

ZC 406280

13/12

THE BRITISH LIBRARY LENDING DIVISION
INTERNATIONAL PHOTOCOPY SERVICE

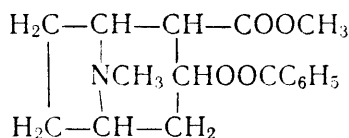
Title of book or periodical ХИМИЯ И ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ			
Year (1958)	Volume №, 2	Part	Pages required 75-81
Author and/or title of article Ф.И. БАЗИЛТЕВСКАЯ et al			
Source of reference С.А.			

Г. И. БАЗИЛЕВСКАЯ, М. С. БАЙНОВА, Д. В. ГУРА,
К. М. ДЮМАЕВ, Н. А. ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ.

СИНТЕЗ АЛКАЛОИДА КОКАИНА

(МОСКОВСКИЙ ИНСТИТУТ ТОНКОЙ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ)

Алкалоид кокаин [1] широко применяется в медицине как местно-анестезирующее средство в хирургии, офтальмологии и ото-рино-ларингологии. Он добывается из листьев кустарника *Erythroxylon Coca*, растущего в Ю. Америке (Перу, Чили), Африке, Австралии, а также на Яве и других островах Индийского океана. В СССР кокаин импортируется. Кокаин представляет собой 2-карбометокси-3-бензоилокситропан [2]:

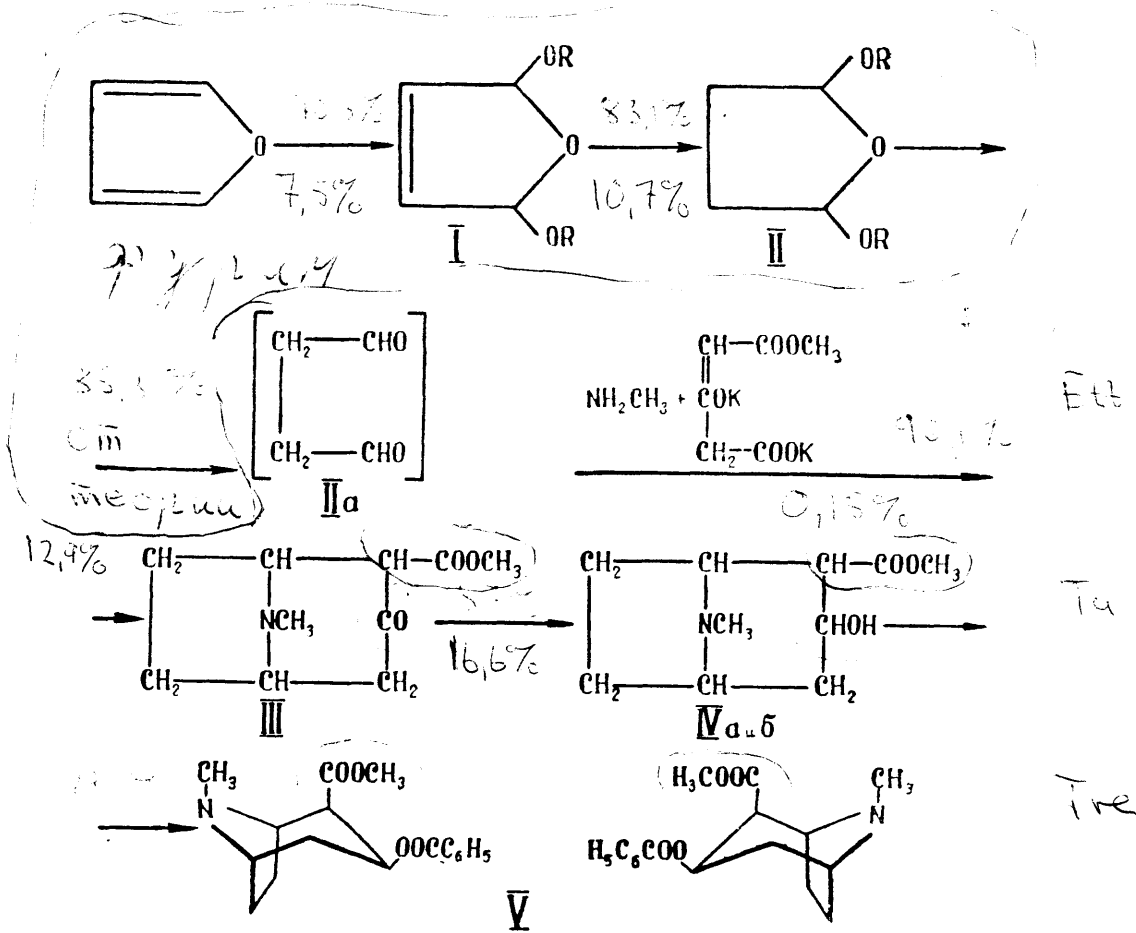


В соответствии со структурной теорией для кокаина возможны четыре рацемические стереоизомерные формы (рацемический кокаин [3], рацемический псевдококаин [4], рацемический аллококаин [5], рацемический аллопсевдококаин [5, 6]) и соответствующее число оптически-деятельных соединений.

Для получения кокаинов в литературе был предложен ряд синтезов: исходя из лимонной кислоты [3], из янтарного диальдегида [3, 7], из γ -бромкротонного эфира [7, 8], из тропинона [9, 10] и из бензола [11]. Однако ни один из них не нашел практического применения.

В настоящей статье описывается синтез кокаина, осуществленный по схеме: (см. стр. 76).

Фуран действием спиртового раствора хлора или брома превращают в 2,5-диалкокси-2,5-дигидрофуран (I, R=C₂H₅ или CH₃), который далее восстанавливают в 2,5-диалкокситетрагидрофуран (II). Омыление его приводит к янтарному диальдегиду (IIa), который не выделяют в индивидуальном состоянии, так как это связано с потерей около 2/3 вещества, а вводят непосредственно в конденсацию [3, 7, 12] с метиламином и дикалиевой солью монометилового эфира ацетондикарбоновой кислоты. По образованию практически не растворимого в воде рейнеката определяют содержание в реакционной смеси метилового эфира тропан-3-он-2-карбоновой кислоты (III). Это позволило выяснить оптимальные условия конденсации, а именно проведение ее в присутствии цитратного или ацетатного буфера и необходимую продолжительность процесса: 4 часа при 29—31°. При применении фосфатного буфера или в отсутствие буфера реакция протекает с более низким выходом. При начале реакции pH среды не должна превышать 7, а далее поддерживается в интервале 5—10.



Наиболее сложной стадией синтеза является восстановление метилового эфира тропан-3-он-2-карбоновой кислоты (III), приводящее к смеси стереоизомерных эфиров тропан-3-ол-2-карбоновых кислот (IV). С целью стереонаправленного проведения восстановления тропанонкарбонового эфира (III) в метиловый эфир рацемического экгонина (IVa) нами был изучен ряд методов: каталитическое гидрирование в присутствии палладия, окиси платины или скелетного никелевого катализатора, электрохимическое восстановление на свинцовых электродах в щелочной или кислой средах и восстановление амальгамой натрия, полученной электролитически без выделения ее. Наилучшие результаты, давшие наибольший процент метилового эфира рацемического экгонина (IVa), были достигнуты в последнем случае. Причем при этом способе восстановления можно использовать как чистый III, так и непосредственно реакционную массу после конденсации янтарного диальдегида с метиламином и дикалиевой солью монометилового эфира ацетондикарбоновой кислоты. Раствор тропанонкарбонового эфира (III), полученный в результате конденсации и доведения до кислой реакции, подвергается восстановлению приготовленной [13] электролитической путем амальгамой натрия. Из маслянистой смеси метиловых эфиров тропан-3-ол-2-карбоновых кислот (IV a и б), полученной после восстановления III,

при ок.
дозког
канна.
хлорис
Фа
ском и
вым с
гидрата
193—19
(т. пл.
рующим
вому (г
чем при
привели
менять
внию
хлоргид
родному

1. 2.

К о:
сухого э
нии в те
раствор
за тем,
выдержк
пропуска
вения ок
фильтро
гоняют.
 n_D^{20} 1,43

2,5 д
разницей
ход: 71%
выч. 32,

2. 2.

47,5
ругут в
натной т
го перем
По с
тализато

при охлаждении выкристаллизовывается метиловый эфир рац. псевдоэгонина (IVб), которой используют для приготовления псевдококаина. Жидкий эфир рац. эгонина (IVа) очищают превращением в хлористоводородную соль и бензоилируют в рацемический кокаин (V).

Фармакологические испытания, проведенные в Минском медицинском институте проф. К. С. Шадурским и аспирантом Н. А. Искаревым с синтезированными нами образцами: рац. кокаина (т. пл. хлоргидрата 186—187°), левого (природного) кокаина (т. пл. хлоргидрата 193—194°), правого кокаина (константы те же), рац. псевдококаина (т. пл. хлоргидрата 205—206°) — показали, что по местноанестезирующим свойствам (на роговице кролика) рац. кокаин не уступает левому (природному) кокаину, обладая при этом меньшей токсичностью, чем природный кокаин. Исследования Шадурского и Искарева [14] привели к выводу, что в ряде случаев является целесообразным применять хлористоводородный рац. кокаин, не подвергая его расщеплению на антиподы тем более, что по своим физическим свойствам хлоргидрат рац. кокаина близок к хлористоводородному левому (природному) кокаину и удовлетворяет всем требованиям к нему.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1. 2,5-диэтокси-2,5-дигидрофуран (I).

К охлажденной до -35° смеси 32,2 г (0,472 г-мол) фурана, 95 мл сухого эфира и 145 мл безводного этилового спирта при перемешивании в течение часа прибавляют по каплям охлажденный до -35° раствор 24,2 мл (0,472 г-мол) брома в 335 мл этилового спирта, следя за тем, чтобы температура не превышала -25° . После 30-минутной выдержки при данных температурных условиях в реакционную массу пропускают сухой аммиак до pH6, перемешивают при -5° до исчезновения окраски и снова вводят аммиак до pH8. Выпавший осадок отфильтровывают. Остаток после удаления растворителей в вакууме перегоняют. Выход 52,6 г (70,3%). Т. кип. $39-41^{\circ}$ при 3 мм; d_4^{20} 1,0017; n_D^{20} 1,4310; MR_D 40,86; выч. 41, 40.

Найдено %: С—60,71; 60,92; Н—8,73; 8,69.

$C_8H_{14}O_3F$. Вычислено %: С—60,73; Н—8,92.

2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран получен аналогично с той лишь разницей, что реакция проведена в отсутствие диэтилового эфира. Выход: 71%. Т. кип. $69,74^{\circ}$ при 17 мм; d_4^{20} 1,0730; n_D^{20} 1,4352; MR_D 31,56; выч. 32,17.

Найдено %: С—55,32; 55,26; Н—7,58; 7,61.

$C_8H_{10}O_3F$. Вычислено %: С—55,37; Н—7,74.

2. 2,5-диэтокситетрагидрофуран (II).

47,5 г (0,3 г-мол) 2,5-диметокси-2,5-дигидрофурана (I) гидрируют в присутствии 5 г скелетного никелевого катализатора при комнатной температуре и атмосферном давлении в условиях механического перемешивания.

По окончании поглощения 7,2 л водорода в течение 2—3 часов катализатор отфильтровывают и промывают 15 мл безводного этилового

спирта. Остаток после отгонки растворителя, перегоняют. Выход 40,1 г (83,4%). Т. кип. 76—78° при 20 мм; d_4^{20} 0,9630;

n_D^{20} 1,1193; MR_D 42,02; выч. 41,87.

Найдено %: С—59,83; 59,94; Н—10,05; 10,07.

$C_8H_{16}O_3$. Вычислено %: С—59,97; Н—10,06.

2,5-диметокситетрагидрофуран получен аналогично. Выход 85,5%.

Т. кип. 52—54° при 22 мм; d_4^{20} 1,0230; n_D^{20} 1,4178; MR_D 32,55; выч. 32,63.

Найдено %: С—54,24; 54,50; Н—9,50; 9,22.

$C_8H_{12}O_3$. Вычислено %: С—54,53; Н—9,15.

Янтарный диальдегид (IIa), полученный омылением II соляной кислотой, применяется, минуя стадию выделения, для конденсации с метиламином и дикалиевой солью монометилового эфира ацетондикарбоновой кислоты. Количество полученного свободного диальдегида IIa, составляющее 85,3% от теории, определено с помощью 2,4-динитрофенилгидразона. Т. пл. 256—258° (с разлож.).

Найдено %: N—24,94; 24,85.

$C_{15}H_{14}O_5N_8$. Вычислено %: N—25,11.

3. Дикалиевая соль монометилового эфира ацетондикарбоновой кислоты.

В охлажденную до -5° смесь 360 г 50%-ного водного раствора едкого кали (3,16 г-мол) и 138 мл метилового спирта при энергичном перемешивании приливают 70,5 г (0,404 г-мол) диметилового эфира ацетондикарбоновой кислоты. При этом температура реакционной массы самопроизвольно повышается до 15° . Затем удаляют охлаждение и в течение 30 минут температуру доводят до 25° . После десятиминутной выдержки в данных условиях полученную смесь снова охлаждают до 0° и добавляют 65 мл эфира. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают охлажденными до 0° 65 мл метилового спирта и 150 мл эфира и сушат в вакуумэксикаторе. Выход: 86,2 г (90,1%).

На титрование 0,1 г полученного вещества в присутствии метилоранжа расходуется 5,35 мл 0,1N соляной кислоты. После 30-минутного кипячения для нейтрализации взятой навески требуется еще 3,21 мл кислоты; всего — 8,56 мл. В расчете на дикалиевую соль монометилового эфира ацетондикарбоновой кислоты ($C_6H_9O_5K_2$) необходимо 8,47 мл 0,1N соляной кислоты.

4. Метилловый эфир тропан-3-он-2-карбоновой кислоты (III)

К 322 мл 1N соляной кислоты, нагретой до 80° , прибавляют 41,1 г (0,257 г-мол) 2,5 диэтокситетрагидрофурана (II) и перемешивают в течение 20 минут, после чего быстро охлаждают до 10° . К образовавшемуся раствору янтарного диальдегида IIa последовательно прибавляют 211 мл 1N соляной кислоты, 98,2 г (0,418 г-мол) дикалиевой соли монометилового эфира ацетондикарбоновой кислоты, 26,4 г ацетата натрия или 271 мл 12%-ного водного раствора цитрата натрия и 28,2 г (0,418 г-мол) хлоргидрата метиламина. Контроль за ходом образования метилового эфира тропан-3-он-2-карбоновой кислоты (III) проводят весовым способом, определяя его в виде рейнеката. С этой целью 2 мл реакционной пробы смешивают с 25 мл 1%-ного водного раствора соли Рейнеке $NH_4[Cr(CNS)_4(NH_3)_2] \cdot H_2O$ подкисляют соляной кислотой (n_D^{20} 1,19) и доводят объем до 50 мл дистиллированной водой. Выпав-

метилловый эфир

360g Vollen Lösung

ший ос
шат в
На
С₁
Ре
Затем
страгир
После
ка вык
боново
2,88 г.
(II) Т.
На
С₁
Хлорги
На
С₁
Гидрат
На
С₁
5. М
28,
кислоты
ют до
новлен
предела
лой (р
замети
гут бы
ется ок
переста
ное окр
По
вышаю
по 250
раствор
из кото
лении
ется ер
(IVa н
мешив
ший м
(20,4%
Н
Хлорги
К
делени
смолис
с акти
чают 1

ший осадок, спустя 60 мин, отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакуумэксикаторе. Т. пл. 156—158° (с разлож.).

Найдено %: N—18,93; 18,80.

$C_{14}H_{22}O_3N_7S_4Cr$. Вычислено %: N—18,99.

Реакционную массу перемешивают в течение 4 часов при 29—31°. Затем при охлаждении до 10° насыщают 410 г поташа, после чего экстрагируют хлороформом (четыре 15-минутных перемешивания с 75 мл). После удаления растворителя в вакууме темного маслообразного остатка выкристаллизовывается 25,96 г метилового эфира тропан-3-он-2-карбоновой кислоты (III). Из маточника дополнительно получают еще 2,88 г. Выход 28,84 г (57%), считая на 2,5-диэтокситетрагидрофуран (II) Т. пл. 105—107° (из метилового спирта); т. кип 85—86° при 0,2 мм.

Найдено %: C—61,15; 60,98; H—7,44; 7,65; N—7,10; 6,95;

$C_{10}H_{15}O_3N$. Вычислено %: C—60,87; H—7,66; N—7,09.

Хлоргидрат (из метилового спирта). Т. пл. 172—173°.

Найдено %: C—51,58; 51,39; H—7,06; 6,70; N—6,17; 6,01.

$C_{10}H_{15}O_3NCl$. Вычислено %: C—51,39; H—6,9; N—5,99.

Гидрат. Т. пл. 97—100°.

Найдено %: N—5,91; 5,82.

$C_{10}H_{15}O_3N \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$. Вычислено %: N—5,78.

5. Метилловые эфиры рацемического экгонина (IV а) и рацемического псевдоэкгонина (IVб).

28,34 г (0,144 г-мол) метилового эфира тропан-3-он-2-карбоновой кислоты (III) растворяют в 170 мл 10%-ной серной кислоты, охлаждают до -5° и приливают к 3,63 кг 1,5%-ной амальгамы натрия. Восстановление проводят при энергичном перемешивании и температуре в пределах -2—+2°. Реакцию раствора поддерживают все время кислотой (рН 3—3,5) путем прибавления 30%-ной серной кислоты. Следует заметить, что при использовании, вместо серной, соляной кислоты могут быть получены аналогичные результаты. Восстановление продолжается около полутора часов до тех пор, пока 3 капли реакционной массы перестанут давать с 10%-ным водным раствором хлорного железа красное окрашивание.

По отделении от ртути раствор насыщают при температуре, не превышающей 15°, 235 г поташа и извлекают хлороформом (5 раз по 250 мл). Экстракт сушат серноокислым натрием. После отгонки растворителя получают 26,5 г вещества в виде маслянистой жидкости, из которой при длительном стоянии (5—7 дней при 0°) или по прибавлении затравки метилового эфира рац. псевдоэкгонина (IV б) наблюдается его кристаллизация. Для разделения изомерных эфиров экгонина (IVа и IVб) заполненную кристаллами маслянистую жидкость перемешивают с равным объемом сухого эфира и отфильтровывают выпавший метиловый эфир рац. псевдоэкгонина (IVб). Выход 5,86 г (20,4%). Т. пл. 128,5—130,5° (из уксусноэтилового эфира).

Найдено %: C—60,42; 60,37; H—8,42; 8,46; N—6,99; 7,02.

$C_{10}H_{17}O_3N$. Вычислено %: C—60,28; H—8,59; N—7,02.

Хлоргидрат. Т. пл. 211—213°.

К фильтрату добавляют сухой эфир (250 мл) до прекращения выделения аморфного осадка, который на воздухе быстро расплывается в смолистую массу (0,2 г), а фильтрат перемешивают в течение 30 мин с активированным углем. После отгонки растворителя в вакууме получают 17,2 г жидкого вещества светло-бурого цвета, которое растворяют

в равном объеме (17 мл) метилового спирта и добавляют 10%-ный раствор хлористого водорода в сухом эфире до кислой реакции (конго). При этом происходит разогревание и образование двух слоев. Затем эфир отгоняют в вакууме до момента исчезновения расслаивания. Остаток, представляющий собой хлоргидрат метилового эфира рац. экгонина (IV a), при стоянии в течение 2 суток при 0° закристаллизовывается. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают охлажденной до 0° смесью равных объемов метилового спирта и сухого эфира. После перекристаллизации из метилового спирта (0,75 веса), промывки малым количеством смеси метанола и эфира (1:1) и затем сухого эфира получают чистую хлористоводородную соль метилового эфира рац. экгонина (IV a) в виде бесцветных игольчатых кристаллов. Выход: 8,3 г (24,3%). Т. пл. 194—195°.

Найдено %: С — 50,97; 50,96; Н — 7,38; 7,87; N — 5,64.

$C_{10}H_{18}O_3NCl$. Вычислено %: С — 50,95; Н — 7,69; N — 5,94.

Концентрацией маточных растворов до половины первоначального объема, прибавлением сухого эфира до не исчезающей мути и перекристаллизацией выпавшего хлоргидрата дополнительно выделяют 1,55 г.

Таким образом, общий выход 9,85 г (29,1%).

Получение хлоргидрата метилового эфира рац. экгонина (IV a) можно проводить и другим методом, применяя выделение основания метилового эфира рац. экгонина посредством перегонки в вакууме. Т. кип. 115—117° при 1 мм. Бесцветная, подвижная маслянистая жидкость с характерным слабым запахом. Она дает в метанольном растворе с эфирным хлористым водородом бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в воде и горячем спирте, хуже — в холодном спирте и нерастворимые в эфире. Т. пл. 196,5—197,5°.

6. Рацемический кокаин (основание).

9,35 г (0,0396 г-мол) хлоргидрата метилового эфира экгонина (IV a) с т. пл. 194—195° нагревают в течение 10 часов на кипящей водяной бане с 18,7 г (0,13 г-мол) хлористого бензоила. При этом хлоргидрат постепенно переходит в раствор и получающуюся слегка бурю, прозрачную жидкость выливают в 250 мл сухого эфира. При растирании образовавшаяся вязкая масса постепенно превращается в рассыпчатый порошок, который растворяют в 85 мл ледяной воды и нейтрализуют 20%-ным водным раствором аммиака (реакция на универсальный индикатор). Выпадает быстро кристаллизующееся масло. Рац. кокаин отфильтровывают, промывают 12 мл ледяной воды и сушат в эксикаторе над хлористым кальцием. Выход рац. кокаина: 6,81 (56,6%). Т. пл. 80—81° (из эфира).

В аммиачных растворах после выделения основания рац. кокаина содержится еще значительная часть вещества. Поэтому эти маточные растворы были подвергнуты переработке. С учетом выделенного обратно хлоргидрата метилового эфира рац. экгонина (IV a) выход основания рац. кокаина достигает 84%.

Найдено %: С — 67,42; 67,51; Н — 6,69; 6,89; N — 4,70; 4,52.

$C_{17}H_{21}O_4N$. Вычислено %: С — 67,26; Н — 6,98, N — 4,62.

7. Кокаин рацемический хлористоводородный

Хлоргидрат рац. кокаина получают при точной нейтрализации раствора основания в 7-кратном количестве эфира спиртовым раствором хлористого водорода и последующим промыванием выпавших кристал-

лов смесью с
чатые криста
0,5 части вод
вкус, вызыва
Т. пл. 186—1

Найдено
 $C_{17}H_{22}O_4$

1. Разраб
канн.

2. Изучен
аминном и дн
вой кислоты

3. Предл
реакционной
ты по образо

4. Осуше
эфира тропан
нина.

1. A. Nie

2. R. Wil

E. Har

G. Fod

S. P. F

3. R. Wil

(1923).

4. R. Wil

5. S. P. F

6. K. Zei

7. Г. И. Б

маев.

мин, 23,

8. P. Kar

9. R. Wil

326, 42

10. M. H.

АН

11. С. Gru

12. R. Rob

C. Sch

L. R. b

G. Ga

13. B. M.

6

14. Н. А.

лекарств

лов смесью спирта и эфира (1 : 3) и затем эфиром. Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, растворим в 0,5 части воды, в 2,6 частях спирта. Водный раствор имеет горький вкус, вызывающий на языке чувство онемения, направлен на лакмус. Т. пл. 186—187°.

Найдено %: Cl — 10,66; 10,56.

C₁₇H₂₂O₄NCl: Вычислено %: N — 10,44.

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод синтеза хлористоводородной соли рац. кокаина.

2. Изучены условия конденсации янтарного диальдегида с метиламином и калиевой солью монометилового эфира ацетондикарбоновой кислоты в метиловый эфир тропан-3-он-2-карбоновой кислоты.

3. Предложен метод количественного определения содержания в реакционной смеси метилового эфира тропан-3-он-2-карбоновой кислоты по образованию не растворимого в воде рейнеката.

4. Осуществлено стереонаправленное восстановление метилового эфира тропан-3-он-2-карбоновой кислоты в метиловый эфир рац. эконоина.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Niemann. Liebigs. Ann. Chem., **114**, 213 (1860).
2. R. Willstätter. Ber., **31**, 1549, 2499 (1898).
E. Hardegger, H. Ott. Helv. chim. acta, **38**, 312 (1955).
G. Fodor, O. Kovacs. J. Chem. Soc., 724 (1953).
S. P. Findlay. J. Amer. Chem. Soc., **75**, 4624 (1953); **76**, 2855 (1954).
3. R. Willstätter, O. Wolfes, H. Mäder. Liebigs. Ann. Chem., **434**, 111 (1923).
4. R. Willstätter. Liebigs. Ann. Chem., **422**, 15 (1919).
5. S. P. Findlay. J. Org. Chem., **21**, 711 (1956).
6. K. Zeile, W. Schulz. Chem. Ber., **89**, 678 (1956).
7. Г. И. Базилевская, Д. В. Гура, М. С. Байнова, К. М. Дюмаев, И. К. Сарычева, Н. А. Преображенский. Ж. общей химии, **28**, 1097 (1958).
8. P. Karrer, H. Alagil. Helv. chim. acta, **30**, 1776 (1947).
9. R. Willstätter, A. Bode. Ber., **34**, 1457 (1901). Liebigs. Ann. Chem. **326**, 42 (1902).
10. М. Н. Шукина, Р. А. Лапина, Н. А. Преображенский. Изв. АН СССР, 997 (1936); Ber., **69**, 1615 (1936).
11. C. Grundmann, G. Ottmann. Liebigs. Ann. Chem., **605**, 24 (1957).
12. R. Robinson. J. Chem. Soc., **111**, 766 (1917).
C. Schöpf, G. Lehmann. Liebigs. Ann. Chem., **518**, 1 (1935).
L. R. Keagle, W. H. Hartung. J. Amer. Chem. Soc., **68**, 1608 (1946).
G. Gal, J. Simonji, G. Tokar. Magyar kem. Folyoirat. **61**, 74 (1955).
13. В. М. Березовский, Ю. П. Соболев. Тр. Всес. н.-и. витамин. ин-та, **6** (1958).
14. Н. А. Искарев. Сб. научн. работ Минск. мед. ин-та, **18**, 386 (1957).

Кафедра технологии
лекарственных и душистых веществ.

Поступила в редакцию
9 октября 1957 г.