

МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУР АЛКАЛОИДОВ

V. НЕКОТОРЫЕ СПИРТЫ РЯДА ЛУПИНАНА И ЭПИЛУПИНАНА

В. А. МНАЦАКАНЯН, Л. С. АРУТЮНЯН, Р. А. АЛЕКСАНЯН  
 и Э. С. МАРАШЯН

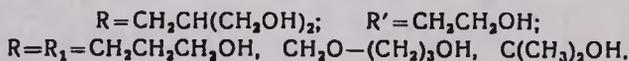
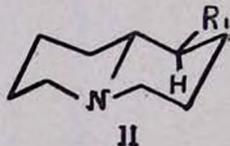
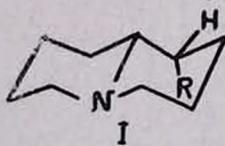
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 30 VI 1971

Из (—)-лупинина получен ряд аминоспиртов—гомологов и производных (—)-лупинина и (+)-эпилупинина. Изучено действие их йодметилатов на коронарное кровообращение.

Библ. ссылок 15.

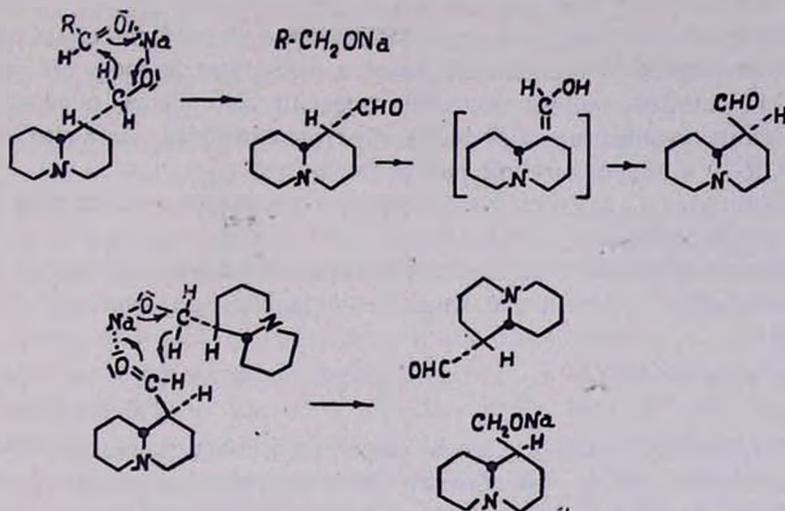
Исследование коронарорасширяющей активности йодметилатов и гидрохлоридов синтезированных ранее [1] лупининовых и гомолупининовых эфиров ряда алкоксизамещенных бензойных кислот выявило отсутствие таковой у этих соединений. Йодметилаты же (—)-лупинина и (—)-гомолупинина дали отчетливый эффект увеличения коронарного кровотока. Это побудило нас к синтезу ряда аминоспиртов (I и II)—гомологов и производных (—)-лупинина и его диастереомера—(+)-эпилупинина.



(—)-Лупинин (III) (I,  $R = \text{CH}_2\text{OH}$ ) и (+)-эпилупинин (IV) (II,  $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$ ) являются производными *транс*-хинолизидина [2, 3], причем IV, оксиметильная группа которого связана экваториально—более стабильный изомер.

По данным Крига [4,5] III количественно превращается в IV трехдневным кипячением с натрием в бензольном растворе. Однако, неоднократное повторение этой реакции дало лишь 10—15%-ное превращение III в IV, отмеченное ранее Клемо и Рудингером [6]. Проведение реакции при более высокой температуре (в *m*-ксилоле) привело к 72%-ному превращению, но выход смеси III и IV понижался вследствие значительного разложения и, очевидно, окисления III.

Эпимеризация и стерическая изомеризация оптически активных спиртов, содержащих в  $\alpha$ -положении к карбинольной группе атом водорода, рассматривается [7,8] как окислительно-восстановительный процесс, протекающий с участием альдегидов или кетонов. Следовательно, для изомеризации III в IV предполагается механизм гидридного перемещения, имеющий место в реакции Меервейна-Пондорфа-Варлея [9,10], и превращение представляется схемой:



Вышесказанное подтверждается изомеризацией III в IV в атмосфере азота. Продолжительное нагревание *m*-ксилольного (или бензольного) раствора III с натрием в токе азота не приводит к изменению состава смеси. Однако, после добавления каталитического количества альдегида (лупиналя, гелиотропина или вератрового альдегида) тонкослойной хроматографией и измерением оптической активности через 1 и 4 часа в реакционной смеси фиксируется изомеризация на 33 и 83%, соответственно (IV отделялся от III дробной кристаллизацией).

(+)-Гомоэпилупинин (II,  $R_1=CH_2CH_2OH$ ) получен как и (-)-го-молупинин [1, 6], а (-)-*бис*-оксиметилметиллупинан (I,  $R=CH_2CH(CH_2OH)_2$ ), (-)- $\beta$ -оксипропиллупинан (I,  $R=CH_2CH_2CH_2OH$ ) и (+)- $\beta$ -оксипропиллупинан (II,  $R_1=CH_2CH_2CH_2OH$ ) — малоновым синтезом и восстановлением алюмогидридом лития эфиров соответствующих кислот по методу [6].  $\gamma$ -Оксипропиловые эфиры (-)-лупинина и (+)-эпилупинина (I и II,  $R=R_1=CH_2-O-(CH_2)_3OH$ ) получены восстановлением  $\beta$ -карбэтоксиэтиловых эфиров (I и II,  $R=R_1=CH_2-O-CH_2-CH_2-COOC_2H_5$ ).

Диметиллупинин и диметилэпилупинин (I и II,  $R=R_1=C(CH_3)_2OH$ ) синтезированы в виде диастереомерной смеси из III окислением до лупининовой и эпилупининовой кислот (I и II,  $R=R_1=COOH$ ) по [11] и взаимодействием их этиловых эфиров с метилмагниййодидом.

Сравнительное изучение влияния йодметилатов полученных соединений на коронарный кровоток показало, что наблюдаемая заметная активность соединений ряда лупинана исчезает при переходе к ряду эпилупинана. Смесь йодметилатов диметиллупинина и диметилэпилупинина даже в дозах до 3 мг/кг вовсе лишена коронарорасширяющей активности.

### Экспериментальная часть

Тонкослойная хроматография (ТСХ) проводилась на пластинках с окисью алюминия II степени активности в системе хлороформ—этанол (30:1). Проявитель—пары йода. Оптическая активность определялась на круговом поляриметре СМ-1. ИК спектры снимались на спектрофотометре UR-10 в хлороформном растворе.

Йодметилаты получены добавлением к ацетоновым растворам веществ йодистого метила.

Влияние препаратов на коронарное кровообращение изучали на наркотизированных уретаном с хлоралозой кошек по методу Каверичной [12].

*Изомеризация III в IV.* а) К раствору 3,4 г (0,02 моля) III (с т. пл. 68—69°;  $R_f$  0,34;  $[\alpha]_D^{17} -22,8^\circ$ ) в 50 мл *m*-ксилола прибавили 0,46 г (0,02 г-ат) натрия. Смесь кипятили и перемешивали 18 часов. Охлажденный раствор обработали 50 мл разбавленной соляной кислоты. Воднокислый раствор подщелочили и экстрагировали эфиром. После сушки эфирного раствора сульфатом натрия и отгонки эфира получили 2,24 г (66%) светлоокрашенной кристаллической массы с т. пл. 42—55°,  $R_f$  0,34 и 0,31 (с соотношением площадей пятен 1:2);  $[\alpha]_D^{17} +19,9^\circ$  (ацетон). Трехкратной перекристаллизацией из смеси эфир—петролейный эфир получили 0,51 г IV с т. пл. 76—77°;  $R_f$  0,31;  $[\alpha]_D^{17} +36,2^\circ$  (ацетон). По [5] т. пл. IV 77—78°;  $[\alpha]_D +38,2^\circ$ .

Для вычисления содержания IV в продукте реакции по значению  $[\alpha]_D$  составили уравнение:

$$36,2a - 22,8(100 - a) = 100b,$$

где  $a = \%$  IV в смеси III с IV,  $b = [\alpha]_D$  смеси, отсюда  $36,2a - 22,8(100 - a) = 100 \cdot 19,9$ .  $a = 72,4$  или содержание IV в продукте реакции соответствует 72,4%.

б) 3,4 г III в 50 мл бензола, 0,46 г натрия кипятили и перемешивали 58 часов и обрабатывали вышеуказанным способом. Получили 2,55 г (75%) кристаллической смеси с т. пл. 63—66°;  $R_f$  0,34 и 0,31 (в соотношении 10:1);  $[\alpha]_D^{17} -16,5^\circ$  (ацетон), что соответствует 10,7%-ному содержанию IV.

в) 16,9 г (0,1 моля) III, 2,3 г (0,1 г-ат) натрия, 200 мл бензола кипятили и перемешивали при пропускании азота 20 часов. ТСХ реакционной смеси показала одно пятно с  $R_f$  0,34 (III),  $[\alpha]_D$  пробы, после

ее обработки (см. выше)  $-22,4^\circ$ . К реакционному раствору прибавили 0,5 г альдегида (лупиналя, полученного по [13], вератрового альдегида или гелиотропина) и продолжали кипячение с перемешиванием. Через 1 час ТСХ обнаружила в пробе пятна с  $R_f$  0,34 и 0,31 (2:1);  $[\alpha]_D$  пробы  $-4^\circ$  (23% IV), через 4 часа соответственно  $-R_f$  0,34 и 0,31 (1:4);  $[\alpha]_D$  пробы  $26^\circ$  (83% IV). Кипячение продолжали 6 часов до постоянной  $[\alpha]_D$  проб, достигшей  $30,6^\circ$  (92% IV). Реакционную смесь обработали как указывалось выше. Получили 15,3 г (90,6%) светло-желтой кристаллической массы, из которой перекристаллизацией из смеси эфир—петролейный эфир выделили 9,5 г чистого IV. Из фильтрата, после отделения IV, отгонки растворителя и перекристаллизации остатка получено еще 1,7 г IV. Выход чистого IV составил 66,3%. Светлооранжевая кристаллическая смесь, оставшаяся после отгонки растворителя от маточного раствора составила 3,95 г;  $R_f$  0,34 и 0,31 (1:2);  $[\alpha]_D$   $14^\circ$  (70% IV).

(+)-Гомоэпилупинин (II,  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) получили по методу [1, 6] переходом IV — бромэпилупинан — цианэпилупинан — карбэтоксипилупинан — гомоэпилупинин.

а) Из 19 г (0,112 моля) IV и 8 мл трехбромистого фосфора получили 21 г (81%) бромэпилупинана (V) с т. кип.  $131-132^\circ/1$  мм;  $n_D^{18}$  1,5275;  $R_f$  0,73.

б) Из 23,2 г (0,1 моля) V и 10 г цианистого калия получили 16,6 г (93,5%) цианэпилупинина (VI) с т. кип.  $130^\circ/5$  мм; т. пл.  $64-65^\circ$ ;  $R_f$  0,62;  $[\alpha]_D^{18}$   $56 \pm 0,5^\circ$  (с 3,0; ацетон). Найдено %: С 74,19; Н 9,65. N 15,76.  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2$ . Вычислено %: С 74,10; Н 10,18; N 15,71.

в) Смесь 15 г (0,084 моля) VI, 50 мл спирта, 30 г концентрированной серной кислоты кипятят с перемешиванием 14 часов, охладили, разбавили 100 мл воды, подщелочили содой и экстрагировали эфиром. Эфирный раствор высушили, эфир отогнали, остаток перегнали. Получили 11,8 г (62,5%) карбэтоксипилупинана (VII) с т. кип.  $130-134^\circ/10$  мм;  $n_D^{18}$  1,4853;  $R_f$  0,57;  $[\alpha]_D^{18}$   $52,6 \pm 0,5^\circ$  (с 2,7; ацетон). Найдено %: С 69,32; Н 10,60; N 6,21.  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ . Вычислено %: С 69,29; Н 10,28; N 6,23. Йодметилат  $147-148^\circ$ .

г) 10,6 г (0,047 моля) VI восстановили 3,8 г (0,1 моля) алюмогидрида лития в эфире. Получили 7,8 г (91%) (+)-гомоэпилупинина с т. кип.  $147-149^\circ/5$  мм;  $n_D^{15}$  1,5147;  $R_f$  0,24;  $[\alpha]_D^{18}$   $66 \pm 1$  (с 1,6. ацетон). Найдено %: С 72,12; Н 11,74; N 7,15.  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}$ . Вычислено %: С 72,02; Н 11,54; N 7,64. В ИК спектре—широкая полоса поглощения в интервале  $3310-3490$   $\text{см}^{-1}$  (ОН). Йодметилат с т. пл.  $163-165^\circ$ .

(-)- $\beta$ -Оксиэтиллупинан (I,  $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) получили по [6], т. кип.  $156^\circ/6$  мм;  $R_f$  0,18;  $[\alpha]_D^{18}$   $-20,4^\circ \pm 0,8$  (с 1,3; ацетон). Найдено %: С 72,82; Н 11,94; N 6,76.  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}$ . Вычислено %: С 73,04; Н 11,75; N 7,09. Йодметилат с т. пл.  $181-182^\circ$ . По [6]  $\beta$ -оксиэтиллупинан с т. пл.  $134-136^\circ/2$  мм, йодметилат с т. пл.  $184^\circ$ .

(—)-*бис-Оксиметилметиллупинан* (I,  $R = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ) получили восстановлением 12,5 г (0,04 моля) диэтиллупинилмалоната (синтезированного по [6]) 7,6 г (0,2 моля) алюмогидрида лития в абсолютном эфирном растворе. Для полноты выделения продукта осадок на фильтре, полученный после разложения реакционного комплекса, обрабатывали этанолом в аппарате Сокслета. Остаток после отгонки этанола и эфира перегнали. Получили 3,9 г (43%) *бис-оксиметилметиллупинана* с т. кип. 203—207°/6 мм;  $R_f$  0,1;  $[\alpha]_D^{20} -19,4 \pm 0,5$  (с 4,6; эфир). В ИК спектре имеется широкая полоса поглощения в интервале 3280—3500  $\text{см}^{-1}$ . Найдено %: С 58,33; Н 10,52; N 6,33.  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ . Вычислено %: С 68,67; Н 11,08; N 6,17. Йодметилат с т. пл. 124—126°.

(+)- $\beta$ -*Оксизтилэпилупинан* (II,  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) получили по методу синтеза  $\beta$ -оксизтиллупинана [6].

а) Из 15 г (0,065 моля) бромэпилупинана, 11,5 г (0,07 моля) малонового эфира, 1,6 г (0,07 моля) натрия и 50 мл абсолютного этанола получили 16 г (79,4%) диэтилэпилупинилмалоната (VIII) с т. кип. 202—207°/6 мм;  $R_f$  0,41;  $[\alpha]_D^{20} +74 \pm 1$  (с 0,6; ацетон). Найдено %: С 66,11; Н 9,65; N 4,40.  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ . Вычислено %: С 65,75; Н 9,39; N 4,01.

б) Из 12,4 г (0,04 моля) VIII солянокислым гидролизом, декарбонизацией и этерификацией получили 6,5 г (68,5%) карбэтоксиметилэпилупинана (IX) с т. кип. 157—163°/10 мм;  $n_D^{20}$  1,4927;  $R_f$  0,57;  $[\alpha]_D^{20} 39,7 \pm 0,5$  (с 4,25; эфир).

в) 2,4 г (0,01 моля) IX восстановили 1 г алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного эфира. Получили 1,87 г (96%)  $\beta$ -оксизтилэпилупинана с т. кип. 154—156°/6 мм;  $n_D^{20}$  1,5091;  $R_f$  0,23;  $[\alpha]_D^{18} 30 \pm 1^\circ$  (с 2,1; ацетон). В ИК спектре—полоса в интервале 3290—3485  $\text{см}^{-1}$  (ОН). Найдено %: С 73,24; Н 12,08; N 6,75.  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}$ . Вычислено %: С 73,04; Н 11,75; N 7,09. Йодметилат с т. пл. 167—169°.

(—)- $\gamma$ -*Оксипропиловый эфир лупинина* (I,  $R = \text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ ). 12,3 г (0,046 моля)  $\beta$ -карбэтоксизтилового эфира лупинина [14] восстановили 3,8 г (0,1 моля) алюмогидрида лития в эфире. Получили 8,6 г (84%)  $\gamma$ -оксипропилового эфира лупинина с т. кип. 158—162°/4 мм;  $n_D^{18}$  1,5050;  $R_f$  0,36;  $[\alpha]_D^{18} -23 \pm 0,5$  (с 8,4; ацетон). Найдено %: С 68,10; Н 10,69; N 6,15.  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ . Вычислено %: С 68,67; Н 11,08; N 6,17. Йодметилат аморфен.

(+)- $\gamma$ -*Оксипропиловый эфир эпилупинина* (II,  $R_1 = \text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ ).

в)  $\beta$ -Цианэтиловый эфир эпилупинина (II,  $R_1 = \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ) (X) получили по методу [14] из 8,5 г (0,05 моля) IV, 5,3 г (0,1 моля) акрилонитрила в тетрагидрофурановом растворе в присутствии 1 мл 40%-ного едкого кали. Выход 6,8 г (61%). Т. кип. 168°/4 мм;  $n_D^{18}$  1,4957;  $R_f$  0,42;  $[\alpha]_D^{17} 36,5 \pm 0,5$  (с 4,75; ацетон). В ИК спектре—полоса поглощения при 2250  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Найдено %: С 69,81; Н 10,40; N 12,88.  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено %: С 70,23; Н 9,97; N 12,60.

б) Алкоголизом в этанольно—сернистой среде из 8 г X получили по методу [14] 6,4 г (66%) β-карбэтоксипропилового эфира (XI) (II, R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) с т. кип. 155—162°/5 мм; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4825; R<sub>f</sub> 0,50; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> 28,5 ± 0,5° (с 3,5. Эфир). Найдено %: С 66,86; Н 10,12; N 5,19. C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено %: С 67,08; Н 10,28; N 5,65.

в) Из 4 г XI восстановлением алюмогидридом лития получили 2,3 г (68%) γ-оксипропилового эфира эпилупинина с т. кип. 164°/5 мм; n<sub>D</sub><sup>18</sup> 1,5037; R<sub>f</sub> 0,35; [α]<sub>D</sub><sup>19</sup> 28 ± 1° (с 1,72; ацетон). Найдено %: С 68,22; Н 10,90; N 5,85. C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено %: С 68,67; Н 11,08; N 6,17. Иодметилат аморфен.

Смесь диметиллупинина и диметилэпилупинина (I и II, R=  
=R<sub>1</sub>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH) (XII).

а) Смесь лупининовой и эпилупининовой кислот, полученная по [11], этерифицировали этанолом по методу [15]. Выход 72%, т. кип. 102—104°/3 мм; R<sub>f</sub> 0,65 и 0,72 [α]<sub>D</sub> ± 0°; n<sub>D</sub><sup>18</sup> 1,4851. Найдено %: С 68,54; Н 10,37; N 6,90. C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено %: С 68,21; Н 10,01; N 6,63.

б) 10 г (0,048 моля) смеси эфиров прибавили при перемешивании к эфирному раствору метилмагниййодида (из 3,9 г магния, 21,3 г йодистого метила). Смесь кипятили с перемешиванием 5 часов. Прибавили при охлаждении 100 мл 25%-ной уксусной кислоты. Раствор подщелочили едким кали, эфирный слой отделили, водный экстрагировали эфиром. Сбъединенный эфирный раствор высушили, эфир отогнали, остаток перегнали. Получили 5,1 г продукта с т. кип. 120—121°/6 мм; R<sub>f</sub> 0,31, 0,36, 0,70 и 0,78. Продукт растворили в 20 мл абсолютного эфира и хроматографировали на колонке с окисью алюминия II степени активности. Элюировали эфиром, затем метанолом. Из фракции 10—20 (метанол) получили после отгонки растворителя и перегонки остатка 3,5 г (37%) смеси XII с т. кип. 124—125°/6 мм; n<sub>D</sub><sup>18</sup> 1,5049; [α]<sub>D</sub> ± 0°; R<sub>f</sub> 0,31 и 0,36. В ИК спектре—полоса поглощения 3320—3430 см<sup>-1</sup>. Найдено %: С 72,70; Н 11,38; N 6,96. C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO. Вычислено %: С 73,04; Н 11,75; N 7,09. Йодметилат с т. пл. 220—229°.

ԱԼԿԱԼՈՒԴԻՆԵՐԻ ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԻ ՁԵՎԱՓՈՆՈՒՄ

V. ԼՈՒՊԻՆԱՆԻ ԵՎ ԷՊԻԼՈՒՊԻՆԱՆԻ ՇԱՐՔԻ ՈՐՈՇ ԱԼԿՈՀՈԼՆԵՐ

Վ. Հ. ՄՆԱՑԱԿԱՆՅԱՆ, Լ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ռ. Ա. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ և Է. Ս. ՄԱՐԱՇՅԱ

Ա մ փ ո փ ու մ

Լուպինինից սինթեզի միջոցով ստացված են հոմոէպիլուպինին, β-օքսիէթիլլուպինան (և էպիլուպինան), դիմեթիլլուպինին (և էպիլուպինին), լուպինինի (և էպիլուպինինի) γ-օքսիպրոպիլային էթերը և β-բիս-օքսիմեթիլմեթիլլուպինինը: Մշակված է էպիլուպինինի ստացումը լուպինինի իզոմերացման միջոցով և առաջարկված է իզոմերացման մեխանիզմ: Սինթեզ-

ված ամինաալկոհոլների ֆարմակոլոգիական ստուգումը ցույց է տվել, որ լուպինիների շարքի միացությունների յոդմեթիլատները, հակառակ էպիլուպինիների շարքի ածանցյալների, օտոված են կորոնար անոթները լայնացնելու հատկությամբ:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, В. А. Мнацаканян, Л. С. Арутюнян, М. С. Мурадян, Арм. хим. ж., 24, 271 (1971).
2. G. Bolt, „Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960“, Akademie Verlag, Berlin, 1961.
3. A. F. Thomas, H. J. Vipond, L. Marton, Can. J. Chem., 33, 1290 (1955).
4. K. Krtig, Dissertat. Marburg, 1928.
5. K. Winterfeld, F. W. Holschneider, Ber., 64, 137 (1931).
6. G. R. Clemo, J. Rudinger, J. Chem. Soc., 1951, 2714.
7. W. V. E. Doering, T. S. Aschner, J. Am. Chem. Soc., 71, 878 (1949).
8. W. Hackel, H. Naab, Ber., 64, 2137 (1931).
9. А. Н. Несмеянов, Н. А. Несмеянов, «Начала органической химии», т. 1, Изд. Химия, Москва, 1969, стр. 134.
10. Ж. Матье, А. Алле, «Принципы органического синтеза», 340, Изд. ИЛ, Москва, 1962.
11. R. Willstätter, E. Fourneau, Ber., 35, 1910 (1902).
12. Н. В. Каверина, Фармакол. и токсикол., 21, 39 (1958).
13. С. А. Забоев, ЖОХ, 18, 194 (1948).
14. В. А. Мнацаканян, Л. С. Арутюнян, Арм. хим. ж., 24, 632 (1971).
15. Cl. Schöpfung, Lieb. Ann., 465, 108 (1928).