

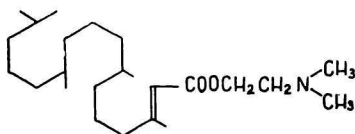
PRÍPRAVA ANTIARYTMICKY ÚČINNÝCH LÁTOK (II)

P. ŠEFČOVIČ, K. BABOR, V. KALÁČ, L. DÚBRAVKOVÁ

ČSAV, Oddelenie chémie prírodných látok Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied v Bratislave

V predchádzajúcej práci [1] sme opísali prípravu bázičkých esterov kyseliny abietovej a kyseliny dehydroabietovej, ktoré vo farmakologickom pokuse vykazovali schopnosť upraviť experimentálne vyvolanú arytmiu srdca a súčasne niektoré z nich vykazovali pozitívne inotropný efekt.

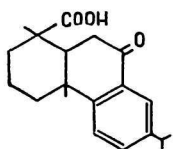
V tejto súvislosti nás zaujímala otázka, či za zmienené účinky je okrem aminoalkoholovej časti molekuly zodpovedná i tricyklická štruktúra diterpénovej kyseliny, resp. či bázičké estery niektorých acyklických diterpénových kyselín by vykazovali podobné účinky. Pripravili sme preto z kyseliny fyténovej jej dimetylaminoetanolový ester (I):



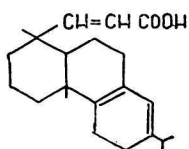
I

ktorý však vo farmakologickom pokuse bol neúčinný.

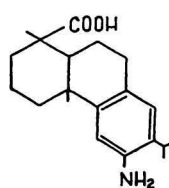
Preto sme sa naďalej venovali syntéze bázičkých esterov diterpénových kyselín, ktorých kyselinová zložka má zachovanú tricyklickú štruktúru. Snažili sme sa obmeniť základný skelet kyseliny dehydroabietovej tak, aby obsahoval niektoré funkčné skupiny charakteristické pre erytrofleové alkaloidy. Pristúpili sme preto k príprave derivátov obsahujúcich v kyselinovej zložke molekuly ketoskupinu alebo dvojitú väzbu konjugovanú s karboxylovou skupinou, konkrétne k príprave esterov 9-ketodehydroabietovej kyseliny (II) a 3-[1-(1,12-dimetyl-7-izopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-oktahydrofenantrenyl)] akrylovej kyseliny (III). Aby sme vyskúšali vplyv ďalšej aminoskupiny v molekule látky tohto typu, pripravili sme 6-aminodehydroabietovú kyselinu IV:



II



III



IV

Všetky pripravené kyseliny sme esterifikovali 2-dimetylamino-, 2-dietylamino-, 2-piperidino- a 2-morfolinoetanolom spôsobom uvedeným v predchádzajúcej práci [1].

Syntézu 3-[1-(1,12-dimetyl-7-izopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-oktahydrofenantrenyl)] akrylovej kyseliny sme uskutočnili Claisenovou kondenzáciou dehydroabietinalu s octanom etylnatým. Dehydroabietinal potrebný na túto syntézu sme v dobrom výťažku pripravili oxydáciou dehydroabietinolu dvojjchrámanom draselrým. Takto získaný produkt má b. t. 87—88 °C, b. t. semikarbazónu 225—226 °C, zatiaľ čo O. Jeger a spolupracovníci [2] pre túto látku, pripravenú Rosemundovou redukcíou chloridu kyseliny dehydroabietovej, udávajú b. t. 53—54 °C a b. t. semikarbazónu 225—226 °C.

Farmakologické hodnotenie pripravených derivátov sa robí na Oddelení farmakológie prírodných látok Chemického ústavu SAV. Doteraz nie je skončené a uverejní sa na inom mieste.

Experimentálna časť

Dehydroabietinal

28,7 g (0,1 mólu) dehydroabietinolu [6] sa rozpustí v 100 ml ľadovej kyseliny octovej a roztok sa pridá do suspenzie 10 g (0,033 mólu) dvojjchrámanu draselného v 50 ml ľadovej kyseliny octovej. Zmes sa za miešania zahreje na 85 °C, keď nastane mierne exotermická reakcia. Teplota sa za občasného chladenia vodou udržiava prvú hodinu pri 85—88 °C, druhú hodinu pri 87—90 °C a nakoniec po dobu 30 minút sa zmes zahrieva na 92—94 °C. Po ochladení sa reakčný roztok naleje do 500 ml vody a extrahuje sa 3 × 200 ml éteru. Éterový extrakt sa pretrepe vodou, roztokom uhličitanu sodného, vodou, nasýteným roztokom chloridu sodného, znova vodou, potom sa vysuší síranom sodným a zahustí sa. Kryštalizáciou odparku z metanolu sa získa 19,4 g, t. j. 69 % dehydroabietinalu s b. t. 84—85 °C, ktorý ďalšou kryštalizáciou z metanolu vystúpi na 87—88 °C; $[\alpha]_D^{21} = +67,5^\circ$ ($c = 2$ v etanole), b. t. semikarbazón = 225—226 °C.

Elementárna analýza pre $C_{20}H_{28}O$ ($M = 284,42$)

teoreticky	C = 84,45 %	H = 9,92 %
zistené	C = 84,38 %	H = 10,08 %

Kyselina 3-[1-(1,12-dimetyl-7-izopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-oktahydrofenantrenyl)] akrylová

71,1 g (0,25 mólu) dehydroabietinalu sa rozpustí v 200 ml suchého octanu etylnatého a roztok sa pridá do 8,7 g (0,37 mólu) práškovaného sodíka. Reakčná teplota sa za miešania udržiava v rozmedzí 30—35 °C. Po zreagovaní sodíka sa reakčná zmes rozloží zriedenou kyselinou octovou a extrahuje sa éterom. Éterový extrakt sa premyje vodou, vysuší a zahustí sa. Odparok sa rozpustí v 500 ml etanole, pridá sa roztok 100 g ľúhu sodného v 500 ml vody a varí sa 4 hodiny pod spätným chladičom. Po ochladení sa roztok prefiltruje a balasty sa extrahujú petroléterom. Vodná vrstva sa oksylí zriedenou

kyselinou soľnou a uvoľnená kyselina sa extrahuje éterom. Extrakt sa zahusť a odparok kryštaluje z etanolu. Získa sa 28 g, t. j. 34,6 % 3-[1-(1,12-dimetyl-7-izopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-oktahydrofenantrenyl)] akrylovej kyseliny s b. t. 164—165 °C, $[\alpha]_D^{21} = +77,5^\circ$ ($c = 2$ v etanole).

Pre $C_{22}H_{30}O_2$ ($M = 326,46$)

teoreticky	C = 80,94 %	H = 9,26 %
zistené	C = 80,57 %	H = 9,21 %

Kyselinu 6-aminodehydroabietovú sme pripravili z kyseliny dehydroabietovej cez 6-sulfodehydroabietovú kyselinu [3].

Kyselinu 9-ketodehydroabietovú sme pripravili oxidáciou kyseliny dehydroabietovej manganistanom draselným a izoláciou pomocou Girardovho činidla T [4].

Kyselinu fyténovú sme získali Reformatského reakciou z fytónu [5].

Tabuľka 1

Látka	B. v. báza °C/mm Hg	$[\alpha]_D^{21}$ báza (EtOH)	Výťažok bázy v %	Analýza báz		
				% C teoreticky zistené	% H teoreticky zistené	% N teoreticky zistené
dimetylaminoetyl- ester kyseliny fyténovej	164—168/0,15	∅	56,80	75,52 75,98	12,41 12,43	3,67 3,42
dimetylaminoetyl- ester kyseliny 9-ketodehydro- abietovej	212/0,3	— 36,8	78,20	74,76 74,48	9,15 9,33	3,63 3,19
dietylaminoetyl- ester kyseliny 9-ketodehydro- abietovej	218/0,2	— 37,5	82,10	75,50 75,20	9,50 9,72	3,39 3,42
piperidinoylester kyseliny 9-keto- dehydroabietovej	226/0,3	— 37,6	81,30	76,19 76,38	9,23 9,24	3,99 3,51
morfolinoylester kyseliny 9-keto- dehydroabietovej	233/0,2	— 37,5	79,30	73,03 73,08	8,72 8,69	3,27 3,45
dimetylaminoetyl- ester kyseliny 6-aminodehydro- abietovej	238/0,15	+ 62,5	76,80	74,56 74,70	9,91 10,45	7,24 7,24
dietylaminoetyl- ester kyseliny 6-aminodehydro- abietovej	246/0,2	+ 60,0	78,50	75,10 75,35	10,21 10,80	6,76 7,05
piperidinoylester kyseliny 6-amino- dehydroabietovej	255/0,1	+ 57,5	75,60	76,01 76,05	9,92 10,22	6,56 7,66
morfolinoylester kyseliny 6-amino- dehydroabietovej	270/0,15	+ 52,5	73,70	72,85 72,89	9,40 9,45	6,53 6,61

Esterifikácia kyselín

0,02 mólu diterpénovej kyseliny, t. j. 6,3 g 6-aminodehydroabietovej, 6,3 g 9-ketodehydroabietovej, 6,2 g fyténovej alebo 6,5 g 3-[1-(1,12-dimetyl-7-izopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-oktahydrofenantrenyl)] akrylovej sa spracuje podľa [1].

Estery kyseliny 3-[1-(1,12-dimetyl-7-izopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-oktahydrofenantrenyl)] akrylovej sa pri destilácii čiastočne rozkladali. Preto sa analyzovali hydrochloridy.

Fyzikálno-chemické konštanty, výťažky a analýzy získaných látok sme zostavili do tab. 1 a 2.

Tabuľka 2

Estery kyseliny 3-[1-(1,12-dimetyl- 7-izopropyl-1,2,3, 4,9,10,11,12-okta- hydrofenantrenyl)] akrylovej	B. v. i. zá. °C/mm Hg	B. t. hydrochlorid °C	[α] _D ²⁰ hydrochlorid (EtOH)	Výťažok bázy v %	Analýza hydrochloridov			
					% C teoreticky zistené	% H teoreticky zistené	% N teoreticky zistené	% Cl teoreticky zistené
dimetylamino- etylový	220/0,2	152	+ 60,0	65,80	71,94 71,87	9,29 9,32	3,23 3,28	8,17 8,64
dietylamino- etylový	238/0,15	145	+ 55,0	68,75	72,77 72,93	9,60 9,62	3,03 3,02	7,67 7,74
piperidino- etylový	256/0,2	141	+ 52,5	65,65	73,46 73,52	9,35 9,48	2,95 2,87	7,48 7,15
morfolino- etylový	277/0,3	149	+ 51,3	63,95	70,64 70,78	8,89 9,07	2,94 2,73	7,44 7,15

Analýzy urobilo Laboratórium analytickej chémie Chemického ústavu SAV pod vedením inž. C. Peciara.

Súhrn

Vykonalí sme syntézu kyseliny 3-[1-(1,12-dimetyl-7-izopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-oktahydrofenantrenyl)] akrylovej Claisenovou kondenzáciou octanu etyl-natého a dehydroabietinalu získaného chrómovou oxydáciou dehydroabietinolu. Pripravili sme dimetylamino-, dietylamino-, piperidino- a morfolino-etanolové estery kyselín 6-aminodehydroabietovej, 9-ketohydroabietovej, fyténovej a 3-[1-(1,12-dimetyl-7-izopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-oktahydrofenantrenyl)] akrylovej za účelom sledovania ich antiarytmického účinku.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИ ДЕЙСТВУЮЩИХ
ВЕЩЕСТВ (II)

П. ШЕФЧОВИЧ, К. БАБОР, В. КАЛАЧ, Л. ДУБРАВКОВА

ЧСАН, Отдел химии естественных веществ Химического института
Словацкой академии наук в Братиславе

Выводы

Мы провели синтез 3-[1-(1,12-диметил-7-изопропил-1,2,3,4,9,10,11,12-октагидрофенантренил)] акриловой кислоты конденсацией Клайзена уксуснокислого этила и дегидроабиегинала приобретенного хромовым окислением дегидроабиегинола. Мы приготовили диметиламино-, диэтиламино-, пиперидино- и морфолиноэтаноловые эфиры кислот 6-аминодегидроабиегиновой, 9-кетодегидроабиегиновой, фитеновой и 3-[1-(1,12-диметил-7-изопропил-1,2,3,4,9,10,11,12-октагидрофенантренил)] акриловой с целью исследования их антиаритмического действия.

Поступило в редакцию 27. 2. 1961 г.

HERSTELLUNG ANTIARRHYTMISCH WIRKSAMER STOFFE (II)

P. ŠEFČOVIČ, K. BABOR, V. KALÁČ, L. DÚBRAVKOVÁ

ČSAV, Abteilung für Chemie der Naturstoffe des Chemischen Instituts an der Slowa-
kischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Die Autoren führten die Synthese der 3-[1-(1,12-Dimethyl-7-isopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthrenyl)] acrylsäure durch, u. zw. mittels der Claisen-Kondensation des Äthylacetats und des Dehydroabietinals, erhalten durch Chromoxydation des Dehydroabietinols. Sie stellten die Dimethylamino-, Diäthylamino-, Piperidino- und Morpholinoäthanolester der 6-Aminodehydroabietinsäure, der 9-Ketodehydroabietinsäure, der Phytensäure und der 3-[1-(1,12-Dimethyl-7-isopropyl-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthrenyl)] acrylsäure zwecks Untersuchung deren antiarrhythmischen Wirkung her.

In die Redaktion eingelangt den 27. 2. 1961

LITERATÚRA

1. Šefčovič P., Babor K., Kaláč V., Chem. zvesti 15, 554 (1961). — 2. Jeger O., Dürst O., Büchi G., Helv. Chim. Acta 30, 1853 (1947). — 3. Fieser F., Cambell W. P., J. Am. Chem. Soc. 61, 2528 (1939); Cambell W. P., Morgana M., J. Am. Chem. Soc. 63, 1838 (1941). — 4. Pratt J. O., J. Am. Chem. Soc. 73, 3803 (1951). — 5. Karrer P., Epprecht A., Helv. Chim. Acta 23, 272 (1940). — 6. Jacobsen R. P., J. Am. Chem. Soc. 75, 4709 (1953).

Do redakcie došlo 27. 2. 1961

Adresa autorov:

Dr. inž. Pavel Šefčovič, C. Sc., inž. Karol Babor, C. Sc., inž. Vladimír Kaláč, C. Sc.,
inž. Libuša Dúbravková, C. Sc., Bratislava, Mlynské nivy 37, Chemický ústav SAV