

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, и А. А. Григорян

Исследование в области производных двухосновных
карбоновых кислот

Сообщение XVI. 2-пиридил- и 4-метил-2-тиазолиламиды двухосновных
карбоновых кислот

(Представлено 2. II. 1954).

Как отмечалось ранее (¹), наличие амидной группировки в структуре сульфаниламидных препаратов и ряда высокоэффективных химиотерапевтических средств привело нас к выводу о необходимости синтеза амидов органических кислот различного строения.

В данном случае весьма интересным кислотным компонентом представляются двухосновные карбоновые кислоты.

Из литературы известно, что пимелиновая кислота участвует в процессах обмена веществ ряда бактерий, грибов и плесеней. Она служит фактором роста дифтерийной палочки (*Corynebact. diphteria*) (²) и является одним из исходных продуктов, используемых многими бактериями и грибами в синтезе биотина (³).

α -кето- и аминоклутаровая кислоты служат одним из основных продуктов обмена протеинов и углеводов, играя важную роль в жизнедеятельности многих микроорганизмов. Известно, что холерный вибрион способен интенсивно превращать α -кето адипиновую кислоту в соответствующую аминокислоту (⁴).

Имеются указания на то, что янтарная и адипиновая кислоты, так же, как и их аммониевые соли, используются некоторыми видами бактерий в качестве источника углерода, азота и аммиака (⁵).

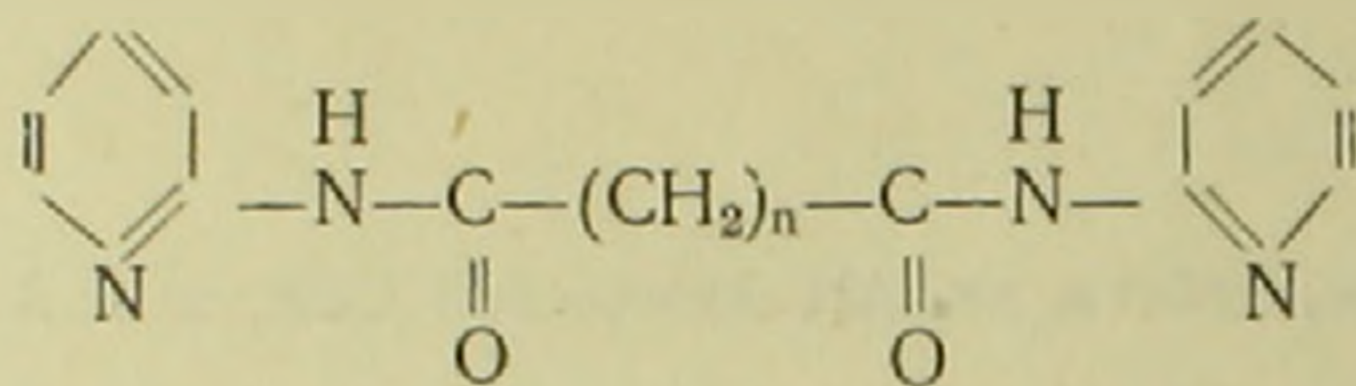
Азелановая кислота обнаружена в продуктах гидролиза спор *Aspidium filix mass.* Наличие ее фиксировано при окислении туберкулостеариновой кислоты.

Что касается себаценовой кислоты, то она, по имеющимся литературным данным, оказывает существенное влияние на пигментообразование бактерий *Rhodospirillum rubrum* (⁶).

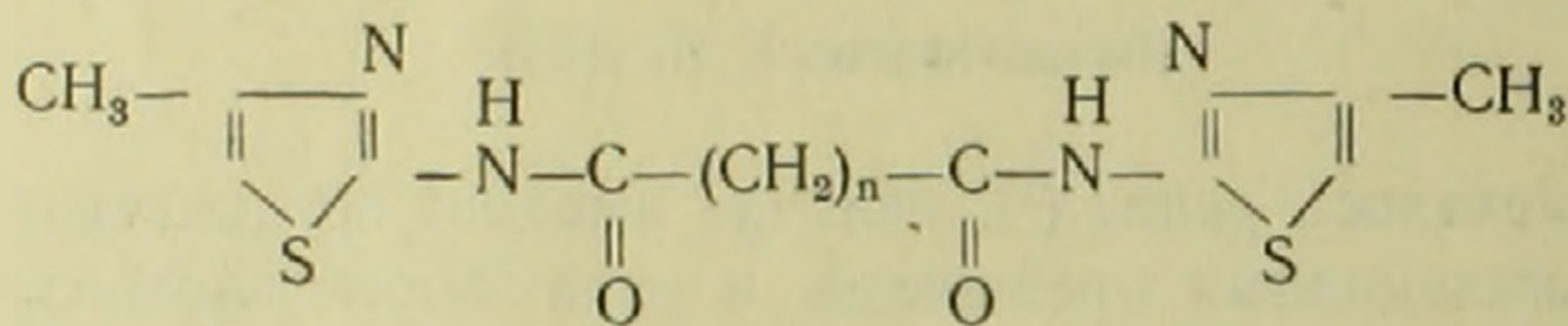
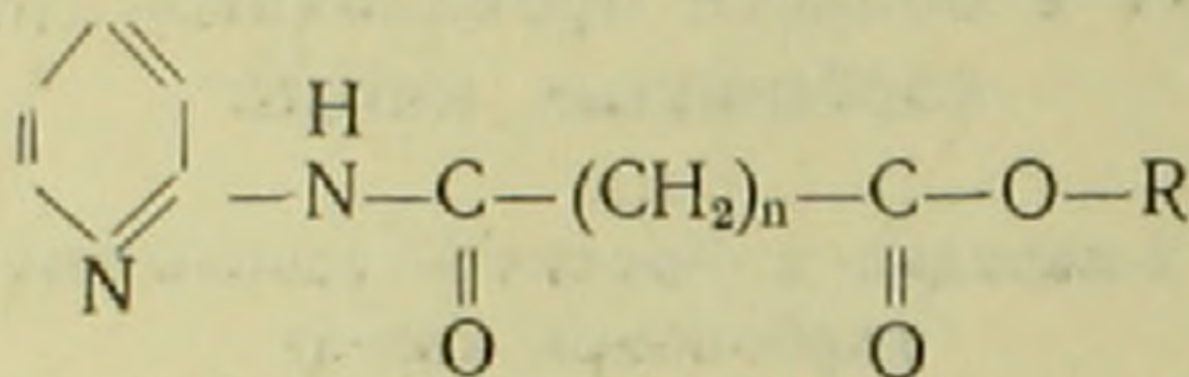
Приведенные данные особенно ценны в связи с исследованиями метаболизма клеток, показавшими, что вещества, стимулирующие

рост бактерий при самых незначительных изменениях в их химической структуре, могут быть превращены в антиметаболиты, а это представит возможность использования их в качестве активных химиотерапевтических средств.

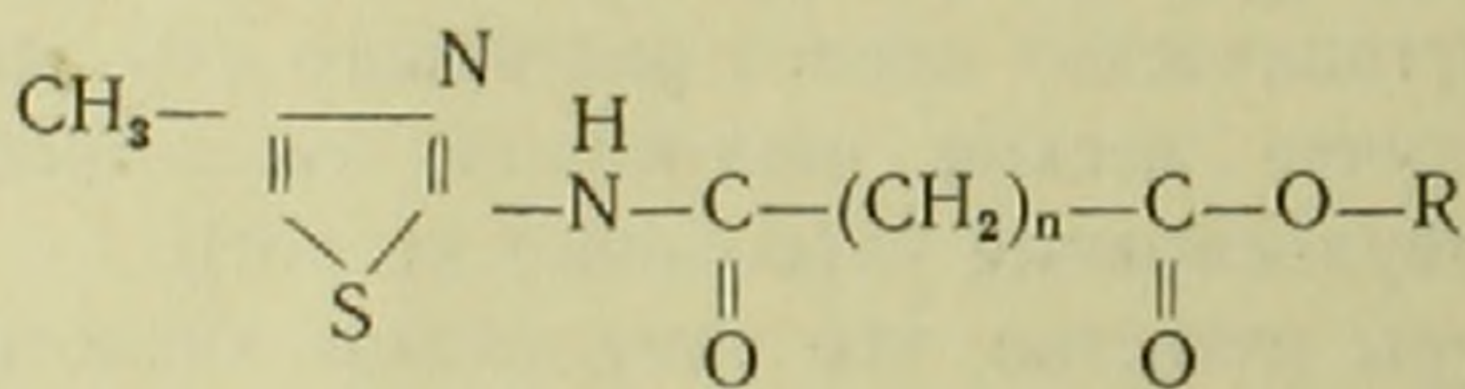
Изложенные соображения послужили поводом к синтезу ряда 2-пиридил-⁽¹⁾ и 4-метил-2-тиазолиламидов ⁽²⁾ двухосновных карбоновых кислот, которые описаны в данном сообщении.



(1)



(2)



Некоторые физико-химические константы синтезированных соединений сведены в табл. 1 и 2.

Данные о способах получения этих соединений, а также результаты биологических испытаний, будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической химии Академии наук Армянской ССР

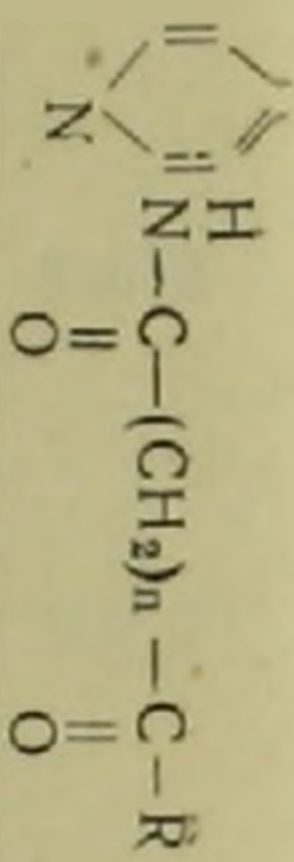
Ա. Լ. ՍՆՃՈՅԱՆ ԵՎ Ա. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Հետազոտությունը երկհիմքանի կարբոնաթթուների ածանցյալների բնագավառում

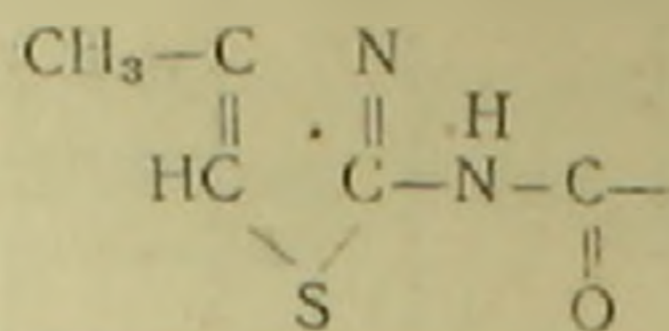
Հաղորդում XVI: Երկհիմքանի կարբոնաթթուների 2-պիրիդիլ, 4-մեթիլ 2-տիազոլիլ ամիդները

Նախորդ աշխատանքներից մեկում¹ արժարժված է այն միտքը, որ պատոգեն միկրոօրգանիզմների դեմ պայքարի միջոցներ ստեղծելու համար սխալ կլինեն սահմանափակվել միայն սուլֆանիլաթթվի ամիդներով, որ այլ թթուների ամիդները նույնպես կարող են ունենալ նման քիմիոթերապևտիկ հատկություններ: Մենք նպատակահարմար համարեցինք սինթեզել և ուսումնասիրել մի շարք երկհիմքանի կարբոնաթթուների ամիդներ: Այս թթուների բնարոթյունը բխում էր դրականության մեջ եղած այն տվյալներից:

Таблица 1



R	n	Выход в %	Температура плавления в °С	M	Общая формула	Анализ в %					
						C		H		N	
						Выход численно	най- денно	Выход численно	най- денно	Выход численно	най- денно
	2	37,0	193—195	270,2	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ N ₄	62,22	62,18	5,18	5,21	20,74	20,82
	3	96,0	165	284,3	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ N ₄	63,38	63,53	5,63	5,61	19,71	19,77
	4	92,0	172	298,3	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ N ₄	64,43	64,93	6,04	6,29	18,79	19,13
	6	84,4	149 - 150	326,4	C ₁₈ H ₂₂ O ₂ N ₄	66,25	66,29	6,74	6,68	17,17	17,30
	7	92,7	122—123	310,4	C ₁₀ H ₂₄ O ₂ N ₄	67,05	67,33	7,05	7,29	16,47	16,49
	8	92,4	127	354,4	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ N ₄	67,79	67,82	7,34	7,36	15,81	15,78
	2	90,0	82—83	203,2	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ N ₂	57,69	57,71	5,77	5,72	13,46	13,57
	4	80,4	61—62	236,2	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂	61,01	61,18	6,77	6,79	11,86	11,92
	4	83,0	78—79	250,3	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂	64,40	64,54	7,20	7,25	11,20	11,34
	2	90,0	152	194,2	C ₉ H ₁₀ O ₃ N ₂	55,66	55,78	5,15	5,21	14,43	14,61

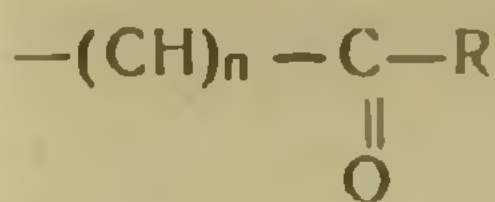


R	n	Выход в %	Температура плавления в °C	M
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{N} \\ \parallel \quad \parallel \quad \text{H} \\ \text{HC} \quad \text{C}-\text{N}- \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array}$	2	54,0	210—212	310,4
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{N} \\ \parallel \quad \parallel \quad \text{H} \\ \text{HC} \quad \text{C}-\text{N}- \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array}$	3	90,0	205	324,4
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{N} \\ \parallel \quad \parallel \quad \text{H} \\ \text{HC} \quad \text{C}-\text{N}- \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array}$	4	94,8	235	338,4
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{N} \\ \parallel \quad \parallel \quad \text{H} \\ \text{HC} \quad \text{C}-\text{N}- \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array}$	6	90,0	200—202	366,5
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{N} \\ \parallel \quad \parallel \quad \text{H} \\ \text{HC} \quad \text{C}-\text{N}- \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array}$	7	96,2	158—159	380,5
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{N} \\ \parallel \quad \parallel \quad \text{H} \\ \text{HC} \quad \text{C}-\text{N}- \\ \quad \quad \quad \text{S} \end{array}$	8	94,2	149—150	394,5
CH ₃ O—	2	54,0	210—212	228,2
CH ₃ O—	4	71,4	78—79	256,3
CH ₃ —CH ₂ O—	4	87,0	99—100	270,3

րից, որ երկհիմքանի թթուներից շատերը իրրե կետո և ամինոտաժանցյալներ մասնակցում են միկրոօրգանիզմների նյութափոխանակության պրոցեսների մեջ (ինչպես, օրինակ, կետոազիպինաթթուն, խոլերային վիրրիոնի մոտ)։ Նույնիսկ ազատ երկհիմքանի կարրոնաթթուները, որոշ ղեպերում հանդիսանում են աճման գործոններ, այսպես, օրինակ՝ պիմելինաթթուն գիֆտերայի ցուպիկի համար ⁽²⁾ (corynobact. diphteria), սելայցինաթթուն պիոցիանեուսի պիգմենտավորման համար³ և այլն։

Թայց հայտնի է նաև, որ կենդանական ու բուսական օրգանիզմներում հանդիպող նյութերից շատերը, որոնք մասնակցում են կենսական կամ ֆունկցիոնալ նշանակություն ունեցող պրոցեսների մեջ իրրե հիմնական գործոններ (մետաբոլիտներ) հաճախ քիմիական կառուցվածքի նույնիսկ փոքրիկ փոփոխությունների հետևանքով փոխում են իրենց ազդեցության բնույթն ու ուղղությունը և վերաժվում են անտիմետաբոլիտների։

Այս դրույթներից ելնելով կարելի էր սպասել, որ երկհիմքանի կարրոնաթթուների մեջ որոշ ստրուկտուրային փոփոխություններ կատարելու միջոցով հնարավոր կլիներ ստանալ միացություններ, որոնք հետաքրքիր լինեն բիոլոգիական ակտիվության տեսակետից։



Общая формула	А н а л и з в %							
	С		Н		N		S	
	вы- чис- лено	най- дено	вы- чис- лено	най- дено	вы- чис- лено	най- дено	вы- чис- лено	най- дено
C ₁₂ H ₁₄ O ₂ N ₄ S ₂	46,45	46,51	4,51	4,53	18,06	18,15	20,64	20,87
C ₁₃ H ₁₆ O ₂ N ₄ S ₂	48,14	48,22	4,93	5,03	17,28	17,47	19,75	20,06
C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₄ S ₂	49,70	49,72	5,32	5,38	16,57	16,63	18,93	19,12
C ₁₆ H ₂₂ O ₂ N ₄ S ₂	52,45	52,48	6,01	6,06	15,30	15,23	17,48	17,56
C ₁₇ H ₂₄ O ₂ N ₄ S ₂	53,69	53,76	6,31	6,38	14,73	14,93	16,83	16,85
C ₁₈ H ₂₆ O ₂ N ₂ S ₂	54,83	54,91	6,57	6,59	14,21	14,29	16,24	16,41
C ₉ H ₁₂ O ₃ N ₂ S	47,36	47,28	5,21	5,25	12,28	12,50	14,03	14,21
C ₁₁ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	51,56	51,68	6,25	6,31	10,93	11,03	12,50	12,56
C ₁₂ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	53,33	53,58	6,66	6,69	10,37	10,43	11,85	11,91

Ներկա հաղորդման մեջ նկարագրվում են երկհիմքանի կարբոնաթթուների մի
խումբ մոնո և բիս-2-պիրիդիլ-4-մեթիլ-2-թիադոլիլ ամիդներն ու էսթերները:
Մեր կողմից ստացված միացությունների բաղադրությունն ու հատկությունը բնո-
րոշող մի քանի տվյալներ բերված են 1 և 2 աղյուսակներում:
Նկարագրված միացությունների ստացման եղանակները, ինչպես նաև նրանց քի-
միոթերապևտիկ հատկությունների ուսումնասիրությունից ստացված արդյունքները
կհրապարակվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА — Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

¹ А. Л. Мнджоян и др., ДАН АрмССР, XVII, 1953. ² Мюллер, Субберон, J. Bacteriol. 34, 153, 1937. ³ Вуганд, Дитмар и др. Science, 96, 186—7, 1942; Татум, J. Biol. Chem., 160, 455—9, 1945. ⁴ Якобсон и др., Биохимия, 14, 14—19, 1949. ⁵ Ка-
меда, Танура, J. Pharm. Soc. Japan, 67, 1—2 1947; С. А. 44, 1561, 1565, 1950.
⁶ Горис, Лиот, С. г. 172, 1623, 1921.