

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 VIII. Производные пробковой кислоты

(Представлено 14 IX 1953)

Приступая к синтезу ряда производных двухосновных карбоновых кислот, мы преследовали цель не только изучения их биологических свойств вообще, но и создания отдельных маленьких гомологических рядов, отличающихся друг от друга незначительными структурными изменениями.

Исследования этих гомологических рядов помогли бы выявлению имеющихся между строением и биологическими свойствами закономерностей, что весьма важно в случае синтеза новых соединений.

Результаты начатых исследований подтвердили наши предположения относительно выбора двухосновных кислот в качестве исходных материалов по синтезу биологически активных соединений (^{1,2}).

С этой точки зрения нас заинтересовали производные пробковой кислоты, малодоступной по сравнению с другими двухосновными карбоновыми кислотами.

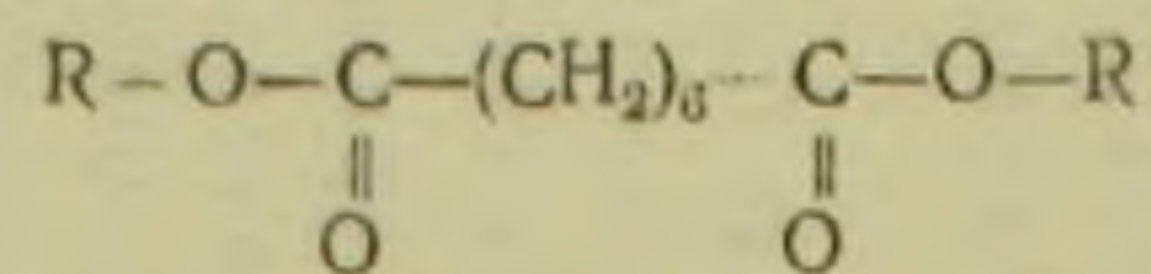
Как известно из литературы, пробковая кислота образуется при окислении суберона или жиров и жирных кислот. При этом образуется и ряд других продуктов окисления, из смеси которых выделение чистой пробковой кислоты чрезвычайно затрудняется. Вследствие этого выходы крайне малы.

Непрактичны также синтетические методы получения, как в смысле выходов, так и доступности исходных материалов.

Этим, пожалуй, и объясняется тот факт, что до сих пор пробковая кислота и ее даже наиболее простые производные почти не изучены ни с химической стороны, ни с точки зрения их биологической активности.

Нам даже не удалось по аналогии с прочими двухосновными кислотами найти в литературе какие-либо существенные данные по изучению участия пробковой кислоты или ее азот и кислородсодержащих производных в биохимических процессах живого организма.

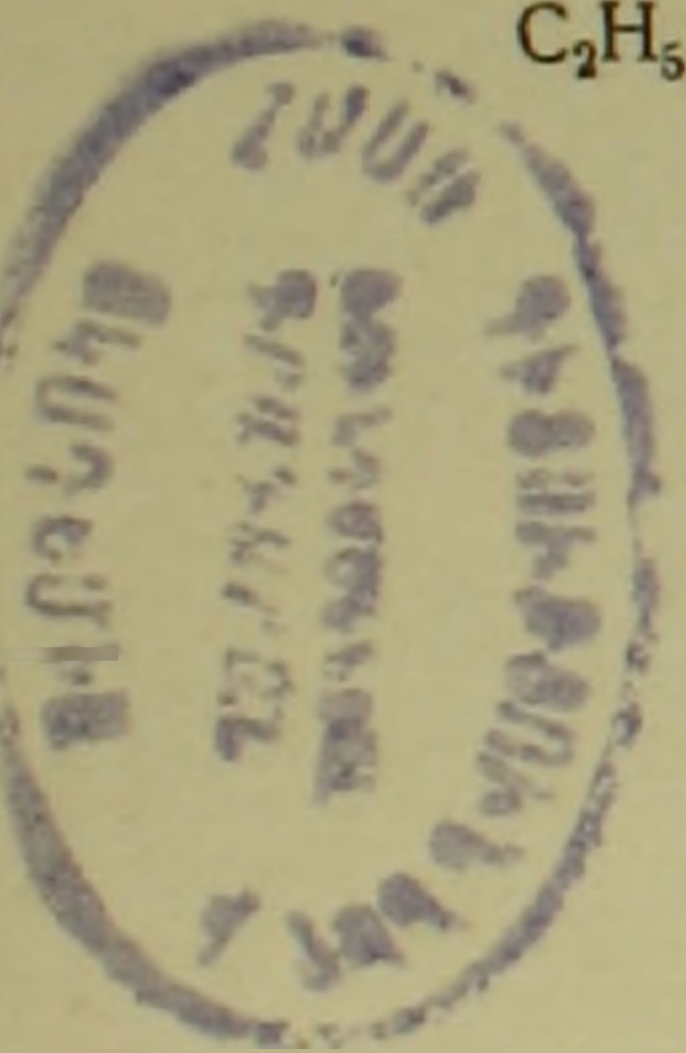
Таблица 1



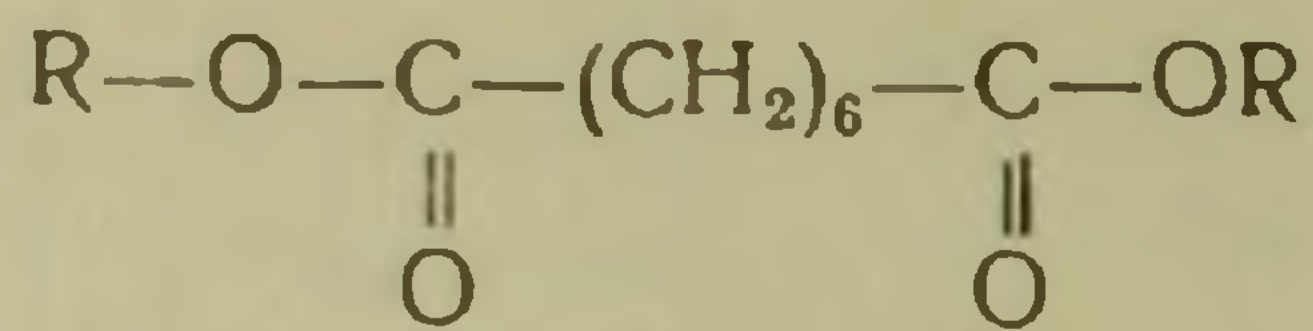
R	Выход в %	Точка кипения	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR		Общая формула	Анализ в %						Т. пл. оксидатов
							вычислено	найдено		C		H		N		
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	86,6	165°	1	316,4	0,9801	1,4493	87,28	86,64	C ₁₆ H ₃₂ O ₄ N ₂	60,75	60,48	10,12	10,31	8,86	9,01	159°
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	57,0	190°	1	372,6	0,9608	1,4522	105,75	104,66	C ₂₀ H ₄₀ O ₄ N ₂	64,52	64,54	10,75	10,60	7,52	7,38	129—130°
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	62,5	178°	1	372,6	0,9506	1,4537	105,75	106,08	C ₂₀ H ₄₀ O ₄ N ₂	64,50	64,01	10,77	10,56	7,79	7,36	123—124°
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	40,0	195°—196°	1	428,6	0,9420	1,4546	124,22	123,34	C ₂₄ H ₄₈ O ₄ N ₂	67,25	67,20	11,21	11,09	6,54	6,13	a

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	52,8	175—176°	1	400,6	0,9501	1,4536	114,58	114,09	$\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_2$	66,06	66,00	11,00	11,17	7,00	7,23	115—116°
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	47,8	188°	1	456,7	0,9336	1,4542	133,46	132,51	$\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{N}_2$	68,42	68,20	11,40	11,50	6,14	6,31	a
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	62,5	191°	1	400,6	0,9424	1,4504	114,98	114,33	$\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_2$	66,00	65,45	11,00	10,93	7,00	6,72	129—130°
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	54,4	210°	1	456,7	0,9252	1,4517	133,46	133,10	$\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{N}_2$	68,42	67,91	11,40	11,32	6,14	5,97	a

а) В кристаллическом виде выделить не удалось.



Исходя из изложенного, продолжая исследования в области двух-основных карбоновых кислот, мы синтезировали группу аминоэфиров с общей формулой:



Данные, характеризующие полученные соединения, приведены в таблице.

Предварительное изучение их биологических свойств показало, что некоторые из этих соединений, наподобие алкалоида лобелина, раздражающе действуют на дыхательный центр.

Более подробные данные по синтезу и весь биологический материал будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Շ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ ԵՎ Օ. Ե. ԳՍՍՊՆՐՅԱՆ

Հետազոտությունը երկհիմքանի կարբոնաթթուների ածանցյալների սինթեզի բնագավառում

Հաղորդում VIII. խցանաթթվի ածանցյալները

Նախաձեռնելով երկհիմքանի կարբոնաթթուների մի շարք ածանցյալների ստացման և ուսումնասիրման աշխատանքները, մենք նպատակ ունեինք հիշյալ միացությունների մոտ ուսումնասիրելու ոչ թե առանձին բիոլոգիական հատկություններ, այլ ստեղծել փոքրիկ սարակետուր փոփոխությունների վրա հիմնված հոմոլոգ շարքեր, որոնք հնարավորություն տալին վեր հանելու բիոլոգիական ազդեցության և բիմիական կառուցվածքի միջև գոյություն ունեցող օրինաչափությունները, մի հանդամանք, որն առանձնապես կարևոր է, երբ ուսումնասիրվող շարքը նոր է և չկան բնորոշ մոմենտներ:

Նշված բնագավառում կատարված ուսումնասիրությունների առաջին իսկ տվյալները ցույց տվեցին, որ երկկարբոնաթթուները պոտենցիալ ելանյութեր են բիոլոգիական ակտիվ միացությունների ստանալու տեսակետից:

Բնական է, որ այս կարգի աշխատանքների կազմակերպման ժամանակ, անկախ սինթեզի իրականացման ընթացքում ծաղող տեխնիկական դժվարություններից, անխուսափելի է դառնում լրիվ հոմոլոգ շարքերի ստեղծման հարցը: Այս է պատճառը, որ չնայած երկհիմքանի թթուներից խցանաթթուն լինելով շատ ավելի քիչ մատչելի, քան մի շարք այլ թթուներ, հետաքրքրել է մեզ, և մենք ստիպված ենք հղել ձեռնարկել խցանաթթվին որ ածանցյալների ստացման և ուսումնասիրման աշխատանքներին:

Խցանաթթուն, ինչպես հայտնի է դրականությունից, գոյանում է սուբերոնի կամ ճարպերի և ճարպաթթուների օքսիդացումից: Այս նյութերի օքսիդացման ժամանակ, բացի խցանաթթվից, գոյանում են բազմաթիվ այլ պրոդուկտներ, որոնք դժվարացնում են խցանաթթվի անջատման և մաքրման աշխատանքները, սրա հետևանքով էլ ելքերն իջնում են մինչև անասելի փոքր թվերի:

Այս թթվի ստացման սինթետիկ մեթոդները նույնպես դժբախտաբախ չեն, ինչպես պահանջվող ելանյութերի, այնպես էլ ելքերի տեսակետից:

Թերևս սրանով պետք է բացատրել այն հանդամանքը, որ ինչպես խցանաթթուն, այնպես էլ նրա պարզ ածանցյալները ուսումնասիրված չեն ոչ միայն բիոլոգիական հատկությունների հայտնաբերման, այլև նույնիսկ բիմիական տեսանկյունով: Մեզ չի հաջողվել դրականության մեջ գտնել նույնիսկ որևէ լուրջ ուսումնասիրություն, որտեղ ցույց

տրվել, թե խցանաթթուն կամ նրա ազոտ ու թթվածին պարունակող ածանցյալները որևէ մասնակցություն ունեն արդյոք, այլ երկհիմքանի թթուների նման, կենդանի օրգանիզմներում կատարվող բիոքիմիական սլոցեսների մեջ:

Մեր առջև դրված հիմնական դրույթից ելնելով, սինթեզվել և ուսումնասիրվել են խցանաթթվի մի խումբ ամինոէսթերներ, որոնց կտրելի է դիտել որպես վերև բերված ընդհանուր բանաձևից ածանցված միացություններ:

Ստացված միացությունների քիմիական ու ֆիզիկական հատկությունները բնորոշող մի քանի տվյալներ բերված են աղյուսակ 1-ում:

Բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրություններից ստացված նախնական տվյալները ցույց են տվել, որ այս թթվի ածանցյալներից մի քանիսն ընդունակ են ակալոիդ լորելինի նման զրգռելու շնչական կենտրոնը:

Նկարագրված միացությունների սինթեզին և բիոլոգիական հատկություններին վերաբերող մանրամասն տվյալները կհրատարակվեն առանձին:

Л И Т Е Р А Т У Р А—ԿՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ С. М. Вишняков, М. Я. Михельсон, Е. К. Рожкова и Р. С. Рыболовлев, Бюлл. эксп. биологии и медицины, том XXXIII, вып. 3, стр. 52, 1952. ² Р. С. Рыболовлев, Фармакология и токсикология, 15, 3, 9, 1952.