

УДК 547.94

МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУР АЛКАЛОИДОВ

IV. (—)-ЛУПИНИНОВЫЕ и (—)-ГОМОЛУПИНИНОВЫЕ ЭФИРЫ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

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

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 3 IV 1970

С целью испытания фармакологических свойств взаимодействием (—)-лупинина (I) и (—)-гомолупинина (II) с хлорангидридами замещенных бензойных кислот синтезирован ряд аминоэфиров (III). II синтезирован из I переходом: I—бромлупинан—цианолупинан—карбоксилупинан—карбэтоксилупинан—II.

Табл. 1, библиографические ссылки 8.

(—)-Лупинин (I) имеет строение 1-оксиметил-октагидрохинолизина и содержится в значительном количестве в некоторых видах лупина и в ежовнике безлистном [1].

Сравнительно легкая доступность лупинина и наличие в его структуре хинолизиновой системы являлись причиной поисков рядом исследователей [2,3,4,5] активных препаратов среди производных этого алкалоида. Так были получены местный анестетик лупикаин [3] и малотоксичные противомалярийные препараты—лупининовые аналоги плазмоцида и акрихина [4].

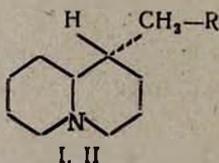
Учитывая очевидный биологический интерес модификации структуры лупинина и имея в виду химическую аналогию с активными лекарственными препаратами—аминоэфирами природного и синтетического происхождения (кокаин, резерпин, ганглерон, кватерон), мы нашли целесообразным синтез (—)-лупининовых и (—)-гомолупининовых эфиров ряда замещенных бензойных кислот. Для получения (—)-гомолупинина (1-оксиэтил-октагидрохинолизина) (II) был использован с некоторым изменением переход от лупинина, описанный Климоу [6]. (—)-Лупинин (I) действием трехбромистого фосфора превращался в бромлупинан (Ia), который реакцией с цианистым калием переводился в нитрил Ib. Последний подвергался солянокислотному гидролизу до гомолупининовой кислоты (Iв), превращаемой затем в ее этиловый эфир (Iг), восстановление которого алюмогидридом лития привело к (—)-гомолупинину (II).

* Сообщ. III см. Арм. хим. ж., 23, 923 (1970).

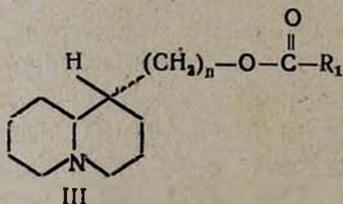
Отличие этой схемы от перехода по [6]—в наличии лишней стадии. По [6] эфир Iг получался алкоголизом нитрила Iб в абсолютно спиртовом растворе, насыщенном хлористым водородом. Однако неоднократное проведение синтеза эфира Iг этим способом с применением хроматографического контроля показало, что продукт реакции даже после фракционирования в вакууме представлял собой смесь эфира Iг и нитрила Iб. Это приводило к образованию трудноразделяемой смеси продуктов восстановления. Ведение же стадии гидролиза до кислоты Iв делало возможным получение чистых эфира Iг и (—)-гомолупинина (II).

Синтез лупининовых и гомолупининовых эфиров замещенных бензойных кислот был осуществлен обычным способом—взаимодействием алкалоидов (аминоспиртов) с хлорангидридами кислот в бензольном растворе. Таким путем с высокими выходами были получены хроматографически однородные, оптически активные аминоэфиры III, характеризованные в виде гидрохлоридов и йодметилатов.

Как (—)-лупинин, так и (—)-гомолупинин не подвергаются даже частичной рацемизации в примененных условиях ацилирования. На это указали опыты по щелочному гидролизу ряда аминоэфиров III, приведшие к исходным алкалоидам с теми же значениями оптической активности.



- I. R=OH, Ia. R=Br, Ib. R=CN, Iv. R=COOH, Ig. R=COOC₂H₅,
II. R=CH₂OH.



- n=1, 2 R₁=C₆H₅, 4-(CH₂O)C₆H₄-, 4-(C₂H₅O)C₆H₄-, 4-(C₂H₇O)C₆H₄-,
4-(*изо*-C₃H₇O)C₆H₄-, 4-(C₄H₉O)C₆H₄-, 4-(*изо*-C₄H₉O)C₆H₄-, 2,4-(CH₂O)₂C₆H₃-,
3,4-(CH₂O)₂C₆H₃-, 3,4-(CH₂O)₂C₆H₃-, 3,4,5-(CH₂O)₃C₆H₂-,
3-(OCH₃), 4-(C₄H₉O)C₆H₃-.

Экспериментальная часть

Хроматография веществ осуществлялась в тонком слое окиси алюминия II степени активности в системе хлороформ—этанол (3:1). Проявитель—пары йода. Оптическая активность определялась на круговом поляриметре модели СМ.

(—) *Лупинин*. Получен нитрозированием смеси анабазин—лупинин нитритом натрия в уксуснокислой среде по [7]. Выход 18%; т. пл. после трех перекристаллизаций из петролейного эфира и смеси ацетон—эфир—петролейный эфир (1:1:3) 69,5—70,5°; $[\alpha]_D^{25} = -18,7 \pm 0,1^\circ$ (с 5,1 ацетон). На хроматограмме дает единичное пятно с R_f 0,34.

Бромлупинан (Ia). Получен взаимодействием лупинина с трехбромистым фосфором в бензольном растворе по [6]. Выход 82%; т. кип. 125—126°/7 мм; n_D^{20} 1,5313; R_f 0,78.

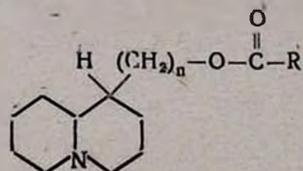
Цианолупинан (Ib). Получен 30-часовым нагреванием Ia с цианистым калием в спиртовом растворе по [6]. Выход 78%; т. кип. 130—134°/7 мм; n_D^{20} 1,5041; R_f 0,71.

Карбэтоксилупинан (Ic). Раствор 35,6 г (0,2 моля) Ib в 200 мл концентрированной соляной кислоты кипятился 5 часов; охлаждался, подщелачивался до pH 10 15%-ным раствором едкого натра, промывался эфиром, подкислялся соляной кислотой до pH 4 и сгущался в вакууме до кашицы. Прибавлялось 200 мл этанола, смесь кипятилась 30 минут, охлаждалась, фильтровалась. Осадок на фильтре промывался спиртом и фильтрат сгущался до 100 мл, растворялся в 200 мл 5%-ного раствора хлористого водорода в абсолютном этаноле. Раствор кипятился 5 часов, сгущался в вакууме до 100 мл, разбавлялся 0,5 л воды, подщелачивался содой и выделившееся масло экстрагировалось эфиром. Эфирный раствор сушился сульфатом натрия. Остаток после отгонки эфира перегонялся в вакууме. Выход фракции с т. кип. 136—139°/4 мм; 36 г (72%); n_D^{20} 1,4850; $[\alpha]_D^{25} = -19,8 \pm 0,5^\circ$ (с 3,9, ацетон); R_f 0,8. Найдено %: С 69,53; Н 10,47; N 6,41. $C_{13}H_{22}NO_2$. Вычислено %: С 69,29; Н 10,28; N 6,02. По [6] т. кип. 125—129°/3 мм.

(—) *Гомолупинин (II)*. Получен восстановлением 1 г алюмогидридом лития по [6]. Выход 77,3%; т. кип. 139—144°/4 мм (по [6] т. кип. 120—130°/2 мм); n_D^{20} 1,5145; $[\alpha]_D^{25} = -21,6 \pm 0,5$ (с 4,96, эфир); R_f 0,27. Найдено %: С 72,32; Н 11,21; N 7,87. $C_{11}H_{21}NO$. Вычислено %: С 72,02; Н 11,54; N 7,64.

Иодметилат, т. пл. 207—209° (по [6] 205—207°).

Аминоэфиры III. К перемешиваемому и слабокипящему раствору 0,03 моля хлорангидрида замещенной бензойной кислоты в 100 мл абсолютного бензола прибавлялся раствор 0,02 моля I (или II) в 50 мл абсолютного бензола. Смесь кипятилась при перемешивании от 1 до 5 часов (до отсутствия в хроматографируемых пробах исходного алкалоида), охлаждалась, промывалась 50 мл 5%-ной соляной кислоты. Воднокислый слой промывался эфиром, подщелачивался содой, выделившееся масло экстрагировалось эфиром. Эфирный экстракт сушился сульфатом натрия, эфир отгонялся. Остаток—хроматографически чистый аминоэфир. Выход колеблется в пределах 82—98%. Все аминоэфиры III—слабоокрашенные или бесцветные густые масла с R_f порядка 0,6—0,8, резко отличным от R_f I и II; все они оптически активны.



R	n	Выход, %	Гидрохлорид										Йодметилат		
			Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %								Т. пл., °C	% J	
					найдено				вычислено					найдено	вычислено
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
C ₆ H ₅ —	1	87,0	213—214	C ₁₇ H ₂₄ ClNO ₂	65,60	7,51	4,24	10,96	65,89	7,80	4,52	11,44	228—230	30,17	30,55
4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄ —	1	84,0	207—209	C ₁₈ H ₂₆ ClNO ₂	63,16	7,58	4,49	10,51	63,61	7,71	4,12	10,43	215—216	28,76	28,44
4-(C ₂ H ₅ O)C ₆ H ₄ —	1	86,5	208—210	C ₁₉ H ₂₈ ClNO ₂	64,57	8,32	4,07	9,87	64,48	7,97	3,96	10,04	226—227	27,41	27,62
4-(C ₃ H ₇ O)C ₆ H ₄ —	1	82,0	199—200	C ₂₀ H ₃₀ ClNO ₂	65,02	8,38	3,86	10,07	65,29	8,21	3,80	9,64	210—211	26,27	26,81
4-(<i>изо</i> -C ₃ H ₇ O)C ₆ H ₄ —	1	85,5	189—191	C ₂₀ H ₃₀ ClNO ₂	64,88	8,42	3,65	9,91	65,29	8,21	3,80	9,64	234—235	26,78	26,81
4-(C ₄ H ₉ O)C ₆ H ₄ —	1	89,1	аморфн.	C ₂₁ H ₃₂ ClNO ₂	66,46	8,10	3,50	9,53	66,03	8,47	3,66	9,28	200—201	25,63	26,02
4-(<i>изо</i> -C ₄ H ₉ O)C ₆ H ₄ —	1	98,5	аморфн.	C ₂₁ H ₃₂ ClNO ₂	65,62	9,08	3,44	9,65	66,03	8,47	3,66	9,28	208—209	26,35	26,02
3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ —	1	90,0	125—127	C ₁₉ H ₂₈ ClNO ₄	61,40	7,70	3,37	9,29	61,69	7,63	3,81	9,58	218—220	26,11	26,59
3-(CH ₃ O), 4-(C ₄ H ₉ O)C ₆ H ₄ —	1	92,4	100—102	C ₂₃ H ₃₄ ClNO ₄	64,16	7,83	3,13	9,05	64,14	8,31	3,40	8,60	173—175	24,89	24,52
3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ —	1	91,0	226—227	C ₁₈ H ₂₄ ClNO ₄	60,65	7,30	3,59	10,48	61,07	6,83	3,95	10,02	177—178	28,10	27,62
2,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ —	1	87,7	154—155	C ₁₉ H ₂₈ ClNO ₄	61,25	7,42	3,55	10,17	61,69	7,63	3,81	9,58	204—205	26,82	26,59
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	1	88,2	166—167	C ₂₀ H ₃₀ ClNO ₅	60,20	7,21	3,14	9,09	60,06	7,56	3,50	8,87	аморфн.	24,52	25,11

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
C_6H_5-	2	97,5	аморфн.	$C_{16}H_{26}ClNO_3$	66,28	7,87	4,50	11,21	66,75	8,09	4,63	10,94	195—196	29,49	29,55
$4-(CH_3O)C_6H_4-$	2	99,0	183—185	$C_{18}H_{28}ClNO_3$	64,20	8,32	3,82	10,61	64,48	7,97	3,96	10,04	183—184	27,75	27,62
$4-(C_2H_5O)C_6H_4-$	2	93,0	204—206	$C_{20}H_{30}ClNO_3$	64,95	8,70	4,14	10,05	65,29	8,21	3,80	9,64	205—206	27,28	26,81
$4-(C_3H_7O)C_6H_4-$	2	92,0	170—172	$C_{21}H_{32}ClNO_3$	65,80	8,13	4,05	9,72	66,03	8,47	3,66	9,28	198—199	25,58	26,02
$4-(\text{изо-}C_3H_7O)C_6H_4-$	2	90,0	152—154	$C_{21}H_{32}ClNO_3$	66,32	8,81	3,23	9,59	66,03	8,47	3,66	9,28	209—210	26,40	26,02
$4-(C_4H_9O)C_6H_4-$	2	91,0	120—121	$C_{22}H_{34}ClNO_3$	67,12	8,25	3,37	9,27	66,73	8,65	3,53	8,92	189—191	24,83	25,30
$4-(\text{изо-}C_4H_9O)C_6H_4-$	2	92,5	161—161,5	$C_{22}H_{34}ClNO_3$	67,08	8,50	3,93	9,15	66,73	8,65	3,53	8,92	219,5—220,5	24,68	25,30
$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3-$	2	98,0	аморфн.	$C_{20}H_{30}ClNO_4$	62,78	8,18	3,96	9,67	62,56	7,87	3,65	9,24	214—215	25,49	25,93
$3-(CH_3O), 4-(C_4H_9O)C_6H_3-$	2	93,0	аморфн.	$C_{22}H_{38}ClNO_4$	65,12	9,05	3,51	8,18	64,84	8,51	3,28	8,32	109—111a	24,20	23,88
$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3-$	2	84,0	аморфн.	$C_{19}H_{26}ClNO_4$	62,25	6,87	4,23	10,08	62,06	7,12	3,81	9,65	206—207	27,25	26,81
$2,4-(CH_3O)_2C_6H_3-$	2	88,0	аморфн.	$C_{20}H_{30}ClNO_4$	62,83	8,15	4,11	9,56	62,56	7,87	3,65	9,24	122—124	25,38	25,93
$3,4,5-(CH_3O)_3C_6H_2-$	2	92,0	аморфн.	$C_{21}H_{32}ClNO_5$	61,12	8,07	3,03	9,00	60,91	7,79	3,38	8,55	171—171,5	25,02	24,43

а. Плавится полностью при 109—111°, при 236° затвердевает снова и вторично плавится при 337—338°.

Значения $[\alpha]_D$ лежат в интервалах от -12 до -16° для эфиров (—)-лупинина и от -6 до -10° для эфиров (—)-гомолупинина.

Гидрохлориды получались прибавлением к спиртовому раствору III эфирного раствора хлористого водорода до кислой реакции и абсолютного эфира до стойкого помутнения. После 20—30-часового стояния на холоду гидрохлорид выпадал в виде мелкокристаллического или аморфного осадка, который повторно кристаллизовался или переосаждался из спиртового раствора добавлением эфира. Все гидрохлориды сильно гигроскопичны и предварительно для анализа сушились 5 часов в вакууме над фосфорным ангидридом при 70° . Температура плавления определялась в запаянном капилляре (табл.).

Йодметилаты получались 3—5-часовым кипячением ацетоновых растворов III с пятикратным избытком йодистого метила. Выпавший йодметилат отсасывался и перекристаллизовывался из ацетона (табл.).

ԱԿԱԼՈՒԴԵՆՆՐԻ ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԻ ՁԵՎԱՓՈՆՈՒՄ

IV. ՏԵՂԱԿԱԿԱԾ ԲԵՆՁՈՅԱԿԱՆ ԹՔՈՒՆԵՐԻ (—)-ԼՈՒՊԻՆԻՆԱՅԻՆ ԵՎ (—)ՀՈՄՈԼՈՒՊԻՆԻՆԱՅԻՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐ

Ա. Լ. ՄԵՂՈՅԱՆ, Կ. Հ. ՄԵՆԱՑԱԿԱՆՅԱՆ, Լ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Մ. Ս. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ճարմակոլոգիական ուսումնասիրության նպատակով տեղակալված բենզոլական թթուների քլորանհիդրիդների հետ լուպինինի և հոմոլուպինինի փոխազդմամբ սինթեզված են 24 ամինաէսթերներ, որոնք նկարագրված են հիդրոքլորիդների և յոդմեթիլատների ձևով: Լուպինինը (I) ստացված է վաճառվող տեխնիկական անաբազին սուլֆատից: Հոմոլուպինինը (II) սինթեզված է I-ից, հետևյալ անցումով՝ I—բրոմլուպինան—ցիանլուպինան—կարբոքսիլուպինան—կարբէթոքսիլուպինան—II:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. П. Орехов, «Химия алкалоидов». Изд. АН СССР, Москва, 1955, стр. 161.
2. G. R. Cleto, R. Raper, Ch. R. Tenniswood, J. Chem. Soc., 1931, 429.
3. М. М. Кацнельсон, М. И. Кабачник, ДАН СССР, 1, 125 (1935), Изв. АН СССР, 13 409 (1936).
4. Н. Л. Кнунянц, З. А. Беневольская, ЖОХ, 7, 2930 (1937).
5. F. Sparatore, Ann. Chim (Rome), 52, 259 (1962); C. A. 57, 3491 (1962).
6. G. R. Cleto, J. Rudinger, J. Chem. Soc., 1951, 2714.
7. С. А. Забоев, ЖОХ, 18, 194 (1948).