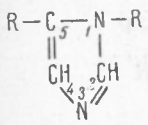
Доклады Академии Наук СССР
1951. Том LXXXI, № 4

ХИМИЯ

Н. А. ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ, М. Е. МАУРИТ и Г. В. СМИРНОВА

НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПИЛОКАРПИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

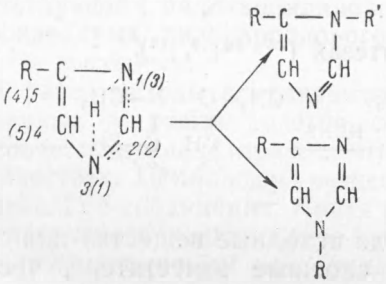
(Представлено академиком В. М. Родионовым 13 IX 1951)



1 : 5-дизамещенные имидазола, в которых R — алкил или более сложная замещающая группировка, представляют значительный практический и научный интерес, так как к этому типу соединений относятся такие вещества, как пилокарпиновые алкалоиды (пилокарпин, изопилокарпин, пилозинин, карпилин), некоторые пуриновые основания (кофеин, теобромин), производные аминокислот (ансерин) и др.

Однако получение такого типа соединений представляет значительные трудности. Так, переход к дизамещенным соединениям путем прямого алкилирования 4(5)-монозамещенных имидазольных циклов приводит обычно к 1 : 4-соединениям ((1), стр. 32) или, в лучшем случае, к смеси 1 : 4- и 1 : 5-изомеров (2). Относительные количества получающихся при алкилировании имидазола изомерных производных его зависят от характера заместителей и от основности получающихся соединений (3–8).

Образование смеси двух изомеров при алкилировании является следствием способности имидазольных соединений реагировать в двух таутомерных формах (9).

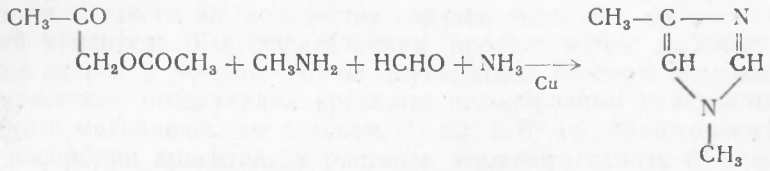


1 : 5-дизамещенные имидазола получаются при алкилировании монозамещенных лишь в случае электроотрицательных 5-заместителей (бром, нитрогруппа) (10, 11), причем переход к 1 : 5-дизамещенным весьма затруднителен, так как галоиды в этом положении имидазольного кольца мало подвижны (12), а переход от других групп к алкилам очень сложен (13, 14).

Таким образом, наилучшим решением поставленной задачи будет такой синтез имидазольного цикла, при котором нужное положение заместителей заранее прочно предопределяется взятыми исходными веществами.

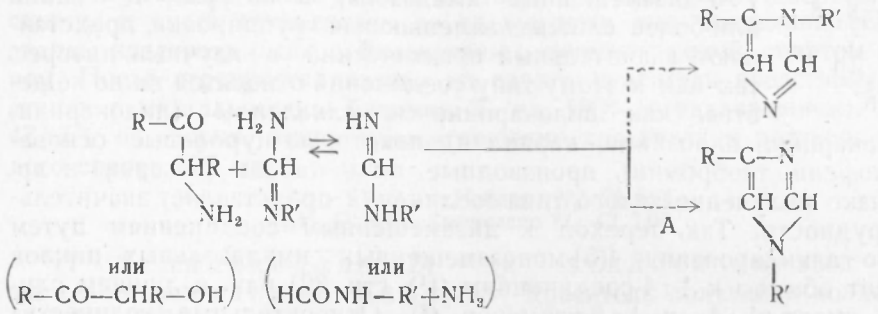
Однако, если в осуществленных синтезах 4(5)-алкил-замещенных имидазола (15), а также при синтезе пилокарпина и изопилокарпина (4, 16)

заменять исходный аммиак метиламином, то получаются все же не искомые 1 : 5-изомеры, а 1 : 4-изомеры ([17]), соответственно схеме:

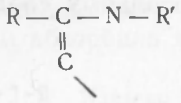


$(R-CO-CH_2OH;\ R-CO-CH_2Cl;\ R-CO-CHO)$.

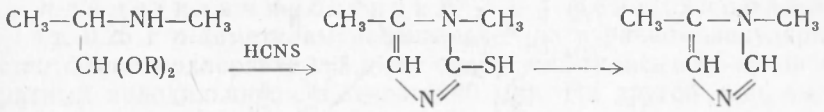
Точно так же конденсация оксикетонов или аминокетонов с алкилзамещенными формамидом и аммиаком ([18]) или с алкилированными формамидинами ([19, 20]), обладающими таутомерией ([21, 22]), не фиксирует алкила в желаемом первом положении ([1]), т. е. протекает в основном в направлении А:



Следовательно, для получения 1 : 5-диалкилпроизводных имидазола безупречным методом является лишь синтез их из таких соединений, в которых заместители первый и пятый уже находятся в нужной связи:

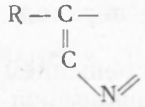


как, например, в синтезах ([23, 24; 3, 25]).



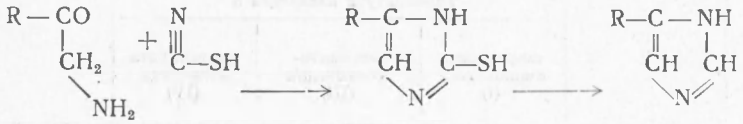
Однако такого рода исходные вещества для сложных производных имидазола, имеющих сложные заместители, чрезвычайно трудно доступны ([26]).

Имеется и другая схема синтеза имидазольных производных, которая исходит из соединений, уже содержащих в готовом виде структуру третьего, четвертого и пятого положений имидазольной группировки:

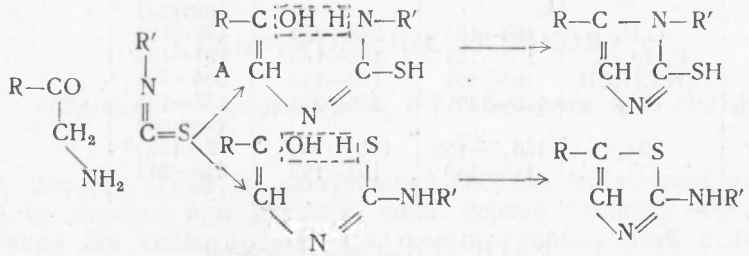


Этот путь ([27]), распространенный на более сложные аминокетоны и аминоацетали: α-аминоацетоуксусный эфир ([28]), β-аминолевулиновую кислоту ([29]), аллиламиноацетон ([12]), α-аминометилкетон и ацеталь амино-

уксусного альдегида ([30]) и др., был ранее использован нами для синтеза пилокарпидинов из аминометилгомопилопилкетонов ([4]):



Мы решили видоизменить эту реакцию для прямого получения 1 : 5-дизамещенных имидазола, заранее закрепив также заместитель, находящийся в первом положении, для чего исходный роданистый калий заменили алкилтиоизоцианатом. Это нововведение позволило нам одновременно с замыканием имидазольного цикла успешно получать желаемые 1 : 5-дизамещенные имидазольные соединения.



Такие реакции до сих пор осуществлены не были *.

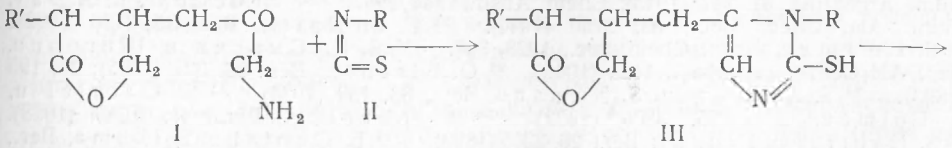
Мы разработали методику конденсации аминометилгомопилопилкетона (I при $R' = C_2H_5$) с метилтиоизоцианатом (II при $R = CH_3$), которая привела к образованию 1 : 5-производного имидазола, т. е. к синтезу 2-меркаптопилокарпина (III) или, при соответствующих других аминокетонах, к синтезу меркаптопроизводных других пилокарпиновых алкалоидов. Меркаптогруппа, как уже нами ранее описано ([4]), легко удаляется при действии окислителей: перекиси водорода ([24]), хлорного железа ([31]), азотной кислоты ([27]).

Таким образом, были получены нитраты и хлоргидраты *dl*-, *d*-, *l*-пилокарпинов и *dl*-изопилокарпина (IV при $R' = C_2H_5$, $R = CH_3$), идентифицированные с аналогичными препаратами, полученными нами алкилированием соответствующих пилокарпидинов.

Для получения производных пилокарпинового ряда этот метод синтеза является наиболее выгодным.

Разработанные нами ранее методы алкилирования пилокарпидинов дают смесь метилированных у разных азотов соединений, причем нужные 1 : 5-изомеры, соответствующие природным алкалоидам, выделяются в меньших количествах. По новому, вышеописанному методу получаются исключительно 1 : 5-соединения. Новая разработанная нами реакция замыкания имидазольного кольца приводит с хорошим выходом непосредственно к пилокарпиновым алкалоидам, минуя пилокарпидиновые.

Распространяя реакцию конденсации аминометилгомопилопилкетона с метилтиоизоцианатом на различные другие тиоизоциановые эфиры (II) и аминометилгомопараконилкетоны (I), нам удалось осуществить получение ряда аналогов пилокарпина общей формулы IV:

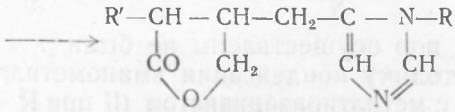


I II III

* Работа защищена авторским свидетельством 77553 от 1 IV 1949 г. на имя Н. А. Преображенского, М. Е. Маурит и М. Н. Колосова.

Таблица 1

R′	R	Температура плавления в °			
		хлоргидрата аминокетона (I)	меркапто-соединения (III)	хлоргидрата алкалоида (IV)	
C_2H_5	CH_3	163—164	253—255	208,8—209	*dl*-пилокарпин
C_2H_5	CH_3	175,5—177	222,5—223,5	208—209	*d*-пилокарпин
C_2H_5	CH_3	176—177	222—223	208,5—209	*l*-пилокарпин
C_2H_5	CH_3	148—149	176—178	133,5—134 (нитрат)	*dl*-изопилокарпин
C_2H_5	C_2H_5	163—164	168—174	172—174	
C_2H_5	$CH_3CH_2CH_3$	163—164	151—154	128—129 (нитрат)	
C_2H_5	C_6H_5	163—164	248—250	178—180	
C_2H_5	$C_6H_5CH_2$	163—164	182—183	191—192	
C_2H_5	$C_6H_5CH_2CH_2$	163—164	152—153	204—206	
$CH_3CH_2CH_2$	CH_3	170—170,5	256—257	137—138 (нитрат)	
$(CH_3)_2CH$	CH_3	156,5—158	181—183,5	152—152,5	
H	CH_3	148—149	192—193	210—211	



IV

В выполнении экспериментальной части данной работы принимали участие А. Д. Янина, И. Д. Колпакова, И. Д. Калинина, М. М. Эльманович, Э. М. Персиянова и Р. Н. Гурский.

Поступило
11 IX 1951

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] Г. И. Самохвалов, Диссертация, МИТХТ, 1948. [2] F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc., **1910**, 97, 1814. [3] R. Burtles, F. L. Pyman and J. Rojlance, ibid., **1925**, 581. [4] Н. А. Преображенский и сотр., Ber., **66**, 1536 (1933); Изв. АН СССР, сер. хим, **1**, 177 (1934); ДАН, **3** (8), (66), 267 (1935); Изв. АН СССР, сер. хим, 983 (1936); Ber., **69**, 1312 (1936); **69**, 1835 (1936); ЖОХ, **9**, 1402 (1939); **15**, 672 (1945), **15**, 237 (1945); **18**, 1733 (1948); Вестник по изобретательству, Авт. свид. 47692, 47693, 47298. [5] А. Г. Натрадзе и Е. Е. Михлина, ЖОХ, **17**, 1726 (1947). [6] A. Sonn, E. Hotes u. H. Sieg, Ber., **57**, 953 (1924). [7] A. Windaus, Ber., **42**, 762 (1909). [8] F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc., **1911**, 99, 2179. [9] W. G. Forsyth and F. L. Pyman, ibid., **1925**, 573. [10] F. L. Pyman, ibid., **1922**, 2617. [11] C. E. Hazeldine. F. L. Pyman and J. Winchester, ibid., **1924**, 1431; F. L. Pyman and W. H. Bragwat, ibid., **1925**, 1832. [12] J. Sarasin, Helv. chim. acta, **6**, 377 (1923). [13] W. John, Ber., **68**, 2283 (1935). [14] Behrens, Journ. Biol. Chem., **120**, 517 (1937). [15] А. П. Бородин, Ber., **8**, 933 (1875); Ann. Chem. Pharm., **90**, 78; Н. Любавин, ЖРФХО, **14**, 161 (1882); Br. Radziszewski, Ber., **15**, 493, 2706 (1882); Debus, Chem. Ann., **107**, 204 (1858); R. Weidenhagen u. R. Herrmann, Angew. Chem., **48**, 596 (1935); Ber., **68**, 1953 (1935). [16] Dey, Journ. Chem. Soc., **1937**, 1057. [17] J. McLean and G. D. Muir, ibid., **1942**, 383. [18] A. Novelli e J. C. Somaglino, Anales osoc. quim. Argentina, **31**, 147 (1943); Chem. Abstr., **1944**, 2957. [19] J. McCoy and A. Day, Journ. Am. Chem. Soc., **65**, 2159 (1944). [20] F. B. Dains, Ber., **35**, 2496 (1902). [21] F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc., **1923**, 367. [22] Я. К. Сыркин и Шигорин, Изв. АН СССР, сер. физ., 1125 (1945). [23] O. Fischer, Ber., **38**, 321 (1905); **26**, 195 (1893). [24] S. Akabori u. S. Numano, Ber., **66**, 159 (1933) [25] S. Gabriel u. J. Colman, Ber., **35**, 3806 (1902). [26] C. Neuberg, Ber., **41**, 1959 (1908). [27] S. Gabriel u. Pinkus, Ber., **26**, 2205 (1893). [28] E. Ochiai u. S. Ikuma, Ber., **69**, 1147 (1936). [29] V. Tamamushi, Journ. Pharm. Soc. Japan, **53**, 58 (1933); Zentralbl., **1933**, 11, 709. [30] S. Gabriel u. Posner, Ber., **27**, 1037 (1894). [31] A. Wohl u. W. Marckwald, Ber., **22**, 568 (1889).