области синтеза производных  
 п-алкоксибензойных кислот

Сообщение V. Аминоалкил эфиры п-(β-метилмеркаптоэтил)  
 оксибензойной кислоты и их четвертичные соли

(Представлено 24 VIII 1953)

Результаты биологических исследований синтезированных нами аминоэфиров п-алкоксибензойных кислот (1) показали, что в вопросе обеспечения биологической активности, наряду со строением диалкил-аминоалканольных остатков, определенную роль играют строение и величина алкокси радикалов.

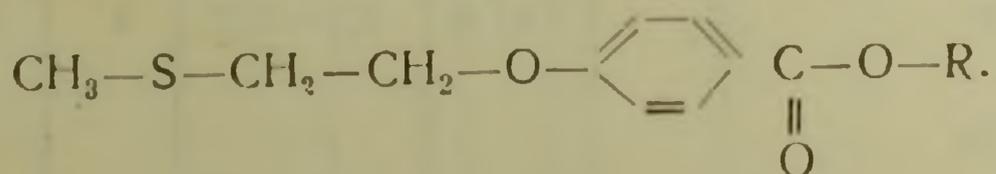
При этом наблюдается изменение не только активности и токсичности препаратов, но и направления их действия. С этой точки зрения нам показалось интересным исследование в области синтеза аминоэфиров п-алкоксибензойных кислот, содержащих в алкокси радикалах дополнительно атомы серы, кислорода, азота.

На основании литературных данных можно сделать заключение, что включение двухвалентной серы в строение физиологически активных соединений во многих случаях не только меняет активность, но зачастую повышает и избирательный характер действия.

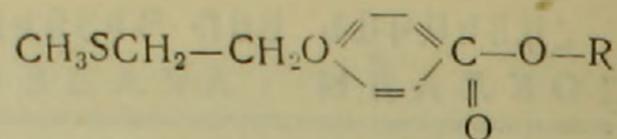
В качестве примера можно привести серосодержащие аналоги: новокаина-тиокаин (2), люминала-тиолюминал (3), спазмолитина (тразентина)-тифен (4) и др.

В целях уточнения роли серы в физиологическом поведении производных п-алкоксибензойных кислот, мы наметили синтез аминоэфиров алкилмеркапто-алкоксибензойных кислот.

В этом сообщении приводятся данные некоторых эфиров п-(β-метилмеркаптоэтил) оксибензойной кислоты, в которых подвергалась изменению структура эфиробразующего аминспиртового остатка



Метилмеркапто группировка заинтересовала нас, в частности, потому, что у млекопитающих найдена в довольно больших количествах



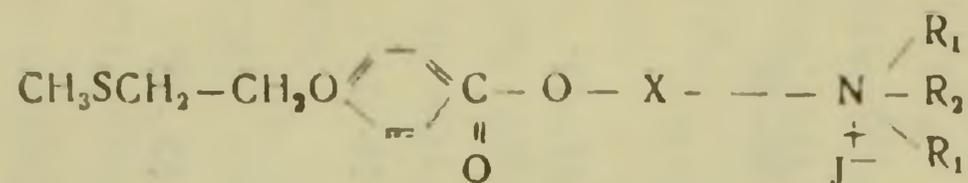
R	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N} \text{CH}_2-\text{CH}_2-$	92,0	205—206°	2	283	1,1085	1,5426
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	83,0	256—257°	2	311	1,0797	1,5345
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	64,7	217—218°	2,5	297	1,0939	1,5376
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	65,7	220—221°	2	325	1,0675	1,5319
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	76,3	211—212°	2	311	1,0757	1,5323
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	62,0	223—224°	2	339	1,0551	1,5267
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	82,4	220—221°	2	325	1,0650	1,5293
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}}-$	68,0	220—221°	2	353	1,0431	1,5222
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	57,7	207—208°	2	325	1,0614	1,5276
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	53,5	223—224°	2	353	1,0452	1,5236
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	67,8	221—222°	2	340	1,0735	1,5319
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-$						
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}}-$	75,4	236—237°	2	396	1,0366	1,5220

95,96	98,87	$C_{16}H_{29}O_3NS$	4,10	4,34	9,43	9,60	—	77--78°
92,34	94,29	$C_{17}H_{27}O_3NS$	4,30	4,30	9,84	9,74	—	72—74°
101,58	103,40	$C_{19}H_{31}O_3NS$	3,96	4,49	9,34	9,02	—	82—83°
92,34	94,36	$C_{17}H_{27}O_3NS$	4,30	4,50	9,84	9,47	61—63°	90—91°
101,58	103,42	$C_{19}H_{31}O_3NS$	3,96	4,26	9,34	8,75	—	—
96,28	98,27	$C_{17}H_{28}O_3N_2S$	8,23	8,22	9,41	9,24	159—160°	179—180°
114,75	116,68	$C_{21}H_{36}O_3N_2S$	7,07	6,63	8,08	8,09	—	110--112°

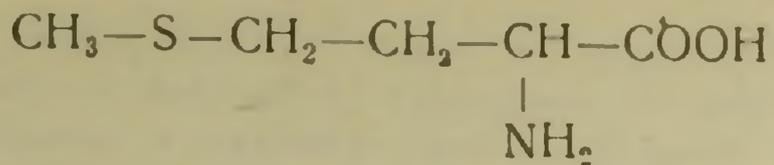
Таблица 1

MRD		Эмпирическая формула	Анализ в %								Температура плавления	
вычис- лено	найдено		N				S				хлоргид- ратов	пикратов
			вы- чис- лено	най- дено	вы- чис- лено	най- дено	вы- чис- лено	най- дено				
78,49	80,53	$C_{14}H_{21}O_3NS$	4,49	5,07	11,30	11,28	153—154°	96—97°				
87,72	89,73	$C_{16}H_{25}O_3NS$	4,50	4,43	10,28	10,22	108°	132—133°				
83,11	84,99	$C_{15}H_{23}O_3NS$	4,71	4,85	10,77	10,75	148—149°	95—96°				
92,34	94,46	$C_{17}H_{27}O_3NS$	4,30	4,25	9,84	9,76	78—80°	—				
87,72	89,75	$C_{16}H_{25}O_3NS$	4,50	4,48	10,28	10,48	—	98—99°				

Таблица 2



X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход в %	Температура плавления	M	Эмпириче- ская фор- мула	Анализ в %	
							J	
							вычислено	найдено
—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —	95,8	162°	425	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> NSJ	29,88	29,77
—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	94,6	123°	439	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub> NSJ	28,92	28,81
—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	97,2	112—113°	453	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub> NSJ	28,03	28,18
—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	95,4	88—90°	467	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> NSJ	27,19	27,52
—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —	96,8	110—111°	439	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> NSJ	28,92	28,28
—CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —   CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —	98,2	109—110°	453	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub> NSJ	28,03	28,12
—CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —   CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	94,5	108°	467	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> NSJ	27,19	27,36
—CH <sub>2</sub> —C—CH <sub>2</sub> —   CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —	96,2	116—117°	467	C <sub>18</sub> H <sub>31</sub> O <sub>3</sub> NSJ	27,19	27,91
—CH—CH <sub>2</sub> —   CH <sub>2</sub> —N—R <sub>1</sub>   J <sup>+</sup> —R <sub>2</sub>   R <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —	96,8	110—111°	624	C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> SJ <sub>2</sub>	40,70	39,75



$\alpha$ -амино- $\gamma$ -метилмеркапто масляная кислота—метионин, который, благодаря содержанию метилмеркапто группировки, является метилирующим агентом при синтезе в живом организме креатина и холина.

Как известно, креатин играет большую роль в мышечной деятельности. Холин же служит источником синтеза ацетилхолина—медиатора передачи нервных импульсов. Этот тип соединений представлял возможность, при условии сохранения без изменений кислотной части молекулы, проследить за изменением холинолитических свойств, полученных в связи со строением аминоспиртовых остатков соединений.

Строение синтезированных аминоэфиров, а также физические и химические константы, характеризующие их свойства, приведены в табл. 1.

Кроме хлоргидратов и пикратов, полученные амино эфиры были переведены также в четвертичные аммонийные соли, многие из которых не удалось однако выделить в кристаллическом виде.

Данные, характеризующие некоторые из выделенных в кристаллическом виде аммонийных солей, приведены в табл. 2.

Подробное описание синтезов, а также результаты биологических исследований будут опубликованы отдельно.

Элементарный анализ и определение физических констант выполнены сотрудниками нашей лаборатории С. Н. Тонакян и Л. Е. Тер-Минасяном.

Лаборатория фармацевтической химии  
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄԱՋՈՅԱՆ ԵՎ Մ. Ք. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

**Հետազոտությունը  $p$ -ալկոբսիբենզոական քրուների ածանցյալների սինթեզի բնագավառում**

Հաղորդում V:  $p$ -( $\beta$ -մեթիլմեթիլապտաէրիլ)-օսալբենզոական քրվի ալկամինոալկիլ էսթերները և նրանց շտրուկային աղերը

Նախորդ հետազոտություններից ստացված տվյալները ցույց տվեցին, որ բիոլոգիական ակտիվության ապահովման տեսակետից, ամինոսպիրտների բազադրուկությունից ու կառուցվածքից բացի, որոշակի դեր են խաղում նաև թթուների մեջ մտնող ալկոբսի ազդիկալները:

Ալկոբսի ազդիկալների հաշվին կատարված փոփոխությունները հաճախ անզրադառնում են ոչ միայն միացությունների ակտիվության և տոքսիկականության վրա, այլև փոխում են սրբսպարատների ազդեցության ուղղությունը:

Այս կապակցությամբ հետաքրքրական էր ուսումնասիրել ալկոբսի ազդիկալներին որ ախեր պարունակող ամինո էսթերները:

Մենք նպատակահարմար համարեցինք սինթեզել միացություններ, որոնք  $p$ -ալկոբսիբենզոական թթուների պարզ ածխաջրածնական ազդիկալների փոխարեն պարունակեն ծծմբի, թթվածնի, ազոտի ածանցյալներ:

Այս հաղորդման մեջ բերված են հակիրճ տեղեկություններ  $\beta$ -( $\beta$ -մեթիլմերկապտու-  
էթիլ)-օքսիրենդոական թթվի մի քանի ամինո էսթերների մասին:

Ծծմբի այս տիպի միացությունների սինթեզին և ուսումնասիրությունը խթան-  
հանդիսացան այն տվյալները, որ  $\alpha$ -ամինո- $\gamma$ -մեթիլմերկապտոկարագաթթուն—մետիո-  
նինը, իր մեթիլմերկապտո խմբի շնորհիվ, օրգանիզմում մեթիլացնող սպենտ է հանդի-  
սանում հատկապես բիոլոգիական տեսակետից կարևոր գործոններ՝ կրեատինի և խոլինի  
առաջացման ժամանակ:

Այս երկու նյութերը, ինչպես հայտնի է, մեծ դեր են խաղում մկանային և ներ-  
վային սիստեմների բիոքիմիական պրոցեսներում:

Ստացված ամինո էսթերների քիմիական և ֆիզիկական կոնստանտները բերված են  
1 աղյուսակում:

էսթերների ընդունման և բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրություն-  
ների համար պատրաստված են նրանց քլորհիդրատները, պիկրատները, յոդմեթիլատները  
և յոդէթիլատները:

Բյուրեղային վիճակում առջատված աղերին վերաբերող մի քանի տվյալներ բեր-  
ված են աղյուսակ 2-ում:

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

- <sup>1</sup> ДАН Арм. ССР, т. XVIII, № № 1, 2, 3, 4, 1954. <sup>2</sup> Л. Фоздик и Г. Гансен, J. Pharmacol. 50, 323, (1933). <sup>3</sup> Г. Бож и Г. Грев, Pharm. Zhalle 91, 259–263 (1952)-  
<sup>4</sup> Г. Лейман и И. Кнофел, J. Pharmacol. 74, 277, (1942).