

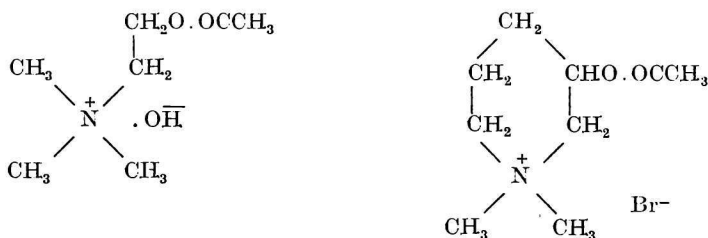
NIEKTORÉ ESTERY N-METYL-3-HYDROXYPIPERIDÍNU

L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEFČOVIČ, Z. VOTICKÝ.

Oddelenie farmaceutickej chémie a biochémie Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied v Bratislave

Medikamentózne ovplyvnenie hypertenzívnej choroby patrí dnes medzi prostriedky, ktoré má moderná medicína k dispozícii v boji s týmto pomerne častým ochorením. Z terapeutík prirodzeného pôvodu treba spomenúť alkaloidy z rastliny *Veratrum album* a *Veratrum viride* (protoveratrín), ďalej alkaloidy z *Rauwolfia serpentina Benth.* (reserpín) a dihydrované námelové alkaloidy. Okrem týchto vysoko účinných látok sa v liečení hypertenzie uplatňujú syntetické preparáty (deriváty 1-hydrazinoftalazínu, hexametónium a pod.), pri ktorých je možnosť obmenou molekuly meniť ich farmakodynamické vlastnosti, resp. vylúčiť niektoré nevítané vedľajšie účinky.

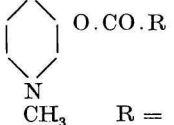

V rámci výskumu hypotenzívne aktívnych látok sme vykonali syntézu niektorých esterov N-metyl-3-hydroxypiperidínu, pri ktorých sme predpokladali znižujúci účinok na krvný tlak. Tento predpoklad sme urobili na základe analógie medzi acetylcholínom a N-metyl-3-acetoxypiperidínmetobromidom, ktorý vyplýva z porovnania ich chemickej štruktúry:



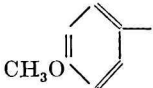
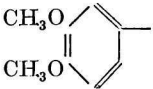
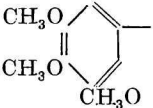
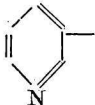
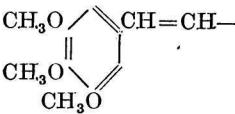
Pripravili sme rad látok, kde N-metyl-3-hydroxypiperidín bol esterifikovaný alifatickými i aromatickými kyselinami o rôznej dĺžke reťazca, a preskúmali sme ich hypotenzívnu aktivitu. Predbežné farmakologické skúšky ukázali, že niektoré deriváty, ako napr. acetyléster alebo trimetoxibenzoylester, majú význačnú hypotenzívnu účinnosť. Ich presnú farmakologickú charakteristiku uverejníme na inom mieste.

Potrebný N-metyl-3-hydroxypiperidín sme pripravili metódou R. Paula a S. Tchelitcheffa [1] podľa modifikácie J. H. Biela a spolupracovníkov [2]. N-metyltetrahydrofurfurylamín, získaný hydrogenačnou kondenzáciou furfurolu s metylamínom, nasýti sa suchým HBr v kyseline octovej a prechodne vzniknutý 1-metylamino-5-brómpentán-2-ol sa účinkom koncentrovaných

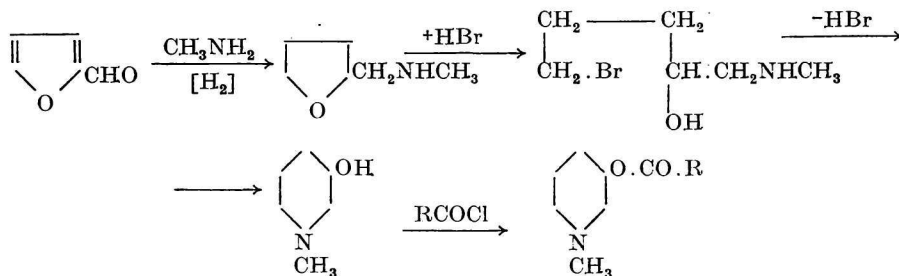
Tabuľka 1

 O.CO.R N CH ₃ R =	b. v./mm Hg	b. t. pikrátu	analýza pikrátov			výťažok %
			zloženie	N+	Nn	
CH ₃ —	77—79°/15	119—120 °C	C ₈ H ₁₅ O ₂ N · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ M = 386,30	14,50	15,06	70
CH ₃ CH ₂ —	92—93°/15	140—142 °C	C ₉ H ₁₇ O ₂ N · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ M = 400,33	14,00	14,21	70
CH ₃ CH ₂ CH ₂ —	105—110°/14	135—137 °C	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ M = 414,36	13,52	13,2	63,5
$\begin{array}{l} \text{CH}_3\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ —	110—111°/15	162—164 °C	C ₁₁ H ₂₁ O ₂ N · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ M = 428,38	13,08	13,00	80
CH ₃ CH=CH—	110—112°/9	150—152 °C	C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ M = 412,34	13,59	13,12	75
$\begin{array}{l} \text{CH}_2=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ —	120—121°/12	—	C ₁₂ H ₂₁ O ₂ N · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ M = 440,40	12,72	12,84	85
	117—118°/0,6	219—220°/r/C	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ M = 448,37	12,50	12,12	76,2

Pokračovanie

	155°/1	221—223°/r/C	$C_{14}H_{19}O_3N \cdot C_6H_3N_3O_7$ $M = 478,40$	11,71	11,65	68,9
	168°/0,3	213—214°/r/C	$C_{15}H_{21}O_4N \cdot C_6H_3N_3O_7$ $M = 508,43$	11,02	11,18	79
	171—173°/0,5	217—218°/r/C	$C_{16}H_{23}O_5N \cdot C_6H_3N_3O_7$ $M = 538,45$	10,41	10,53	70,5
	110—111°/0,5	193°/r/C	$C_{12}H_{16}O_2N_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ $M = 678,46$	16,52	16,20	77,2
	—	202—204°/r/C	$C_{18}H_{25}O_5N \cdot C_6H_3N_3O_7$ $M = 564,49$	9,92	10,00	70

alkálií cyklizuje na N-metyl-3-hydroxypiperidín, ktorý esterifikáciou s acylchloridmi v benzénovom prostredí poskytne požadovaný produkt:



Experimentálna časť

Príprava esterov N-metyl-3-hydroxypiperidínu

Všetky body varu a body topenia sú nekorigované.

0,1 mólu N-metyl-3-hydroxypiperidínu (b. v.₁₅ = 80–82 °C, b. t. pikrátu = 136 až 138 °C) sa rozpustí v 50 ml suchého benzénu a za miešania sa prikvapká 0,1 mólu acylchloridu v 60–100 ml benzénu tak, aby teplota neprekročila 30 °C. Reakčná zmes sa potom 2 hodiny varí pod spätným chladičom, po vychladnutí sa vylúčený esterhydrochlorid odfiltruje, produkt sa rozpustí v malom množstve vody, extrahuje éterom a vodná vrstva sa nasýti potašou. Vylúčený olej sa vyextrahuje do éteru, extrakt sa vysuší bezvodou potašou, éter sa oddestiluje a destilačný zvyšok sa vákuove frakciuje. Výťažok esterov sa pohybuje medzi 65–85 %, počítané na N-metyl-3-hydroxypiperidín (tab. 1).

Poznámka:

Počas prác na tomto probléme publikoval J. H. Biel a spolupracovníci [3] prácu o spazmolytických účinkoch niektorých derivátov N-substituovaných-3-hydroxypiperidínov. V tejto sérii látok opisujú aj nami pripravený N-metyl-3-acetoxypiperidín, ktorého metojodid podľa uvedených autorov má cholinergické vlastnosti.

Analýzy získaných produktov urobil inž. J. Beicht, za čo mu srdečne ďakujeme.

Súhrn

Pripravili a charakterizovali sme niektoré dosiaľ neopísané estery N-metyl-3-hydroxypiperidínu s alifatickými, aromatickými a heterocyklickými kyselinami.

НЕКОТОРЫЕ ЭФИРЫ N-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИПЕРИДИНА

Л. ДУБРАВКОВА, И. ЕЖО, П. ШЕВЧОВИЧ, З. ВОТИЦКИ

Отделение фармацевтической химии и биохимии Химического института
Словацкой Академии Наук в Bratislave

Выводы

Синтезированы и изучены свойства некоторых, до сих пор не описанных в литературе эфиров N-метил-3-гидроксипиперидина алифатических, ароматических и гетероциклических кислот.

Поступило в редакцию 5. III. 1956 г.

EINIGE ESTER DES N-METHYL-3-HYDROXYPIPERIDINS

L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEFČOVIČ, Z. VOTICKÝ

Abteilung für pharmazeutische Chemie und Biochemie des Chemischen Instituts an der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Die Autoren synthetisierten und charakterisierten einige, bisher nicht beschriebene Ester des N-Methyl-3-hydroxypiperidins mit aliphatischen, aromatischen und heterocyklischen Säuren.

In die Redaktion eingelangt den 5. III. 1956

LITERATÚRA

1. Paul R., Tchelitcheff S., C. r. Acad. Sci. 221, 560 (1945). 2. Biel J. H., Friedman H. L., Leiser H. A., Sprengler E. P., J. am. chem. Soc. 74, 1485 (1952). 3. Biel J. H. a spol., J. am. chem. Soc. 77, 2250 (1955).

Došlo do redakcie 5. III. 1956