

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

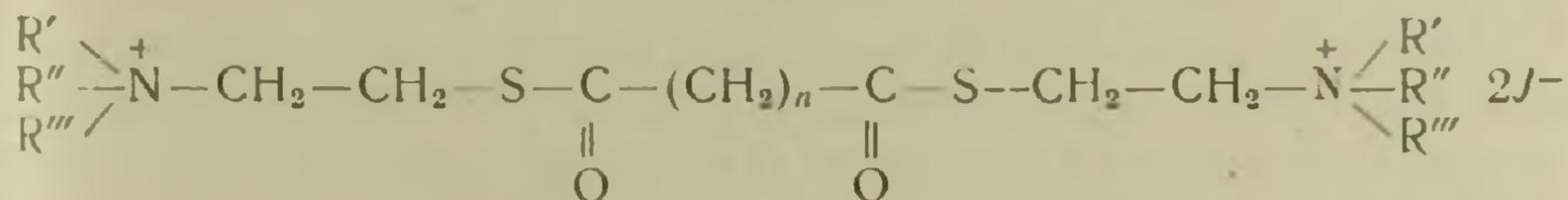
А. Л. Мнджоян, академик АН Армянской ССР, О. Л. Мнджоян и Н. А. Бабян

Исследование в области производных двухосновных карбоновых кислот

Сообщение XIX. Некоторые диалкиламиноэтиловые эфиры монотиоянтарной кислоты

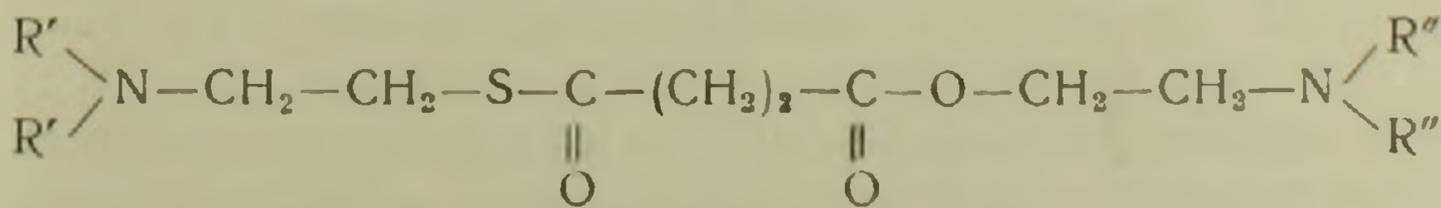
(Представлено 2. II. 1954)

Среди физиологически активных препаратов наблюдаются случаи, когда замена в структуре аминоэфиров эфиробразующего кислорода на серу и азот повышает, а подчас и удлиняет основное действие этих соединений. В связи с этим, по аналогии с предыдущими сериями кислородсодержащих аминоэфиров диметиламиноэтанола и других аминоспиртов, были синтезированы серусодержащие производные двухосновных карбоновых кислот (2)



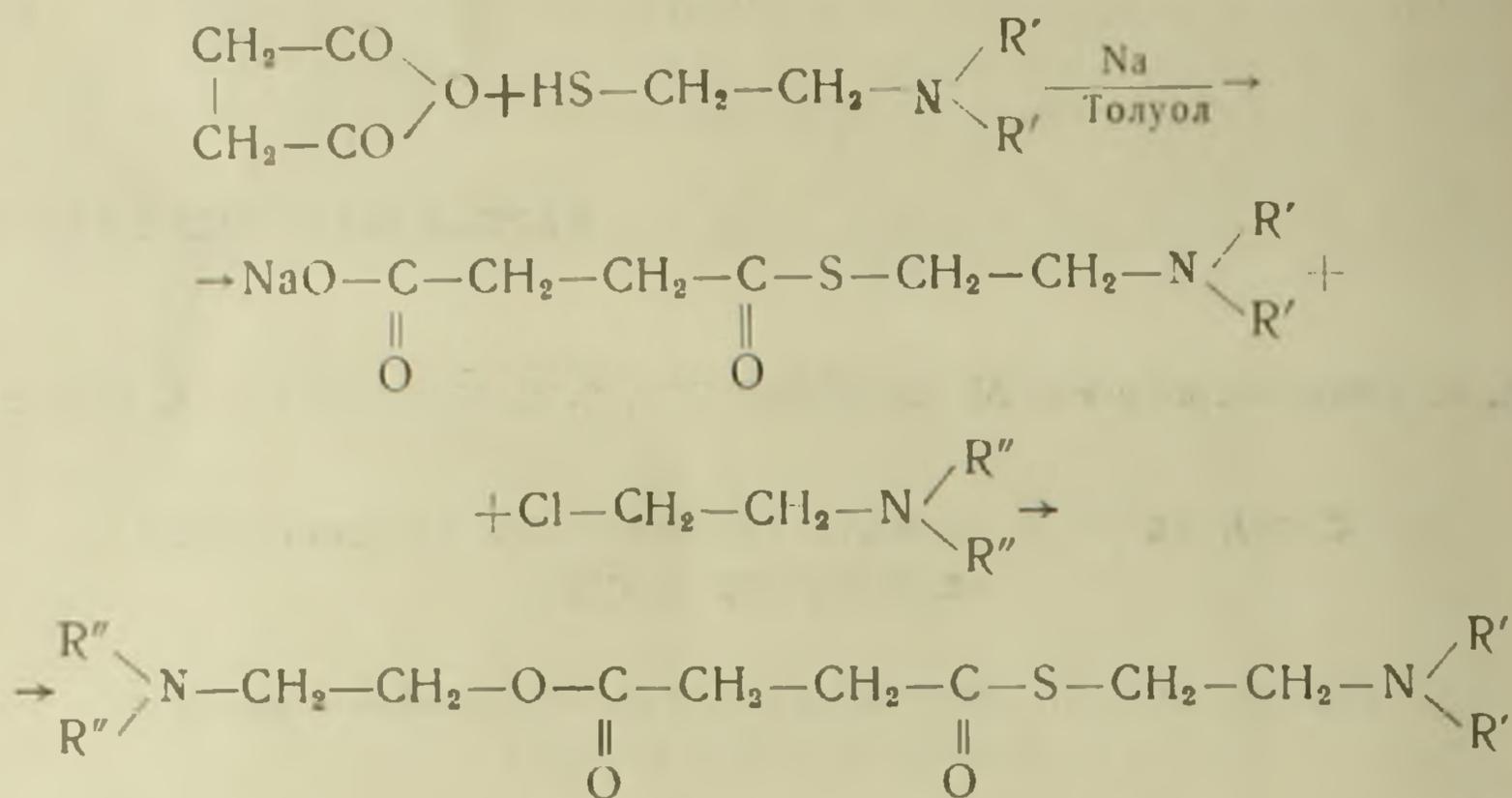
Однако фармакологические исследования показали, что серусодержащие аналоги по своей курареподобной активности намного уступают дитилину и другим его аналогам (3).

Это обстоятельство говорит о том, что не только расстояние между двумя четвертичными азотами является решающим моментом для курареподобной активности, но и другие факторы, вытекающие из состава и строения всей молекулы. Для более детального изучения этого вопроса нами были предприняты синтезы смешанных серу-и кислородсодержащих аминоэфиров с различными алкильными радикалами у азотов следующего общего строения:



Синтез указанных соединений нами был осуществлен взаимодействием диалкиламиноэтилхлоридов с натревой солью диалкилами-

ноэтантоловых моноэфиров янтарной кислоты по следующей общей схеме:

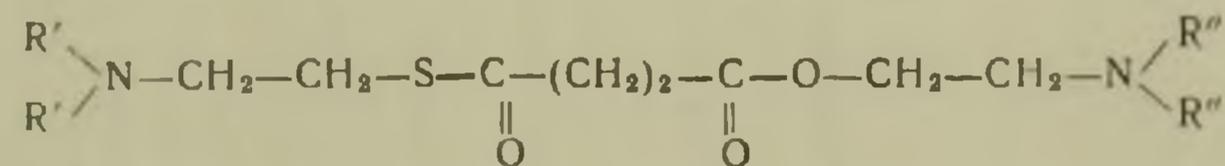


Полученные смешанные аминоэфиры представляют собой маслообразные жидкости, которые образуют четвертичные аммониевые соли, легко растворяющиеся в воде. Некоторые физико-химические константы этих аминоэфиров приведены в таблице. Анализы описанных соединений проведены в аналитическом отделе нашего института С. Н. Тонаканян.

Предварительные фармакологические исследования, которые были проведены в отделе фармакологии нашего института Н. Е. Акопян и на кафедре токсикологии 1-го Ленинградского медицинского института Р. С. Рыболовевым, показали, что при замене одного эфирного кислорода в дитилине серой активность полученного нового соединения не уступает дитилину. Подробные данные фармакологических исследований будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть. Диэтиламиноэтиловый эфир монодиэтиламиноэтилового тиоэфира янтарной кислоты. В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, механической мешалкой и капельной воронкой помещалось 75 мл абсолютного толуола и 2,25 г (0,09 г ат) металлического натрия. Энергичным перемешиванием при кипячении была приготовлена суспензия натрия в толуоле, к которой постепенно, через капельную воронку, прибавлялось 13 г (0,09 моля) диэтиламиноэтантола⁽³⁾.

К полученному натриевому производному тиоаминспирта прибавлялось постепенно 9,8 г (0,09 моля) янтарного ангидрида, смесь кипятилась в течение двух часов, затем добавлялся через капельную воронку раствор диэтиламиноэтилхлорида в толуоле. Для получения раствора диэтиламиноэтилхлорида 17 г хлористоводородной соли диэтиламиноэтилхлорида разлагалось 5 г едкого натра, растворенного в 10 мл воды, и водный раствор экстрагировался 100 мл толуола. Экстракт высушивался над поташом и прибавлялся к натривой соли.



R'	R''	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в м.м	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		Анализ в %								Температура плавления солей в °C			
								вычислено	найдено	C		H		N		S		хлор-гидрат	оксалат	иодметилат	иодэтилат
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено				
C ₂ H ₅	CH ₃	38,2	155—156	1	304,5	0,9752	1,4833	84,08	88,97	55,26	55,16	9,21	9,19	9,21	9,36	10,52	10,20	198—200	140—141	184—186	208—209
CH ₃	CH ₃	26,3	144—145	1	276,4	1,0456	1,4625	75,25	72,73	52,17	52,11	8,69	9,19	10,14	10,24	11,59	11,72	—	135—137	213—215	168—170
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	30,0	185—190	1	332,5	0,9812	1,4650	93,52	93,59	57,82	57,37	9,62	9,92	8,42	8,02	9,63	9,38	172—174	118—120	128—130	158—140
CH ₃	C ₂ H ₅	29,5	168—171	1	304,5	1,0007	1,4530	84,00	82,20	55,26	55,46	9,21	9,10	9,21	8,95	10,52	10,19	144—146	103—106	132—134	158—159

Смесь кипятилась в течение 5 часов. По охлаждении осадок хлористого натрия отфильтровывался. Из фильтрата отгонялся толуол, а остаток перегонялся в вакууме. Температура кипения 185—190 /1 мм. Выход 10 г или 30% теории.

Синтез диметиламиноэтиловых эфиров монодиметил- и диэтиламиноэтиловых тиоэфиров янтарной кислоты осуществлялся по вышеуказанному методу, только вместо диэтиламиноэтилхлорида в реакцию вводился диметиламиноэтилхлорид.

Выводы. 1. Взаимодействием диалкиламиноэтилхлоридов на натриевую соль диалкиламиноэтантоловых моноэфиров янтарной кислоты были получены диалкиламиноэтиловые эфиры монодиалкиламиноэтантоловых эфиров янтарной кислоты, а также их хлоргидраты и четвертичные аммониевые соли в среде абсолютного ацетона.

2. Данные фармакологических исследований говорят о том, что курареподобная активность дитилина сохраняется полностью при замене одного эфиробразующего кислорода на серу.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄԱՋՈՅԱՆ, Շ. Լ. ՄԱՋՈՅԱՆ ԵՎ Ն. Ա. ԲԱԲԻՅԱՆ

Հետազոտություններ կիլինդրանի կարբոնատրուների ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում XIX: Մոնոբիոսարքրվի մի բուսի դիալկիլամինոալկիլ կարբոնատրուները:

Ինչպես ցույց են տալիս ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների տվյալները, երկհիմքանի կարբոնատրուների ամինոթիոէսթերների չորրորդական ամոնիակային աղերն իրենց կուրարենման ազդեցություն, ինչպես ալտիլություն, այնպես էլ ազդեցության տեղություն տեսակետից, շատ ավելի նվազ են քան համապատասխան ամինոէսթերների չորրորդական աղերը:

Այս օրինաչափությունն ասում է այն մասին, որ կուրարենման ալտիլությունը փոփոխում է կախված ոչ միայն երկու չորրորդական ազոտների հեռավորությունից, այլ նաև ամբողջ մոլեկուլայի բաղադրությունից և նրա կառուցվածքից:

Նկատի ունենալով վերոհիշյալ տվյալները և նպատակ ունենալով ավելի մանրամասն ուսումնասիրել այս երևույթի հետ կապված օրինաչափությունները, ավելի ճշգրիտ հետևությունների հանդեպ տեսակետից, մեր կողմից սինթեզվել են միաժամանակ ծծումբ ու թթվածին պարունակող ամինոէսթերները և նրանց չորրորդական աղերը:

Ստացված միացությունների նախնական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների տվյալներն ասում են այն մասին, որ դիտվելի մոլեկուլայում էսթերային մեկ թթվածնի փոխարինումը ծծումբով զգալի փոփոխություններ չի առաջացնում նրա կուրարենման ազդեցության, ինչպես ալտիլության, այնպես էլ ազդեցության տեղություն տեսակետից:

Ֆարմակոլոգիական մանրամասն ուսումնասիրությունների տվյալները կհաղորդվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ Ա. Լ. Մնձջոյան, Օ. Լ. Մնձջոյան, Ն. Ա. Բաբիյան և Օ. Ե. Գասպարյան, ԴԱՆ ԱրմՍՍՐ, XX, 2, 49 (1955). ² Ա. Լ. Մնձջոյան, Օ. Լ. Մնձջոյան, Синтез дитилина и некоторых его аналогов, Ереван, 1957, стр. 23—25. ³ Р. О. Клинтон и др., J. Am. chem. Soc., 70, 950—5 (1948).