

PRÍPRAVA ANTIARYTMICKY ÚČINNÝCH LÁTOK (I)

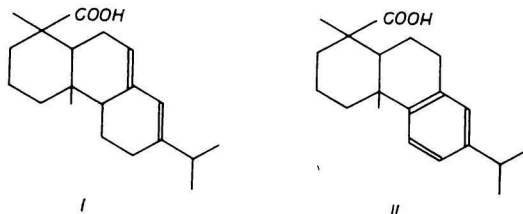
P. ŠEFČOVIČ, K. BABOR, V. KALÁČ

Oddelenie chémie prírodných látok Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied
v Bratislave

V predehádzajúcich prácach [1] sme opísali prípravu série báziických esterov všeobecného zloženia $\begin{matrix} R \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R' \end{matrix} - \begin{matrix} | \\ C \\ | \end{matrix} - \begin{matrix} | \\ C \\ | \end{matrix} - O - CO - R''$, pri ktorých sme sledovali vzťah medzi konštitúciou a hypotenzívnou účinnosťou. Pri komplexnom farmakologickom prieskume uvedených látok sa okrem hypotenzívnej účinnosti pozorovala i schopnosť upraviť spontánne vzniknutú tachyarytmiu u pokusných zvierat. Tento účinok bol výrazný najmä pri derivátoch, kde kyselinová zložka obsahovala objemnejšiu skupinu (napríklad $R'' =$ trimetoxifynyl).

Toto pozorovanie bolo podkladom pre rozvinutie ďalších prác za účelom hľadania nových látok s jasne definovaným antiarytmickým účinkom. Vychádzali sme zo známej skutočnosti, že alkaloidy izolované z kôry rastlín rodu *Erytrophloeum* (norkasaidín, koumingín), ktoré sú báziickými esterami komplikovanejších diterpénových kyselín, sú kardioaktívne účinné. Bola preto oprávnená myšlienka pripraviť báziické estery jednoduchších diterpénových kyselín so substituovanými aminoalkoholmi a overiť si ich účinnosť na srdcovú činnosť. Okrem už spomenutého rytmizačného účinku sme od týchto derivátov očakávali na základe ich štrukturálnej podobnosti s alkaloidmi z kôry *Erytrophloeum* i pozitívny inotropný efekt.

Pre našu prácu sme vybrali dve základné kyseliny, a to kyselinu abietovú (I) a kyselinu dehydroabietovú (II):



z ktorých sme pripravili 2-dimetylaminoetylestery, 2-dietylaminoetylestery, 2-piperidinoetylestery a 2-morfolinoetylestery. Najvýhodnejší spôsob prípravy týchto esterov je reakcia sodnej soli diterpénovej kyseliny s príslušným N-disubstituovaným 2-aminoetylchloridom v benzénovom prostredí, ktorý L. Ruzicka [2] použil na prípravu báziických esterov žľočových kyselín.

Tabuľka 1

Látka	B. v. báza °C/mm Hg	B. t. hydro- chloridu °C	[α] _D ²¹ báza	n _D ²¹ báza	Výťažok bázy %	Analýza báz		
						% C teore- tický zistené	% H teore- tický zistené	% N teore- tický zistené
dimetylaminoetylexer kyseliny abietovej	203—205/0,4 196—198/0,3	187—191	—33,5	1,5234	74,5	77,16 77,20	10,52 10,42	3,76 3,96
dietylaminoetylexer kyseliny abietovej	222—226/0,6	161—164	—40,0	1,5226	92,0	77,75 77,58	10,79 10,58	3,49 3,78
piperidinoetylexer kyseliny abietovej	231—235/0,4	185—189	—40,5	1,5324	91,6	78,39 78,28	10,48 10,51	3,38 3,31
morfolinoetylexer kyseliny abietovej	225—226/0,9	160—162	—39,6	1,5298	88,0	75,13 75,37	9,99 10,05	3,37 3,45
dimetylaminoetylexer kyseliny dehydroabietovej	207—209/0,7	207—209	+30,0	1,5262	94,2	77,58 77,81	10,04 10,17	3,77 3,56
dietylaminoetylexer kyseliny dehydroabietovej	203—205/0,5	153—154	+27,5	1,5248	92,5	78,15 78,36	10,34 10,77	3,50 3,48
piperidinoetylexer kyseliny dehydroabietovej	218—221/0,4	212—214	+27,5	1,5363	89,7	78,77 78,55	10,04 10,03	3,40 3,48
morfolinoetylexer kyseliny dehydroabietovej	225/0,5	216—219	+25,0	1,5282	84,6	75,50 75,80	9,50 9,76	3,39 3,26

Podľa predbežného farmakologického hodnotenia [3] niektoré nami pripravené deriváty sú účinné proti experimentálnym arytmiám u pokusných zvierat, vyvolaným pomocou $BaCl_2$, akonitínom alebo elektrickým dráždením. Okrem toho pri niektorých derivátoch sa pozoroval i signifikantne pozitívny inotropný účinok. Podrobnejšie farmakologické hodnotenie uvedených derivátov sa uverejní na inom mieste.

Experimentálna časť

Kyselinu abietovú sme pripravili z kolofónie izomerizáciou varom v kyseline octovej [4] a dvojnásobnou kryštalizáciou z etylalkoholu.

Kyselinu dehydroabietovú sme získali bromáciou kyseliny abietovej a nasledujúcou tepelnou dehydrobromáciou [5].

Substituované aminoetylchloridy sme pripravili pôsobením tionylchloridu (obdobou [6]) na príslušné aminoalkoholy, ktoré sme získali z odpovedajúcich aminorov a etylénchlórhydrínu podľa [7].

Príprava esterov

0,02 mólu diterpénovej kyseliny (t. j. 6 g kyseliny abietovej alebo 6 g kyseliny dehydroabietovej) sa rozpustí v 30 ml absolútneho etanolu a za miešania sa pridá roztok alkoholu sodného, pripraveného rozpustením 0,02 gramatému (t. j. 0,46 g) sodíka v 20 ml absolútneho etanolu. Vákuovou destiláciou sa zmes odparí do sucha a k zvyšku sa pridá 0,05 mólu čerstvo pripraveného substituovaného aminoetylchloridu (t. j. 5,4 g dimetylaminoetylchloridu alebo 6,8 g dietylaminooetylchloridu alebo 7,4 g piperidyletylchloridu alebo 7,5 g morfolinyetylchloridu) a 50 ml suchého benzénu. Reakčná zmes sa za miešania zahrieva do varu 50 hodín pod spätným chladičom. Potom sa vákuove zahustí a zvyšok sa za chladenia rozpustí v 100 ml 5 % kyseliny soľnej, vychladenej na 0 °C. Roztok sa extrahuje éterom a vodná vrstva sa za chladenia ľadom alkalizuje zriedeným amoniakom. Alkalický roztok sa extrahuje éterom, éterový extrakt sa vysuší síranom sodným a odparí sa do sucha. Odparok sa predestiluje vo vákuu olejovej výevy. Zo získaných bázičných esterov sa v éterovom prostredí pripraví hydrochloridy prídavkom éterového roztoku chlorovodíka. Vyzrážané produkty sa čistia kryštalizáciou z acetónu. Fyzikálno-chemické vlastnosti, výťažky a analýzy získaných látok sme zostavili do tab. 1.

Analýzy sa urobili v laboratóriu analytickej chémie Chemického ústavu SAV pod vedením inž. C. Peciara.

Súhrn

Pripravili sme dimetylaminoetylestery, dietylaminooetylestery, piperidinoetylestery a morfolinoetylestery kyseliny abietovej a kyseliny dehydroabietovej, ktorých hydrochloridy pri farmakologickom preskúšaní vykázali schopnosť upraviť experimentálne vyvolanú arytmiu srdca.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ANTIARITМИЧЕСКИ ДЕЙСТВУЮЩИХ
ВЕЩЕСТВ (I)

II. ŠEFČOVIČ, K. BABOR, V. KALÁČ

Отдел химии естественных веществ Химического института Словацкой академии наук
в Братиславе

Выводы

Мы приготовили диметиламино-, диэтиламино-, пиперидино- и морфолиноэтилоэфиры абиединовой и дегидроабиединовой кислот, которых хлористоводородные соединения при фармакологическом исследовании обладали способностью регулировать экспериментально вызванную аритмию сердца.

Поступило в редакцию 5. 1. 1961 г.

HERSTELLUNG ANTIARRHYTHMISCH WIRKSAMER STOFFE (I)

P. ŠEFČOVIČ, K. BABOR, V. KALÁČ

Abteilung für Chemie der Naturstoffe des Chemischen Instituts an der Slowakischen
Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Die Autoren stellten den Dimethylamino-, Diäthylamino-, Piperidino- und Morpholino-äthylester der Abietinsäure und Dehydroabietinsäure her, deren Hydrochloride bei der pharmakologischen Prüfung die Fähigkeit aufwiesen, eine experimentell hervorgerufene Arrhythmie des Herzens zu regulieren.

In die Redaktion eingelangt den 5. 1. 1961

LITERATÚRA

1. Ježo I., Selecký F., Šefčovič P., *Pharmazie* 13, 195 (1958); Dúbravková L., Ježo I., Šefčovič P., Votický Z., *Chem. zvesti* 10, 421 (1956); 11, 150, 281, 351 (1957). — 2. Ruzicka L., Dalma G., Scott W. E., *Helv. Chim. Acta* 27, 1553 (1944). — 3. Vrbovský L., Selecký F., *Českoslov. fysiolo.* 9, 517 (1960). — 4. Steele L. L., *J. Am. Chem. Soc.* 44, 1333 (1922). — 5. Dupont G., Dulon R., Léon V., *Bull. soc. chim.* 1951, 61. — 6. Breslow D. S., Yost R. S., Walker H. G., Hauser Ch. R., *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1921 (1944); Mason J. P., Block H. W., *J. Am. Chem. Soc.* 62, 1443 (1940). — 7. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. II, New York 1948, 183.

Do redakcie došlo 5. 1. 1961

Adresa autorov:

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