

А. Л. Миджоян, Г. Т. Татевосян и С. П. Экмекджян

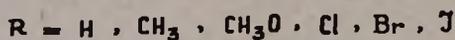
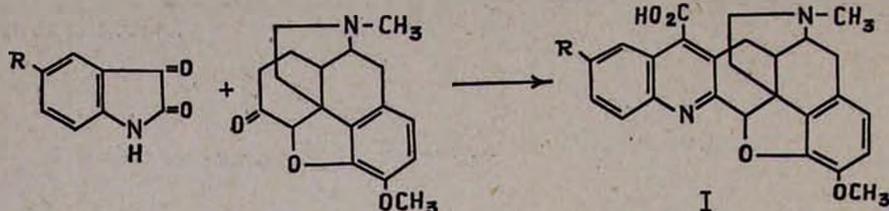
Производные морфина

Сообщение I. Замещенные 3-метокси-4,5-эпокси-6,7-(4'-карбоксо-2',3'-хинолино)-N-метилморфинаны

Наряду с алкалоидом морфином, в медицинской практике нашли применение его многочисленные производные, содержащие тот же углеродный скелет и получаемые путем структурных изменений, вносимых за счет гидроксильных групп, находящихся в положениях 3 и 6, а также путем изменения степени ненасыщенности бокового гидроароматического кольца. Несмотря на значительную вариацию свойств в ряду этих производных, все они в биологическом отношении являются родственными веществами, что, по-видимому, объясняется сохранением в их молекулах общей циклической системы морфина. Наиболее характерной фармакологической особенностью этих соединений является их анальгетическая активность, к которой в случае простых эфиров морфина прибавляется и действие на кашлевой центр.

Структурные изменения, производимые за счет циклической системы морфина, приводят к гораздо более глубоким изменениям свойств, как это показывает общеизвестный пример превращения морфина в апоморфин, сопровождаемого полным исчезновением анальгетических свойств и появлением возбуждающего действия на центральную нервную систему и, в частности, на рвотный центр.

Мало изучены те производные морфина, в молекулах которых циклическое ядро морфина конденсировано с другими карбоциклическими и гетероциклическими ядрами и, следовательно, является частью более сложной циклической системы. Такого рода производными морфина являются соединения (I), содержащие новую многоядерную систему 4,5-эпокси-6,7-(2',3'-хинолино)морфинана. В молекулах этих соединений имеется, с одной стороны, циклический скелет алкалоидов морфинового ряда, сохранивший все функции дигидрокодеина, за исключением гидроксильной группы в положении 6 (удаление которой, согласно литературным данным [1], не приводит к снижению анальгетической активности), а с другой стороны—хинолиновое кольцо, входящее в состав алкалоидов хинной корки, в частности цинхонина ((R=H) и хинина (R=CH₃O):



Следует ожидать, что сочетание циклических ядер цинхониновой кислоты и дигидрокодеина приведет к коренному изменению физиологических свойств последнего.

Соединения (I) синтезировались по реакции Пфизингера — конденсацией изатина и 5-замещенных изатинов с дигидрокодеином в щелочной среде. Течение этой реакции, как известно, сильно зависит от пространственных факторов; Бью-Хой и сотрудники недавно показали [2], что выходы продуктов конденсации изатина с циклогексанонами и циклопентанонами, метилированными и этилированными в α -положении к карбонильной группе, значительно ниже выходов, получаемых с незамещенными кетонами, а при увеличении замещающего радикала до *n*-пропила и выше конденсация вообще не имеет места.

Несмотря на то, что в молекуле дигидрокодеинона имеется заместитель в α -положении к карбонильной группе, этот кетон легко конденсируется с замещенными изатинами, и выходы продуктов конденсации в большинстве случаев составляют около 80%. Этот результат следует объяснить не только малыми размерами заместителя, но и тем, что связь атома кислорода с ароматическим ядром пространственно отдаляет его от карбонильной группы.

Подобно цинхониновой кислоте, соединения (I) трудно растворимы в обычных органических растворителях, но в большей или меньшей мере растворяются в пиридине.

На рисунке 1 показаны снятые Хажакяном и Мушегяном кривые поглощения I ($R=CH_3$ и CH_3O) в ультрафиолетовой области. Как видно из рисунка, кривая поглощения I ($R=CH_3O, \dots$) заметно смещена в сторону длинных волн; максимум этой кривой, соответствующий несколько менее интенсивному поглощению, отстоит от максимума кривой поглощения I ($R=CH_3, \dots$) примерно на 9 м μ .

Такое смещение кривых поглощения, наблюдавшееся и в других случаях [3], объясняется, по-видимому, статическим эффектом сопряжения; метоксильная группа вызывает смещение электронной плотности, в результате которого ароматическая система связей в некоторой степени приобретает характер хиноидной системы:

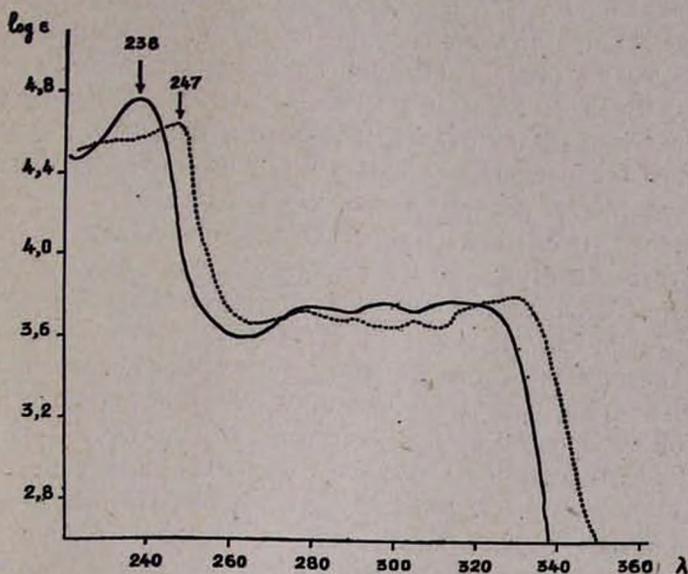
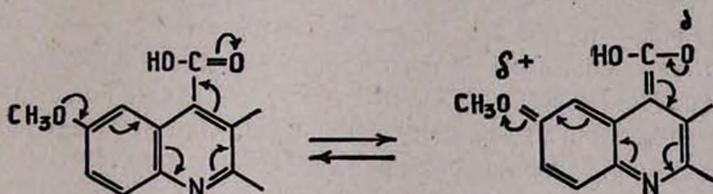


Рис. 1.



Соединения (I), являясь двухкислотными основаниями, образуют дихлоргидраты, умеренно растворимые в воде.

Элементарные анализы выполнены в аналитической лаборатории нашего института Тонакян и Мегроян.

Результаты биологического исследования описанных соединений будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Исходный дигидрокодеинон (т. пл. 194—196°) получен каталитическим диспропорционированием кодеина над палладиевой чернью [4].

5-Метил- и 5-метоксиизатины приготовлены по общему способу получения изатинов [5] — конденсацией *p*-толуидина и, соответственно, *p*-аниидина с хлоральгидратом и солянокислым гидроксиламином с последующей циклизацией замещенных изонитрозоацетанилидов, а 5-галонидизатины — галонированием изатина хлором [6], бромом [7] и монохлорйодом [8] в ледяной уксусной кислоте.

3-Метокси-4, 5-эпокси-6, 7-(4'-карбокси-6'-R-2',3'-хинолино)-N-метилморфинаны (I). Смесь 0,05 моля изатина или замещенного изатина, 16,5 г (0,055 моля) дигидрокодеинона и 60 мл 30%-ного раствора едкого натра нагревалась на кипящей водяной бане в течение

24 часов; находящаяся под щелочным раствором вязкая масса время от времени растиралась стеклянной палочкой. Реакционная смесь разбавлялась водой (400—450 мл) и перемешивалась до практически полного растворения затвердевшего вещества. Темноокрашенный раствор отфильтровывался от незначительного количества непрореагировавшего дигидрокодеинона и при помешивании осторожно подкислялся уксусной кислотой до полного осаждения продукта.

Соединения (I) с $R=H$, CH_3 , CH_2O выделялись в виде аморфных труднофильтруемых студней, что сильно затрудняло их отделение и очистку. Студенистый осадок по возможности отсасывался от маточника и без промывания высушивался в сушильном шкафу при 80—100°. Для отделения органического вещества от уксуснокислого натрия высушенная смесь обрабатывалась кипящим пиридином (около 200 мл), а пиридин отфильтровывался в горячем состоянии. После 2—3-кратной обработки (всего около 400—500 мл пиридина) органическое вещество полностью извлекалось. От фильтрата отгонялась большая часть пиридина, остаток (50—60 мл) после охлаждения отфильтровывался, и осадок промывался на фильтре небольшим количеством холодного пиридина. После повторного кипячения с небольшим количеством (25—30 мл) пиридина, фильтрования охлажденной смеси и промывания фильтра сначала пиридином, а затем ацетоном получалось чистое вещество в виде светло-кремового кристаллического порошка.

Соединения (I) с $R=Cl$, Br и J осаждались при подкислении их щелочных растворов в кристаллическом виде. Они отфильтровывались от маточника и несколько раз промывались на фильтре водой, а затем спиртом. После кипячения с небольшим количеством пиридина (эти соединения мало растворимы и в горячем пиридине), фильтрования и промывания сначала пиридином, а затем спиртом или ацетоном получалось чистое вещество в виде серовато-кремового кристаллического порошка.

Выходы и температуры плавления полученных соединений, а также аналитические данные приведены в таблице.

Таблица 1

I R	Выход в %	Т. пл. в °С*	Анализ в %								Дихлоргидраты		
			найденно				вычислено				Т. пл. в °С*	% Cl-иона	
			С	Н	N	галоген	С	Н	N	галоген		найденно	вычислено
H	46,3	268—269	72,92	5,40	6,85		72,89	5,61	6,54		294—295	14,11	14,17
CH ₃	83,5	291—292	70,44	6,10	6,09		70,44	6,08	6,08		284—285	13,57	13,78
CH ₂ O	81,6	292—293	70,67	5,60	6,18		70,74	5,67	6,11		287—283	13,06	13,37
Cl	81,6	300—301	67,15	5,22	5,93	7,66	67,46	4,97	6,05	7,67	277—278	13,07	13,25
Br	88,6	298—299	61,81	4,52	5,65	15,71	61,54	4,55	5,52	15,73	293—295	12,01	12,24
J	35,7	304—305	55,69	4,18	5,21	23,27	56,31	4,15	5,05	22,92	288—289	11,11	11,32

* Все свободные основания и их дихлоргидраты плавятся с разложением.

Дихлоргидраты желтого цвета получались взаимодействием оснований с эфирным раствором хлористого водорода.

В ы в о д

Синтезирован ряд новых производных морфина, содержащих многоядерную циклическую систему 4,5-эпокси-6,7-(2' 3'-хинолино)-морфинана.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 11 I 1959

Ս. Լ. Մանույան. Գ. Ց. Թադևադյան. Ս. Պ. Էմմեյան

ՄՈՐՖԻՆԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

Հազարդում 1. Տեղակալված 3-մեթոքսի-4,5-էպօքսի- 6,7-(4'-կարբօքսի-2',3'-խինոլինա)-N-մեթիլմորֆինացնեեր

Ա մ փ ո փ ո մ

Բժշկութեան մեջ կիրառութիւն են գտել մորֆինի մի շարք ածանցուցիչներ, որոնց մոլեկուլներում պահպանված է բնական ալկալոիդի ցիկլիկ կմախքը: Անհամեմատ ավելի քիչ են ուսումնասիրված բազմացիկլիկ այն միացութիւնները, որոնք իրենցից ներկայացնում են մորֆինի ցիկլիկ կորիզի և ալլ կարբօցիկլիկ կամ հետերօցիկլիկ սիստեմների կոնդենսման պրոդուկտներ: Այդ միացութիւնների շարքին են պատկանում ներկա հոդվածում նկարագրվող տեղակալված 3-մեթօքսի-4,5-էպօքսի-6,7-(4'-կարբօքսի-2',3'-խինոլինա)-N-մեթիլմորֆինանները: Վերջիններս սինթեզվել են իզատինի և տեղակալված իզատինների հետ դիհիդրոկոդինոնի կոնդենսումով:

Սինթեզված նոր միացութիւնների բիոլոգիական փորձական համար ստացվել են ջրում լուծելի նրանց դիջլորհիդրատները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. L. F. Small, F. L. Cohen, J. Am. Chem. Soc. 54, 802 (1932); R. E. Lutz, L. F. Small, J. Am. Chem. Soc. 54, 4715 (1932); L. F. Small, R. E. Lutz, J. Am. Chem. Soc. 56, 1738 (1934).
2. N. P. Vuu-Hoi, T. B. Loc, N. D. Xuong, Bull. Soc. Chim. France 1958, 174.
3. A. L. Wilds, L. W. Beck, W. I. Close, C. Djerassi, J. A. Johnson, Th. L. Johnson, C. H. Shume, J. Am. Chem. Soc. 69, 1925 (1947); Г. Т. Татевосян, П. А. Зазорец, А. Г. Варданян, ЖОХ 23, 941 (1953).
4. Германские патенты 607, 931 (1935) [С. А. 29, 4030 (1935)]; 617, 238 (1935) [С. А. 30, 3445 (1936)].
5. C. S. Marvel, G. S. Hlers, Синтезы органических препаратов, сб., т. 1. ИЛ, Москва, 1949, 216.
6. C. Listermann, R. Kraus, Ber. 40, 2492 (1907).
7. W. Borsche, W. Jacobs, Ber. 47, 360 (1914).
8. W. Borsche, H. Weusmann, A. Fritzsche, Ber. 57, 1770 (1924); L. Kalb, E. Berrer, Ber. 57, 2105 (1924).