

УДК 547.94:577.15/.17

М.Ю.КУРАПОВА, А.Х.ЖАКИНА, А.М.ГАЗАЛИЕВ, О.А.НУРКЕНОВ

СИНТЕЗ НОВЫХ СУКЦИНИМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА П-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Синтезирован ряд потенциально биологически активных соединений на основе этилового эфира п-аминобензойной кислоты, содержащий в своей структуре 2-диалкиламино(алкалоид)сукцинимидный цикл.

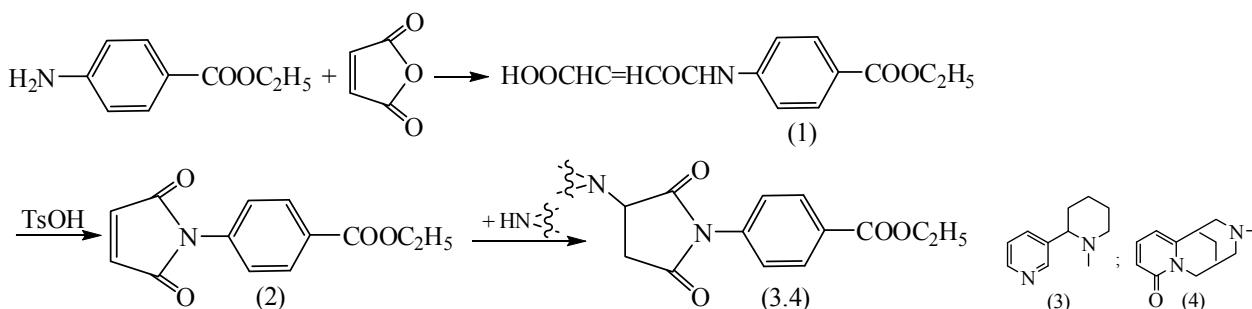
В природе встречаются многочисленные органические соединения и среди них особое место занимают растительные основания – алкалоиды, строение молекул которых способствует введению в их структуру различных функциональных групп [1]. Следует отметить, что многие из них оказались ценными лекарственными препаратами, что и послужило причиной естественного интереса к синтезу новых соединений на их основе. Алкалоиды продолжают привлекать к себе интерес, прежде всего наличием разнообразной физиологической активности. О важности исследований в области химии алкалоидов можно судить по тем уникальным представителям этого класса, которые в настоящее время используются в качестве медицинских препаратов со специфическими физиологическими свойствами. Цитизин используется в медицине в виде 0,15 %-ного водного раствора («Цититон») в случаях асфиксии и при интоксикации [1-3]. Анабазин, являющийся изомером никотина, имеет в отличие от последнего вторично-третичный характер [1,4]. В практической медицине применяется гидрохлорид анабазина в качестве средства для отвыкания от курения. В отличие от никотина он не вызывает никотиновой эйфории и это свойство обусловило его клиническое применение [1, 4].

Широко известно, что анестезин является одним из самых первых синтетических соединений, применяемых в качестве местноанестезирующих средств. Он относится к классу сложных эфиров и содержит в структуре аминогруппу,

присоединенную к ароматическому ядру. Несмотря на более чем 100-летнее применение и открытие более эффективных средств, его до сих пор относительно широко используют самостоятельно и в сочетании с другими лекарственными средствами в связи с достаточно малой токсичностью, большой терапевтической широтой и дополнительными ценными фармакологическими свойствами [5,6]. Этиловый эфир п-аминобензойной кислоты применяют в виде 5–10% мази или присыпки, а также используют и готовые лекарственные препараты («Меновазин», «Ампровизоль» и др.). Внутрь принимают в порошках, таблетках и слизистых микстурах для обезболивания слизистых оболочек при спазмах и болях в желудке, повышенной чувствительности пищевода.

Известно также [7,8], что N-арил-3-диалкиламино-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирролины обладают снотворной, противосудорожной, антиаритмической активностью. Авторами [9] был получен ряд эфиров 4-(3-диалкиламино-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирролил)бензойной кислоты со вторичными аминами (морфолин и пиперидин).

Введение в структуру фрагмента алкалоидов раскрывает новые возможности в синтезе новых биологически активных соединений. В связи с этим нам было интересно получить производные этилового эфира 4-аминобензойной кислоты, которые содержат 2-диалкиламино(алкалоид)сукцинимидный цикл с использованием алкалоидов анабазин и цитизин:



При взаимодействии этилового эфира 4-аминобензойной кислоты с малеиновым ангидридом была получена 3-[(4-этоксикарбонил) фенилкарбамоил]-2-пропеновая кислота – 1, последующая циклизация которой путем азеотропной перегонки с толуолсульфокислотой в смеси ДМФА-толуол приводит к этиловому эфиру 4-N-малеимидобензойной кислоты. Далее полученный имид 2 был подвержен взаимодействию с алкалоидами в среде диоксана при незначительном нагревании реакционной смеси до 45-50°C. В результате получены белые мелкокристаллические (3-4) хорошо растворимые в этиловом, изопропиловом спирте, а также в полярных органических растворителях.

В ИК- спектрах соединений (3-4) проявляется полоса поглощения характерная для валентных колебаний группы C=O в виде нескольких интенсивных полос в области 1700-1635 и дополнительно появляется полоса средней интенсивности при 1750-1730 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H эфиров (3,4) протоны группы -CH₂ сукцинимидного цикла проявляются в виде двух характерных сигналов: дублет дублетов в области 2,81-2,84 м.д. и квартета при 3,01-3,06 м.д.. Протоны группы -CH сукцинимидного цикла проявляются в виде квартета при 3,95-4,1 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры получены на спектрометре «Spercord UR 20» в таблетках КВг. Температуры плавления определяли на нагревательном столике «Voetius». Контроль за чистотой выделенных продуктов осуществлен с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV - 254, элюент этанол:гексан, 3:1.

3-[(4-Этоксикарбонил)фенилкарбамоил]-2-пропеновая кислота (1). К раствору 4 г (0,025 моль) этилового эфира 4-аминобензойной кислоты в 20 мл ацетона постепенно в течение 10-15 мин добавляли раствор 2,4 г (0,025 моль) малеинового ангидрида в 7.5 мл эфира. Через 3 ч выпавший осадок отфильтровали, промыли 3×2 мл ацетона и сушили на воздухе. Выход 89%, т.пл. 192-193°C (из этанола).

Этил-4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пирролил)бензоат (2). Смесь амида (1) 4,5 г (0,015 моль), 0,2 г TsOH в 10 мл ДМФА и 30 мл толуола нагревали с насадкой Дина-Старка до прекращения выделения воды (3-4 часа), затем упари-

вали в вакууме при нагревании на водяной бане. Закристаллизовавшийся на холоду осадок растирали с 25 мл воды, осадок отфильтровывали и промывали 2 раза водой. Сушили. Выход 85%, т.пл. 114-115°C (из этанола).

Этиловый эфир 4-(3-диалкиланабазино-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетра-гидро-1H-пирролил) бензойной кислоты (3). К раствору имида 2 г (0,008 моль) в диоксане добавили спиртовой раствор анабазина 1,2 мл (0,08 моль). Реакционную смесь нагревали до температуры 45-50°C. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Получен белый мелкокристаллический продукт с выходом 43%, тпл.=157-159°C.

Этиловый эфир 4-(3-диалкилцитизино-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетра-гидро-1H-пирролил) бензойной кислоты (4). К раствору имида 2 г (0,008 моль) в диоксане добавили спиртовой раствор цитизина 1,52 г 2 г (0,008 моль). Реакционную смесь нагревали до температуры 45-50°C. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Получен белый мелкокристаллический продукт с выходом 53%, тпл.=187-188°C.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генри Т.А. Химия растительных алкалоидов. – М.: Госхимиздат, 1956. –669 с.
2. Орехов А.П. Химия алкалоидов. – М.: Химия, 1955. – 828 с.
3. Государственная фармакопея СССР (Изд. X.). М.: Медицина, 1968. –267с.
4. Садыков А.С. Химия алкалоидов Anabasis Aphilla. Ташкент, 1950. –160с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. –Ч.1-2.
6. Химический энциклопедический словарь. М.: Советская энциклопедия. 1970, С. 47, 167, 389.
7. Умио С. Пат.30313 (1968). Япония. РЖХим. 1970, 7Р375П.
8. Умио С., Кариёнэ К., Накамура Н. Пат. 21433. (1968). Япония. РЖХим. 1969, 23Н310П.
9. Колямшин О.А., Данилов В.А., Кольцов Н.И. Эфиры 4-(3-диалкил-амино-2,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирролил) бензойной кислоты // Ж.орг.хим. – 2007.– Т.43.– Вып. 3.– С. 395-397.

Резюме

п-аминбензоил қышқылының этил эфирінің негізінде құрамында 2-диалкиламино(алкалоид) сукцинимидті циклі бар бірнеше биологиялық белсенділік көрсететін заттар алынды.

ТОО «Институт органического синтеза и углехимии РК», г. Караганда Поступила 15.09.2008 г.