

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 54, №1–2, 2001 Химический журнал Армении

УДК 547.94.

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРМЕПАВИНА И ИЗОФУГАПАВИНА

В. А. МНАЦАКАНЯН

Институт тонкой органической химии им.А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 5 III 1998

Взаимодействием натриевых солей фенольных изохинолинолиновых алкалоидов армепавина и изофугапавина с хлористым метиленом получены метиленбис[1-(4-оксибензил)-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин] и метиленбис-(1,2-метилендиокси-10-оксапорфин), соответственно. Реакцией калиевой соли армепавина с акрилонитрилом синтезирован 1-(4-цианэтилокси)бензил-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. Строение полученных соединений подтверждено данными ПМР и масс-спектров.

Библ. ссылок 5.

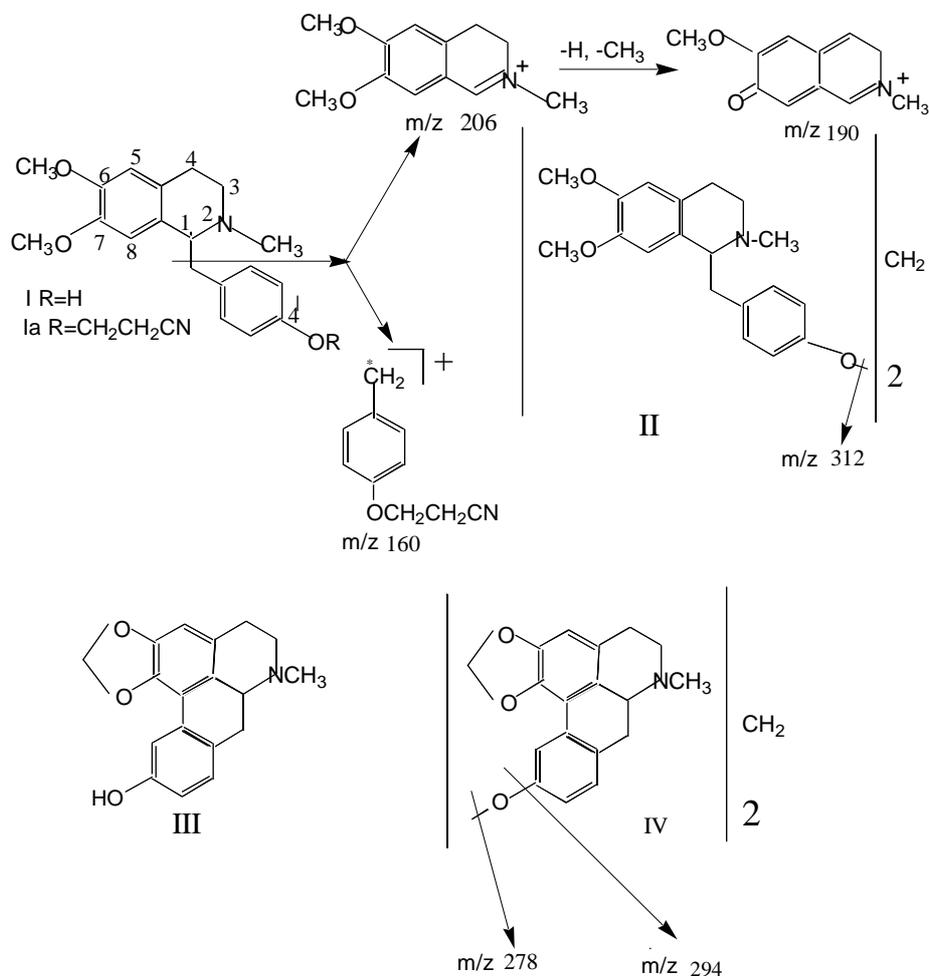
Ранее [1] было показано, что алкилирование фенольного гидроксила армепавина (I) приводит к появлению у его солей гипотензивной активности. С целью получения производных этого алкалоида и исследования их биологической активности изучено взаимодействие щелочных солей армепавина с акрилонитрилом и хлористым метиленом. Установлено, что наиболее гладко (с 60% выходом) акрилонитрил реагирует с калиевой солью армепавина в безводной среде с образованием 4¹-β-цианэтилового эфира армепавина (Ia). Использование натриевой соли, а также присутствие влаги в реакционной среде резко понижают выход продукта.

Реакция соли армепавина с хлористым метиленом по аналогии с описанными методами синтеза метиленбисарильных соединений [2,3] осуществлялась в среде диметилсульфоксида. Для успешного протекания реакции и в этом случае необходима безводная среда. Выход продукта реакции – метиленбисармепавина (II) достигает 65%.

В аналогичных условиях из фенольного апорфинового алкалоида изофугапавина (III) был получен метиленбис(1,2-метилендиокси-10-оксапорфин) (IV).

Строение соединений Ia, II и IV подтверждено данными ПМР и масс-спектров.

Изучение коронарорасширяющего, антиаритмического и противоопухолевого свойств оксалатов и гидрохлоридов соединений Ia, II и IV не выявило заметной активности.



Экспериментальная часть

Алкалоид армепавин (I) выделен из мака летучего (*Papaver fugax Poir.*) по [4], изофугапавин (III) получен изомеризацией алкалоида фугапавина по [5]. ПМР спектры сняты на спектрометре "Varian T-60" с рабочей

частотой 60 МГц (внутренний стандарт ТМС), масс-спектры – на “МХ-1320” с прямым вводом образца в ионный источник. ТСХ проводили на незакрепленном слое Al_2O_3 II ст. активности (по Брокману) в системе растворителей $CHCl_3$ -EtOH, 25:1, проявление – парами йода. Найденные значения данных элементного анализа (%C,H,N) для Ia, III и IV соответствовали вычисленным.

1-(4'-Цианэтокси)бензил-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Ia). К раствору 4,38 г (0,014 моля) армепавина в 8 мл сухого тетрагидрофурана прибавляют 0,2 г (0,035 моля) едкого кали. Смесь кипятят до полного растворения армепавина, прибавляют 6 мл акрилонитрила и кипячение продолжают еще 3 ч, раствор упаривают досуха при пониженном давлении, остаток растворяют в 50 мл хлороформа, промывают 5% водным раствором NaOH. Хлороформный раствор сушат Na_2SO_4 , хлороформ отгоняют, остаток перекристаллизовывают из ацетона. Получают 3,05 г (60%) белых игольчатых кристаллов Ia. Из водно-щелочного раствора обработкой, последовательно, разбавленной соляной кислотой, 25% водным аммиаком и экстракцией хлороформом выделяют 1,3 г I с Rf 0,53. Соединение Ia, т.пл. 142,5-143,5°C, Rf 0,81. ПМР спектр, ($CDCl_3$), δ , м.д.: 6,98 д и 6,72 д (по 2H, J=8 Гц, 3'-H,5'-H и 2'-H,6'-H); 6,50 с (1H,8-H), 6,02 с (1H,5-H); 4,08 т (2H,4'-O-CH₂-); 3,72 с и 3,52 с (по 3H, 6-OCH₃ и 7-OCH₃); 2,70т(2H,-CH₂CN); 2,44 с (3H,CH₃-N); 3,30 – 2,35м(7H). Масс-спектр, m/z (интенсивность,%): 366 (12, M⁺), 351 (4, M⁺-CH₃), 312 (5, M⁺-CH₂CH₂CN), 206 (100), 190 (32, 206-CH₄), 160 (25, M⁺-206), 132 (10).

Метиленбис[1-(4'-оксибензил)-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин] (II). К раствору 0,184 г (8 мг-ат) натрия в 50 мл сухого метанола прибавляют 2 г (0,064 моля) I, нагревают до полного растворения и раствор упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток растворяют в 25 мл диметилсульфоксида, прибавляют 20 мл CH_2Cl_2 и смесь перемешивают 6 ч при комнатной температуре, затем выливают в 200 мл воды и экстрагируют эфиром. Эфирный раствор промывают 20 мл 5% раствора NaOH, сушат Na_2SO_4 , фильтруют и эфир отгоняют. Получают 1,32 г (65%) соединения II в виде светло-желтого масла с Rf 0,83, $[\alpha]_D^{20} -29^{\circ}+4$ (с 5, ацетон). ПМР спектр, (CCl_4), δ , м.д.: 6,82 с (8H, 2',3',5',6'-H); 6,36 с (2H,8-H); 5,90 с (2H,5-H); 5,54 с (2H,-OCH₂O-); 3,62 с и 3,38 с (по 6H, 6,7-OCH₃); 2,40с(6H,N-CH₃); 3,60-2,25 м (14H). Масс-спектр, m/z (интенсивность,%): 638 (0,5, M⁺), 423 (2, M⁺-206), 327 (15, M⁺-312-H), 312 (8), 221 (30), 206 (100), 190 (50), 178 (30).

Метиленбис(1,2-метилендиокси-10-оксиапорфин) (IV). Аналогично из 2 г (0,068 моля) изофугапавина (III), 0,184 г (8 мг-ат) натрия и 20 мл CH_2Cl_2 с последующей экстракцией продукта хлороформом получают 0,88 г (43%) соединения IV с т.пл. 229-231°C (из смеси $CHCl_3$ – EtOH,5:1), Rf

0,72. ПМР спектр, (CDCl₃), δ, м.д.: 7,83 д (2H, J=2 Гц, 11-Н); 7,16 д (2H, J=8 Гц, 8-Н); 7,00 д.д (2H, J_n=2 Гц, J_o=8 Гц, 9-Н); 6,54 с (2H, 3-Н); 6,00 д и 5,86 д (по 2H, J=2 Гц, 1,2-О-СН₂-О); 5,76 с (2H, 10-О-СН₂-); 2,53 с (6H, СН₃-N); 3,4-2,2 м (14H). Масс-спектр, m/z (интенсивность,%): 602 (100, M⁺), 601 (12), 602 (5), 587 (4, M⁺-СН₃), 571 (5, M⁺-ОСН₃), 559 (15, M⁺-СН₃-N=СН₂), 301 (2, M⁺⁺), 294 (59), 292 (50), 278 (13).

Гидрохлориды и оксалаты соединений Ia, II и IV – легко растворимые в воде аморфные вещества, получают действием на спиртовый раствор основания спиртовыми растворами HCl и (COOH)₂ и прибавлением эфира.

ԱՐՄԵՊԱՎԻՆԻ ԵՎ ԻՋՈՖՈՒԳԱՊԱՎԻՆԻ ՆՈՐ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

Վ. Հ. ՄՆԱՑԱԿԱՆՅԱՆ

Ֆենոլային իզոխինոլինային ակկալոիդներ՝ արմեպավինի և իզոֆուգապավինի նատրիումական աղերի փոխազդեցությամբ մեթիլենբյուրիդի հետ ստացված են մեթիլենբիս[1-(4-օքսիբենզիլ)-2-մեթիլ-6,7-դիմեթօքսի-1,2,3,4-տետրա-հիդրոիզոխինոլինը] և մեթիլենբիս(1,2-մեթիլենդիօքսի-10-օքսիապորֆինը): Արմեպավինի կալիումական աղի և ակրիլոնիտրիլի փոխազդեցությամբ ստացված է 1-(4-ցիանոէթիլ-օքսի)բենզիլ-2-մեթիլ-6,7-դիմեթօքսի-1,2,3,4-տետրահիդրոիզոխինոլինը: Ստացված միացությունների կառուցվածքը հաստատված է ՊՄՌ-ի և ՄՄ-ի մեթոդներով:

NEW DERIVATIVES OF ARMEPAVINE AND ISOFUGAPAVINE

V. A. MNATSAKANYAN

Methylene bis[1-(4-oxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline] and methylene bis(1,2-methylenedioxy-10-oxyaporphin) were synthesized by treating of sodium salts of phenolic alkaloids-armepavine and isofugapavine with dichloromethane. Potassium salt of armepavine reacts with acrylonitrile giving 1-(4-cyanoethyloxy)benzyl-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. The structures of compounds were established by NMR and MS methods.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Мнджоян А.Л., Мнацаканян В.А., Александян Р.А., Степанян Н.О.* // Арм. хим. ж., 1967, т. 20, №2, с. 141.
- [2] *Танимото С., Таниясу Р., Окано М.* // J. Synt. Org. Chem. Jap., 1971, т. 29, №2, с. 166 (РЖХим., 1971, 19ж, 213).
- [3] *Mnatsakanyan V.A., Preininger V., Simanek V., Jurina I., Klasek A., Dolejs L., Santavy F.* // Coll. Czech. Chem. Comm., 1977, v. 42, p. 1421.
- [4] *Юнусов С.Ю., Мнацаканян В.А., Акрамов С.Т.* // ДАН Уз. ССР, 1961, №8, с. 43.
- [5] *Мнацаканян В.А., Юнусов С.Ю.* // ДАН Уз. ССР, 1961, №12, с. 36.