

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

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

Исследование в области производных двухосновных карбоновых кислот

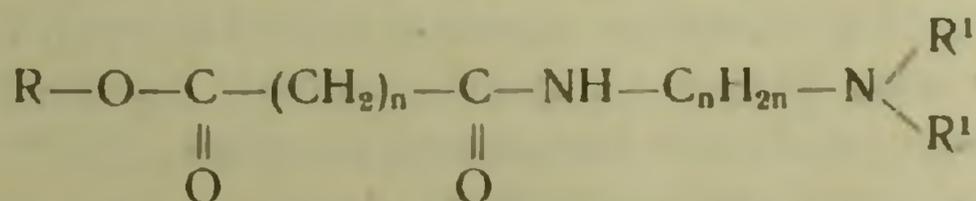
Сообщение XIII. Диалкиламиноэтиламиды моноалкиловых эфиров янтарной кислоты

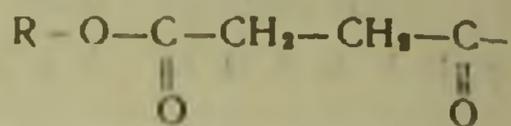
(Представлено 2.II.1954)

Результаты фармакологических испытаний четвертичных солей алкил-диалкиламиноэтиловых эфиров янтарной кислоты, описанных нами в одном из предыдущих сообщений⁽¹⁾, показали, что замена одной аммониевой группы бис-четвертичных солей диалкиламиноэтиловых эфиров янтарной кислоты простыми алкильными радикалами приводит к снижению курареподобной активности. При этом было установлено, что степень этой активности меняется с изменением величины и строения эфиробразующего алкильного радикала. Среди испытанных соединений наиболее активными оказались соединения с метильным и изопропильным радикалами, которые в дозах 1 мг/кг вызывали отчетливое курареподобное действие.

В этот же период была опубликована работа Филлипса⁽²⁾, посвященная синтезу и исследованию предварительных фармакологических свойств некоторых бис-четвертичных солей диалкиламиноэтиламидов двухосновных карбоновых кислот. Сравнение курареподобных свойств этих соединений с соответствующими четвертичными солями аминоэфиров показало, что они обладают незначительной курареподобной активностью, однако в смеси с последними удлиняют их действие.

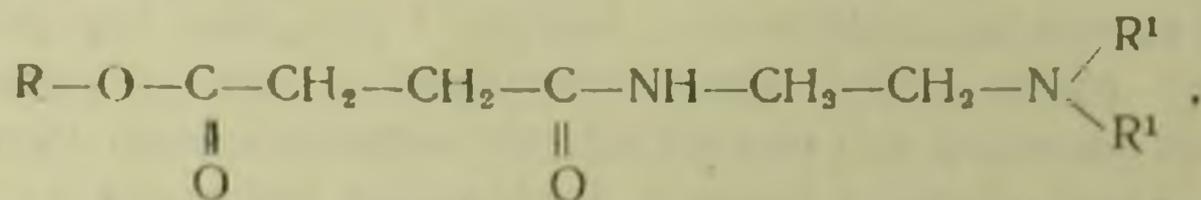
Исходя из имеющихся данных и преследуя цель проверки влияния замены эфиробразующего кислорода на имидную группу в ряду алкил-диалкиламиноэтиловых эфиров двуосновных карбоновых кислот, мы начали работы по синтезу эфиро-аминоамидов следующего общего строения:



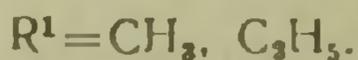


R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D
							вычислено
CH ₃ -	65,3	136-137	1	230,3	1,0388	1,468	62,21
CH ₃ -CH ₂ -	58,4	134-135	3	244,3	1,0324	1,466	66,82
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	58,4	125-127	1,5	258,4	1,0316	1,467	71,44
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array}$ -	69,6	135-137	3	258,4	1,0124	1,458	71,44
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	63,7	147-148	1	272,4	1,0155	1,469	76,06
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ -CH ₂ -	37,9	142-143	1	272,4	1,0121	1,459	76,06
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	59,4	154-156	1	286,4	0,9781	1,445	77,29
$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ -CH ₂ -CH ₂ -	57,2	155-157	2	286,4	0,9952	1,460	80,68
	52,6	154-155	1	298,4	1,0039	1,467	83,10
	73,1	141-142	1	292,4	1,0544	1,481	81,69

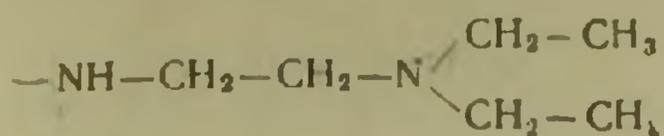
В настоящем сообщении описана группа амидоэфиров—производных янтарной кислоты—



где R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, iC₂H₇, C₄H₉, iC₄H₉, C₅H₁₁, iC₅H₁₁, циклогексил, фенил



Синтез этих соединений, с выходами порядка 28—73% от теории, осуществлялся действием диалкиламиноэтиламинов на хлорангидриды моноалкиловых эфиров янтарной кислоты. Моноалкиловые эфиры получались взаимодействием эквимолекулярных количеств янтарного ангидрида и соответствующих спиртов.



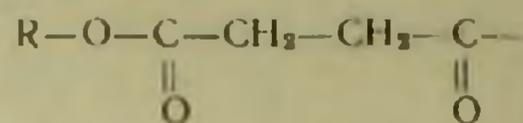
MRD	Анализ в %						Температура плавления солей в °С			
	С		Н		N		хлоргидраты	оксалаты	иодметилаты	иодэтилаты
найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено				
61,59	57,39	57,55	9,56	9,43	12,17	12,35	196—197	100—101	161—162	163—164
66,10	59,45	59,48	9,83	9,91	11,47	11,36	202—203	92	157—158	168—169
69,48	60,46	60,74	10,04	10,06	10,85	11,01	199—200	94—95	165—166	170—171
69,62	60,46	60,08	10,04	9,86	10,85	10,69	197—198	93—94	154—155	170—171
73,38	61,76	61,55	10,29	10,17	10,28	10,53	201—202	98—99	165—166	168—169
73,64	61,76	61,42	10,29	9,88	10,28	10,41	194—195	96—98	165—166	166—168
77,92	62,93	62,88	10,49	10,19	9,70	9,79	207—208	95—96	169—170	163—164
78,00	62,93	63,20	10,49	10,15	9,70	9,62	207—208	92—93	163—164	170—171
82,64	64,42	64,02	10,07	9,71	9,38	9,60	203—204	89—90	168—169	169—171
78,83	65,75	65,61	8,21	8,13	9,58	9,71	191—192	99—100	151—152	167—168

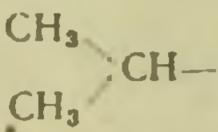
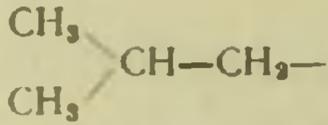
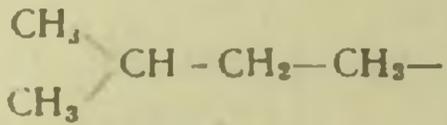
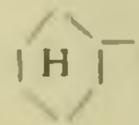
Хлорангидриды моноалкиловых эфиров, за исключением изопропилового и фенолового, получались действием хлористого тионила (с 20% избытком) без растворителя. В случае моноизопропилового и фенолового эфиров, реакция проводилась в среде абсолютного эфира. Нагреванием компонентов в течение 15 минут. Действие хлористого тионила, в отсутствие растворителя, приводило к расщеплению указанных моноэфиров и образованию ангидрида янтарной кислоты.

Все полученные амидоэфиры представляют собой маслообразные жидкости, хорошо растворимые в органических растворителях. Они легко образуют кристаллические соли-оксалаты, хлоргидраты, иодметилаты и иодэтилаты.

Физико-химические константы амидоэфиров, а также температуры плавления их солей сведены в таблицу.

Результаты фармакологических и химиотерапевтических испытаний будут опубликованы отдельно.



R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD
							вычислено
CH ₃ —	28,0	118—120	2	202,3	1,0871	1,467	52,97
CH ₃ —CH ₂ —	47,5	145—147	1	216,3	1,0537	1,461	57,59
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	71,0	132—133	3	230,3	1,0187	1,449	62,21
	44,4	121—123	1	230,3	1,0523	1,462	62,21
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	67,4	125—127	1	244,3	1,0578	1,463	66,82
	38,0	127—128	1	244,3	1,0635	1,464	66,82
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	72,7	126—128	1	258,4	0,9952	1,449	70,34
	64,0	143—145	2	258,4	0,9966	1,447	70,34
	63,0	149—150	2	269,4	1,0359	1,4685	77,96
	67,5	151—153	1	264,3	1,1277	1,4916	72,46

В экспериментальной части приводится пропись получения диметиламиноэтиламида моноэтилового эфира янтарной кислоты.

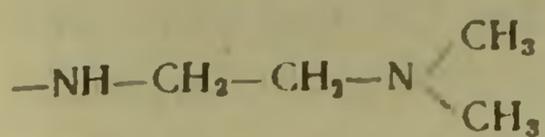
Остальные моноалкиловые эфиры, их хлорангидриды, а также амидоэфиры, получались аналогично, с незначительными изменениями.

Оксалаты аминоэфиров получались в растворе абсолютного эфира и этилового спирта, хлоргидраты, иодметилаты и иодэтиллаты — в среде абсолютного эфира.

Экспериментальная часть. Моноэтиловый эфир янтарной кислоты. Смесь 45 г янтарного ангидрида и 21 г абсолютного этилового спирта нагревалась на кипящей водяной бане в течение 1 часа.

После охлаждения, реакционная смесь обрабатывалась насыщенным раствором карбоната калия и экстрагировалась эфиром. После высушивания над обезвоженным сульфатом натрия эфир отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме. Температура кипения 123° при 1 мм остаточного давления.

Выход 25 г или 42,4% теоретического.



MRD	А н а л и з в %						Температура плавления солей в °С				
	С		Н		N		хлоргид- раты	оксалаты	нодмети- латы	нодэти- латы	
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено					
	51,72	53,46	53,47	8,91	9,09	13,76	13,63	172—173	190—191	300—301	204—205
	56,32	55,55	55,67	9,21	9,52	12,96	12,94	195—196	189—190	284—285	202—203
	60,57	57,39	57,46	9,56	9,24	12,17	11,97	192—193	185—186	262—263	204—205
	60,17	57,39	57,07	9,56	9,75	12,17	12,30	196—197	188—189	283—284	183—184
	63,59	59,01	58,74	9,83	10,21	11,47	11,22	193—194	193—194	285—286	205—206
	63,32	59,01	58,78	9,83	9,44	11,47	12,01	180—181	192—193	289—290	209—210
	69,24	60,46	60,35	10,07	10,15	10,85	11,00	194—195	187—188	273—274	196—197
	69,17	60,46	60,22	10,07	10,27	10,85	10,92	176—177	193—194	283—284	201—202
	72,34	62,22	62,34	9,62	9,36	10,37	10,53	188—189	191—192	274—275	194—195
	67,95	63,63	63,33	7,57	7,65	10,60	10,67	193—194	191—192	296—297	210—211

Хлорангидрид моноэтилового эфира янтарной кислоты. Смесь 25 г моноэтилового эфира янтарной кислоты и 20 г хлористого тионила оставлялась на ночь, затем нагревалась на водяной бане при температуре последней 30—40°, в течение трех часов. Избыток хлористого тионила отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме, при температуре 89—91°, при 2 мм остаточного давления.

Выход 26 г или 82% теоретического.

Диметиламиноэтилаид моноэтилового эфира янтарной кислоты. К раствору 9 г хлорангидрида моноэтилового эфира янтарной кислоты растворенного в 30 мл абсолютного бензола, при охлаждении льдом с солью, прибавлялось из капельной воронки 5,5 г диметиламиноэтиламина, растворенного в 30 мл абсолютного бензола.

После прибавления реакционная смесь нагревалась на кипящей водяной бане в течение одного часа и затем по охлаждении обраба-

тывалась насыщенным раствором карбоната калия. По отделении бензольного слоя водный экстрагировался дважды бензолом (порциями по 50 мл каждая).

Соединенные бензольные экстракты высушивались обезвоженным карбонатом калия. После отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме. Температура кипения 145—147° при 1 мм остаточного давления.

Выход 5 г или 47,5% теоретического.

Результаты анализов приведены в таблице.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Զ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ ԵՎ Օ. Ե. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

Հետազոտություններ կրկնիմրանի կարբոնաթթուների ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում XIII: Սարսրվի մոնոէսթերների դիալիլամինո էրիլ ամլյուներ

Նախորդ հաղորդումներից մեկում⁽¹⁾ բերված սաթաթթվի ալիլ-դիալիլամինոէթիլ էսթերների չորրորդական ազերի ֆորմալիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրության ստացված տվյալները, ցույց տվին, որ երկ-չորրորդական ազերի մոտ ամոնյակային խմբերից մեկի հեռացումը բերում է կուրարենման հատկությունների նվազեցման:

Սրա հետ մեկտեղ ցույց է տրված, որ նշված հատկության ուժը-խորությունը որոշակիորեն կախված է սովորական ալիլ ուղիղալիլների բաղադրությունից և կառուցվածքից: Փորձարկված միացություններից ամենաուժեղ կուրարենման հատկություններ ցուցաբերել են մեթիլ և իզոպրոպիլ խմբեր ունեցող էսթերները, որոնք 1 մ.գ/կգ. զոդայով տալիս են ընդդժված կուրարենման ազդեցություն:

Մոտավորապես նույն ժամանակ հայտնի դարձավ Ֆիլիպսի այն աշխատանքը⁽²⁾, որտեղ երկնիմրանի թթուների մի քանի ամինոամիդների չորրորդական ազերի օրինակների վրա ցույց էր տրված, որ վերջիններս ալիլի թույլ կուրարենման նյութեր են, քան համապատասխան էսթերները:

Նպատակ դնելով ուսումնասիրել այն հարցը, թե ինչպես կանդրադառնա էսթերային թթվածնի փոխարինումը իմիդային խմբով, երկնիմրանի թթուների ալիլ-դիալիլամինոէթիլ էսթերների մոտ, մենք ձեռնարկեցինք բերված ընդհանուր ֆորմուլային համապատասխանող միացությունների սինթեզի աշխատանքներին:

Այս հաղորդման մեջ նկարագրված են սաթաթթվի մի խումբ ամիդոէթերներ—որոնց թիմիական ու ֆիզիկական հատկությունները քննարկող տվյալներն ամփոփված են բերված աղյուսակում:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян и Н. А. Бабиан, ДАН АрмССР, XVIII, 2, 45 (1954). ² А. П. Филлипс, I. Am. Chem. Soc. 73, 5822 (1951).