Доклады Академии наук СССР
1955. Том 102, № 3

ХИМИЯ

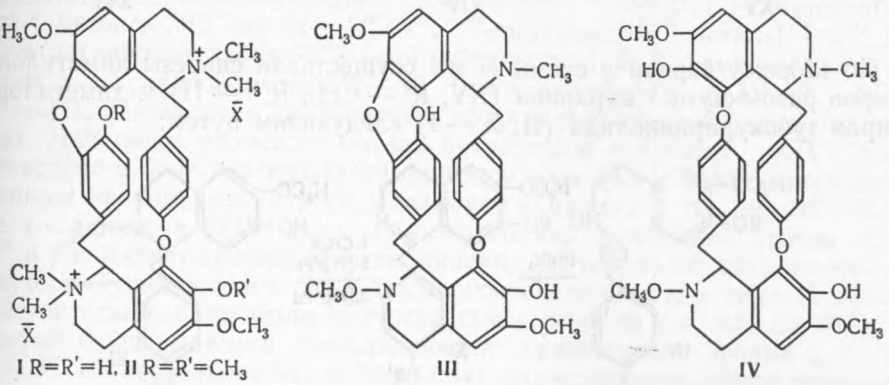
Л. В. ВОЛКОВА, О. Н. ТОЛКАЧЕВ и Н. А. ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ

СИНТЕЗ БИСБЕНЗИЛТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВЫХ ЭФИРОВ

(Представлено академиком И. Л. Кнунянцем 7 I 1955)

Эфирообразные бисбензилтетрагидроизохинолиновые основания лежат в основе структуры большой группы алкалоидов. К этой группе принадлежат, например: изохондодедрин (IV), хондодендрин (III), и, наконец, тубокураринхлорид или курарин (A, I).

A



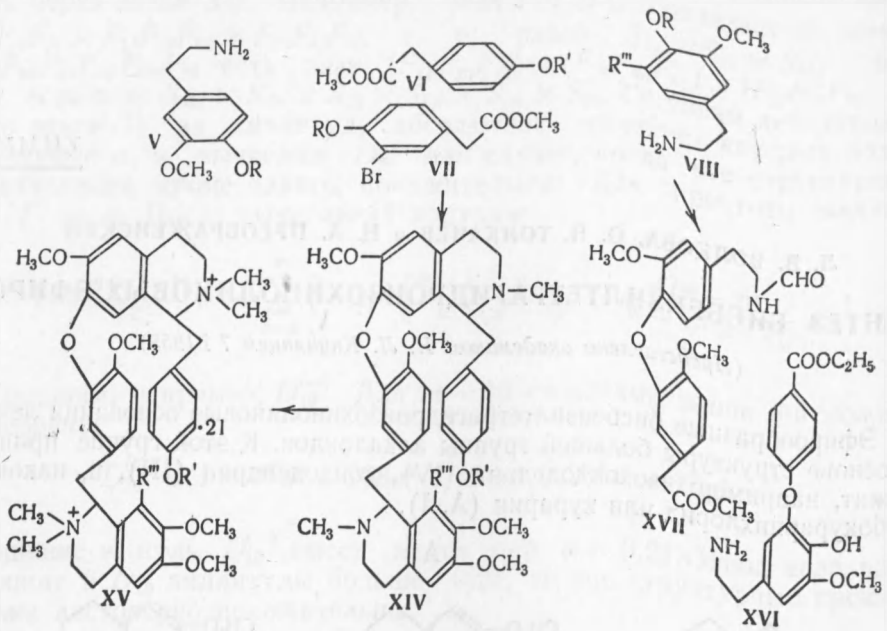
Наибольший практический интерес представляет курарин — действующее начало так называемого кураре (смесь водных экстрактов южноамериканских растений, главным образом Chondrodendron tomentosum и некоторых видов Strychnos) и его диметиловый эфир (II), обладающие специфической способностью вызывать расслабление мускулатуры и имеющие благодаря этому широкое применение в медицине.

Рассмотрение формул этих соединений показывает возможность многих предположительных схем синтеза. В основу наших работ, направленных к синтезу курарина и изохондродендрина, положена схема Б.

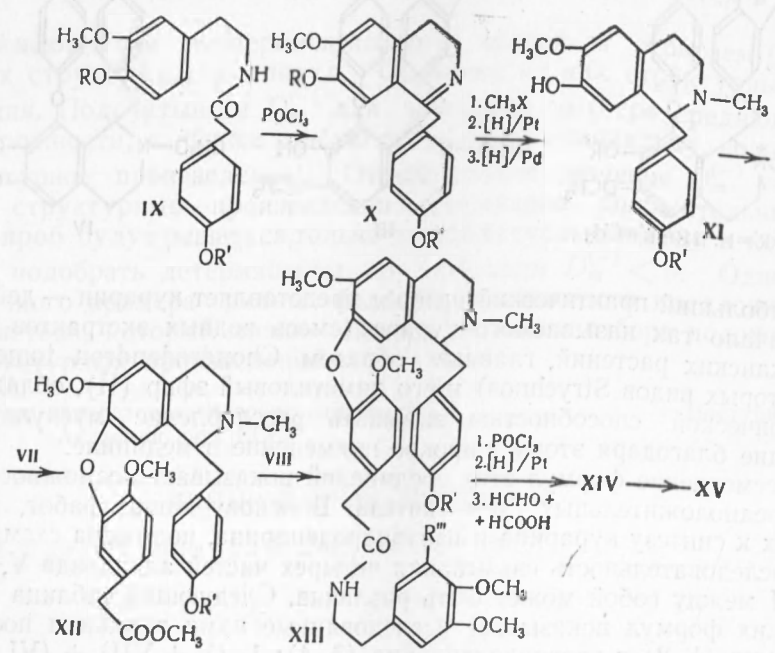
Последовательность связывания четырех частей алкалоида V, VI, VII и VIII между собой может быть различна. Следующая таблица арифметических формул показывает исследованные нами варианты построения курарина (1, 2) и изохондодендрина (3, 4): 1. (V + VII) + (VI + VIII). 2. V + VI + VII + VIII. 3. (VIII + VI) + (VIII + VI). 4. VIII + VI + + VI + VIII.

Для осуществления первого варианта схемы Б нами получены и применены для синтеза курарина (I) и изохондродендрина (IV) следующие исходные вещества: β-[3-метокси-4-окси-5-(4-карбэтоксифенокси)фенил] этиламин, т. пл. 77—83° (XVI) и β-[3-метокси-4(2′-метокси-5′-карбометоксиметилфенокси) фенил] этиламид муравьиной кислоты, т. пл. 132—138 (XVII).

Б



По второму варианту схемы Б мы осуществили синтезы диметиловых эфиров разомкнутого курарина (XV, R′ — CH_3, R‴ — H) и диметиловых эфиров тубокурариниодида (II, X — I) следующим путем:



Конденсация 3-метокси-4-бензилоксифенилэтиламина, т. кип. 182—184° при 2 мм (V, R — $CH_2C_6H_5$) с метиловым эфиром 4-метоксифенилуксусной кислоты, т. кип. 138—139° при 11 мм (VI, R′ — CH_3), приводит к образованию β-(3-метокси-4-бензилоксифенил)этиламида-4′-метоксифенилуксусной кислоты, т. пл. 114—115° (IX, R — $CH_2C_6H_5$; R′ — CH_3). Последний при действии хлорокиси фосфора был циклизован в 1-(4′-метоксибензил)-6-метокси-7-бензилокси-3, 4-дигидроизохинолин, т. пл. хлоргидрата 200—201° (разложение) (X, R — $CH_2C_6H_5$; R′ — CH_3). Иодметилат

(т. пл. 167—167,5°) этого основания был переведен в хлорметилат, который при восстановлении над платиновым катализатором переходит в хлоргидрат N-метил-1-(4′-метоксибензил)-6-метокси-7-бензилокси-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолина. Последний при восстановлении над палладиевой чернью отщепляет бензильную группу и дает хлоргидрат соответствующего оксисоединения, т. пл. 160—169° (разложение) (XI, R′ — CH_3). Полученное основание — N-метил-1(4′-метоксибензил)-6-метокси-7-окси-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин (XI, R′ — CH_3) при конденсации с метиловым эфиром 3-бром-4-метоксифенилуксусной кислоты, т. кип. 163—164° при 6 мм (VII), образует N-метил-1-(4′-метоксибензил)-6-метокси-7-(2″-метокси-5″-карбометоксиметилфенокси)-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин. Т. пл. хлодгидрата 138—142° (XII, R′ — CH_3), который конденсируют с 3, 4-диметоксифенилэтиламином, т. кип. 119—120° при 3 мм (VIII, R‴ — H, R — CH_3). Продукт конденсации — N-метил-1-(4′-метоксибензил)-6-метокси-7-{2″-метокси-5″-[N‴-(3‴, 4‴-диметоксифенилэтил) карбамидометил]фенокси}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин в присутствии хлорокиси фосфора был циклизован в N-метил-1-(4′-метоксибензил)-6-метокси-7-{2″-метокси-5″-[6‴, 7‴-диметокси-3‴, 4‴-дигидроизохинолил-1″-метил]фенокси}-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин, т. пл. дихлоргидрата 86—92°. При последующем восстановлении над платиновым катализатором и метилировании формальдегидом и муравьиной кислотой образуется бисбензилтетрагидроизохинолиновое соединение: N-метил-1-(4′-метоксибензил)-6-метокси-7-{2″-метокси-5″-[6‴, 7‴-диметокси-N‴-метил-1‴, 2‴, 3‴, 4‴-тетрагидроизохинолил-1‴] метилфенокси -1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин, т. пл. дихлоргидрата 96—99° (смокает при 84°) (XIV, R′ — CH_3; R‴ — H), являющееся диметиловым эфиром разомкнутого алкалоида курина. Действием иодистого метила битретичное основание (XIV) было переведено в бичетвертичную аммониевую соль (XV), являющуюся диметиловым эфиром разомкнутого алкалоида курарина, т. пл. 79—80°. Наличие в соединении (XIV) двух асимметрических углеродных атомов (C_1 и $C_{1'''}$ в бисбензилтетрагидроизохинолиновых системах) обусловливает возможность существования двух диастереоизомерных форм этого вещества. Действительно, нами была получена смесь веществ с т. пл. 84—97°, из которой была выделена преобладающая рацемическая форма с. т. пл. 96—99°. Из этого рацемата и была получена соответствующая четвертичная соль (XV).

По этой же принципиальной схеме был осуществлен синтез диметилового эфира тубокурариниодида через следующие промежуточные соединения: β-(3-метокси-4-оксифенил)этиламид-4-бензилоксифенилуксусной кислоты, т. пл. 111—113; β-(3-метокси-4-(2″-метокси-5″-карбометоксиметилфенокси)-фенил]этиламид-4′-бензилоксифенилуксусной кислоты, т. пл. 82—85°; β-(3-метокси-4-окси-5-бромфенил)этиламин, т. пл. 172—173,5°; β-(3-метокси-4{2″-метокси-5″ - [β-(3‴-метокси-4‴-окси-5‴-бромфенил)-этилкарбамидометил]-феноксиь фенил)этиламид-4′-бензилоксифенилуксусной кислоты, т. пл. 94—97°, и его метиловый эфир, т. пл. 78—80°; 1-(4′-бензилоксибензил)-6-метокси-7[2″-метокси-5″-(6‴-,7‴-диметокси-8‴-бром-3‴, 4‴-дигидроизохинолил-1‴)метилфенокси]-3,4-дигидроизохинолина, т. пл. дихлоргидрата 193—195°, и 4′-оксисоединения, т. пл. 145—150°, стекает при 180—196°, твердеет и вновь плавится.

Диметиловый эфир 1, 2, 1‴, 2‴-тетрадегидро-N, N‴-деметил-хондодендрина, т. пл. 96—101°. Дииодметилат диметилового эфира 1, 2, 1‴, 2‴-тетрадегидро-N, N‴-деметилхондодендрина, т. пл. 110—115°, был переведен в дихлорметилат диметилового эфира 1, 2, 1‴, 2‴-тетрадегидро-N, N‴-деметилхондодендрина, т. пл. 88—90°, который гидрированием над платиновым, а также никелевым катализатором превращен в дихлоргидрат диметилового эфира хондодендрина. Основание этого битретичного циклического эфира (III) действием иодистого метила было переведено в бичетвертичную аммониевую соль, светложелтое вещество, представ-

ляющее собой смесь диастереоизомерных форм, из которой были выделены соли с т. пл. 131—135° и 223—228°. Ультрафиолетовый спектр этой соли оказался идентичным спектру диметилового эфира тубокурариниодида (II, X—I).

В выполнении данной работы принимали участие И. Н. Горбачева, Е. Н. Цветков, М. С. Байнова, Л. П. Варнакова, А. А. Черкасова, А. А. Дудинская, В. Т. Самоловова, Л. В. Сомова и М. Н. Черноусова.

Московский институт
тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова

Поступило
21 VI 1954