

МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУР АЛКАЛОИДОВ

II. ПРОИЗВОДНЫЕ О-МЕТИЛАРМЕПАВИНА, ЛАУДАНОЗИНА, РЕМЕРИНА И ЛАУРЕЛИНА С РАСКРЫТЫМ ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВЫМ КОЛЬЦОМ

А. Л. МНДЖОЯН, В. А. МНАЦАКАНЯН и Л. С. АРУТЮНЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 27 XII 1968

С целью изучения изменений фармакологических свойств О-метилармепавина лауданозина, ремерина и лаурелина при размыкании тетрагидропиридинового кольца получен ряд дес-N-алкил(арил) оснований О-метилармепавина и дес-N-метил(этил) оснований лауданозина, ремерина и лаурелина.

Табл. 1, библиографические ссылки 7.

Ранее нами сообщалось [1] о появлении гипотензивной активности у ряда производных армепавина при алкилировании фенольного гидроксильного алкалоида. Было интересно проследить за изменением этого свойства с раскрытием тетрагидропиридинового цикла. С этой целью нами был предпринят синтез дес-N-алкил (арилметил) оснований О-метилармепавина и, одновременно для сравнения, дес-N-метил(этил) оснований других изохинолиновых алкалоидов — лауданозина, ремерина и лаурелина.

Источником исходных (–)-армепавина, (+)-ремерина и (+)-лаурелина служил мак летучий [2], а (±)-лауданозина — мак спутанный [3], из которого был выделен папаверин, превращенный в йодметилат и восстановленный затем в (±)-лауданозин.

Для получения дес-N-метил(этил) оснований было использовано легкое и однонаправленное протекание гофманского распада йодметилатов и йодэтилатов (–)-О-метилармепавина (I, R=H), (±)-лауданозина (I, R=OCH₃), (+)-ремерина (III, R=H) и (+)-лаурелина (III, R=OCH₃). Этот распад, осуществленный кипячением метанольных растворов йодалкилатов в присутствии едкого кали, сопровождался раскрытием тетрагидропиридинового кольца и привел к оптически неактивным дес-N-алкилоснованиям, представляющим собой замещенные β-арилэтиламинны (II и IV).

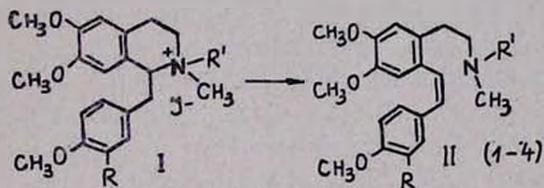
Переход к дес-N-арилметилоснованиям О-метилармепавина был основан на известной способности третичной аминогруппы тетрагидроизохинолиновых алкалоидов расщепляться под воздействием ангидридов и хлорангидридов карбоновых кислот с образованием N-ацильных дегидропроизводных β-арилэтиламина [4]. Это свойство тетрагидроизохинолинов объяснено [5] специфической для третичных бензил-

аминов реакцией расщепления при нагревании с уксусным ангидридом на бензилацетат и дизамещенный ацетамид.

Нагревание *O*-метилармепавина (V) с уксусным ангидридом и с хлорангидридами бензойной, анисовой, вератровой и триметилгалловой кислот в присутствии пиридина при 140–160° привело к расщеплению связи C₁–N тетрагидроизохинолиновой системы и, как и ожидалось, к образованию с хорошими выходами оптически неактивных, лишенных основных свойств, веществ. В ИК спектрах этих веществ имеются интенсивные полосы поглощения в области 1640–1650 см⁻¹, характерные для карбонила амидной группы.

Полученные амиды (VI), представляющие собой хроматографически индивидуальные вещества, восстанавливались алюмогидридом лития до соответствующих аминов, которые переводились в гидрохлориды (VII).

Подтверждением правильности предложенных структур дес-*N*-арилметилоснований *O*-метилармепавина является устойчивость *O*-метилармепавина к рацемизации даже при продолжительном нагревании с кислотами. Кроме того, восстановление продукта реакции *O*-метилармепавина с уксусным ангидридом приводит к амину (18), идентичному с дес-*N*-этил-*O*-метилармепавином, полученным гофманским расщеплением йодэтилата *O*-метилармепавина.

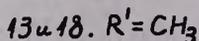
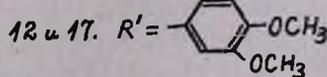
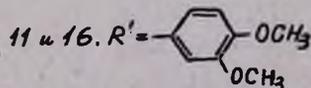
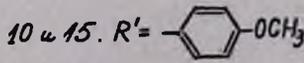
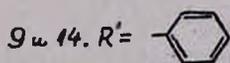
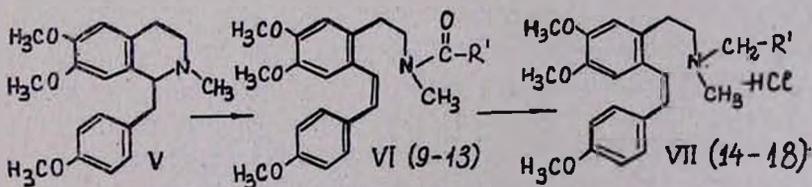
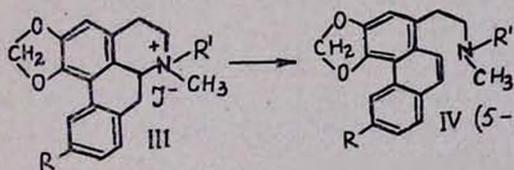


1 и 5. R = H, R' = CH₃.

2 и 6. R = H, R' = C₂H₅

3 и 7. R = OCH₃, R' = CH₃

4 и 8. R = OCH₃, R' = C₂H₅.



Экспериментальная часть

Хроматографирование веществ производилось в тонком слое окиси алюминия II степени активности (по Брокману) в системе хлороформ—этанол (30 : 1). Проявитель—пары йода. ИК спектры поглощения снимались в хлороформных растворах на спектрофотометре UR-10. Гидрохлориды получались прибавлением эфирного раствора хлористого водорода к спиртовым растворам оснований с последующей перекристаллизацией из спирта.

Йодалкилаты. Раствор основания в ацетоне и шестикратного количества алкилйодида кипятился 5—6 часов и выпавший йодалкилат перекристаллизовывался.

(±)-*Лауданозин.* 14,5 г йодметилата папаверина, с т. пл. 213—214° растворялось в смеси 150 мл концентрированной соляной кислоты и 1,1 л воды. К раствору в течение 3 часов прибавлялось при перемешивании и нагревании до 75° 45 г цинковой пыли. Смесь перемешивалась при 70—80° еще 28 часов, прибавлялось 150 мл соляной кислоты и 50 г цинковой пыли небольшими порциями. Перемешивание и нагревание продолжалось еще 50 часов. Раствор фильтровался горячим, охлаждался, подщелачивался 25%-ным водным аммиаком. Выделившееся основание экстрагировалось 3,5 л эфира. Эфирный раствор сушился над безводным сульфатом натрия, эфир отгонялся; остаток (светло-желтая кристаллическая масса с т. пл. 109—112°) перекристаллизовывался из метанола. Выход 7,3 г (67,2%) белых игольчатых кристаллов с т. пл. 114—115° (по литературным данным [6], т. пл. 114—115°). R_f 0,64. Найдено %: С 70,71; Н 7,46; N 3,69. $C_{21}H_{27}NO_4$. Вычислено %: С 70,76; Н 7,61; N 3,91.

Гидрохлорид, т. пл. 130° (из спирта). Найдено %: Cl 9,39. $C_{21}H_{28}ClNO_4$. Вычислено %: Cl 9,01.

Йодметилат, т. пл. 214—215° (из метанола), по данным [6], т. пл. 215°. Найдено %: I 25,41. $C_{22}H_{30}INO_4$. Вычислено %: I 25,09.

Йодэтилат, т. пл. 192—194° (из метанола). Найдено %: I 25,03. $C_{23}H_{32}INO_4$. Вычислено %: I 24,06.

Дес-N-алкилоснования (1—8). 0,004 моля йодалкилата основания растворялось в 20 мл метанола и смешивалось с раствором 4 г едкого кали в 15 мл метанола. Смесь кипятилась 3 часа и упаривалась досуха при пониженном давлении. Остаток смешивался с 50 мл воды и исчерпывающе экстрагировался эфиром. Эфирный раствор сушился над безводным сульфатом натрия, эфир отгонялся. Оставшееся дес-N-алкилоснование перекристаллизовывалось до постоянной точки плавления и хроматографической чистоты (см. табл.).

Распаду подвергались: йодметилат и йодэтилат О-метилармепамина с т. пл., соответственно, 132—134° [7], 183—184° [1], йодметилат (т. пл. 217—218°) и йодэтилат (т. пл. 205—206° [2]) (+)-ремерина, йодметилат (т. пл. 220—222° [2]) и йодэтилат (т. пл. 200—202° (+)-лаурелина, йодметилат и йодэтилат (±)-лауданозина.

Таблица

№ формул	Молекулярная формула	Выход, %	Т. пл., °С	Значения R _f на хроматограмме	Анализ, %						Т. пл. гидрoхлорида	Анализ, %	
					С		Н		N			Cl	
					вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		вычислено	найдено
1	C ₂₁ H ₂₇ NO ₃	86,2	85—86а	0,48	73,90	73,56	7,83	7,71	4,11	4,35	228—229	9,38	9,62
2	C ₂₂ C ₂₈ NO ₃	74,3	826	0,51	74,33	74,04	8,22	7,91	3,94	4,29	178—179	9,04	9,47
3	C ₂₂ H ₂₉ NO ₄	91,0	93	0,53	71,13	70,89	7,87	8,12	3,75	4,10	208—210	8,69	8,95
4	C ₂₃ H ₃₁ NO ₄	83,4	106	0,52	71,65	71,28	8,10	7,77	3,63	3,97	189—192	8,40	8,28
5	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂	87,1	81—82в	0,56	77,78	78,10	6,48	6,63	4,77	5,04	252—253	10,78	11,13
6	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	80,5	бесцветное масло	0,61	78,14	77,81	6,88	7,13	4,55	4,72	229 (спек)	10,31	10,54
7	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	87,7	174г	0,52	74,27	74,50	6,54	6,80	4,33	4,36	276—278	9,85	10,21
8	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃	79,2	115—116	0,55	74,75	74,35	6,87	6,98	4,15	3,96	258—260	9,48	9,15
9	C ₂₇ H ₂₉ NO ₄	94	184—185	0,54	75,10	74,95	6,77	6,51	3,24	3,59	—	—	—
10	C ₂₈ H ₃₁ NO ₃	73,1	аморфн.	0,54	72,86	72,52	6,77	7,19	3,03	3,34	—	—	—
11	C ₂₈ H ₃₃ NO ₆	85,6	аморфн.	0,55	70,85	71,08	6,76	6,32	2,84	3,30	—	—	—
12	C ₃₀ H ₃₃ NO ₇	84,2	138—140	0,56	69,02	70,33	6,76	7,10	2,68	2,95	—	—	—
13	C ₂₂ H ₂₇ NO ₄	86	масло	0,61	71,51	71,80	7,36	6,96	3,78	3,39	—	—	—
14	C ₂₇ H ₃₂ ClNO ₃	68,2	195—196	0,76д	71,40	71,83	7,10	7,37	3,08	3,52	195—196	7,81	8,25
15	C ₂₈ H ₃₄ ClNO ₄	71	121	0,69д	69,48	69,37	7,08	7,30	2,89	3,31	121	7,32	7,88
16	C ₂₉ H ₃₆ ClNO ₅	64	173—174	0,70д	67,75	67,43	7,06	7,44	2,72	3,08	173—174	6,89	6,35
17	C ₃₀ H ₃₈ ClNO ₆	73	158—160	0,65д	66,22	66,01	7,04	7,41	2,57	2,82	158—160	6,51	6,88

а) По данным [7], т. пл. 86—87°. б) По данным [7], масло. в) По данным [2], т. пл. 81—82°. г) По данным [2], т. пл. 174°. д) Приведены R_f оснований.

Амиды (9—12). Смесь 1 г (0,003 моля) О-метилармепавина с 0,2 мл пиридина и 0,09 моля хлорангидрида ароматической кислоты нагревалась при 140—160° в течение 5 часов, охлаждалась до комнатной температуры и растворялась в 20 мл метанола. К раствору прибавлялось 5 мл 5%-ного раствора едкого натра. Смесь нагревалась 30 минут на кипящей водяной бане, упаривалась досуха при пониженном давлении; сухой остаток экстрагировался 50—100 мл бензола. Бензольный раствор промывался водой, а затем 30—50 мл 10%-ной серной кислоты, сушился безводным сульфатом натрия и бензол отгонялся. Остаток кристаллизовывался из эфира или пересаждался из бензола добавлением эфира. Все полученные амиды оптически неактивны, проявляются на хроматограмме в виде единичных пятен, в ИК спектре содержат сильные полосы поглощения в интервале 1640—1650 см^{-1} (табл.).

Гидрохлориды дес-N-арилметилоснований О-метилармепавина (14—17). К перемешиваемому раствору 0,01 моля алюмогидрида лития в 25 мл абсолютного эфира прибавлялся по каплям раствор 0,002 моля амида (9—12) в 20—30 мл абсолютного бензола с такой скоростью, чтобы эфир равномерно кипел. По окончании прибавления, на что требовалось 10—15 минут, смесь кипятилась 7—9 часов при перемешивании. По охлаждении реакционный комплекс разлагался 10 мл воды, осадок отсасывался, промывался на фильтре 100 мл эфира. Фильтрат промывался 20 мл воды, сушился безводным сульфатом натрия, упаривался до половины первоначального объема и подкислялся при охлаждении эфирным раствором хлористого водорода до сильно кислой реакции. Выпавший гидрохлорид перекристаллизовался из абсолютного спирта или кристаллизовался из спиртового раствора добавлением абсолютного эфира (см. табл.).

Амид (13). Раствор 1 г (0,003 моля) О-метилармепавина в 20 мл уксусного ангидрида кипятился 2 часа, затем упаривался при пониженном давлении досуха. Остаток растворялся в 50 мл бензола, бензольный раствор промывался поочередно 10%-ной серной кислотой, 5%-ным раствором едкого кали, водой, сушился над безводным сульфатом натрия; бензол отгонялся. Остаток — некристаллизующееся светло-коричневое масло — дважды пересаждался из эфирного раствора прибавлением петролейного эфира. Выход 0,95 г (86%). Масло не растворимо в кислотах, оптически неактивно и проявляется на хроматограмме в виде единичного пятна с R_f 0,60. Найдено %: С 71,80; Н 6,96; N 3,39, $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. Вычислено %: С 71,51; Н 7,36; N 3,78. В ИК спектре имеется сильная полоса поглощения при 1642 см^{-1} .

Дес-N-этил-О-метилармепавин (18). 0,74 г (0,002 моля) амида (13) восстанавливалось алюмогидридом лития вышеописанным образом. Получено 0,56 г (72%) гидрохлорида основания с т. пл. 176—178° (из спирт-эфира). Найдено %: С 19,36. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$. Вычислено %: С 19,04.

Подщелачиванием водного раствора гидрохлорида 5%-ным раствором едкого натра выделено свободное основание, которое экстрагировалось эфиром. Эфирный раствор сушился безводным сульфатом натрия и упаривался. Выпавшие белые игольчатые кристаллы перекристаллизовывались из абсолютного спирта. Т. пл. основания 82°; R_f 0,51. Проба смешения основания с дес-N-этил-О-метилармепавином, полученным гофманским распадом йодэтилата О-метилармепавина, не показала депрессии при плавлении. ИК спектры этих оснований подтвердили их полную идентичность.

ԱԼԿԱԼՈՒԴՆԵՐԻ ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԻ ՁԵՎԱՓՈՆՈՒՄ

II. Օ-ՄԵԹԻԼԱՐՄԵՊԱՎԻՆԻ, ԼԱՌԻՆՈՋԻՆԻ, ԲԵՄԵՐԻՆԻ և ԼԱՌԻՆԻՆԻ ԱՄԱՆՑԱԿՆԵՐ՝
ԲԱՑ ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԹԻՐԻԴԻՆԱՅԻՆ ՕՂԱԿՈՎ

Ա. Լ. ՄԱՋՈՅԱՆ, Վ. Հ. ՄԱՑԱԿԱՆՅԱՆ և Լ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ձարմակոլոգիական հատկությունների փոփոխության ուսումնասիրության նպատակով սինթեզված են Օ-մեթիլարմեպավինի, լաուդանոզինի, բեմերինի ու լաուրելինի դես-N-մեթիլ (էթիլ) հիմքերը և Օ-մեթիլարմեպավինի դես-N-արիլմեթիլհիմքերը:

Ելանյութ հանդիսացող Օ-մեթիլարմեպավինը, բեմերինը, լաուդանոզինը և լաուրելինը անջատված են հալկական վալրի կակաչներից:

Օգտագործելով սովյալ ալկալոիդների չորրորդալին աղերի ճեղքումը, Հոֆմանի եղանակով ստացված են համապատասխան դես-N-ալիլհիմքերը: Տեղակալված արոմատիկ թթուների քլորանհիդրիդների հետ Օ-մեթիլարմեպավինի փոխազդմամբ ստացվել են օպտիկապես ոչ ակտիվ ամիդներ:

Վերջինները լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնված են մինչև համապատասխան դես-N-արիլմեթիլհիմքեր:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, В. А. Мнацаканян, Р. А. Алексаян, Н. О. Степанян, Арм. хим. ж., 20, 141 (1967).
2. С. Ю. Юнусов, В. А. Мнацаканян, С. Т. Акрамов, ДАН УЗССР, № 8, 43 (1961). № 12, 36 (1961).
3. В. А. Мнацаканян, С. Ю. Юнусов, ДАН УЗССР, № 3, 34 (1961).
4. К. Warnat, Ber., 58, 2768 (1925); Gadamer, Arch. Pharm., 249, 641 (1911); E. Späth, O. Hromatka, Ber., 62, 325 (1929); Gadamer, Knoch, Arch. Pharm., 259, 146 (1921).
5. S. N. Mc Geoch, T. S. Stevens, J. Chem. Soc, 1934, 1465.
6. L. E. Craig, D. S. Tarbell, J. Am. Chem. Soc., 70, 2784 (1948).
7. С. Ю. Юнусов, Р. А. Коновалова, А. П. Орехов, ЖОХ, 10, 641 (1940).