

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. А. Куроян, А. И. Маркосян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 32, 801 (1979).
2. Р. А. Куроян, А. И. Маркосян, Г. М. Сихчян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 35, 658 (1982).
3. S. P. Singh, J. Kogan, J. Org. Chem., 35, 2203 (1970).

*Армянский химический журнал, т. 36, № 3, стр. 192—194 (1983 г.)*

### В ПОРЯДКЕ ДИСКУССИИ

УДК 615.212

## КОРРЕЛЯЦИЯ СТРУКТУРЫ С АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Р. С. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 12 VII 1982

Известные к настоящему времени анальгетики можно подразделить на три группы. Это вещества растительного происхождения—морфин и его модификанты, синтетические анальгетики, полученные упрощением структуры морфина, и, наконец, обнаруженные недавно эндогенные опиаты пептидной природы.

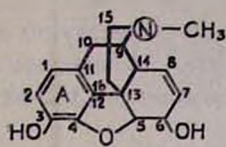
Как известно, фармакологические свойства опиатных анальгетиков и их антагонистов не удается однозначно объяснить их химической структурой. Существование в нервной ткани специфических опиатных рецепторов, связывающих растительные, синтетические и эндогенные опиаты, может свидетельствовать об общности химического воздействия последних на нервные образования. Изучение химического строения различных экзо- и эндогенных анальгетиков, а также их антагонистов позволяет сделать предположение, что реализация действия морфина и его производных, синтетических анальгетиков, а также энкефалинов и эндорфинов производится единой эндогенной опиатной рецепторной системой, через которую происходит не только устранение восприятия боли, но и большое количество регуляций и нарушений нервной системы. Происходящие здесь процессы, по всей вероятности, можно разделить на две стадии.

1. Собственно связывание всех перечисленных классов соединений с опиатной рецепторной системой, за что несет ответственность весьма определенная группировка атомов в строго заданной конформации.

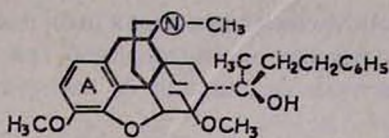
2. Взаимодействие всех остальных функциональных групп тестируемого соединения с данным участком рецепторной системы формирует специфический ответ агонистического, антагонистического или какого-либо другого действия на центральную нервную систему, что в целом приводит к ряду функциональных проявлений, из которых в фармакологии используется наиболее значимое и важное.

Ниже представлены анальгетики растительного и синтетического происхождения, а также мет-энкефалин (*н*-Тур-*Gly-Gly-Phe-Met-OH*). Приведен также ряд структур широко известных антагонистов.

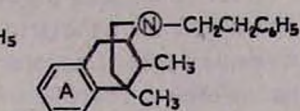
### АГОНИСТЫ



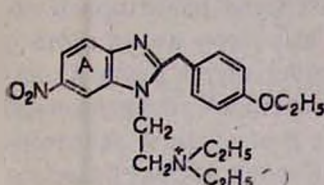
морфин



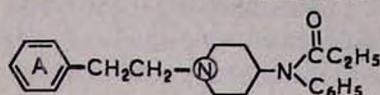
„РЕТ“



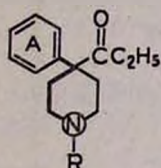
феназоцин



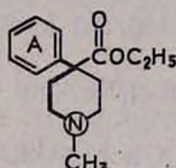
этонитазен



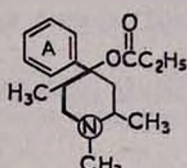
фентанил



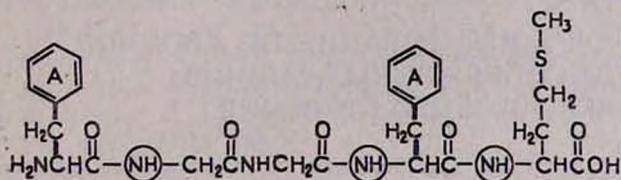
кетобемидоны



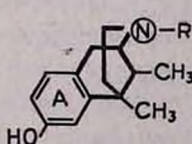
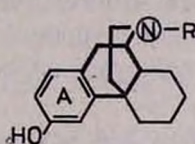
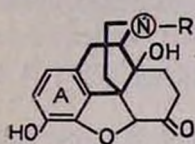
меперидин



промедол



### АНТАГОНИСТЫ



$R = -CH_2CH=CH_2$  Налоксон;  $R = -CH_2CH=CH_2$  Леваллорфан;  $R = -CH_2$  ;  $-CH_2$  ; Налтрексон;  $-CH_2$  ; Циклорфан Циклазоцин;

Рассмотрение молекулы морфина параллельно со структурами других анальгетиков и их антагонистов позволяет предположить, что ответственность за субстрат-рецепторное взаимодействие можно возложить на существующую в молекуле морфина фенэтильную группировку N-C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>-ароматическое кольцо А, которую мы наблюдаем у синтетических анальгетиков типа фентанила и феназоцина, либо на связь N-C<sub>9</sub>-C<sub>14</sub>-C<sub>15</sub>- или, что то же N-C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub>-C<sub>13</sub>-ароматическое кольцо А, на-



блюдаемую в серии простейших анальгетиков ряда 4-фенилпиперидинов, оба типа которых обнаруживаются в структуре феназоцина. Аналогичные структурные единицы имеются также в лей- и мет-энкефалинах. Вышеизложенное прослеживается и в структурах представленных антагонистов.

Итак, во всех рассмотренных примерах речь идет по существу об одной и той же пространственно организованной системе, определяемой атомом азота и ароматическим кольцом А, которую можно реализовать различными способами.

Вышеизложенное позволяет заключить, что для взаимодействия субстрата с опиоидными рецепторами или, скорее всего, рецепторной системой необходимо, как минимум, наличие двух центров— атома азота и ароматического кольца, находящихся по отношению друг к другу на определенном расстоянии и, что наиболее важно, в строго определенной конформации, предопределяющей ее связывание с опиоидной рецепторной системой. Далее, интегральный фармакологический эффект будет зависеть от характера и природы остальных фрагментов в молекуле тестируемого соединения, определяя тот оттенок действия, который сопровождает основной эффект препарата.

*Армянский химический журнал, т. 36, № 3, стр. 194—195 (1983 г.)*

#### ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 542.91 : 541.49 : 546.735 : 547.362

### СЕЛЕКТИВНОЕ АЦИЛИРОВАНИЕ ПО ДВОЙНОЙ СВЯЗИ СОПРЯЖЕННЫХ ЕНИНОВ ЦИКЛИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

Рядом авторов установлено, что реакция ацилирования производных винилацетилена хлорангидридами кислот происходит как региоселективное 1,2-присоединение фрагментов ацилирующего агента по тройной связи [1]. Известно, однако, что некоторые переходные металлы способны образовывать комплексы с тройной связью, надежно защищая ее и одновременно стабилизируя карбоний-ионный центр в  $\alpha$ -положении к тройной связи [2, 3].

Это свойство было использовано для осуществления  $Ad_E$ -реакций по двойной связи в дикобальтгексакарбонильном (ДКГК) комплексе изопропилацетилена [4].

Нами показано, что столь же селективно может протекать атака катионоидного реагента по двойной связи ДКГК комплексов сопряженных енинов циклического строения. Так, реакция ДКГК комплексов 1-этинилциклопентена (I) и 1-этинилциклогексена (II) с  $RCO^+ BF_4^-$  ( $R=CH_3, CH_3CH=CH$ ) приводит к образованию стабильного в растворе катионоидного комплекса. Последний может далее обрабатываться каким-либо нуклеофилом и давать продукты 1,2-присоединения  $RCO$  и выбранного нуклеофила (III; IV), из которых после окислительной декомплексации получены целевые аддукты (V).