

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

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

Исследование в области производных двухосновных карбоновых кислот

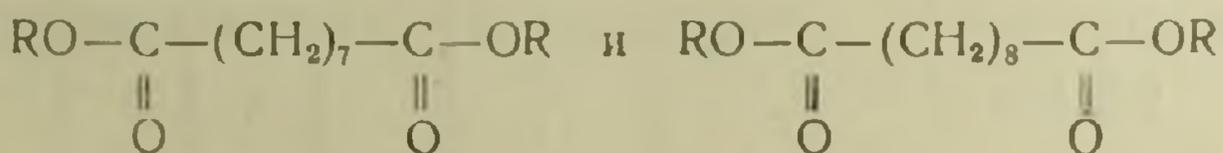
Сообщение IX. Производные азеланновой и себаценовой кислот

(Представлено 24 VIII 1953)

Изучение физиологических свойств аминоэфиров двухосновных карбоновых кислот, описанных в предыдущих сообщениях, показало, что, по мере увеличения числа метиленовых групп углеродной цепи кислот, исчезает способность блокирования холинорецепторов скелетных мышц и выявляются новые свойства, в частности прессорное действие.

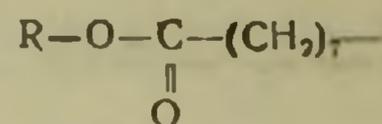
Ввиду того, что синтезированные и исследованные препараты этой группы обнаруживали возрастание прессорной активности по мере увеличения молекулярного веса кислот, мы предприняли синтез производных высших гомологов с целью нахождения возможного максимального эффекта.

В данном сообщении описывается ряд диалкиламиноалкиловых эфиров азеланновой и себаценовой кислот со следующими общими формулами:



Как известно, азеланновая и себаценовая кислоты в свободном состоянии в природе не обнаружены. Они мало изучены и с точки зрения их участия в обмене веществ макро- и микроорганизмов. Имеются некоторые данные о наличии азеланновой кислоты в продуктах гидролиза спор *Aspidium filix mass* (1). Образование ее наблюдается также при окислении туберкулостеариновой кислоты (2). Что касается себаценовой кислоты, то она, согласно литературным данным, оказывает влияние на пигментообразование бактерий *Pyocyaneus* (3). Некоторые производные этой кислоты обнаруживают фунгисидные (4) и инсектисидные (5) свойства.

Изучение токсических свойств этих кислот, как на животных, так и на людях, показало их незначительную токсичность (6).

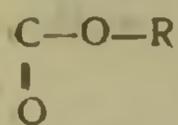


R	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MRD	
							вычислено	найдено
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	71,0	175°	1	330,5	0,9844	1,4513	91,89	90,45
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	62,1	202°	2	386,6	0,9588	1,4551	110,37	109,40
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	38,4	201—202°	1	386,6	0,9521	1,4513	110,37	109,40
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	51,0	224°	1	442,7	0,9458	1,4554	128,84	127,09
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	51,0	205—206°	1	414,6	0,9643	1,4528	119,60	116,17
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	54,0	210—211°	1	470,7	0,9480	1,4574	138,08	135,33
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	77,2	208°	1	114,6	0,9403	1,4512	119,60	118,71
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	47,9	215—216°	1	470,7	0,9226	1,4557	138,08	137,11

Несмотря на сравнительную доступность азелаиновой и себаценовой кислот и широкое применение их в синтезе высокомолекулярных соединений, эти кислоты сравнительно мало или почти не использовались при получении физиологически активных веществ, и сведения о биологических свойствах их производных весьма скудны.

Однако имеющиеся данные дают основание предполагать, что азелаиновая и себаценовая кислоты могут служить исходным мате-

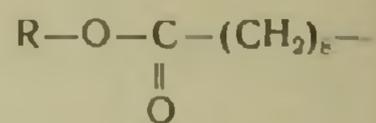
Таблица 1



Общая формула	Анализ в %						Температура плавления солей			
	С		Н		N		хлоргидрат	оксалат	иодметилат	иодэтилат
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено				
$\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2$	61,81	61,68	10,30	10,15	8,50	8,68	176—177°	160—161°	176°	—
$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_2$	65,25	65,56	10,88	10,74	7,25	7,22	—	93—94°	—	—
$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_2$	65,25	65,10	10,88	10,40	7,25	7,15	—	116—117°	165°	—
$\text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{N}_2$	67,87	67,62	11,31	11,19	6,33	5,91	—	—	—	—
$\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_2$	66,66	66,89	11,11	10,91	6,76	6,85	—	105—106°	174°	—
$\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{N}_2$	68,93	69,07	11,48	11,67	5,95	5,53	—	—	—	—
$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_2$	66,66	66,60	11,11	11,22	6,76	6,24	—	—	109—110°	—
$\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{N}_2$	68,93	68,55	11,48	11,21	5,95	5,37	—	—	—	—

риалом для синтеза физиологически активных соединений, тем более, что проведенные нами исследования подтверждают это.

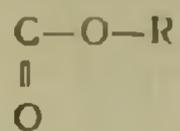
Продолжая начатые работы по изучению зависимости между биологическими свойствами препаратов и их химическим строением, мы осуществили синтез указанных выше аминоэфиров. В данном случае нас интересовал вопрос влияния длины углеродной цепи кислот на биологические свойства исследуемых соединений.



R	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MRD	
							вычислено	найдено
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	68,0	198—200°	1	344,5	0,9776	1,4523	96,51	95,12
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	86,0	210—212°	1	400,6	0,9542	1,4560	114,98	114,12
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	63,0	223°	3	400,6	0,9511	1,4540	114,98	114,06
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	63,0	231—232°	3	456,7	0,9335	1,4558	133,48	132,94
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	50,0	252°	5	428,7	0,9640	1,4582	124,22	121,39
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	37,5	221—222°	1	485,7	0,9710	1,4661	142,69	138,56
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	67,0	203—204°	1	428,7	0,9483	1,4559	124,22	122,86
$\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	76,6	228°	1,5	485,7	0,9304	1,4562	142,69	141,96

Физико-химические константы описанных соединений приведены в табл. 1 и 2.

Подробные данные о способе синтеза и обсуждение материала биологических испытаний будут опубликованы отдельно.



Общая формула	Анализ в %						Температура плавления солей			
	С		Н		N		хлоргидрат	оксалат	нодметилат	нодэтилат
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено				
$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$	62,79	62,78	10,46	10,27	8,11	8,29	196—197°	165°	174°	81-82°
$\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_2$	66,00	65,76	11,00	10,70	7,00	6,79	115°	Цитрат 135°	—	121°
$\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_2$	66,00	65,87	11,00	11,06	7,00	7,08	135°	121°	146°	128°
$\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{N}_2$	68,42	68,17	11,40	11,52	6,11	5,80	—	97—98°	129°	138°
$\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{N}_2$	67,29	67,76	11,44	11,12	6,54	6,22	—	101—102°	172°	—
$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{N}_2$	69,42	69,23	11,57	11,38	5,78	5,92	—	—	—	—
$\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_2$	67,29	67,52	11,44	11,12	6,54	6,22	—	103—104°	163°	—
$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{N}_2$	69,42	69,28	11,57	11,38	5,78	5,92	—	Цитрат 75—76°	—	—

Лаборатория фармацевтической химии Академии наук  
Армянской ССР

**Հետազոտութիւններ Երկիւրօրեայ Կարբոնաթթուների  
ստացումների բնագավառում**

**Հաղորդում IX. Ազելայինաթթվի և սերացինաթթվի ածանցյալները**

Երկիւրօրեայ կարբոնաթթուներից ստացված և նախորդ հաղորդումներում նկարագրված ամինոէսթերների ֆիզիոլոգիական հատկութիւնները ուսումնասիրութիւնները ցույց տվին, որ թթուների մոլեկուլայր կշիռների բարձրացման հետ փոփոխվում է էսթերների ազդեցութեան ուղղութիւնը:

Մեծ մոլեկուլայր թթուների ամինոէսթերները և հատկապես նրանց չորրորդային աստիճանի ձեւերը են բերում վեգետատիւ գանգլիաների վրա ազդելու ընդունակութիւն, մի հանգամանք, որ շատ կարևոր է նոր կարգի բուժիչ պրեպարատներ ստանալու համար:

Կարևոր էր ստանալ և ուսումնասիրել ավելի բարձր մոլեկուլայր կշիռ ունեցող երկիւրօրեայ կարբոնաթթուների ամինոէսթերները և նրանց ազդերը, քանի որ մինչև այժմ ստացված և ուսումնասիրված միացութիւնների հոմոլոգ շարքում խցանաթթուն և զել և մեծարարձր մոլեկուլայր կշիռ ունեցողը:

Այս միացութիւնների ֆիզիոլոգիական հատկութիւնների ուսումնասիրութիւններից ստացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ խցանաթթվի փոխարինումը ավելի մեծ մոլեկուլայր կշիռ ունեցող թթուներով պետք է հանդեցնի նոր, ավելի էֆեկտիւ էսթերների ստացմանը:

Այս է պատճառը, որ մենք ձեռնարկեցինք ազելայինաթթվի սերացինաթթվի մի շարք դիպլոմատիկանոլային էսթերների ստացման աշխատանքներին և ներկա հաղորդման մեջ բերում ենք ստացված միացութիւնները բնորոշող մի քանի ֆիզիկական ու քիմիական կոնստանտներ: Նկարագրված միացութիւնների ստացման եղանակները, ինչպես նաև բիոլոգիական ուսումնասիրութիւնների մանրամասն տվյալները կհրատարակվեն առանձին:

**ЛИТЕРАТУРА—ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ**

<sup>1</sup> Кейзел, Н. 1949, 252 (1925). <sup>2</sup>Андерсон, J. Biol. and med. 15, 311—345 (1943). <sup>3</sup> Горис, Лиот, С. т. 172, 1623 (1921). <sup>4</sup> Кирнс, Марш, Мартин, С. А. 43. 2362 (1949); Мкртчян, U.S. Pat. 2, 409, 883 oct. 22 (1946) С. А. 41. 602 (1917). <sup>5</sup> Кроксал, С. А. 42 4701 (1943). <sup>6</sup> Флашентрегер, Н. 159, 303 (1926); Андерс, Arch. Exptl. Path. Pharmacol. 197. 706—9 (1941).