

МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУР АЛКАЛОИДОВ

VIII. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ N-(БЕНЗОИЛОКСИАЛКИЛ)АНАБАЗИНОВ И β -(5-МЕТИЛАМИНОПЕНТЕН-1-ИЛ)ПИРИДИНОВ

Л. С. АРУТЮНЯН, Э. Ю. АГАБАБЯН и В. А. МНАЦАКАНЯН

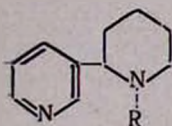
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 15 V 1972

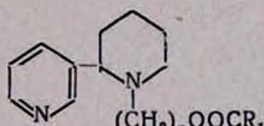
Для изучения фармакологических свойств реакцией N-оксиэтил(пропил)анабазина с хлорангидридами алкоксибензойных кислот получены N-алкоксибензоилоксиэтил(пропил)анабазины. Синтезирован ряд замещенных β -(5-метиламинопентен-1-ил)пиридинов посредством раскрытия пиперидинового цикла N-метиланабазина.

Табл. 2, библиограф. ссылок 9.

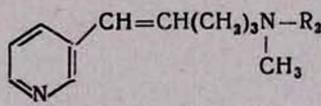
В продолжение начатых ранее [1,2] поисков фармакологически активных веществ среди производных анабазина нами предпринят синтез из анабазина I ($R=H$) соединений II и III, имея ввиду возможное при этом усиление холиномиметической (в случае II) и появление адренэргической (в случае III) активности.



I



II



III

II. $n=2, 3$; $R_1=a$. 2-(OCH_3) C_6H_4 ; б. 3-(OCH_3) C_6H_4 ; в. 4-(OCH_3) C_6H_4 ;

г. 2-(OC_4H_9) C_6H_4 ; д. 3-(OC_4H_9) C_6H_4 ; е. 4-(OC_4H_9) C_6H_4 .

III. $R_2=a$. CH_3 ; б. C_2H_5 ; в. $C_6H_5CH_2$; г. $CH_3-CH_2-2-(OC_3H_7)C_6H_4$;

д. $CH_3-CH_2-3-(OC_3H_7)C_6H_4$; е. $CH_3-CH_2-4-(OC_3H_7)C_6H_4$.

Соединения II получены из N-(β -оксиэтил)анабазина IV [I, $R=(CH_2)_2OH$] и N-(γ -окипропил)анабазина V [I, $R=(CH_2)_3OH$] этерификацией хлорангидридами алкоксибензойных кислот. IV синтезирован по методу [3] взаимодействием анабазина с окисью этилена, а V — восстановлением алюмогидридом лития N-(β -карбметоксиэтил)анабазина I ($R=CH_2CH_2COOCH_3$), полученного по [4] реакцией анабазина с метилакрилатом.

Для синтеза соединений III использована способность N-метиланабазина I ($R=CH_3$) расщепляться под действием хлористого бен-

зоила, подобно никотину [5], с образованием β -(5-N-бензоил-N-метиламинопентен-1-ил)пиридина VI (III, $R_2 = C_6H_5CO$) [6]. Солянокислым гидролизом VI получен β -(5-метиламинопентен-1-ил)пиридин VII (III, $R_2 = H$), N-ацильные производные которого восстанавливались алюмогидридом лития до соединений III б-е. β -(5-Диметиламинопентен-1-ил)пиридин IIIа получен из VII метилированием смесью муравьиной кислоты и формальдегида.

Структура соединений III подтверждена данными ПМР, ИК и УФ спектроскопии. Переход от N-метиланабазина к соединениям III фиксируется в ПМР спектрах появлением группы сигналов в две протонные единицы в интервале 6,0—6,5 м. д., характерных дляолефиновых протонов β -винилпиридина. В ИК спектрах III ($R_2 =$ ацил) наблюдается заметное уширение полос поглощения пиридинового ядра в области валентных колебаний $C=C$ и $C=N$ связей при 1625 и 1570 $см^{-1}$, вследствие слияния с полосами валентных колебаний $C=O$ амида и $C=C$, сопряженной с пиридином. В области деформационных колебаний $R_1-CH=CHR_2$ появляются сильные полосы поглощения при 980 и слабые при 1290—1310 $см^{-1}$, характерные для *транс*-конфигурации заместителей при двойной связи [7].

В то время как в УФ спектре N-метиланабазина в интервале 220—290 нм имеется лишь один максимум поглощения при λ 262 нм ($lg \epsilon = 3,44$), обусловленный $\pi-\pi^*$ электронным переходом пиридинового ядра, в спектрах соединений III обнаруживается пик при λ 244 нм ($lg \epsilon = 4,0-4,2$) и отмечается bathochromный сдвиг максимума поглощения пиридинового ядра до λ 283 нм ($lg \epsilon = 3,39-3,55$). Это может быть объяснено лишь образованием винилпиридиновой хромофорной системы [8].

Соединения II и III после соответствующей очистки представляли собой хроматографически индивидуальные густые масла. О фармакологии этих веществ будет сообщено отдельно.

Экспериментальная часть

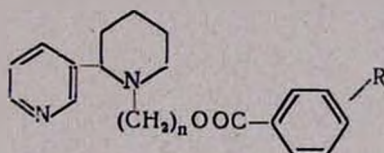
ТСХ проводили в тонком слое окиси алюминия II степени активности, в системе хлороформ—этанол (30:1); проявитель—пары йода. ПМР спектры снимали на спектрометре Varian в четыреххлористом углероде при 60 мГц; внутренний эталон—тетраметилсилан. УФ спектры получены на спектрометре СФ-4 в этаноле (с $6,4 \cdot 10^{-5}$ — $7,1 \cdot 10^{-5}$ М). ИК спектры — на спектрометре UR-10 в хлороформном растворе.

N-(γ -Оксипропил)анабазин V (I , $R = CH_2CH_2CH_2OH$). К раствору 10,7 г (0,28 моля) алюмогидрида лития в 500 мл абсолютного эфира при перемешивании прибавили по каплям раствор 31 г (0,125 моля) *N*-(β -карбметоксизтил)анабазина в 85 мл абсолютного эфира. Смесь кипятили при перемешивании 16 часов, разложили при охлаждении 50 мл воды и 20 мл 20%-ного раствора едкого натра. Выпавший осадок отфильтровали, промыли эфиром. Эфирный раствор высушили, эфир

отогнали, остаток перегнали. Получили 20 г (66,7%) V с т. кип. 182—183° 3 мм; n_D^{25} 1,5369; R_f 0,31. Найдено %: С 71,38; Н 9,50, N 12,54. $C_{13}H_{20}N_2O$. Вычислено %: С 70,90; Н 9,09; N 12,72. В ИК спектре имеется широкая полоса поглощения при 3380—3530 (ОН), 1045 см^{-1} (валентные колебания С—О).

N-Алкоксибензоилоксиэтил(пропил)анабазины (II). К раствору 0,02 моля IV (или V) в 100 мл абсолютного бензола добавляли 5 мл триэтил-амин и при охлаждении льдом прибавляли раствор 0,02 моля хлорангидрида соответствующей алкоксибензойной кислоты в 30 мл абсолютного бензола. Смесь перемешивали 2 часа, бензольный слой промывали 5%-ным раствором едкого натра и водой, сгущали до объема 100 мл и хроматографировали на колонке с окисью алюминия II степени активности. Колонку промывали бензолом. После отгонки бензола получали эфиры II—светлые густые масла, проявляющиеся на ТСХ в виде индивидуальных веществ (табл. 1). В ИК спектрах II отсутствует полоса активного водорода, а появляется полоса при 1720 см^{-1} (С=О сложного эфира).

Таблица 1



R	n	Выход, %	R_f	Д и г и д р о х л о р и д			
				молекулярная формула	Т. пл. °С	Cl, %	
						вычислено	найдено
<i>o</i> -OCH ₃	2	98,9	0,68	$C_{20}H_{26}N_2O_3Cl_2$	160—161	17,18	17,40
<i>м</i> -OCH ₃	2	97,8	0,42	$C_{20}H_{26}N_2O_3Cl_2$	119—120	17,18	17,56
<i>п</i> -OCH ₃	2	98,4	0,44	$C_{20}H_{26}N_2O_3Cl_2$	218—219	17,18	17,36
<i>о</i> -OCH ₃	3	98,7	0,74	$C_{21}H_{26}N_2O_3Cl_2$	154—156	16,62	16,80
<i>м</i> -OCH ₃	3	99,0	0,46	$C_{21}H_{26}N_2O_3Cl_2$	158—159	16,62	16,86
<i>п</i> -OCH ₃	3	99,8	0,42	$C_{21}H_{26}N_2O_3Cl_2$	164—166	16,62	17,00
<i>о</i> -OC ₄ H ₉	2	99,4	0,45	$C_{23}H_{32}N_2O_3Cl_2$	108—110	15,82	15,93
<i>м</i> -OC ₄ H ₉	2	98,6	0,74	$C_{23}H_{32}N_2O_3Cl_2$	146—147	15,82	15,96
<i>п</i> -OC ₄ H ₉	2	99,3	0,53	$C_{23}H_{32}N_2O_3Cl_2$	178—180	15,82	16,05
<i>о</i> -OC ₄ H ₉	3	98,2	0,49	$C_{24}H_{34}N_2O_3Cl_2$	112—113	15,20	15,32
<i>м</i> -OC ₄ H ₉	3	99,6	0,54	$C_{24}H_{34}N_2O_3Cl_2$	156—157	15,20	15,25
<i>п</i> -OC ₄ H ₉	3	99,8	0,54	$C_{24}H_{34}N_2O_3Cl_2$	108—109	15,20	15,44

N-Метиланабазин (I, R = CH₃) получили по [9] из 30 г (0,18 моля) анабазина, 13,3 г 40%-ного формалина и 7,5 г (0,18 моля) муравьиной кислоты. Выход 25 г (87%), т. кип. 103—104°/2 мм, n_D^{25} 1,5301; R_f 0,80, по лит. данным [9] т. кип. 121°/7 мм; n_D^{25} 1,5328. В ПМР-

спектре δ 8,4 м. д. (2H, кватет с $J_1=6$ гц; $J_2=2$ гц); от α - и α_1 -протонов пиридинового ядра; 7,6 м. д. (1H, секстет с $J_1=7,5$ гц; $J_2=2$ гц) от β' -протона пиридинового ядра; 7,05 (1H, кватет с $J_1=7,5$ гц; $J_2=6$ гц) от γ -протона пиридинового ядра; 3,0 м. д. и 2,8 м. д. соответственно одно- и двухпротонные горбы от неразрешенных триплетов >CH-N<

и $-\text{CH}_2-\text{N<}$; 1,91 м. д. (3H, синглет) от протонов N-CH_3 , горб (6H) с центром при 1,6 м. д. от $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -пиперидинового цикла.

β -(5-N-Бензоил-N-метиламинопентен-1-ил)пиридин VI (III, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$) получили по [6] из 25,8 г (0,14 моля) N-метиланабазина и 39,3 г (0,28 моля) хлористого бензоила нагреванием в течение часа при 175°. Выход 10,7 г (41,5%), т. кип. 250—252°/2 мм, R_f 0,80, n_D^{22} 1,5901. По лит. данным [6] т. кип. 210—211°/0,4 мм; n_D^{20} 1,5922. Найдено %: C 76,80; H 6,90; N 9,86. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено %: C 77,12; H 7,14; N 10,05. В ПМР δ 8,4 м. д. (2H, секстет); 7,55 м. д. (1H, секстет); 7,27 м. д. (5H, синглет); 7,08 м. д. (1H, кватет); 6,50 м. д. — 5,95 м. д. (2H) группа сигналов с неразрешенным широким пиком при 6,25 м. д.; 3,33 м. д. (2H, триплет) от $\text{CH}_2-\text{N<}$; 2,9 м. д. (3H, синглет) от N-CH_3 , 2,4—1,4 м. д.; (4H, мультиплетный горб) от $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

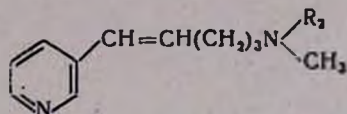
β -(5-N-Метиламинопентен-1-ил)пиридин VII (III, $R_2=\text{H}$). 37 г (0,132 моля) VI кипятили 16 часов с 200 мл 20%-ной соляной кислоты, охладили, вымывшую бензойную кислоту отфильтровали. Фильтрат промыли эфиром, подщелочили 25%-ным раствором едкого натра и отделившееся масло экстрагировали эфиром. Эфирный раствор высушили поташом, эфир отогнали. Остаток — 22,7 г (91,5%) окрашенного масла с R_f 0,41 (в системе хлороформ — спирт, 30:6); n_D^{20} 1,5878. Вещество при перегонке разлагалось. Найдено %: C 75,17; H 9,68; N 16,03. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2$. Вычислено %: C 75,00; H 9,99; N 15,90. В ИК спектре имеется полоса поглощения в интервале 3200—3300 см^{-1} (NH).

β -(5-N,N-Диметиламинопентен-1-ил)пиридин (IIIa). Смесь 3 г (0,017 моля) VII, 1 г (0,02 моля) муравьиной кислоты и 1,5 г 40%-ного формалина кипятили 3 часа, охладили, подщелочили 20%-ным раствором едкого натра и экстрагировали эфиром. Из эфирного раствора после сушки и отгонки эфира получили 3,1 г (91%) IIIa, т. кип. 129°/5 мм; R_f 0,61; n_D^{22} 1,6772. Найдено %: C 77,99; H 9,60; N 15,33. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2$. Вычислено %: C 78,25; H 9,47; N 15,04.

β -(5-N-Ацил-N-метидаминопентен-1-ил)пиридин (III, R_2 -ацильные остатки). Смесь 6 г (0,034 моля) VII и 0,034 моля хлорангидрида пропоксифенилуксусной кислоты (или 20 мл уксусного ангидрида) нагревали при 120° в течение 4 часов. После охлаждения реакционную смесь растворили в бензоле, промыли 5%-ной уксусной кислотой, затем 5%-ным раствором едкого натра. Бензольный раствор сгущали до 100 мл, пропускали

через колонку с окисью алюминия, продукт вымывали абсолютным бензолом. После отгонки бензола β -(5-N-ацил-N-метиламинопентен-1-ил)пиридины получались в виде хроматографически индивидуальных густых масел (табл. 2). В ПМР спектре β -(5-N-ацетил-N-метиламинопентен-1-ил)пиридина обнаружены сигналы при 8,40 м. д. (2H, кватер); 7,54 м. д. (1H, секстет); 7,10 м. д. (1H, кватер) группа сигналов от 6,05 до 6,55 м. д. (2H мультиплет с центральным пиком при 6,30 м. д.); 3,33 м. д. (2H триплет); 3,00 м. д. (3H, синглет) от N-CH₃; 2,00 м. д. (3H, синглет) от CH₃CO—; горб от 2,4 м. д. до 1,3 м. д. (4H) от—CH₂—CH₂—.

Таблица 2



R ₂	Выход, %	R ₁	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				С		Н		N	
				вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
COCH ₃	62,1	0,67	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	71,56	71,45	8,25	8,79	12,84	12,56
COCH ₃ —2(OC ₃ H ₇)C ₆ H ₄	50,4	0,74	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	75,00	74,45	7,95	8,01	7,95	7,61
COCH ₃ —3(OC ₃ H ₇)C ₆ H ₄	50,4	0,74	C ₁₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	75,00	75,32	7,95	7,51	7,95	7,37
COCH ₃ —4(OC ₃ H ₇)C ₆ H ₄	40,0	0,72	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	75,00	75,67	7,95	7,89	7,95	8,22
CH ₃ CH ₃	82,3	0,68	C ₁₃ H ₂₀ N ₂	76,47	75,99	9,80	10,24	13,72	14,13
CH ₂ —C ₆ H ₅	74,8	0,65	C ₁₈ H ₂₂ N ₂	91,20	81,37	8,27	8,89	10,52	10,30
CH ₂ —CH ₂ —2(OC ₃ H ₇)C ₆ H ₄	86,5	0,65	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₂	78,10	78,52	8,87	8,26	8,28	7,79
CH ₂ —CH ₂ —3(OC ₃ H ₇)C ₆ H ₄	79,4	0,63	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₂	78,10	78,36	8,87	8,51	8,28	7,88
CH ₂ —CH ₂ —4(OC ₃ H ₇)C ₆ H ₄	73,1	0,64	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O	78,10	78,72	8,87	8,48	8,28	8,41

β -(5-N,N-Дизамещенные аминопентен-1-ил)пиридины (III б-е) получили очисткой на колонке с окисью алюминия продуктов восстановления 0,015 моля β -(5-N-ацил-N-метиламинопентен-1-ил)пиридинов 0,026 моля алюмогидрида лития в абсолютном эфире вышеописанным способом. Данные о III б-е приведены в табл. 2. В ПМР спектре* III в есть сигналы: 8,34 м. д. (2H, мультиплет); 7,5 м. д. (1H, секстет); 7,25 м. д. (5H, синглет); 7,05 м. д. (1H, кватер); мультиплетная группа (2H) с центром при 6,25 м. д.; 3,45 м. д. (2H, синглет) от метилена $\text{>N—CH}_2\text{—C}_6\text{H}_5$; 2,33 м. д. (2H, триплет); 2,16 (3H, синглет); 1,87—1,34 м. д. (4H, мультиплетная группа).

* Авторы выражают благодарность К. С. Лусаряну за снятие спектров ПМР.

ԱԼԿԱԼՈՒԴՆԵՐԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԻ ԶԵՎԱՓՈԽՈՒՄ

VIII. Տեղակալված N-(բենզոյլօքսիալկիլ) անաբազինների եվ β -(5-մեթիլամինոպենտեն-1-իլ) պիրիդինների սինթեզ

Լ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Է. ՅՈՒ. ԱՂԱԲԱԲՅԱՆ և Վ. Հ. ՄՆԱՏԱԿԱՆՅԱՆ

Ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրման նպատակով սինթեզված են մի շարք ալկօքսիբենզոլական թթուների N-օքսիէթիլ (և-պրոպիլ)անաբազիլէսթերներ: Ստացված են β -(5-երկտեղակալվածամինապենտեն-1-իլ) պիրիդիններ՝ բենզոիլի քլորիդի ազդմամբ N-մեթիլանաբազինի պիրիդինինալի օդակի ճեղքումով:

MODIFICATION OF ALKALOID STRUCTURE

VIII. THE SYNTHESIS OF SUBSTITUTED N-(BENZOYLOXYALKYL) ANABASINES AND β -(5-METHYLAMINOPENTENE-1-YL) PYRIDINES

L. S. HAROUTIOUNIAN, E. Y. AGHABABIAN and V. H. MNATSAKANIAN

A number of alkoxybenzoic acid N-oxyethyl (and propyl) anabasyl esters have been synthesized in view of the study of their pharmacological properties. β -(5-Disubstituted aminopentene-1-yl) pyridines have been prepared through the cleavage of the piperidine ring of N-methylanabasine under the influence of benzoyl chloride.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Л. С. Арутюнян, М. А. Кайтанджян, В. А. Мнацаканян, А. Л. Мнджоян, Арм. хим. ж., 23, 923 (1970).
2. Л. С. Арутюнян, А. С. Цатинян, О. М. Авакян, С. Г. Карагезян, В. Г. Сарафян, В. А. Мнацаканян, Арм. хим. ж., 25, 78 (1972).
3. А. С. Садыков, Н. Ашпарова, ЖОХ, 17, 1211 (1947).
4. А. С. Садыков, Э. Х. Тимбеков, ЖОХ, 25, 983 (1955).
5. О. Hromatka, Chem. Ber., 75, 522 (1942).
6. Я. П. Гольдфарб, Р. М. Испирян, Изв., АН СССР, ОХН, 1969, 923.
7. А. Кросс, Введение в практическую инфракрасную спектроскопию, Изд. И. Л., М., 1961, стр. 86.
8. «Методы органической химии», под ред. А. Вайсбергера, Т. XI, Изд. «Химия», М., 1967, стр. 113.
9. А. П. Орехов, Химия алкалоидов растений ССР, Изд. «Наука», М., 1965, стр. 66.