

МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУР АЛКАЛОИДОВ

III. НЕКОТОРЫЕ N-АЛКОКСИБЕНЗОИЛ(БЕНЗИЛ)АНАБАЗИНЫ

Л. С. АРУТЮНЯН, М. А. КАЙТАНДЖЯН, В. А. МНАЦАКАНЯН и

А. Л. МНДЖОЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 28 XI 1969

Синтезирован ряд N-алкоксибензоил- и N-алкоксибензилпроизводных анабазина с целью изучения их фармакологических свойств.

Табл. 2, библиограф. ссылок 5.

По своим фармакологическим свойствам алкалоид анабазин относится к ганглионарным ядам и является типичным N-холиномиметиком. Работами ряда исследователей [1] показано, что при замещении водорода пиперидинового кольца анабазина на алкильные или ацильные радикалы происходит снижение токсичности и появление гипотензивных свойств. Для выявления зависимости между строением и действием синтезирован небольшой гомологический ряд *o*-, *m*-, *p*-алкоксибензоил-(бензил)анабазинов, а также 2,4-диметокси-, 3,4-диметокси-3,4-метилendioкси- и 3,4,5-триметоксибензоил(бензил)анабазины (I, II).

Необходимый для синтеза анабазин получен из технического анабазин-сульфата, представляющего собой смесь, по меньшей мере, пяти алкалоидов, из которых главным по содержанию является анабазин. Для выделения анабазина был использован метод нитрозирования, позволяющий получить хроматографически чистый анабазин.

Реакцией анабазина с хлорангидридами соответствующих кислот были получены амиды I. Даже при ацклировании в условиях реакции Шоттен-Баумана не происходит полного превращения анабазина в амид; в результирующей реакционной среде имеется смесь амида, анабазина и замещенной бензойной кислоты. Для выделения чистого амида использовалось различие в силе основности анабазина и N-ациланабазина.

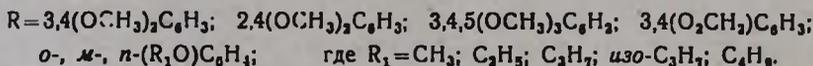
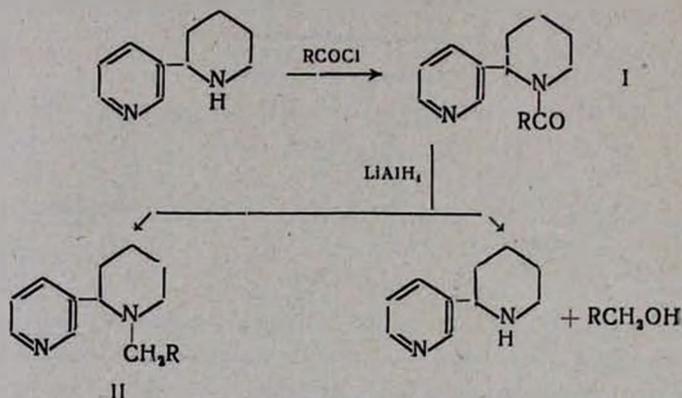
Амиды I восстанавливались алюмогидридом лития до соответствующих N-алкоксибензиланабазинов II.

Пиридиновые производные обычно восстанавливаются алюмогидридом лития без атаки гетероатом, однако в последнее время появились ряд работ [2], свидетельствующих об обратном. Во избежание возможного гидрирования пиридинового кольца амидов нами был изменен обычный порядок смешивания реагентов: к раствору амида в абсолютном эфире или бензоле медленно прибавлялся эфирный раствор алюмогидрида лития. Тем самым исключалось накопление в реакционной среде алюмогидрида лития и, следовательно, снижалась возможность гидрирования пиридинового кольца.

Была предпринята попытка восстановления анабазина алюмогидридом лития в тех же условиях. Образование почти с количественным выходом анабазина при разложении реакционного комплекса водой показало, что пиридиновое кольцо этого алкалоида практически не восстанавливается в описанных условиях.

При восстановлении амидов I наряду с получением ожидаемых соединений II частично происходит расщепление амидной связи с образованием анабазина и замещенного бензилового спирта.

Замещенные N-бензилаанабазины II выделялись фракционной перегонкой в вакууме смеси продуктов восстановления. Они легко образуют гигроскопичные гидрохлориды.



Экспериментальная часть

Хроматография веществ проводилась в тонком слое окиси алюминия (активности 2) в системе хлороформ—этанол (30 : 1), проявитель—пары йода. ИК спектры сняты в хлороформном растворе на спектрофотометре UR-10.

Получение анабазина. Обработкой продажного анабазин-сульфата 40%-ым раствором едкого натра, экстракцией выделившейся суммы алкалоидов бензолом и фракционной перегонкой в вакууме оставшейся после отгонки бензола маслообразной смеси получена легколетучая фракция, содержащая анабазин и лупинин [3].

Нитрированием смеси анабазин-лупинин нитритом натрия в уксуснокислом растворе получен нитрозоанабазин. Гидролизом последнего получен чистый анабазин [4]. Т. кип. 139°/3 мм; $n_D^{20} = 1,5465$; $[\alpha]_D = 80 \pm 1^\circ$ совпадает с константами, приведенными для анабазина в литературе [3,4,5]. На хроматограмме анабазин проявляется в виде единичного пятна с $R_f = 0,38$.

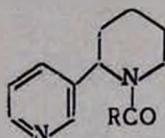
Получение амидов 1. К 10 г (0,06 моля) анабазина в 60 мл бензола прибавляли по каплям при перемешивании 0,05 моля хлорангидрида кислоты, растворенного в 40 мл абсолютного бензола, затем 30 мл 10%-ного раствора едкого кали и еще 0,01 моля хлорангидрида в 10 мл абсолютного бензола. Смесь кипятили 6 часов с обратным холодильником при перемешивании, охлаждали, смешивали с 50 мл 2%-ного раствора уксусной кислоты. Бензольный слой отделяли, промывали двумя

порциями (по 30 мл) 2%-ной уксусной кислоты, затем водой и 50 мл 5%-ного раствора едкого натра. Бензольный раствор сушился безводным сульфатом натрия, бензол отгонялся. Остаток представлял собой оптически активный хроматографически чистый продукт с R_f , отличным от R_f анабазина.

Все амиды, за исключением четырех — светло-желтые смолы или густые масла. В ИК спектрах всех амидов имеется характерная для амидного карбонила полоса в области 1660 см^{-1} и отсутствуют полосы активного водорода в интервале $3200\text{--}3400 \text{ см}^{-1}$.

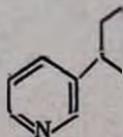
Выходы амидов, их $[\alpha]_D$ и R_f приведены в таблице 1.

Таблица 1



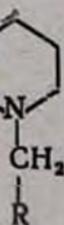
R	Т. пл., °C	$[\alpha]_D^{22}$	R_f	Выход, %
Фенил	82—83	$-95,3 \pm 1,08$	0,73	57,9
4-Метоксифенил	94—95	$-66,4 \pm 0,4$	0,70	95,6
4-Этоксифенил	104—105	$-78,8 \pm 0,3$	0,69	94,2
4-Пропоксифенил	—	$-66,8 \pm 0,2$	0,71	96,2
4-Изопропоксифенил	—	$-79,6 \pm 0,6$	0,7	96,0
4-Бутоксифенил	—	$-69 \pm 0,9$	0,67	98,2
3-Метоксифенил	—	$-67,1 \pm 0,07$	0,68	99,4
3-Этоксифенил	—	$-84 \pm 0,09$	0,69	84,2
3-Пропоксифенил	—	$-76,5 \pm 0,02$	0,7	68,7
3-Изопропоксифенил	—	$-98,7 \pm 0,2$	0,75	67,8
3-Бутоксифенил	—	$-83,5 \pm 0,1$	0,58	70,1
2-Метоксифенил	—	$-82,9 \pm 1$	0,73	74,1
2-Этоксифенил	—	$-79,9 \pm 1,04$	0,69	69,0
2-Пропоксифенил	—	$-103,2 \pm 0,9$	0,64	66,0
2-Изопропоксифенил	—	$-84,6 \pm 0,3$	0,54	65,0
2-Бутоксифенил	—	$-79,2 \pm 0,6$	0,43	48,3
3,4-Диметоксифенил	—	$-63,5 \pm 1$	0,43	66,6
3,4,5-Триметоксифенил	—	$69,6 \pm 0,6$	0,61	44,0
2,4-Диметоксифенил	—	$-72,3 \pm 0,3$	0,68	52,1
3,4-Метилендиоксифенил	96—97			

Получение амидов II. К раствору 0,015 моля (приблизительно 5 г) амида I в 100 мл абсолютного эфира или бензола прибавляли при перемешивании раствор 0,026 моля алюмогидрида лития в 40 мл абсолютного эфира. Смесь перемешивали 1 час. Реакционный комплекс разлагали 2 мл воды и 5 мл 20%-ного раствора едкого натра. Раствор декантировали с выпавшего осадка, последний промывали двумя порциями (по



R	Т. кип. °C/мм	$[\alpha]_D^{21}$	R_f	Выход, %
Фенил	192—193/8	-34±1,4	0,78	56,2
4-Метоксифенил	209—211/8	-18±1	0,75	46,0
4-Этоксифенил	208—209/8	-23,6±1	0,71	36,9
4-Пропоксифенил	214—215/8	-17±1,4	0,73	62,6
4-Изопропоксифенил	213—214/8	-14,8±1,1	0,75	54,8
4-Бутоксифенил	227—228/8	-11±0,6	0,75	47,9
3-Метоксифенил	202—204/8	-10±1,5	0,71	46,6
3-Этоксифенил	214—215/8	-9±1,1	0,76	71,3
3-Пропоксифенил	224—225/8	-8±1,3	0,80	55,0
3-Изопропоксифенил	219—221/8	-9,6±0,7	0,79	67,0
3-Бутоксифенил	234—235/8	-6,2±0,3	0,78	51,6
2-Метоксифенил	208—210/8	-31,6±2	0,76	31,1
2-Этоксифенил	215—218/8	-32,5±0,2	0,88	48,7
2-Пропоксифенил	220—224/8	-43,7±0,5	0,87	50,0
2-Изопропоксифенил	214—218/8	-29,6±0,3	0,86	53,1
2-Бутоксифенил	224—228/8	-31,7±0,2	0,79	51,9
3,4-Диметоксифенил	229—233/8	-32,5±2	0,61	64,9
3,4,5-Триметоксифенил	244—246/8	-7±1,1	0,64	67,2
2,4-Диметоксифенил	228—231/8	-18±1,2	0,71	47,8
3,4-Метилendioксифенил	227—230/8	-4,7±0,5	0,77	55,7

Таблица 2



Молекулярная формула	Данные анализа, %					
	С		Н		N	
	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
$C_{17}H_{20}N_2O$	81,30	80,91	8,30	7,92	11,19	11,10
$C_{18}H_{22}N_2O$	76,83	76,56	7,67	7,85	9,28	9,92
$C_{19}H_{24}N_2O$	77,26	76,98	8,61	8,16	9,08	9,45
$C_{20}H_{26}N_2O$	77,35	77,37	8,78	8,44	8,67	9,02
$C_{20}H_{26}N_2O$	77,07	77,37	9,02	8,44	8,92	9,02
$C_{21}H_{28}N_2O$	77,35	77,73	6,71	8,69	8,34	8,63
$C_{18}H_{22}N_2O$	76,23	76,56	8,72	7,85	9,65	9,92
$C_{19}H_{24}N_2O$	76,78	76,98	8,03	8,16	9,13	9,45
$C_{20}H_{26}N_2O$	77,09	77,37	8,27	8,44	8,63	9,02
$C_{20}H_{26}N_2O$	77,97	77,37	8,65	8,44	9,02	9,02
$C_{21}H_{28}N_2O$	78,09	77,73	8,52	8,69	8,47	8,63
$C_{18}H_{22}N_2O$	76,37	76,56	7,98	7,85	9,73	9,92
$C_{19}H_{24}N_2O$	76,38	76,98	8,10	8,16	9,12	9,45
$C_{20}H_{26}N_2O$	77,02	77,37	8,16	8,44	8,87	9,02
$C_{20}H_{26}N_2O$	77,14	77,37	8,31	8,44	8,75	9,02
$C_{21}H_{28}N_2O$	77,45	77,73	8,39	8,69	8,29	8,63
$C_{16}H_{20}N_2O_2$	73,09	73,04	7,62	7,74	9,18	8,96
$C_{20}H_{26}N_2O_2$	70,76	70,11	7,48	7,65	8,60	8,18
$C_{19}H_{24}N_2O_2$	72,85	73,04	7,19	7,74	8,55	8,63
$C_{18}H_{20}N_2O_2$	72,29	72,63	6,39	6,73	9,17	9,45

100 мл) абсолютного эфира или бензола. Объединенный раствор сушили поташом, растворитель отгоняли. Остаток—светло-желтое масло, показывающее на хроматограмме три пятна (амин II, анабазина и соответствующего бензилового спирта)—подвергался перегонке в вакууме. Высококипящая фракция соответствовала чистому амину II.

Амины II представляют собой бесцветные густые масла, обладающие оптической активностью и проявляющиеся на хроматограмме в виде единичных пятен. В ИК спектрах аминов II отсутствуют полосы амидного карбонила и NH-группы, но усиливаются полосы поглощения, характерные для ароматических систем (при 1600 и 1500 см⁻¹).

Выходы и константы полученных аминов приведены в таблице 2.

ԱԼԿԱԼՈՒԴՆԵՐԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԻ ՁԵՎԱՓՈՆՈՒՄԸ

III. N-ԱԿՈՔՍԻՐԵՆՁՈՒԼ (ԲԵՆՁԻԼ) ԱՆԱՐԱՋԻՆՆԵՐ

Լ. Ս. ՆԱՐՈՒՔՅՈՒՆՅԱՆ, Մ. Ա. ԿԱՅՔԱՆՋՅԱՆ, Վ. Հ. ՄԱՅԱԿԱՆՅԱՆ և

Ա. Լ. ՄՆՋՈՑԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ֆարմակոլոգիական հատկությունների շտամնասիրման նպատակով սինթեզված են անաբազին ալկալոիդի մի շարք N-ալկոքսիբենզոլի- և N-ալկոքսիբենզիլածանցյալները։ Որպես հումք ծառայել է տեխնիկական անաբազին—սուլֆատից ստացված անաբազինը, որը փոխազդելով տեղակալված մենզոյական թթվի քլորանհիդրիդների հետ, տվել է համապատասխան ամիդներ (I); Վերջիններս ենթարկվել են վերականգնման լիթիում—ալյումահիդրիդով, որի հետևանքով համապատասխան N-ալկոքսիբենզիլանաբազինի հետ միասին ստացվել են նաև անաբազին և տեղակալված բենզիլ—ալկոհոլ։ Ստացված ամիդներն անջատվել են խոռոչներին ֆրակցիոն վակումային թորման միջոցով։ Այսպիսով ստացված են օրթո-, մեթա-, պարա-ալկոքսիբենզոլի (բենզիլ) անաբազիններ և 2,4-դիմեթօքսի-, 3,4-դիմեթօքսի-, 3,4,5-տրիմեթօքսի-, 3,4-մեթիլենդիօքսիբենզոլի (բենզիլ) անաբազիններ։

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. В. Аничков, *Физиол. ж.*, СССР, 18, 17 (1932), М. Н. Полуэктов, *Реф. ж.*, бюл. хим., 14Ф, 1928 (1965); 15Ф, 1938 (1965).
2. P. de Mayo, W. Rigby, *Nature*, 166, 1075 (1950), V. Bolman, *Chem. Ber.*, 85, 390 (1952). N. G. Gaylord, „Reduction with complex metal hydrides“, 801 (1956), New York.
3. А. С. Садыков, «Химия алкалоидов А. Arhylla», 1956 г, АНИЗ ССР, Ташкент Г. В. Лазурьевский, «Практические работы по химии природных соединений», «Высшая школа», Москва, 1961, стр. 112
4. С. А. Забоев, *ЖОХ*, 18, 194 (1948).
5. А. П. Орехов, Г. П. Меньшиков, *Бюлл. НИХФИ*, № 1,1 (1931). А. П. Орехов, С. С. Норкина, Т. Н. Норкузиев, *ЖОХ*, 7, 951 (1937).