

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Милжоян, академик АН Армянской ССР, О. Л. Милжоян и
Н. А. Бабиян

Исследование в области производных двухосновных карбоновых кислот

Сообщение XVIII. Диалкиламиноалкиловые эфиры 2,2-диметилглутаровой
кислоты

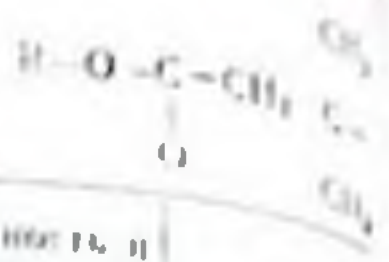
(Представлено 27. IV. 1957)

Работы, проведенные нами по синтезу и изучению фармакологической активности аминоэфиров двухосновных карбоновых кислот с прямой цепью углеродных атомов от янтарной до себаценовой, привели к выводу о том, что по мере удлинения алкиленовой цепи кислот, курареподобные свойства, акцентированные на производных янтарной кислоты⁽¹⁾, сменяются явно противоположными по эффекту свойствами возбуждения дыхательного центра⁽²⁾.

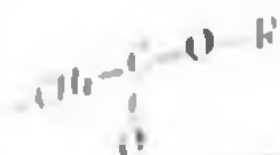
В результате этих исследований были отобраны такие препараты, как дитилин, вошедший в медицинскую практику в качестве кураризирующего препарата, и коркониин, обладающий свойствами стимуляции дыхания, подобно лобелину и цититону.

В развитии этих исследований была поставлена задача выяснения вопроса о том, имеет ли решающее влияние на указанные биологические свойства четвертичных аммониевых солей аминоэфиров двухосновных карбоновых кислот расстояние между сложноэфирными группами или этот фактор можно компенсировать разветвлением углеродной цепи, оставляя молекулярный вес кислоты тем же.

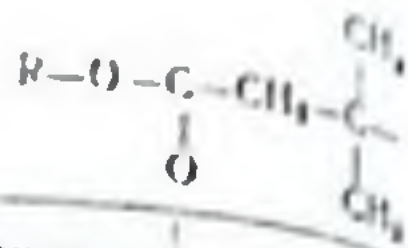
В литературе имеются отдельные сравнительные данные о курареподобной активности аминоэфиров α_2 и α,β -замещенных янтарных кислот и их незамещенных аналогов⁽³⁾. Хотя результаты этих работ свидетельствовали об отрицательном влиянии замещения, как в α_2 -так и α,β -положениях, наряду с этим мы располагали литературными данными о том, что алкиламиноэтилмиды дивамещенных малоновых кислот обладают значительной фармакологической активностью⁽⁴⁾. Таким образом, приведенные материалы, будучи разноречивыми, не давали основания для выводов о влиянии разветвления углеродной цепи дикарбоновых кислот на биологическую активность их указан-



№ п.п.	R	Выход, %	Температура кипения, °C	Давление, мм рт.ст.	M	Плотность и коэффициент преломления		Температура	
						d_4^{20}	n_D^{20}	вещ- ство	вещ- ство
1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	15,8	112—111	2	302,7	1,0140	1,4515	82,64	80,52
2	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	51,8	156—158	1	358,5	0,9870	1,4575	101,13	99,02
3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	40,0	139—140	0,5	330,6	0,9982	1,4581	91,89	90,42
4	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	31,0	205—208	3	386,6	0,9786	1,4600	110,36	108,15
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \text{CH}_3 \end{array}$	40,0	156—157	2	330,6	0,9747	1,4496	91,89	91,03
6	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \\ \text{CH}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	51,5	152—154	1	386,6	0,9677	1,4535	110,36	108,06
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$	26,0	163—164	1	358,5	0,9836	1,4530	101,13	98,48
8	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	41,6	174—176	1	416,9	0,9715	1,4608	119,18	117,70
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$	57,1	167—168	1	386,5	0,9757	1,4540	110,36	110,72
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \end{array}$	36,0	182—184	1	442,7	0,9630	1,4590	127,53	125,63
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \text{CH}_3 \end{array}$	46,3	175—176	1,5	386,5	0,9759	1,4597	110,36	108,42



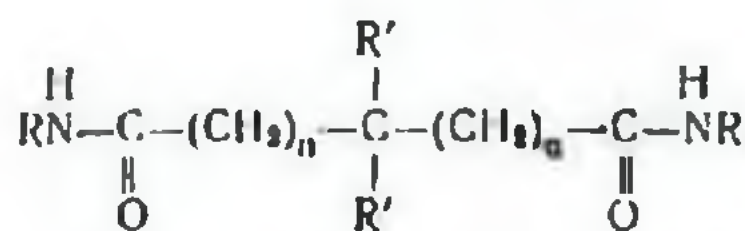
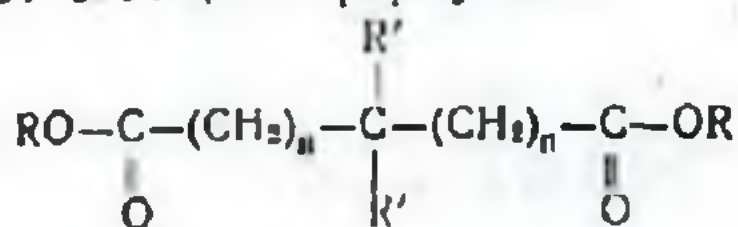
Общая формула	Анализ						Температура плавления, °C		
	C		H		N		литература	получено	получено
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено			
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$	59,60	59,25	9,93	9,71	9,06	9,25	125—130	161—171	119—121
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$	63,05	62,96	10,65	10,29	8,01	7,81	95—98	—	122—124
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$	61,70	61,83	10,27	10,11	8,21	8,10	—	181—182	—
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$	65,29	65,49	10,88	10,58	7,51	7,25	119—121	—	—
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$	61,70	61,98	10,27	10,13	8,77	8,49	128—132	190—192	—
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$	65,18	64,87	10,74	10,53	7,45	7,21	—	—	—
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$	63,05	63,08	10,65	10,48	7,45	7,81	107—109	110—113	—
$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$	66,66	66,14	11,11	10,81	7,20	6,71	79—80	—	92—93
$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$	65,28	65,52	10,88	10,78	6,77	7,23	104—107	230—232	—
$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$	67,91	67,84	11,38	11,50	6,49	6,32	—	—	—
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$	65,28	65,53	10,88	10,85	7,31	7,23	122—125	—	—



№ п. п.	R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	M	Плотность и коэффициент преломления		M _{кр}	
						d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	вычислено	найдено
12	$\begin{array}{c} \text{—CH—CH—CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \text{ CH}_3 \end{array} \quad \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	62,7	183—185	1	142,7	0,9558	1,4538	124,81	125,0
13	$\begin{array}{c} \text{—CH—CH}_2\text{—N} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2\text{N} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	65,0	193—194	3	116,5	0,9719	1,4538	118,25	116,75
14	$\begin{array}{c} \text{—CH—CH}_2\text{—N} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2\text{N} \quad \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	12,0	195—196	0,5	528,0	0,9580	1,4501	155,19	151,80

ных производных. Поэтому вытекала необходимость дополнительных исследований.

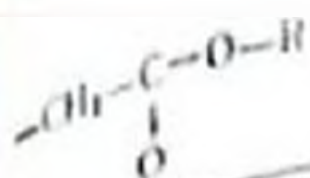
Первым разделом предпринятых нами работ явился синтез и испытание фармакологической активности производных замещенных дикарбоновых кислот с общими формулами:



В качестве одного из объектов была выбрана 2,2-диметилглутаровая кислота.

В противоположность замещенным малоновым кислотам замещенные глутаровые кислоты в синтезе биологически активных веществ почти не использовались. В литературе последних лет есть указания на то, что 3-алкил-3-метил-замещенные глутаримиды⁽⁶⁾ были получены и испытаны в качестве противосудорожных и спазмолитических средств.

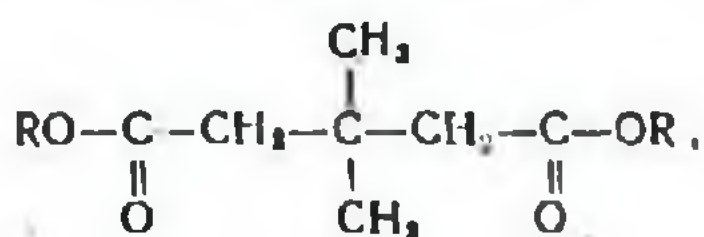
Авторы указывают, что эти соединения схожи с применяемыми противосудорожными средствами в высоких дозах, за исключением 2-метил-β-пропил-N-метилглутаримиды. Были синтезированы также β-(пиримидил-4) глутаровая кислота, ее диэтиловый эфир и диалкиламины.



Общая формула	Анализ %						Температура плавления солей в °С		
	C		H		N		литий	натрий	калий
	вычислено	найено	вычислено	найено	вычислено	найено			
$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2$	67,76	67,84	11,38	11,15	6,57	6,32	—	—	—
$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}_4$	60,48	59,52	10,56	10,43	13,12	13,41	184—185	221—226	—
$\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}_4$	65,90	65,85	11,36	11,16	10,05	10,60	—	—	—

которые восстановлены алюмогидридом лития, и изучен ряд реакций превращения продуктов восстановления⁽⁶⁾. Однако в работе нет указаний о биологической активности синтезированных веществ.

В данном сообщении описано четырнадцать новых аминоэфиров 2,2-диметилглутаровой кислоты со следующей общей формулой:



где R—значение аминокиспиртового остатка, приведенного в прилагаемой таблице.

2,2-Диметилглутаровая кислота была получена окислением димедона⁽⁷⁾, синтезированного конденсацией окиси мезитила с малоновым эфиром.

Синтез аминоэфиров осуществлялся взаимодействием хлорангидрида кислоты, полученного действием на последнюю пятихлористым фосфором, с аминокиспиртами различного строения алканольной цепи. Для характеристики полученных соединений и проведения их фармакологических испытаний получены четвертичные аммониевые соли и оксалаты.

В экспериментальной части приведено получение диметил-аминоэтилового эфира. Аминоэфиры других аминокиспиртов были получены

аналогично. Некоторые физико-химические константы синтезированных соединений сведены в таблицу.

Результаты фармакологических испытаний будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть. Хлорангидрид 2,2-диметилглутаровой кислоты. В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой, помещалось 8 г 2,2-диметилглутаровой кислоты. К ней, при охлаждении колбы льдом, прибавлялось 26 г пятихлористого фосфора, взятого из расчета 2,5 моля на 1 моль кислоты. Реакционная смесь оставлялась на ночь, а затем равномерно кипятилась в течение 6—8 часов на масляной бане. Послегонки хлорокиси фосфора в вакууме водоструйного насоса остаток подвергался вакуум-перегонке. Получено 8,7 г хлорангидрида 2,2-диметилглутаровой кислоты. Температура кипения $103-106^{\circ}/12\text{ мм}$. Выход 87% теории.

Диметиламиноэтиловый эфир 2,2-диметилглутаровой кислоты. В круглодонную колбу, емкостью 0,1 литра, снабженную обратным холодильником, помещалось 8,7 г хлорангидрида 2,2-диметилглутаровой кислоты и 25 мл абсолютного бензола. При охлаждении колбы льдом добавлялся постепенно раствор 9 г диметиламиноэтанола в 25 мл абсолютного бензола.

Реакционная смесь оставлялась на ночь и на следующий день кипятилась на масляной бане в течение 8 часов. Для выделения продукта реакции к содержимому колбы, по охлаждении, добавлялся насыщенный раствор поташа. Бензольный слой и повторные бензольные экстракты, соединенные вместе, высушивались над обезвоженным сульфатом натрия. Бензол отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме. Получено 6 г (45,8%) диметиламиноэтилового эфира 2,2-диметилглутаровой кислоты с температурой кипения $142-144^{\circ}/2\text{ мм}$.

Результаты анализа следующие:

Найдено %: С 59,25; Н 9,71; N 9,08.

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$. Вычислено %: С 59,00; Н 9,93; N 9,23.

В ацетоновом растворе получены подметилат и подэтилат. Прибавлением спиртового раствора щавелевой кислоты к эфирному раствору аминоксида получен оксалат.

Определена молекулярная рефракция полученных аминоксидов. Во всем гомологическом ряду наблюдается отклонение найденных значений от вычисленных в среднем на две единицы.

Выводы. Взаимодействием хлорангидрида 2,2-диметилглутаровой кислоты с аминоксидами получено 14 неописанных аминоксидов 2,2-диметилглутаровой кислоты. Приготовлены их подметилаты и оксалаты.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

ՀԱՅԳԵՂՈՍԵՐԿԱՆ ԵՐԷԼԻՖՐԱՆԻ ԽՈՐՀԱՆՈՐԴԱՆԻՐԻ ԱԺԱՆՍՅԱՆԻՐՆԵՐՆԵՐ

Հասցե: Վճարային Գրասենյակ, Գրադարանի Գրասենյակ, Լաբյանցի

[illegible]

Այս ուսումնասիրութիւններէ արդյունքները թույլ տվեցին նաև բժշկական գրադարձագրութիւններով, ինչպէս նաև, առաջարկելու մի կողմից՝ կուրսերն իմանալու համար, որոնք ունենային «գիտելիք» տրամաբանութեամբ, իսկ մյուս կողմից՝ «կորկոնի»-ն, որն ազդում է շնչակազմի կենսաբանութեան վրա լորելիքի ու թիտիտի նման:

Երկհիմքանի թիվներն աճի նույն ժամանակ շուրջը կառավարվող ուսումնասիրությունները զարգացման ելակետներից մեկը հանդիսանում է հյուղավորված շրջանի թիվների աճանցյալների ստացումը:

Դրահանության մեջ կան առանձին տվյալներ և է, թ տեղերում ուղիկայներ
ունեցող մի քանի ամինոկաթիլների կուրաբենման հատկությունների վերաբերյալ հա-
ճեմատական տվյալներ, որոնք ջուլյ ևն տալիս տեղակալման բաղադրանքային ազդեցու-
թյունը ախտի վրա:

Սակայն մյուս կողմից էլ երկփոխարկված մալոնաթթուներն ածանցյալների մասին
եղած տվյալները բերում են այն համոզման, որ նրանք զուրկ չեն ճեղքաբերական
կոլոգիակա՝ հատկութուններից:

Այսպիսով ակնհայտ է, որ եղած տվյալները չեն կարող ճիշդ ժառանգել հյուղա-
փորձած շղթա ունեցող երկնամասերի թվունեթի ամիսներին ազդեցություն մասին
որսչափի եզրակացությունների համար:

Այո պատճառով էլ մեր կողմից սկսված էն եղել հետադուրս թշուշներ այս միացու-
թյունների սինթեզի և նրանց փարմակոլոգիական հասկում թշուշների ուսումնասիրության
ուղղությամբ:

Տվյալ հաղորդման մեջ բերված են տվյալներ 3,3-դիմեթիլպլուտաբաթիլի և ամինո-էսթերների սինթեզի վերաբերյալ:

Մտադրված միացությունների մի շարքի ֆիզիկո-քիմիական հաստատունները բերված են աղյուսակում:

Ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունները արվանդանի կազմակերպության առանձին:

ЛИТЕРАТУРА — ЧРЦЦЦЦНТФЭОНЪ

- ¹ Р. С. Рыболовлев, фармакол. и токсикол., 7,30 (1952); ² Н. В. Дардымов Р. С. Рыболовлев, Бюлл. эксперим. биол. и мед., 36, 11, 41, (1955); ³ Р. Фуско Г. Палаццо, С. Чиварелли, Д. Бовер, Gazz. chim. Ital., 122—41 (1949); Л. Е. Таммелин Acta. Chem. Scand., 7, 185—195 (1953); ⁴ И. Бюхи, Г. Енецман, Г. Айхенбергер, Р. Либбергер, Helv. Chim. Acta, 35, 75—82 (1952); ⁵ В. Беника, К. Вилсон, J. Am. Pharm. Assoc., 39, 451—4 (1950); ⁶ М. Рубцов, Е. Михлина, В. Фуршатова, ЖОХ, 26, 2, 445 (1956); ⁷ Синтезы орг. препаратов, II, 220; IV, 172.

