Доклады Академии наук СССР
1955. Том 103, № 2

ХИМИЯ

А. Д. КУЗОВКОВ, М. Д. МАШКОВСКИЙ, А. В. ДАНИЛОВА и Г. П. МЕНЬШИКОВ

СИНТЕЗЫ В РЯДУ ПСЕВДОГЕЛИОТРИДАНА И ГЕЛИОТРИДАНА

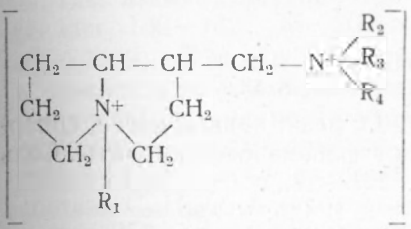
ПОЛУЧЕНИЕ КУРАРЕПОДОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

(Представлено академиком И. Н. Назаровым 21 II 1955)

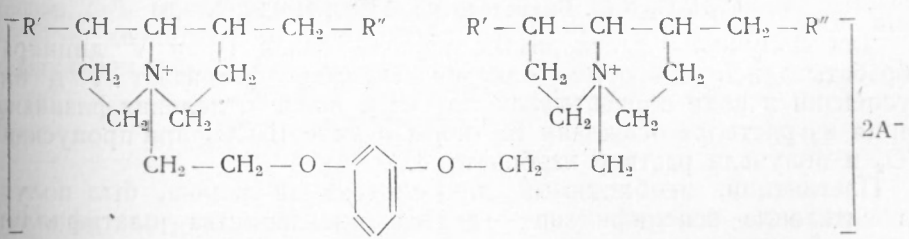
В поисках препаратов, обладающих действием кураре, нами были синтезированы две группы четвертичных аммониевых производных.

Соединения первой группы (I, II, III — производные псевдогелиотридана) содержат по 2 четвертичных атома азота, разделенных углеродной цепью из 3 атомов. Эти вещества, исследованные в виде их хлористых солей, выраженными курареподобными свойствами не обладают, но оказывают блокирующее действие на передачу нервных импульсов через ганглии вегетативного отдела нервной системы; одно из них, II, отличается от бромистого тетраэтиламмония большей интенсивностью и продолжительностью действия и большей избирательностью по отношению к симпатическим ганглиям.

Соединения второй группы (IV — производное псевдогелиотридана и V — производное гелиотридана), исследованные в виде их углекислых и хлористых солей, обладают характерным действием кураре. Соединение V в виде хлористой соли названо нами «диплацин» и предложено для практического применения [2] и уже широко используется в медицине в качестве заменителя *d*-тубокурарина хлорида.



I. $R_1 = R_2 = R_3 = -CH_3$, $R_4 = -CH_2 \cdot C_6H_5$.
II. $R_1 = R_2 = R_3 = -CH_3$, $R_4 = -(CH_2)_7CH_3$.
III. $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = -C_2H_5$.
IV. $R' = H$, $R'' = OH$.
V. $R' = R'' = OH$.



Для получения соединений первой группы соответствующие третичные амины [1] в спиртовом растворе кипятили с иодистыми алкилами; образовавшиеся при этом иодистые соли I, II и III не кристаллизовались. Продукты реакции были выделены в виде дипикратов, которые выпадали при добавлении к упаренной реакционной массе пикриновой кислоты и были перекристаллизованы из смеси спирта с ацетоном. Дипикраты были превращены в дикарбонаты путем обработки 20% H_2SO_4, отделения выпавшей пикриновой кислоты, удаления

из раствора SO_4''-ионов в виде $BaSO_4$ и избытка Ba''-ионов в виде $BaCO_3$ при насыщении CO_2. Дикарбонаты после упаривания раствора не кристаллизовались, их растворы были использованы для получения солей других кислот.

Из метилбензилпсевдогелиотридиламина и иодистого метила был получен иодистый I; дипикрат т. пл. 188—189,5°.

Найдено %: N 14,98; 15,16
$C_{18}H_{30}N_2 \cdot 2C_6H_2O_7N_3$. Вычислено %: N 15,33

Из метилоктилпсевдогелиотридиламина и иодистого метила был получен иодистый II; дипикрат т. пл. 135—136°.

Найдено %: N 14,98; 14,91
$C_{19}H_{40}N_2 \cdot 2C_6H_2O_7N_3$. Вычислено %: N 14,89

Дисалицилат т. пл. в запаянном капилляре 93—94,5° (из абсолютного эфира — сухого ацетона) — вещество сильно гигроскопично.

Найдено %: N 4,76
$C_{19}H_{40}N_2 \cdot 2C_7H_5O_3$. Вычислено %: N 4,91

Из диэтилпсевдогелиотридиламина и иодистого этила получен иодистый III; дипикрат т. пл. 169—170°.

Для получения соединений второй группы использована выявленная нами способность 1,3-ди-β-бромэтоксибензола ([3]) ($Br \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot OCH_2CH_2Br$) легко присоединяться к третичным аминам с образованием бис-аммониевых производных; в наших опытах эта реакция заканчивалась при кипячении компонентов в спиртовом растворе в течение 2—3 час. Из трахелантамидина — аминоспирта алкалоида трахелантамина ([4]) и 1,3-ди-β-бромэтоксибензола получен некристаллический бромистый IV. Продукт реакции выделен в виде дипикрата, перекристаллизованного из ацетона со спиртом, т. пл. 124—125°.

Найдено %: N 12,50; 12,68
$C_{26}H_{42}O_4N_2 \cdot 2C_6H_2O_7N_3$. Вычислено %: N 12,41

Из платинецина и 1,3-ди-β-бромэтоксибензола синтезирован бромистый V, который не кристаллизовался. Были получены: дипикрат V и дифлавианат.

Дипикрат V, т. пл. 136—137°.

Найдено %: N 11,96
$C_{26}H_{42}O_6N_2 \cdot 2C_6H_2O_7N_3$. Вычислено %: N 12,00

Дифлавианат выпадает при добавлении к реакционной массе, содержащей бромистый V, спиртового раствора флавиановой кислоты. Соль очищена кипячением со спиртом, т. пл. 221—222°.

Найдено %: C 50,5; H 4,95; N 7,90
$C_{46}H_{52}O_{22}N_6S_2$. Вычислено %: C 50,0; H 4,57; N 7,62

Для получения растворимых в воде солей IV и V дипикраты обрабатывались способом, описанным выше; флавианат V в виде суспензии в воде обрабатывали $Ba(OH)_2$, после отделения флавианата бария из раствора осаждали Ba''-ионы в виде $BaCO_3$ при пропускании CO_2 и получали раствор карбоната V.

Платинецин, необходимый для синтеза диплацина, был получен из алкалоида сенецифиллина — отхода производства платифиллина; для этой цели могут быть использованы и другие алкалоиды, являющиеся эфирами платинецина или ретронецина.

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С. Орджоникидзе

Поступило 11 I 1955

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] А. Д. Кузовков, Г. П. Меньшиков, ЖОХ, 21, 2245 (1951). [2] М. Д. Машковский, А. И. Брискин, Клинич. медицина, № 10, 74 (1952). [3] W. C. Wilson, R. Adams, J. Am. Chem. Soc., 45, 531 (1923). [4] Г. П. Меньшиков, Г. М. Бородина, ЖОХ, 11, 209 (1941); 15, 226 (1945); Г. П. Меньшиков, ЖОХ, 16, 1311 (1946); 17, 343 (1947).