

54
A 87

смон.

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ УЗССР

ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. В. И. ЛЕНИНА

Х. А. АСЛАНОВ

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ
ХИНОЛИЗИДИНОВЫХ
АЛКАЛОИДОВ

(072 — органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

ТАШКЕНТ-1988

24

СК

Работа выполнена в лаборатории химии
природных соединений ТашГУ им. В. И. Ленина

Научный консультант:

Член-корр. АН СССР доктор химических наук
профессор А. С. САДЫКОВ.

Официальные оппоненты:

1. Академик АН Молд.ССР доктор химических наук профессор Г. В. ЛАЗУРЬЕВСКИЙ.
2. Член-корр. АН УзССР доктор химических наук профессор А. С. СУЛТАНОВ.
3. Доктор химических наук профессор Н. Г. СИДОРОВА

Ведущее предприятие: Московский Институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова

Автореферат разослан « 24 » *июль* 1968 г.

Защита состоится « 6 » *конца июля* 1968 г. на заседании Совета по присуждению ученых степеней по химическим наукам Ташкентского Государственного университета им. В. И. Ленина (г. Ташкент — 95, ул. Университетская, ВУЗ-городок, химический факультет ТашГУ).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Университета (ул. Куйбышева, 10)

УЧЕНЫМ СЕКРЕТАРЬ
СОВЕТА

Мини
профессор О. С. ОТРОЩЕНКО

Центральная научная
Библиотека
Академии наук УзССР

54
487

Среди многочисленных алкалоидов, выделенных из растений Средней Азии, особое внимание привлекают хинолизидиновые основания, отдельные представители которых нашли применение в медицине (цитизин, пахикарпин).

Хинолизидиновые алкалоиды часто встречаются в растениях семейства бобовых, широко распространенных в Средней Азии.

Разностороннее исследование всех хинолизидиновых алкалоидов (сейчас их 69), несомненно обогатит нашу фармакопею новыми лечебными препаратами. Многие соединения хинолизидинового ряда являются сравнительно доступными, а в некоторых случаях, являясь отходами производства (анабазин-сульфата, пахикарпина и др.), накапливаются в больших количествах. Это дает широкие возможности проведения целеустремленных и направленных синтезов на их основе с целью получения практически полезных веществ и решения некоторых теоретических, особенно стереохимических вопросов.

Своеобразное сочетание хинолизидиновых ядер в этих алкалоидах делает их интересными объектами для изучения некоторых положений конформационного анализа.

Таким образом, хинолизидиновые алкалоиды являются одной из обширных групп соединений, глубокое исследование которых, наряду с разрешением теоретических вопросов в области гетероциклических соединений, позволяет получить практические результаты.

Нами предпринято исследование в области химии и стереохимии этой группы алкалоидов и проведена серия синтезов на их основе.

Наряду с этим установлено строение и конформация ряда новых оснований хинолизидинового ряда, выделенных из некоторых растений семейства Leguminosae и Chenopodiaceae.

Многообразие хинолизидиновых алкалоидов объясняет

ся наличием в их молекуле своеобразного сочетания двух хинолизидиновых систем, обуславливающего возможность существования различных изомеров.

Основное количество алкалоидов хинолизидинового ряда содержится в своем составе лактамный карбонил, и они отличаются друг от друга расположением последнего и по своей конфигурации. Поэтому реакция лактамной группы у хинолизидиновых алкалоидов занимают важное место в изучении их строения.

В настоящее время нет общего метода определения конфигурации лактамсодержащих алкалоидов хинолизидинового ряда. В связи с этим возникает необходимость поисков методов установления их конформации.

При проведении данной работы выявлен ряд закономерностей, связывающих реакционную способность и конформацию алкалоидов.

Кроме того, изучая различные реакции изомеризации хинолизидиновых алкалоидов матринового ряда, выяснены возможные взаимопереходы в зависимости от условий реакции и дан механизм этих превращений.

Эти результаты позволили уточнить и установить конформации некоторых алкалоидов матринового ряда.

Наряду с разрешением ряда теоретических вопросов сделаны предложения по практическому внедрению полученных результатов в народное хозяйство и в медицину.

I глава диссертации посвящена описанию химии и стереохимии хинолизидиновых алкалоидов.

Во II, III и IV главах излагаются результаты собственных исследований автора.

Глава II

АЛКАЛОИДЫ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ СОФОР, ТЕРМОПСИСА И АНАБАЗИСА БЕЗЛИСТНОГО

Роды *Sophora* и *Thermopsis* относятся к семейству Leguminosae (бобовые) и широко распространены по всему земному шару.

Несмотря на различные географические условия произрастания, эти роды характеризуются содержанием хинолизидиновых алкалоидов, причем, следует отметить, что для рода *Sophora* характерным является наличие, главным образом, матриновых алкалоидов, в то время как в растениях рода *Thermopsis* встречаются исключительно алкалоиды спартеновой и цитизиновой групп.

В Средней Азии встречаются три вида алкалоидоносных софор и три вида термопис: *S. pachycarpa* CAM, *S. alopecuroides* L., *S. griffithii* Stock, *Th. lanceolata* R. Br., *Th. alterniflora* Rgl. et Schmalh., *Th. dolichocarpa* V. Nikitin.

Растение *Anabasis aphylla* L. относится к семейству Chenopodiaceae (маревые) и широко распространено в различных районах Казахстана и Средней Азии.

Интересно отметить, что в *A. aphylla* кроме хинолизидиновых алкалоидов содержатся также и алкалоиды пиридинового ряда, причем это растение является единственным представителем семейства маревых, содержащим хинолизидиновые алкалоиды.

При детальном исследовании этих семи видов растений на содержание алкалоидов по различным органам и в разные периоды развития нам удалось выделить, кроме уже известных (матрин, софориндин, софокарпин, N-окись матрина, пахикарпин, термопсин, анагрин, цитизин, N-метилцитизин, афиллин, афиллидин, гидроксафиллин, оксоафиллидин, лупинин, анабазин и алкалоиды неустановленного строения: алоперин и гомотермопсин), еще 14 оснований, для шести — установлено строение, два из них оказались вторичными продуктами (нитрозоцитизин и этилсофорамин).

Строение остальных алкалоидов окончательно не установлено, данные об их физико-химических свойствах и превращениях опубликованы в соответствующей литературе.

Известные алкалоиды идентифицированы получением солей, производных, а также снятием ИК-спектров.

Далее приводятся данные по химическому изучению новых алкалоидов с доказанным строением.

Изософорамин

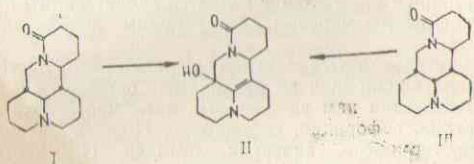
Изософорамин выделен из *S. pachycarpa* и *S. alopecuroides*, является дитретичным, монокислотным основанием. Наличие в ИК-спектре основания интенсивной полосы поглощения при 1623 см^{-1} указывает на присутствие в изософорамине лактамной группы, сопряженной с двойной связью.

Кривая поглощения изософорамин в УФ-части спектра имеет два максимума ($\lambda_{\text{max}} 309, 235 \text{ м}\mu$), находящиеся в интервалах, характерных для хинолизидиновых алкалоидов, содержащих в своей молекуле α -пиридиновое кольцо.

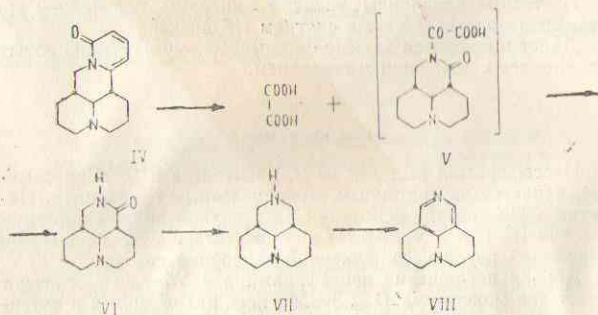
При каталитическом гидрировании над никелевым катализатором изософорамин поглощает два моля водорода и образует насыщенное соединение — тетрагидроизософорамин

$C_{15}H_{24}ON_2$ с т. пл. 10—105°, R_f 0,72, $[\alpha]_D +76^\circ$ (спирт). Это говорит о том, что в молекуле алкалоида имеются две двойные связи.

При восстановлении тетрагидроизофорамин алюмогидридом лития образуется дезоксогексагидроизофорамин. При дегидрировании тетрагидроизофорамин уксуснокислотой ртутью получено вещество, идентичное 5-гидрокси 6-,7-дегидроматрину (II), полученному из матрина (III) и алломатрина (I).



Тетрагидроизофорамин идентифицирован с алломатрином, а дезоксогексагидроизофорамин с алломатридином. Местоположение двойных связей в изофорамине (IV) установлено получением 9-азололидина (VIII) по следующей схеме (VI → V → VI → VII → VIII):



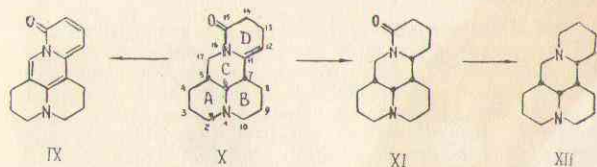
Таким образом, изофорамин относится к транс-хинолизициновому ряду алкалоидов группы матридина и имеет конфигурацию алломатрина.

Гоебелин

Гоебелин выделен из *S. rachysagra* и изучен Паканаевым и Садыковым, а также нами.

Гоебелин является двутретичным монокарбонильным основанием, содержит одну двойную связь и при каталитическом гидрировании образует дигидропродукт — $C_{15}H_{24}ON_2$. Наличие в ИК-спектрах гоебелина и дигидрогоебелина транс-хинолизициновой и лактамной полосы наводит на мысль, что гоебелин относится к монолактамным хинолизициновым алкалоидам.

При дегидрировании гоебелина (X) палладированным асбестом был получен октодегидроматрин (IX), что позволило отнести гоебелин к алкалоидам группы матрина.



Исходя из того, что дигидрогоебелин при окислении хромовой кислотой образует глутаровую кислоту, а гоебелин — янтарную кислоту, предположено, что двойная связь, вероятно, находится в кольце «Д» между C_{11} и C_{12} .

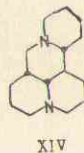
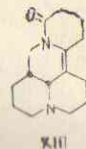
Такой вывод подтверждается также тем, что дигидрогоебелин очень легко омыляется серной кислотой с образованием дигидрогоебелиновой кислоты, в то время как гоебелин омыляется в этих условиях с большим трудом, что указывает на наличие двойной связи в ядре «Д». Исходя из вышеизложенных данных, Паканаевым и Садыковым была предложена формула строения гоебелина.

Так как в ИК-спектре дигидрогоебелина обнаруживается транс-полоса, и он отличается от известных А/В-транс-матриновых алкалоидов — матрина, алломатрина и софоридина, то ему принадлежит пространственное строение А/В-транс, В/С-цис, С/Д-цис.

Таким образом, гоебелин имеет конфигурацию X, дигидрогоебелин — XI и дезоксодигидрогоебелин — XII.

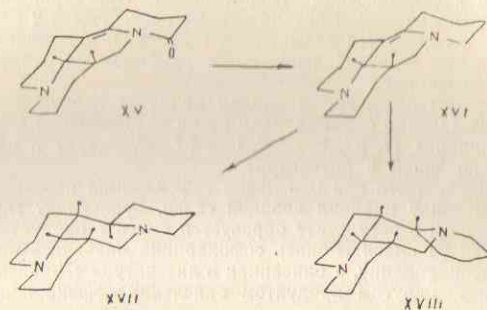
Недавно появилась работа Искандарова, Нурутдинова и Юнусова, в которой на основании УФ-спектра гоebelина и восстановления его алюмогидридом лития до насыщенного дезоксооснования предполагается двойная связь в гоebelине между C_{13} и C_{14} . Рассуждение авторов логично, но противоречит экспериментальным данным, полученным при окислении гоebelина и дигидрогоebelина, на основании чего было предложено месторасположение двойной связи в гоebelине.

В приведенной работе обсуждается также строение и конфигурация нового алкалоида леонталбинина. Предложенная авторами формула строения и конфигурация леонталбинина (XIII или XV) не вызывают сомнения. Однако конфигурация, приписанная дезоксодигидролеонталбину (XIV), не соответствует действительности, дезоксодигидролеонталбинин должен иметь ту же конфигурацию, что и дезоксидигидрогоebelин (XII или XVIII):



Эти два соединения, видимо, отличаются тем, что в одном из них кольца C/D имеют син-цис форму, в другом — анти-цис форму.

В ИК-спектре леонталбинина имеется характерная трансполоса ($2800-2700\text{ см}^{-1}$), что указывает на транс-сочленение колец A/B. Это подтверждается также образованием алломатрина при каталитическом гидрировании леонталбинина. Дезоксидигидролеонталбинин отличается от алломатрина; это говорит о том, что при гидрировании леонталбинина (Pt/H₂) происходит изомеризация типа матрии → алломатрин. Дезоксидигидролеонталбинин был получен гидрированием дезоксолеонталбинина (XVI), который в свою очередь получается при восстановлении леонталбинина (XV) алюмогидридом лития.



При гидрировании дезоксолеонталбинина (XVI), при обычном цис-присоединении, атомы водорода подходят с наиболее благоприятной стороны, что приводит к образованию XVIII. Если допустить транс-присоединение водорода к двойной связи также из соображений стерических условий, то должен был образоваться матридин (XVII). Так как матридин не получается, видимо, осуществляется первый случай — цис-присоединение. Образование XVIII из 7,11-дегидроматрина было предсказано также Больманом.

Все вышесказанное говорит о том, что для дезоксидигидролеонталбинина исключается конфигурация XIV и должна соответствовать XVIII, что хорошо согласуется с экспериментальными данными Искандарова, Нурутдинова и Юнусова.

Соединение, имеющее конфигурацию XIV с цис-сочлененными A/B кольцами, не может образоваться в описанных условиях из леонталбинина XIII, в котором кольца A/B — транс-сочленены.

Софокарпидин

Софокарпидин выделен из *Sophora pachycarpa* и *Ammodramus Lehmanni*.

Софокарпидин — $C_{15}H_{25}O_2N_2$ имеет т. пл. $202-204^\circ$, $[\alpha] +32,4^\circ$, нерастворим в петролейном эфире, эфире, трудно — в ацетоне, хорошо — в спирте и воде; пикрат имеет т. пл. $200-202^\circ$.

УФ-спектр софокарпидина ($258\text{ м}\mu$; $I_{ge}=3,7$) идентичен УФ-спектру софокарпина.

При каталитическом гидрировании софокарпидина со скелетным никелевым катализатором поглощается 2 моля водорода и образуется насыщенное основание, идентичное матрину, а при восстановлении гидросульфитом натрия образуется софокарпин.

Следовательно, софокарпидин является N-окисью софокарпина. Однако софокарпидин резко отличается от «N-окиси софокарпина» (т. пл. 68—69°, $[\alpha]_D^{20} + 36,2^\circ$, пикрат т. пл. 81—82°), описанной в литературе.

Показано, что при окислении софокарпина перекисью водорода, ввиду наличия двойной связи, происходит глубокое окисление и в результате образуется смесь 7 продуктов. Выделенная из смеси N-окись софокарпина оказалась идентичной софокарпидину, а описанная в литературе «N-окись софокарпина» — другим продуктом окисления софокарпина.

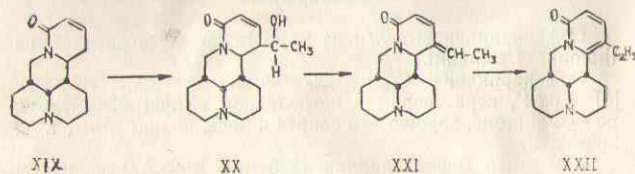
Этилсофорамин

Этилсофорамин выделен из маточника суммы алкалоидов *S. raphanifera* при обработке ее спиртовой щелочью для отделения матрина в виде матрина калия.

Наличие в ИК-спектре этилсофораминна полос поглощения при 2800—2700, 1647, 1598, 1553 cm^{-1} указывает на присутствие в его молекуле α -пиридонового и транс-хинолизидинового колец.

Эмпирический состав ($C_{17}H_{24}ON_2$) и спектральные данные показывают, что основание имеет строение 12-этилсофораминна (XXII).

Вероятно, этилсофорамин образуется в результате альдольной конденсации α , β -ненасыщенного лактама, который имеется в софокарпине (XIX) с ацетальдегидом, образующимся в результате окисления спирта воздухом, с последующим дегидрированием и ароматизацией при мигрировании двойной связи:



Действительно, при нагревании софокарпина с 15%-ным раствором едкого кали был получен этилсофорамин, чем была подтверждена предложенная формула.

Нитрозоцитизин

Нитрозоцитизин — $C_{11}H_{15}O_2N_3$ выделен при разделении остатка суммы алкалоидов семян *Th. lanceolata* после выделения цитизина на Чимкентском химфармзаводе.

В ИК-спектре основания имеется характерная полоса для лактамной (1623 cm^{-1}) и для нитрозаминной (1430 cm^{-1}) групп.

УФ-спектр (λ_{max} 306,235 $m\mu$) показывает на наличие α -пиридонового кольца.

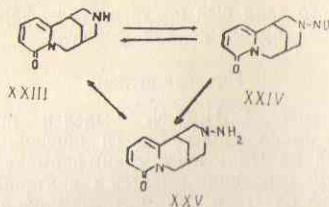
При гидрировании основания в присутствии никеля Ренея образуется цитизин.

Восстановление основания гидросульфитом натрия, а также цинковой пылью и соляной кислотой, приводит к образованию цитизина и $C_{11}H_{15}ON_3$ с т. пл. 292—293°.

Сопоставление результатов количественного определения отдельных алкалоидов семян *Th. lanceolata* и заводского отхода показывает, что выделенное основание, которое составляет значительную часть заводского отхода (30—35%), отсутствует в сумме алкалоидов семян.

Поэтому мы предположили, что оно является вторичным продуктом, образовавшимся в процессе обработки суммы алкалоидов азотной кислотой и является 12-N-нитрозоцитизином, а продукт его восстановления (т. пл. 292—293°) — 12-N-аминоцитизином.

Для подтверждения этого предположения цитизин растворялся в спирте и к раствору добавлялся 50—55%-ный раствор азотной кислоты, смесь оставлялась в течение нескольких дней при комнатной температуре. Затем из кислого раствора при pH 4—5 экстракцией хлороформом выделено основание, которое по значению Rf, а также температуре плавления полученных солей, идентично 12-N-нитрозоцитизину, выделенному нами. Полным подтверждением этих предположений явилось получение 12-N-нитрозоцитизина (XXIV) действием на солянокислый раствор цитизина (XXIII) азотистокислым натрием. Восстановлением 12-N-нитрозоцитизина цинковой пылью в соляной кислоте получен 12-N-нитрозоцитизин (XXV), который действием азотистокислого натрия в соляной кислоте превращается в цитизин.

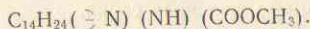


Метилвый эфир афиллиновой кислоты

Выделены из *A. arphylla*; имеет состав $C_{16}H_{28}O_2N_2$, является насыщенным вторично-третичным основанием. В ИК-спектре имеется полоса 1740 cm^{-1} , характерная для сложно-эфирной группы.

При омылении основания однонормальной серной кислотой получена аминокислота состава $C_{15}H_{26}O_2N_2$.

Исходя из этого, формулу основания можно развернуть следующим образом:



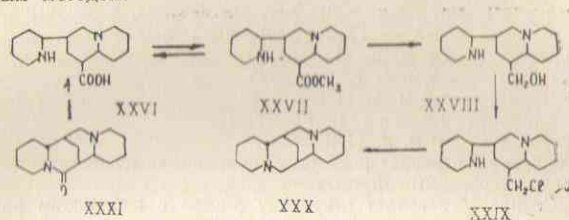
При восстановлении основания алюмогидридом лития получен аминокспирт состава $C_{15}H_{28}ON_2$ с т. пл. 150—151° и $[\alpha]_D + 19,4^\circ$. При действии хлористого тионила на аминокспирт $C_{15}H_{28}ON_2$ спиртовая группа легко замещается на хлор и образуется соединение $C_{15}H_{27}N_2Cl$, которое легко выделяет HCl и превращается в жидкое основание с т. кип. 155—160° (при 3 мм), R_f 0,48, $[\alpha]_D + 23,4^\circ$, идентичное пахикарпину (XXX).

Таким образом, аминокспирт $C_{15}H_{28}ON_2$ является афиллиновым спиртом (XXVIII), кислота $C_{15}H_{26}O_2N_2$ — афиллиновой кислотой (XXVI) и основание $C_{16}H_{28}O_2N_2$ — метилвым эфиром афиллиновой кислоты (XXVII).

Для экспериментального подтверждения этих выводов, путем омыления афиллина (XXXI) серной кислотой получена афиллиновая кислота, которая оказалась идентичной с аминокислотой, полученной при омылении основания, выделенного нами. Также идентичны их различные эфиры.

Получены метилвый, этиловый, пропиловый эфиры афиллиновой кислоты, причем метилвый эфир оказался идентичным выделенному основанию $C_{16}H_{28}O_2N_2$.

Аминокспирт $C_{15}H_{28}ON_2$ также оказался тождественным афиллиновому спирту (XXVIII), синтезированному известным методом.



Анабазамин

Анабазамин выделен из *A. arphylla*. Три азота анабазамин — $C_{15}H_{19}N_3$ имеют третичный характер, один из них находится в виде $N-CH_3$ -группы.

В УФ-спектре анабазамин имеют два пика почти одинаковой интенсивности при $\lambda_1-246 m\mu$, $\lg \epsilon_1-4,09$ и $\lambda_2-248 m\mu$, $\lg \epsilon_2-4,05$. Высокая интенсивность пиков указывает на то, что они относятся к $\pi-\pi$ -переходам в сопряженной ароматической системе. Сравнение со спектрами 2,3'-дипиридила и некоторых его производных позволило высказать предположение о том, что ненасыщенная часть молекулы анабазамин является 2,3'-дипиридилем.

Полосы поглощения в ИК-спектре анабазамин соответствуют наличию в молекуле следующих групп:

- 3090—3030 cm^{-1} — валентные колебания ароматических C—H связей,
- 2950—2800 cm^{-1} — валентные колебания алифатических C—H связей,
- 2780—2550 cm^{-1} — валентные колебания C—H связей, расположенных в α -положении по отношению к третичному алифатическому азоту,
- 1593—1560, 1470 cm^{-1} — валентные колебания C=C и C=N связей в замещенных пиридинах,
- 1330 cm^{-1} — деформационные колебания C—H связей в $N-CH_3$ -группе.

В области внеплоскостных колебаний C—H связей имеются полосы, отвечающие следующим типам замещения:

- 805 cm^{-1} — 1,3 — замещение в ядре дипиридила;
- 810 и 825—805 cm^{-1} — 1, 2, 4 — замещение в α -ядре дипиридила.

ЯМР-спектр анабазамина состоит из девяти сигналов с различной степенью разрешения и соотношением интенсивностей: 1:2:1:2:2:2:1:3:6, причем сигналы в области слабых полей указывают на наличие 7 ароматических, в области более высоких полей — 12 алифатических протонов.

I. Триплет — 2,8 м. д. (1 протон).

II. Дублет — 2,4 м. д. (2 протона).

III. Дублет — 1,8 м. д. (1 протон).

VI. Триплет — 1,5 м. д. (2 протона).

V. Дублет — 0,9 м. д. (1 протон).

Триплет I отвечает β -протону β -ядра, взаимодействующего с двумя соседними протонами.

Сигнал V отвечает α -протону β -ядра с небольшим расщеплением от мета-протонов, причем его расположение примерно на 0,6 м. д. сдвинуто в сторону более низких полей по сравнению с сигналом α -протона пиридина (1,5 м. д.). Мы считаем, что сдвиг сигнала этого протона вызван взаимодействием неподеленной пары азота соседнего с этим протоном ядра, т. е. 2, 3'-дипиридил находится в дис-конформации.

Триплет IV (1,5 м. д.) отвечает двум α' -протонам разных ядер. Наличие недостаточно разрешенной структуры указывает на то, что общий сигнал является суммой синглета и дублета.

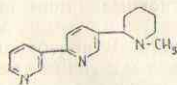
Дублет при 1,8 м. д. (III) отвечает γ -протону β -ядра, несколько пониженное значение химического сдвига этого протона объясняется влиянием кольцевого тока соседнего α -ядра.

Дублет при 2,4 м. д. (II) отвечает β' и γ протонам α -ядра. В ЯМР-спектре анабазамина в области более сильных полей обнаруживается узкий сигнал при 8,15 м. д. ($>$ N-CH₃-группы), широкий плохо разрешенный сигнал (6 протонов) при 8,4—8,8 м. д. (три обычных CH₂-группы).

Сигнал при 7,2 м. д. соответствует двум α -протонам в N-CH₂—фрагменте пиперидина.

Мультиплет при 8,0—8,1 м. д. следует отнести к третичному атому водорода группы $>$ CH—N < CH₃.

Исходя из вышеизложенных данных, для анабазамина предложена формула (XXXII):



XXXII

Дополнительное доказательство правильности предложенной формулы можно получать из сравнения ЯМР-спектров N-метиланабазамина и анабазамина, из которых можно видеть полную идентичность вида и относительной интенсивности отдельных пиков в области сильных полей.

В массе-спектре анабазамина положение пика молекулярного иона указывает на то, что молекулярный вес основания соответствует 253, что согласуется с данными ЯМР.

Наиболее интенсивный пик соответствует $\frac{m}{e}$ 98. Наличие этого пика еще раз подтверждает, что алифатической частью молекулы анабазамина является α -замещенная N-CH₃ пиперидиновая система.

Как видно из структуры алкалоида, он должен окисляться подобно анабазину и образовывать при этом 2, 3'-дипиридил-5-карбовоную кислоту.

При окислении анабазамина марганцевокислым калием в условиях окисления анабазамина была получена кислота состава C₁₁H₈O₂N₂ с т. пл. 280—281° (из воды). Этиловый эфир имеет т. пл. 81—83° (из петролейного эфира).

При декаброксигировании кислоты в присутствии медного порошка в автоклаве (растворитель бензол) при 210—230° был получен 2, 3' — дипиридил C₁₀H₈N₂.

По температуре плавления и по ИК-спектру полученная нами кислота соответствует 2, 3'-дипиридил-5-карбовонной кислоте.

Для подтверждения их идентичности синтезирована известным методом 2, 3'-дипиридил-5-карбовонная кислота (исходя из анабазамина), которая не дает понижения температуры плавления в смеси с кислотой, полученной при окислении анабазамина.

Таким образом, предложенная для анабазамина структура полностью согласуется с полученным экспериментальным материалом.

ГЛАВА III

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ СТЕРЕОХИМИИ ХИНОЛИЗИДИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ РЯДА C₁₅

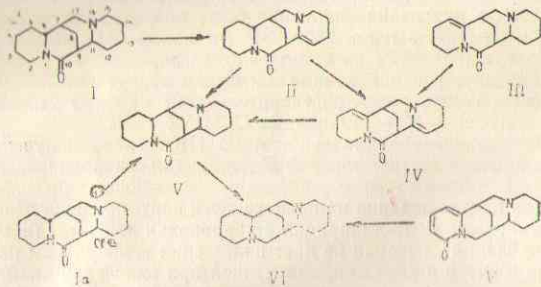
Из 69 известных хинолизидиновых оснований с установленным строением 51 являются производными спартенина и матридина и относятся к алкалоидам ряда C₁₅, подавляющее большинство которых содержит в своей молекуле лактамную груп-

пу. Поэтому реакции лактамной группы у хинолизидиновых алкалоидов занимают важное место в изучении их строения.

Алкалоиды спартенинового ряда содержат лактамную группу в положениях C₂, C₁₀ и C₁₇ (имеются также алкалоиды, содержащие две лактамные группы). Каждый из этих структурных изомеров может существовать в нескольких пространственных конфигурациях. Поэтому среди них возможно наличие большого числа различных изомеров.

Так, например в молекуле афиллина (I) вследствие наличия одной лактамной группы нарушается симметрия молекулы и для него возможны четыре пары неравноценных изомеров.

Из четырех пар изомеров выделены и выращены и получены синтетическим путем d-афиллин, d-17-оксоахикарпин, l-17-оксо-β-изопахикарпин. Нами осуществлен синтез четвертого активного изомера афиллина -d, -α-изоафиллина:



При дегидрировании афиллина (I) уксусной кислотой удалось выделить два кристаллических соединения: дегидроафиллин (II) C₁₅H₂₂ON₂ с т. пл. 148—150° и дидегидроафиллин (IV) C₁₅H₂₀ON₂ с т. пл. 220—222°, причем дегидроафиллин отличается от афиллидина (III), следовательно, двойная связь в нем находится в положении C₁₁₋₁₂. В дидегидроафиллине положение двойных связей установлено у C₅₋₆ и C₁₁₋₁₂.

Таким образом, при дегидрировании афиллина, в отличие от спартенина, в первую очередь образуется Δ¹¹⁻¹²-дегидропродукт, а затем Δ⁵⁻⁶ 11-12 дидегидропродукт.

Последующее гидрирование дегидроафиллина и дидегидроафиллина в уксусной кислоте в присутствии окиси платины,

а также их перхлоратов борогидридом натрия приводит к образованию α-изоафиллина (V).

α-изоафиллин получен также нагреванием хлоргидрата афиллина (Ia) в токе азота в автоклаве при 250—260°.

Для доказательства конфигурации α-изоафиллина последний восстановлен алюмогидридом лития. При этом выделено вещество, идентичное α-изоспартенину (VI), полученному из термосина (VII) путем каталитического гидрирования.

Таким образом, показано, что в процессе дегидрирования и регидрирования афиллина, а также в результате термического воздействия цис-хинолизидиновое кольцо афиллина (I) переходит в более энергетически выгодную конфигурацию — транс-транс форму (V).

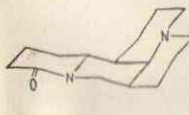
В ИК-спектре α-изоафиллина имеются полосы в области 2800—2700 см⁻¹, характерные для транс-хинолизидина, которые отсутствуют в спектре афиллина.

Как упоминалось выше, известен целый ряд изомеров хинолизидиновых алкалоидов, отличающихся расположением лактамной группы.

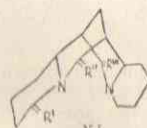
Лактамный карбонил в этих алкалоидах по разному относится к действию различных реагентов. Очевидно, различное поведение лактамной группы связано не только с различным расположением ее в хинолизидиновом кольце, но и с конфигурацией последнего. Для выяснения этого вопроса нами проведено детальное исследование действия кислот, щелочей и амида натрия на ряд хинолизидиновых алкалоидов.

Для проведения опытов взяты алкалоиды трех типов:

- 1) алкалоиды с лактамной группой во внешнем кольце (матрин VIII и α-изолуанин Xa);
- 2) алкалоиды с лактамной группой во внутреннем кольце транс-хинолизидина (афиллин IXa и α-изоафиллин Xб);
- 3) алкалоиды с лактамной группой во внутреннем кольце цис-хинолизидина (17-оксоахикарпин IXб и оксоафиллин IXв).



VIII



XI



X

a) R' = O, R'' = H₂

a) R' = O, R'' = H₂

б) R' = O, R'' = H₂

б) R' = H₂, R'' = O

в) R' = R'' = O, R''' = H₂

Следует отметить, что щелочной гидролиз не является характерным для хинолизининовых алкалоидов.

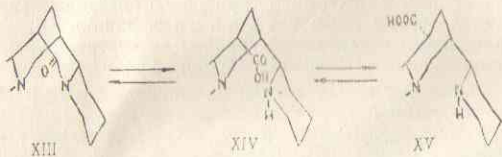
При действии же 40%-ной серной кислоты получены следующие результаты.

Лактамный карбонил, расположенный во внешнем кольце (матрин, изоолупанин), гидролизуетсЯ очень легко даже разбавленной кислотой, образуя соответствующие аминокислоты, последние легко циклизуются. Это связано, очевидно, с тем, что здесь кроме электронного фактора не имеется никаких стерических затруднений (XI \rightleftharpoons XII):



Лактамный карбонил во внутреннем кольце транс-хинолизида (афиллин, афиллидин и α -изоафиллин) также легко гидролизуетсЯ до соответствующих аминокислот, устойчивых в свободном виде, для их циклизации требуется дополнительная обработка.

В этом случае в процессе омыления и лактамизации, кроме электростатических сил, надо учитывать пространственный фактор, так как этот переходный процесс при циклизации связан с превращением молекулы аминокислоты (XV) в энергетически нежелательную конфигурацию (XIV):



Алкалоиды, содержащие лактамный карбонил во внутреннем кольце цис-хинолизида (оксоахикарпин, оксоафиллин), в этих условиях не гидролизуютсЯ.

Как видно из конфигурации, лактамная группа в цис-хинолизиновом ядре значительно экранирована пиперидиновым циклом, и поскольку кольца С и Д не копланарны, атака ее нуклеофильными реагентами затруднена. Возможно также

влияние в этих условиях экваториального расположения свободной пары электронов азота.

Своеобразная закономерность наблюдалась при окислении алкалоидов ряда C_{15} до образования в молекуле лактамного карбонила.

Карбонил, легко раскрывающийся при гидролизе, трудно образуется при окислении и наоборот, лактамный карбонил, легко образующийся путем окисления, трудно гидролизуетсЯ.

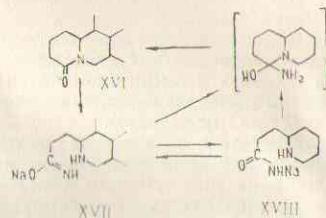
Интересные результаты получены при действии амида натрия на некоторые алкалоиды ряда C_{15} .

Из литературных данных известно, что афиллин и афиллидин при действии амида натрия в бензольном растворе расщепляются с образованием соответствующих амидов кислот. В целях сравнения отношения других хинолизининовых алкалоидов к амиду натрия изучено взаимодействие амида натрия с матрином, α -изоолупанином и 17-оксоахикарпином.

Оксоахикарпин не реагирует с амидом натрия.

Неожиданные результаты получены в случае алкалоидов матрина и α -изоолупанина.

Несмотря на то, что эти алкалоиды очень энергично реагируют с амидом натрия, при обработке продуктов реакции водой и экстракции с количественным выходом возвращаются исходные основания. Отсюда можно сделать вывод, что натриевые производные амидов кислот (XVII \rightleftharpoons XVIII) в результате таутомерной перегруппировки легко циклизуются с образованием исходного основания (XVI):



Такое течение реакции подтверждено изучением ИК-спектров.

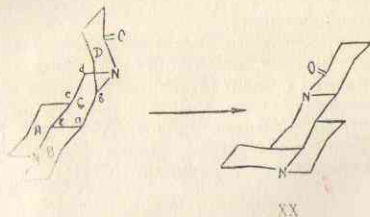
Эти факты еще раз подтверждают хорошую реакционную способность лактамного кольца матрина и изоолупанина.

Различное поведение лактамной группы по отношению к кислотному и щелочному гидролизу, к амиду натрия, а также реакции окисления могут быть использованы для определения конфигурации хинолизининовых алкалоидов.

Выведенные закономерности относятся главным образом к алкалоидам спартеинового ряда, в которых, как было указано выше, лактамная группа занимает разные положения в молекуле.

В алкалоидах же матринового ряда лактамная группа находится только в положении C₁₅ (во внешнем кольце) и легко подвергается воздействию различных реагентов. Однако в этом ряду имеются свои стереохимические особенности, обусловленные наличием пиперидинового кольца одновременно конденсированного с тремя другими ядрами.

Стереохимия матриновых алкалоидов намного сложнее и изучена недостаточно. В частности не объяснено, почему один из алкалоидов этого ряда — софоридин (XIX), имеющий только одно цис-сочленение (C/D — цис), при изомеризации с Pt/H₂ переходит в изофоридин (XX) — изомер с двумя цис-сочленениями (A/B-цис, A/C-цис), конфигурация которого должна быть более напряженной.



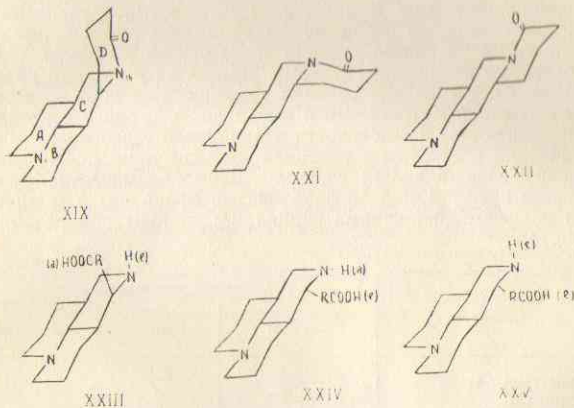
Было интересно также выяснить поведение восстановленных продуктов в условиях изомеризации матрина в алломатрин и софоридина в изофоридин, то есть выяснить — влияет ли лактамная группа на эту реакцию.

Представляло интерес также изучение другой реакции изомеризации, обусловленной иными факторами, чем изомеризация над катализаторами типа платины, и выяснение возможности в этой реакции образования не известных до сих пор изомеров матрина и их выделения, т. е. необходимо выяснить, позволяет ли энергия конфигурации существовать им в свободном виде.

Так как изомеры с цис-сочлененными C/D кольцами могут иметь син- и анти-формы, нами предварительно была определена конфигурация софоридина.

Для этого были изучены некоторые превращения софоридиновой кислоты, которая в зависимости от строения софори-

дина (XIX или XXI) должна иметь одну из приведенных формул (XXIII или XXIV). Наиболее стабильному изомеру — алломатридину (XXII) должна соответствовать аминокислота (XXV):



Если сравнить конфигурации этих кислот (XXIII, XXIV, XXV) то видно, что XXIV отличается от алломатриновой кислоты (XXV) расположением водорода у N₁₆. При получении N-замещенных производных объемный заместитель должен занять устойчивое экваториальное положение. Поэтому можно было бы легко перейти от XXIV к производным XXV, что нельзя сказать о XXIII.

В ИК-спектрах, как софоридиновой кислоты, так и ее хлоридоводородной соли имеется полоса поглощения в области 3400 см⁻¹, характерная для внутримолекулярной водородной связи. Это говорит о цис-расположении кислотной группы и водорода у азота.

При нагревании хлоргидрата софоридиновой и хлоргидрата N-бензоилсофоридиновой кислот был получен софоридин, а не алломатрин, что указывает на то, что софоридиновая кислота имеет конфигурацию XXIII, а софоридин — XIX, т. е. син-цис форму.

При попытке изомеризовать софоридин (Ф. Рулко) с количественным выходом получен изофоридин — изомер цис ряда с A/B-цис, A/C-цис; C/B-транс и C/D-транс-сочлененными кольцами, т. е. изменение сочленения C/D колец софоридина

привело к изменению конфигурации всех узловых точек молекулы.

Такой результат изомеризации софоридина показывает, что нельзя все положения конформационного анализа распространять на алициклические гетероциклы без учета специфического влияния гетероатома. Видимо, атом азота в этих соединениях, благодаря наличию неподеленной пары электронов, помимо обычного индуктивного влияния имеет особое взаимодействие с соседними атомами и группами. Исходя из этого, нам казалось, что исследование реакции изомеризации всех возможных оснований матрилового и матридинового рядов позволит обнаружить новые особенности реакционной способности этих соединений в некоторых реакциях изомеризации и объяснить причину невозможности перевода термодинамически нестабильных конформаций (софоридин, изософоридин) в устойчивую конформацию алломатридина. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Основания	Продукты изомеризации	
	над Pt/H	при расплавлении хлоридратов
Алломатрин (А)	А	А
Матрин (М)	40% А+60% М	М
Софоридин (С)	100% И	С
Изософоридин (И)	И	20% С+продукт разложения
Алломатридин (Ал)	Ал	Ал
Матридин (Мд)	40% Ал+60% Мд	Мд
Софоридаи (Сд)	Сд	40% Ал+20% Мд+40% Сд
Изософоридаи (Ид)	Ид	20% Ал+80% Ид

Как видно из таблицы, софоридаи над Pt/H₂ не изомеризуются, тогда как софоридин полностью переходит в изософоридин.

Различное поведение софоридина и софоридаи в условиях каталитической реакции показывает, что изменение характера азота в цис-сочленении С/Д приводит к существенному изменению реакционной способности основания. Эти изменения зависят также от геометрической структуры молекулы.

При рассмотрении возможных направлений реакции изомеризации над Pt/H₂ необходимо учитывать, что они проходят через стадии цис-молекулярного элиминирования и гидрирования промежуточных дегидропродуктов*. При этом в стадии присоединения водорода должно обеспечиваться цис-присоединение. Однако длительное проведение реакции в кислой

* Под дегидропродуктом понимается соединение основания с катализатором.

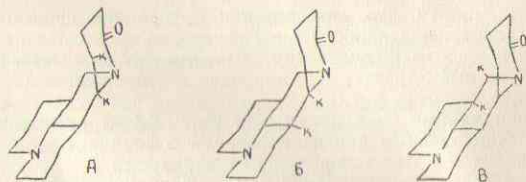
среде способствует обратному переходу промежуточного продукта неполного гидрирования в основание, у которого последовательно связываются с катализатором связи соседних углеродных атомов.

Миграция цис-присоединенного катализатора требует наличия соседних атомов водорода, способных к цис-присоединению к одной из связей К*—С. Этот продукт может десорбироваться с перемещением двойной связи**, затем снова гидрироваться. Результатом этого является то, что в большинстве случаев в реакционной смеси преобладает наиболее стабильный изомер.

Возможно, что среди алкалоидов матринового ряда эти последовательные стадии в некоторых случаях ограничены геометрической структурой основания или вообще невозможны в силу электронных и стерических эффектов.

Рассмотрим случай изомеризации софоридина.

В результате цис-отрыва из софоридина могут образоваться несколько промежуточных продуктов (А, Б и В), однако наиболее вероятным является продукт Б в виду того, что третичные водороды подвижнее вторичных:



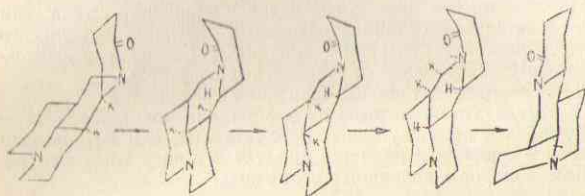
Присоединение одного атома водорода к продукту Б по связи а—в может привести к сочленению либо С/Д-цис и В/С-транс, что привело бы к исходному продукту, либо С/Д-транс и В/С-цис. В последнем случае кольцо Д принимает форму ванны, которая при последующем гидрировании точек, е, с-возвращается в форму кресла.

Так как из реакции исходный продукт не выделяется, то, видимо, имеет место только второй случай (С/Д-транс).

* 2К—катализатор Pt ().

** Под двойной связью понимается связь $\begin{array}{c} | & | \\ -C & -C- \\ | & | \\ K & K \end{array}$.

При этом одна из связей катализатора легко мигрирует в точку «е», водород у которой расположен по отношению к нему в цис положении. Гидрирование новой связи (а—е) идет путем, приводящим к В/С-транс, А/С-цис и миграции катализатора в точки с—d, гидрирование этих точек приводит к возвращению первоначально образовавшейся формы ванны кольца Д, в стабильную форму кресла. Таким образом получается С/Д-транс, В/С-транс, А/С-цис и А/В-цис (из геометрических соображений и конверсии кольца А), т. е. изоизофоридин. Этот переход можно представить следующим образом:



Нам кажется, что изомеризация софоридина происходит в силу сопряжения карбонильной группы со свободной парой электронов азота. В сочленении С/Д связь С-Н имеет частично двосвязанный характер, что приводит к подвижности атомов водорода в точках b и d.

Наши данные показывают, что этот эффект оказывается очень существенным при изомеризации софоридина, поскольку софоридан в этих условиях не изомеризуется.

Путь перехода софоридина в изоизофоридин подтверждает син-цис форму софоридина, так как анти-цис форма в силу транс-расположения между собой всех третичных атомов водорода не должна в этих условиях изомеризоваться над Pt/H₂, а также дает возможность сделать выбор между двумя конфигурационными формулами XXVI и XXVII, предложенными Ф. Рулко для изоизофоридина.



XXVI



XXVII

XXVI с С/Д-транс, В/С-транс, А/С-цис и А/В-цис-сочленениями должна соответствовать изоизофоридину. XXVII — при транс-сочленении С/Д должна иметь кольцо С в форме ванны и быть неустойчивой, что не наблюдается в случае изоизофоридина.

Одной из возможных реакций, которую можно использовать для оценки относительной стабильности конфигурации азотсодержащих гетероциклов, является реакция изомеризации в условиях отрыва и присоединения водорода по активным центрам.

Как было показано выше, в реакции изомеризации над Pt/H₂ можно было лишь в некоторых случаях судить об относительной устойчивости конфигурации, так как в применении к изомерам матрина и матридина эта реакция осложнена стерическими условиями. Поэтому была изучена реакция изомеризации хлоргидратов при термической обработке до расплавления (табл. 1).

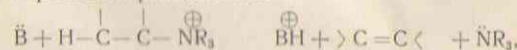
При объяснении механизма изомеризации в этих условиях было сделано допущение, во-первых, что в расплаве хлористоводородная соль алкалоида, помимо диссоциации на ионы, диссоциирует на кислоту и свободное основание, которое в реакции изомеризации выступает как акцептор водорода, и, во-вторых, хлористоводородную соль алкалоида можно рассматривать как четвертичную соль аммония, где один из R = H.

Взаимодействие четвертичных аммониевых солей со свободными основаниями (В) может протекать по нескольким механизмам:

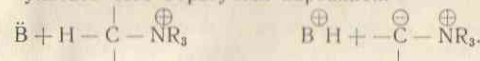
1) В реагирует с α-углеродным атомом, отщепляя третичный амин:



2) гофманское расщепление:



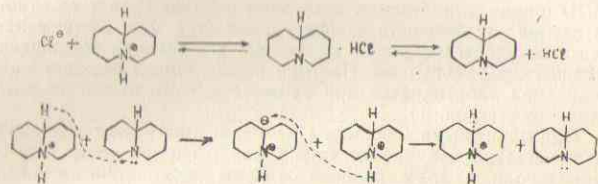
3) В отщепляет протон от α-углеродного атома, в результате чего образуется карбанион:



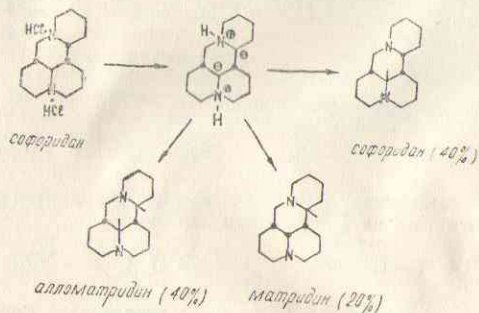
В наших опытах только в случае хлоргидрата изоизофоридина, температура плавления которого довольно высокая

(362°), частично образуются продукты разложения, в других случаях, если реакция идет, происходит только изомеризация. Следовательно, можно заключить, что изомеризация идет с образованием в качестве промежуточных продуктов карбанионов. При этом появившаяся на углероде свободная пара электронов занимает наиболее устойчивое положение, после чего к ней присоединяется протон.

В свете вышесказанного механизм изомеризации солей алкалоидов, производных хинолизидина, можно представить следующим образом:

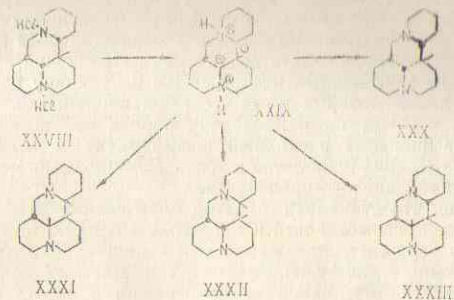


Обратное присоединение протонов к карбаниону может происходить как с фронтальной, так и с обратной стороны плоскости реакционного центра, в зависимости от того, заняла ли неподеленная пара электронов на углероде в результате конверсии более выгодное положение. В итоге наличия двух активных центров, как в случае софоридана, наблюдается образование нескольких изомеров:



Этот процесс идет в результате свободной конверсии карбанионов через формы кресло \rightleftharpoons ванна колец С и D.

Если применять этот подход к объяснению изомеризации хлоргидрата изософоридана (XXVIII), то можно видеть, что из него, наряду с исходным веществом, должны были образоваться три не известных до сих пор изомера цис-ряда (XXXI, XXXII, XXXIII):



В опыте же образуются только исходное вещество и алломатридин. Видимо, изомеризация идет через один из этих продуктов, который в свою очередь, изомеризуясь, переходит в более стабильный изомер — алломатридин. Возможно, образовавшиеся неизвестные изомеры цис-ряда в этих реакционных условиях переходят в более стабильные, что обусловлено напряженностью их конфигурации. В случае изомеризации изософоридина наличие лактамного карбонила в кольце D в результате затруднения свободной конверсии его приводит к цис-С/Д-сочленению, т. е. софоридину, полученному наряду с исходным веществом.

Глава IV

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПРОМЫШЛЕННОЙ ПЕРЕРАБОТКИ АЛКАЛОИДОНОСНЫХ РАСТЕНИЙ

Учитывая, что некоторые из изученных нами растений является сырьем для промышленной переработки, в настоящей работе рассматриваются вопросы, представляющие определенный практический интерес. К ним относятся изучение от-

ходов производства «анабазин-сульфата» и дитизина, а также предложения по усовершенствованию технологии этих производств.

Производство анабазин-сульфата

Производство анабазин-сульфата на Чимкентском химфармзаводе имеет большое значение в обеспечении потребности сельского хозяйства страны ценными инсектицидами.

В последнее время на Чимкентском химфармзаводе в производстве анабазин-сульфата возник ряд затруднений, обуславливающих завышенный расход сырья на единицу продукции, в результате которых завод несет большие убытки.

В связи с этим нами проведена работа по выяснению причин, завышающих расходный коэффициент, а также по вопросам изменения технологии и усовершенствования методов контроля анабазинового производства.

Показано, что стандартный метод определения анабазина, помимо своей громоздкости и продолжительности, не всегда объективно отражает содержание этого алкалоида в готовом продукте, сырье, диффузионных соках и арычных водах. С помощью метода бумажной хроматографии и спектральных характеристик установлено, что причиной этому является как неполное осаждение анабазина, так и увлечение побочных алкалоидов осадком ртутной комплексной соли. Однако количественные и полуколичественные оценки суммарных балансов и содержания известных примесей показали, что это еще полностью не объясняет несоответствие между содержанием анабазина в сырье и в продуктах производства.

Было замечено, что большая ошибка в определении анабазина наблюдается при анализе сырья. Относительно меньшая ошибка при определении его в анабазин-сульфате объясняется относительным уменьшением побочных алкалоидов в процессе экстракции сырья, сульфатации (гидролиз части афиллина и афиллидина).

Нами было показано, что на ход технологического процесса влияет температура, концентрация серной кислоты и продолжительность процесса сульфатации. Высокая температура способствует гидролизу высококипящих оснований с образованием соответствующих аминокислот, которые, осаждаясь в барбиторах, адсорбируют анабазин и затрудняют экстракцию его на стадии сульфатации.

Нами подробно изучены условия сульфатации керосинового экстракта и показано, что гидролиз высококипящих оснований уменьшается при увеличении концентрации серной

кислоты и снижении температуры. Однако в случае применения более концентрированной кислоты снижение температуры затрудняет процесс сульфатации ввиду быстрого ступения образовывающегося сульфата.

Показано, что оптимальными условиями сульфатации является проведение ее при 50—60° 40%-ной серной кислотой.

Кроме того, было проведено тщательное исследование всех продуктов производства анабазин-сульфата, полученных в лабораторных и в полупроизводственных условиях—крепкого сока, шротов, арычной воды, высококипящей фракции и анабазин-сульфата. Исследование проводилось таким образом, чтобы можно было проследить за содержанием анабазина во всех стадиях производства на основе одного вида сырья.

Для определения количественного содержания анабазина в сырье были применены различные методы физико-химического анализа (полярография, спектрофотометрия в УФ-области, тонкослойная и препаративная бумажная хроматография и т. д.). Были разработаны различные методики количественной и полуколичественной оценки содержания всех алкалоидов *A. aphylla*.

Одним из наиболее важных результатов исследования является то, что во всех объектах методом бумажной хроматографии был обнаружен анабазамин, выделенный ранее нами из семян *A. aphylla*.

Выяснилось, что анабазамин при стандартном методе определяется вместе с анабазином.

Следовательно, для определения анабазина необходим другой метод.

Мы применили для этой цели спектрофотометрический метод, ранее предложенный сотрудниками лаборатории химии природных соединений Леонтьевым и др. и работниками ОТК завода, который был модифицирован с учетом наличия анабазамина.

В таблице 2 приводятся данные по определению содержания анабазина в пяти видах сырья и соответственно в крепких и слабых соках после диффузии, в шротах и арычных водах, а также в готовом продукте—двумя методами: стандартным и спектрофотометрическим.

1. Стандартный метод завышает содержание анабазина в сырье и в крепком шроте в среднем на 20—30% за счет титрования не только анабазина, но и других алкалоидов.

2. Расхождение двух методов в определении содержания анабазина в соки несколько уменьшается. Следовательно, переход в соки анабазина и других алкалоидов значительно различается. На это указывает тот факт, что баланс по спек-

Таблица 2

Баланс по диффузии и конечному продукту анабазинового производства

Образцы анабина	Метод	Количество сырья, кг	Содержание анабина в растворе, %	Остаток в фильтрате, %	Содержание анабина											
					крепкий сок		слабый сок		крепкий шрот		выход с диффузией		шрот	вспарывание	вспарывание	
					г	%	г	%	г	%	г	%				г
I	станд. с.ф.	4	1,57 0,99	62,8 39,6	18,90 26,46	30,10 66,82	5,38 7,90	8,56 19,95	16,0 4,13	25,50 10,40	40,28 38,50	64,15 97,20	0,07 0,07	0,02 0,02	18,57 25,8	
																II
III	станд. с.ф.	0,4	1,15 0,98	4,60 3,92	2,10 2,67	45,65 68,10	1,10 0,73	23,90 18,62	0,67 0,56	14,56 14,30	3,87 2,96	84,11 101,02	0,10 0,03	0,03 —	— —	
																IV
V	станд. с.ф.	0,4	1,33 0,83	5,20 3,32	2,60 2,22	49,0 66,86	0,97 0,57	18,30 17,70	0,72 0,50	13,58 15,06	4,29 3,29	80,88 99,09	0,10 0,03	0,03 0,03	— —	
																V

рофотометрическому методу почти 100%, в то время как баланс по стандартному методу дает всего лишь, в среднем по всем пробам, —70—65%.

Таким образом, данные хроматографического, спектрофотометрического и стандартного методов указывает на то, что одной из причин нерентабельности анабазинового производства является несовершенство стандартного метода.

Одним из путей повышения рентабельности анабазинового производства является использование отходов производства и улучшение его технологии.

Инсектицидными свойствами в «анабазин-сульфате» обладает только анабазин, остальные алкалоиды в нем являются «балластом».

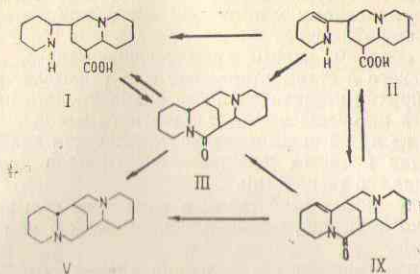
Фармакологические исследования одного из побочных алкалоидов — афиллина показали, что он в виде хлоридрата может быть рекомендован в качестве местноанестезирующего препарата. Кроме того, афиллин усиливает моторную функцию матки. Учитывая вышесказанное, в настоящей работе изучены отходы анабазинового производства. Основной задачей было изыскание новых источников получения афиллина и пахикарпина — ценного лекарственного препарата, который в настоящее время получается при переработке растения *S. raphanifera*, а также синтез ряда новых производных, которые могут оказаться ценными в фармакологическом и других отношениях.

В результате проведенных работ нам удалось разработать метод получения афиллина из смеси высококипящих оснований (главными компонентами высококипящей фракции являются афиллин (III) и афиллидин (IV), а также из кристаллического продукта производства «анабазин-сульфата».

Метод технически легко выполним и может быть рекомендован в производство.

Одновременно нами разработан также метод получения пахикарпина — отечественного лекарственного препарата из отходов анабазинового производства путем восстановления смеси высококипящих оснований в присутствии медно-хромового катализатора.

Ход этих превращений может быть представлен в следующем виде:



Пахикарпин (V) получен также из афиллиновой кислоты (I) — главного компонента кристаллического продукта «анабазин-сульфат» (схема 1).

Кристаллический продукт образуется в значительных количествах на стадии обработки алкалоидов серной кислотой в барбиторах и до настоящего времени нигде не используется. По предложению завода одновременно с Лабенским во ВНИХФИ и нами проводилось детальное изучение этого продукта. Показано, что данная смесь имеет следующий состав: афиллиновая кислота (28,80%), афиллидиновая (6,60%), анабазин (4,50%), лупинин (1,70%), афиллин (2,20%), афиллидин (1,70%), вещество А (0,12%), вещество Б (0,12%) и непереояющаяся часть (1,60%). Всего 47,43%; остальную часть составляют неорганические вещества и другие примеси.

Таким образом, в результате проведенной работы удалось показать, что вещества, входящие в состав смеси высококипящих алкалоидов *Anabasis arylla* и кристаллического продукта производства анабазин-сульфата, могут быть использованы как исходное сырье для получения афиллина, пахикарпина и их различных производных.

Получение пахикарпина из афиллиновой кислоты и из смеси высококипящих алкалоидов имеет в перспективе сочетание производства этого лекарственного препарата с производством «анабазин-сульфата» из *Anabasis arylla*.

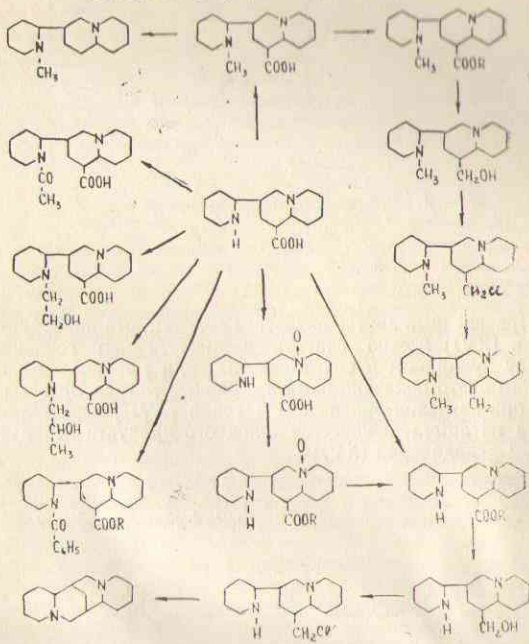
Кроме кристаллического продукта анабазинного производства и высококипящих оснований, отходом производства является также лупинин (VI).

Лупинин пока не нашел применения, но его эфир с γ -аминобензойной кислотой известен под названием лупикаина, является прекрасным анестезирующим веществом и может во

многих случаях заменить известные в настоящее время анестезирующие препараты.

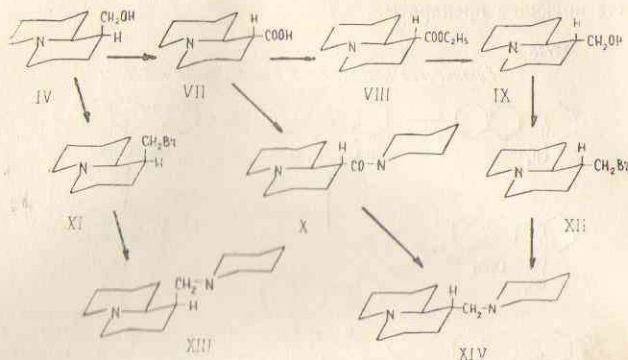
Схема 1

Химические превращения афиллиновой кислоты



Исходя из этих соображений и имея в виду, что афиллин, являющийся как бы продуктом конденсации лупининовой кислоты с пиперидином, также имеет анестезирующее действие, мы провели конденсацию лупининовой кислоты с пиперидином.

Показано, что при этом образуется d-эпилупиноид пиперидин (X), строение и конфигурация которого установлены следующим образом:



Проведенный синтез интересен еще тем, что пиперидинолупинан (XVI) можно считать промежуточным соединением между дупинином и спартеиновыми или матриновыми алкалоидами. Это показано нами с помощью метода меченых атомов при изучении биосинтеза матрина (XVII) в растении *Sophora tetraptera*; в качестве исходного продукта использован $1,5\text{ C}^{14}$ — кадаверин (XV):

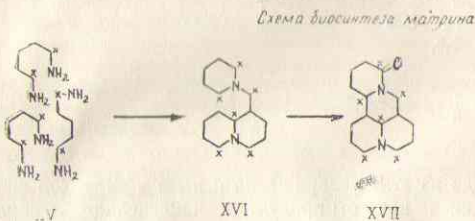
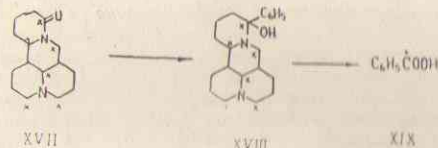


Схема биосинтеза матрина подтверждена тем, что удельная радиоактивность бензойной кислоты, полученной при окислении фенилматринола (XVIII), составляет шестую часть удельной радиоактивности матрина:



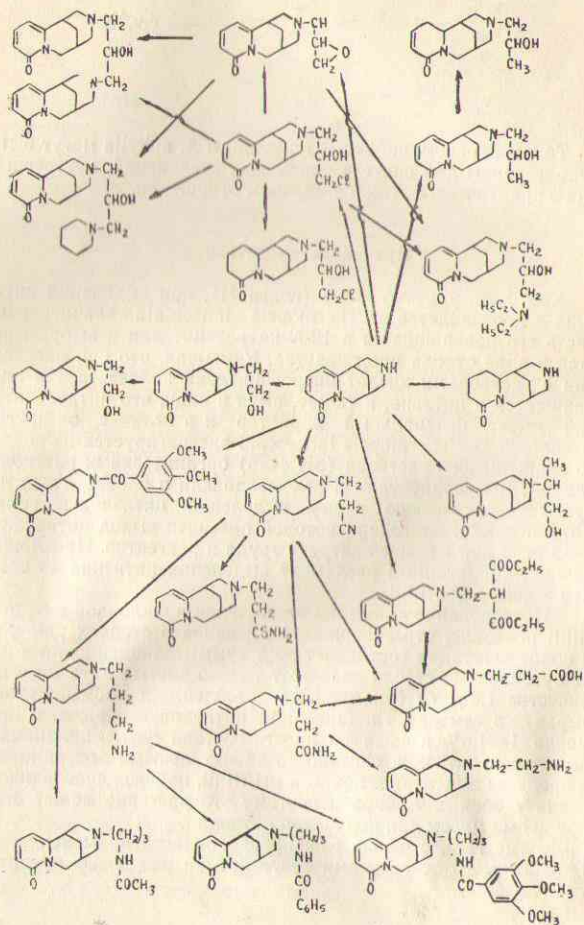
Таким образом, побочные алкалоиды *A. arphylla* могут быть использованы для синтеза различных соединений, интересных как в практическом, так и в научном отношении.

Производство цитизина

Как было указано выше (глава II), при выделении цитизина в производстве из *Thermopsis lanceolata* значительная часть его превращается в 12-N-нитрозоцитизин и выбрасывается в виде отхода производства. Учитывая, что при нагревании с растворами кислот нитрозоцитизин количественно превращается в цитизин, а также, имея в виду, что нитрозоцитизин имеет нейтральный характер и в отличие от других алкалоидов — *Thermopsis lanceolata* экстрагируется из водного слабокислого раствора (pH 4—5) органическими растворителями, мы разработали и рекомендовали в производство новую технологическую схему выделения цитизина из семян *Th. lanceolata*, благодаря которой повышен выход цитизина в 2—3 раза при меньшей затрате труда и реагентов. Предложен также лабораторный регламент выделения цитизина из стеблей *Sophora griffithii*.

Исследование динамики накопления алкалоидов в *S. griffithii* показало, что содержание цитизина в стеблях растения в конце вегетации составляет 90% суммы алкалоидов, а в фазе бутонизации стебли содержат только чистый цитизин в количестве 1,8% от сухого веса стеблей. В промышленном сырье — в семенах *Th. lanceolata* цитизина содержится примерно 1—1,5% и из-за сложности состава суммы алкалоидов выделение цитизина связано со значительными потерями его в процессе выделения. *Sophora griffithii*, являясь кустарником, очень удобен для сбора и поэтому это растение может быть хорошим сырьем для получения цитизина.

Кроме того, с целью расширения области применения цитизина на его основе нами синтезированы ряд новых препаратов (схема 2).



Из синтезированных веществ N-(β-оксипропил)-цитизин при испытании (лаборатория экспериментальной онкологии института химической физики АН СССР) против опухолей показал очень интересные результаты. На штамме саркомы 180 этот препарат дал 88% торможения. Это довольно значительный эффект. На штамме саркомы Эриха получено 62% торможения. Низкая токсичность препарата (для мышей составляет 460 мг/кг) делает его перспективным для применения в практике.

Таким образом, при правильной организации производства цитизина его можно получить в достаточном количестве не только для прямого применения, но на его основе можно синтезировать ряд новых препаратов, которые также могут оказаться ценными в фармакологическом отношении.

ВЫВОДЫ

В данной работе получены определенные результаты, имеющие значение для развития отдельных вопросов химии алкалоидов и теоретической органической химии. Некоторые результаты имеют прикладное значение и по ним сделаны предложения в производство.

1. Из исследованных семи видов среднеазиатских растений семейства Leguminosae и Chenopodiaceae выделено 34 основания, из них 14 оказались новыми. Все выделенные основания, за исключением анабамина, имеющего строение 5-(2-N-метилпиперидин)-2,3'-дипиридила, относятся к хинолизидиновым алкалоидам. Для шести соединений установлено строение, и для трех — конфигурационные формулы. Для анабамина предложена абсолютная конфигурация. Два основания оказались вторичными продуктами, образующимися в процессе выделения их из растений.

2. Большая работа проведена по исследованию стереохимии алкалоидов матридинового ряда.

Изучение изомеризации алкалоидов с различной пространственной структурой в условиях каталитического и термического превращения как самих оснований, так и их солей, изучение механизма этих процессов позволило объяснить причину перехода в некоторых реакциях термодинамически более устойчивых изомеров в менее стабильные. Показано, что каталитическая изомеризация проходит через стадии цис-молекулярного элиминирования, для чего необходимо наличие, по крайней мере, двух цис-расположенных атомов водорода, и гидрирования образовавшихся промежуточных дегидропродуктов (или соединений основания с катализатором).

Исхода из механизма перехода софоридина в изософоридин, уточнена конфигурация последнего.

Сделано предположение, что термическая изомеризация идет через карбанионы. При последующем присоединении протонов появляется возможность образования нескольких изомеров.

Однако некоторые изомеры цис-ряда с большой свободной энергией конфигураций (которые вычислены с учетом влияния гетероатома) в процессе реакции переходят в более стабильные изомеры. Так, осуществляется переход софоридана в матрилин и алломатридин, изософоридана — в алломатридин, изософоридина — в софоридин.

При термической реакции хлоргидрата афиллина также осуществлен переход его в более стабильный изомер — α -изоафиллин, который получен, кроме этого, дегидрированием и последующим регидрированием афиллина.

Показано, что α -изоафиллин имеет конфигурацию α -исоспартеина и, в отличие от афиллина, его молекула состоит из двух сочлененных транс-хинолизидиновых колец.

3. Одной из причин, обуславливающих разнообразие большинства известных алкалоидов хинолизидинового ряда, является различное расположение лактамной группы в молекуле. В результате изучения поведения ряда лактамсодержащих алкалоидов спартеиновой группы показано, что положение лактамного карбонила влияет на ее свойства и отражается на реакционной способности алкалоидов во многих реакциях (кислотный и щелочной гидролиз, окисление, изомеризация, гидрирование и дегидрирование).

Показано, что лактамная группа, находящаяся во внешнем кольце хинолизидиновой системы весьма лабильна, находящаяся во внутреннем кольце транс-хинолизидина — сравнительно менее реакционноспособна, а расположенная во внутреннем кольце цис-хинолизидина исключительно устойчива.

Установлено, что лактамная группа, легко подвергается гидролизу кислотой и щелочью, трудно образуется при окислении соответствующего основания и наоборот — лактамное кольцо, легко образующееся при окислении, не гидролизует.

Различное поведение лактамной группы в этих реакциях может быть использовано для установления пространственной конфигурации хинолизидиновых алкалоидов.

4. Проведена некоторая экспериментальная работа по обоснованию схемы биосинтеза и взаимопревращений алкалоидов хинолизидинового ряда.

Так, при конденсации лупининовой кислоты с пиперидином получен *d*-эпидупининолпиперидин, строение и конфигурация которого установлены восстановлением его до пиперидино-*d*-эпидупинана и встречным синтезом последнего из *d*-эпидупинина. Высказано предположение, что пиперидинолупинан является промежуточным продуктом при биосинтезе хинолизидиновых алкалоидов. При помощи опытов с мечеными соединениями предложена схема образования матрина в растении *Sophora tetraptera*, включающая этот промежуточный продукт.

5. В результате многочисленных химических превращений, проведенных с целью изучения реакционной способности хинолизидиновых алкалоидов и специально поставленных синтезов получено более 40 новых соединений, строение которых доказано с помощью спектроскопии и методами классической органической химии. Многие из полученных соединений подвергались первичным фармакологическим испытаниям. При этом выяснено, например, что *N*-(β -оксипропил)-цитизин при испытаниях против опухолей показал интересные результаты. На штамме саркомы 180 этот препарат дал 88% торможения. Это довольно значительный эффект. На штамме асцитного рака Эрлиха получено 62% торможения. Низкая токсичность препарата (для мышей составляет 460 мг/кг) делает его перспективным для применения в практике.

Другим примером может служить афиллиновая кислота, которая усиливает моторную функцию матки, а также блокирует импульсы блуждающего нерва на сердце теплокровного животного. Моторную функцию матки усиливает также афиллин, который был предложен в качестве местноанестезирующего препарата.

6. Сделаны предложения по усовершенствованию существующей технологии производства анабазин-сульфата. Предложена новая технологическая схема анабазинового производства.

Проведена работа по выяснению причин, завышающих расход сырья на единицу готовой продукции — анабазин-сульфата.

Установлено, что завышенный расходный коэффициент сырья в производстве анабазин-сульфата обусловлен необъективностью стандартного метода контроля производства.

Предложены новые методы контроля производства — спектрофотометрический, хроматографический.

7. Изучение отходов цитизинового производства позволило установить, что значительная часть цитизина теряется в процессе выделения, переходя в 12-*N*-нитрозоцитизин.

Разработаны лабораторный регламент выделения цитизина через нитрозопроизводное, что увеличит его общий выход в 2—2,5 раза.

8. Разработан и опробован в полупроизводственных условиях метод получения афиллина из технического продукта — отхода анабазинового производства и из смеси высококипящих алкалоидов.

Предложен новый метод и разработан регламент получения пахикарпина из афиллиновой кислоты, афиллина, афиллидина и из высококипящей фракции алкалоидов, одобренный на техническом Совете Чимкентского химфармзавода.

Показана принципиальная возможность сочетания производства анабазин-сульфата с производством афиллина, перспективного к использованию в медицине в качестве анестезирующего средства, и пахикарпина, имеющего уже сейчас применение в качестве лекарственного препарата с широким диапазоном действия.

Несмотря на то, что еще нет технико-экономических расчетов, с уверенностью можно сказать об экономической целесообразности этого варианта производства.

По материалам диссертации опубликованы:

ЖОХ, 30, 3496 (1960); 33, 687 (1963); 33, 689 (1963); 33, 1683 (1963); 33, 3417 (1963); 34, 4104 (1964); 35, 194 (1965); ДАН СССР, 145, 829 (1962); 155, 865 (1964); ХПС, № 6, 412 (1967) (4 статьи в печати); ДАН УзССР, № 4, 34 (1967); № 6, 25 (1967); Труды ТашГУ, вып. 263, т. I, 3 (1964); вып. 263, т. I, 20 (1964); вып. 286, т. II, 63 (1966); вып. 286, т. II, 67 (1966); вып. 286, т. II, 71 (1966); спецвыпуск, 1—6 (1965); 1—7 (1965); 1—8 (1965); (4 статьи в печати). Материалы IX Менделеевского съезда, рефераты докладов и сообщений № 4, 259 (1965); Юбилейная сессия АН УзССР, Изд-во «ФАН» УзССР, стр. 187, 1967; материалы юбилейной республиканской научной конференции (фармацевтическая секция); Ташкент, 1967 г., стр. 50, 51; вторая Всесоюзная межвузовская конференция по химии природных соединений (тезисы докладов) стр. 6, 76, 96 (1964); «Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР», Изд-во «Медицина», Москва, 1964 г., стр. 276; Журнал «Гетероциклические соединения»; № 2, 124 (1968); Известия АН ТССР, № 6, 119 (1967); № 2, 124 (1968); Arch. Pharm. 295, 34 (1962); Abhandl. Deutsch. Akad. Wiss zu Berlin, № 3, 279 (1966); № 3, 287 (1966).

Результаты работы доложены: на Всесоюзной научной фармацевтической конференции (г. Баку, 1961 г.); на Всесоюзной Межвузовской конференции по химии хинолина и пиридина (г. Черновицы, 1962 г.); на второй Межвузовской отчетно-координационной конференции по химии природных соединений (г. Ташкент, 1964 г.); на IX Менделеевском съезде (г. Киев, 1965 г.); на научной конференции профессорско-преподавательского состава ТашГУ (г. Ташкент, 1965 г., 1966 г., 1967 г.); на Чимкентской выездной сессии АН УзССР и АН КазССР (г. Чимкент, 1965 г.); на 3 Международном симпозиуме по биохимии и физиологии алкалоидов (г. Берлин, 1966 г.); на юбилейной сессии Академии наук УзССР, посвященной 50-летию Великой Октябрьской Социалистической революции (г. Ташкент, 1967 г.); на юбилейной республиканской научной фармацевтической конференции, посвященной 50-летию Советской власти (г. Ташкент, 1967 г.); на расширенном техническом совещании Чимкентского химико-фармацевтического завода (г. Чимкент, 1967 г.).

Опечатки

Стр:	Строка	:	Напечатано	:	Должно быть
10	19 сверху		матрина		матрината
11	3 снизу		I2-N - нитрозо- цитизин		I2-N - амино- цитизин
29	3 снизу		соки		соках
41	19 сверху		№ 2 I24 (1968)		(в печати)

Редактор *И. А. Рыжкова*
Технический редактор *Т. Палащенко*

Р03857. Слано в набор 15/V-68 г. Подписано к печати 20/V-68 г. Формат 60×90^{1/16}
1,25 бум. л. 2,5 печ. л. Уч.-изд. л. 3,0 Изд. № 2766. Тираж 250. Зак. № 106.

Типография Издательства «Фан» УзССР, г. Ташкент, Чардашцева, 21.
Адрес Изд-ва: г. Ташкент, ул. Тоголя, 70.