

СТРОЕНИЕ ФЛОРИПАВИНА

А. Л. МНДЖОЯН, В. А. МНАЦАКАНЯН и А. Р. МКРТЧЯН

Переходом к тебаину доказана принадлежность флорипавина к морфинановым алкалоидам, а также возможная идентичность его с салутаридином.

Алкалоид флорипавин $C_{19}H_{21}NO_4$ — правовращающее фенольное основание, содержащее третичный азот с метильной группой и две метоксильные группы. Впервые он был выделен из закавказского вида мака *Papaver floribundum* Коноваловой, Юнусовым и Ореховым [1] и ими же охарактеризован.

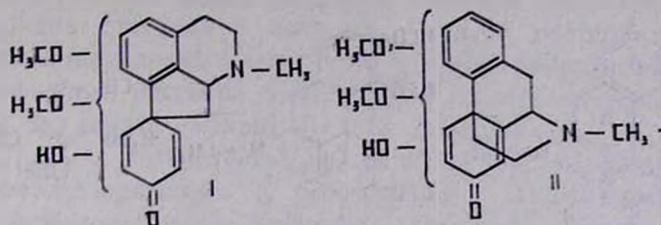
Впоследствии этот алкалоид был обнаружен также в маке *Papaver fugax* [2], относящемся к той же секции *Miltanthe*.

Сравнивая развернутые формулы флорипавина, $C_{19}H_{21}O(NCH_3)_2(OCH_3)_2(OH)$, и тебаина, $C_{19}H_{21}O(NCH_3)_2(OCH_3)_2$ и принимая во внимание образование оптически активного вещества при кипячении флорипавина с уксусным ангидридом, Юнусов [3] пришел к выводу о близости скелетов этих алкалоидов.

С целью выяснения структуры флорипавина мы исследовали первым делом ИК- и УФ-спектры основания. ИК-спектр флорипавина содержит интенсивные полосы поглощения (при 1678, 1646, 1620 cm^{-1}), характерные для *п*-циклогексадиеновой группировки [4]. Кривая УФ-спектра указывает на принадлежность алкалоида к изохинолиновым основаниям [5] и подтверждает существование в структуре флорипавина *п*-циклогексадиенового кольца (абсорбция при 240 $m\mu$) [4].

Присутствие кетонной группы было окончательно доказано получением оксима флорипавина, а наличие еще и двух двойных связей — присоединением шести атомов водорода при гидрировании флорипавина над платиновой чернью, приводящем к гексагидрофлорипавину (VIII).

Известно два типа алкалоидов, производных изохинолина, содержащих циклогексадиеновую группировку — тип проапорфина и тип проморфинана, и, согласно приведенным данным, для флорипавина возможны две структуры (I и II):



Окисление флорипавина перманганатом калия как в кислой, так и в нейтральной среде не дало положительного результата, в то время как при окислении *o*-метилфлорипавина (III), полученного метилированием флорипавина диазотметаном, из реакционной смеси была выделена гемипиновая кислота (IV). Образование последней показало, что фенольный гидроксил и одна метоксильная группа флорипавина находятся при ароматическом ядре, а другая метоксильная группа связана с циклогексадиеноновым кольцом.

В спектре ЯМР флорипавина обнаруживаются (рис. 1) сигналы двух циклогексадиеноновых протонов. Для структуры I следовало бы ожидать сигналы трех циклогексадиеноновых протонов, выраженных из-за спин-спиновых взаимодействий в виде мультиплетных пиков при 6,79; 6,33; 5,92 м. д. [6].

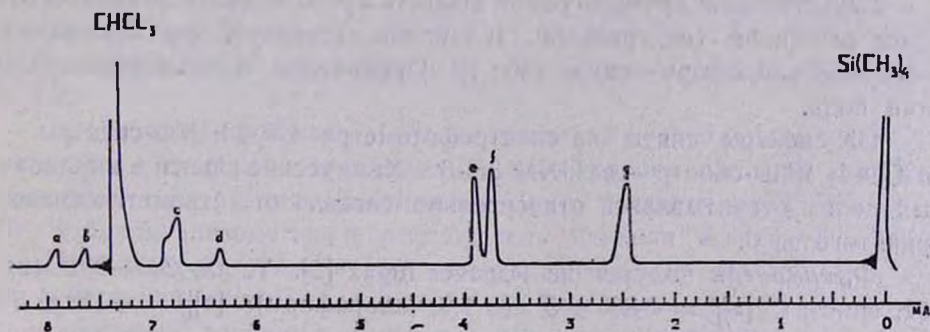
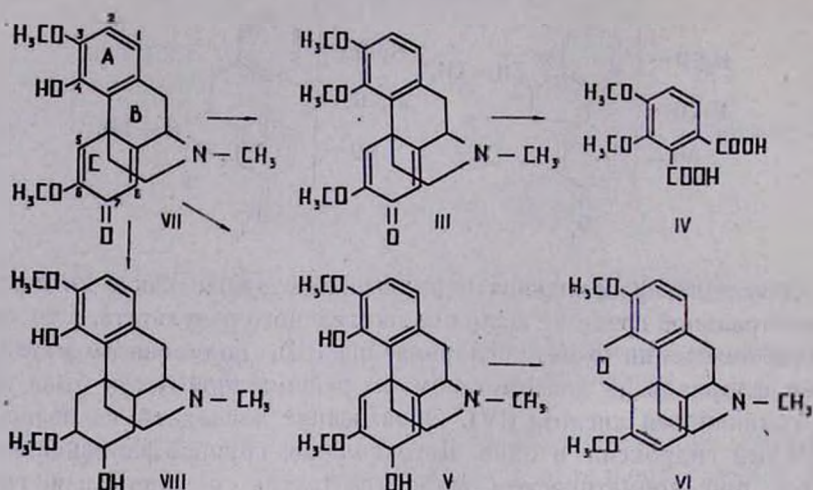


Рис. 1. ЯМР спектр флорипавина в хлороформе. а — OH; б — H₅; в — H₁ и H₂; д — H₆; е — CH₃ (C); ф — CH₃ (A); г — N—CH₂.

При восстановлении флорипавина боргидридом натрия получается спирт флорипавинол (V), который в водно-кислой среде легко подвергается циклизации с образованием тебаина (VI).

Для флорипавина, следовательно, будет единственно правильной формула (VII), хорошо объясняющая все его превращения и свойства.

Структурная формула VII отражает также строение алкалонда салутаридина, выделенного из растений *Croton salutaris* и *Paraver somniferum*, а также синтезированного Бартоном с сотрудниками из тебаина [7]:



Совпадение физико-химических характеристик флорипавина и салутаридина, а также сходное превращение обоих алкалоидов в тебаин, свидетельствуют об их идентичности.

Экспериментальная часть

Качественная хроматография веществ проводилась в тонком слое окиси алюминия (нейтральной, II степени активности по Брокману) в системе хлороформ—спирт (30:1). Проявление производилось парами йода.

ИК-спектры сняты на спектрофотометре UR-10; УФ-спектры — на СФ-4; ЯМР-спектр — на JNM-3H-60. Химические сдвиги в миллионных долях отсчитывались относительно сигнала от тетраметилсилана, принятого за 0.

Флорипавин получен из *Paraver fugax* [2]. Т. пл. 200—201° (из абс. спирта). $[\alpha]_D^{18} = +88^\circ \pm 5^\circ$ (с 1,9; хлороформ); $[\alpha]_D^{18} = +110 \pm 5^\circ$ (1,66, спирт). R_f 0,49.

УФ-спектр (спиртовой раствор): $\lambda_{\max}$ 240, 277 $m\mu$ ($\lg \epsilon$ 4,23, 3,78), $\lambda_{\min}$ 226, 270 $m\mu$ ($\lg \epsilon$ 4,04; 3,68). ИК-спектр (в брикетах с KBr): 3580 (ОН), 1678 (C=O), 1646, 1620 (двойные связи, сопряженные с карбоилом), 1492, 1288, 1215 cm^{-1} .

Найдено %: С 69,75; 69,90; Н 6,45; 6,31; N 4,58; 4,50; OCH₃ 18,11; 18,69; ОН 5,41; М 326,5; 326,9 (потенциометрия). C₁₆H₂₁NO₄. Вычислено %: С 69,71; Н 6,46; N 4,28; 2OCH₃ 18,86; ОН 5,19; М 327,39.

Йодметилат флорипавина, игловидные кристаллы с т. пл. 215—216° (из абс. спирта). По [1] т. пл. 220—221°. Найдено %: J 27,41; 27,58; C₁₆H₂₁NO₄·CH₃J. Вычислено %: J 27,04.

Оксим флорипавина. 0,1 г солянокислого гидроксилamina прибавили к раствору 0,2 г флорипавина и 3 мл пиридина. Смесь нагре-

вали 1 час при 80°, оставили стоять 24 часа при комнатной температуре, и пиридин отогнали в вакууме. Остаток растворили в 30 мл воды, подщелочили водным аммиаком и экстрагировали эфиром. При сгущении эфирного раствора выпало 0,1 г кристаллического оксима, с т. пл. 222° (из спирта—эфира). R_f 0,13. Найдено %: С 67,00; Н 6,43; N 8,51; $C_{19}H_{22}N_2O_4$. Вычислено %: С 66,65; Н 6,47; N 8,18.

О-Ацетилфлорипавин. К раствору 0,3 г флорипавина в 3 мл пиридина прибавили 3 мл уксусного ангидрида. Смесь оставили стоять 48 часов при комнатной температуре, пиридин и уксусный ангидрид отогнали в вакууме. Оставшееся бесцветное масло растворили в 10 мл воды и подщелочили водным аммиаком. Выпавшие белые игольчатые кристаллы отделили. После перекристаллизации из смеси ацетон—эфир получили 0,23 г кристаллического О-ацетилфлорипавина с т. пл. 171—172°.

$[\alpha]_D^{18} = +129^\circ \pm 5^\circ$ (С 0,66; этанол). R_f 0,58. Найдено %: С 68,48; 68,55; Н 6,71; 6,49; N 4,05; $C_{21}H_{23}NO_5$. Вычислено %: С 68,31; Н 6,33; N 3,82.

Гексагидрофлорипавин. 0,3 г флорипавина растворили в 25 мл этанола и гидрировали в присутствии платиновой черни. По истечении 30 минут поглощение водорода полностью закончилось. Всего поглонилось 68,3 мл H_2 , что соответствует 6 атомам водорода на молекулу флорипавина. Гексагидрофлорипавин легко растворим в спиртах, трудно — в ацетоне и эфире. Т. пл. 218° (из смеси ацетон—этанол). Выход 0,22 г, $[\alpha]_D^{18} = +49^\circ \pm 5^\circ$ (с 0,91; этанол). R_f 0,23. Найдено %: С 68,17; Н 8,44; N 4,22; $C_{19}H_{27}NO_4$. Вычислено %: С 68,44; Н 8,13; N 4,2.

О-Метилфлорипавин. 1,8 г флорипавина суспендировали в 20 мл метанола, к суспензии прибавили 50 мл эфирного раствора диазометана (из 7 г нитрозометилмочевины). Смесь оставили на 20 часов при 10°, избыток диазометана и растворитель удалили в вакууме. Оставшееся масло растворили в 100 мл эфира, эфирный раствор промыли 5%-ным едким натром и высушили над безводным сульфатом натрия. При сгущении эфирного раствора выпала светложелтая кристаллическая масса О-метилфлорипавина. Выход 1,72 г. После трехкратной перекристаллизации из смеси метанол—эфир получены бесцветные призматические кристаллы с т. пл. 147—148°. $[\alpha]_D^{21} = +79^\circ \pm 5^\circ$ (с 1,21; хлороформ); легко растворим в хлороформе, ацетоне, спиртах, трудно — в эфире. R_f 0,55.

УФ-спектр (спиртовый раствор) λ_{max} 238,278 $m\mu$ ($lg \epsilon$ 4,31; 3,79); λ_{min} 230,273 $m\mu$ ($lg \epsilon$ 4,27; 3,76). ИК-спектр (в брикетах с KBr) 1672, 1644, 1625 (циклогексadiensеноновое кольцо), 1487, 1285, 1210 cm^{-1} .

Найдено %: С 70,59; 70,71; Н 6,46; 6,88; N 4,22; $OSCH_3$ 27,01 М 339,2; 340,6 (потенциометрия). $C_{20}H_{23}NO_4$. Вычислено %: С 70,36; Н 6,79; N 4,10; 3 $OSCH_3$ 27,27; М 341,4.

Пикрат О-метилфлорипавина иглы с т. пл. 206—208° (из этанола).

Окисление О-метилфлорипавина. 0,9 г О-метилфлорипавина растворили в 50 мл ацетона и при перемешивании и кипячении окислили 5,9 г перманганата калия, растворенного в 300 мл воды, в течение 3,5 часов. Смесь оставили стоять 14 часов при комнатной температуре, обесцветили несколькими каплями формалина и отфильтровали. Осадок двуокиси марганца прокипятили с 2%-ным едким кали и отфильтровали. Фильтраты объединили, упарили до объема 30 мл, подкислили концентрированной соляной кислотой и многократно экстрагировали эфиром. Эфир упарили, остаток, светлокоричневую кристаллическую кашицу, растворили в 2 мл горячей воды. При охлаждении выпали бледнорозовые игольчатые кристаллы, которые после перекристаллизации из ацетона имели т. пл. 176—178°. Выход 0,13 г. 0,1 г полученной кислоты растворили в 5 мл этанола и смешали с 10 мл спиртового раствора этиламина. Смесь оставили стоять 18 часов, затем кипятили 2 часа, и растворитель упарили досуха. Остаток дважды перекристаллизовали из метанола. Выход 0,05 г этилимида с т. пл. 86—87°. Найдено %: N 6,29; $C_{11}H_{13}NO_4$. Вычислено %: N 5,95.

Смешанные пробы кислоты и этилимида с гемипиновой кислотой и ее этилимидом, полученными при окислении наркотина, не дали депрессии при плавлении.

Восстановление флорипавина $NaBH_4$. Флорипавинол. 0,5 г флорипавина растворили в 20 мл метанола, к раствору добавили небольшими порциями в течение 2 часов 1,5 г боргидрида натрия. Смесь оставили стоять 20 часов при комнатной температуре, упарили досуха, остаток смешали с 50 мл воды и экстрагировали хлороформом. Оставшееся после удаления хлороформа бесцветное масло закристаллизовали растиранием с 10 мл ацетона. Получили 0,38 г белых призматических кристаллов с т. пл. 198—214°. После трехкратной перекристаллизации в метаноле получили 0,23 г бесцветных кристаллов флорипавинола с т. пл. 228—229° (разложение). $[\alpha]_D^{18} = +61^\circ \pm 5^\circ$ (с 0,89; этанол). R_f 0,37. Найдено %: C 69,49; H 6,82; N 4,22; OH 10,89. $C_{11}H_{13}NO_4$. Вычислено %: C 69,28; H 7,03; N 4,25; OH 10,38.

Циклизация флорипавинола. Тебаин. 0,15 г флорипавинола растворили в 8 мл 2 н HCl и после стояния 1 час при комнатной температуре подщелачили 20%-ным едким натром. Щелочной раствор трижды промыли хлороформом, порциями по 50 мл. Хлороформный раствор сгустили до объема 20 мл и хроматографировали на колонке с 50 г окиси алюминия (нейтральной, степ. акт. II по Брокману). Колонку промывали хлороформом, собирая фракции по 5 мл. Из фракций 5—11 получили 0,056 г основания с т. пл. 191—192° (из метанола). R_f 0,63. Основание идентифицировали с тебаином плавлением смешанных проб, хроматографически и сравнением ИК-спектров.

ՖԼՈՐԻԴԱՎԻՆԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ

Ա. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Վ. Հ. ՄԱՑԱԿԱՆՅԱՆ և Ա. Ռ. ՄԿՐՏՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Պարզված է կակաչի հալկական տեսակներից (*Papaver floribundum*) և (*Papaver fugax*) անշատված ֆլորիպավին ալկալոիդի կառուցվածքը:

Ֆլորիպավինի ԻԿ, ՈԻՄ և ԿՄՌ սպեկտրների ուսումնասիրությունը, ինչպես և նրա օքսիդացման ու վերականգման պրոդուկտների կառուցվածքները ցույց են տվել, որ ֆլորիպավինը պատկանում է մորֆինանային ալկալոիդների շարքին:

Թերալինին անցումը վերջնականապես ապացուցում է ֆլորիպավինի կառուցվածքը և, հետևաբար, սալուտարիդին ալկալոիդի հետ նրա հնարավոր նույնությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. А. Коновалова, С. Ю. Юнусов, А. П. Орехов, ЖОХ, 7, 1797 (1937).
2. С. Ю. Юнусов, В. А. Мнацаканян, С. Т. Акрамов, ДАН Уз. ССР, 8, 43 (1961).
3. С. Ю. Юнусов, „Об алкалоидах ряда тетрагидроизохинолина и фенантридина“. Диссертация, Ташкент, 1949.
4. R. Barner, A. Boller, J. Borgulya, E. Herzog, W. Phillipsborn, C. Planta, A. Fürst, H. Schmid, Helv. Chim. Acta, 48, 94 (1965).
5. A. W. Sangster, K. L. Stuart, Chem. Rev., 65, 69 (1965).
6. A. R. Battersby, T. H. Brown, J. H. Clements, J. Chem. Soc., 1965, 4550.
7. D. H. R. Barton, G. W. Kirby, W. Steglich, G. M. Thomas, A. R. Battersby, T. A. Dobson, H. Ramuz, J. Chem. Soc., 1965, 2423.