

ФАРМАКОЛОГИЯ

А. Т. Бабаян, член-корр. АН Армянской ССР, И. Е. Мозгов, академик
 ВАСХНИЛ, А. А. Григорян и М. Г. Кашкин

Синтез и фармакологическое испытание некоторых аминов
 и аммониевых солей, содержащих полигалоидный радикал*

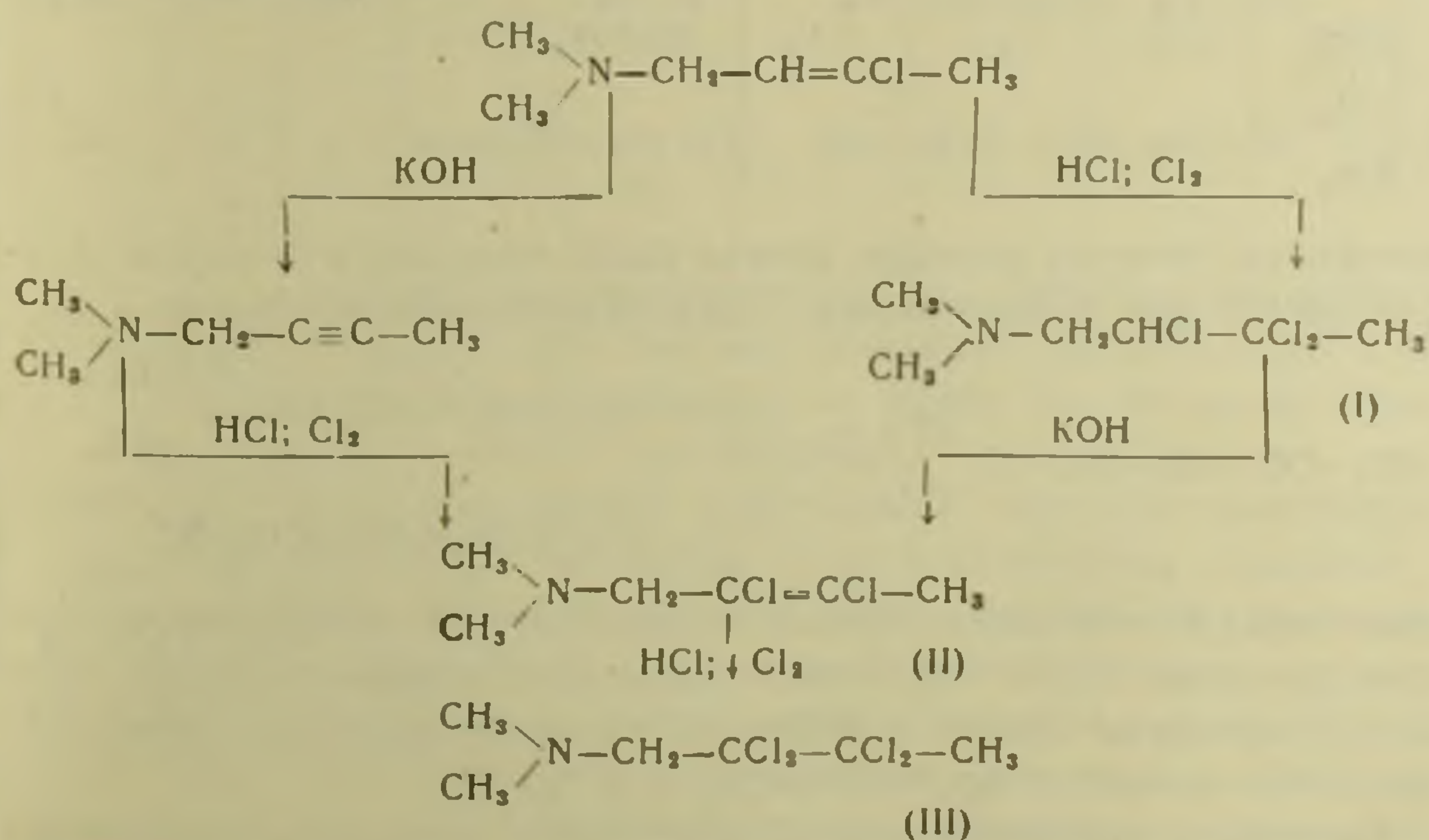
(Представлено 14.VII.1957)

В изысканиях новых лекарственных и физиологически активных веществ безусловно большую роль играет принцип сходства.

Однако накопившийся огромный экспериментальный материал показывает, как часто близкие по составу и строению вещества оказывают совершенно различное действие на организм, и наоборот, сходное действие оказывают соединения, не имеющие в своем строении чего-либо общего друг с другом. Поэтому наряду с исследованиями по принципу сходства вполне оправдывается и изучение совершенно случайных соединений.

Мы сочли интересным заняться изучением фармакологических свойств аминов, содержащих полигалоидный радикал ⁽¹⁾, также и потому, что для некоторых из них намечается возможность применения в химической промышленности.

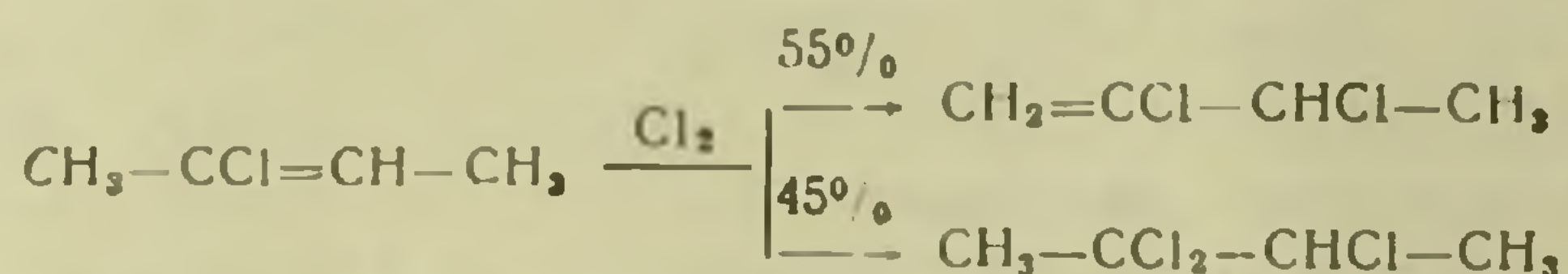
Изучаемые соединения получались из 1-диметиламино-3-хлорбутена-2 согласно схеме:



* Настоящая статья представляет пятое сообщение исследований в области аминов и аммониевых соединений.

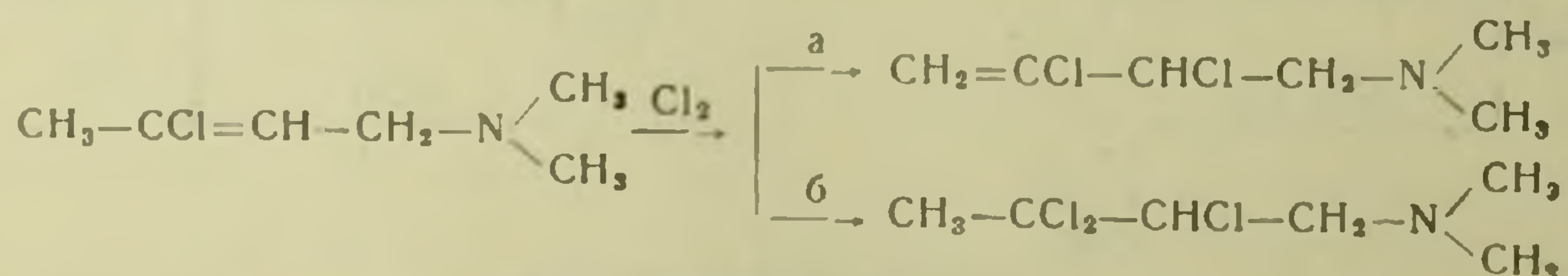
При хлорировании изобутилена, триметилэтилена, тетраметилэтилена и асимметричного метилэтилэтилена М. Д. Львов и его ученики⁽³⁾ установили, что ожидаемые предельные дихлоропроизводные получаются с незначительным выходом, основным продуктом является непредельный монохлорид с хлором не у углерода при двойной связи. Явление это в дальнейшем наблюдали и изучали и другие исследователи⁽³⁾. Такое своеобразное течение реакции объяснялось наличием третичного атома углерода при двойной связи. Однако в дальнейшем было показано, что реакция Львова проявляется также у олефиновых хлоропроизводных, у которых хотя бы один из углеродов при двойной связи лишен водородного атома⁽⁴⁾. Так, например, в продуктах хлорирования 1,3-дихлорбутена-2 Карозерс⁽⁵⁾ обнаружил 2, 3, 4-трихлорбутен-1.

Д. В. Тищенко⁽⁴⁾ показал, что продуктами хлорирования 2-хлорбутена-2 являются 2, 3-дихлорбутен-1 (55%) и 2, 3, 3-трихлорбутан (45%):



	Формула соединения	Т. кип. в °С	Т. пл. в °С	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	Т. пл. пикр. в °С
I	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CHCl}-\text{CCl}_2-\text{CH}_3$	69 (2 м.м)	—	1,1908	1,4759	166
II	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CCl}=\text{CCl}-\text{CH}_3$	54—56 (4 м.м)	—	1,0999	1,4737	156,5
III	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CCl}_2-\text{CCl}_2-\text{CH}_3$	115 (13 м.м)	46—47	—	—	177

Аналогичное течение реакции можно было ожидать и в нашем случае, например при хлорировании 1-диметиламино-3-хлорбутена-2:



Однако полученные нами данные показывают, что хлорирование хлористоводородных солей изучаемых нами ненасыщенных аминов протекает совершенно гладко и приводит только к продуктам присоединения хлора по месту кратной связи, т. е. по (б).

Выходы и некоторые физико-химические константы полученных аминов приведены в табл. 1.

Диметил-2, 2, 3, 3-тетрахлорбутиламин описывался нами ранее (6). Высокий выход 1-диметиламино-2, 3-дихлорбутена-2 (78%), получаемый при неполном хлорировании 1-диметиламинобутена-2, говорит о том, что присоединение первой молекулы хлора к 1-диметиламино-бутину-2 протекает значительно быстрее, чем второй молекулы. Выход 1-диметиламино-2, 2, 3, 3-тетрахлорбутана при этом всего 5,6%.

Первые опыты по хлорированию проводили в четыреххлористом углероде, затем выяснили, что с тем же успехом можно хлорировать и в водном растворе.

Можно было ожидать, что неполное хлорирование солянокислого 1-диметиламинобутена-2 и дегидрохлорирование 1-диметиламино-2, 3, 3-трихлорбутана (I) приведут к 1-диметиламино-2, 3-дихлорбутену-2 (II) с различным содержанием цис и транс изомеров. Однако продукты, полученные этими двумя путями, заметно не отличались. Вопросом выделения геометрических изомеров мы специально не занимались.

Фармакологические свойства.

1. *Токсичность и общее действие.* Опыты проводились на мышах (живой вес 18—21 г) и на кроликах (живой вес 2,3—3 кг). Препараты вводили внутривенно и в желудок.

Таблица 1

Т. пл. иодмети- лата в °С	Т. пл. галоидоводород. солей			Анализ в %				Выход ами- на в %
				N		Cl		
	HCl	HBr	HI	найдено	вычисле- но	найдено	вычисле- но	
222	214	219	201	7,11	6,84	52,07	52,07	66
225	202	187	164	8,27	8,33	42,03	42,24	90
187	217	215	191	—	—	—	—	90

Дозы, минимально действующие, максимальные несмертельные и вызывающие смерть всех опытных животных представлены в табл. 2.

Цифры для мышей получены не менее чем на десяти животных, а для кроликов не менее чем на трех.

При введении препарата внутривенно первыми заметными явлениями общей реакции организма были беспокойство, учащение дыхания, повышение температуры, повышение реакции на прикосновение к коже и на звуковой раздражитель. Беспокойство продолжалось 30—70 минут, а повышенная реакция кожи сохранялась 2—4 часа. В последующем нарушений общего состояния животных не отмечалось.

С увеличением доз препаратов все описанные симптомы несколько усиливались, но продолжались не более 1—5 минут. При введении

Рабочий номер препарата	Формулы соединений	Дозы при введении		
		Мышам		
		минимальные действующие	максимальные не смертельные	минимальные смертельные (LD ₁₀₀)
4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CCl}=\text{CCl}-\text{CH}_3 \quad (\text{II})$	0,01	0,03	0,06
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CCl}=\text{CCl}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	0,01	0,03	0,07
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CCl}=\text{CCl}-\text{CH}_3 \cdot \text{HBr}$	0,02	0,04	0,08
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CCl}=\text{CCl}-\text{CH}_3 \cdot \text{HI}$	0,02	0,04	0,08

8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CCl}_2-\text{CCl}_2-\text{CH}_3 \quad (\text{III})$	0,004	0,012	0,02
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CCl}_3-\text{CCl}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	0,01	0,025	0,04
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CCl}_2-\text{CCl}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HBr}$	0,01	0,04	0,06
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CCl}_2-\text{CCl}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HI}$	0,02	0,035	0,06
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CHCl}-\text{CCl}_2-\text{CH}_3 \quad (\text{I})$	0,006	0,012	0,02
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CHCl}-\text{CCl}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	0,01	0,03	0,06
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CHCl}-\text{CCl}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HBr}$	0,01	0,05	0,08
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CHCl}-\text{CCl}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HI}$	0,015	0,05	0,08

Таблица 2

внутривенно			Дозы при введении в желудок					
Кроликам			Мышам			Кроликам		
минимальные действующие	максимальные не смертельные	минимальные смертельные (LD 100)	минимальные действующие	максимальные не смертельные	минимальные смертельные (LD 100)	минимальные действующие	максимальные не смертельные	минимальные смертельные
1,0	2,5	4,0	0,02	0,07	0,13	1,2	5,0	10,0
1,4	2,8	4,8	0,04	0,10	0,17	2,0	7,0	12,0
1,7	3,5	6,0	0,03	0,12	0,21	3,0	9,0	16,0
1,9	3,5	5,8	0,04	0,13	0,20	3,0	8,0	15,0

0,15	0,6	1,5	0,01	0,03	0,07	1,0	3,0	5,0
0,7	2,0	3,0	0,02	0,06	0,11	1,6	4,0	8,0
1,0	2,5	4,5	0,025	0,09	0,15	2,5	6,0	12,0
1,1	2,7	4,8	0,03	0,10	0,17	2,8	6,5	12,0
0,25	0,8	1,5	0,02	0,07	0,12	1,5	5,0	9,0
0,4	0,9	4,5	0,03	0,10	0,17	2,0	7,0	13,0
2,1	3,6	6,0	0,03	0,12	0,20	2,0	7,0	14,0
2,2	3,8	6,5	0,04	0,12	0,21	2,5	8,0	15,0

смертельных доз явления возбуждения почти совсем отсутствовали. Эти симптомы подавлялись развивающимся угнетением — животные становились малоподвижными, теряли аппетит, дыхание у них урежалось и становилось поверхностным, урежались сокращения сердца, слизистые оболочки становились бледными, температура тела чаще всего снижалась, реакция на болевой и звуковой раздражители оставалась повышенной. При сильной степени угнетения часто наступал парез задних конечностей. Животные погибали при сильно выраженной депрессии. От минимальных смертельных доз животные погибали через 20—80 минут после введения препаратов, а от более высоких доз — через 4—16 минут.

При введении в желудок все препараты действовали в тех же направлениях, что и при внутривенном, но значительно слабее и медленнее.

В отдельных опытах выяснялась чувствительность животных (мышей) к токсическому действию стрихнина и хлоралгидрата на фоне действия изучаемых препаратов. При этом установлено, что на фоне минимально действующих доз изучаемых веществ чувствительность животных существенно не изменяется, а на фоне действия токсических она повышается в 2—6 раз.

Сопоставление экспериментальных данных показывает, что среди аминов наибольшей токсичностью обладают соединения с радикалом $-\text{CH}_2-\text{CCl}_2-\text{CCl}_2-\text{CH}_3$ и слабее всего с радикалом $-\text{CH}_2-\text{CCl}=\text{CCl}-\text{CH}_3$. Соли действуют в тех же направлениях, что и соответствующие амины, но значительно слабее их. При этом чем токсичнее амин, тем сильнее действие и его солей. Бромистоводородные и иодистоводородные соли действуют сходно, а хлористоводородные несколько токсичнее их.

В общей реакции животных, в особенности при малых дозах веществ, весьма своеобразно изменялись температура и дыхание.

Температура тела у животных (по опытам на кроликах) изменялась различно, в зависимости от доз препаратов (табл. 3).

Таблица 3

Изменение температуры и дыхания

Рабочий номер препарата	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Наибольшее повышение температуры от малых доз в °С	0,2	0,3	0,5	0,5	0,1	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,4	0,4
Наибольшее понижение температуры от токсических доз в °С	1,6	1,1	0,6	0,5	2,0	1,2	0,7	0,9	2,0	0,9	0,6	0,5
Наибольшее усиление дыхания в %	15	20	25	35	110	25	25	30	15	30	30	30

От нетоксических доз она повышалась закономерно и устойчиво на 0,2—0,5° сроком на 1—2 часа. Повышение температуры было тем больше, чем меньше токсичность соединения. Все соли повышали температуру значительно больше, чем амины.

Для выяснения особенностей влияния на животных с пониженной температурой бромистоводородные соли (№№ 6, 10, 14) назначались кроликам во время длительного и глубокого хлоралгидратного наркоза. У наркотизированных животных температура была ниже на 2—3,2° по сравнению с исходным состоянием. После введения бромистоводородных солей она уже через 20—35 минут повышалась на 0,8—2,1° и удерживалась на этом уровне до пробуждения животных от наркоза. Амины, введенные кроликам при таких же условиях (№№ 4, 8, 12), повышали температуру только на 0,2—0,6°; одновременно с этим они усиливали побочное действие хлоралгидрата.

В токсических и смертельных дозах все препараты после незначительного и кратковременного повышения температуры снижали ее на 0,5—2°. Снижение температуры было тем сильнее и длительнее, чем больше и продолжительнее проявлялось общее угнетение животных.

Кофеин, камфара и коразол, введенные животным в состоянии угнетения, повышали температуру всего на 0,2—0,4°.

Сопоставление показателей изменения температуры у животных от разных доз изучаемых препаратов с явлениями общей реакции их дает основание полагать, что в малых дозах амины и аммониевые соединения возбуждают центр терморегуляции и поэтому повышают температуру тела. Чем менее токсично соединение, тем лучше проявляется это влияние. От токсических доз имеет место снижение температуры, но, судя по явлениям общей реакции животных, это не связано со специфическим действием их на терморегулирующий центр.

Дыхание у животных изменялось в тех же направлениях, что и температура. От малых доз препаратов оно усиливалось, как за счет урегулирования вдохов, так и за счет учащения дыхательных движений. Усиление дыхания было тем значительнее, чем меньше токсичность вещества (табл. 3).

От токсических доз препаратов усиленное дыхание оставалось только на период общего возбуждения животных, а по мере угнетения их оно ослабевало. Ослабление дыхания было выражено тем значительнее, чем токсичнее препарат и больше доза его. Цититон, на фоне токсического действия препарата, усиливал дыхание, но слабее и кратковременнее, чем в контроле, а кофеин, камфара и коразол существенно не изменяли его. Для выяснения особенностей изменения ослабленного дыхания у животных изучаемые препараты в разных дозах вводились на фоне глубокого наркоза с ослаблением дыхания. В минимально действующих дозах амины влияли примерно в той же степени, как и в предшествующих опытах.

Соли же активировали его в 1½—2 раза сильнее, чем при обычных условиях, и не оказывали побочного влияния.

2. *Местное действие.* В этом разделе опытов имелось в виду выяснить особенности местного действия изучаемых препаратов и минимальные концентрации, вызывающие воспаление.

Препараты наносили в форме растворов и мазей в конъюнктивальные мешки глаз и на выстриженную кожу брюшка кролика.

В форме растворов все препараты вызывали болезненность, гиперемию и отечность, длящуюся, в зависимости от концентрации веществ, 2—8 дней. Минимальные концентрации, вызывающие воспаление, у разных препаратов различны (табл. 4). Из аминов наиболее сильно действовал с радикалом $-\text{CH}_2-\text{CCl}=\text{CCl}-\text{CH}_3$.

Таблица 4

Местное действие

Рабочий номер препарата	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Минимальные концентрации (в ‰) растворов, вызывающие воспаление слизистой оболочки	0,6	0,1	0,05	0,03	0,8	0,2	0,09	0,05	1,1	0,4	0,1	0,08
Минимальные концентрации (в ‰) мазей, вызывающие воспаление кожи	5	12	13	13	3	12	14	13	3	8	12	14
Длительность воспаления кожи (в днях)	34	22	21	20	28	14	12	12	26	13	12	14

При нанесении изучаемых веществ на кожу наиболее закономерная реакция отмечалась при условии воздействия 5‰ мазью в течение одного часа. Реакция на месте нанесения мази из аминов проявлялась вначале в форме гиперемии, отечности и повышения чувствительности кожи. Гиперемия длилась не более одного часа, а затем наблюдалась бледность кожи. Отечность появлялась через $\frac{1}{2}$ —2 часа; она усиливалась в течение 1—2 суток, а затем, постепенно уменьшаясь, исчезала только на 16—18-й день. Примерно через сутки на месте нанесения мазей можно было отчетливо видеть поверхностный некроз кожи. Некрозу подвергались только поверхностные слои кожи, что видно из того, что в последующем дефекты ее восстанавливались, и шерсть росла так же, как и до этого. Некротизированные слои кожи образовывали струп, а под ним продолжался воспалительный процесс.

Наиболее сильное и длительное воспаление было от амина с радикалом $-\text{CH}_2-\text{CCl}=\text{CCl}-\text{CH}_3$. Два других амина действовали несколько слабее.

Соли влияли в тех же направлениях, что и амины, но отдельные симптомы были выражены иначе. Гиперемия была более сильная, длилась дольше, отечность умеренная и держалась всего 3—6 дней. Некроза кожи не было, имело место только сильное воспаление ее.

Минимальные концентрации препаратов, вызывающие местное действие при нанесении на кожу, представлены в табл. 4. Обращает внимание, что минимальные концентрации аминов в мазях, вызывающие воспаление, в 2,5—4,5 раза меньше, чем солей.

Реакция на раздражение в очаге воспаления была пониженной. Это послужило основанием для выяснения непосредственного действия

аминов и их солей на чувствительные нервы. С этой целью были проведены опыты на лягушках по Тюрку и на роговице глаза у кроликов. Опыты показали, что амины ослабляют проводимость нерва и чувствительность нервных окончаний, но при нескольких повторных нанесениях нерв гибнет. Соли действовали более сильно местноанестезирующе и не вызывали гибели нерва. Наиболее сильное местноанестезирующее действие оказал препарат № 13. В 2% концентрации он вызывал полную проводниковую анестезию сроком на 40—60 минут (примерно так же действовал кокаин в 3% концентрации), а паралич чувствительных нервных окончаний в 1% концентрации — сроком на 10—15 минут. К сожалению, препарат № 13 уже в концентрации 0,4% вызывал воспаление слизистых оболочек глаза.

Препарат № 9 в 2% концентрации также вызывал местную анестезию нервного ствола у лягушки, но продолжительностью не более 15 минут. Анестезия нервных окончаний слизистых оболочек глаза была слабой и сопровождалась воспалительной реакцией.

Все остальные соли действовали сходно. Они вызывали ослабление проводимости нерва, а на нервные окончания действовали только в таких концентрациях, которые вызывали сильное воспаление слизистой оболочки.

3. *Действие на изолированные органы.* Опыты на изолированных органах (сосуды, сердце, кишечник) были проведены с использованием фармакологических анализаторов.

На периферические сосуды амины и их соли влияли весьма своеобразно. Сосуды изолированного уха кролика, по Кравкову—Писемскому, под влиянием этих веществ, судя по объему протекающей через них питательной жидкости, вначале суживались, а затем расширялись.

Сужение было кратковременным и незначительным (табл. 5).

При увеличении концентрации препаратов, указанных в табл. 5, сужение было слабее выраженным, а при концентрациях 16:100—150 и солей 1:70—100 было ярко выраженное расширение сосудов. Наиболее закономерным и устойчивым расширением было от 2% концентрации аминов и солей (табл. 5).

Таблица 5

Изменение просвета сосудов в %

Рабочий номер препарата	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Максимальное сужение сосудов под влиянием аминов (1:200—700) и солей (1:100—400)	10	12	20	14	8	15	18	13	9	12	11	19
Расширение сосудов от 2% концентрации аминов и солей	80	30	25	25	50	15	20	15	65	15	15	15
Сосудистосуживающая реакция на адреналин	6	16	20	18	12	32	26	30	10	28	34	30

Расширение от аминов 2% концентрации начиналось через 2—3 минуты, достигало максимума через 15—17 минут и в дальнейшем

существенно не изменялось. Если воздействие аминами продолжалось не более 5 минут, то отмывание их вело к полному восстановлению просвета. Если же воздействие было длительным (10—15 минут), то восстановление было неполным.

Соли 2% концентрации расширяли сосуды медленно. Максимальное расширение наступало только через 10—16 минут. Отмывание солей быстро вело к восстановлению просвета сосудов, и только при условии, если соль действовала более 30 минут, просвет сосудов восстанавливается на 85—92%. Все соли действовали сходно, но имеющие радикал $-\text{CH}_2-\text{CCl}=\text{CCl}-\text{CH}_3$ расширяли сосуды почти в два раза сильнее, чем соли с радикалом $-\text{CH}_2-\text{CCl}_2-\text{CCl}_2-\text{CH}_3$.

Для выяснения изменений состояния симпатических нервов в сосудах проверена реакция их на адреналин.

Результаты получились разные, в зависимости от того, при каком состоянии сосудов пропускали адреналин. Реакция суженных сосудов на адреналин чаще всего была на 3—10% выше, чем в контроле, но она проявлялась кратковременно, незакономерно и не во всех опытах.

Чувствительность к адреналину сосудов, расширенных препаратами, была слабее, чем в контроле. В контроле адреналин (1:1 000 000) суживал сосуды на 92—96%, а после пятиминутного воздействия препаратами — только на 6—3% (табл. 5). Больше всего снижалась реакция на адреналин под влиянием препаратов с радикалом $-\text{CH}_2-\text{CCl}=\text{CCl}-\text{CH}_3$ и меньше всего с радикалом $-\text{CH}_2-\text{CCl}_2-\text{CCl}_2-\text{CH}_3$.

Ослабление реакции сосудов на адреналин указывало на понижение чувствительности симпатических нервов. Для уточнения этого были проведены исследования на сердце лягушки, изолированном по Березину. Все препараты ослабляли и урежали сердечные сокращения, но сильнее всего действовали соединения с радикалом $-\text{CH}_2-\text{CCl}=\text{CCl}-\text{CH}_3$. Адреналин на фоне действия этих веществ влиял значительно слабее, чем в контроле, а атропин совсем не оказывал действия. Адреналин влиял тем слабее, чем больше было отравлено сердце, а на остановившееся сердце он совсем не оказывал влияния. Хлорид кальция действовал так же, как и в контроле, при условии, если сила сокращений сердца была уменьшена не более чем на 15%. При более сильном поражении сердца он действовал слабее, а на остановившееся сердце влияния не оказывал.

Наличие существенных изменений в состоянии симпатических нервов дало основание предполагать влияние изучаемых препаратов и на парасимпатические нервы. Для выяснения этого были поставлены опыты на кишке кролика, изолированной по Магнусу.

Все препараты ослабляли и урежали сокращение кишки. Токсичность разных препаратов была выражена примерно с той же закономерностью, что и в отношении сосудов.

Карбохолин влиял слабее, чем в контроле, а при ослаблении сокращений на 40% и больше он совсем не оказывал действия. Хлорид бария влиял значительно активнее, чем карбохолин. Отмывание пре-

паратов рингеровской жидкостью вело к полному восстановлению силы сокращений кишки только в тех случаях, когда они были снижены от аминов не более чем на 15%, а от солей — не более чем на 35%. Если же снижение было более значительным, то отмывание несколько улучшало сокращения, но не восстанавливало их.

4. *Акарицидность и бактерицидность.* Яркое выраженное токсическое действие изучаемых веществ дало основание предполагать наличие у них акарицидного и бактерицидного действия.

Исследованиями имелось в виду установить минимальные концентрации, губительные для отдельных представителей клещей и микробов при различной экспозиции воздействия ими (табл. 6).

Таблица 6

Акарицидность и бактерицидность аминов и их солей

Рабочий номер препарата		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Минимальная акарицидная концентрация в %		0,4	3	4	2	0,8	4	4	2	0,2	2	3	1
Минимальная бактерицидная конц. в % по отношению	кишечной палочки	1	1	0,5	0,05	1	0,4	1	0,2	1	0,1	1	0,04
	золотистого стафилококка	1	10	5	0,2	1	0,8	1	0,5	1	0,2	3	0,05

Наблюдения показали, что в опытах *in vitro* при воздействии на иксодовых клещей *Rhipicephalus bursa* целесообразно исходить из десятиминутной экспозиции. При этих условиях все амины убивали клещей уже в концентрации меньше 1%, а соли только в концентрации 1—4%. Из аминов наиболее активен препарат с радикалом—CH₂—CHCl—CCl₂—CH₃ (0,2%), на втором месте с радикалом—CH₂—CCl₂—CCl₂—CH₃ (0,4%) и значительно менее активен с радикалом—CH₂—CCl=CCl—CH₃ (0,8%).

Для получения такого же действия солей требуется концентрация их более высокая, чем аминов.

Бактерицидность также проверялась *in vitro* по принципу стандартизации дезинфицирующих веществ. Наиболее закономерно вещества влияли при двадцатиминутной экспозиции.

Бактерицидность большинства солей в отношении кишечной палочки оказалась значительно выше, чем аминов. Так, например, иодистоводородные соли оказались активнее соответствующих аминов в 5, 20 и 25 раз. Бактерицидность хлористоводородных солей с радикалом—CH₂—CHCl—CCl₂—CH₃ выше соответствующего амина в 10 раз, с радикалом—CH₂—CCl₂—CCl₂—CH₃ только в 4 раза, а с радикалом—CH₂—CCl=CCl—CH₃ была такой же, как у амина. Из бромистоводородных солей активность выше только у соединения с радикалом—CH₂—CCl=CCl—CH₃, а у остальных такая же, как у соответствующих аминов.

Бактерицидность аминов была сходной как в отношении золотистого стафилококка, так и в отношении кишечной палочки. Актив-

ность солей менялась резко и притом в разных направлениях. Закономерно, хотя и в разной степени, повышалась бактерицидность иодистоводородных солей. Бактерицидность в отношении стафилококка хлористоводородной соли с радикалом $\text{—CH}_2\text{—CHCl—CCl}_2\text{—CH}_3$ выше соответствующего амина в 5 раз, с радикалом $\text{—CH}_2\text{—CCl}_2\text{—CCl}_2\text{—CH}_3$ только в 1,1 раз, а с радикалом $\text{—CH}_2\text{—CCl=CCl—CH}_3$ ниже в 10 раз.

Выводы. 1. Хлорирование солей 1-диметиламино-3-хлорбутена-2 и 1-диметиламинобутина-2 протекает совершенно гладко и приводит к образованию продуктов присоединения хлора по месту кратной связи.

2. Присоединение первой молекулы хлора к 1-диметиламинобутину-2 протекает значительно быстрее, чем второй.

3. Дегидрохлорирование 1-диметиламино-2, 3, 3-трихлорбутана спиртовой щелочью приводит к образованию 1-диметиламино-2, 3-дихлорбутена-2.

4. 1-диметиламино-2, 3, 3-трихлорбутан описывается впервые.

5. Все препараты действуют на организм местно и резорбтивно; вначале активируют функциональную деятельность, а затем подавляют ее.

6. Активирующее влияние наиболее ярко выражено у солей, в особенности бромистоводородных и хлористоводородных.

7. Из аминов при резорбтивном действии наиболее токсичны соединения с радикалом $\text{—CH}_2\text{—CCl}_2\text{—CCl}_2\text{—CH}_3$, а по месту контакта с тканями соединения с радикалом $\text{—CH}_2\text{—CCl=CCl—CH}_3$. Соли в 2—3 раза менее ядовиты, чем соответствующий амин, хлористоводородные соли более токсичны, чем иодистоводородные и бромистоводородные.

8. Наибольший практический интерес, по полученным данным, представляет активация дыхания и повышение температуры солями аминов, местноанестезирующее действие $(\text{CH}_3)_2\text{N—CH}_2\text{—CHCl—CCl}_2\text{—CH}_3\cdot\text{HCl}$, а также акарицидное действие отдельных аминов и бактерицидное действие их солей.

Химический институт
Академии наук Армянской ССР
Московская ветеринарная академия

Ա. Թ. ԲԱԲԱՅԱՆ, Ի. Ե. ՄԱՋԳՈՎ, Ա. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ ԵՎ Մ. Գ. ՎԱՇԿԻՆ

**Բազմափափուկ ազդիկալ պարունակող մի քանի ամֆինների
եվ նրանց հալոգենաջրածնական սղերի սինթեզը
ու ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունը**

Նոր զեղորայքի և ֆիզիոլոգիայի առաջին շրջանի որոնման ապարեզում նմանությամբ սղերունքը մեծ դեր է կատարում, իսկալի կուտակված մեծաքանակ փորձնական տվյալները ցույց են տալիս, թե ինչպես հաճախ կառուցվածքով ու բաղադրությամբ իրար շատ մոտ միացությունները բոլորովին տարբեր ազդեցություն են դրոժում օրգա-

նիդմի վրա և ընդհանրապես. միանման ներգործություն են ունենում այնպիսի միացություններ, որոնք ոչ բաղադրությամբ, ոչ էլ կառուցվածքով նման չեն միմյանց:

Այս պատճառով նմանության սկզբունքով կատարվող հետազոտությունների հետևելուց լիովին արդարացնում է իրեն նաև բոլորովին պատահական միացությունների ուսումնասիրությունը:

Մենք անհրաժեշտ ենք համարում բաղադրանքի դադիկալ պարունակող ամինների ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությամբ զբաղվել նաև այն պատճառով, որ այդ միացություններից մի քանիսը կիրառվելու են քիմիական արդյունաբերության մեջ:

Ներկա հոդվածը նվիրված է 1-դիմեթիլամինո-2, 3, 3-տրիքլորթթանի (I), 1-դիմեթիլամինո-2, 3-դիքլորթթան-2-ի (II), 1-դիմեթիլամինո-2, 2, 3, 3-տետրաքլորթթանի (III), ինչպես նաև նրանց հալոգենաջրածնական աղերի ստացման ու ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությանը:

Նշված ամինները սինթեզվել են համապատասխան չհաջեցած ամինների քլոր-ջրածնական աղերի քլորոսցմամբ, համաձայն բերված սխեմայի:

Յուրյց է տրված, որ շնորհիվ դիալիլամինո խմբի առկայության հիշյալ աղերի քլորացումը ջրային լուծույթում ընթանում է միանգամայն կանոնավոր և հանգեցնում է համապատասխան քլորածանցյալներին:

Ստացված ամիններն ելքերը, ինչպես նաև ֆիզիկո-քիմիական հատկությունները բերված են № 1 աղյուսակում:

Ֆարմակոլոգիական հատկությունները ցույց տվեցին, որ ստացված ամինները և նրանց քլոր-բրոմ և յոդ-ջրածնական աղերը, ինչպես տեղական (№ 4 աղյուսակ), այնպես էլ ընդհանուր ակտիվ ազդեցություն են գործում օրգանիզմի վրա: Մինիմալ ազդեցիկ, մաքսիմալ ոչ մահացու և մինիմալ մահացու դոզաները բերված են № 2 աղյուսակում:

Սկզբում նրանք ակտիվացնում, ապա սահմանափակում են ֆունկցիոնալ գործունեությունը:

Ավելի ցայտուն ակտիվացնող ներգործություն են ունենում աղերը:

Ընդհանուր ներգործության առումով ամենից տոքսիկ են— $\text{CH}_2\text{—CCl}_2\text{—CCl}_2\text{—CH}_2$, իսկ հյուսվածքի հետ անմիջական շփման տեղի վրա թողած ներգործությամբ— $\text{CH}_2\text{—CCl=CCl—CH}_3$ դադիկալ ունեցող միացությունները:

Աղերը 2—3 անգամ պակաս թունավոր են քան համապատասխան ամինները:

Այս միացությունների ներգործությունը հյուսվածքների վրա տարբեր է, նվազելով հետևյալ հաջորդականությամբ՝ կենտրոնական նյարդային համակարգություն, սիմպատիկ, պարասիմպատիկ և դրայական նյարդեր, սրտի նյարդա-մկանային ապարատ, աղիքա-ստամոքսային տրակտի հարթ մկանունք:

Ըստ ստացված տվյալների, ամենից ավելի պրակտիկ հետաքրքրություն է ներկայացնում շնչառության ակտիվացումն ու ջերմի բարձրացումը ամինների աղերից (№ 3 աղյուսակ), $(\text{CH}_3)_2\text{N—CH}_2\text{—CHCl—CCl}_2\text{—CH}_3$ -ի քլորաջրածնական աղի տեղական անեսթետիկ ազդեցությունը և ամինների ակարիցիդ ու աղերի բակտերիցիդ ազդեցությունը (№ 6 աղյուսակ):

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ И. Е. Мозгов и А. Т. Бабаян, «Фармакология и токсикология», 1, 35 (1957).
² М. Д. Львов, ЖРФХО, 16, 462 (1884); 17, 301 (1885); М. И. Шешуков, ЖРФХО, 16, 478 (1884); А. Хупотский и Н. Мариуце, ЖРФХО, 21, 431 (1889). ³ З. А. Погорельский, ЖРФХО, 36, 1129 (1904). ⁴ Д. В. Тищенко, ЖОХ, 8, 13, 1232 (1938).
⁵ Карозерс, Г. Берхет, J. Am. chem. Soc., 55, 1628 (1933). ⁶ А. Т. Бабаян, А. А. Григорян, ЖОХ, 26, 7, 1945 (1956).