

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР,
В. Г. Африкян и А. А. Дохикян

Исследование в области синтеза производных
п-алкоксибензойных кислот

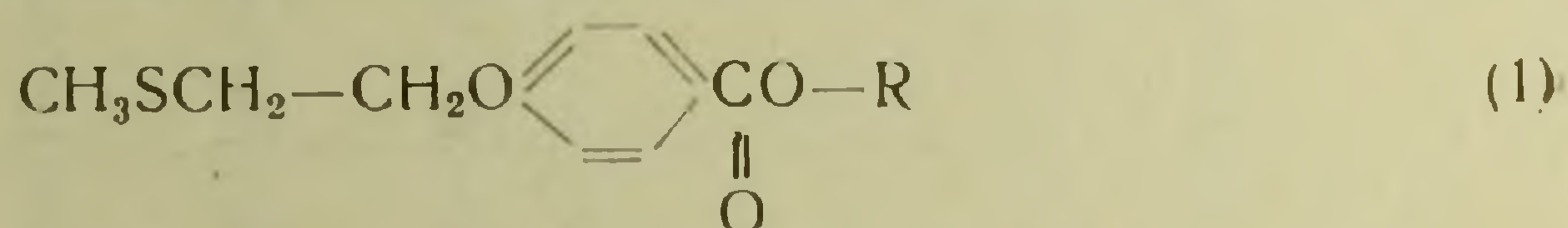
Сообщение VII. Аминоэфиры п-(β-метоксиэтилокси) бензойной
кислоты и их четвертичные соли.

(Представлено 24 VIII 1953)

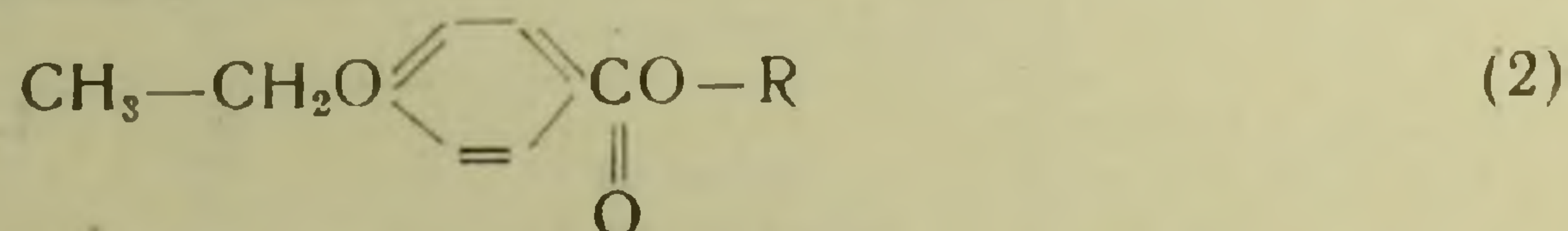
В предыдущем сообщении ⁽¹⁾ мы описали группу диалкиламино-алкильных эфиров п-(β-метилмеркапто-этоксид) бензойной кислоты синтезированных, исходя из строения метнонина, содержащего метилмеркапто группировку.

Метилмеркапто группировка метнонина способствует в живом организме метилированию третичных азотов при биосинтезе холина и креатина.

Параллельное изучение биологических свойств растворимых солей алкамино эфиров п-(β-метилмеркапто-этоксид) бензойной кислоты и



синтезированных ранее ⁽²⁾ структурно сходных эфиров п-этоксидбензойной кислоты показало, что



введение метилмеркапто группировки в значительной степени отражается на биологических свойствах производных п-этоксид-бензойной кислоты.

Это обстоятельство послужило основой для синтеза сходных с соответствующими меркаптоэфирами кислородсодержащих аналогов.

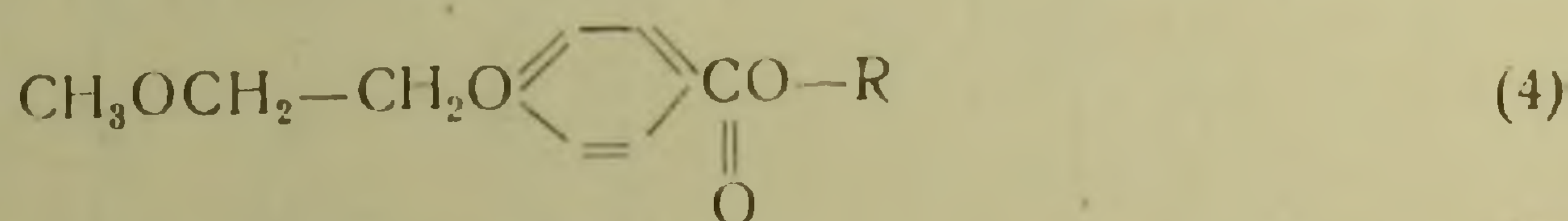
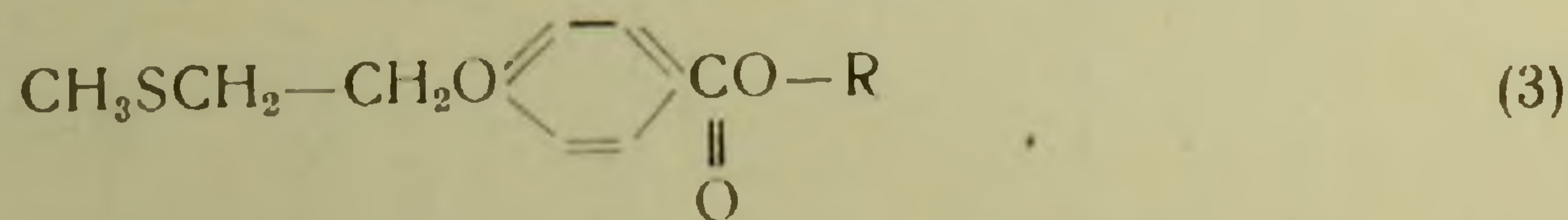
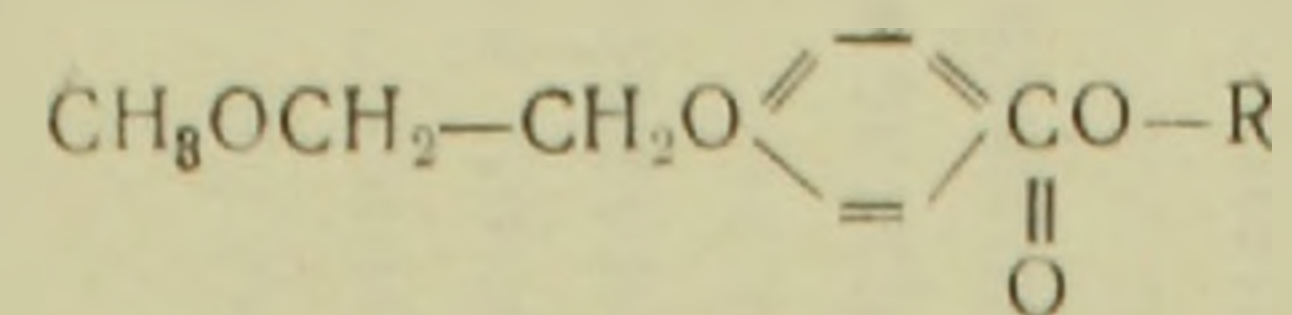
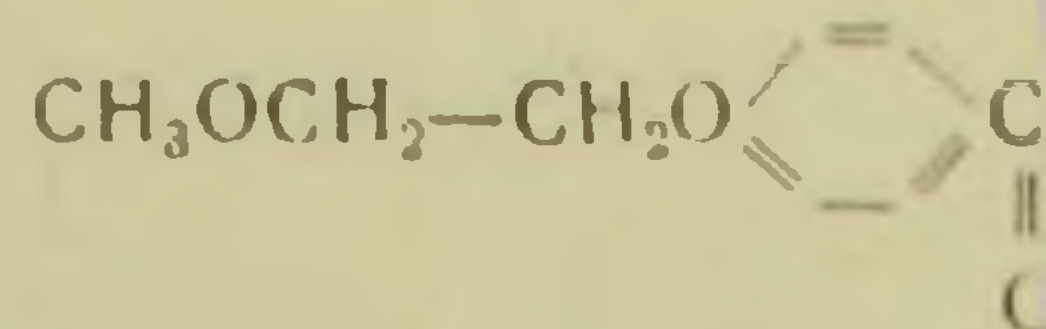


Таблица 1



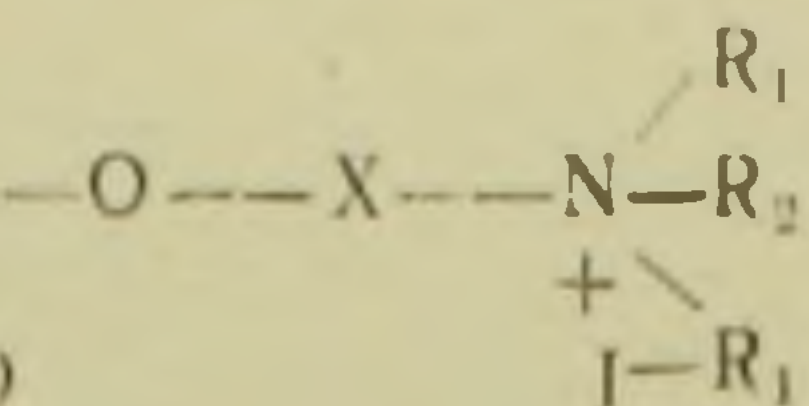
R	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		Эмпириче- ская фор- мула	Анализ в %						Температура плавления	
							вычи- слено	найде- но		C		H		N		хлорги- дратов	пикратов
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	76,4	173—174°	11	267	1,0692	1,5152	72,13	75,48	C ₁₄ H ₂₁ NO ₄	62,92	62,60	7,86	7,72	5,24	5,02	116—117°	153—154°
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \diagdown \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array}$	73,3	178—179°	11	295	1,0414	1,5098	81,37	84,81	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄	65,09	64,88	8,47	8,25	4,75	4,76	102—103°	101—102°
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \diagdown \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \end{array}$	80,0	180—181°	12	235	1,0372	1,5065	81,37	84,69	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄	65,09	65,01	8,47	8,53	4,75	4,81	—	92—93°
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \diagdown \qquad \qquad \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \qquad \text{CH}_3 \end{array}$	81,7	190—191°	12	323	1,0160	1,5024	90,61	94,01	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	66,89	66,49	8,98	9,09	4,33	4,67	—	99—100°

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	64,5	208—209°	13 309	1,0448	1,5059	85,99	87,98	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	66,02	65,92	8,73	8,59	4,53	4,84	—	—
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	70,0	217—218°	13 337	1,0221	1,5019	95,23	97,42	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄	67,65	67,62	9,19	9,30	4,15	4,29	—	—
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	74,2	201—202°	13 309	1,0402	1,5045	85,99	88,17	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	66,02	65,93	8,73	8,64	4,53	4,56	77°	141°
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	71,8	212—213°	13 337	1,0212	1,5023	95,23	97,37	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄	67,65	67,60	9,19	9,21	4,15	4,08	82°	131°

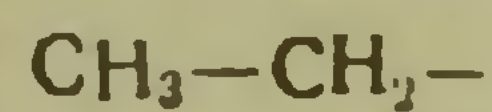
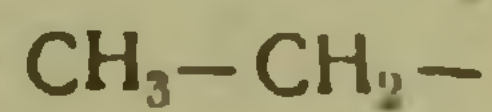
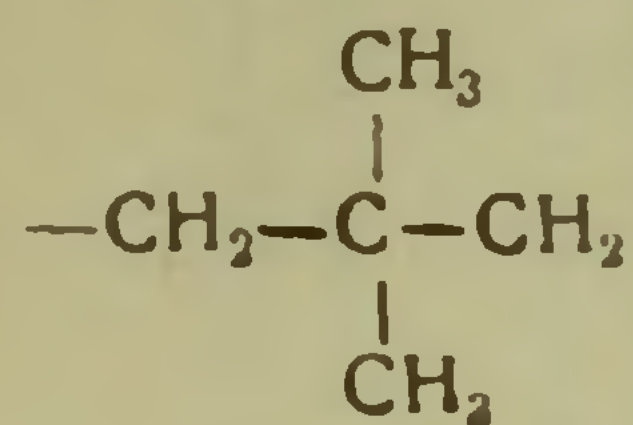
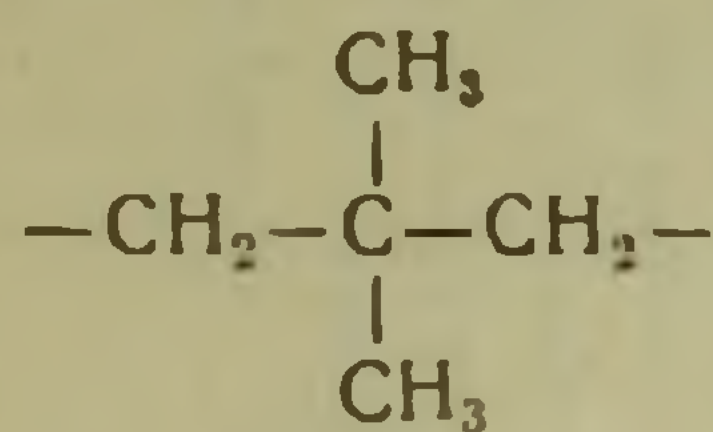
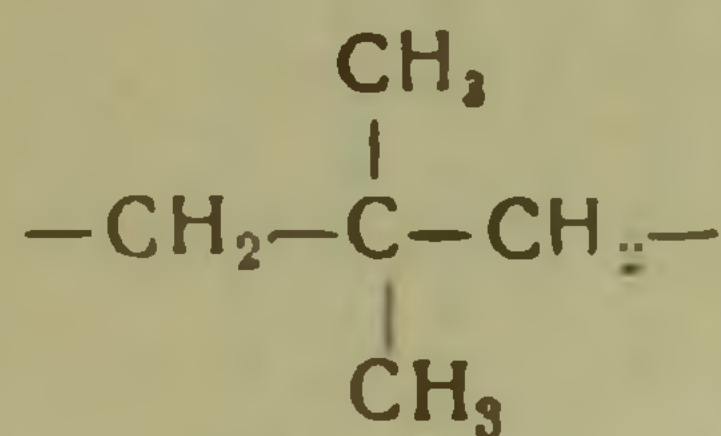
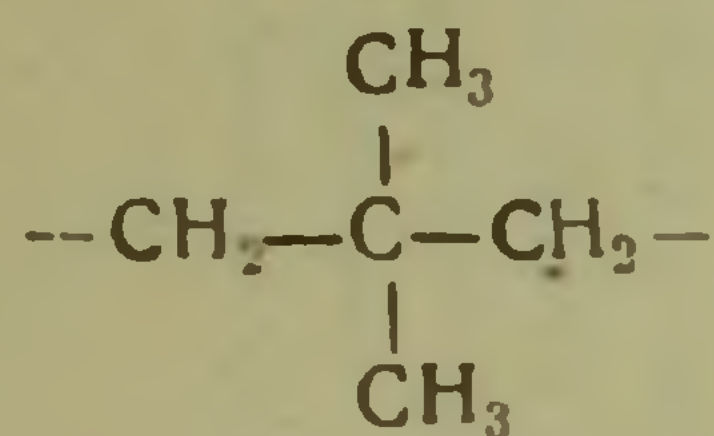
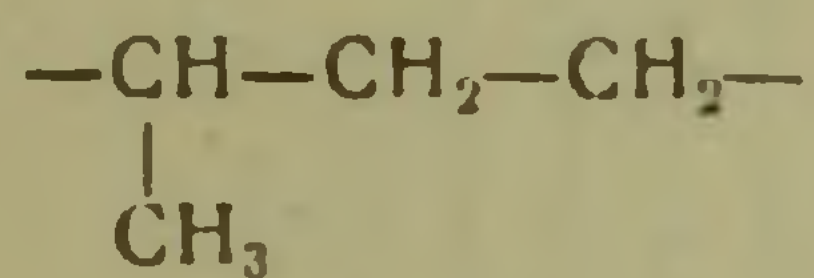


X	R ₁	R ₂	Выход в %
—CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —	CH ₃ —	98,5
—CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	96,1
—CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —	97,0
—CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	94,3
—CH—CH ₂ —CH ₂ — CH ₃	CH ₃ —	CH ₃ —	97,9
—CH—CH ₂ —CH ₂ — CH ₃	CH ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	95,3
—CH—CH ₂ —CH ₂ — CH ₃	CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —	92,4

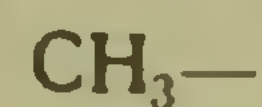
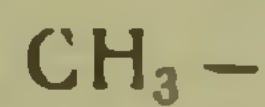
Таблица 2



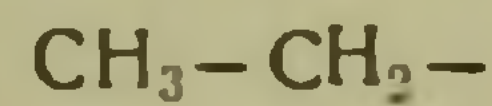
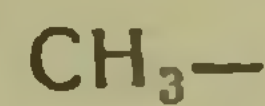
Температура плавления	М	Эмпириче- ская фор- мула	Анализ в %	
			J	
			вычислено	найдено
174—175°	409	C ₁₅ H ₂₄ O ₄ NJ	31,05	31,21
172—173°	423	C ₁₆ H ₂₆ O ₄ NJ	30,02	30,18
107—108°	437	C ₁₇ H ₂₈ O ₄ NJ	29,06	29,15
114—115°	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₄ NJ	28,15	27,98
123—124°	437	C ₁₇ H ₂₈ O ₄ NJ	29,06	29,27
114—115°	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₄ NJ	28,15	28,33
82—83°	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₄ NJ	27,31	27,38



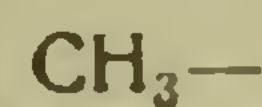
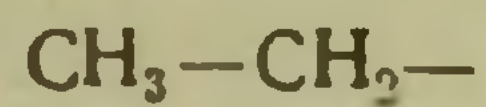
91,7



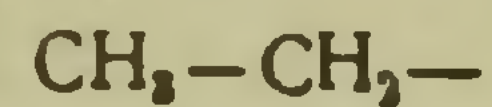
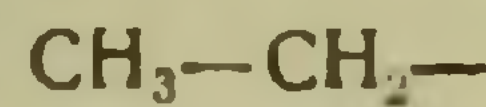
97,9



96,5



92,2



91,1

140—141°	479	$C_{20}H_{34}O_3NJ$	26,51	26,46
119—120°	451	$C_{18}H_{30}O_4NJ$	28,15	28,06
82—83°	465	$C_{19}H_{32}O_4NJ$	27,31	27,19
115—116°	479	$C_{20}H_{34}O_4NJ$	26,51	26,38
137—138°	493	$C_{21}H_{36}O_4NJ$	25,76	25,81

Как видно из приведенных формул, описываемая группа эфиров отличается от предыдущей наличием атома кислорода взамен серы.

Такое, на первый взгляд незначительное изменение представит возможность не только выяснить влияние серы на физикохимические и биологические свойства полученных соединений, но и при сравнении данных кислород и серусодержащих однотипных веществ, — специфическую роль серы в фармакологической характеристике препаратов. Наряду с этим данные по изучению свойств кислородсодержащих аналогов позволят составить определенное мнение об этом новом классе соединений.

Строение и некоторые физикохимические константы синтезированных аминокэфиров приведены в табл. 1.

Для изучения биологических свойств приготовлены растворимые в воде соли: подметилаты, подэтиллаты, хлоргидраты.

В табл. 1 и 2 приведены температуры плавления солей, выделенных в кристаллическом виде.

Подробное описание синтеза, а также результаты исследований о физиологической активности полученных аминокэфиров будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической
химии Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ՍՖԻԻԿՅԱՆ ԵՎ Ա. Զ. ԴՈՒԻԿՅԱՆ

**Հետազոտությունը p-ալկոքսիբենզոական բրուների ածանցյալների
սինթեզի բնագավառում**

Հաղորդում VII. p-[- β մեթոքսիէթիլ-օքսի] բենզոական բրվի ալկամինոալկիլ էսթերներ
և նրանց չորրորդային աղերը

Նախորդ հաղորդման մեջ⁽¹⁾ խոսելով p-ալկոքսիբենզոական թթուների ամինոէսթերների նոր տիպի մասին, մենք ելնելով մետիոնինի կառուցվածքից — նրա մեջ մտնող մեթիլմերկապտո խմբավորման այն առանձնահատկութունից, որ կենդանի օրգանիզմում նրա միջոցով խոյինի և կրեատինի սինթեզի ժամանակ տեղի է ունենում երրորդային ազոտների լիակատար մեթիլացում, սինթեզելինք p-[- β -մեթիլմերկապտոէթիլ-օքսի] բենզոական թթուների մի շարք ամինոէսթերներ:

Ստացված էսթերներից պատրաստելով զանազան յուժեյի աղեր, ձեռնարկելինք նրանց բիոլոգիական հատկութունների ուսումնասիրություններին:

Ստացված p-[- β -մեթիլմերկապտոէթիլ-օքսի]բենզոական թթվի ամինոէսթերների և p-էթօքսիբենզոական թթվի հոմանիշ էսթերների աղերի բիոլոգիական հատկութունների գուցահեռ ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ մեթիլմերկապտո խմբավորման մուտքի հետ որոշակիորեն փոխվում են p-էթօքսիբենզոական թթվի համապատասխան ամինոէսթերների բիոլոգիական հատկությունները:

Նշված հանգամանքը պատճառ հանդիսացավ սինթեզելու համապատասխան թթվածնավոր միացություններ, որոնք իրենց կառուցվածքով նմանվելին ծծմրի ածանցյալներին:

Վերևում բերված (3) և (4) բանաձևերից կարելի է պարզ տեսնել, որ միակ տարրերությունն այս երկու տիպի միացությունների միջև արտահայտված է նրանում, որ ծծմրի ատոմը փոխարինված է թթվածնով: Նշված, առաջին հայացքից փոքրիկ փոփոխությունը հնարավորություն պետք է տա մեզ պարզելու ոչ միայն ծծմրի ազդեցությունը ստացված միացությունների ֆիզիկո-քիմիական ու բիոլոգիական հատկությունների վրա, այլև համեմատելով ծծմրի ու թթվածնի միօրինակ ածանցյալների բիոլոգիական ուսումն-

նասիրութիւններէց ստացված տվյալները, հնարավոր էլինի պարզելու ծծմբի առանձնահատկութիւնը ֆարմակոլոգիական հատկութեան մեջ:

Թթվածնավոր միացութիւններէ ուսումնասիրութիւններէց ստացված տվյալներն առանձին վերցրած թույլ կտան զազափառ կազմելու նաեւ այս նոր տիպի միացութիւններէ բիոլոգիական հատկութիւններէ մասին:

Ստացված ք-[3-մեթօքսիէթիլ-օքսի]բենզոական թթվի ամինոէսթերներէ ֆորմուլները և նրանց բնորոշող ֆիզիկո-քիմիական կոնստանտները բերված են աղյուսակ 1-ում:

Բիոլոգիական հետազոտութիւններէ համար պատրաստված են ստացված ամինոէսթերներէ իոյմէթիլատները և իոդէթիլատները:

Աղյուսակ 2-ում բերված են բյուրեղային վիճակում ստացված ազերի ֆիզիկո-քիմիական հատկութիւնները բնորոշող մի քանի տվյալներ:

Առանձին միացութիւններէ սինթեզին վերաբերող մանրամասն տեղեկութիւնները, ինչպես նաեւ ստրուկտուրայի ու բիոլոգիական հատկութիւններէ միջև եղած կապի վերլուծման տվյալները կհրապարակվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА—ԴՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ ДАН АрмССР, т. XVIII, № 5, 1954. ² ДАН АрмССР, т. XVIII, №№ 1, 2.