

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОЛХАМИНА И АМИНОКОЛХАМИН С ПРОПАРГИЛОВЫМ ЭФИРОМ МЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Эшдавлатов Э.А.

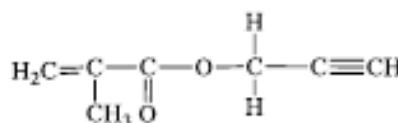
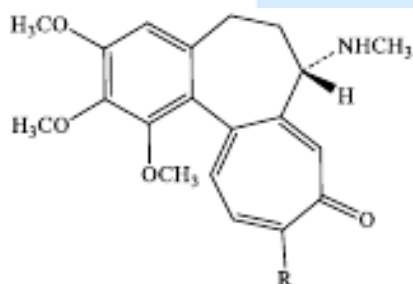
Термезский государственный университет

АННОТАЦИЯ

Синтезированные 4-(колхамин-*N*-бутин-2-ил) овечьи эфиры метакриловой кислоты и 4-(аминоколхамин-*N*-бутин-2-ил) овечьи эфиры метакриловой кислоты. Строение синтезированных соединений подтверждено методами ИК и данные PMR.

Ключевые слова: колхамин, аминоколхамин, пропаргил, метакриловая кислота.

В последнее время внимание привлекают пропаргилловые эфиры благодаря широкому спектру полезных свойств (пропаргилловые эфиры проявляют биологическую активность, способствуют подавлению коррозии и способствуют флотации редких металлов, повышение энергоемкости сложных ракетных топлив). Однако до сих пор обобщенных обзоры литературы по методам синтеза, физическим, химическим и прикладным свойствам этого класса гетероатомные ацетилены [1]. Среди многочисленных химических соединений, обладающих противоопухолевой активностью, большое внимание уделяется алкалоидам трополона. Чтобы найти менее токсичные соединения в этом ряду, большое количество колхицина и колхамина синтезированы производные. Известно, что введение в молекулу препаратов групп, содержащих ацетиленовую связь, значительно снижает их токсичность. В связи с тем, что подобные работы в области алкалоидов колхицина еще не ранее нами были синтезированы производные колхамина с пропаргилловым эфиром метакриловой кислоты (3) Исходные соединения для синтеза производных ацетилениколгамина (1) и аминоколхамина (2):



1. R=OCH₃ 2. R=NH₂

Реакцию конденсации колхамина с ацетиленовыми соединениями проводили по Манниху [3], в эквимолекулярных соотношениях реагентов. Основное исходное соединение, Колхамин (1), для проведенных синтезов было выделено из *Colchicum luteum baker* выращивают в Сурхандаринской области.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

УФ-спектры записаны на спектрометре СФ-4А в метаноле, ИК-спектры записаны на двухкамерном приборе УР-10. Лучевой спектрометр в КВr, спектры ПМР измерены на приборе Varian XL-100 в CDCl₃. а) Производные колхаминовых эфиров органических кислот. Навеску 1,0 г колхамина растворяли в 17 мл высушенный и свежеперегнанный диоксан и 0,12 г пара-формы, 0,01 г гидрохинона и 0,03 г меди монохлорид добавляли к раствору. После этого добавление эквимольного количества пропаргила метакриловой кислоты сложного эфира к раствору, содержимое колбы хорошо перемешали.

б) Производные аминocolхаминовых эфиров органических кислот. Навеску аминocolхамина 1,0 г составляли. Растворенный в 17 мл высушенного и свежеперегнанного диоксана, и 0,12 г пара-формы, 0,01 г гидрохинона и к раствору добавляли 0,03 г монохлорида меди. После этого добавляя эквимольное количество пропаргиловый эфир метакриловой кислоты к раствору, содержимое колбы хорошо перемешали.

Таблица 1 Условия реакции пропаргилового эфира метакриловой кислоты с колхамином и аминocolхамином

Table 1. Reaction conditions of methacrylic acid propargyl ester with kolhamin and aminokolhamin

№	Reagent	Estimated amount of reagent	The amount of reagent taken	Product yield (%)
1.	Kolhamin	0,33	0,50	72
2.	Aminokolhamine	0,35	0,51	78

Реакционную смесь нагревали на глицериновой бане с обратным холодильником при 70-90 °С в течение 4-6 часов. Конец реакции определяли методом тонкослойной хроматографии реакционной смеси. После практического завершения реакции нерастворимые в диоксане вещества отделяли фильтрованием и растворитель (диоксан) отгоняли на роторной установке. Остаток растворяли в 20-30 мл хлороформа. Полученный очень темный раствор хлороформа трижды экстрагировали 20 мл 5% уксусной кислоты. Уксусный экстракт содержит непрореагировавший колхамин, который выделяют подщелачиванием кислого раствора аммиаком. и экстракция хлороформом. Раствор продукта реакции в хлороформе после отделения исходного колхамина сушили над безводного сульфата натрия, сульфат

фильтровали, и фильтрат пропускали через небольшой слой (5-7 г) глинозем. При этом темный экстракт сильно осветляется. Растворитель отгоняли и реакционную смесь продукт сушили в вакуумном эксикаторе.

Конечные продукты реакции получают в виде некристаллических порошков светло-желтого цвета.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

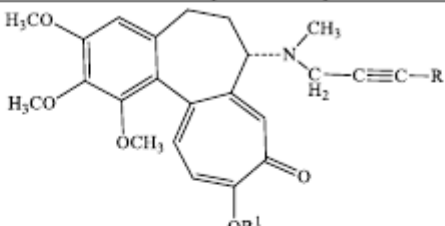
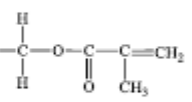
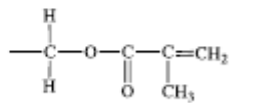
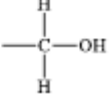
В результате мы синтезировали; 4- (коламино-N-бутин-2-ил) метакриловые эфиры метакриловой (4) аминоколаминовой кислоты- 4- (аминоколамино-N-бутин-2-ил) метакриловые эфиры метакриловой кислоты (5) (таблица 2) [4].

В процессе гидролиза сложных эфиров 4 образуется 4- (колхамин-н-бутин-2-ил) спирт 6. Полученные соединения представляют собой порошки светло-желтого цвета с примерно близкими друг к другу значениями Rf. В то же время, по хроматографической подвижности они сильно отличаются от исходного колламида и аминоколхамина, с высокими значениями Rf. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК и ПМР. В ИК-спектрах соединения со сложноэфирной группой (3-4), появляются полосы поглощения карбонильной группы (1735-1730 см-1).

Фрагменты колхамина и аминоколхамина синтезированных соединений существенно не различаются по величине. Спектры ПМР: сигналы N-метильной группы проявляются при 2,20-2,22 м.д., метоксильных групп - 3,56-3,60 (при C-1) и 3, 82-3,85 м. 6,75 частей на миллион и Н-12, 7,17-7,22 частей на миллион.

Таблица 2. Синтезированные производные ацетиленовой кислоты.

Table 2. Synthesized acetylenic derivatives

	
R	R ¹
	OCH ₃
	NH ₂
	OCH ₃

Для всех производных ацетилена характерно наличие в их спектрах ПМР двухпротонного дублета мостиковая группа N-CH₂, которая проявляется в области 3,32–3,38 м.д. Мостовая группа OCH₃ присутствует в соединениях 4–5

образует узкий двухпротонный дублет в области 4.53–4.70 м. д. Сигналы С-алкильных групп появляются в самом сильном спектральном поле (1,4–2,0 м.д.) и легко декодируются. Олефиновые протоны сложных эфиров метакриловой кислоты резонируют при 5,98 м.д. (цис-) и 3,48 м.д. (транс-протоны). Большинство сложные спектры колхамина и аминоколхамина с пропаргиловым эфиром представляют собой пропаргиловый эфир метакриловой кислоты, в котором перекрываются сигналы протонов двух бензольных колец. 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) сложные эфиры метакрилового эфира (4). ИК спектр: 1090, 1250, 1480, 1570, 1590, 1655, 1730, 2225, 2800, 2840, 2935, 2950, 3500 см⁻¹. Спектр ¹H ЯМР: 2,20 (3H, с, N-CH₃), 3,34 (N-CH₂), 3,58 (3H.s., -OCH₃), 3,82; 3,84; 3,85 (3H x 3, сс, 3OCH₃), 3,96 (OH₃), 4,70 (OCH₂), 6,48 (H-4), 7,38-7,56 (H-4, H-11, H β , β , γ , фенильный радикал), 7,80-8,00 (H-8, H-12, H α , α -фенильный радикал), 8.16 (протон метана, от геманаля к циановой группе) м.д. Из-за алкильной (а не льнойаии) природы заместителей, вводимых в аминокгруппу, производные полученные до некоторой степени сохраняют основность (особенно с пиридиновым кольцом), что затрудняет разделение примесь колхамина из продуктов реакции. Поэтому для этой цели метод хроматографии на оксиде алюминия (элюенты смесью эфир-ацетон, ацетон и ацетон-метанол). Сложные эфиры 4- (аминоколхамино-N-бутин-2-ил) метакриловой кислоты (5). ИК спектр: 1100, 1170, 1720, 2570, 2950, 3400, 3540 см⁻¹. ГМР спектр: 1,26; 1,45; 1,49 (CH₃CH₂), 1,98 (CH₃). 2,16 (N-CH₃), 3,58; 3,85 x 2, 3,88 (3H x 4, сс, 4 OCH₃), 5,16 (OH), 6,48 (H-4), 6,94 (H-11), 7,24 (H-12 и H-8) частей на миллион

4. ВЫВОД

- Синтезированные производные коламина и аминоколхамина с пропаргиловым эфиром метакриловой кислоты.
- Строение синтезированных соединений подтверждено ИК- и ПМР-спектрами.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- [1] С.Ф. Караев, Ш.В. Гараева, Пропаргиловые эфиры Успехи химии, 49, 1774 (1980).
- [2] Аликулов Р.В. Алкалоиды *Colchicum kesselringii* Rgl. и Мерендера робуста Бге. Строения новых гомопрорапорфиновых и гомоапорфиновых алкалоидов. Дисс. на соиск.уч.степ. к.х.н., Ташкент, 1993. С. 53-57.
- [3] Вацура К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. М., 1976 [4] Юсупов М.К., Аликулов Р.В., Махсумов А.Г. Новые противоопухолевые соединения на основе колхамина и пропаргиловых эфиров. // Третье региональное совещание республик Средней Азии и Казахстана по химическим реактивам. Тез.докл. и сообщений. Ташкент. 1992. Т.2. С.72.