

54
A 87

ТБИЛИССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

СМОЧ.

На правах рукописи

Р. Н. АХВЛЕДИАНИ

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИИ
НА ОСНОВЕ НЕКОТОРЫХ АРИЛАЛКАНОЛОВ
И ГАЛОИДЭФИРОВ

(072 — органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

ИЗДАТЕЛЬСТВО ТБИЛИССКОГО УНИВЕРСИТЕТА
ТБИЛИСИ 1968

21

СК

Работа выполнена в Институте физической и органической химии им. П. Г. Мелкишвили АН ГССР.

Научный руководитель — засл. деятель науки, доктор химических наук, проф. Р. М. Лагидзе.

Официальные оппоненты:

1. Доктор химических наук, проф. Н. Н. Суворов.
2. Доктор химических наук, проф. А. И. Ногаидели.

Ведущее научное учреждение — Институт физики полупроводниковых приборов.

Автореферат разослан «30» апреля 1968 г.

Защита диссертации состоится «1» мая 1968 г. на заседании Ученого совета химического факультета Тбилисского государственного университета.

Адрес: г. Тбилиси, просп. И. Чавчавадзе, 1, ТГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Тбилисского государственного университета.

Ученый секретарь — доц. Л. М. Сепиашвили.

Л. Сепиашвили

Центральная научная
БИБЛИОТЕКА
Академии наук Киргизской ССР

54
A87

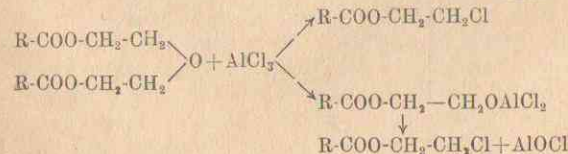
За последнее время четвертичные аммониевые соли, аминоктолы, некоторые меркаптосоединения и N,N-ди-(2-хлорэтил)аминопроизводные различных классов органических соединений находят все возрастающее применение как гербициды, стимуляторы роста растений, радиопротекторы, антидоты тяжелых металлов, противоопухолевые препараты, лекарственные средства борьбы против сердечно-сосудистых заболеваний, ингибиторы реакции полимеризации и т. д. Широкие перспективы их применения в промышленности, в медицинской практике, в сельском хозяйстве и в ряде других областей современного естествознания стимулируют необходимость развития научных исследований в области синтеза указанных соединений в целях получения новых, более эффективных и селективно действующих биологически активных веществ.

Для проведения исследований в этом направлении в настоящей работе исходными продуктами были использованы ранее синтезированные в нашей лаборатории β-арилбутанола, их сложные эфиры и различные производные, а также сложные эфиры некоторых моно- и дикарбоновых кислот β-хлорэтилового спирта.

Синтез четвертичных аммониевых солей: N,N-ди-(2-хлорэтил)аминов, жирноароматических аминоктолов и их производных проводился по общей схеме 1.

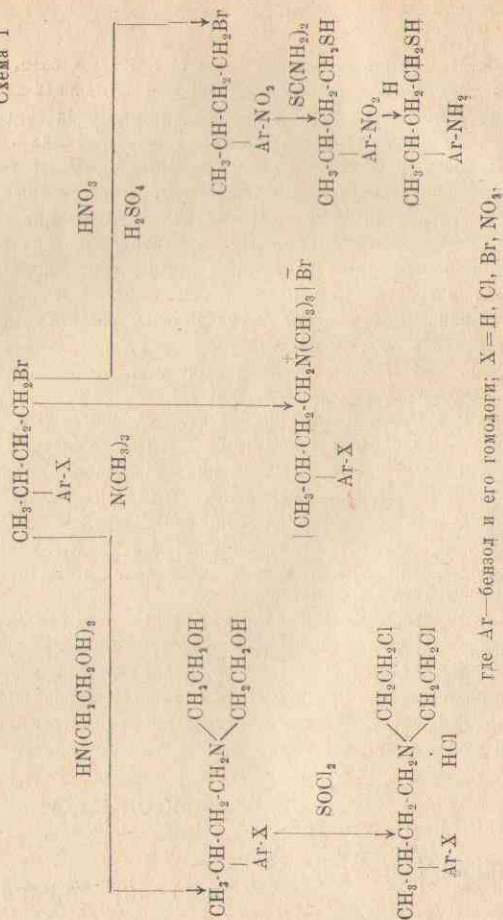
Нами разработан также новый простой способ синтеза сложных эфиров карбоновых кислот β-хлорэтилового спирта, сущность которого заключается в следующем: под действием хлористого алюминия происходит расщепление сложных эфиров дигликоля по схеме 2, и почти с количественными выходами образуются соответствующие эфиры β-хлорэтилового спирта.

Схема 2



3.

Схема 1



где Ar — бензол и его гомологи; X = H, Cl, Br, NO₂.

Некоторые меркаптосоединения были синтезированы на основе насыщенных и диеновых хлорэфиров, полученных ранее в нашей лаборатории взаимодействием хлористого алюминия с диацетатами 2,5-диметилгексин-3-диола-2,5 и бутандиолов -1,3 и -1,4.

В результате биологических испытаний, проведенных в различных медицинских учреждениях Советского Союза, установлено, что синтезированные нами соединения обладают разнообразной биологической активностью. Показано в частности, что N,N-ди-(2-хлорэтил)аминопроизводные аралканов обладают высокой противоопухолевой активностью, довольно широким спектром действия и в ряде случаев являются менее токсичными, чем аналогичные соединения, применяемые в настоящее время в химиотерапии злокачественных опухолей. Некоторые из синтезированных нами четвертичных аммониевых солей характеризуются отчетливо выраженной гипотензивной и спазмолитической активностью и в отдельных случаях обнаруживают также радиозащитные свойства.

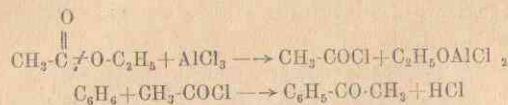
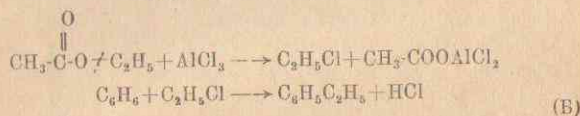
На основе указанных 3-арилбромбутанов нам удалось осуществить синтез аминотолов с NH₂- и SH-группами, расположенными в ароматическом ядре и в боковой цепочке соответственно, и показать возможность их пространственного сближения, позволяющего моделировать в какой-то мере структурные условия, характерные для вципальных аминотолов типа меркамина.

Работа изложена на 116 страницах машинописи и состоит из введения, трех глав, экспериментальной части, выводов и списка цитированной литературы, включающего 168 наименований.

I

В первой главе дается краткий обзор работ Дж. Порриса и Б. Стуржиса, Р. Артура, Л. И. Каштанова, Д. Н. Курсанова, А. Ф. Добрянского, Р. М. Лагидзе и других авторов, посвященных реакциям алкилирования ароматических углеводородов различными простыми и сложными эфирами одноатомных и многотомных спиртов в присутствии хлористого алюминия и изучению механизма этих реакций.

В результате проведенных в этом направлении исследований было показано, что при алкилировании бензола расщепление простых эфиров под действием хлористого алюминия происходит в соответствии с нижеприводимой схемой (А) с образованием галондалкилов. Расщепление же сложных эфиров, в зависимости от условий проведения реакции, протекает преимущественно в одном из двух возможных направлений: в сторону разрыва алкилксислородной или ацилксислородной связи (схема В)



При комнатной температуре и небольших количествах хлористого алюминия происходит разрыв этилксислородной связи и образуется только этилбензол. Когда реагирующие вещества брались в молярных соотношениях 0,5:3:1,2 и реакцию проводили в течение 12 часов при 100° Дж. Норрисом и Б. Стуржисом из продуктов реакции, кроме этилбензола, были выделены ацетофенон и диэтилкетифенон. Следовательно, разрыв алкил-ксислородной связи происходит легче, чем ацил-ксислородной, и поэтому при конденсации сложных эфиров с ароматическими углеводородами образуются главным образом продукты алкилирования.

На основании этих соображений Р. М. Лагидзе было высказано предположение, что при наличии в молекуле простой эфирной кислородной связи и сложноэфирной группировки действие хлористого алюминия преимущественно будет направлено на простую эфирную связь. В соответствии с этими представлениями в одной из ранее опубликованных работ им было пока-

зано, что под действием хлористого алюминия диацетат диэтиленгликоля количественно расщепляется по месту простой эфирной связи с образованием двух молекул β-хлорэтилацетата.

В настоящей работе мы распространили эту реакцию на многочисленные сложные эфиры моно- и дикарбоновых кислот диэтиленгликоля и триэтиленгликоля. Взаимодействием безводного хлористого алюминия со сложными эфирами диэтиленгликоля и пропиевой, масляной, валериановой, капроновой, энантовой, каприловой, пеларгоновой и каприновой кислот при 140—170° в течение 6—8 часов получены следующие сложные эфиры β-хлорэтилового спирта: β-хлорэтилпропионат (I), β-хлорэтилбутират (II), β-хлорэтилвалерианат (III), β-хлорэтилкапронат (IV), β-хлорэтилантанат (V), β-хлорэтилкаприлат (VI), β-хлорэтилантаргонат (VII) и β-хлорэтилкапринат (VIII) (см. табл. 1).

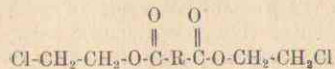
Таблица 1

№	Полученные соединения	Т. пл. Т. кип. (в мм рт. ст.) °C	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰
1	2	3	4	5
1	$\begin{array}{c} O \\ \\ C_6H_{13}-C-O-CH_2-CH_2Cl \end{array} \quad (V)$	63 (1,5—2)	1,4358	0,9871
2	$\begin{array}{c} O \\ \\ C_7H_{15}-C-O-CH_2-CH_2Cl \end{array} \quad (VI)$	80 (2)	1,4370	0,9650
3	$\begin{array}{c} O \\ \\ C_8H_{17}-C-O-CH_2-CH_2Cl \end{array} \quad (VII)$	108—109 (3)	1,4382	0,7485
4	$\begin{array}{c} O \\ \\ C_9H_{19}-C-O-CH_2-CH_2Cl \end{array} \quad (VIII)$	110 (3)	1,4484	0,6990

1	2	3	4	5
5	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{ClCH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_4 \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{ClCH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_4 \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$ (XI)	136-137 (2)	1.4750	1.1498
6	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{ClCH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_7 \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{ClCH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_7 \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$ (XII)	174-176 (2)	1.4690	1.1498
7	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{ClCH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_8 \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{ClCH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_8 \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$ (XIII)	37	—	—
8	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{C-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ (XIV)	93	—	—

1	2	3	4	5
9	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{C-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ (XV)	181 (2)	1.4735	1.1533
10	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_2\text{H}_7\text{-C-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \text{(XVI)} \end{array}$	57 (3)	1.4348	0.9231
11	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_4\text{H}_9\text{-C-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \text{(XVII)} \end{array}$	55 (1)	1.4375	0.9105
12	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_2\text{H}_{11}\text{-C-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \text{(XVIII)} \end{array}$	68 (1)	1.4406	0.9082
13	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_8\text{H}_{13}\text{-C-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \text{(XIX)} \end{array}$	81 (2)	1.4425	0.9068

Взаимодействием в тех же условиях хлористого алюминия с продуктами поликонденсации диэтиленгликоля с янтарной, глутаровой, адипиновой, азелаиновой, себадиновой, терефталевой кислотами получены соответствующие полные эфиры дикарбоновых кислот β-хлорэтилового спирта (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) и (XV) (см. табл. 1)

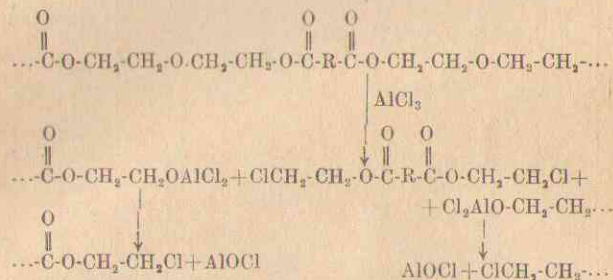


- (IX) R=-(CH₂)₂-
 (X) R=-(CH₂)₃-
 (XI) R=-(CH₂)₄-
 (XII) R=-(CH₂)₇-

- (XIII) R=-(CH₂)₈-
 (XIV) R=n-, C₆H₅<
 (XV) R=o-, C₆H₅<

Показано, что реакция в данном случае протекает так же, как и для эфиров монокарбоновых кислот—с расщеплением простой эфирной кислородной связи элементарных структурных звеньев полиэфира (см. схему 3).

Схема 3



Для подтверждения предложенной схемы осуществлен встречный синтез дихлорида (XIII) взаимодействием хлористого алюминия с продуктом поликонденсации триэтиленгликоля с себацовой кислотой. Наряду с бис-β-хлорэтилсебацатом из продуктов реакции выделен и идентифицирован 1,2-дихлорэтан.

В результате проведенных исследований экспериментально доказано, что реакция хлористого алюминия со сложными эфирами ди- и триэтиленгликолей носит общий характер и с успехом может быть применена для синтеза разнообразных сложных эфиров β-хлорэтилового спирта.

В диссертационной работе критически рассмотрены применяемые в настоящее время способы получения сложных эфиров β-хлорэтилового спирта и показано, что предложенный нами способ по сравнению с ними имеет ряд преимуществ. В частности, он легко осуществим, обеспечивает более высокие выходы целевых продуктов и дает возможность избежать применения сильнейших ядов, этиленхлоргидрина и окиси этилена.

II

Строение синтезированных нами хлорэфиров доказано на основании данных элементарного анализа и идентификацией в продуктах их омыления соответствующих карбоновых кислот.

Взаимодействием хлорэфиров (II), (III), (IV) и (V) с диэтиламино в работе осуществлен синтез соответствующих аминокпроиловых: N-диэтиламиноэтилбутирата (XVI), N-диэтиламиноэтилвалераната (XVII), N-диэтиламиноэтилпропаноата (XVIII) и N-диэтиламиноэтилпанатата (XIX), являющихся ближайшими структурными аналогами важнейших биологически активных веществ типа ацетилхолина, новокаина, дитилина и т. д.

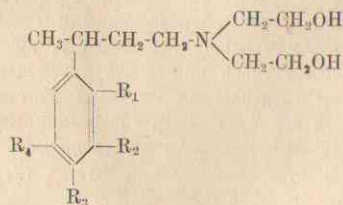
В настоящее время в области химиотерапии рака практически наиболее ценные результаты достигнуты на основе синтеза определенной группы веществ, объединяемых под названием „алкилирующие агенты“. Среди различных соединений этого типа особое внимание исследователей привлекают различные моно- и бифункциональные азотистые иприты, в которых в качестве фармакодинамических носителей использованы ароматические гетероциклы, ароматические конденсированные системы, аралканы и т. д. По имеющимся литературным данным, в этом отношении весьма перспективными оказались в частности N, N-ди-(2-хлорэтил)аминопроизводные аралканов. Отмечается, что в ряде случаев они менее токсичны и обладают более высоким терапевтическим индексом по сравнению с их алифатическими и ароматическими аналогами. Имеются указания, что аралкильные группировки активно взаимодействуют с некоторыми ферментными системами клеток (Л. Ф. Ларионов, У. Росс и др.).

Следует, однако, отметить, что поиски в области синтеза указанных соединений носили эпизодический характер и ограничивались главным образом изучением зависимости физиологической активности от количества метиленовых групп в боковой цепочке.

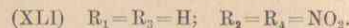
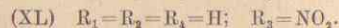
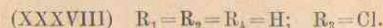
В этой связи представляется интересным для определенной группы жирноароматических N, N-ди-(2-хлорэтил)аминов изучение влияния различных заместителей в ядре и тонких структурных изменений на их противоопухолевую активность и обеспечение полученных таким путем результатов с данными

спектроскопических исследований. Для этой цели в настоящей работе осуществлен синтез определенной серии близких по структуре жирноароматических N, N-ди-(2-хлорэтил)аминов. Полученные нами предварительные данные позволяют предполагать, что накопление экспериментального материала и анализ спектроскопических характеристик даст возможность в будущем наметить более рациональные пути для отбора веществ с противомухоловой активностью из огромного числа органических соединений.

Синтез жирноароматических N, N-ди-(2-хлорэтил)аминов проведен в следующей последовательности: исходные ариалканоламы обработкой бромистоводородной кислотой в присутствии каталитических количеств H_2SO_4 были превращены в соответствующие жирноароматические бромиды: (XX), (XXI), (XXXII), (XXXIII), (XXXIV), (XXXV), (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII) и (XXXIX). Взаимодействием указанных бромидов с 70% водным раствором диэтанолamina в запаянных ампулах при 130—150° в течение 6—8 часов с хорошими выходами были получены N, N-ди-(оксипропил)амины: (XXX), (XXXI), (XXXII), (XXXIII), (XXXIV), (XXXV), (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII), (XXXIX), (XL) и (XLI).

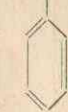
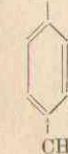


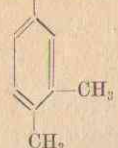
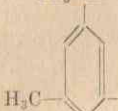
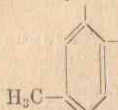
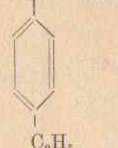
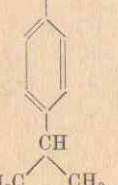
- (XXX) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$.
 (XXXI) $R_1=R_2=R_4=H$; $R_3=CH_3$.
 (XXXII) $R_1=R_4=H$; $R_2=R_3=CH_3$.
 (XXXIII) $R_1=R_3=H$; $R_2=R_4=CH_3$.
 (XXXIV) $R_2=R_3=H$; $R_1=R_4=CH_3$.
 (XXXV) $R_1=R_2=R_4=H$; $R_3=C_2H_5$.
 (XXXVI) $R_1=R_2=R_4=H$; $R_3=C_3H_7$.
 (XXXVII) $R_1=R_4=C_2H_5$; $R_2=R_3=H$.

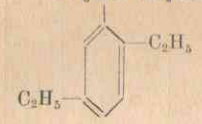
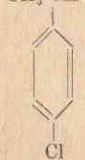
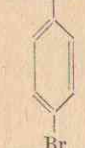
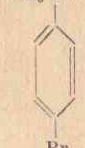
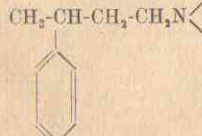



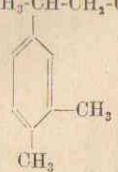
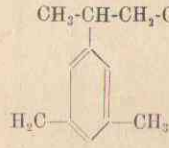
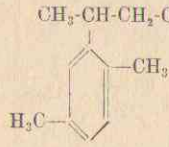
Хлорированием полученных таким путем N, N-ди-(2-оксипропил)аминов хлористым тионилем в бензоле или в хлороформе при 50—70° получены соответствующие N, N-ди-(2-хлорэтил)амины в виде хлоргидратов: 3-фенилбутил-N, N-ди-(2-хлорэтил)амин (XLII), 3-(п-толил)бутил-N, N-ди-(2-хлорэтил)амин (XLIII), 3-(о-ксилил)бутил-N, N-ди-(2-хлорэтил)амин (XLIV), 3-(м-ксилил)бутил-N, N-ди-(2-хлорэтил)амин (XLV), 3-(п-ксилил)бутил-N, N-ди-(2-хлорэтил)амин (XLVI), 3-(4'-этилфенил)бутил-N, N-ди-(2-хлорэтил)амин (XLVII), 3-(4'-изопропилфенил)бутил-N, N-ди-(2-хлорэтил)амин (XLVIII), 3-(п-диэтилфенил)бутил-N, N-ди-(2-хлорэтил)амин (XLIX), 3-(п-хлорфенил)бутил-N, N-ди-(2-хлорэтил)амин (L), 3-(п-бромфенил)бутил-N, N-ди-(2-хлорэтил)амин (LI) (см. табл. 2).


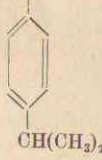
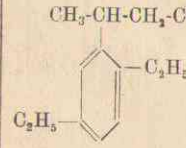

Таблица 2



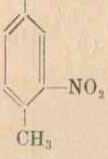

№	Полученные соединения	Т. пл.	n_D^{20}	d_4^{20}
		Т. кип. (в мм рт. ст.) °C		
1	2	3	4	5
1	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$  (XX)	70 (2)	1.5385	1.2684
2	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$  (XXI)	87 (2)	1.5954	1.2295


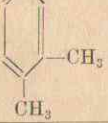
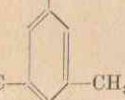
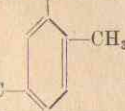

1	2	3	4	5
3	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$  (XXII)	88-89 (2)	1.5355	1.2055
4	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$  (XXIII)	82-83 (2)	1.5345	1.2014
5	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$  (XXIV)	90 (2)	1.5355	1.2081
6	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$  (XXV)	76-77 (2)	1.5329	1.2144
7	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$  (XXVI)	60-62 (1.5)	1.5326	1.1975

1	2	3	4	5
8	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$  (XXVII)	99-100 (2)	1.5256	1.1562
9	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$  (XXVIII)	70-71 (1)	1.5538	1.3726
10	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$  (LXXXVI)	99-100 (1)	1.5528	1.3458
11	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$  (XXIX)	91 (1)	1.5736	1.5784
12	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$  (XXX)	167-169 (2)	1.5250	1.0383

1	2	3	4	5
13	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$  <p style="text-align: center;">CH₃ (XXXI)</p>	166—167 (1.5)	1.5251	1.0292
14	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$  <p style="text-align: center;">CH₃ (XXXII)</p>	170 (1.5)	1.5265	1.0185
15	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$  <p style="text-align: center;">H₃C-CH₃ (XXXIII)</p>	175—176 (2)	1.5215	1.0116
16	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$  <p style="text-align: center;">H₃C-CH₃ (XXXIV)</p>	166—167 (2)	1.5268	1.0200

1	2	3	4	5
17	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$  <p style="text-align: center;">C₂H₅ (XXXV)</p>	166—167 (1.5)	1.5225	1.0234
18	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$  <p style="text-align: center;">CH(CH₃)₂ (XXXVI)</p>	157—159 (1.5)	1.5220	1.0196
19	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$  <p style="text-align: center;">C₂H₅ (XXXVII)</p>	192—194 (2)	1.5193	1.0072
20	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$  <p style="text-align: center;">Cl (XXXVIII)</p>	179—180 (1)	1.5385	1.1286

1	2	3	4	5
21	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$  <p style="text-align: center;">Br</p> <p style="text-align: right;">(XXXIX)</p>	197—198 (1)	1.5480	1.2816
22	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$  <p style="text-align: center;">NO₂</p> <p style="text-align: right;">(XL)</p>	240 (1)	1.5559	1.2500
23	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$  <p style="text-align: center;">NO₂</p> <p style="text-align: center;">CH₃</p> <p style="text-align: right;">(XLI)</p>	235—237 (1)	1.5494	1.1536
24	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{cases}$ <p style="text-align: center;">HCl</p>  <p style="text-align: right;">(XLII)</p>	60	—	—

1	2	3	4	5
25	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{cases}$ <p style="text-align: center;">HCl</p>  <p style="text-align: center;">CH₃</p> <p style="text-align: right;">(XLIII)</p>	118—119	—	—
26	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{cases}$ <p style="text-align: center;">HCl</p>  <p style="text-align: center;">CH₃</p> <p style="text-align: center;">CH₃</p> <p style="text-align: right;">(XLIV)</p>	104—105	—	—
27	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{cases}$ <p style="text-align: center;">HCl</p>  <p style="text-align: center;">H₃C</p> <p style="text-align: center;">CH₃</p> <p style="text-align: right;">(XLV)</p>	145—146	—	—
28	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{cases}$ <p style="text-align: center;">HCl</p>  <p style="text-align: center;">CH₃</p> <p style="text-align: center;">H₃C</p> <p style="text-align: right;">(XLVI)</p>	138—139	—	—
29	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{cases}$ <p style="text-align: center;">HCl</p>  <p style="text-align: center;">C₂H₅</p> <p style="text-align: right;">(XLVII)</p>	60—61	—	—

1	2	3	4	5
30	<p style="text-align: center;">(XLVIII)</p>	64—65	—	—
31	<p style="text-align: center;">(XLIX)</p>	105—106	—	—
32	<p style="text-align: center;">(L)</p>	104—105	—	—
33	<p style="text-align: center;">(LI)</p>	108—109	—	—

Довольно трудной задачей при этом оказалось выделение из продуктов реакции кристаллических хлоргидратов и их дальнейшая очистка. В результате многочисленных опытов нам удалось уточнить условия проведения реакции и выделения в чистом виде указанных хлоргидратов, что позволило увеличить выходы целевых продуктов до 60—70%.

По имеющимся данным, промежуточные продукты синтеза *N, N*-ди-(2-хлорэтил)аминов — *N, N*-ди-(2-оксиэтил)амины — представляют определенный интерес как пластификаторы полиамидов, полиуретанов, простых эфиров целлюлозы и т. д.

Данные спектроскопических исследований в ИК области света хорошо согласуются с предполагаемыми структурными формулами полученных нами *N, N*-ди-(2-хлорэтил)аминов.

В результате биологических испытаний, проведенных в Институте экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР и в Институте радиологии и онкологии Министерства здравоохранения Казахской ССР под руководством Л. Ф. Ларинова, а также в Институте экспериментальной и клинической хирургии Министерства здравоохранения ГССР под руководством К. Д. Эристави, установлено, что соединение (XLII) тормозит рост саркомы 37 на 54—60%, саркомы 298 — на 72%, опухоли Эрлиха — на 66,7%, меланомы Гардинга-Пасси — на 50—70%. Препарат (XLIII) тормозит рост саркомы 37 на 51—67%, саркомы 298 — на 52%, опухоли Эрлиха — на 75%. В отдельных случаях торможение роста опухолей для других препаратов (XLVI) и (XLVII) достигает 90 процентов. Сравнение этих веществ с сарколизинном дает следующую картину. Сарколизин тормозит рост саркомы 37 на 58—69%, опухоли Эрлиха — на 65%, меланомы Гардинга-Пасси — на 59%. Следует отметить, что некоторые из синтезированных нами *N, N*-ди-(2-хлорэтил)аминов менее токсичны, чем сарколизин. Показано существенное влияние природы, количества и положения заместителей в бензольном ядре на их противоопухолевую активность. Так, например, установлено, что введение алкильных групп в пара-положение по отношению к имеющемуся заместителю вызывает значительное увеличение противоопухолевой активности.

III

В третьей главе обсуждены результаты собственных экспериментов по синтезу четвертичных аммониевых солей, меркаптосоединений и аминотиолов на основе 3-арил-1-бромбутанов и ранее синтезированных в нашей лаборатории некоторых насыщенных и диеновых хлорфиров.

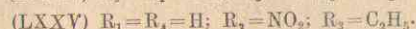
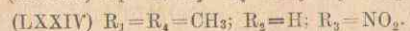
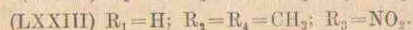
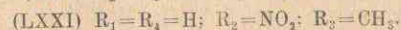
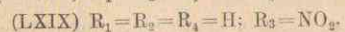
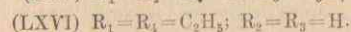
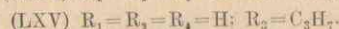
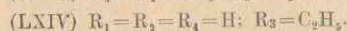
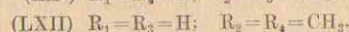
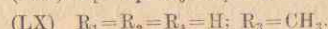
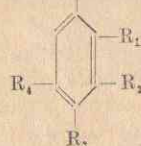
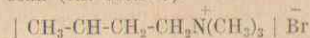
По данным ряда авторов (И. В. Хромов-Борисов, С. В. Аничков, И. Б. Симон, Т. Като, К. С. Вонг, А. Л. Боура и др.) четвертичные аммониевые соли с общей формулой $[(\text{Ar} - (\text{CH}_2)_n \text{NR}_1 \text{R}_2 \text{R}_3]^+ \bar{\text{X}}$ обладают выраженной физиологической активностью и находят применение в медицинской практике как ганглиоблокаторы, адренолитические вещества, антиаритмические и гипотензивные средства и др. Выявлены некоторые закономерности между химическим строением этих соединений и их физиологическим действием. Установлено, что длина и разветвленность боковой цепочки и характер алкильных заместителей у четвертичного атома азота существенно влияют на их биологическую активность и токсичность. Так, например, в работах Т. Като, К. С. Вонга, А. Л. Боура и др. показано, что при числе углеродных атомов в боковой цепочке от 1 до 3-х они проявляют холинергическую активность, в то время как соединения, содержащие 4—5 и более атомов углерода в боковой цепи, обнаруживают сильную адреналинергическую активность.

Однако до последнего времени недостаточное внимание уделялось вопросу влияния различных заместителей в ароматическом ядре на фармакологические свойства указанных веществ. Между тем, описанные в литературе отдельные факты показывают, что структурные изменения в ароматической части молекулы оказывают существенное влияние на физиологическую активность и тем самым создают предпосылки для изыскания новых, более эффективных лекарственных средств.

Исходя из этих соображений, в работе осуществлен синтез целого ряда жирноароматических четвертичных аммониевых солей, отличающихся природой, количеством и пространственным расположением заместителей в ароматическом ядре, и изучена их биологическая активность.

В качестве исходных продуктов были использованы жирно-

ароматические бромиды: (XX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) и их нитропроизводные: (LII), (LIII), (LIV), (LV), (LVI), (LVII) и (LVIII). Взаимодействием указанных бромидов с триметиламином при комнатной температуре получены соответствующие четвертичные аммониевые соли (см. табл. 3).



Строение полученных нами четвертичных аммониевых солей доказано на основании данных элементарного анализа, спектроскопических исследований и в ряде случаев результатов окисления.

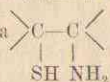
Биологические испытания указанных соединений, проведенные в Институте кардиологии Министерства здравоохранения

ГССР и на кафедре фармакологии Тбилисского государственного медицинского института, показали, что они, за исключением (LXVII), (LXVIII) и (LXX), понижают кровяное давление и одновременно оказывают положительное вазотропное влияние.

Соединения (LX), (LXIII), (LXXI) и (LXXIV) в дозах 2,5 мг/кг понижают кровяное давление в среднем на 40—60 мм ртутного столба при продолжительности гипотензивного действия 30—45 мин. С увеличением дозы препаратов глубина и интенсивность гипотензивного действия возрастает. Установлено, что понижение кровяного давления при введении препаратов (LX) и (LXIII) является результатом прямого угнетающего действия этих веществ на вазомоторные центры продолговатого мозга. Депрессорное действие препаратов (LXX) и (LXXIV) в основном периферического характера. В хронических опытах соединения (LX), (LXIII), (LXXI) и (LXXIV) предупреждают и снимают коронаростазу, вызванную питуитрином, а также экспериментальную аритмию, вызванную аконитином. Кроме того, указанные вещества увеличивают объемную скорость коронарного кровотока и амплитуду сердечных сокращений, не влияя при этом на ритм сердца.

Следует отметить, что введение алкильных заместителей в пара-положение заметно усиливает гипотензивную активность препаратов. Из изомерных аралкиламинов (LXXI), (LXXII) и (LXXIII), где в качестве ароматического партнера использованы о-, м- и п-ксилолы, наиболее эффективным оказался пара-изомер. Введение же хлора и брома в пара-положение фенильного радикала, а также введение двух нитро-групп совершенно лишает соединения гипотензивной активности; напротив, препараты (LXVI), (LXXVIII) и (LXX) проявляют выраженную прессорную активность.

В этой же главе обсуждены результаты наших исследований по синтезу некоторых меркаптосоединений и аминотиолов. Известно, что среди различных аминотиолов, применяемых в настоящее время в качестве защитных средств против вредного воздействия ионизирующей радиации, наиболее перспективными оказались соединения типа

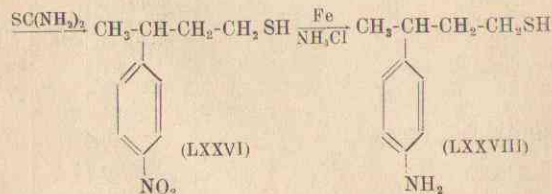
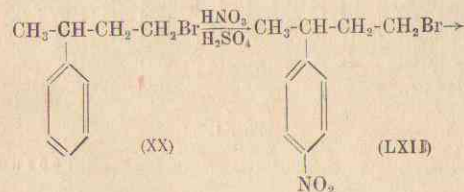


ными амино- и меркапто-группами (Ф. Ю. Рачинский, Л. Ч. Танк, Э. Бак и др.).

В настоящей работе мы задались целью на основе некоторых 3-арил-1-бромбутанов осуществить синтез аминотиолов, в которых NH₂- и SH-группы были бы расположены соответственно в ароматическом ядре и в боковой цепочке. На основании рассмотрения атомных моделей мы допускали возможность простейшего сближения амино- и меркапто-групп, позволяющего моделировать в какой-то мере структурные условия, характерные для вицинальных аминотиолов типа меркамина.

Синтез проводили по общей схеме 4.

Схема 4



Аналогичным путем из бромида (XXI) были синтезированы 3-(п-нитротолуил)-1-меркаптобутан (LXXVII) и 3-(п-аминотолуил)-1-меркаптобутан (LXXIX).

В полном соответствии с предполагаемой структурой в ИК-спектрах соединений (LXXVII) и (LXXIX) обнаружены характерные для меркаптогруппы и ароматического первичного амина полосы поглощения (2575, 2560 и 1310, 1295 см⁻¹ соответственно) (рис. 1).

В работе на основе 2,5-диметил-3-хлор-1-ацетоксигексана-2,4, 1-хлор-3-ацетоксибутана, 1-хлор-4-ацетоксибутана осуществлен синтез следующих меркаптанов и продуктов их ацети-

рования: 2,5-диметил-3-меркапто-4-ацетоксигексадиен-2,4 (LXXX), 1-меркапто-3-ацетоксибутан (LXXXI), 1-меркапто-4-ацетоксибутан (LXXXII), 2,5-диметил-3-ацетилацетио-4-ацетоксигексадиен-2,4 (LXXXIII), 1-ацетилацетио-3-ацетоксибутан (LXXXIV) и 1-ацетилацетио-4-ацетоксибутан (LXXXV).

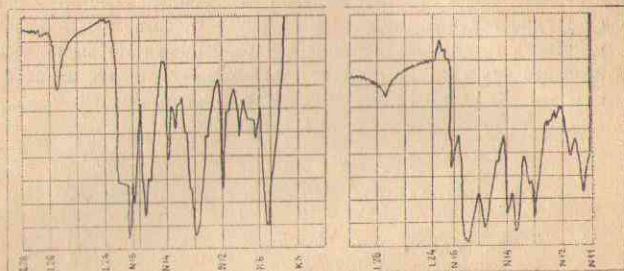
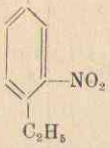


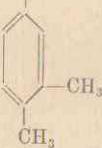
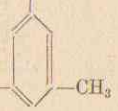


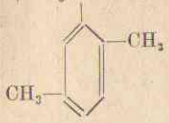
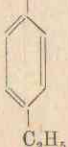
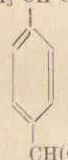
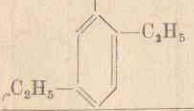
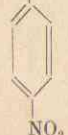
Рис. 1.

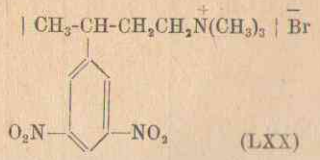
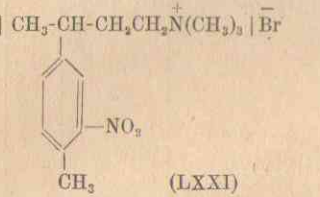
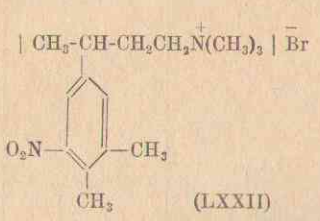
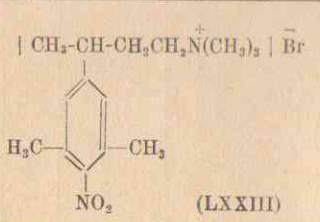
Таблица 3

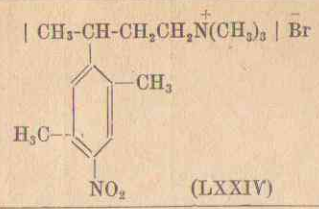
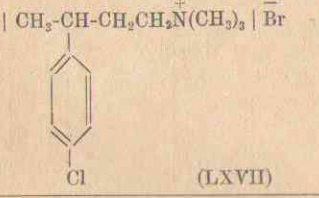
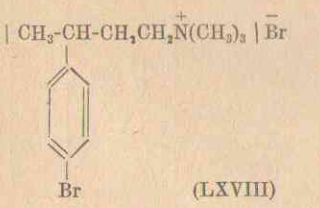
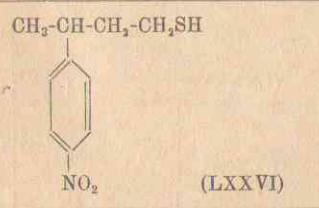
№	Полученные соединения	Т. пл. Т. кип. (в мм рт. ст.) °C	n_D^{20}	d_4^{20}
1	2	3	4	5
1	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$ (LIH)	128-130 (2)	1.5660	1.3900
2	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$ (LIH)	192-194 (2)	1.5800	1.5010

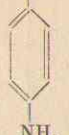
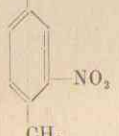
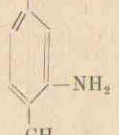
1	2	3	4	5
3	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$ (LIV)	133-134 (2)	1.5694	1.3729
4	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$ (LV)	124-125 (1)	1.5524	1.3495
5	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$ (LVI)	122-124 (1)	1.5515	1.3938
6	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$ (LVII)	125-126 (1)	1.5608	1.3609

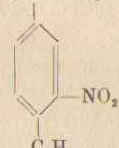
1	2	3	4	5
7	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$  C_2H_5 (LVIII)	132 (1)	1.5558	1.3517
8	$ \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \text{Br}^-$  (LIX)	156-157	-	-
9	$ \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \text{Br}^-$  CH_3 (LX)	124-125	-	-
10	$ \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \text{Br}^-$  CH_3 (LXI)	126-127	-	-
11	$ \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \text{Br}^-$  CH_3 (LXII)	193-194	-	-

1	2	3	4	5
12	$ \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \text{Br}^-$  CH_3 (LXIII)	158-159	-	-
13	$ \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \text{Br}^-$  C_2H_5 (LXIV)	144-145	-	-
14	$ \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \text{Br}^-$  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (LXV)	127-129	-	-
15	$ \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \text{Br}^-$  C_2H_5 (LXVI)	116-117	-	-
16	$ \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \text{Br}^-$  NO_2 (LXIX)	138-139	-	

1	2	3	4	5
17	$\left \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \right \text{Br}^-$  <p style="text-align: center;">(LXX)</p>	184-185	—	—
18	$\left \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \right \text{Br}^-$  <p style="text-align: center;">(LXXI)</p>	173-174	—	—
19	$\left \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \right \text{Br}^-$  <p style="text-align: center;">(LXXII)</p>	210-211	—	—
20	$\left \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \right \text{Br}^-$  <p style="text-align: center;">(LXXIII)</p>	243	—	—

1	2	3	4	5
21	$\left \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \right \text{Br}^-$  <p style="text-align: center;">(LXXIV)</p>	236-237	—	—
22	$\left \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \right \text{Br}^-$  <p style="text-align: center;">(LXXVII)</p>	124	—	—
23	$\left \text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \right \text{Br}^-$  <p style="text-align: center;">(LXXVIII)</p>	159-160	—	—
24	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{SH}$  <p style="text-align: center;">(LXXVI)</p>	133 (1-2)	1.5707	1.1621

1	2	3	4	5
25	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{SH}$  (LXXVIII)	116 (1-2)	1.5812	1.0630
26	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{SH}$  (LXXVII)	134 (1-2)	1.5652	1.1419
27	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{SH}$  (LXXIX)	119-121 (1-2)	1.5844	1.0901
28	$\text{CH}_3\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{SH})=\text{C}(\text{COCH}_3)=\text{C-CH}_3$ (LXXX)	68 (2)	1.4975	1.0028
29	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_3$ $\text{OCOCH}_3 \quad \text{SH}$ (LXXXI)	48-49 (2-3)	1.4800	1.0729
30	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ $\text{OCOCH}_3 \quad \text{SH}$ (LXXXII)	52 (2-3)	1.4825	1.0572

1	2	3	4	5
31	$\text{CH}_3\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H}_3\text{COCO})=\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C-CH}_3$ SCOCH_3 (LXXXIII)	60-61 (2-3)	1.4725	1.0347
32	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_3$ $\text{OCOCH}_3 \quad \text{SCOCH}_3$ (LXXXIV)	40-41 (2-3)	1.4645	1.0565
33	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ $\text{OCOCH}_3 \quad \text{SCOCH}_3$ (LXXXV)	44-45 (2-3)	1.4615	1.0540
34	$[\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3] \text{Br}^-$  (LXXV)	244	—	—

Выводы

1. Разработан новый, простой общий способ синтеза сложных эфиров β-хлорэтилового спирта взаимодействием безводного хлористого алюминия со сложными эфирами диэтиленгликоля, триэтиленгликоля, а также с продуктами их поликонденсации с двухосновными карбоновыми кислотами.

2. Обсужден механизм этой реакции. Показано, что под действием хлористого алюминия происходит расщепление простой эфирной кислородной связи и почти с количественными выходами образуются две молекулы соответствующих сложных эфиров β-хлорэтилового спирта.

3. Показано, что при подборе соответствующих растворителей указанная реакция с успехом может быть применена для изучения строения сложных природных и синтетических органических соединений, содержащих наряду со сложноефирными группировками кислородные мостики простых эфиров.

4. Показаны широкие возможности использования синтеза-

рованных таким путем хлорэфиров для получения ацетилхолина, новокаина и их многочисленных аналогов.

5. Взаимодействием бутирата, валерианата, капроната и энантата β -хлорэтилового спирта с диэтиламиноом получены соответствующие аминопроизводные $R-COO-CH_2-CH_2N(C_2H_5)_2$, которые являются аналогами важнейших биологически активных веществ типа новокаина.

6. Предложен новый препаративный путь синтеза 3-арил-1-бромбутанов и их бром-, хлор- и нитропроизводных. Показано, что они могут служить в качестве "заготовок" для осуществления синтеза разнообразных биологически активных соединений.

7. На основе указанных 3-арил-1-бромбутанов получены и подробно охарактеризованы соответствующие N,N -ди-(2-оксипиридин)амино- и N,N -ди-(2-хлорэтил)аминопроизводные; всего 22 новых соединения.

8. В результате биологических испытаний, проведенных в различных медицинских учреждениях Советского Союза, установлено, что синтезированные нами N,N -ди-(2-хлорэтил)амины обладают высокой противоопухолевой активностью, довольно широким спектром действия и являются менее токсичными по сравнению с некоторыми применяемыми в настоящее время в медицинской практике аналогичными препаратами. Показано, что в отдельных случаях наблюдается полное рассасывание опухолей и по отношению к определенным штаммам торможение роста опухолей достигает 90% и выше.

9. Показано существенное влияние природы, количества и положения заместителей в ароматическом ядре на противоопухолевую активность N,N -ди-(2-хлорэтил)аминов.

10. Осуществлен синтез 17 новых соединений типа бромистого триметил-(3-фенилбутил)аммония, а также их бром-, хлор- и нитропроизводных.

11. Показано, что некоторые из указанных соединений обнаруживают отчетливо выраженную гипотензивную и спазмолитическую активность. Они понижают кровяное давление в среднем на 40—60 мм ртутного столба, оказывают положительное инотропное влияние и одновременно увеличивают объемную скорость коронарного кровотока на 50—60%.

12. Установлено, что соединения (LXVI) и (LXXI) препятствуют и снимают нарушение ритма, вызванное аконитином.

13. На основе 3-арил-1-бромбутанов осуществлен синтез жирноароматических аминотиолов с SH- и NH_2 -группами, расположенными соответственно в боковой цепочке и в ароматическом ядре.

14. На основании рассмотрения атомных моделей высказано предположение о возможности пространственного сближения амино- и меркаптогрупп в соединениях (LXXVIII) и (LXXIX) и тем самым моделирования в какой-то степени структурных условий, свойственных вивинальным аминотиолоам типа меркамина.

15. Получено 80 новых соединений, представляющих интерес для медицинской практики, биологии, сельского хозяйства и некоторых областей химической промышленности.

Основные положения работы были доложены на совещании по химии природных и синтетических физиологически активных веществ (Ереван, 1965), на XII научно-технической конференции аспирантов и молодых научных работников Грузинского политехнического института им. В. И. Ленина (Тбилиси, 1966) и опубликованы в статьях:

1. Р. М. Лагидзе, Р. Н. Ахведиани. Сообщ. АН ГССР, 31, 3, 577 (1963)
2. Р. М. Лагидзе, А. И. Двалишвили, Р. Н. Ахведиани. Сообщ. АН ГССР, 41, 2, 229 (1966)
3. Р. М. Лагидзе, Р. Н. Ахведиани. Сообщ. АН ГССР, 41, 3, 573 (1966)
4. Р. Н. Ахведиани, А. И. Двалишвили, И. Г. Абесадзе, Р. М. Лагидзе. Сообщ. АН ГССР, 43, 2, 343 (1966)
5. Р. М. Лагидзе, Р. Н. Ахведиани, А. И. Двалишвили. Сообщ. АН ГССР, 49, 3, 567 (1968)
6. Р. М. Лагидзе, Р. Н. Ахведиани. Авт. свидетельство СССР № 178864 от 15. VI. 1964 г. Бюлл. изобр. и тов. зн. № 3, 21, (1966)
7. Р. М. Лагидзе, М. А. Рамишвили, И. Г. Абесадзе, Д. Г. Чавчавадзе, Р. Н. Ахведиани. Авт. свидетельство СССР № 185341 от 18. VI. 1964 г. Бюлл. изобр. и тов. зн. № 17, 21 (1966)

რევაზ ნიკოლოზის ძე ახვლედიანი
გამოკვლევები ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების
სინთეზის დარგში ზოგიერთი არილალკანოლების
და ჰალოიდთერაპის საფუძველზე

(რუსულ ენაზე)

თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა

თბილისი — 1968

Подписано в печать 27. IV. 1968

Формат бумаги 60×90

Печатных листов 2,25

Уч.-изд. листов 1,62

Заказ 808

УД 06690

Тираж 180

თბილისის უნივერსიტეტის სტამბა, თბილისი, ძ. ჭავჭავაძის პროსპექტი, 1.
Типография Тбилисского университета, Тбилиси, пр. И. Чавчавадзе, 1.