

МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУР АЛКАЛОИДОВ

VII. СИНТЕЗ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ ЛУПИНАНА И ЭПИЛУПИНАНА

В. А. МНАЦАКАНЯН, Л. С. АРУТЮНЯН и Э. Ю. АГАБАБЯН

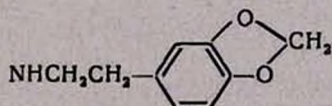
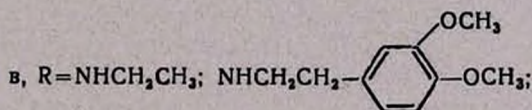
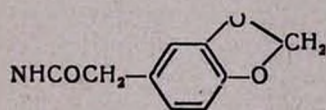
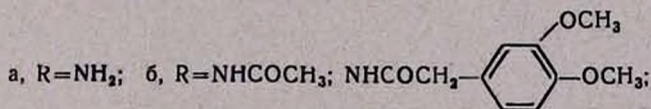
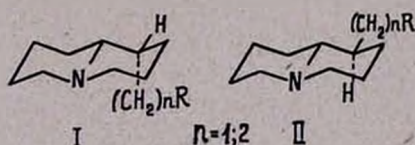
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мянжояна
АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 3 IV 1972

Исходя из лупинина и эпилупинина синтезированы диастереомерные аминометил- (и -этил-) хинолизидины и их некоторые N-замещенные производные. Показано, что дезаминирование аминолупинана и аминоэпилупинана азотистой кислотой приводит к лупинину и эпилупинину и их ацетатам без образования продуктов перегруппировки.

Табл. 2, библи. ссылок 5.

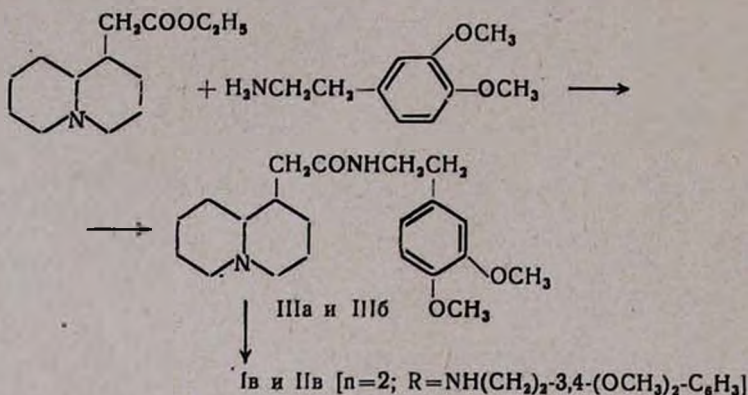
С целью продолжения сравнительного изучения фармакологической активности производных лупинана и эпилупинана [1] осуществлен синтез соединений I и II.



В качестве исходных веществ для их получения использованы (—)-лупинин и (+)-эпилупинин I и II (n=1; R=OH), которые превращались в диастереомерные аминоалкилхинолизидины Ia (n=1,2 и IIa (n=2). Последние ацилированием уксусным ангидридом, хлорангидридами гомовартовой и гомопиперониловой кислот переводились в амиды Ib и

IIб и затем восстанавливались алюмогидридом лития до соответствующих замещенных аминоалкилхинолизидинов Iв и IIв.

Аминолупинан Ia ($n=1$) получен по [2] гидролизом лупинилфталата, а аминоэтилхинолизидин Ia и IIa ($n=2$) — восстановлением цианолупинана I и II ($n=1$; $R=CN$). Чистота и индивидуальность полученных соединений I и II доказана хроматографически и приемлемыми данными элементного анализа, а их структура — также их ИК спектроскопией и встречным синтезом гомовератриламинометиллупинана и гомовератриламинометилэпилупинана I и II [$n=2$; $R=NH(CH_2)_2-3,4-(OCH_3)_2 \cdot C_6H_3$] по схеме



Известно, что аминометилциклоалканы при дезаминировании азотистой кислотой способны подвергаться перегруппировке с расширением цикла и образованием спирта [3, 4, 5]. Подобное протекание этой реакции для аминолупинана и аминоэпилупинана Ia и IIa ($n=1$) дало бы новый вариант модификации хинолизидиновой системы. Для проверки этой возможности было изучено дезаминирование Ia и IIa ($n=1$) азотистой кислотой в водно-уксуснокислой среде. Оказалось, что в этих условиях единственными продуктами реакции являются (—) лупинин и О-ацетиллупинин и, соответственно, (+) эпилупинин и О-ацетилэпилупинин (II, $n=1$, $R=OCOCH_3$).

Идентичность полученных продуктов с данными алкалоидами и их О-ацетатами была доказана ИК, ЯМР и масс-спектрами, а также хроматографией.

Экспериментальная часть

Тонкослойная хроматография осуществлена 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 сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре UR-20, ЯМР спектры — на спектрометре Varian 60 мгц, в растворе четыреххлористого углерода; масс-спектры получены на масс-спектрометре МХ 1303.

Аминоэпилупинан IIa ($n=1$) получили по методу синтеза аминоклупинана Ia ($n=1$) по [2]. Т. кип. $115-118^{\circ}/4$ мм, n_D^{20} 1,5121. Найдено %: С 69,45; Н 12,83; N 17,72. $C_{10}H_{20}N_2$. Вычислено %: С 69,22; Н 12,82; N 17,94.

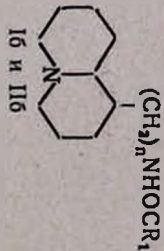
Гомоаминолупинан Ia ($n=2$). Раствор 25,5 г (0,143 моля) цианолупинана [6] в 50 мл абс. эфира прибавили к смеси 11 г (0,28 моля) алюмогидрида лития в 500 мл абс. эфира. Смесь кипятили при перемешивании 10 час., разложили 15 мл воды и 20 мл 20%-ного раствора едкого натра и отфильтровали. Осадок на фильтре промыли эфиром. Эфирный раствор высушили, эфир отогнали. Остаток фракционировали в вакууме. Сбрали фракцию, кипящую при $107-109^{\circ}/3$ мм. Выход 16,7 г (62,3%); n_D^{20} 1,5107; R_f 0,01 или 0,49 в системе хлороформ—спирт (9:1). Найдено %: С 72,16; Н 12,26; N 15,09. $C_{11}H_{22}N_2$. Вычислено %: С 72,53; Н 12,08; N 15,40.

Гомоаминоэпилупинан IIa ($n=2$). Получили так же, как и Ia ($n=2$) из 23 г (0,13 моля) аминоэпилупинана и 10 г (0,26 моля) алюмогидрида лития в эфирном растворе. Выход 21,3 г (90,6%); т. кип. $124-125^{\circ}/8$ мм; n_D^{19} 1,5089; $[\alpha]_D^{19} = 49,5 \pm 0,5^{\circ}$; R_f 0,01 или 0,45 в системе хлороформ—спирт (9:1). Найдено %: С 72,36; Н 11,92; N 15,25. $C_{11}H_{22}N_2$. Вычислено %: С 72,53; Н 12,08; N 15,40.

Амиды Iб и IIб. К кипящему раствору 0,023 моля хлорангидрида (или 0,1 моля уксусного ангидрида) в 100 мл абс. бензола при перемешивании прибавляли по каплям раствор 0,01 моля амина Ia (или IIa) в 20 мл абс. бензола. Смесь кипятили 5 час., охлаждали и промывали 5%-ным раствором едкого натра, затем водой. Бензольный раствор сушили над сульфатом натрия. Бензол отгоняли. Остаток представлял собой хроматографически чистый продукт с R_f , отличным от исходного амина. В ИК спектрах всех амидов есть характерные полосы в области 1640 ($CON<$) и $3200-3500$ cm^{-1} (NH). Выходы амидов, их $[\alpha]_D$, R_f и анализы даны в табл. 1.

Амины Iв и IIв. К раствору 0,015 моля амида Iб (или IIб) в 100 мл тетрагидрофурана прибавили при перемешивании раствор 0,026 моля алюмогидрида лития в 40 мл абс. эфира. Смесь перемешивали при нагревании 5 час. Реакционный комплекс разлагали 5 мл воды и 3 мл 20%-ного раствора едкого натра. Раствор декантировали, осадок промывали эфиром. Объединенный раствор сушили сульфатом натрия. Растворитель отгоняли. Остаток—густые светлые масла, амины Iв и IIв растворяли в абс. бензоле и пропускали через колонку с окисью алюминия II степени активности. Элюировали абс. бензолом. Остаток после отгонки бензола—Ia и IIa (проявляются на хроматограмме в виде единичных пятен). В ИК спектрах полученных аминов отсутствуют полосы амидного карбонила. Выходы, R_f и данные элементного анализа приведены в табл. 2.

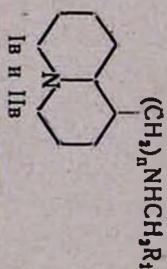
Таблица 1



Вещество	п	R ₁	Выход, %	R ₁	Т. пл., °С	[α] _D ²⁰ ± 0,5 (с 1,25 этанол)	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
								С		Н		N	
								найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
16	1	CH ₃	95,2	0,39	92-93	-19	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O	68,18	68,57	10,30	10,47	13,65	13,33
16	2	CH ₃	94,6	0,42	аморф.*	-15,3	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O	69,58	69,64	10,53	10,71	11,08	11,16
16	1	CH ₃ -3,4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	90,0	0,46	аморф.*	-19	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	68,70	69,09	7,66	7,88	8,33	8,49
16	2	CH ₃ -3,4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	90,3	0,50	аморф.*	-11,5	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂	70,15	69,80	7,67	8,13	8,50	8,13
16	1	CH ₃ -3,4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	90,6	0,31	аморф.*	-17,9	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂	69,90	70,00	9,13	8,98	8,04	7,77
16	2	CH ₃ -3,4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	89,6	0,34	105-106	-13,2	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂	70,69	70,58	10,27	9,99	7,23	7,49
116	2	CH ₃	89,9	0,27	104-106	+55	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O	69,92	69,64	10,55	10,71	11,19	11,16
116	2	CH ₃ -3,4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	69,9	0,37	108-109	+36,4	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂	70,05	69,80	7,87	8,13	7,95	8,13
116	2	CH ₃ -3,4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	95,8	0,25	117-118	+34,9	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂	70,75	70,58	10,27	9,99	7,15	7,49

* Плавится, спекаясь в большом интервале температуры.

Таблица 2



Вещество	п	R ₁	Выход, %	R _f	Молекулярная формула	Анализ, %					
						С		Н		N	
						найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
1	CH ₃	76,6	0,28	C ₁₂ H ₂₄ N ₂	73,30	73,46	13,00	12,24	13,86	14,28	
2	CH ₃	70,3	0,22	C ₁₂ H ₁₆ N ₂	74,36	74,28	12,66	12,39	13,45	13,30	
1	CH ₃ -3,4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	74,5	0,36	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₂	72,18	72,15	8,92	8,86	9,90	8,86	
2	CH ₃ -3,4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	62,5	0,34	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂	72,78	72,72	8,70	9,09	8,60	8,48	
1	CH ₃ -3,4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	73,2	0,39	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₂	72,30	72,28	9,81	9,63	8,51	8,43	
2	CH ₃ -3,4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	67,0	0,31	C ₂₁ H ₃₄ N ₂ O ₂	73,35	72,83	9,80	9,82	9,15	8,92	
1	CH ₃	85,5	0,16	C ₁₂ H ₁₆ N ₂	73,88	74,28	12,06	12,39	12,86	13,30	
2	CH ₃ -3,4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	54,1	0,27	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂	72,39	72,72	8,75	9,09	8,70	8,48	
2	CH ₃ -3,4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	87,7	0,28	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂	72,71	72,83	10,15	9,82	8,66	8,92	

N-Гомовератриламид гомолупининовой кислоты IIIa [I, $n = 1$, $R = \text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{-3,4-(OCH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3$]. 4,5 г (0,02 моля) карбэтоксилупинана I ($n = 1$, $R = \text{COOC}_2\text{H}_5$) [5] и 2,62 г (0,02 моля) гомовератриламидина нагревали при 120° с обратным холодильником на масляной бане. Полнота протекания реакции фиксировалась хроматографически. Смесь после охлаждения обработали абс. эфиром. Отфильтровали выпавший осадок. После нескольких перекристаллизаций из ацетона получили 3,2 г (44,3%) IIIa с т. пл. $126\text{--}127^\circ$; R_f 0,36; $[\alpha]_D^{24} = -16,5^\circ$. Найдено %: С 70,05; Н 9,27; N 7,51. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено %: С 69,96; Н 8,94; N 7,76.

N-Гомовератриламид гомозпилупининовой кислоты IIIб. [II, $n = 1$, $R = \text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{-3,4-(OCH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3$]. Получили также, как IIIa из 6,2 г (0,027 моля) карбэтоксипилупинана II ($n = 1$, $R = \text{COOC}_2\text{H}_5$) [1] и 5 г (0,027 моля) гомовератриламидина. Выход 4,88 г (50%); т. пл. $156\text{--}157^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +30,7^\circ$, R_f 0,31. Найдено %: С 70,00; Н 9,32; N 7,98. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено %: С 69,96; Н 8,94; N 7,76. В ИК спектрах амидов IIIa и IIIб есть интенсивные полосы при 3310 (NH) и 1640 см^{-1} ($\text{CON} \angle$).

Восстановление амидов IIIa и IIIб осуществили как и в случае амидов Ib и IIб. Продукты восстановления идентифицировали с соответствующими аминами Iv и IIв по R_f и ИК спектрами в области $700\text{--}1500\text{ см}^{-1}$.

Дезаминирование аминолупинана. К раствору 2 г (0,012 моля) Ia ($n = 1$) в 50 мл абс. бензола при охлаждении льдом прибавили по каплям 12 мл 50%-ной уксусной кислоты, затем раствор 5 г нитрита натрия в 10 мл воды. Раствор перемешивали 3 часа. Бензольный слой отделили от водно-кислого. Последний подщелочили 20%-ным раствором едкого натра и экстрагировали бензолом. Бензольные вытяжки высушили, бензол отогнали, остаток перегнали в вакууме. Получили 1,65 г вещества с т. кип. $110^\circ/4\text{ мм}$, R_f 0,31 и 0,39. Раствор продукта в бензоле хроматографировали на колонке с окисью алюминия II степени активности. Бензолом элюировали 0,55 г вещества с R_f 0,39, спиртом—1,04 г кристаллического продукта с R_f 0,31 (R_f лупинина 0,31) с т. пл. $66\text{--}67^\circ$. Проба смешения кристаллов с образцом лупинина плавится без депрессии (т. пл. смеси $66\text{--}68^\circ$). ИК спектры вещества с R_f 0,31 и лупинина в области $750\text{--}1500\text{ см}^{-1}$ идентичны. Масс-спектр вещества с R_f 0,31 идентичен масс-спектру лупинина (пики с m/e 169 (M^+), 152, 138, 124, 111, 110, 97, 84). В ИК спектре вещества с R_f 0,39 имеется полоса поглощения в области 1735 см^{-1} ($-\text{O}-\text{C}=\text{O}$); в ЯМР спектре есть сигнал с хим. сдвигом 2,05 м. д.

(трехпротонный синглет $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$). В масс-спектре обнаруживаются пики с m/e 211 (M^+), 168, 152, 138, 124, 111, 110, 97, 84.

ИК и масс-спектры вещества с R_f 0,39 совпадают с таковыми для образца О-ацетиллупинина.

Дезаминирование эпиаминолупинана IIa ($n=1$). Проводили так же, как для Ia ($n=1$). Из 2 г IIa ($n=1$) получили 0,71 г О-ацетилэпилупинина (R_f 0,38) и 0,95 г эпилупинина (R_f 0,28), идентифицированных с образцами соответствующих оснований по R_f и ИК спектрами.

ԱԼԿԱԼՈՒԴՆԵՐԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԻ ՁԵՎԱՓՈԽՈՒՄ

VII. ԼՈՒՊԻՆԱՆԻ ԵՎ ԷՊԻԼՈՒՊԻՆԱՆԻ ԱՄԻՆԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Վ. Հ. ՄՆԱՏԱԿԱՆՅԱՆ, Լ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Է. ՅԱԼ. ԱՂԱՐԱՔՅԱՆ

Համեմատական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրման նպատակով լուպինինից և էպիլուպինինից սինթեզված են ամինալկիլլուպինոլիզիններ, որոնցից ստացված են քաղախաթթվի, հոմոպիպերոնիլային և հոմովերատրիլային թթուների ամիդները, Ամիդները լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնված են մինչև համապատասխան ամիններ:

Ուսումնասիրված է քաղախաթթվային միջավայրում ազոտային թթվի ազդեցությամբ ամինալուպինինի և ամինաէպիլուպինինի վրա, Ապացուցված է, որ այդ պայմաններում վերախմբավորում տեղի չի ունենում:

MODIFICATION OF STRUCTURE OF ALKALOIDS

VII. SYNTHESIS OF AMINO DERIVATIVES OF LUPINANE AND EPILUPINANE

V. H. MNATSAKANIAN, L. S. HAROUTYUNIAN and E. Y. AGHABABIAN

In view of a comparative pharmacological study, aminoalkylquinolizidines have been synthesized from lupinine and epilupinine. Subsequently, the amides of acetic, homopiperonic and homoveratric acids have been obtained from these aminoalkylquinolizidines. The amides have been reduced to the corresponding amines.

The effect of nitrous acid on aminolupinine and aminoepilupinine in acetic acid has been studied. It has been shown that no rearrangement occurs under these conditions.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. В. А. Мнацаканян, Л. С. Арутюнян, Р. А. Алексанян, Э. С. Марашян, Арм. хим. ж., 25, 66 (1972).
2. G. R. Clemo, R. Raper, Ch. R. Tenniwood, J. Chem. Soc. 1931, 429.
3. K. Alder, S. Hartung, G. Housmann, Chem. Ber., 89, 1977 (1956).
4. J. Berson, R. Lutbrand, D. Morris, J. Am. Chem. Soc., 93, 3075 (1971).
5. Н. Демьянов, М. Лучников, ЖРФХО, 35, 26 (1903).
6. А. Л. Мнджоян, В. А. Мнацаканян, Л. С. Арутюнян, М. С. Мурадян, Арм. хим. ж., 24, 271 (1971).