

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР,
 В. В. Довлатян и Н. М. Диванян

Исследование в области производных двухосновных
 карбоновых кислот

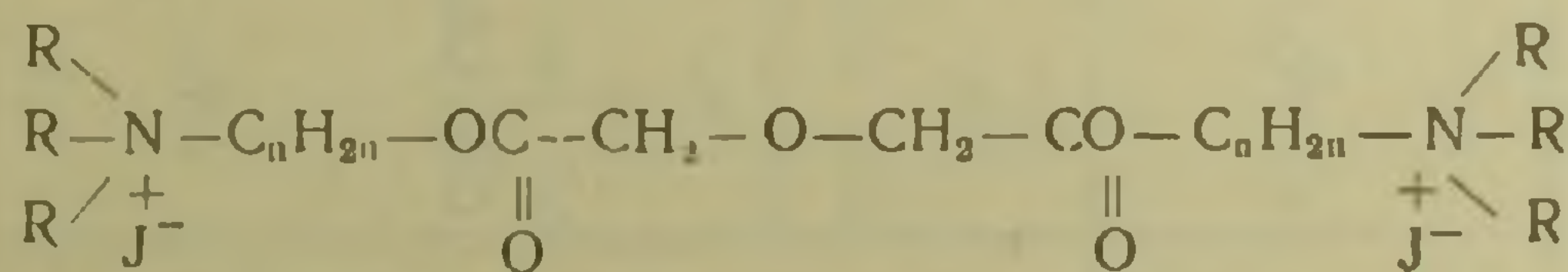
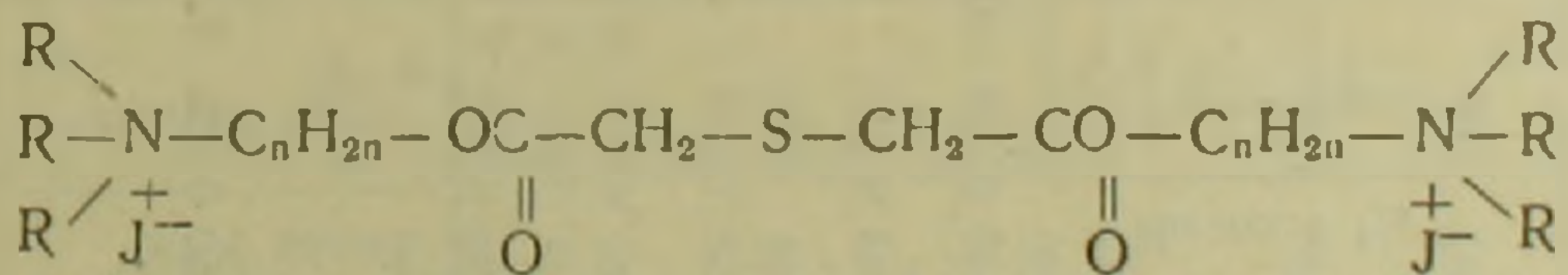
Сообщение XIV. Аминоэфиры п-фенилендикарбоновой
 и п-фенилендиуксусной кислот и их четвертичные соли

(Представлено 24.VIII.1953)

Исследования, проведенные в области производных двухосновных карбоновых кислот, привели нас к получению ряда препаратов с интересными фармакологическими свойствами.

При изучении курареподобных свойств указанных соединений было установлено, что наиболее благоприятной структурой обладают двучетвертичные аммониевые соли аминоэфиров янтарной кислоты⁽¹⁾ и что удаление карбоксильных групп друг от друга, а следовательно и утяжеление кислотной части молекулы, приводит к исчезновению курареподобных свойств().

Представляя молекулу холиновых эфиров янтарной кислоты как удвоенную молекулу ацетилхолина, мы по-шли к синтезу аминоэфиров тиодикарбоновых кислот и их кислородных аналогов. Четвертичные соли этих соединений могут быть представлены в следующем виде:



Изучение курареподобных свойств препаратов из этих двух групп соединений показало, что курареподобные свойства не обусловлены наличием структуры янтарной кислоты в качестве кислотного компонента, а могут проявляться у соединений, в которых удвоение

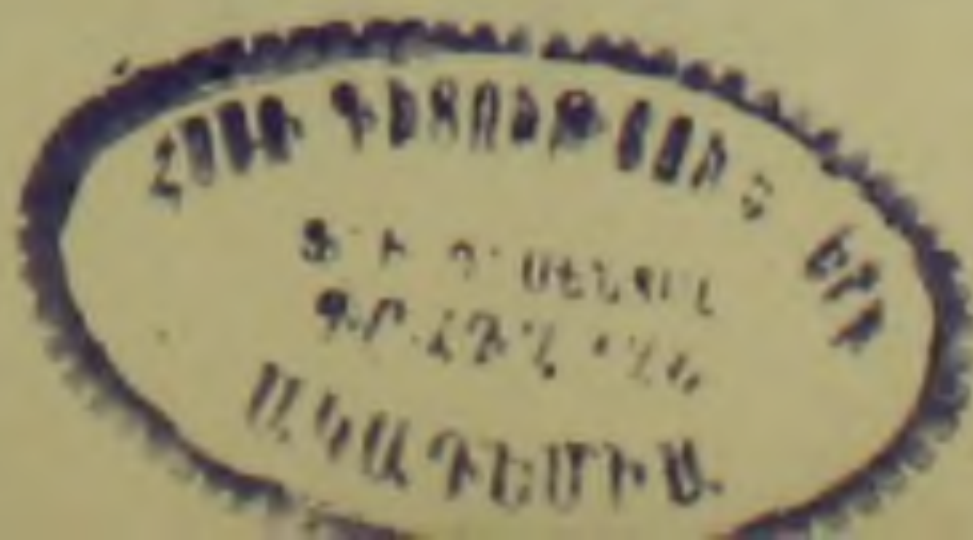
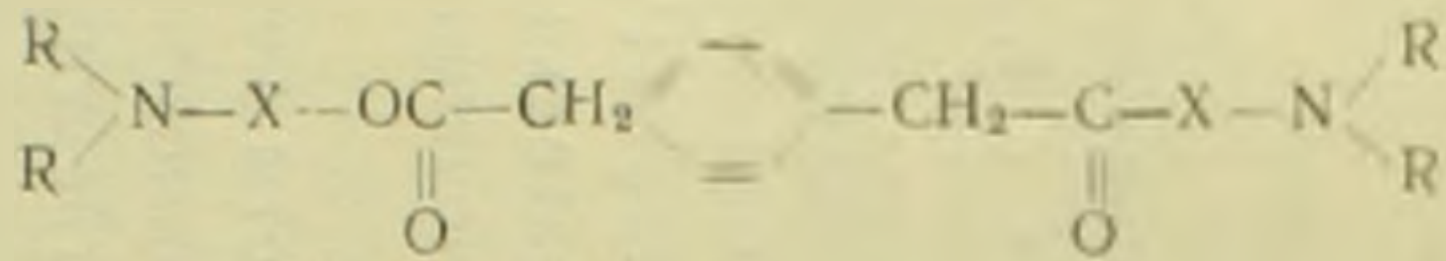


Таблица 1



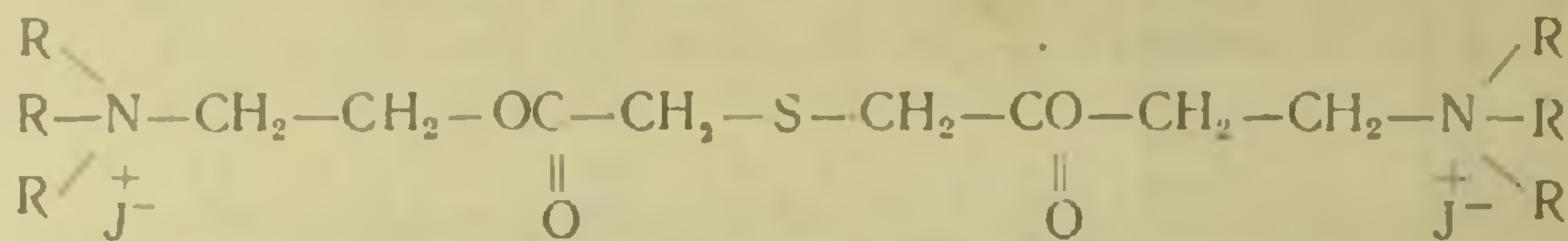
X	R	Выход в %	Точка кипения в °C	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		Общая формула	А н а л и з в %						Температура плавления в °C		
								вычис- лено	найдено		C		H		N		хлор- гидрат	иодме- тилат	иодэтилат
											вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено			
-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	40,0	208—10	2	336,4	0,9668	1,4968	102,14	101,82	C ₁₁ H ₂₈ O ₄ N ₂	64,28	64,48	8,33	8,46	8,33	8,42	177—8	168	184
-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	48,8	240	4	392,5	1,0372	1,4913	111,38	111,63	C ₂₂ H ₂₇ O ₄ N ₂	67,08	9,24	8,24	8,91	7,14	7,18	210	190	154
-CH-CH₂-CH₂- CH₃	CH ₃ -	58,7	210	3	392,5	1,0158	1,4845	111,38	110,62	C ₂₂ H ₃₀ O ₄ N ₂	67,30	67,60	9,24	9,54	7,14	7,20	185	201—2	175
-CH-CH₂-CH₂- CH₃	CH ₃ -CH ₂ -	53,0	216	3	448,3	1,0566	1,4960	129,85	125,29	C ₂₆ H ₄₄ O ₄ N ₂	69,60	69,44	9,89	9,57	6,25	6,21	—	205	190
CH₃ -CH₂-C-CH₂- CH₃ CH₃	CH ₃ -	50,0	206—7	3	420,3	1,0258	1,4882	120,60	118,15	C ₂₄ H ₄₀ O ₄ N ₂	68,51	68,91	9,60	9,56	6,66	6,64	184	213—4	201—2
CH₃ -CH₂-C-CH₂- CH₃	CH ₃ -CH ₂ -	54,0	216	5	476,7	1,0113	1,4760	130,46	132,92	C ₂₈ H ₄₈ O ₄ N ₂	70,53	70,45	10,16	9,94	5,88	5,92	187	192	—



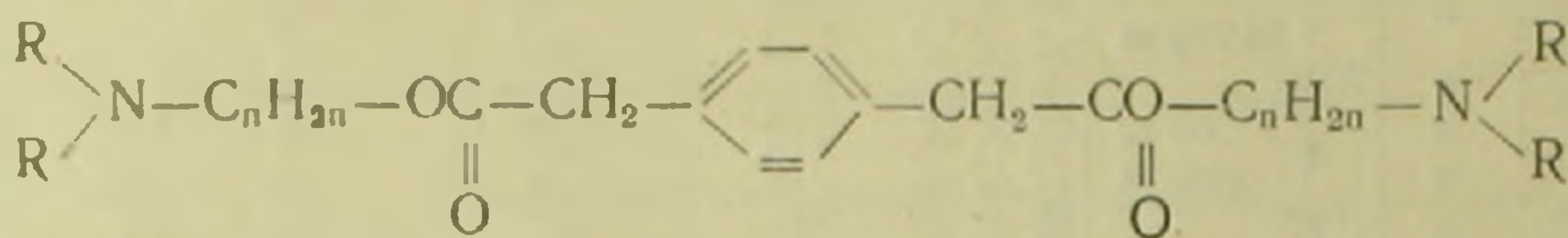
X	R	Выход в %	Точка кипения в °C	Давление в мм	M	d_4^{20}	n_D^{20}	MRD		Общая формула	А н а л и з в %						Температура плавления солей в °C		
								вычислено	найдено		C		H		N		хлор-гидрат	иодметилат	иодэтилат
											вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено			
$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$	$\text{CH}_3\text{—}^*$	87,1	192—3	3	308,3	1,0872	1,5028	82,67	83,81	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$	62,33	62,68	7,80	7,47	9,09	9,12	230	274	252—3
$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}^*$	85,5	206—8	3	364	1,0434	1,4963	101,14	102,07	$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2$	65,98	66,21	8,78	8,48	7,69	7,63	214	224—5	211—12
$\text{—CH}_2\text{—CH—CH}_2\text{—}$ CH_3	$\text{CH}_3\text{—}$	65,8	196—8	3	364	1,0374	1,4890	102,15	101,38	$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2$	65,98	66,28	8,78	8,76	7,69	7,72	232—3	—	208—9
$\text{—CH—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ CH_3	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$	40	220	3	420	1,0103	1,4890	120,62	120,10	$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{N}_2$	68,81	69,17	9,52	9,56	6,66	6,67	—	—	—
$\text{—CH}_2\text{—C—CH}_2\text{—}$ CH_3 CH_3 CH_2	$\text{CH}_3\text{—}$	66	214—15 ***	3	392,5	—	—	—	—	$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2$	67,34	67,77	9,20	9,56	7,14	7,23	252	250—1	221
$\text{—CH}_2\text{—C—CH}_2\text{—}$ CH_3	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$	60	233—34 ***	3	448,6	1,4860	0,9824	129,75	131,11	$\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_2$	69,64	69,60	9,82	9,88	6,25	6,48	204—5	210	—
$\text{—CH—CH—CH}_2\text{—}$ CH_3 CH_3	$\text{CH}_3\text{—}$	62	220	3	392,53	1,0220	1,4920	111,38	111,42	$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2$	67,34	67,59	9,20	9,15	7,14	7,16	—	—	—
$\text{—CH—CH—CH}_2\text{—}$ CH_3 CH_3	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$	58	224—25	3	448,6	1,0011	1,4865	129,85	128,74	$\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_2$	69,64	69,57	9,82	10,13	6,25	6,34	—	—	—

Были воспроизведены для сравнения биологических свойств. ** Температура плавления -58° . *** Температура плавления -40° .

молекул ацетилхолина осуществляется через удачно подобранные промежуточные группы или элементы, как в случае диалкиламиноэтиловых эфиров тиодипусусных кислот⁽³⁾:

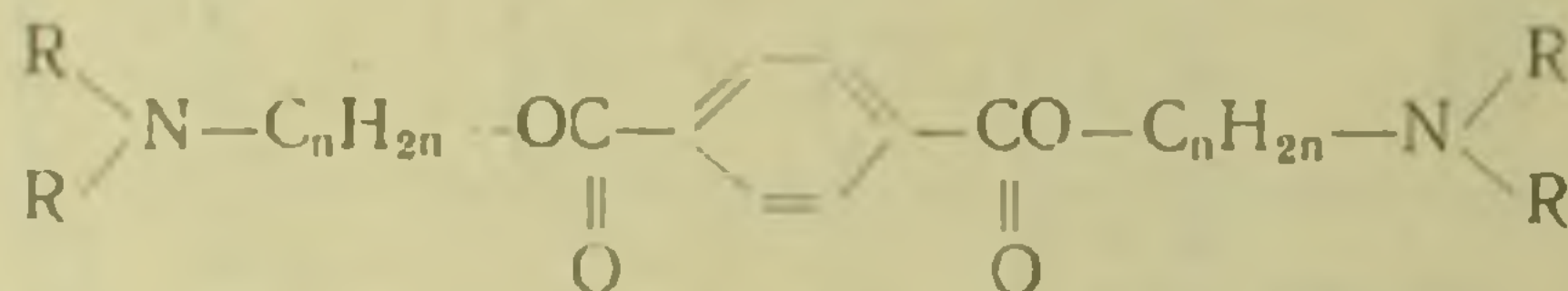


В связи с этим представлялось интересным осуществление синтеза аминоэфиров п-фенилендиуксусной кислоты



и их солей.

Наряду с производными п-фенилендиуксусной кислоты были получены и частично воспроизведены⁽⁴⁾ некоторые аминоэфиры п-фенилендикарбоновой кислоты



И ИХ СОДН.

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

Подробные данные о способах получения описываемых соединений и результаты фармакологических испытаний будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄԵԼՈՅԱՆ, Կ. Կ. ԴՈՎԼԱԹՅԱՆ ԵՎ Ն. Ս. ԴԻՎԱՆՅԱՆ

**Հետազոտությունն Երկխոսքանի Կարբունաքրունների
աժանցյալների բնագավառում**

Հաղորդում XIV: Բ-Ֆենիլլենեռիկաբենզոլի և Բ-Ֆենիլլենեռիլաբենզոլի
ամինոսպիրոները և նրանց չորրորդային աղերը:

Երկնիմքանի կարրոնաթթուների բնագաժառում մեր կատարած հետազոտությունները հնարաժողովյուն ավեցին սինթեզել մի շարք հետաքրքիր ֆարմակոլոգիական հատկություններով օժտված սրբուարատներ:

Այս շարքի միացությունների մոտ կուրարինման հատկությունների ուսումնասիրութ-
յունները ցույց տվեցին, որ երկհիմքանի թթուների շարքում ամենաէֆեկտիվ կառուց-

վածքը դա սաթաթթվի ամինոէսթերների⁽¹⁾ կառուցվածքն է, որոնց ստրուկտուրայում թթվային հատվածի մեծացումը կարբօքսիլ խմբերի հեռացման, կամ կողմնային ալկիլ ռադիկալների ներմուծման միջոցով բերում է կուրարենման հատկությունների անհետացման⁽²⁾։

Իր ժամանակին սլատկերադնելով սաթաթթվի խոլինային էսթերն իբրև երկու մոլեկուլ ացետիլ խոլինների դուգակցումից ստացված միացություն, մենք ձեռնարկեցինք թիոերկկարբոնաթթուների ամինոէսթերների և նրանց թթվածնային անալոգների սինթեզի աշխատանքներին։

Ստացված միացությունների կուրարենման հատկությունների ուսումնասիրությունները մեզ համոզեցին, որ սաթաթթվի առկայությունը պարտադիր ֆակտոր չէ կուրարենման հատկություն ունեցող նյութեր ստեղծելու համար, այլ կարելի է դրան հասնել, եթե երկու մոլեկուլ ացետիլխոլիններ միացնենք իրար, հաջող ընտրված որևէ էլեմենտի կամ խմբի միջոցով, ինչպես այդ արված է թիոերկացետիլխոլինի դեպքում⁽³⁾։

Այս կապակցությամբ մեզ հետաքրքրեցին Բ-ֆենիլեններկքացախաթթվի ամինոէսթերները և նրանց աղերը, որոնց մեջ բենզոլի օդակը հանդես է գալիս իբրև երկու ացետիլ խոլինները կապող խումբ։

Բ-ֆենիլեններկքացախաթթվի ածանցյալների ստացման հետ մեկտեղ, մենք նպատակահարմար համարեցինք ստանալ նաև Բ-ֆենիլեններկկարբոնաթթվի (տերեֆտալաթթվի) ամինոէսթերները և նրանց աղերը։

Այս երկու խումբ միացությունների ուսումնասիրությունները մեզ նախապորում թյուն կտան միաժամանակ պարզելու նաև ֆենիլենային խմբի նկատմամբ կարբօքսիլ խմբերի հեռավորության ազդեցությունը կուրարենման հատկությունների վրա։

Ստացված միացությունները բնորոշող մի քանի տվյալներ բերված են 1 և 2 աղյուսակներում։ Այդ միացությունների ստացման մեթոդների մանրամասն նկարագրությունը, ինչպես և բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրությունների արդյունքները կհրապարակվեն առանձին։

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ Р. С. Рыболовлев, Фармакология и токсикология, 15, 3, 9 (1952). ² С. М. Вишняков, Фармакология и токсикология, 15, 3, 14 (1952). ³ ДАН АрмССР, XIX, 4 (1955); ДАН АрмССР, XXI, 4 (1955). ⁴ Р. Фуско, Г. Палаццо, С. Чизварелли, Д. Бове, Gazz. chim. ital., 78, 511—16 (1948).