



<https://doi.org/10.70728/a.series.tab.v08.i04.006>

УДК 547.944/945

<https://orcid.org/009-0007-0924-6014>

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ СКОПОЛАМИНА

И.И. Охунов¹, В.У. Хужаев¹, С.Ф. Арипова², Д.И. Исломова¹, Д.М. Солиева¹

¹Кокандский государственный университет, г. Коканд, ул. Турон, 23.

²Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
100170, ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент, факс (998 71) 120 64 75 e-mail:
salima_aripova@mail.ru

Абстракт. На основе природного алкалоида скополамина осуществлён ряд синтезов. Пиролизом скополамина получены димерные соединения – α - и β -скоподоннины, на основе которых осуществлён ряд синтезов четвертичных диод- и дихлор-производных указанных алкалоидов. Выявлена их биологическая активность.

Ключевые слова: Алкалоиды, скополамин, пиролиз, синтез, α - и β -скоподоннины, диод- и дихлор-производные.

The abstract. A number of syntheses have been carried out based on the natural alkaloid scopolamine. Scopolamine pyrolysis produced dimeric compounds, α - and β -scopodonnines, on the basis of which a number of syntheses of quaternary diiodine and dichlorine derivatives of these alkaloids were carried out. Their biological activity has been revealed.

Key words: Alkaloids, scopolamine, pyrolysis, synthesis, α - and β -scopodonnins, diiodine and dichlorine derivatives.

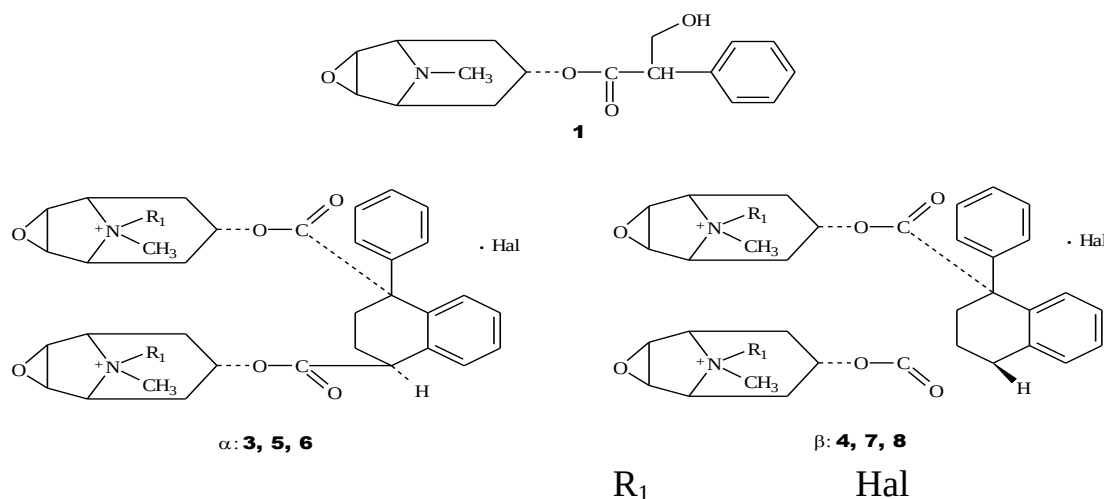
Введение. Несмотря на большие достижения в области создания лекарственных препаратов, интерес и спрос на препараты растительного происхождения не ослабевает. Причиной этого является широкое распространение растений в природе, богатых биологически активными соединениями. Среди физиологических активных веществ алкалоиды имеют особо важное значение в связи с многообразием их структурных типов с высокой физиологической активностью.

Интерес к исследованию алкалоидов тропанового ряда вызван тем, что многие представители этого класса обладают ценными фармакологическими свойствами и до настоящего времени применяются в медицине в качестве ценных лекарственных препаратов. Так, алкалоиды атропин, скополамин, гиосциамин, обладающие холинолитическими и спазмолитическими свойствами, используются в неврологии,

хирургии и при лечении глазных заболеваний [1]. Углубленные фармакологические исследования ряда тропановых алкалоидов показало, что им присуще явно выраженное м-холинолитическое действие. Некоторые четвертичные производные бимолекулярных тропановых алкалоидов α - и β -белладоннинов обладали высокой миорелаксантами активностью [2].

С целью выявления зависимости физиологической активности веществ от структуры мы произвели некоторые синтезы на основе скополамина (1) по аналогии с синтезами на основе гиосциамина [3].

На первой стадии был произведён пиролиз скополамина (1) и получена смесь димерных соединений – α - и β -скоподоннинов. Разделением последней на хроматографической колонке с окисью алюминия выделены в индивидуальном виде димеры – α - и β -скоподоннины: из этилацетатных элюатов получен α -скоподоннин с т. пл. 178-180°C, из хлороформных – β -скоподоннин с т. пл. 188-191°C.



2:	□□□□□□□	CH ₃	2I ⁻
3:	□□	CH ₃	2I ⁻
4:	□□	CH ₃	2I ⁻
5:	□□	C ₂ H ₅	2Cl ⁻
6:	□□	C ₂ H ₅	2I ⁻
7:	□□	C ₂ H ₅	2Cl ⁻
8:	□□	C ₂ H ₅	2I ⁻
9:	□□□□□□□	C ₃ H ₇	2I ⁻
10:	□□□□□□□	CH(CH ₃) ₂	2I ⁻
11:	□□□□□□□	C ₄ H ₉	2I ⁻

Схема 1. Синтез производных α - и β -скоподоннинов

Из равновесной смеси α - и β -скоподоннинов синтезировали дигалоидалкил-производные: дийодметилаты (2-4), дийодэтиллаты (6, 8), дийодпропилаты (9), дийодизопропилаты (10), дийодбутиллаты (11). Некоторые синтезированные соединения подвергали галоидообмену со свежесажённым хлоридом серебра и получены соответствующие дихлор-производные (5, 7).

Результаты сравнительного исследования миорелаксантами активности полученных соединений с таковыми веществ, синтезированных на основе оптически активного природного соединения – гиосцина, показали их идентичность. В этой серии веществ наиболее активным оказался дихлорэтилат β -скоподоннина (7), показавший помимо миорелаксантами активности некоторое антигистаминное действие.

Экспериментальная часть

Пиролиз скополамина. 2,00 г скополамина-основания в фарфоровой чашке нагревали при температуре 150 °С на масляной бане в течение 4-х часов при постоянном перемешивании стеклянной палочкой до исчезновения следов исходного алкалоида. Контроль по ТСХ в системе хлороформ-метанол, 9:1. По окончании пиролиза остаток растворяли в 50 мл 5%-ного раствора HCl, кислый р-р промывали равным объёмом экстракционного бензина и, подщелочив конц. раствором аммиака до pH среды 11-12, алкалоиды извлекали хлороформом. Последний сушили безводным поташом, фильтровали и сгущали нагреванием на водяной бане под вакуумом до сухого остатка (1,65 г). Полученную сумму алкалоидов скоподоннинов хроматографически разделяли на колонке с оксидом алюминия, элюируя основания последовательно хлороформом (1-я фракция), смесью хлороформа и метанола (2-я фракция). Из 1-ой фракции получили α -скоподоннин с т. пл. 178-180°С (0,60 мг), из 2-й фракции – β -скоподоннин с т. пл. 188-191°С (0,72 мг).

Получение производных. К 10 мг α -скоподоннина в 10 мл ацетона прибавляли 0,3 мл йодистого метила (**а**), к другой порции – 0,3 мл хлористого этила (**б**). Смесь умеренно нагревали на водяной бане 1 час, наблюдали выпадение осадка продукта реакции (из **а**) – дийодметилата α -скоподоннина, (из **б**) – дихлорэтилата α -скоподоннина.

Аналогично провели реакции 10 мг β -скоподоннина в ацетоне с 0,3 мл йодистого метила, хлористого этила, а также смеси α - и β -скоподоннинов с йодистым пропилом, йодистым изопропилом и йодистым бутилом.

Полученные продукты проведённых реакций приведены на схеме 1.

Литература

1. Д.А. Харкевич, *Ганглионарные средства*, Изд-во мед. литературы, Москва, 1962, 64, 239 с.
2. Р.Т. Мирзаматов, Автореф. дисс... канд. хим. наук, Ташкент, 1974 г.
3. B.W. Russner, H.W. Voigtlander, *Arch. Pharm.*, 284, 197(1991).