

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, академик АН Армянской ССР, Г. Л. Папаян и
 Н. М. Оганджаниян

Исследование в области производных замещенных
 уксусных кислот

Сообщение XXI. Некоторые сложные эфиры тропина

(Представлено 3. II 1960)

Многие алкалоиды, нашедшие применение в практической ме-
 дицине, обладают поливалентным действием. Так, например, атропин
 наряду с выраженными холинолитическими свойствами, обладает спс-
 собностью расширять зрачок, подавлять слюноотделение и т. д.

Разносторонние фармакологические свойства природных соеди-
 нений послужили основой для изыскания их синтетических замени-
 телей с целью получения по возможности более селективно действу-
 ющих лекарственных средств. Строение атропина с одной стороны и
 ацетилхолина с другой привели к синтезу большого числа холиноли-
 тиков ряда аминоэфиров двух-, трехзамещенных уксусных кислот, не-
 которые представители которых, как, например пропиван (1), тразен-
 тин (2), парпанит (3) и другие, обнаруживают в выраженной форме
 отдельные свойства атропина.

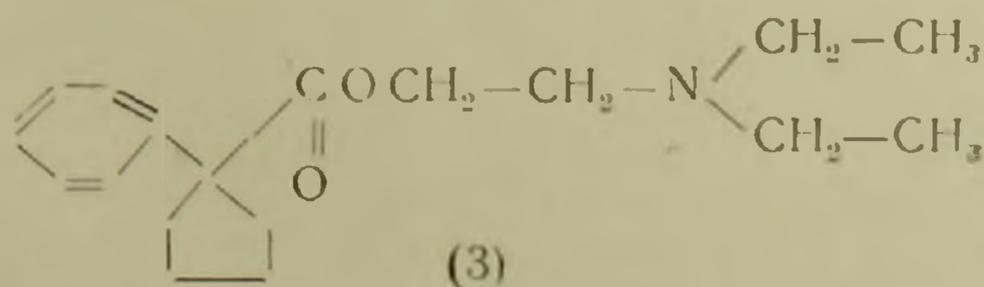
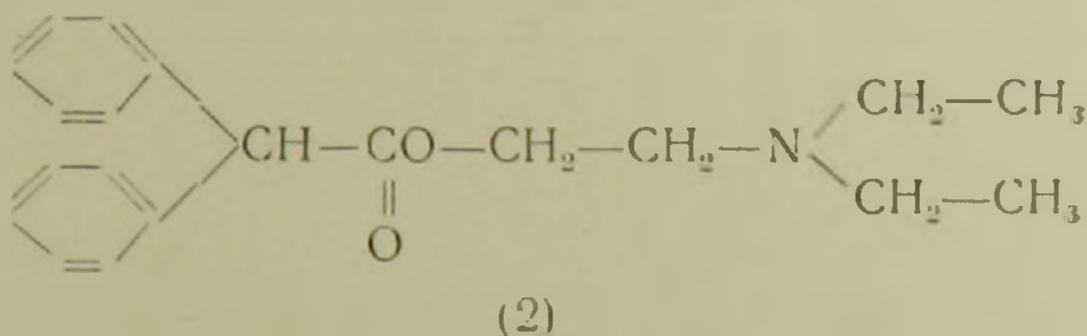
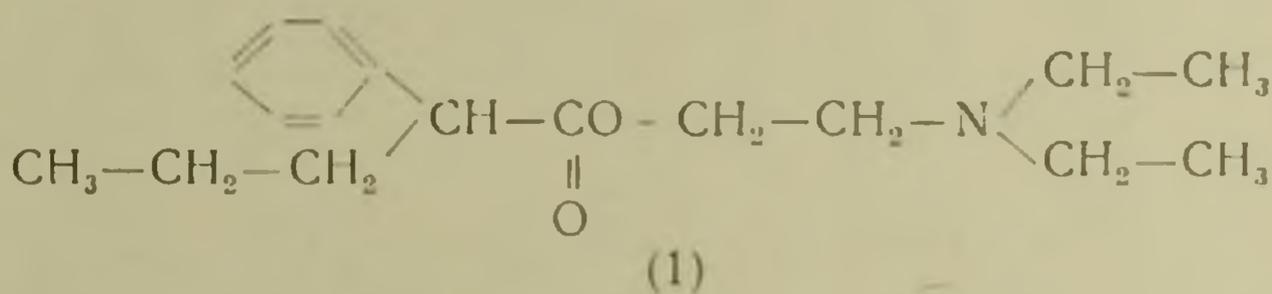
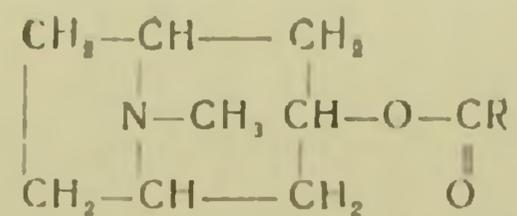
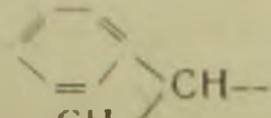
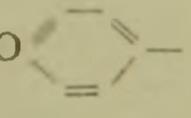
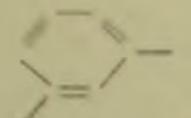
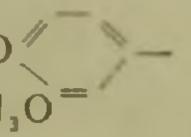
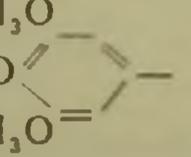
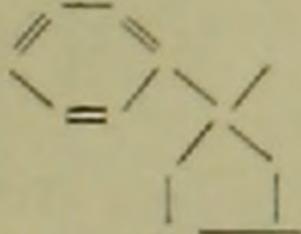
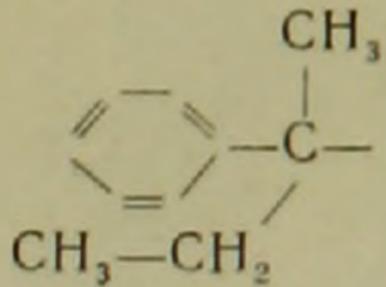
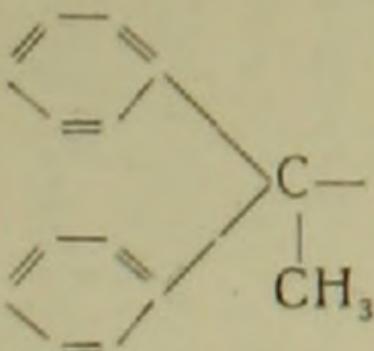
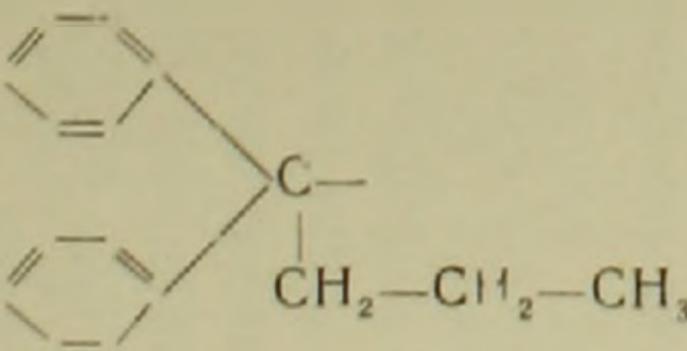
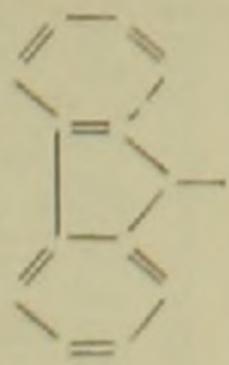


Таблица 1



R	Выход в %	Температура плавления в °С			Анализ в %					
		хлоргидрат	йодметилат	йодэтилат	Cl		J			
					вычислено	найдено	йодметилат		йодэтилат	
							вычислено	найдено	вычислено	найдено
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$ 	71,0	110—112	253—254	182—184	10,51	10,28	28,66	28,33	27,78	27,51
$\text{CH}_3\text{O}-$ 	76,0	203—205	255—257	250—252	11,39	11,12	30,45	30,15	29,46	29,23
$\text{CH}_3\text{O}-$ 	65,3	125—127	258—260	188—190	11,39	11,75	30,45	30,67	29,46	29,17
$\text{CH}_3\text{O}-$ 	69,8	132—134	260—261	208—210	10,30	10,73	28,41	28,55	27,54	27,34
$\text{CH}_3\text{O}-$ 	64,5	188—190	257—259	250—252	9,55	9,77	26,62	26,82	25,86	26,08

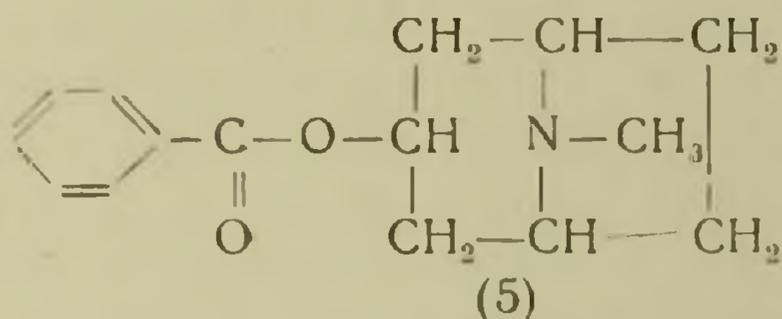
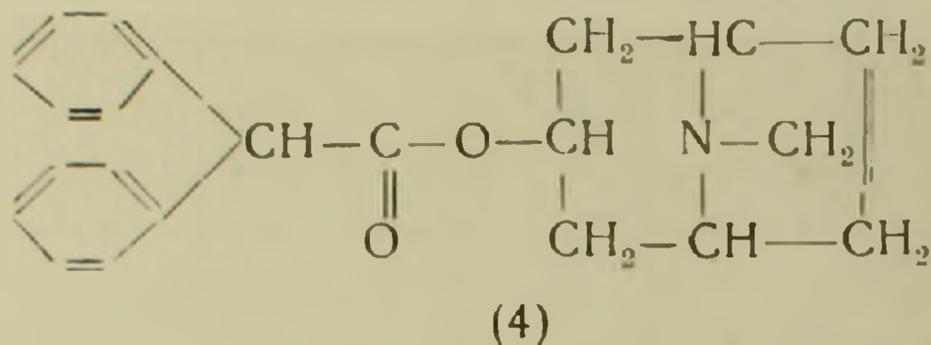
	70,3	184—185	290*
	73,7	116—118	248—250
	66,2	166—168	244—245
	62,7	190—191	222—223
	77,5	200—201	288—290

* При этой температуре происходит обугливание.

300*	10.15	10.06	27.91	27.69	27.08	26.80
175—177	10.51	10.73	28.66	28.38	27.78	27.49
220—222	9.22	9.45	25.86	25.62	25.14	25.40
175—177	8.58	8.81	24.47	24.35	23.82	23.95
270—272	9.60	9.96	26.73	26.97	25.97	26.19

Однако, наряду с синтезом и исследованием большого числа аминоэфиров, содержащих алифатические аминоспирты различного строения, сравнительно мало изучены аминоэфиры, содержащие гетероциклические аминоспирты. Даже тропин, входящий в состав атропина, мало использован в синтезах селективно действующих холинолитиков.

Известные на сегодня эфиры тропина — тропацин (4), тропококаин (5) и другие не достаточно характеризуют



значение тропина как аминоспирта. По-видимому отсутствие доступного производственного метода синтеза тропина препятствует его широкому применению в исследовательских работах.

Вопрос использования тропина и других гетероциклических спиртов, по нашему мнению, приобретает решающее значение, так как направленность действия зависит как от удачного сочетания в общей структуре отдельных фрагментов молекулы, так и от состава и строения каждого фрагмента в отдельности.

В настоящей работе мы осуществили синтез эфиров тропина с некоторыми из тех кислот, которые в сочетании с диэтиламиноэтанолом привели к применяемым в практике сильным холинолитическим препаратам. Надо полагать, что подобный синтез расширит наши представления о существенном значении состава и строения аминоспирта в биологической активности полученных соединений и, одновременно, позволит при дальнейшем исследовании их свойств выяснить зависимость от строения использованных кислот.

Так, были получены 3-метокси, 4-метокси, 3,4-диметокси, 3, 4, 5-триметоксибензойные, фенилциклопентанкарбонный, фенилпропилуксусный, фенилметилэтилуксусный, дифенилметилуксусный, дефенилпропилуксусный, флуорен 9-карбонный эфиры тропина.

Аналитические данные и температура плавления солей полученных соединений приведены в табл. I.

Элементарный анализ синтезированных соединений произведен сотрудниками аналитического отдела нашего института С. Н. Тонканын и Л. С. Аракелян.

Экспериментальная часть. В колбу, емкостью 200 мл помещают 0,05 моля (9,8 г) хлорангидрида фенилпропилуксусной кислоты, растворенного в 40 мл сухого бензола, и постепенно при охлаждении добавляют 7,0 г (0,05 моля) тропина, растворенного в 30 мл сухого бензола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 6—8 часов и после охлаждения обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода для полного перевода образующегося аминоэфира в соответствующий хлоргидрат.

Выпавший осадок отсасывают, тщательно промывают сухим эфиром и перекристаллизовывают из ацетона, осаждая эфиром.

Хлоргидрат тропинового эфира фенилпропилуксусной кислоты— белое кристаллическое вещество; т. пл. 110—112°.

Для фармакологических испытаний были приготовлены также соответствующие йодметилаты и йодэтиллаты действием алкилиодитов на эфирный раствор аминоэфира.

Аналогично были синтезированы и остальные тропиновые эфиры.

Вывод: С целью изучения значения состава и строения аминоспирта в зависимости от строения использованных кислот, были синтезированы не описанные в литературе десять тропиновых эфиров указанных кислот и были приготовлены соответствующие им хлоргидраты, йодметилаты и йодэтиллаты.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Զ. Լ. ՊԱՄՍՅԱՆ ԵՎ Ն. Մ. ՕՉԱՆՋԱՆՅԱՆ

ՀԵՏԱԳՈՏՈՒՐՅՈՒՆԻ ՅԵՂԱԿԱՎՎԱԾ ԲԱԳՄԻԱՐՔՐՈՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆԳՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XXI, Տրոպինի մի բանի ամինոներներ:

Ինչպես միացութիւնների բիոլոգիական բաղադրամասի ուսումնասիրութիւնները ցույց են տւել, որ նրանցից շատերը ունեն պոլիփալենտ հատկութիւններ: Այսպես՝ հայտնի զեղանյութ ատրոպինը, բացի բոլինոլիտիկ ազդեցութիւնից, ներգործում է նաև գեղձարտադրութեան վրա, լայնացնում է աչքի բերանը և այլն: Սա, իհարկէ անցանկալի երևույթ է: Այդ պատճառով բաղադրով ուսումնասիրութիւններ են կատարուել ստանալու միացութիւններ, որոնք օժտված լինեն ընտրողաբար ազդող հատկութիւններով: Այս աշխատանքները հանգեցրել են ամբողջ շարք միացութիւնների սինթեզին, որոնց առանձին ներկայացուցիչները, օրինակ՝ պրոպիլանը (1), տրադենտինը (2), պարպանիտը (3) և մյուսները օժտված են ատրոպինի այս կամ այն հատկութիւններով և կիրառութիւն են ստացել բժշկութեան մեջ:

Վերոհիշյալ միացութիւնների, որոնք փոխարկյալ քաղցրախաթթուների ամինոներ են, սինթեզներում մեծ մասամբ կիրառուել են ալիֆատիկ ամինոսպիրտներ: Այդ տեսակետից համեմատաբար քիչ են օգտագործուել տարբեր կառուցվածքի նետերոցիկլիկ ամինոսպիրտներ: Նույնիսկ ատրոպինի կառուցվածքի մեջ մտնող բիցիկլիկ ամինոսպիրտ տրոպինը քիչ է օգտագործուել ընտրողաբար ազդող բիոլոգիական միացութիւնների սինթեզներում: Մինչդեռ նետերոցիկլիկ ամինոսպիրտների օգտագործումը սինթեզներում ունի իր առանձնահատուկ նշանակութիւնը՝ քանի որ միացութիւնների բիոլոգիական ազդան ուղղութիւնը կախված է ինչպես ամբողջ մոլեկուլում նրա առանձին մասերի հաջող դասավորումից, այնպես էլ այդ մասերի բաղադրութիւնից և կառուցվածքից:

Ներկա հազորդման մեջ բերվում է որոպինի ամինոսթերոնների սինթեզ այն թթու-
աների հետ, որոնց զուգորդումը ալիֆատիկ ամինոսպիրտ դիէթիլամինոսթանոլի հետ
հանգեցրել է բժշկական պրակտիկայում կիրառութուն զտած որոշ թվով ուժեղ խոլինո-
լիտիկներին:

Л И Т Е Р А Т У Р А — Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

- ¹ Б. Н. Гальперн, *P. Bio Arch. intern. Pharmacodynamie*, 59, 149 (1937). (С. А. 32, 9260^o (1938). U. S. 2, 219, 796, oct., 29 (1941), (С. А. 35, 1071¹ (1941)).
- ² К. Мишер, К. Гофман, U. S. 2, 143, 491, Jan. 10 (1939) (С. А. 33, 3077^o (1939)). Brit 483, 258, Apr. 14 (1938). (С. А. 32, 70555 (1938)); Д. Р. Джонсон с Р. М. Рейнольдс, *J. Pharmacol.* 59, 365 (1937), (С. А. 31, 5871¹ (1937)). ³ Р. Доменьёз, *Schw. med. Wschr.* 76, 1282 (1946). ⁴ М. Д. Машковский, *Фармакол. токсикол.* XVI, № 5, 3 (1953).
- ⁵ Р. Готлиб, *Arch. Exp. Path. Pharm.* 97, 113 (1923) (С. А. 17, 2454^o (1923)).