

ХИМИЯ

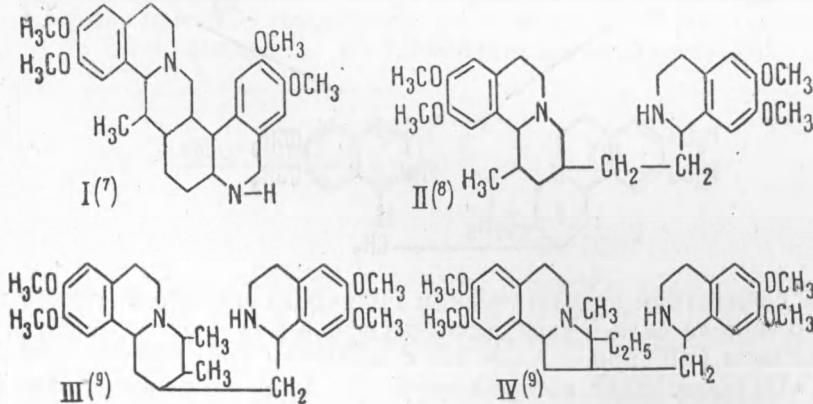
Р. П. ЕВСТИГНЕЕВА, Р. С. ЛИВШИЦ, Л. И. ЗАХАРКИН, М. С. БАЙНОВА
и Н. А. ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ

СИНТЕЗ АЛКАЛОИДА ЭМЕТИНА

(Представлено академиком А. Н. Несмияновым 13 X 1950)

Алкалоид эметин, действующее начало так называемого рвотного корня *Radix Ipecacuanhae*, наряду с морфином, хинином и пилокарпином, принадлежит к числу наиболее практических важных природных соединений, используемых в качестве лекарственных веществ. Эметин является лечебным препаратом против амебной дизентерии⁽¹⁾, незаменимым при тяжелых формах этой болезни⁽²⁾. В последнее время было найдено, что эметин с успехом может быть применен также против некоторых других паразитов (плоских червей из класса *Trematodes*), некоторых видов бактерий, вызывающих серьезные заболевания человека и животных⁽³⁾. Галеновые препараты рвотного корня широко применяются также как отхаркивающее средство⁽⁴⁾.

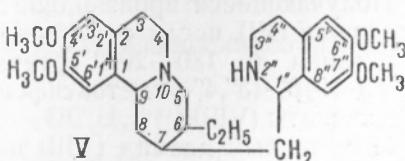
Несмотря на то, что эметин был впервые получен в 1817 г.⁽⁵⁾, лишь в 1879 г. В. Подвысоцкому удалось разработать метод выделения этого алкалоида в чистом виде⁽⁶⁾. Вместе с тем, до последнего времени химическая структура эметина оставалась не подтвержденной окончательно. Предложенные разными авторами формулы:



хотя и объясняют ряд химических реакций эметина, но ни одна из них не отвечает полностью свойствам этого алкалоида.

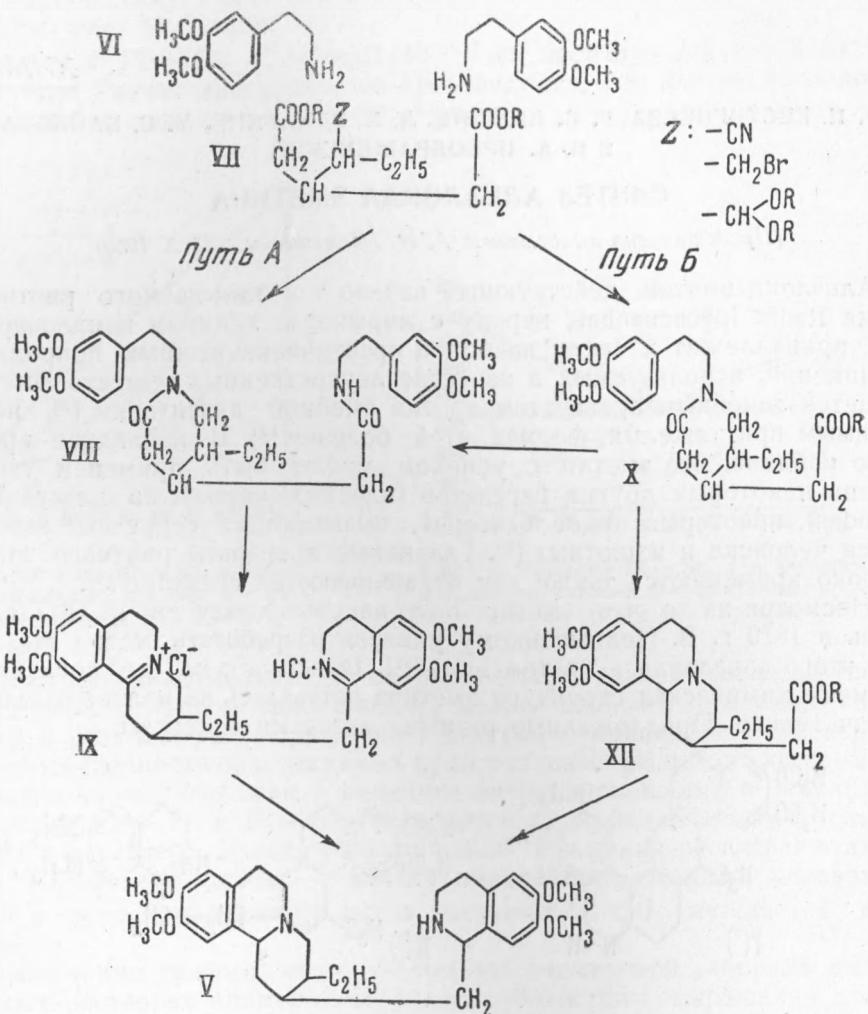
Исследуя синтезированные нами соединения, аналогичные по своему строению предполагаемым структурам эметина⁽¹⁰⁾, мы пришли к выводу, что наиболее вероятной для этого алкалоида является формула V:

К этой же формуле пришел и Робинсон, исходя из гипотезы о биогенезе стрихниновых алкалоидов⁽¹¹⁾. Окончательным подтвержде-



нием правильности предложенной для эметина структуры V мог служить только полный синтез его, который мы и осуществили.

Нами было изучено несколько путей синтеза эметина, идея которых характеризуется следующей общей схемой:



При совместном катализитическом гидрировании в присутствии пирофорного никеля (или окиси платины) эфира β -(α' -циан)-пропилглутаровой кислоты (VII, при $Z = -CN$) с избытком гомовератриламина (VI) (Путь «А») происходит присоединение последнего к нитрильной группе, сопровождаемое отщеплением аммиака (¹²). Одновременно с этим образующаяся вторичная аминогруппа вступает в реакцию с одной из карбетоксильных групп с образованием амидной связи и замыканием цикла.

Получающееся производное пиперидона (X) и избыток гомовератриламина (VI), после отделения от катализатора и этилового спирта, при нагревании до 180—200° превращается в β' -(σ' , 4'-диметоксифенил)-этиламид- N -[β'' -(3", 4"-диметоксифенил)]-этил- δ -этил- α -пиперидон- γ -уксусной кислоты (VIII).

Полученный диамид (VIII) подвергают циклизации в бис-изохинолиновое производное (IX) действием хлорокиси фосфора. Образующуюся хлористоводородную соль хлорида 4',5'-диметокси-6-этил-7-[1"-метил-6",7"-диметокси-3",4"-дигидроизохинолил]-3, 4, 5, 6, 7, 8-гекса-

гидро-9,10-дегидро-(1, 2: 1', 2')-бензхинолизина (IX) подвергают гидрированию в присутствии платинового катализатора.

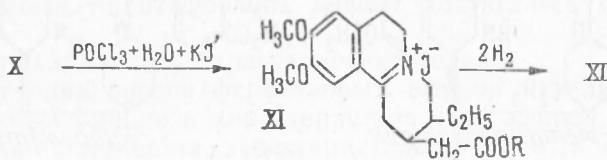
После соответствующей обработки получают 4', 5'-диметокси-6-этил-7-[1"-метил-6", 7"-диметокси-1", 2"; 3", 4"-тетрагидроизохинолил]-3, 4, 5, 6, 7, 8-гексагидро-(1,2: 1', 2')-бензхинолизин (V) — основание эметина, которое обработкой эфирным раствором хлористого водорода переводят в солянокислый эметин. Полученный синтетический эметин по своей структуре идентичен природному алкалоиду.

Измерение абсорбции света водным раствором этого соединения дало кривую абсорбции, полностью совпадающую с кривой абсорбции природного солянокислого эметина.

Синтез эметина был осуществлен нами также с выделением эфира N -[β -(3, 4-диметоксифенил)-этил]- β -этил- α -пиперидон- γ -уксусной кислоты (X), промежуточного соединения продукта конденсации нитрила (VII, $Z = -CN$) с одной молекулой гомовератриламина (Путь «Б»). Это соединение переводят в эметин двумя способами:

1. Вещество (X) подвергают конденсации с гомовератриламином (VII) с образованием диамида и далее проводят реакцию по схеме «А».

2. Моноамид (X) подвергают циклизации и при последующей обработке иодистым калием получают иодид эфира 4', 5'-диметокси-6-этил-3, 4, 5, 6, 7, 8-гексагидро-1', 2': 1,2-бензхинолизил-7-уксусной кислоты (XI), который при восстановлении дает эфир 4', 5'-диметокси-6-этил-3, 4, 5, 6, 7, 8-гексагидро-1', 2': 1,2-бензхинолизил-7-уксусной кислоты (XII):



Переход от последнего к эметину состоит в последовательной конденсации с гомовератриламином, циклизации и восстановлении методами, аналогичными изложенным при синтезе по схеме «А».

В основу осуществленного нами синтеза эметина положена идея использования такого исходного продукта, структура которого заранее предопределяла бы строение всей средней части молекулы алкалоида*. Таким исходным веществом являются впервые синтезированные нами соединения:

а) этиловый эфир β -(α' -броммето)-пропилглутаровой кислоты с т. пл. 132,5—133,5° (VII, при $Z = -\text{CH}_2\text{Br}$);

б) ангидрид β -(α' -диэтилацеталь)-пропилглутаровой кислоты с т. кип.

155—157° при 4 мм $\left(\text{VII, при } Z = -\text{C} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array} \text{OC}_2\text{H}_5 \right)$ (13);

* Как известно, строение этой части молекулы алкалоида в наибольшей степени требовало экспериментального доказательства.

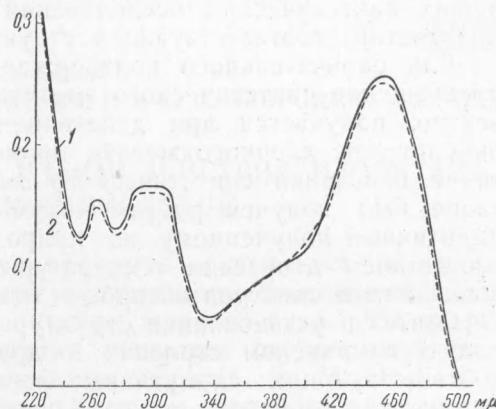


Рис. 1. Кривые поглощения рубрэмелин-иодида: 1 — природного, 2 — синтетического

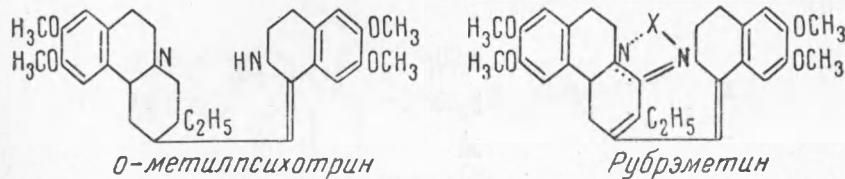
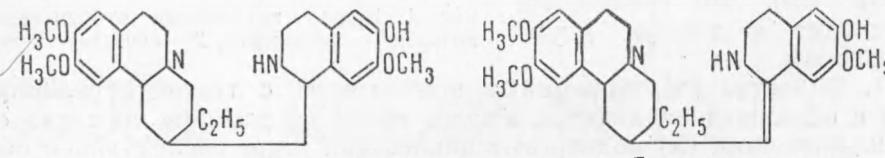
в) γ -этил- δ -валеролактон- β -уксусная кислота с т. кип. 170—173° при 3 мм и т. пл. 102,5—103,5° (14);

г) этиловый эфир β -(α' -циан)-пропилглутаровой кислоты с т. кип. 139—140° при 2,5 мм (VII, при $Z = -CN$)⁽¹⁵⁾.

Полученный нами рацемический эметин по своим свойствам полностью соответствует природному. Он дает цветные реакции, характерные для этого алкалоида: с натриевой солью пара-диазо-бензольсульфокислоты, с реагентом Фроде и др. Таким образом, на основании наших синтетических исследований можно считать формулу алкалоида эметина соответствующей структуре V.

Для окончательного подтверждения этого вывода мы произвели превращение синтетического эметина в рубрэметин, который, как известно, получается при действии на природный алкалоид мягких окислителей: хлорного железа, брома, иода, ацетата ртути. При нагревании основания синтетического эметина с иодом в спиртовом растворе был получен рубрэметиниодид с т. пл. 178—180°, полностью идентичный полученному из природного эметина, что подтверждено отсутствием депрессии температуры плавления смешанной пробы и совпадением спектров абсорбции (см. кривую абсорбции).

Синтез и установление структуры эметина позволяют сделать вывод о химическом строении и других алкалоидов этого класса как соответствующих следующим формулам, которые объясняют все химические свойства этих соединений:



Поступило
10 X 1950

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ Г. В. Эпштейн, Паразитические амебы, 1941; L. Rogers, Brit. Med. Journ. 2686, 424 (1912). ² Л. И. Балдина, Сов. медицина, 4, 17, 1949. ³ Е. Е. Шумакович, Докл. ВАСХНИЛ, 13 (3), 40 (1948); С. Jokogawa, M. Ro. Acta Sap. Tropocal, 1, 1 (1939); B. S. Binder, Journ. Trop. Med. Hyg., 39, 175 (1936). ⁴ М. И. Варламов, Сов. фармация, 5, 22 (1933). ⁵ Pelletier, Journ. de Pharm., 3, 147; 4, 322 (1817). ⁶ В. Подвысоцкий, Новые фармоколг. и химич. исследования над алкализидом корня ипекакуаны эметином, 1879. ⁷ H. Staub, Helv. Chim. Acta, 10, 836 (1927); P. Karrer, C. H. Engster and O. Ruttner, ibid., 31, 1219 (1948); A. Ahl and T. Reichstein, ibid., 27, 366 (1944). ⁸ W. H. Brindly and F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc., 1927, 1067; E. Späth и W. Leite, Ber., 60, 688 (1927); S. Sugawara and K. Kobayashi, Chem. Abs., 44, 1514^a (1950). ⁹ M. Pailier, Monatsh., 79, 331 (1948); M. Pailier и K. Porschinskii, ibid., 80, 94 (1949). ¹⁰ П. С. Лившиц, Н. А. Преображенский и М. С. Бардинская, ЖОХ, 15, 836 (1945); Л. И. Захаркин, Диссертация МИТХТ им. Ломоносова, М., 1949. ¹¹ R. Robinson, Nature, 162, No. 524, 155 (1948); M. M. Janot, Bull. Soc. Chim., 1949, 185. ¹² W. B. Martin and A. E. Martell, Journ. Am. Chem. Soc., 79, 971, 1817 (1948).